

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION– DEFINITIONS	6
MATERIEL ET METHODES	9
1 /Type d'étude	10
2/ Critères d'inclusion.....	10
3/ Recueil des données	10
4/ Eléments analysés	10
5/ L 'analyse statistique	11
RESULTATS	12
A- Données épidémiologiques.....	13
B- Les antécédents	15
C- Profil gynéco–obstétrical	17
D- Les critères diagnostiques utilisés	19
E- Stadification et score pronostic	22
F- La prise en charge thérapeutique: Modalités et réponse au traitement	22
1– Modalités.....	22
2– Réponse au traitement	30
G- La surveillance	32
H- Fertilité Post–TTG	33
DISCUSSION	35
I- Epidémiologie et Facteurs de risque	36
II– Diagnostic positif	43
A– Les manifestations cliniques.....	43
B– Le diagnostic de la tumeur trophoblastique gestationnelle.....	44
1 – Diagnostic histologique.....	45

2- Critères diagnostiques.	49
III- Délai entre la grossesse causale et la survenue de TTG	52
IV- Bilan d'extension	52
V- Cas métastatiques	60
VI- Classification et score pronostic	61
VII- La prise en charge thérapeutique d'une TTG	65
1- Les objectifs du traitement	65
2- Les moyens thérapeutiques	65
2-1- Chimiothérapie	65
2-2- Gestion de toxicité et soins de support.....	80
2-3- Chirurgie	85
2-4- Embolisation	86
2-5- Radiothérapie.....	87
3- La notion de la régression spontanée	88
4- Le cas particulier de la tumeur du site d'implantation placentaire	89
VIII- Surveillance	90
IX- Pronostic	92
X- Fertilité et devenir obstétrical	93
Conclusion	95
Résumés.....	97
Annexe.....	102
Bibliographie	111

LISTE DES ABREVIATIONS

ACT-D	: Actinomycine D
CC	: Choriocarcinome
CGCO	: Collège Royal Des Gynécologues Obstétriciens En Angleterre
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CNGOF	: Collège National Français De Gynécologie Obstétrique
EMA-CO	: Etoposide, Le Méthotrexate Et L'actinomycine D, Cyclophosphamide Et Vincristine.
EMA-EP	: Etoposide, Méthotrexate, Actinomycine D Et Cisplatine.
ESMO	: European Society of Medical Oncology
FIGO	: Fédération Internationale De Gynécologie Et d'Obstétrique.
HAS	: Haute Autorité De Santé
HCG	: Hormone Chorionique Gonadotrope.
IC	: Intervalle De Confiance
IGCS	: Société Internationale Des Cancers Gynécologiques
IM	: La voie Intra-Musculaire
INCa	: Institut National Du Cancer
IRM	: Imagerie Par Résonance Magnétique
ISSTD	: Le Comité De La Société Internationale D'études Des Maladies Trophoblastiques
IV	: La voie Intra-Veineuse
IVG	: Interruption Volontaire De Grossesse
MH	: Môle Hydatiforme
MHC	: Môle Hydatiforme complète

MHP	: Môle hydatiforme partielle
MTG	: Maladies Trophoblastiques Gestationnelles
MTX	: Méthotrexate
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
SOGC	: Société d'obstétrique et de gynécologie du Canada
TCK	: Temps de céphaline Kaolin
TDM	: Tomodensitométrie
TP	: Temps de prothrombine
TSIP	: Tumeur du site d'insertion placentaire
TTE	: Tumeurs trophoblastiques Epithéloïdes
TTG	: Tumeurs trophoblastiques gestationnelles
βHCG	: Portion libre β de L'hormone choriogonadotrophique

INTRODUCTION- GENERALITES

– INTRODUCTION :

Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) regroupent plusieurs entités distinctes, et comportent :

- Une maladie bénigne : la môle hydatiforme (MH),
- Et des maladies malignes : les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG); comprenant **la môle invasive, le choriocarcinome, la maladie du site d'insertion placentaire, et la tumeur trophoblastique épithélioïde.**

Les **TTG** constituent une affection rare, et leur incidence est de 1 pour 1000 naissances vivantes en Europe et est de 1 pour 1500 aux Etas-Unis.[1]

Mais leur fort potentiel métastatique, et le fait qu'elles pourraient être mortelles en l'absence de traitement, font des TTG une urgence diagnostique et thérapeutique.

Ces tumeurs sont très chimio-sensibles, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire et afin d'apporter aux patientes un maximum de chance de guérison, un bilan initial et l'établissement de scores pronostiques permettent de préciser les indications thérapeutiques.

A travers notre étude, réalisée au sein de service d'oncologie médicale de CHU de Fès, on va rapporter les résultats en ce qui concerne les données épidémiologiques, cliniques, les modalités thérapeutiques et pronostic, et les confronter aux données de la littérature.

– **GENERALITES :**

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 se définissent par la persistance ou l'élévation d'une sécrétion anormale de l'hormone hCG sérique plusieurs semaines (plus de 6 semaines) après évacuation complète d'une môle.

Le diagnostic d'une TTG post-molaire est retenu d'après la FIGO 2000 sur la base de la cinétique des taux de BhCG et/ou sur le diagnostic histologique de choriocarcinome. Tant dis que le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile et est évoqué devant l'association :

- 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.

Sur le plan histologique : Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles peuvent être subdivisées en deux catégories: les lésions avec villosités placentaires (môle invasive) et les lésions sans villosité placentaire (choriocarcinome, tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (TSIP) et tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE)).

MATERIEL ET METHODES

1/Type d'étude :

C'est une étude rétrospective et descriptive d'une série de 29 cas de TTG traités au service d'Oncologie médicale de CHU Hassan II de Fès, pendant la période entre Janvier 2010 et Décembre 2016.

2/ Critères d'inclusion :

Toutes les patientes âgées ≥ 18 ans, ayant été diagnostiquées TTG après un suivi de môles hydatiformes, ainsi que celles dont le diagnostic a été porté sur un examen anatomopathologique d'un produit d'aspiration ou de curetage et/ou sur l'examen anatomopathologique de pièces chirurgicales d'hystérectomie totale à visée hémostatique, ou référées d'autres structures hospitalières pour prise en charge spécialisée de TTG au sein de Service d'Oncologie médicale de CHU Hassan II ont été incluses dans notre étude.

Les critères diagnostiques utilisés pour retenir le diagnostic de TTG sont ceux proposés en 2000 par le FIGO Oncology Committee.

3/ Recueil des données :

Notre collecte de données a eu lieu à partir de dossiers d'hospitalisation dans l'archive du service d'Oncologie médicale, et du système informatique Hosix.net de l'Hôpital. Et ce grâce à une fiche d'exploitation préétablie (Annexe).

4/ Eléments analysés :

Notre étude a consisté en une analyse :

- Du profil épidémiologique : âge des patientes, provenance, état matrimonial.
- Du profil gynéco obstétrical : gestité, parité, antécédents notamment d'avortement, contraception.

- Des critères diagnostiques utilisés :
 - Cliniques et biologiques selon les critères de FIGO.
 - Echographique
 - Anatomico-pathologiques
- De la Classification et Score Pronostic.
- Du protocole thérapeutique instauré : Le type de chirurgie et son indication , la chimiothérapie et son protocole en précisant le nombre de cures.
- Des moyens et du rythme de surveillance.
- Du pronostic et de la fertilité post-TTG.

5/ L 'analyse statistique :

Les données recueillies ont été saisies et enregistrées sur le logiciel Excel 2010, puis analysées par le logiciel SPSS version 20, avec 95% intervalle de confiance (IC). Une réponse complète (RC) a été définie par la disparition complète de tous les éléments de preuve de la maladie. La médiane de survie a été mesurée à partir de la date du diagnostic à la date de fin ou dernier suivi, ou à la date de décès.

L'étude a comporté une analyse descriptive avec calcul des fréquences.

RESULTATS

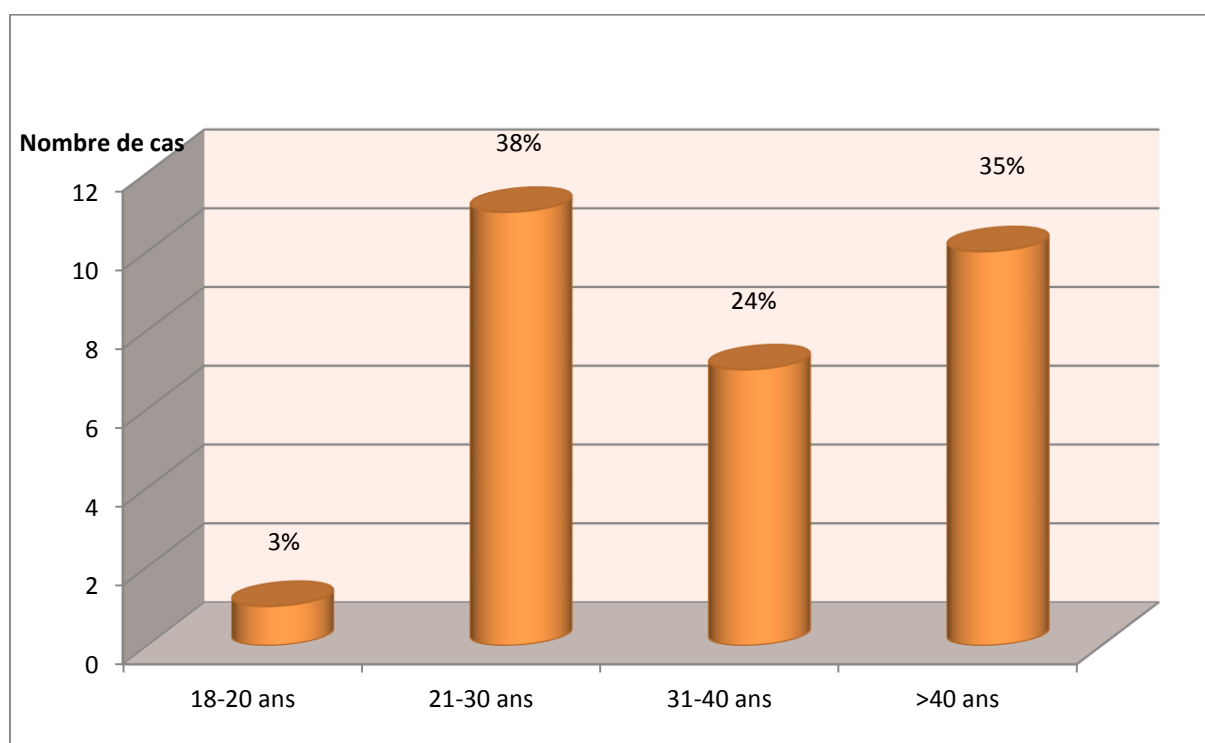
A- Données épidémiologiques :

Durant la période entre Janvier 2010 et Décembre 2016, nous avons admis 29 cas de TTG au service d'oncologie médicale du CHU- Hassan II de Fès.

1- L'âge maternel :

Les femmes âgées entre 21-30 ans et celles âgées de plus de 40 ans étaient les plus concernées par cette pathologie avec une fréquence de 38% et 35% respectivement (Graphique1).

La moyenne d'âge était de 35 ans, avec des extrêmes de 20 et 56 ans.



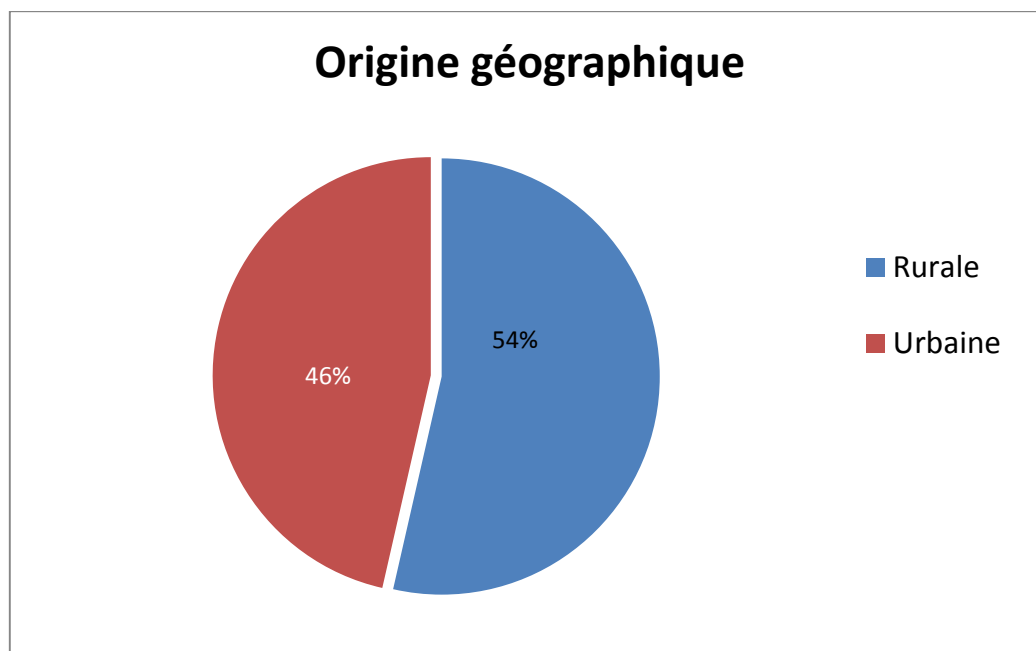
Graphique 1 : La répartition des patientes en fonction de l'âge .

2- L'âge paternel :

Ce paramètre n'a été mentionné sur aucun dossier.

3- Origine géographique :

15 patientes provenaient de régions rurales, et 13 patientes sont d'origine urbaine, soit des fréquences approximatives pour l'origine géographique (Graphique 2).



Graphique 2 : La répartition des patientes selon la provenance.

4- L'état matrimonial :

Toutes nos patientes étaient mariées au moment de leurs admissions au service.

5- La profession :

Toutes les patientes étaient sans profession.

6- Niveau socio-économique :

La majorité de nos patientes étaient de bas niveau socio-économique avec une fréquence de 76%.

7- Le groupage sanguin :

Ce paramètre n'a pas été mentionné sur les dossiers de nos patientes.

B- Les antécédents :

Une patiente avait un antécédent chirurgical de KHP opéré à l'âge de 10 ans, et une deuxième patiente avait une sœur décédée par cancer non documenté, et une troisième qui avait un antécédent de môle hydatiforme aspirée 4 ans avant la survenue de TTG chez elle.

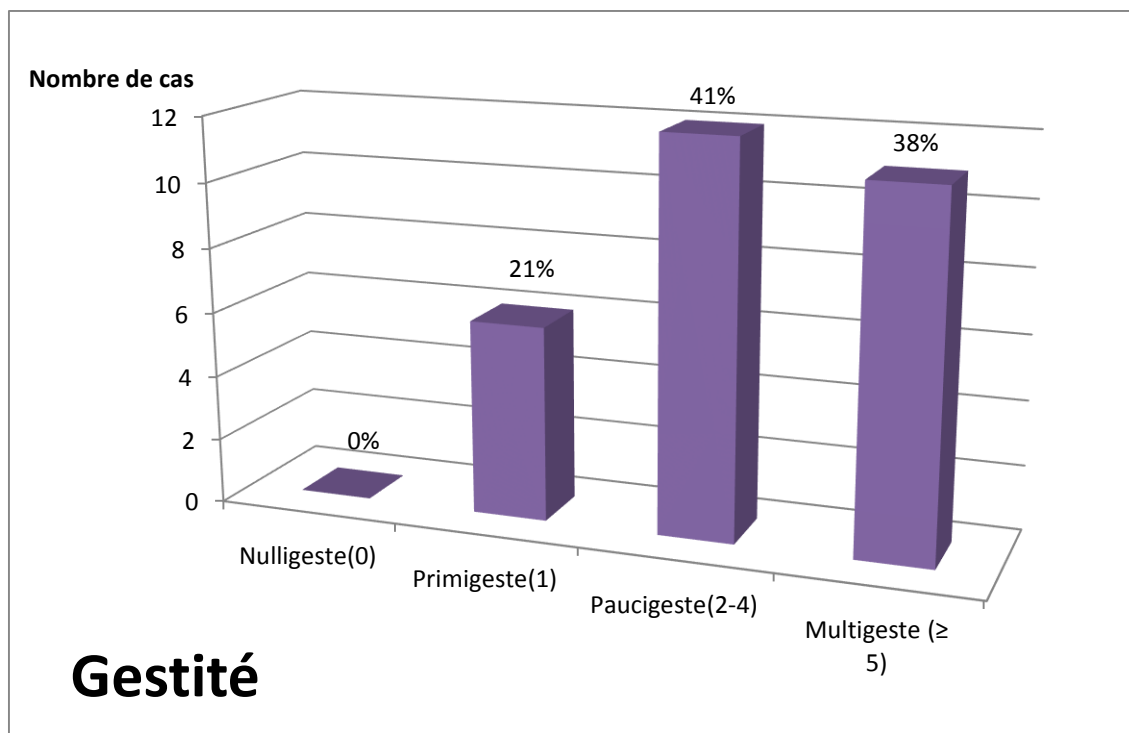
C- Profil gynéco-obstétrical :

a) Les ménarches :

Les ménarches n'ont été mentionnées que pour 2 patientes avec un âge de 12 et 13 ans.

b) Gestité :

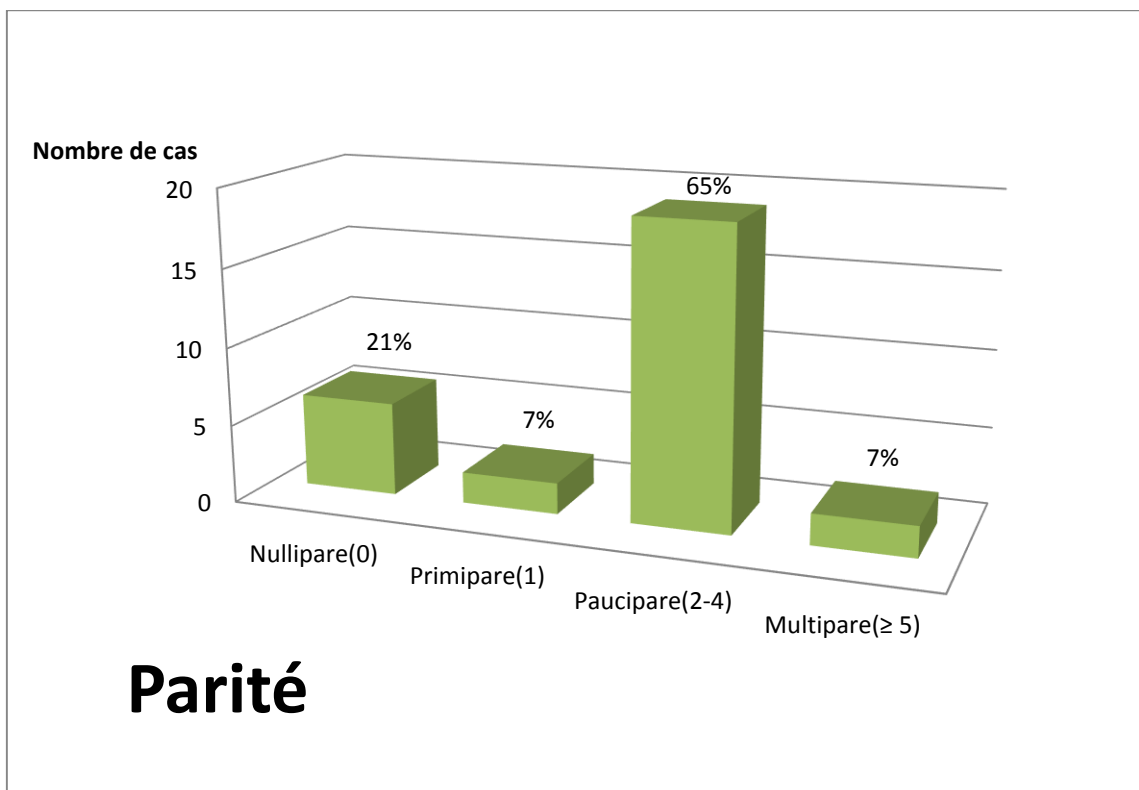
On note un pic de fréquence chez les paucigestes avec une fréquence de 41% des cas, et un 2^{ème} pic approximatif chez les multigestes (38% des cas) (Graphique3).



Graphique 3 : La répartition des patientes en fonction de la gestité.

c) Parité :

Plus que la moitié des patientes étaient paucipares, avec une fréquence de 65% des cas. On note également le même nombre de cas aussi bien pour les primipares que pour les multipares (7 % des cas pour chaque paramètre). Cependant, les nullipares ne sont pas à l'abri de cette pathologie et constituent 21% des cas (Graphique 4).

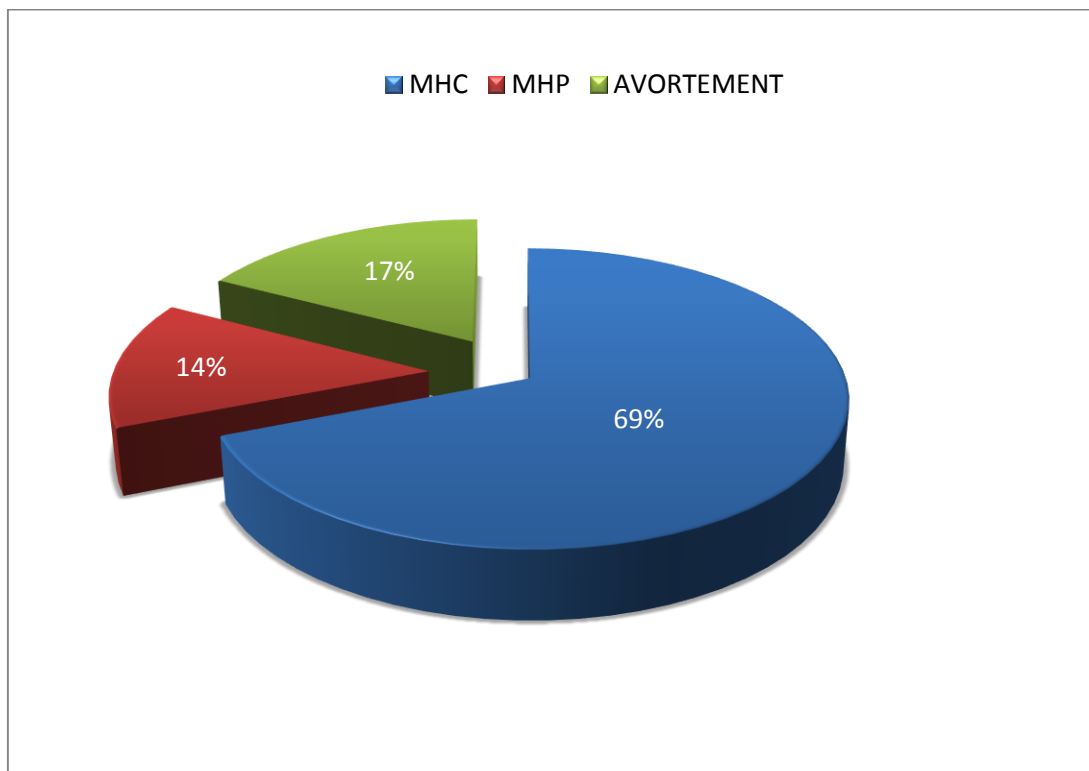


Graphique 4 : La répartition des patientes en fonction de la parité.

d) La grossesse causale :

Durant la période d'étude, 29 cas de TTG ont été enregistrés, avec :

- 20 patientes dans les suites d'une môle complète, soit 69% des cas.
- 4 patientes dans les suites d'une môle partielle, soit 14% des cas.
- 5 patientes suite à un avortement, dont 3 ont été curtés.



Graphique 5 : La répartition des patientes en fonction de la grossesse causale.

e) **Notion de contraception :**

Seules 4 patientes étaient sous contraception orale mais avec mauvaise observance avant la survenue de TTG. La majorité étaient désireuses de grossesse (25 patientes).

D- Les critères diagnostiques utilisés :

1- **La clinique :**

Les métrorragies constituent le signe clinique primordial survenant chez 25 patientes (soit 86.2% des cas), et une douleur et/ou sensibilité pelvienne a été mentionné sur le dossier de 5 patientes (17% des cas).

2- La biologie :

23 patientes ont été diagnostiquées TTG dans les suites d'une môle selon les critères FIGO 2000, dont 20 cas diagnostiqués sur la base de l'existence d'une augmentation (variation inf à 10%) des valeurs de β hCG sur au moins 3 dosages successifs sur une période de 2 semaines (J1, J7, J14). Et 03 cas diagnostiqués par l'existence d'un plateau (variation inf à 10 %) des valeurs de β hCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines.

3- Anatomopathologie :

- On note 6 cas de TTG qui ont été diagnostiqués initialement, sur une preuve anatomopathologique, d'une pièce d'hystérectomie d'hémostase (Tableau 1) ;
Objectivant ainsi :
 - ✓ 5 cas de choriocarcinomes.
 - ✓ 1 seul cas de môle invasive.
- Un cas de TSIP, diagnostiqué initialement à l'extérieur du CHU, sur la base cinétique évolutive anormale des taux de Bhcg après évacuation d'une grossesse molaire, et référée au CHU pour PEC de TTG, entre temps, la patiente avait aggravé sa symptomatologie clinique, faite de métrroragie de grande abondance, et fut transférée aux Urgences de gynécologie-obstétrique CHU Fès, où elle a bénéficié d'une hystérectomie d'hémostase, dont le compte rendu anatomo-pathologique était en faveur d'une TSIP.
- Un 2^{ème} cas de môle invasive, diagnostiqué initialement TTG sur des critères biologiques (la cinétique des Bhcg post-molaire), et devant la résistance à une monoCMT 1^{ère} ligne, elle a été hystérectomisée, et dont l'étude anatomopathologique de la pièce d'hystérectomie était en faveur de môle invasive.

Tableau1 : Répartition des patientes selon les critères diagnostiques utilisés

Critères Diagnostiques TTG–Utilisés initialement	Nombre de cas
Critères Biologiques (dosages de β hCG)	23(Y compris le cas de la TSIP).
Critère anatomopathologique	6

La plupart de nos patientes ont été diagnostiquées TTG dans les suites d'une grossesse molaire par la surveillance des valeurs de β hCG (79.3 % des cas).

4- Radiologie :

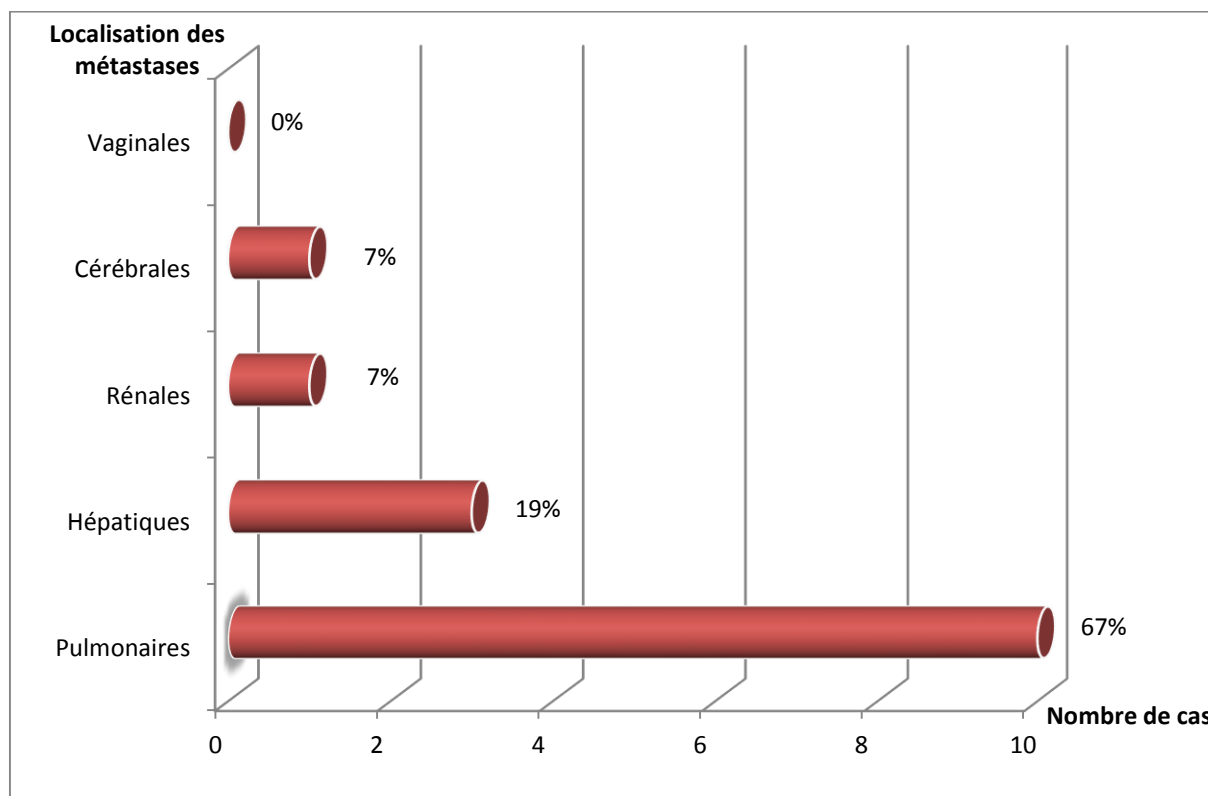
Toutes les patientes avaient bénéficié d'une Echo-doppler pelvienne qui montrait l'aspect d'un utérus augmenté de taille avec image hétérogène intramyométriale vascularisée au doppler chez 23 patientes (soit 79% des cas) et une image de rétention pour 6 patientes (21% des cas) .

L'échographie montre également une absence de kystes lutéiniques chez toutes les patientes.

E- Stadification et score pronostique :

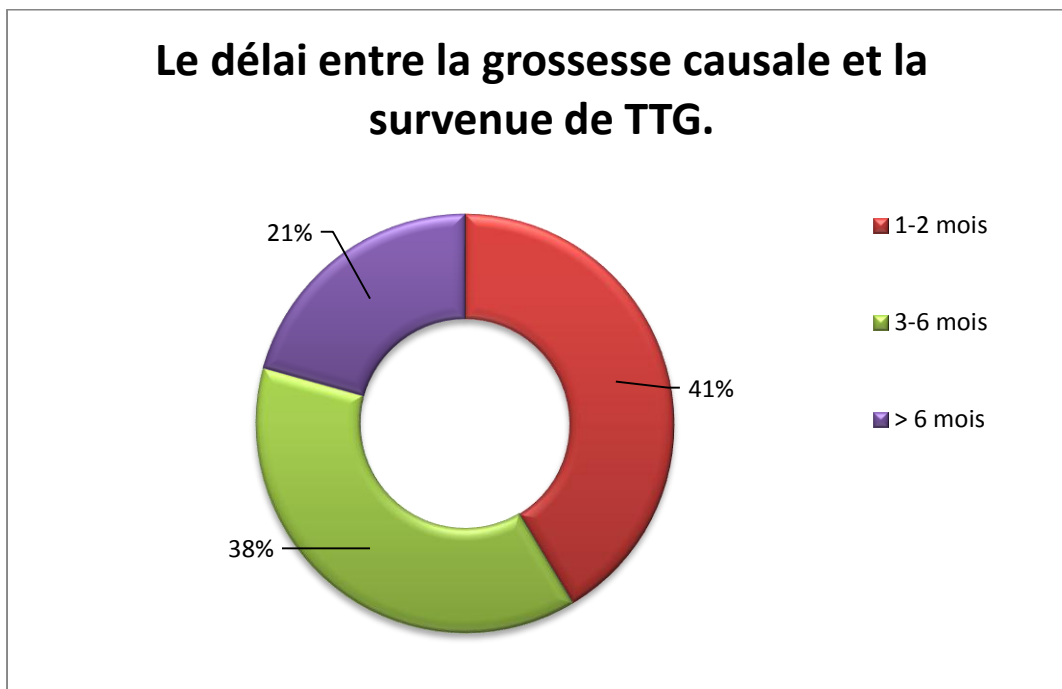
Toutes nos patientes étaient scorées selon le score de risque FIGO 2000 (Tableau 11). Ayant toutes bénéficiées, dans le cadre de bilan d'extension d'une radiographie du poumon, d'une TDM cérébrale et thoraco-abdominale, et d'une IRM pelvienne.

On note que 51.72 % des cas (15 patientes) avaient présenté des métastases, dont 10 patientes présentaient des métastases pulmonaires, 03 patientes avaient présenté des métastases hépatiques, une patiente s'est présentée avec métastase rénale, et une patiente présentait des métastases cérébrales (Graphique6).



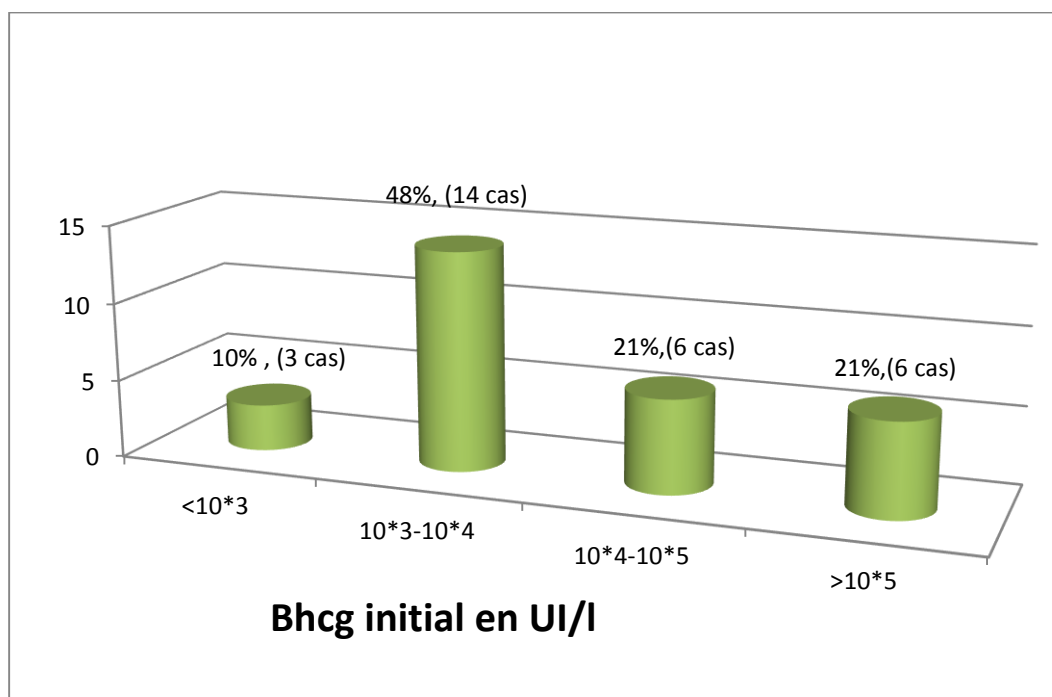
Graphique 6: La répartition des patientes porteuses de métastases de TTT.

- Concernant le délai entre la grossesse causale et la survenue de TTT, pour 12 patientes la TTT est survenue 1-2 mois après la grossesse causale (soit 41% des cas), pour 11 patientes c'était entre 3-6 mois (soit 38% cas), et après 6 mois de la grossesse causale pour 6 patientes (soit 21% des cas) [Graphique7].



Graphique 7: Le pourcentage des cas en fonction du délai de survenue de TTG par rapport à la grossesse causale.

- Pour le taux de β HCG avant le traitement, on note une prédominance des patientes ayant un taux compris entre 10^3 et 10^4 équivalent à 48% des cas. (Graphique 8)



Graphique 8 : La répartition des patientes selon le taux initial de Bhcg.

- Les scores pronostiques de nos patientes étaient comprises entre 2 et 17. Plus que la moitié de nos patientes étaient classées HAUT risque (>ou =7) selon la FIGO, soit 52% des cas (15patientes), et 48% des cas étaient classées BAS risque (<ou=6) .

F- La prise en charge thérapeutique: Modalités et réponse au traitement :

Le traitement des patientes dépendait de leurs scores pronostiques de la FIGO 2000, et ont toutes bénéficié systématiquement d'un bilan pré-thérapeutique, après examen clinique complet, fait de :

- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Ionogramme sanguin complet
- Transaminases hépatiques (ASAT-ALAT)
- Fonction rénale (urée sanguine, créatinémie)
- Bilan d'hémostase fait d'un TP et TCK.
- Examen nécessaire à la prescription de contraception.

Ce bilan était également effectué avant chaque cure de chimiothérapie.

1- Modalités :

a-La chimiothérapie (CMT) :

28 patientes avaient bénéficié d'une chimiothérapie adaptée à leurs scores pronostiques. On note aussi que pour 20 patientes avaient reçu une CMT 1^{ère} ligne seulement, Contre 8 patientes qui avaient reçu une CMT 1^{ère} et 2^{ème} ligne, dont l'indication était soit une résistance à la CMT 1^{ère} ligne ou une rechute au cours de la surveillance post-chimiothérapie.

i- Monochimiothérapie (monoCMT) :

Pour les patientes à bas risque, une monochimiothérapie 1^{ère} ligne a été indiquée, faite de méthotrexate (MTX) seul administré à la dose de 40 mg/m² Hebdomadaire en IM ou en IV, jusqu'à négativation des Bhcg, suivie de 2 cures de MTX après négativation (dite cures de consolidation).

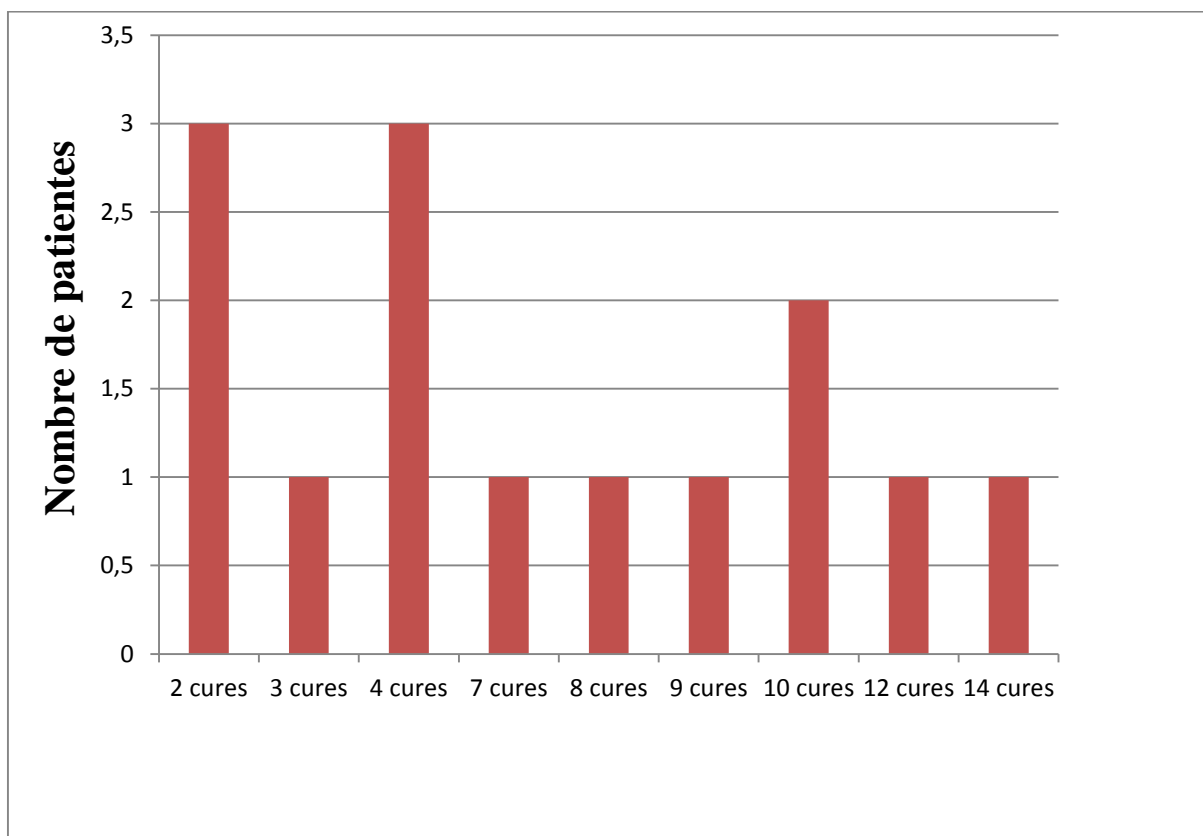
On note que 13 patientes classées bas risque ayant reçu une CMT à base de MTX, dont une patiente avait reçu 2 cures de MTX et avait installé des effets secondaires à la MTX d'où l'indication d'une monochimiothérapie à base d'Actinomycine D administrée à la dose de 5mg/jr sur 05 jrs, et en a reçu 2 cures.

Pour le cas de la tumeur de site d'insertion placentaire: Après l'hystérectomie, La patiente avait reçu 14 cures de monoCMT à base de MTX.

La moyenne des cures reçues était à 6.5 cures, avec un nombre minimal de 2 cures, et un maximal de 14 cures (Graphique 9).

Le taux de réponse à la chimiothérapie 1^{ère} ligne était de 61.53%, avec 4 cas de résistance à la MTX, et un cas de résistance à l'ACT-D.

La graphique ci-dessous montre la répartition de nos patientes en fonction du nombre de cures reçues, les cures de consolidation ne sont pas illustrées.



Graphique 9 : La répartition des patientes ayant reçu la MTX selon le nombre de cures.

ii- Polychimiothérapie (polyCMT) :

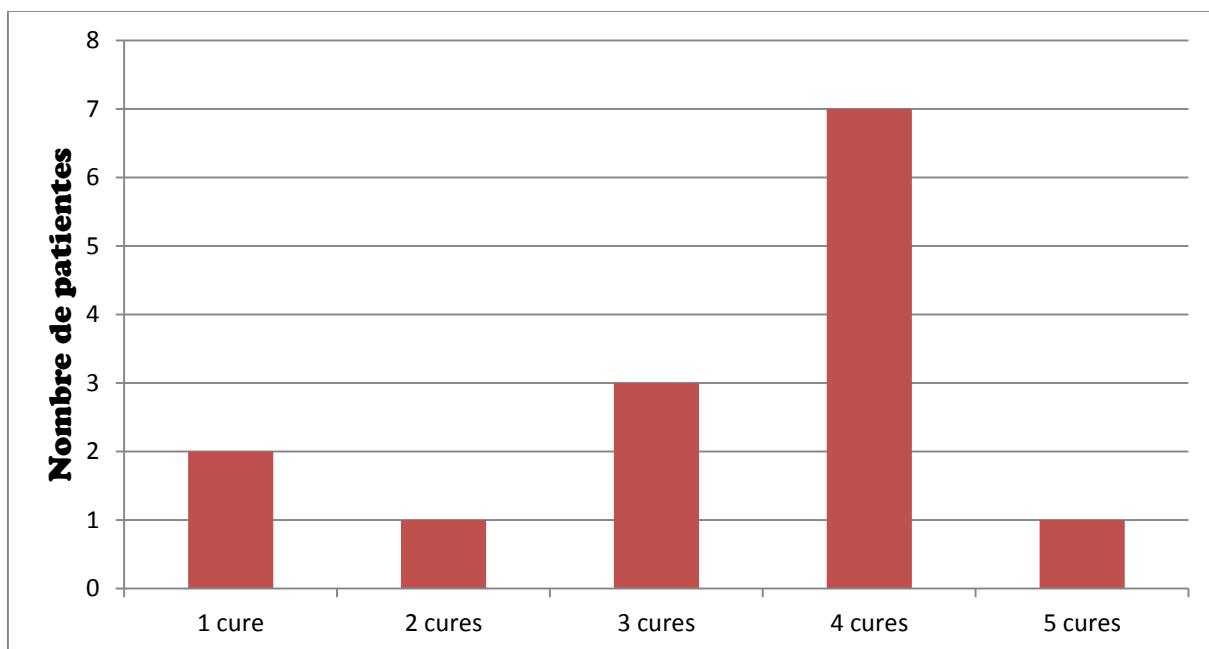
La polychimiothérapie doit être instaurée, chez les patientes classées Haut risque. Dans notre série 14 patientes ont bénéficié d'une polyCMT selon différents protocoles (Tableau 2).

Tableau 2: Les protocoles de polychimiothérapie utilisés dans le traitement des patientes présentant une TTG haut risque, au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès entre 2010 et 2016 :

L'indication	Protocole utilisé	Doses-Modalités	Nombre de patientes
TTG haut risque, en 1 ^{ère} ligne	EMA-CO	<ul style="list-style-type: none"> ❖ J1+J2 :(EMA) -Actinomycine D 0,5 mg IV J1, J2 -Etoposide 100 mg/m² IV J1, J2 -Méthotrexate 100 mg/m² IV puis 200 mg/m² sur 12 hrs, -Acide folinique 15 mg IM x 2/j 12 heures après la fin de MTX ; 4 injections IVL à 12 heures d'intervalle. ❖ J8 : (CO) -Vincristine 1 mg/m² IV. -Cyclophosphamide 600 mg/m² IV. ⇒ Hebdomadaire jusqu'à normalisation des hCG puis consolidation :2 cures 	7
	Cisplatine-etoposide-MTX	<ul style="list-style-type: none"> ❖ J1 : Cisplatine 70-80 mg/m² IV J1 ❖ J1->J3 : Etoposide 100 mg/m² IV ❖ J1 : Méthotrexate 50 mg/m² IV. ⇒ Tous les 21 jours jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 3cures 	5
	BEP	<ul style="list-style-type: none"> ❖ J1,J8, et J15 : -Bléomycine 30mg en IV, ❖ J1 ->J5 : -Cisplatine 20 mg/m² en IV, - Etoposide 100 mg/m² en IV. ⇒ Tous les 21 jusqu'à négativation des Bhcg puis consolidation: 2 cures. 	2

La moyenne des cures était 3.28 cures [Extrêmes 1-5 cures], tous protocole polychimiothérapie (polyCMT) confondus. Et le taux de réponse à la polychimiothérapie 1^{ère} ligne était de 85.71%, avec un seul cas de résistance et un cas de décès.

La Graphique ci-dessous montre la répartition des patientes ayant reçu une polyCMT en fonction de nombre de cures, les cures de consolidation ne sont pas illustrées.



Graphique 10 : La répartition des patientes ayant reçu une polyCMT selon le nombre de cures.

iii- Chimiothérapie 2^{ème} ligne :

Une résistance à la 1^{ère} ligne de chimiothérapie est dite lorsqu'on a une stagnation ou réascension des niveaux de β hCG, indépendamment du fait que de nouvelles métastases se soient développées, alors que la patiente est en cours de traitement. Une progression de la pathologie est dite quand de nouveaux signes d'appels de localisations secondaires apparaissent, indiquant une nouvelle dissémination de la pathologie. D'où l'indication dans les 2 cas d'une chimiothérapie de 2^{ème} ligne.

Une patiente était mise sous EMA-CO, 3 patientes étaient mises sous MTX , et la patiente qui a été mise sous Actinomycine D, ont présenté une réascension des chiffres de Bhcg soit au cours de traitement ou après négativation (au cours de la surveillance), après avoir reçues, respectivement, 5, 3, 2, 9 et 2 cures de CMT 1^{ère} ligne, d'où l'indication de les mettre sous CMT 2^{ème} ligne ; protocole BEP pour la patiente antérieurement traitée par EMA-CO, et CMT 2^{ème} ligne EMA-CO pour les 4 patientes qui étaient sous monoCMT.

Pour le cas de la TSIP : elle a présenté une réascension des taux de Bhcg au cours la surveillance, après avoir reçue 14 cures de MTX, et pour laquelle on a indiqué une CMT 2^{ème} ligne Type EMA-CO.

iv- Toxicité et effets secondaires :

12 patientes avaient présenté des effets secondaires à l'administration de la chimiothérapie (soit 41.37%), dont 2 patientes avaient installées une hémato-toxicité, et qui étaient sous BEP.

Tableau 3 : Les effets indésirables des différents protocoles de CMT utilisés sont représentés comme suit :

		Protocole de CMT utilisé			
		BEP	Cisplatine- Etoposide- MTX	EMA-CO	MTX
LES EFFETS SECONDAIRES	<i>Anémie</i>	2 cas	-	2 cas	1 cas
	<i>Neutropénie</i>	2 cas	2 cas	2 cas	1 cas
	<i>Thrombopénie</i>	2 cas	-	1 cas	-
	<i>toxicité rénale</i>	-	1 cas	-	-
	<i>Alopécie</i>	-	2 cas	-	-
	<i>Troubles digestifs</i>	2 cas	2 cas	3 cas	-
	<i>Mucite</i>	1 cas	-	4 cas	2 cas
	<i>Toxidermie</i>	1 cas	-	-	1 cas
	<i>Asthénie</i>	-	-	1 cas	-

b- La chirurgie :

Le traitement chirurgical consiste en une hystérectomie, totale interannexielle.

31 % des cas ont bénéficié d'un traitement chirurgical, dont :

- ❖ 7 patientes ont bénéficié d'une hystérectomie hémostatique, classées Haut risque, dont une patiente avait ensuite négativé ses taux de Bhcg après la chirurgie, et donc n'a pas reçu de CMT.
- ❖ Et une hystérectomie interannexielle a été réalisée en privé, chez une patiente classée bas risque qui avait installé une résistance à la chimiothérapie 1^{ère} ligne, puis fut référée à notre formation pour PolyCMT complémentaire.

❖ Pour le cas de la tumeur de site d'insertion placentaire :

Initialement, la patiente a été diagnostiquée TTG sur la base de l'évolution cinétique perturbée des taux de Bhcg, puis nous a été référée pour PEC thérapeutique, mais la patiente avait aggravé ses métrorragies d'où elle a été transférée aux Urgences de gynécologie-obstétricales, où elle a bénéficié d'une hystérectomie d'hémostase, dont l'étude anatomo-pathologique avait confirmé le diagnostic d'une TSIP.

Tableau 4 : Répartition des patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie.

	Age	Gestité /Parité	Grossesse causale	Score FIGO	Hystérectomie	Etude anathomopathologique
P1	32ans	G5P3	Môle Hydatiforme	>7	d'hémostase	Choriocarcinome
P2	45 ans	G5P4	Môle hydatiforme	>7	d'hémostase	Choriocarcinome
P3	44 ans	G6P5	Môle Hadatiforme	>7	d'hémostase	Môle invasive
P4	42ans	G3P2	Môle hydatiforme	>7	d'hémostase	-
P5	24 ans	G1P0	Môle hadatiforme	>7	d'hémostase	-
P6	37 ans	G6P5	Môle hydatiforme	>7	d'hémostase	-
P7	26 ans	G1P0	Môle hydatiforme	>7	d'hémostase	Choriocarcinome
P8	39 ans	G4P2	Môle hydatiforme	<ou= 6	d'hémostase	Tumeur de site d'implantation placentaire
P9	56 ans	G4P3	Môle hydatiforme	<ou=6	Résistance à la CMT(en privé)	Môle invasive

c- Embolisation :

L'embolisation a été réalisée chez une seule patiente à but hémostatique.

d- Radiothérapie :

Aucune patiente de notre série n'a bénéficié de Radiothérapie.

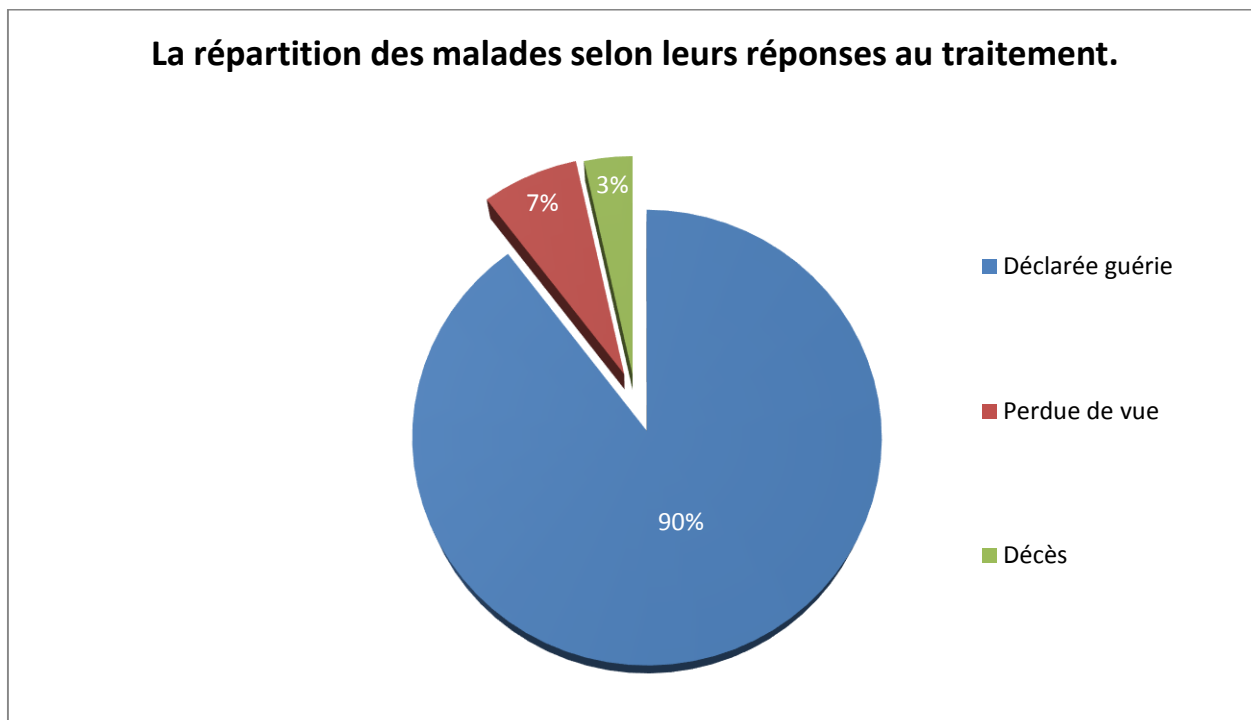
2- Réponse au traitement :

Toutes les patientes ont été suivies régulièrement dans notre formation, dont la majorité (26 patientes) ont été déclarées guéries, et ne présentant aucune anomalie jusqu'à présent (Graphique 11). Le délai de rémission pour cette catégorie était en moyenne de 12 semaines, tous stades confondus, avec un delai minimal de 3 semaines et un maximal de 32 semaines.

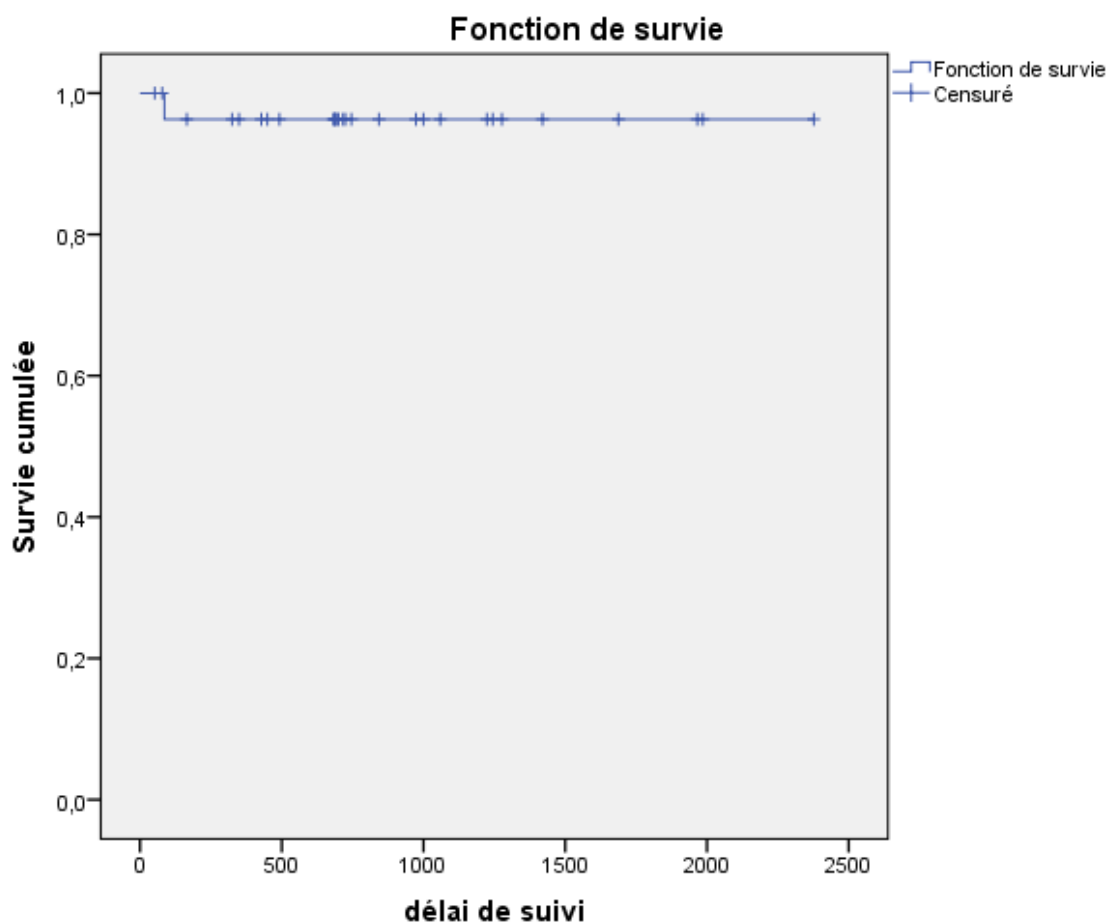
Pour le cas de la tumeur du site d'insertion placentaire : Elle a négativé ses taux de Bhcg après avoir reçue 3 cures de PolyCMT type EMA-CO, suivie de 2 cures de consolidation. Après 4 ans de suivi, elle est en bon contrôle clinique et biologique.

- Un cas de décès a été rapporté, chez une patiente classée Haut risque (Score FIGO à 10), décédée suite à une pancytopenie fébrile, installée après avoir reçue 4 cures de BEP.
- On note 2 patientes qui ont été perdues de vue (PDV), avant de négativer leurs taux de Bhcg.

Après un suivi allant de 24 mois à 90 mois ; 90% de nos patientes tous stades confondus sont survivantes, avec une survie médiane de $76,4 \pm 2.7$ mois (Graphique 12).



Graphique 11: La répartition des malades selon leurs réponses au traitement.



Graphique 12: La courbe de survie des patientes ,tous stades confondus.

G- La surveillance :

26 patientes de notre série ont été surveillées dans notre formation après avoir négativé leurs taux de Bhcg. Cette surveillance est basée sur :

✓ La clinique: L'anamnèse et l'examen clinique complet sont systématiques à chaque consultation, notamment l'examen abdominal, pleuro-pulmonaire et gynécologique (spéculum + TV).

✓ La biologie : La surveillance est basée sur les dosages répétés 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 classées Bas risque (de bon pronostic), et jusqu'à 18 mois en cas de TTG classées Haut risque (de mauvais pronostic).
- ✓ La radiologie :
 - Un bilan d'imagerie portant sur tous les sites pathologiques du bilan initial est réalisé trois mois après la normalisation des hCG.
 - Une échographie pelvienne et endovaginale après négativation des hCG puis trois, six et 12 mois plus tard.
 - Explorations en fonction des signes d'appels.
 - Ce bilan peut mettre en évidence la persistance de masses résiduelles. Ces masses peuvent régresser spontanément et ne doivent ne pas faire l'objet d'une chirurgie car la négativation des hCG signe la guérison.

✓ La contraception :

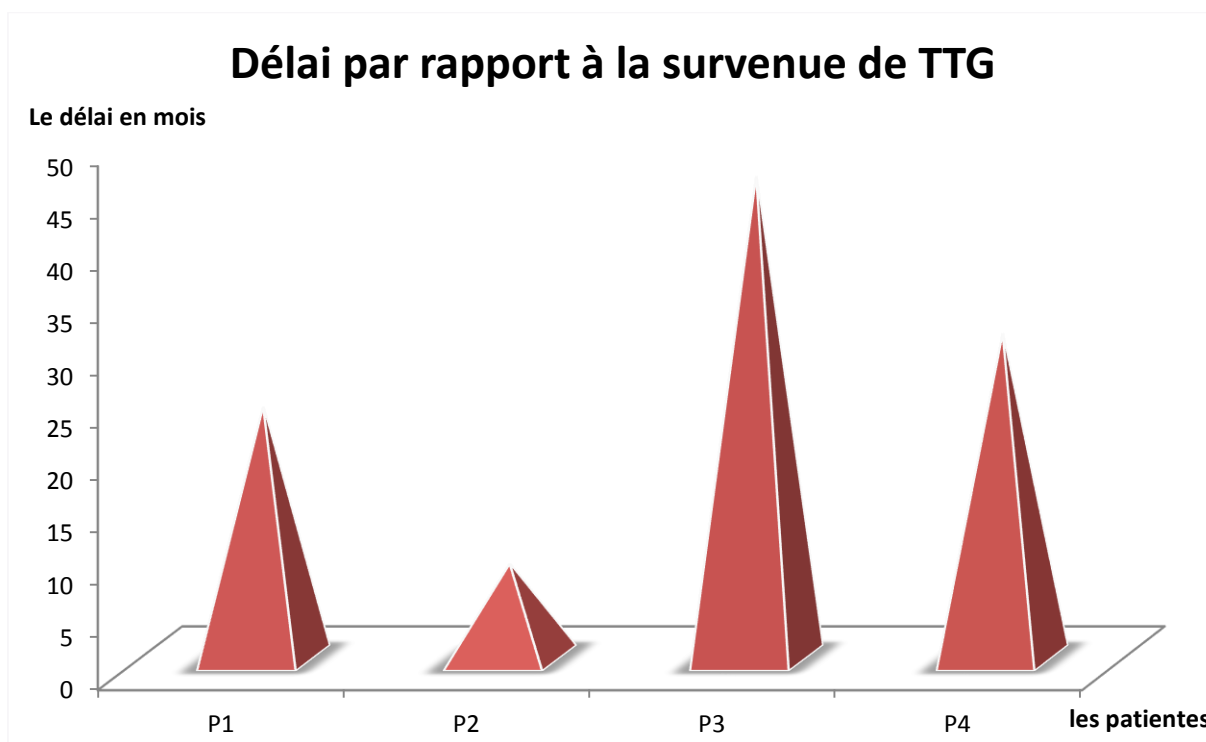
Une contraception oestroprogestative a été systématiquement prescrite pour toutes les patientes avant le début du traitement et continuée durant toute la période du traitement.

Pour la majorité de nos patientes avaient respecté ce rythme de surveillance à 100%, soit 82.75 % des cas. 2 patientes suivies mais ne respectaient pas les dates de consultations (soit 6.89% de cas). 6.9 % des cas ont été perdus de vue. Et un cas de décès (3.45 %).

H- Fertilité Post-TTG :

La grossesse n'est autorisée, dans notre formation, qu'après la fin de la surveillance, et toutes nos patientes ont été mises systématiquement sous contraception.

4 patientes se sont tombées enceintes et ont mené leurs grossesses à terme sans complications maternelles ni foetales, dont 3 avaient respecté les délais de recommandations et une patiente (P2 sur le graphique 12) n'avait pas respecté ces délais, et est tombée enceinte 2 mois et 2 semaines après la fin de sa chimiothérapie à base de méthotraxate (MTX) hebdomadaire, mais qui a bien mené sa grossesse.



Graphique 12 : La répartition des patientes selon le délai de survenue de grossesse par rapport à la survenue de TTG.

DISCUSSION

I –Epidémiologie et Facteurs de risque:

1–Epidémiologie :

Dans la littérature, les données retrouvées intéressent beaucoup plus les MTG de manière générale que les TTG.

La fréquence des MTG est extrêmement variable car la définition des populations à risque est particulièrement hétérogène. [9]

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

D'après les données de la littérature, l'incidence des MTG est maximale en Asie du sud-est (Chine et Indonésie) à raison de 1 / 240 accouchements [10], tandis que cette incidence est estimée être moyenne en Amérique du sud (Mexique et Brésil) à raison de 1 / 500 à 1000 accouchements, et minime aux Etats unis [11] et en Europe à raison de 1 / 2500 accouchements [12].

En Afrique, l'incidence varie également de manière importante entre les pays ; au CHU de Tunis, l'incidence a été évaluée récemment à 1/918 accouchements [13] , à 1/660 accouchements au Sénégal [14].

L'incidence de transformation maligne vers une TTG est estimée entre 10 à 20% en Chine [15], à 20% en USA [16] , et en France l'incidence est estimée à 16% des môles complètes et 0.5 % des môles partielles [17].

Le risque de survenue d'un choriocarcinome semble augmenter considérablement dans les populations asiatiques et Américo-indiennes [18, 19].

Dans notre série, la majorité des TTG étaient notées dans les suites d'une môle complète, soit une fréquence de 69%, tandis que 14% des cas après môle partielle, et 17% des cas après avortement.

Dans la littérature, la fréquence du choriocarcinome varie largement selon les pays, on note une incidence élevée en Asie à raison de 1/1400 [20], en USA 1/40 000 [21], et en France 1/40 000 [22].

La fréquence de la môle invasive dans les différents pays n'est évaluée que dans une étude récente en 2016 en République Slovaque, et qui correspond à 1/ 101569 accouchements [23].

L'incidence de chaque entité histologique (môle invasive, choriocarcinome) ne peut être déterminée dans notre service car les critères diagnostiques se basent essentiellement sur les perturbations biologiques alors que l'étude anatomopathologique ne fut pas réalisée chez toutes nos patientes.

La TSIP est une entité rare, 100 cas rapportés dans la littérature, dans notre série nous avons noté un seul cas.

2- Facteurs de risque :

Les facteurs de risque intéressant le développement des TTG sont nombreux, dont plusieurs restent, cependant incertaines.

a) L'âge maternel :

L'âge maternel semble être un facteur important et majeur dans la survenue de TTG.

Nombreux études ont démontré que les femmes ayant un âge >40 ans ont 14 fois plus de risque de développer une TTG et notamment un choriocarcinome, alors que les femmes <20 ans, en spécifiant les adolescentes <16 ans pour certaines études [24], semblent également présenter un risque accru comparées aux mères de 20 à 39 ans [25, 83,146,147,148].

Le risque augmente excessivement au delà de 45 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[25].

Dans notre étude, la moyenne d'âge était 35 ans, et la tranche d'âge (21–30 ans) et l'âge supérieur à 40 ans étaient les plus concernées par la pathologie avec une incidence de 38% et 35% respectivement.

b) L'âge paternel :

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

Si pour la plupart des études, l'âge paternel ne semble pas avoir d'influence, Parazzini et al trouvaient une incidence élevée chez les hommes de plus de 45 ans [28].

c) L'origine géographique et niveau socio-économique :

Dans la littérature ; les conditions de vie sont souvent considérées comme facteur de risque bien qu'aucune relation de causalité réelle n'ait été démontrée[26].

Un faible niveau socio-économique associé à une malnutrition ont été suspects. Cependant il est difficile de déterminer l'impact respectif de chacun de ces deux facteurs [27].

Dans notre étude, 76% de nos patientes étaient de bas niveau socio-économique, ce qui concorde avec les données de la littérature et 54% provenaient de régions rurales.

d) Le groupage sanguin :

Le groupe sanguin de la patiente serait également un facteur important avec un risque plus élevé pour les patientes de groupe A ou AB par rapport aux patientes de groupe B ou O [6] [29] [34], mais aucun mécanisme physiopathologique n'est avancé pour expliquer cette observation.

Le groupage sanguin n'a été mentionné chez aucune de nos patientes, donc on ne peut pas avoir une comparaison avec les autres études réalisées.

Tableau 6: La répartition de la fréquence des patientes de groupe sanguin A dans les différentes séries :

Pays	Fréquence des patientes de groupe A
Norvège [30]	70%
Japon [31]	55%
Rabat [32]	60%

Ainsi, selon Mohammad Jafari R et al [33], il existe une relation significative entre les groupes sanguins (O+ et A+) et la survenue d'une tumeur trophoblastique gestationnelle notamment le cas pour la môle invasive et le choriocarcinome. Les couples dont la femme est du groupe A et le conjoint du groupe A également ou O ont un risque plus élevé comparativement aux autres combinaisons possibles (risque relatif= 1.1-2.8) [33] [34].

e) Gestité et parité :

L'augmentation du risque de TTG avec la parité est presque constamment rapportée .

Andria Altieri et al. [35] rapportaient une notion d'augmentation significative de risque de choriocarcinome avec la parité et estimaient que le risque est multiplié par 5,2 après la quatrième parité.

On retrouve la même notion rapportée dans une étude au Sénégal [36] où les grandes multipares, avaient trois fois plus de risque de développer un choriocarcinome que celles dont la parité était inférieure ou égale à 4.

Cependant, des études plus récentes, notamment celle menée par TCHÉGNIKIN M en 2011, ont conclu au changement du profil de gestité/parité des patientes atteintes de TTG puisqu'il retrouvait des patientes plus jeunes et nullipares suivies des paucipares.

Dans notre série, 41% des cas était paucigestes, et 38% des cas était multigestes.

La répartition en fonction de la parité montre une prédominance chez les paucipares avec une fréquence de 65 % de la population étudiée ; Ce qui concorde avec les données récentes de la littérature.

f) Les antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale :

Un ATCD d'avortement multiplie par trois le risque de môle hydatiforme mais ce facteur reste discuté [37]. Il semble toutefois exister une prédisposition génétique puisque les récives ne sont pas toujours consécutives et ne surviennent pas toujours avec le même partenaire.

Actuellement il est communément admis que, l'existence d'une môle dans les antécédents multiplie le risque de récurrence de môle par 10%, et que deux antécédents de môle augmentent le risque de 15 à 28% [12].

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

Dans notre étude, 5 cas avaient présenté au moins un ATCD d'avortement en dehors de la grossesse causale, soit 17.24% de nos patientes.

Aucune de nos patientes ne présentait un ATCD de môle hydatiforme en dehors de la grossesse causale.

g) La grossesse causale :

Dans la littérature, 50% des TTG se font suite à une grossesse molaire, 25% après avortement et 25% après grossesse menée à terme [17], [38], [39] . Plus précisément, une môle invasive complique 10 à 20% des môles hydatiformes complètes, et 0.5% des môles partielles [17, 40]. Alors que la conversion vers un choriocarcinome a lieu moins souvent : 2-3% à partir d'une môle complète et <0.5% à partir d'une môle partielle [41].

Parallèlement à la littérature, les résultats de notre étude montre que plus de la moitié de nos patientes avaient présenté une TTG dans les suites d'une môle complète, soit une fréquence de 69% des cas, contre 14 % dans les suites d'une môle partielle, et 17% dans les suites d'un avortement.

Tableau 7 : La grossesse causale de TTG dans la littérature.

Région	Antécédent de môle (complète ou partielle)	Antécédent d'avortement	Antécédent d'accouchement	Grossesse causale inconnue
France [17]	79%	11%	8.5%	0.5%
Norvège [30]	75%	14%	11%	-
CHU Rabat [44]	75%	9.5%	11.5%	3.2%
Notre série	83%	17%	-	-

h) La contraception :

La contraception orale ne semble pas avoir de rôle dans l'incidence des choriocarcinomes toutefois une étude américaine a conclu que le risque de cette tumeur passe de 2,2 à 6,4 chez les patientes ayant déjà pris une contraception par rapport à celles qui ne l'ont jamais prise [35].

Ainsi, Stone et Kardana retrouvaient un risque relatif (RR) plus élevé pour le développement des TTG parmi les utilisatrices de contraception orale oestrogénique [42].

Une relation entre la durée d'utilisation de contraception orale et la survenue de TTG a été discuté par Palmer JR, Rosenberg L, dans une étude publiée en 1999, qui montre que plus la durée d'utilisation d'une contraception orale, avant la conception, est longue, plus le risque de survenue de TTG est élevé [43].

Dans notre étude, seulement 4 patientes étaient sous contraception orale oestroprogestative, soit 13.79%. Sans aucune précision sur la durée d'utilisation.

II- Diagnostic positif :

A- Les manifestations cliniques :

Sur le plan clinique, la môle invasive et le choriocarcinome, présente une symptomatologie très polymorphe [9].

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

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

Dans le cadre des symptômes paranéoplasiques, une hyperthyroïdie est notée dans 3 à 5% des cas, elle est sans doute en rapport avec l'effet thyroïdostimulant du BhCG [45].

Il existe aussi des cas où les métastases inaugurent le tableau clinique. Les patientes se présentent généralement dans un tableau de dyspnée, plus rarement d'hypertension intracrânienne.

Les formes cliniques atypiques ne sont pas exceptionnelles.

Quand à la tumeur du site d'insertion placentaire, la majorité des patientes sont jeunes, en âge d'activité génitale au moment de la découverte de la tumeur [9].

Si l'hémorragie utérine est le signe le plus fréquent dans le choriocarcinome, une aménorrhée sans signes de grossesse, pouvant aller jusqu' à 2 ans est signalée dans au moins 50% des cas de carcinomes du site placentaire [46]. Des cas révélés par des métrorragies persistantes du post-partum voir abcès pelviens sont rapportés dans la littérature [47]. La découverte fortuite est exceptionnelle [9].

Néanmoins, une publication récente de 2017 menée par Leslie F. Rafanana , aux Etats Unis[48] rapporte 2 cas de survenue de choriocarcinome en post-ménopause ; affirmant ainsi que malgré la rareté de l'événement, nous devrions penser à ce diagnostic devant un taux de β HCG élevé sans diagnostics primaires plausibles même chez une femme ménopausée.

En revanche, certains choriocarcinomes ayant déjà envahi le myomètre peuvent être asymptomatiques [25,49]. Il existe aussi des cas où les métastases, notamment vaginales, pulmonaires et cérébrales, inaugurent le tableau clinique [25,49,50].

Notre étude rejoint la littérature, dans la mesure où 86.2% des cas présentaient des métrorragies comme signe clinique primordial, isolé, et 17% des cas se présentaient en consultation pour douleur et/ou sensibilité pelvienne associées.

B- Le diagnostic de la tumeur trophoblastique gestationnelle :

Le diagnostic de TTG est suspecté devant un dosage de B-hCG anormalement élevé par rapport au terme théorique de la grossesse.

La môle hydatiforme (MH) est diagnostiquée à l'échographie qui retrouve un utérus anormalement gros pour le terme de la grossesse et contenant des images floues, diffuses, floconneuses donnant l'aspect en tempête de neige caractéristique de la pathologie.

Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique du produit d'aspiration ou de curetage, ou devant une évolution anormale des hCG après évacuation d'une MH [55 ; 56].

1- Le diagnostic histologique :

Sur le plan histologique, et pour diagnostiquer une TTG ; chaque entité comporte des caractéristiques anatomo-pathologiques distincts ;

1-1- La môle invasive :

Appelée aussi la môle hydatiforme infiltrante (chorio-adenome destruens). Se définit par la pénétration des vésicules môlaires dans le myomètre et/ou les vaisseaux intramyométriaux [2]. Elle fait suite à une môle hydatiforme, le plus souvent complète [3].

a- Macroscopie :

La môle infiltrante est une masse hémorragique enchâssée dans la paroi utérine [3], elle peut rompre l'utérus, déborder sur les paramètres, et envahir le péritoine. Les métastases à distance sont rares, essentiellement poumon, vagin, vulve, et cerveau [53].

b- Microscopie :

La masse tumorale comporte des vésicules molaires infiltrant le myomètre. La prolifération trophoblastique des vésicules est de règle. Quelques vésicules peuvent pénétrer dans le plexus veineux utérin [46].

La confirmation anatomopathologique de la môle invasive ne peut se faire que sur la pièce opératoire d'hystérectomie, ou sur métastase [9].

La môle invasive doit être distinguée de la môle complète, du placenta accreta et percreta, du site placentaire exubérant et ses variantes (nodule ou plaque du site placentaire), de la tumeur du site d'implantation et du choriocarcinome [46].

En effet, la présence de villosités au sein du myomètre dans la lumière des vaisseaux permet d'éliminer une môle hydatiforme complète [9]. La tumeur du site d'insertion placentaire et le choriocarcinome ne comportent ni villosités ni vésicules molaires [46].

1-2- Le choriocarcinome :

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

Elle peut se développer chez toutes les femmes en période d'activité génitale mais surtout au-delà de 40 ans. Le choriocarcinome est souvent d'emblée métastatique: Poumon (80%), vagin (30%), pelvis (20%), cerveau (20%), foie (10%) [5]. La relation entre choriocarcinome et groupe sanguin des patientes est discutable. Sa survenue semble plus fréquente chez les patientes de groupe A [6].

a- Macroscopie :

Le choriocarcinome gestationnel est représenté par des lésions nodulaires habituellement bien circonscrites [70], à développement intracavitaire et/ou intramural, extrêmement hémorragiques et souvent nécrotiques. Sa taille varie de quelques millimètres à plus de 10 cm, pouvant combler entièrement la cavité utérine [46].

b- Microscopie :

Il s'agit d'une prolifération biphasique composée de cellules mononucléées (de type cytotrophoblaste et trophoblaste intermédiaire) et de cellules multinucléées de type syncytiotrophoblaste. De larges foyers de nécrose et d'hémorragie dissocient l'ensemble des éléments cellulaires vivaces. Les cellules mononucléées sont de taille variable, arrondies ou polygonales, à cytoplasme éosinophile ou clarifié, à noyau atypique et souvent en mitose. Ces cellules forment de petits amas ou massifs entourés de cellules syncytiotrophoblastiques, comportant de multiples noyaux moins atypiques que dans le premier contingent cellulaire. Leur cytoplasme est abondant et beaucoup plus éosinophile que le contingent mononucléé, avec fréquemment un aspect lacunaire. Une invasion vasculaire et des embolies au sein du myomètre sont fréquemment observés. Il n'existe pas de villosité placentaire associée à cette prolifération [71].

1-3- La tumeur du site d'insertion placentaire :

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

La plupart des TSIP se développe après une grossesse normale ou ectopique, une fausse couche ou une môle hydatiforme. Inversement aux autres formes des TTG, la TSIP est caractérisée par une sécrétion basse des hCG [7].

Des métastases au poumon, au foie, à la cavité péritonéale et au cerveau ont été décrites[8]. Le traitement optimal des TSIP non métastatiques est l'hystérectomie. Le devenir des patientes souffrant de TSIP non métastatiques est excellent avec l'hystérectomie, alors que celles qui souffrent de maladie avancée ont une survie de 30 % [8].

a- Macroscopie :

La tumeur a un développement exophytique bourgeonnant dans la cavité utérine et endophytique infiltrant l'épaisseur du myomètre. Elle peut s'étendre au col, ou envahir la séreuse, les annexes ou les ligaments ronds. Elle est plus ou moins bien limitée, de couleur beige, avec foyers d'hémorragie et de nécrose [72].

b- Microscopie :

Elle est caractérisée par la présence d'une substance fibrinoïde éosinophile extracellulaire et par une invasion vasculaire très particulière se rapprochant de celle observée dans l'implantation normale [73,74,75] et peu d'invasion vasculaire [76]. Les cellules sont groupées en nids ou travées qui infiltrent le myomètre en périphérie, en dissociant les fibres musculaires. Elles possèdent les particularités morpho-fonctionnelles des trophoblastes intermédiaires du site d'implantation mais elles n'en partagent pas les caractéristiques immunohistochimiques. Le cytoplasme est abondant, faiblement éosinophile, à contours polyédriques, arrondis ou occasionnellement fusiformes.

Elles sont le plus souvent mononucléées avec des noyaux polymorphes ponctués d'un nucléole proéminent, mais il peut exister quelques cellules plurinucléées. Les mitoses sont peu nombreuses, moins de 5/10 champs x 400.

Certaines lésions apparaissent histologiquement plus agressives avec des atypies cytonucléaires et une activité mitotique marquée et s'accompagnent de nécrose.

Une activité mitotique supérieure à 5/10 champs x 400 a été associée à un risque plus élevé de récurrence [73]. Pour d'autres auteurs une activité mitotique importante ou une nécrose extensive ne semblent pas devoir être associées avec un plus mauvais pronostic [77, 78, 79].

1-4- La tumeur trophoblastique épithéloïde (TTE) :

La TTE représente la tumeur trophoblastique la plus rare. Elle a été initialement rapportée en 1989 par Mazur, qui décrit des «choriocarcinomes atypiques» ayant subi des modifications morphologiques après chimiothérapie. Elle a été par la suite individualisée en 1998 par Shih et Kurman, qui l'ont nommé epithelioid trophoblastic tumor (ETT)[80].

a- Macroscopie :

La lésion tumorale forme un nodule, infiltrant profondément le myomètre et le col, à la fois kystique et solide, brun-beige avec foyers d'hémorragie et de nécrose, et dont la taille varie de 0,5 à 8 cm, pouvant ainsi apparaître prolapsée dans la cavité utérine.

La tumeur a une localisation utérine souvent basse, isthmique ou cervicale.

b- Microscopie :

Il s'agit d'une prolifération de cellules régulières et monomorphes, petites à moyennes, à cytoplasme éosinophile ou parfois clarifié, à limite cytoplasmique nette et à noyau arrondi, dépourvu de nucléole et peu atypique. La chromatine est dispersée et rarement pourvue de nucléoles proéminents. Les cellules sont plus petites que celles d'une TSIP.

Morphologiquement ces cellules sont proches des trophoblastes intermédiaires de type chorionique avec des membranes libres et des nodules dusite placentaire. L'activité mitotique est très variable, en moyenne deux mitoses parchamp au grossissement x 400 et le Ki 67 marque 5 à 25% des cellules [81, 9].

La nécrose est souvent extensive, séparant les cellules vivaces en îlots centrés par un vaisseau, donnant à l'ensemble une architecture en « carte géographique ». Ces amas tumoraux florides s'organisent autour de vaisseaux occasionnellement modifiés par des dépôts fibrinoïdes mais non envahis.

Des aspects, morphologiquement et immunohistologiquement typiques, de choriocarcinome ont été associés dans les suites d'une MHC [81]. La composante épithélioïde pourrait être responsable d'une chimiorésistance lors d'un diagnostic de choriocarcinome, d'où la nécessité de caractériser cette lésion [82].

2- Les critères diagnostiques d'une tumeur trophoblastiques gestationnelles :

Le diagnostic positif d'une TTG est retenu d'après les critères FIGO 2000.

Les critères diagnostiques d'une TTG, selon la FIGO 2000 :

- * Existence d'un plateau (variation inférieure à 10 %) des valeurs d'hCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (jours 1, 7, 14 et 21)
 - * Existence d'une augmentation (accroissement d'au moins 10 %) des valeurs d'hCG sur au moins 3 dosages successifs hebdomadaires sur une période de 2 semaines (jours 1, 7 et 14)
 - * Persistance d'hCG détectable plus de 6 mois après évacuation
 - * Diagnostic histologique de choriocarcinome.
- Tant dis que le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile et est évoqué devant l'association :
- * 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.

_ Ainsi, Les TTG peuvent être observées après n'importe quelle grossesse, ou état gravidique. Les signes révélateurs sont principalement :

- 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 ;
- L'apparition de signes d'hyperthyroïdie sans cause apparente chez une femme jeune ;

- Les troubles respiratoires en rapport avec des métastases pulmonaires, ou troubles neurologiques en rapport avec des métastases cérébrales sans primitif connu chez une femme en période d'activité génitale ;
- Le syndrome hémorragique aigu sur un site métastatique: hémopéritoine, hémothorax, hématome rétro péritonéal.
- Très occasionnellement, la découverte d'une TTG est fortuite sur une pièce d'hystérectomie.

Toutes ces situations doivent faire évoquer une tumeur trophoblastique, en particulier et même longtemps après une grossesse normale et un accouchement ou après une fausse couche apparemment banale et n'ayant pas justifié de surveillance.

Un dosage d'hCG plasmatique doit être réalisé dans toutes ces circonstances.

A pourcentage varié, ces circonstances sont retrouvées dans les différentes séries africaines et asiatiques [51].

Dans notre étude, la plupart de nos patientes, soit une fréquence de 79,3% des cas, ont été diagnostiquées TTG dans les suites d'une grossesse molaire partielle ou complète, par la surveillance biologique des valeurs de B-hcg, contre 20,6% de cas qui avaient été diagnostiquées sur preuve anatomopathologique d'une pièce d'hystérectomie d'hémostase. Ces données sont pareilles à celles retrouvées en Amérique du nord et en Europe ; où le diagnostic est posé précocement, basé ainsi, sur l'évolution biologique perturbée au cours de la surveillance dans les suites de la môle hydatiforme[17,52].

A Rabat, une étude faite en 2012, trouve que seulement 33 % des cas ont été diagnostiquées TTG; en se basant sur la perturbation biologique des taux de Bhcg.

L'examen anatomopathologique n'est alors pas indispensable au diagnostic et à la mise en œuvre de la chimiothérapie.

III– Le délai entre la grossesse causale et la survenue de TTG :

Dans 79% des cas, le délai était <6 mois, entre la grossesse causale et la survenue de TTG, ce qui rejoint parfaitement les résultats des études menées dans le monde (Tableau 8), avec un délai moyen de 6 mois [17, 51].

Ce qui justifie la nécessité et l'intérêt d'une surveillance intensive des patientes pendant les 12 mois, dans les suites d'une évacuation d'une môle ,le risque étant beaucoup plus faible au delà de 12 mois [53, 51].

Cette surveillance est basée essentiellement sur les dosages répétés du taux de B-hcg sériques et sur la recherche de métrorragies au décours d'une grossesse molaire [53,51].

Tableau 8 : Délai entre grossesse causale et diagnostic de TTG.

Région	Délai moyen entre la grossesse causale et la survenue de TTG
Sénégal [51]	7 mois
France [53]	6 mois
Chine [54]	6 mois
Norvège [30]	4 mois

IV– Bilan d'extension :

Une fois le diagnostic de TTG est posé, la réalisation d'un bilan d'extension complet s'impose, afin d'établir un score pronostique et thérapeutique pour chaque patiente, permettant ainsi de leur offrir le choix d'une thérapie optimale conduisant aux taux de guérison le plus élevé possible.

Pour harmoniser la prise en charge, et selon les recommandations du Collège National Français de Gynécologie Obstétrique (CNGOF)[59, 136], de 2010, élaborées conjointement avec l'INCa et la HAS, le bilan adopté dans notre service est reposé sur :

1. Echographie pelvienne couplée au Doppler :

Permet l'évaluation de l'extension locale. L'échographie endovaginale reste plus performante que l'échographie abdominale pour détecter l'invasion myométriale. Mangili et al. [57], décrivent avec l'échographie des zones hypoéchogènes et des nodules intramyométriaux. Les images diffuses et hétérogènes sont évocatrices de môle invasive et contiennent souvent des images kystiques [157].

La figure N°1 montre l'aspect échographique [158] d'une môle fortement évocatrice de TTG (môle invasive ou choricarcinome).

La taille initiale utérine mesurée par échographie est un facteur pronostique, décrit par Nevin [58] comme facteur prédictif de l'échec au MTX.Ce paramètre est inclus dans le score FIGO : « La plus grande taille de la tumeur »(Tableau 11-b).

Le doppler permet de visualiser l'hypervascularisation des tumeurs trophoblastiques (figure 2) et l'étude des spectres des artères utérines retrouve des pics systoliques élevés avec des index de résistance bas [159]. Cependant, les TSIP peuvent être hypo- ou hypervascularisés [160].



Figure 1: Echographie endovaginale; coupe sagittale: processus tissulaire endocavitaire envahissant le myomètre, hétérogène, mal délimité [158].

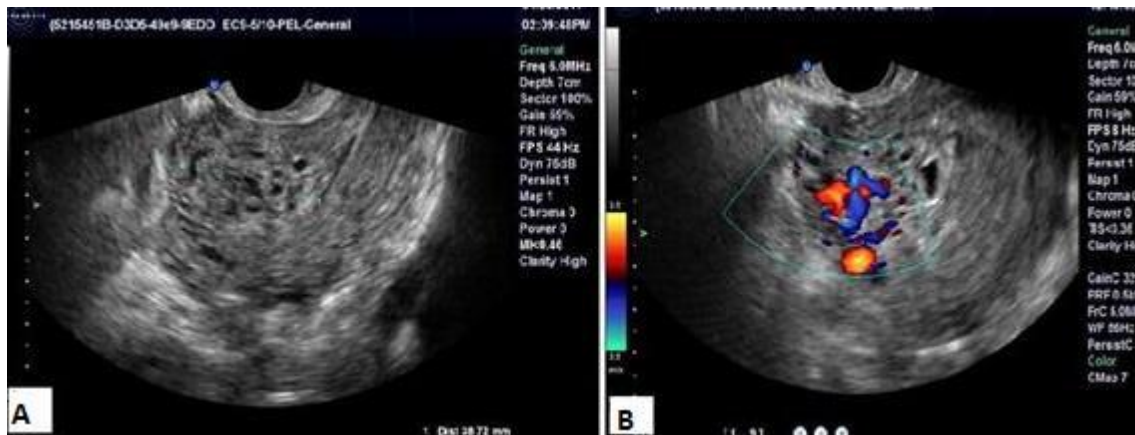


Figure 2 : Echographie pelvienne; coupe sagittale: processus tissulaire endo-utérin envahissant le myomètre jusqu'à la séreuse, hétérogène, richement vascularisé au Doppler couleur (prise du signal Doppler couleur au niveau des zones anechogènes) [158].

2. IRM pelvienne :

Une IRM pelvienne est recommandée pour chercher l'extension locorégionale par le CNGOF. En 2005, le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale publié par la Haute autorité de santé a évalué l'IRM comme étant la technique d'imagerie optimale pour identifier la tumeur et évaluer son extension locorégionale « Bilan d'extension pré thérapeutique »[66].

L'IRM associée à l'injection de gadolinium permet d'apprécier la vascularisation des tumeurs(figure 3) et notamment l'aspect nécrotique avasculaire médian des choriocarcinomes [60,158] . La dilatation des artères utérines et des vaisseaux des paramètres semble être un signe constant [61]. L'IRM permet aussi la localisation précise de la tumeur, comme les rares cas de choriocarcinomes cervicaux [62].

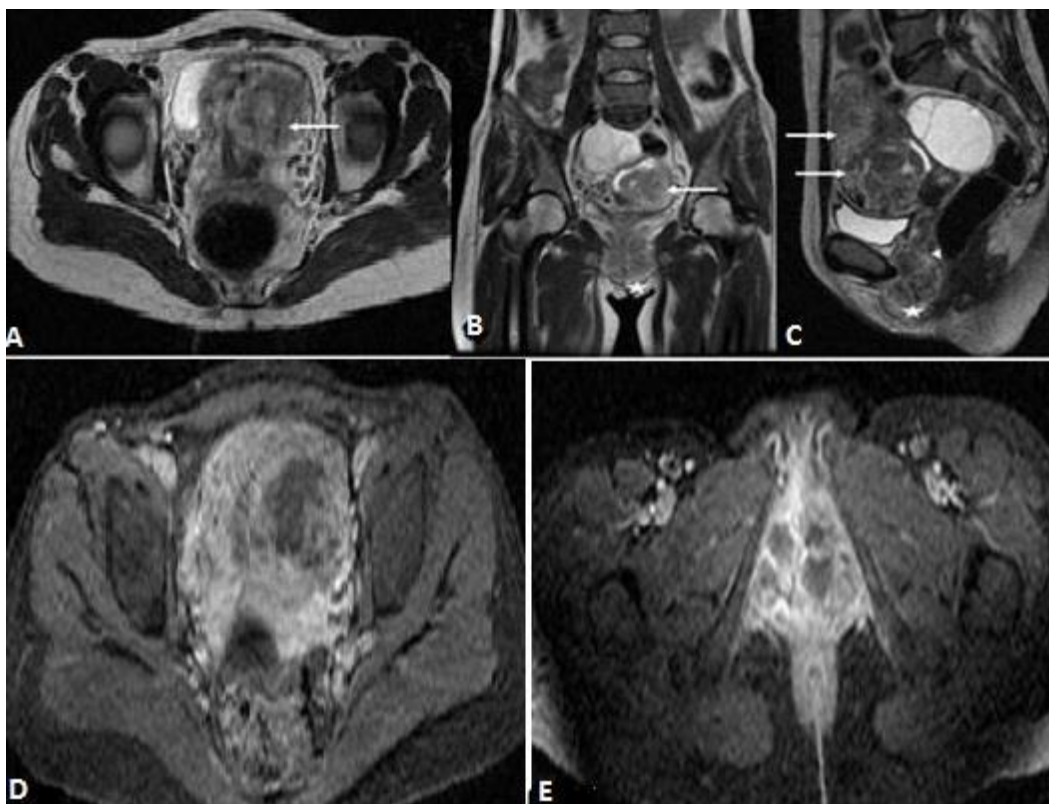


Figure3 : IRM pelvienne, séquence T2, les plans axial (A), coronal (B) et sagittal (C), processus tissulaire utérin envahissant le myomètre (flèche), envahissement le vagin (tête de flèche), et les grandes lèvres (astérix); (D) et (E) séquence T1 après injection du gadolinium et saturation du signal de la graisse dans le plan axial: prise de contraste hétérogène avec délimitation de zones nécrotiques non rehaussées [158].

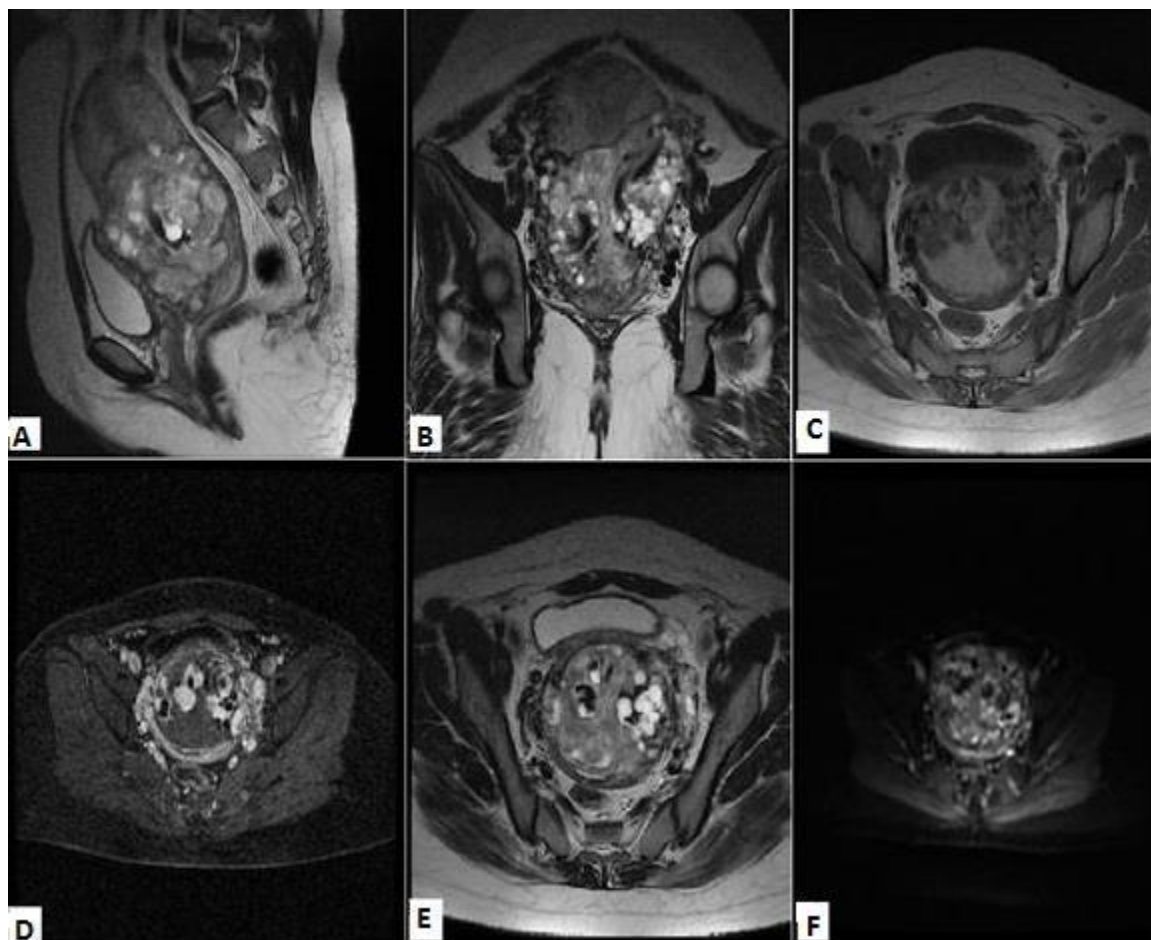


Figure4 : IRM pelvienne; A) coupe sagittale T2: processus tissulaire intra-myométrial multivésiculaire, en hypersignal hétérogène, franchissant la séreuse; B) coupe coronale T2, 2 lésions tissulaires hétérogènes en hypersignal; C) coupe axiale T1 (C-): 2 processus tissulaires hétérogènes en intra utérin; D) coupe axiale T1 (C+): prise de contraste précoce et intense, délimitant des zones non rehaussées correspondant aux zones hémorragiques en hypersignal et aux zones kystiques en hyposignal; E) coupe axiale T2, infiltration de la graisse paramétriale bilatérale; F) diffusion b600: les deux lésions en signal hétérogène, partiellement restrictif en diffusion [158].

3- La radiographie thoracique :

Est demandée dans le cadre de bilan d'extension à distance.

La radiographie pulmonaire est l'examen unanimement recommandé [63]. Les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes, 30 à 70% selon les séries. Elles sont réparties dans l'ensemble du champ pulmonaire, et souvent à l'apex du poumon, contrairement aux métastases pulmonaires des autres cancers. L'atteinte pulmonaire peut être sévère, avec épanchement pleural et atteinte médiastinale.

En 1984, Hendin montrait une corrélation entre le taux d'hCG et le nombre et le volume des nodules [68]. Néanmoins la radiographie simple ne détecte les nodules de moins de 6 mm que dans 40% des cas, pouvant être révélées par une TDM thoracique.

4- La tomодensitométrie :

La tomодensitométrie rentre dans le bilan d'extension à distance, selon CNGOF 2010. Les métastases pulmonaires sont recherchées par scanner thoracique selon le CNGOF [59, 136], qui est un examen complémentaire utile, permettant de déceler les métastases pulmonaires occultes à la radiologie ; présentes dans 40% des cas [65]. S'il en révèle, la radiographie pulmonaire est recommandée afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000.

Un scanner abdominal est recommandé à la recherche de métastases hépatiques, et des métastases cérébrales par IRM cérébrale ou à défaut par scanner, que des métastases pulmonaires aient été identifiées ou pas et même en absence de signes cliniques (accord professionnel).

La société d'obstétrique et de gynécologie du Canada (SOGC) [65] considère que seules l'échographie pelvienne et la radiographie pulmonaire sont à effectuer dans un premier temps pour déceler une maladie métastatique : Si la radiographie pulmonaire est claire, on pose un diagnostic présomptif de tumeur non métastatique.

En présence de métastases pulmonaires, des TDM du cerveau et de l'abdomen sont indiquées. Une échographie du foie peut déceler une maladie métastatique soupçonnée à la TDM. En l'absence de métastases pulmonaires à la tomодensitométrie pulmonaire, la SCGO trouve qu'il n'est pas nécessaire de procéder à d'autres recherches, le risque de métastases extra pulmonaire étant très faible (<1 %).

En présence de saignement gastro-intestinal, une endoscopie gastro-intestinale (oeso-gastrique et colposcopie) est indiquée. En présence d'hématurie, une urographie intraveineuse (UIV) et une cystoscopie sont indiquées.

Mangili, Lorusso et al . [57], avancent en 2014 que le bilan d'extension initial dépend de la présomption clinico-biologique du score et du risque de la patiente. Ainsi pour les patientes soupçonnées être à faible risque, une échographie endovaginale et une radiographie pulmonaire suffisent dans un premier temps. Ils reprennent la recommandation concernant la réalisation d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et d'une IRM cérébrale en cas de lésions à la radiographie pulmonaire.

Par contre, les patientes avec un diagnostic anatomopathologique de choriocarcinome ou suspicion de TTG après une grossesse non molaire sont considérées à haut risque et devraient bénéficier d'explorations plus larges dès l'évaluation primaire.

Pour l'ESMO (European Society of Medical Oncology) en 2013[67] Le bilan à réaliser prendra deux cas de figure selon la grossesse actuelle et les antécédents gravidiques de la patiente(figure 5).

Imaging investigations in GTN

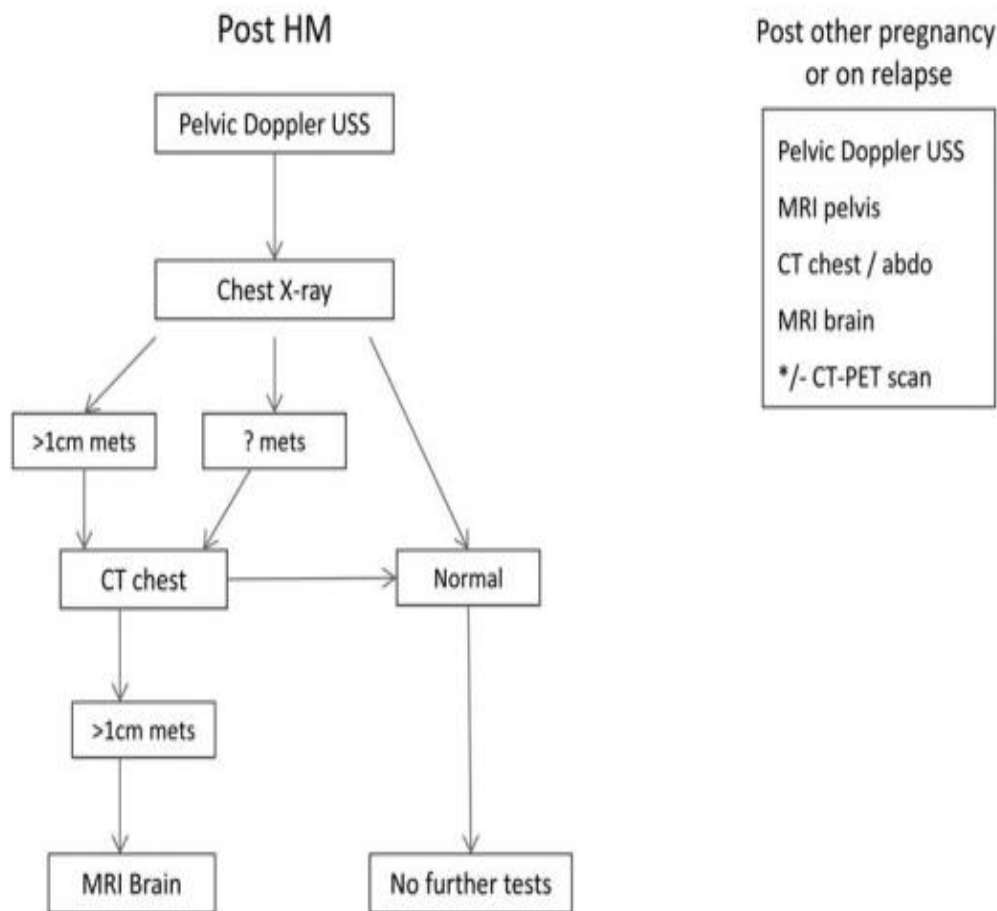


Figure 5: Algorithme du bilan d’extension devant une TTG selon les recommandations de l’ESMO 2013.

L’ensemble des cas inclus dans notre étude ont bénéficié d’un bilan d’extension complet, fait d’une radiographie du poumon, TDM cérébrale et thoraco-abdominale et une IRM pelvienne.

V- Cas métastatiques :

Pour les cas métastatiques, notre étude a révélé la présence de 51.7 % de cas présentant des métastases sur différents sites. Constituant ainsi le pourcentage le plus élevé, en comparaison avec d'autres études menées dans le monde (Tableau 9).

Cependant, Notre étude rejoint parfaitement la littérature concernant le site de localisation métastatique le plus fréquent, dont 67% des patientes porteuses de métastases présentaient une localisation pulmonaire en 1^{er} rang (tableau 10). Or la localisation hépatique de métastases vient en 2^{ème} rang ; soit une fréquence de 19%, suivie des localisations rénales et cérébrales avec une fréquence de 7% pour chaque localisation.

Contrairement aux études, aucune de nos patiente n'a présenté une localisation vaginale des métastases (Tableau 10).

Tableau 9 : Le pourcentage des formes métastatiques.

Région	Pourcentage des formes métastatiques
Sénégal [51]	38 %
Norvège [30]	31%
Rabat [44]	14.5%
France [17, 53]	8%
Notre série	51.7%

Tableau 10 : La répartition des localisations métastatiques dans les différentes séries :

Région	Poumon	Foie	Cerveau	Vagin	Autres
Sénégal [51]	70%	5%	18%	25%	5%
Norvège [30]	77%	6%	12%	-	3%
Rabat [44]	65%	12%	-	35%	-
France [17, 53]	80%	10%	20%	30%	20%
Notre série	67%	19%	7%	0%	Rénales :
					7%

VI- Classification et score pronostic :

La classification des TTG a connu une évolution au fil des années, du fait de l'incrimination de plusieurs stigmates morphologiques et biologiques, qui ont été recommandées dans l'évaluation du pronostic des TTG. D'où la diversité des classifications.

- En 1973, Ledhammond et COWERKERS ont décrit une classification pour les TTG basée sur la clinique.
- 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.
- En 1982 : la FIGO a adopté une classification anatomique, mais bien que commode pour une clinique uniforme, elle est incapable de prédire sensiblement le devenir de la maladie.
- En 1983 l'OMS a procédé à des modifications du système de Bagshawe et a établi un score où il y a corrélation entre le score et la réponse à la chimiothérapie:
 - ❖ 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).

- En 1992 : la FIGO a procédé à une révision et a inclu deux autres variables cliniques avec impact important sur le devenir de la maladie.
- En 2000, la Fédération internationale de Gynécologie et Obstétrique (FIGO) reprend et modifie, en partenariat avec le Comité de la société internationale d'études des maladies trophoblastiques (ISSTD) et la société internationale des cancers gynécologiques (IGCS), le système de notation ou scoring établi par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [68, 69].

❖ Cette classification regroupe le stade anatomique et le score FIGO (Tableaux 11a–11b) :

- ❖ 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 (môlaire 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.

⇒ On distingue ensuite, Selon le Score FIGO ; les tumeurs trophoblastiques à bas risque (score < 7) et à haut risque (score ≥ 7)

Ce score a pour but d'établir le niveau de risque des patientes atteintes de TTG et de permettre ainsi le traitement initial le plus optimal pour assurer les meilleurs résultats possibles avec le moins de morbidité.

Depuis 2002, tous les médecins traitant les TTG devraient utiliser ce score pour permettre l'uniformité et la comparaison des données. Le pronostic combiné au score prédit le potentiel de développement de la résistance à la monochimiothérapie avec le méthotrexate ou la dactinomycine. Si un score est inférieur ou égal à 6, la patiente est à faible risque d'échec du traitement et donc une mono-chimiothérapie pourra généralement lui être proposée. Mais Si ce score est supérieur ou égal à 7 la patiente est à haut risque d'échec de MonoCMT et une poly-chimiothérapie sera instaurée d'emblée.

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

Le score pronostique FIGO ne s'applique pas aux tumeurs du site d'insertion placentaire. Ces tumeurs ont une évolution particulière avec un degré d'agressivité variable allant de la régression spontanée à une tumeur métastatique très agressive.

Le score adopté dans notre formation est celui de la FIGO 2000.

Dans notre étude, les scores pronostiques variaient entre 2 et 17, avec 52 % des cas étaient classées HAUT risque, et 48 % de cas classées BAS risque.

--Tableau 11-a- : Stadification anatomique .

STADE	DESCRIPTION
I	Maladie limitée à l'utérus
II	Maladie dépassant l'utérus restant sur l'appareil génital
III	Métastases pulmonaires avec ou sans atteinte génitale
IV	Autres métastases

Tableau 11-b- :Stadification FIGO 2000.

SCORE	0	1	2	4
Age	< 40ans	> ou= 40 ans		
Type initial de grossesse	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	>ou =10*5
Plus grande taille de tumeur	<3 cm	3 - 5 cm	> ou = 5cm	
Sites métastatiques	Poumons	Rate_ Reins	Tube digestif	Foie, Cerveau
Le nombre de métastases	0	1-4	5-8	> ou= 8
La chimiothérapie préalabale			Mono- Chimiothérapie	Poly- Chimiothérapie

VII– La prise en charge thérapeutique d’une TTG :

1– Les objectifs du traitement :

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

2– Les moyens thérapeutiques :

Les TTG sont très chimio-sensibles, et la survie est passée de 19% (lorsque le traitement n’était que chirurgical) à plus de 90% depuis la chimiothérapie [17 ,45], avec parfois des protocoles lourds semblent nécessaires. On peut à présent parler de la guérison de la quasi-totalité des patientes atteintes de TTG, constituant ainsi une spécificité de cette pathologie tumorale. Le traitement est adapté à la gravité de la maladie déterminée par le score FIGO.

Cependant, les TTG représentent un groupe hétérogène de maladies aux pronostics différents les unes des autres, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas [17], d’où l’importance d’une prise en charge par une équipe spécialisée compétente afin de ne pas compromettre les chances de guérison des patientes du fait d’erreurs de diagnostic ou de traitement[86], justifiant la création d’un Centre Français de référence à Lyon [87].

2-1-La chimiothérapie :

La chimiothérapie constitue le pilier du traitement des TTG qui représentent l’un des seuls cancers pour lesquels le traitement en monothérapie est utilisé. La décision thérapeutique pour le choix de l’agent ou du protocole(mono ou polyCMT) dépend du score du risque pour chaque patiente diagnostiquée TTG, qui doit être établie dès la confirmation du diagnostic [59,26,88].

Un bilan avant traitement est systématiquement réalisé, après un examen clinique complet, fait de :

- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Ionogramme sanguin complet
- Transaminases hépatiques (ASAT-ALAT)
- Fonction rénale (urée sanguine, créatinémie)
- Bilan d'hémostase fait d'un TP et TCK.
- Examen nécessaire à la prescription de contraception.

2-1-1- Les différentes molécules utilisées en chimiothérapie :

Méthotrexate (MTX):

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[89].

Les effets secondaires sont représentés par :

- Effets hématopoiétiques : 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 (ACT-D) :

L'actinomycine D (ou Dactinomycine™) est un antimétabolite qui se lie spécifiquement à l'acide désoxyribonucleique (ADN), 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 appelée 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 nettement les résultats par rapport à l'injection unique [89]. En inhibant une enzyme indispensable à la réplication de l'ADN, qui est la topoisomérase II, permet de bloquer ainsi les reproductions cellulaires.

Les effets secondaires de l'Etoposide sont essentiellement l'alopécie. Des études récentes ont 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.

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 [89].

C'est un médicament qui se lie à l'ADN et empêche sa transcription en ARN puis la synthèse de protéines. Les effets secondaires sont nombreux [89] :

- 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 pour les 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, qui se traduit par une leucopénie et/ou une thrombopénie, dont la récupération s'effectue le plus souvent vers la 4^{ème} ou la 6^{ème} 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, et vomissements sont fréquents, ils sont aussi 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.

- Les vomissements et nausées retardées restent particuliers, avec un contrôle difficile et associées à des risques de néphrotoxicité retardée.
- Toxicité neurologique : des neuropathies périphériques (surtout sensitives) sont observées: cette toxicité est cumulative et dose dépendante; elle débute généralement 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, et/ou une hypotension.
- Plus rarement, une élévation des transaminases a été signalée.

Bléomycine :

La bléomycine est un agent anti-cancéreux, qui agit comme antibiotique glycosyle linéaire, par induction de rupture du brin d'ADN, entraînant ainsi la mort de la cellule [89].

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, à type d'épaississements et pigmentation aux coudes, aux genoux et sur les paumes des mains et les plantes des pieds, de rougeurs diffuses, d'irritation de la bouche (stomatite) et des muqueuses digestives gênant l'alimentation [89].

2-1-2- Les différents protocoles utilisés:

➤ La monochimiothérapie (monoCMT) :

Indiquée d'emblée pour traiter les TTG à bas risque(score de la FIGO<7),les premières drogues reconnues comme actives et efficaces furent le méthotrexate (MTX) et l'actinomycine D(ACT-D) [45,53] utilisée en monothérapie.

Plusieurs études ont comparé l'efficience de ces 2 agents en matière de traitement des TTG à bas risque prenant en compte l'efficacité du traitement, les effets secondaires et la toxicité sur les patientes ; sans pouvoir pour autant affirmer la supériorité d'un agent par rapport à l'autre [91].

L'Etoposide (VP16), semble donner une rémission complète dépassant la MTX et l'ACT-D, arrivant à 100% selon quelques études [92,93] à la dose de 200 mg/m², VO quotidiennement pendant 5 jours ; cependant, reste actuellement peu utilisé en raison de son risque accru de tumeurs secondaires ,et sa grande toxicité sur la moelle osseuse[90].

- Le produit le plus prescrit est le Méthotrexate® qui constitue la référence des traitements de première ligne en monochimiothérapie des formes à bas risque (score FIGO ≤ 6) [17]. Plusieurs protocoles ont été utilisés (Tableau 12), mais aucun n'a montré sa supériorité sur un autre [94].

Tableau 12: Les différents protocoles fréquemment utilisés de Méthotrexate (MTX) :

Type de protocole	Mode d'administration	Effets indésirables	Taux de rémission en%
Protocole : Herts	0.4mg/kg/j (max 25mg) par voie IV ou IM 1 injection/j pendant 5 jours tous les 14 jrs jusqu'à 3 semaines après négativation des β HCG.	Mucite, alopecie Mauvaise tolérance hématologique : Pancytopenie (71% selon Hammond et al.)	- 82 [95] - 93 [96]
Protocole : GOLDSTEIN	1 mg/Kg (voie IM) J1, J3, J5, J7 en association à l'acide folinique 0.1 mg /Kg à j2, J4, J6, J8 per os	Mucite, alopecie, rash cutané.	- 73 [95] - 89 [97]
Protocole modifié de Bagshawe	1 mg/kg à j1, j3, j5 et j7 répétés tous les 14 jours.		- 74,2 [17] - 77 [91]
Protocole : GOG*/ Homesley.	30 à 50mg/m2 hebdomadaire avec dégression jusqu'à obtention de 3 dosages normaux de β HCG.	Bonne tolérance	- 78 [98]
Protocole : New England Trophoblastic Disease Center group.	Bolus de 100mg/m2 puis perfusion de 200mg/m2 pendant 12h et acide folique 15mg/12h en IM ou per os.	Bonne tolérance	44.8 à 81.5 dès la première cure [99]

*GOG: Gynecologic Oncology Group.

- Le protocole de perfusion de MTX semble être le plus efficace [99,100] en tenant compte du nombre réduit de cures nécessaires pour atteindre la rémission complète. Cependant, son utilisation est limitée par le besoin d'un traitement hospitalier, d'une bonne manipulation et d'un plateau technique.
- Le schéma le mieux toléré est le méthotrexate en monothérapie, un jour sur deux en alternance avec l'acide folinique, tous les 14 jours jusqu'à négativation des taux de B-hCG suivi d'une consolidation par deux cures du même schéma thérapeutique.
- L'administration d'acide folinique 24 heures après le Méthotrexate permet de réduire la toxicité sans altérer l'efficacité. Une étude de Sekharan et al. retrouve un taux de réponse complète de 93 % sur une série de 321 patientes [101].
- L'étude la plus récente dans ce contexte est celle publiée par Izildinha Maestá et al. [102] en Octobre 2017, étudiant ainsi l'efficacité par rapport à la toxicité de 2 protocoles : le MTX seul hebdomadaire et l'association MTX/Acide folique en matière de traitement de 1^{ère} ligne des TTG à bas risque. Tout en étant plus toxique qu'une administration de MTX seul, le protocole MTX/Acide folique est pourvoyeur de taux de rémission plus élevés.
- L'actinomycine D est utilisé en 1^{ère} intention en cas d'insuffisance rénale ou hépatique contre-indiquant ainsi le MTX, et comme traitement de 2^{ème} ligne thérapeutique, lorsque la patiente développe une résistance au MTX. Il a plus d'effets secondaires (nausées, alopécie) que le MTX, et un risque de lésion tissulaire locale en cas d'extravasation pendant la perfusion IV.

Les protocoles les plus efficaces sont ACT-D 10-12 mg / kg en IV quotidiennement pendant cinq jours toutes les deux semaines, ou une seule dose intraveineuse de 1,25 mg/m² toutes les deux semaines [103, 104].

- L'innocuité de l'actinomycine D dans le traitement des TTG à bas risque est bien établie. Plusieurs protocoles ont été utilisés et le taux de rémission moyen est d'environ 80% (Tableau 13) [105,106].

Tableau 13 : Les taux de rémission selon le schéma thérapeutique utilisé à base d'Actinomycine D en monochimiothérapie [105,106].

Type de protocole	Taux de rémission
Act-D 10-13 mg / kg IV quotidiennement pendant 5 jours ; A répéter tous les 14 jours	77-94 %
Act-D 1,25 mg / m ² IV toutes les 2 semaines	69-90 %

Dans notre série, le schéma thérapeutique adopté pour les TTG scorées bas risque était une mono-chimiothérapie à base de MTX à la dose de 40 mg/m² hebdomadaire avec surveillance des β -hCG plasmatiques à chaque cure. Sauf pour une patiente ; ayant manifesté une intolérance clinique à la MTX et elle a été ensuite mise sous ACT-D.

La monothérapie est suivie de 2 cures de chimiothérapie après négativation (dites cures de consolidation).

- Notre étude a retrouvé un taux de réponse complète chez les patientes à bas risque de 61.53% avec 4 cas de résistance à la MTX et un cas de résistance à l'ACT-D ; Ce qui rejoint les données de littérature [98-99].

➤ La polychimiothérapie (polyCMT) :

Un score FIGO \geq 7 signifie avant tout, une résistance préalable à une monochimiothérapie. Par conséquent, un protocole à base d'une combinaison d'agents ou polychimiothérapie devrait être instauré [107]. Plusieurs protocoles ont été développés :

- MAC : Méthotrexate, actinomycine D et cyclophosphamide.
- MAF : Méthotrexate, acide folinique et actinomycine D.
- CHAMO-CA : Méthotrexate, la dactinomycine, cyclophosphamide, doxorubicine, mélfalan, hydro-xycarbamide, et vincristine.
- EMA-CO : Etoposide, le méthotrexate et l'actinomycine D, cyclophosphamide et vincristine.
- EMA-EP : Etoposide, le méthotrexate et l'actinomycine, cisplatine.
- ACE : Actinomycine D, Cisplatine et Etoposide.
- BEP : Bléomycine, Cisplatine et Etoposide.

Le centre coréen de MTG avait rapporté [108] les pourcentages respectifs de réponse aux différentes polychimiothérapies. Ainsi, MAF avait un taux de rémission de 63% (31 sur 49 patientes), MAC 68% (27 sur 40), CHAMO-CA 71% (32 sur 45), et EMA-CO 91% (87 sur 96), notant une supériorité manifeste pour l'EMA-CO.

Dans la littérature, et depuis 1979, l'EMA-CO est le traitement de référence des TTG à haut risque du Charing Cross Hospital [109]. Gerulat et al.[110] retrouvent un taux de guérison de 83% lorsque ce protocole est administré en première ligne; il énumère ainsi en 2002 les bénéfices de l'EMA-CO: meilleur taux de réponse, meilleur survie à long terme, minimum de toxicité à court et à long terme.

Ainsi plusieurs études récentes [111,112] continuent à rapporter l'utilité du protocole EMA-CO en 1^{ère} ligne thérapeutique d'une TTG à haut risque.

Aussi, pour le centre britannique, l'EMA-CO consiste le pilier du traitement des TTG à haut risque avec une survie à 5 ans arrivant à 70-90% des patientes [113].

Cependant les effets secondaires de la polychimiothérapie ne sont pas négligeables. Ils doivent être pris en considération lors du choix thérapeutique. Certains décès des patientes sont secondaires non pas à l'évolution de la TTG elle-même mais à la toxicité directe de la chimiothérapie [53].

Pour les patientes présentant une TTG à très haut risque (ancienne dénomination de la classification de l'OMS) et largement métastatique avec atteintes viscérales multiples et risque d'hémorragie intracrânienne. Ces patientes devraient selon Alifrangis et al.[114] bénéficier d'une induction primaire à faible dose par EP : Etoposide 100 mg / m² et cisplatine 20 mg / m² (EP, J1 et J2, tous les 7 jours) pour réduire les décès précoces avant le début des cures à base d'EMA-CO.

Comme pour les TTG bas risque, la chimiothérapie est administrée jusqu'à négativation des hCG, suivie habituellement de deux cures de consolidation.

Dans notre série, Les TTG à haut risque ont reçu une poly-chimiothérapie soit à base de cisplatine soit à base de MTX (cisplatine+Etoposide+méthotrexate ou EMA-CO ou bien cisplatine+Etoposide+Bléomycine(BEP)).

Parallèlement aux données de la littérature, notre étude a retrouvé, pour la catégorie de patientes scorées à haut risque, un taux de réponse à la polychimiothérapie utilisée est de 85,71 %, avec un seul cas de décès et un seul cas de résistance à une polyCMT 1^{ère} ligne.

2-1-3- La chimiothérapie de rattrapage :

On parle d'une TTG résistante à la chimiothérapie lorsqu'on a :

Une réascension des B-hcg en cours de traitement contrôlée à huit jours, ou une stagnation hCG (variation inférieure à 10 %) en cours de traitement sur au moins deux cures [115], avec ou sans nouvelles métastases qui se développent, alors que

la patiente est en cours de traitement. En revanche, un diagnostic de récurrence ou de récurrence est posé lorsqu'il y a deux élévations des concentrations plasmatiques de β hCG en l'absence de grossesse après un résultat de β HCG normal dit négatif [116]. Les deux circonstances sont délicates en matière de TTG et nécessitent ainsi un traitement de rattrapage.

La résistance et la rechute ont lieu dans environ 3% des cas de TTG à faible risque et dans 7-10% voire 20% des cas de TTG à haut risque selon les séries [117].

Le pronostic des patientes présentant une chimiorésistance reste grave en comparaison avec celles qui présentent une rechute [118].

Une prise en charge chirurgicale voire par radiothérapie peut être envisagée. En matière de chimiothérapie, de nombreux schémas ont été élaborés pour le traitement de rattrapage[119]:

- EMA-EP (Etoposide, Méthotrexate, actinomycine D et Etoposide, Cisplatine)
- TE / TP (paclitaxel et étoposide en alternance hebdomadairement avec du paclitaxel et cisplatine);
- ACE (dactinomycine, cisplatine et étoposide);
- VIP (étoposide, ifosfamide et cisplatine);
- BEP (bléomycine, l'étoposide et le cisplatine);
- le cisplatine, la vincristine et le méthotrexate;
- PVB (cisplatine, vinblastine et bléomycine);
- PEBA (cisplatine, étoposide, bléomycine et doxorubicine);
- ICE (ifosfamide à haute dose, carboplatine, et étoposide);
- Et des combinaisons avec la gemcitabine ou la capécitabine.

Les résultats varient et les taux de réponse vont de 20 à 75%. EMA-EP reste le plus couramment utilisé [48] et possède un taux de guérison supérieur à 75%, mais la toxicité rapportée reste significative.

Pour les patientes à bas risque, en matière de traitement de rattrapage ; Nombreuses études ont démontré l'efficacité de l'EMA-CO ou de l'Actinomycine , administrés aux patientes après un protocole initial à base de MTX [52,104,120]; avec un taux atteignant 94-100% pour certaines[104]. D'où la nécessité d'un bon suivi après négativation des β HCG (Figure 6).

Pour les TTG à haut risque, EMA-EP semble être le meilleur choix donnant une rémission complète chez la plupart des patientes traitées initialement par EMA-CO [121, 122](Figure 7).

La raison pour laquelle, il est indispensable d'identifier les protocoles actifs et ayant des taux de rémission les plus élevés possibles devant être appliqués sans multiplier les essais et augmenter le risque de toxicité chez les patientes. Un bon scoring initial, l'application des recommandations en matière de traitement de TTG et le transfert des patientes ne répondant pas ou récidivantes vers des structures adaptées devraient être un standard pour tout praticien [57,109].

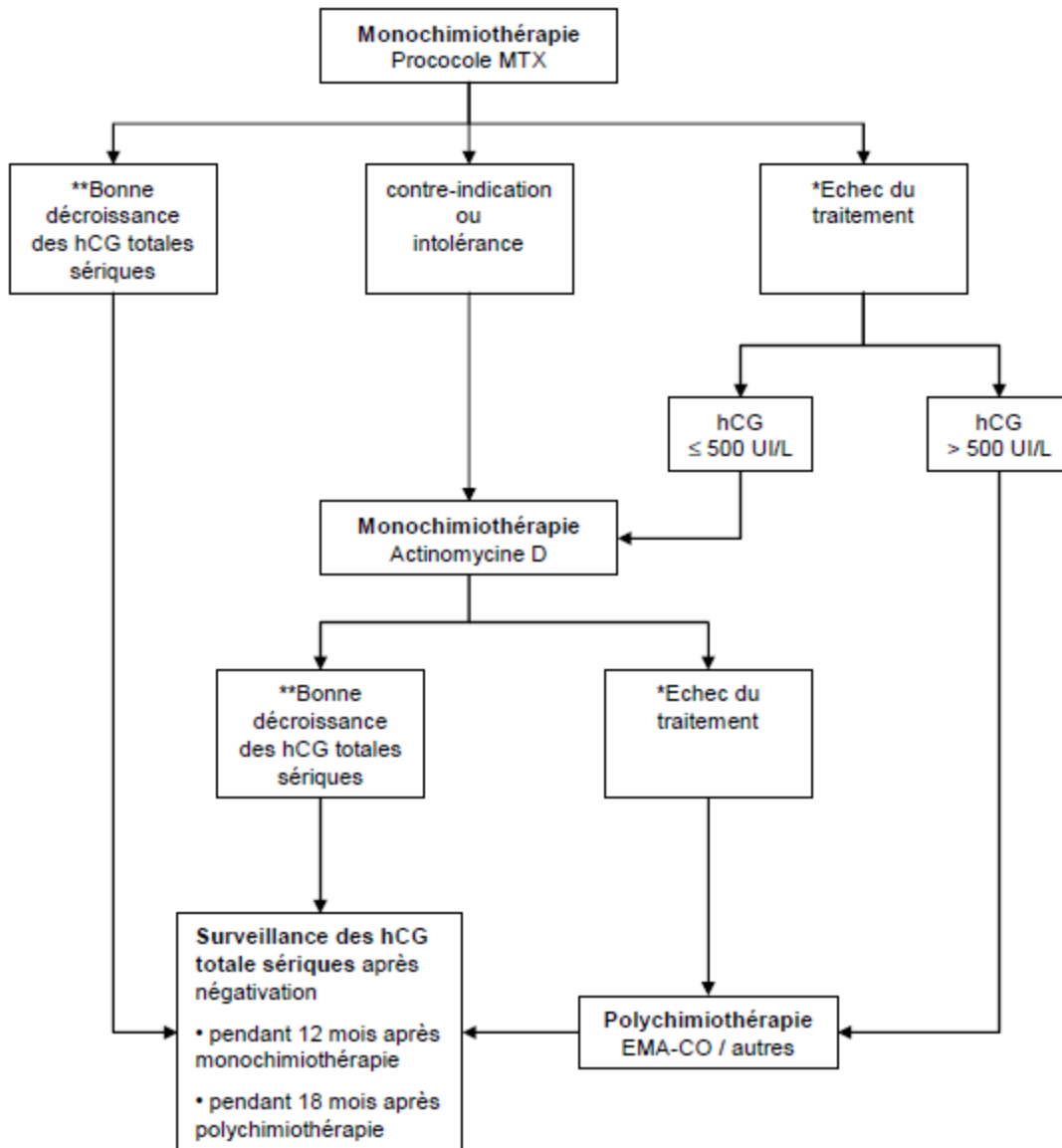


Figure 6: Algorithme de suivi en post-CMT 1^{ère}, pour les TTG à bas risque[59, 136].

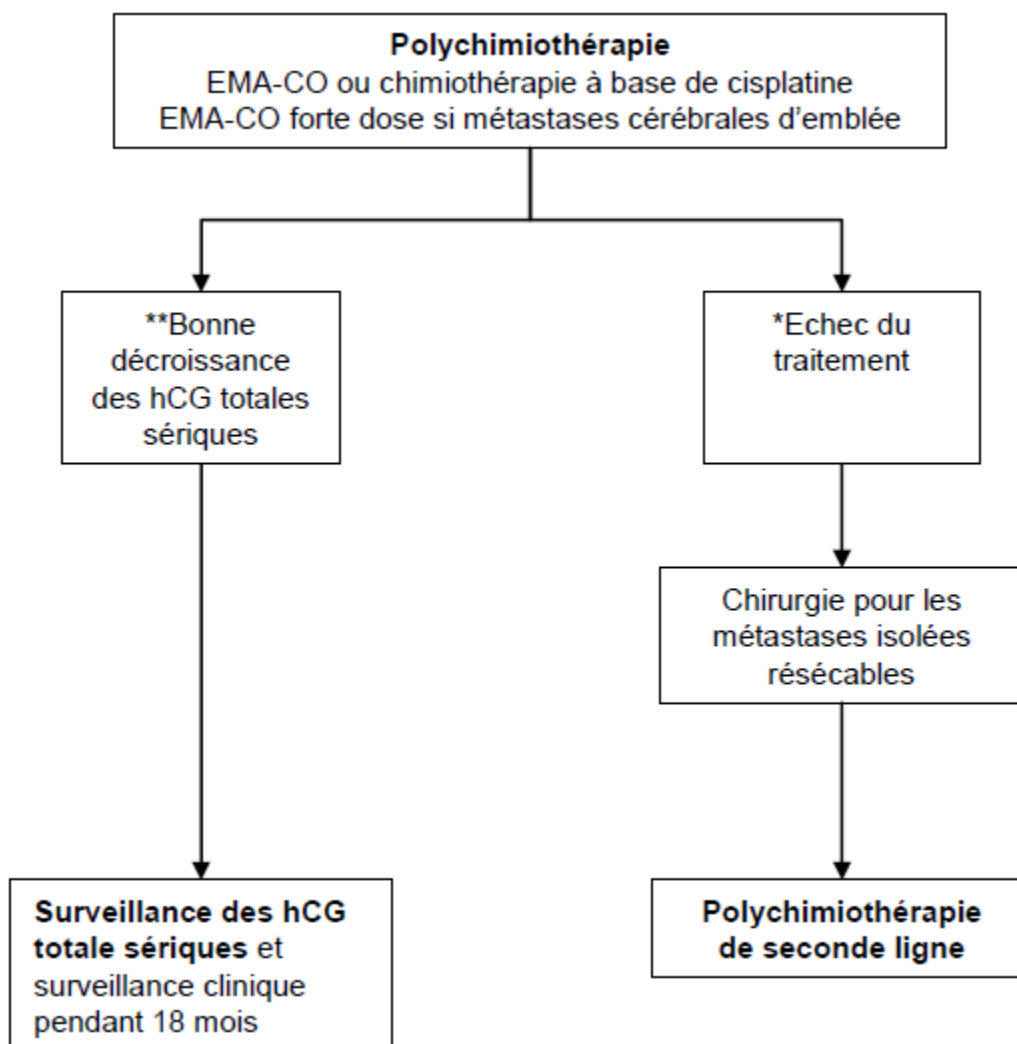


Figure 7: Algorithme de suivi en post-CMT 1^{ère}, pour les TTG à haut risque [59, 136].

Dans notre étude, 6 patientes avaient installées une résistance à une chimiothérapie 1^{ère} ligne, dont le protocole de chimiothérapie de rattrapage dépendait de la chimiothérapie antérieurement reçue (Tableau 14).

Tableau 14 : la répartition des malades ayant reçu une chimiothérapie de rattrapage :

Nombre de patientes	Score de risque	Le protocole de CMT 1 ^{ère} ligne	Le protocole de CMT de rattrapage	Résultat ultérieur
4	Bas risque	MTX en monoCMT	EMA-CO en polyCMT	Guérison
1	Bas risque	ACT-D en monoCMT	EMA-CO en polyCMT	Guérison
1	Haut risque	EMA-CO en PolyCMT	BEP en polyCMT	PDV

2-2-Gestion de toxicité et soins de support :

Les drogues cytotoxiques peuvent avoir des effets indésirables variés allant de la simple inflammation des muqueuses, stomatite, troubles gastro-intestinaux à la mortalité [45,53, 143].

Pour Lurain [52], 11% des décès de TTG seraient dus à la toxicité directe des drogues de chimiothérapie, responsables entre autres d'accidents septiques et hémorragiques.

Le risque d'apparition de cancers secondaires (surtout la leucémie myéloïde aiguë et le cancer thyroïdien [26]) serait sans preuve tangible comme le démontrait déjà Rustin et al.[144] en 1983 et confirmé par plusieurs études dont la plus récente en 2017 par Brown et al.[111].

2-2-1- Les effets secondaires :

❖ Toxicité hématologique :

Anémie et transfusions : La plupart des molécules utilisées en chimiothérapie entraîne à la longue une anémie, en général normocytaire, parfois macrocytaire (cisplatine notamment), dont la correction peut nécessiter des transfusions.

Thrombopénie et transfusions plaquettaires : Certains antimitotiques ont une toxicité aiguë plus marquée sur les plaquettes, et pour détecter l'hypoplaquettose précocement, une numération sanguine est systématiquement demandée au cours du suivi.

Leucopénie : En général, la leucopénie est de courte durée et ne constitue pas un problème majeur en soi, mais il faut éviter les possibilités de contaminations externes ou internes (visiteurs, enfants, propreté, etc.).

La survenue d'une fièvre constitue, par contre, une urgence. Elle doit faire pratiquer une numération de la formule sanguine, et en cas de leucopénie il faut obligatoirement proposer une hospitalisation rapide pour éviter les chocs septiques rapidement irréversibles.

❖ Toxicité digestive :

Les agents cytotoxiques affectent très souvent le système gastro-intestinal pouvant contribuer à un amaigrissement et une cachexie du patient. L'anorexie, survenant au cours du cancer et souvent aggravé par le traitement, est la principale cause de morbidité et de mortalité des patients.

Constipation : Elle est souvent du aux traitements associé tel que les morphiniques et les antiémétiques.

Diarrhées : Il faut d'abord éliminer une étiologie infectieuse (parasitaire, fongique) et carcinomateuse. Les diarrhées peuvent être précoces ou tardives et conduire à une déshydratation majeure pouvant être une cause de mortalité.

Mucites :

Cette complication engendre: douleurs, anorexie et déficit nutritionnel, un risque d'hospitalisation intercurrente en cas d'aphagie, Surcroit d'infection systémique par destruction de la barrière muqueuse.

Et comme traitement préventif des mucites : Il faut prescrire des bains de bouche par bicarbonates de sodium 14/000 et d'amphotéricine B suspension (ne pas mélanger les 2 produits, ne pas les avaler) 3 à 6 fois par jour après chaque repas.

Nausées et vomissements :

Ces symptômes sont fréquents, au cours de la mise en route de la chimiothérapie notamment avec cisplatine, et entraînent de l'inconfort aux patientes. Et pouvant induire une déshydratation s'ils ne sont pas pris en charge.

Le métoprolol et dompéridone ont une action centrale, normalisent le péristaltisme et relâchent l'antrum pré-pylorique. Ils peuvent être associés aussi aux sétrons et les antagonistes de la substance P agissant sur les récepteurs NK1 pour les protocoles très émetteurs.

Les butyrophénones sont des antagonistes de la dopamine et sont efficaces sur les vomissements induits par la morphine.

❖ Toxicité rénale :

L'administration de certaines chimiothérapies peuvent induire des tubulopathies. La cisplatine, le méthotrexate à haute dose, les nitrosourées peuvent provoquer des insuffisances rénales aiguës ou chroniques. La cisplatine peut provoquer une insuffisance rénale aiguë anurique par tubulopathie (nécrose contournés distaux et collecteurs) dans les 24 heures après son administration pour des doses > 50mg/m².

❖ Alopécie :

Le degré d'alopecie est variable et directement dépendant de la drogue cytotoxique utilisée, de sa demi-vie et de son mode d'utilisation.

La Bléomycine et l'Actinomycine D peuvent induire une alopecie sévère. Or la méthotrexate et l'étoposide induisent une alopecie modérée.

Il faut avertir et prévenir les patients de cette complication difficile du point de vue psychologique, social et familial, proposer aux patients de couper ses cheveux pour éviter les chutes par plaques inesthétique, une nutrition équilibrée essentielle, l'ajout de vitamine E ou d'autres suppléments est inutile.

❖ Ototoxicité :

Cisplatine, vincristine et la bléomycine ont été décrits comme ototoxiques.

- Le cisplatine est le produit antinéoplasique le plus ototoxique. La surdité est irréversible et s'accompagne d'acouphènes transitoires ou permanents. Pour les autres produits, des cas isolés d'acouphènes et de baisse d'audition ont été rapportés.

2-2-2- Soins de support :**➤ La douleur :**

La douleur est une expérience sensitive et émotinnelle désagréable survenant après une lésion tissulaire aigue ou présente comme telle, et pouvant être source d'anorexie persistante, de perte d'autonomie et de dépression qui accentue l'intensité des douleurs organiques.

La prise en charge correcte de la douleur chez les patients atteints de cancer, nécessite le recueil de l'anamnèse, un examen clinique et un diagnostic précis. L'évaluation de la douleur par l'utilisation de l'échelle visuelle analogique (EVA) permet au patient d'indiquer l'intensité de sa douleur au moment de l'examen. Et la stratégie thérapeutique en trois niveaux (1^{er} palier, 2^{ème} palier et 3^{ème} palier) de l'Organisation mondiale de la santé constitue un repère intéressant pour la prise en charge thérapeutique de la douleur.

Schémas thérapeutiques de la douleur

Excès de nociception		
Douleur faible	Antalgique périphérique	Paracétamol - Aspirine
Douleur moyenne	Opioïde faible	Paracétamol - Codéine Paracétamol - Dextropropoxyphène Topalgic
Douleur forte	Opioïde majeur	Sirop de morphine Moscontin® - Skénan® - Durogésic®
Méta osseuse Tassement Compression	1 ^{er} intervention Corticoïdes	AINS Solumédrol® Solupred® - Cortancyl®
Désafférentation		
Superficielle Brûlure Dysesthésie	Tricycliques Inhibiteur recapture sérotonine Electrostimulation	Anafranil® - Laroxyl® Floxfiral®
Profonde Fulgurante En éclair (décharge neurone)	Antiépileptiques	Rivotril® Tégréto®

➤ L'insertion psycho-sociale :

La représentation individuelle et sociale du cancer demeure associée à la mort, à la douleur, à l'impuissance et à l'incertitude quant à l'avenir. Des épisodes dépressifs peuvent survenir à l'annonce du diagnostic, à l'arrêt du traitement ou lors d'une récurrence. Les effets indésirables des traitements chimiothérapeutiques surtout chez le sujet jeune peuvent favoriser l'émergence d'épisodes dépressifs, dans un contexte d'handicap physique et/ou dans un contexte de douleur chronique.

La prise en charge psychologique de ces malades passe par une connaissance du ressenti du patient et de l'impact du cancer sur la vie quotidienne sans oublier une meilleure information et des explications adaptées.

Certes, l'annonce du diagnostic est un véritable traumatisme psychique qui nécessite un accompagnement psychologique important pour permettre aux jeunes patientes de comprendre, de mieux tolérer la pathologie, et d'élaborer une stratégie thérapeutique commune.

➤ **Nutrition :**

Toutes les patientes doivent faire l'objet d'une évaluation des risques nutritionnels et doivent recevoir des conseils en nutrition d'un diététiste, et conserver l'alimentation par la bouche malgré les nausées et les vomissements survenant en cours de traitement.

Dans notre étude, 41.37% des cas avaient présenté des effets secondaires à la chimiothérapie, dont 2 patientes étaient mises sous protocole BEP, avaient installé une insuffisance médullaire.

2-3- La Chirurgie :

L'hystérectomie était la pierre angulaire du traitement des TTG avant l'avenue de la chimiothérapie qui révolutionna la prise en charge et les taux de rémission. En 1960, Lurain rapportait une survie à 5 ans de 41% des patientes ayant une TTG non métastatique et 19% pour les métastatiques [123]. Malgré l'efficacité incontestable de la chimiothérapie, sa toxicité et la chimiorésistance des TTG sont des contraintes qui ont poussé à reconsidérer la place de la chirurgie dans des indications distinctes : elle constitue un traitement efficace afin de réduire ou de réséquer la masse tumorale [26,126,124]. L'importance de la chirurgie dans la gestion de TTG ne doit pas être sous-estimée.

En cas de TSIP et TTE, l'hystérectomie avec ou sans chimiothérapie adjuvante reste le traitement de choix étant donné leur résistance primaire à la chimiothérapie [26,126,124,125].

La chirurgie peut intéresser le site initial et s'agir d'une hystérectomie ou les sites métastatiques (pulmonaire, cérébral et hépatique notamment) [109,127, 128].

Ainsi, les complications hémorragiques graves des TTG peuvent justifier (accord professionnel) : Une embolisation si elle est techniquement possible, et/ou une hystérectomie d'hémostase.

L'hystérectomie peut être aussi indiquée pour les femmes âgées sans désir de grossesse.

Dans notre série, 9 patientes ont bénéficiées d'une hystérectomie :

- 8 pour indication hémostatique.
- et une patiente pour résistance à la chimiothérapie.

Et aucune chirurgie pour site métastatique n'a été effectuée.

2-4-L'embolisation :

Les patientes TTG ont un risque important d'hémorragie, du fait de la nature hyper vasculaire de ces tumeurs [149]. L'hémorragie vaginale notamment peut être une circonstance difficile à juguler dans la prise en charge de ces patientes.

Pendant longtemps le traitement de choix pour le contrôle de l'hémorragie était la chirurgie, comme l'hystérectomie ou la ligature de l'artère utérine [150,151].

Récemment, il a été démontré que l'embolisation artérielle sélective (SAE) semble être une procédure alternative sûre et très efficace pour la prise en charge des hémorragies génitales massives [152,153]. La SAE induit le rétrécissement du trophoblaste par la réduction de l'approvisionnement sanguin des vaisseaux utérins.

Cette technique a plusieurs avantages, y compris l'évitement d'une chirurgie majeure qui est l'hystérectomie avec tous ses risques et complications éventuelles, les complications de l'anesthésie générale et la préservation de la fertilité [154].

Le caractère invasif des TTG peut amener à la destruction des vaisseaux sanguins et ainsi relier artères et veines, aboutissant ainsi à la formation de malformation artério-veineuse (MAV) utérines [149, 155].

Ainsi, Carlini et al. (221) ont rapporté le cas d'une patiente ayant négativé ses taux de β HCG après embolisation artérielle seule sans avoir recours à une chimiothérapie secondaire.

Une étude récente de 2017 menée par Wang en Chine[156] confirme les faits rapportés dans la littérature ; la SAE peut contrôler efficacement l'hémorragie des TTG amenant les patientes à avoir une réponse meilleure à la chimiothérapie systémique subséquente après succès de la SAE, quoique les saignements puissent se reproduire en présence de MAV et de manière précoce [155].

Dans notre étude, une seule patiente avait bénéficié d'une embolisation hémostatique.

2-5-La radiothérapie :

Elle a un rôle limité dans la prise en charge des TTG surtout comme traitement palliatif en cas de métastases [53, 129].

Dans notre étude, aucune de nos patientes n'a eu recours à la radiothérapie.

3 – La notion de la régression spontanée :

Les TTG seraient la seule entité tumorale pouvant présenter une régression spontanée, rare notamment. Cette régression est estimée selon Cole [130] à 1/60 000–1/100 000. Plusieurs mécanismes ont été décrits pour expliquer cette régression spontanée allant de la stimulation du processus immunitaire, l'influence endocrinienne, l'élimination descarcinogènes, l'inhibition de l'angiogénèse, jusqu'à l'apoptose et les mécanismes épigénétiques [131–132].

Seckl et al.[29], rapportaient en 2010 leur expérience au Charing Cross Hospital de Londres suggérant qu'une TTG pourrait régresser spontanément si les critères suivants étaient retrouvés : un taux initial de β HCG < 20 000 U/L, un délai de survenue <1 mois depuis la dernière évacuation, l'existence de métastases pulmonaires ou vaginales n'excédant pas une taille de 2cm (les petites lésions pouvant régresser spontanément) [133,134].

Aussi, affirment-ils qu'une chimiothérapie est indiquée pour aider au tarissement des métrorragies nécessitant des transfusions malgré des taux de β HCG décroissants.

Une étude récente (2017) réalisée par Niimi K.[135], adoptée par la Japan Society of Obstetrics and Gynecology, confirme les données rapportées par Seckl et insiste sur l'importance de bien évaluer la cinétique des β HCG, en vue de dépister une décroissance lente, avant d'entreprendre un traitement agressif.

4-Le cas particulier de la tumeur du site d'implantation placentaire :

Les tumeurs du site d'insertion placentaires ont un degré d'agressivité variable allant de la régression spontanée à une tumeur métastatique très agressive. Le score pronostique FIGO ne s'applique pas à ces tumeurs d'évolution particulière [126].

Ces tumeurs sont le plus souvent localisées à l'utérus et sont rarement métastatiques. Elles sécrètent peu d'hCG et sont relativement chimiorésistantes [7].

Le traitement optimal est l'hystérectomie par voie abdominale ; une chimiothérapie adjuvante est à considérer si l'index mitotique est élevé (> 5 mitoses par champ).

En cas de résection incomplète, de récurrence ou de métastase, le traitement de référence est une poly chimiothérapie par le protocole EP/EMA, débuté dans les deux à trois semaines suivant la chirurgie, permettant d'obtenir 50 % de rémission [119] ; la radiothérapie et la chirurgie des métastases sont à discuter au cas par cas.

Dans notre série, la patiente diagnostiquée TSIP, a bénéficié d'une hystérectomie inter-annexielle, dans un but hémostatique, suivie de cures de MTX 40mg/m² en IV hebdomadaire, dont elle a développé une résistance, puis mise ensuite sous protocole EMA-CO, jusqu'à négativation des taux de B-hcg, suivie de 2 cures de consolidation.

Après un suivi régulier, la patiente avait bien répondu au traitement instauré.

VIII– Surveillance :

La surveillance post-thérapeutique des patientes repose sur la clinique ainsi que sur des examens paracliniques dont la biologie représente l'élément fondamental, sans oublier le soutien psychologique des patientes confrontées à une mortalité et une morbidité liées à la pathologie cancéreuse ainsi qu'au traitement entrepris.

- Pour le CNGOF, la surveillance d'une tumeur trophoblastique gestationnelle après traitement par chimiothérapie repose sur des dosages répétés de β hCG totale sérique, au rythme suivant [59, 136] :
 - ✓ Une fois par semaine pendant la durée de la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes.
 - ✓ Tous les 15 jours les 8 semaines suivantes,
 - ✓ Puis tous les mois jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bas risque et jusqu'à 18 mois en cas de TTG de haut risque.
- Pour l'équipe du Charing Cross Hospital, elle propose un suivi basé sur la surveillance exclusive du taux de β hCG urinaire au-delà du 6^{ème} mois de suivi [137], comme suit :
 - La première année : suivi hebdomadaire des taux de β hCG totales sériques et urinaire durant 6 semaines, puis tous les 15 jours jusqu'à 6 mois après le traitement, puis suivi uniquement d'un dosage urinaire tous les 15 jours jusqu'à 1 an après le traitement .
 - Pendant la deuxième année : Suivi du taux de β hCG urinaires tous les mois.
 - Pendant la troisième année : Suivi du taux de β hCG urinaires tous les 2 mois.

- Pendant la quatrième année : Suivi du taux de β hCG urinaires tous les 3 mois.
- pendant la cinquième année : Suivi du taux de β hCG urinaires tous les 4 mois.
- Et enfin, un suivi du taux de β hCG urinaires tous les 6 mois, au-delà de la cinquième année et à vie.

Concernant la contraception, et selon les différents centres, elle devrait être maintenue pendant toute la période du traitement et pendant 1 an après l'achèvement de chimiothérapie [138], de préférence en utilisant des contraceptifs oraux. En raison du risque estimé à 1- 2% d'une seconde maladie trophoblastique gestationnelle (MTG) dans les grossesses ultérieures[134], l'échographie pelvienne est recommandée dans le premier trimestre d'une grossesse ultérieure pour confirmer une gestation normale, et un dosage plasmatique quantitatif à 6 semaines devra être effectué [139]. Le placenta de la grossesse ultérieure devra aussi être envoyé à l'anatomopathologie pour étude histopathologique [140].

Dans notre service on a adopté les recommandations françaises : Basées sur un examen clinique général et complet associé au dosage des B-hCG qui s'effectue de façon hebdomadaire pendant la chimiothérapie et les huit semaines suivantes, puis tous les 15 jours pendant huit semaines puis tous les mois jusqu'à 12 mois en cas de tumeur de bon pronostic, et 18 mois en cas de tumeur de mauvais pronostic .

Un examen gynécologique minutieux associé à une échographie pelvienne et endovaginale sont réalisés après négativation des hCG puis trois, six et 12 mois plus tard.

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

Dans notre étude, on a retrouvé que la majorité des patiente qui ont été suivies, avait respecté le rythme de surveillance, et 2 patientes ont été perdues de vue :

- 82.75% des cas ont respecté le rythme de surveillance à 100 %.
- 6.89 % des cas ont été suivies mais n'avait pas respecté le rythme.
- 6.9 % des cas ont été perdus de vue.
- Et un cas de décès (3.45%).

Et toutes les patientes ont été mises, systématiquement, sous contraception orale pendant la chimiothérapie et 1 an après l'arrêt du traitement.

IX- Le pronostic :

Le pronostic des TTG a été révolutionné par l'instauration de la chimiothérapie dans la prise en charge des TTG, faisant de cette entité tumorale le cancer gynécologique le plus curable [14, 45, 53, 89,141].

La survie globale des patientes arrivait à un seuil de 90% selon une étude menée par Hextan [54] si la prise en charge et la mise en route d'un traitement EMA-CO étaient précoces. Cependant, il insiste sur la dichotomie entre les TTG à haut risque et celles à très haut risque (ancienne classification OMS pour un score >12). Les localisations hépatiques et cérébrales sont les facteurs faisant passer une TTG de haut risque vers un très haut risque, changeant le pronostic et compromettant la survie qui chute à 40-80% selon les études [54].

Toutefois, une étude récente datant de 2016 propose de considérer un score FIGO >13 comme critère de mauvais pronostic en raison de la mortalité élevée chez ces patientes arrivant dans leur étude à 38.4% à 5 ans versus 4.9% chez les patientes à score <13 [142].

Dans notre étude, le taux de rémission était de 90 % des cas. Avec un seul cas de décès rapporté, suite à une pancytopenie fébrile, installée après avoir reçue 4 cures de BEP, soit un taux de mortalité de 3 %.

X- la fertilité et devenir obstétrical :

On retrouve dans la littérature que 83 % des patientes préservent leur fertilité malgré un traitement par chimiothérapie, et la plupart sera capable de mener une grossesse à terme aboutissant à un nouveau-né vivant et sans malformations [145].

Ainsi, Berkowitz et al. confirment la possibilité d'une grossesse ultérieure sans incidents puisqu'ils retrouvent chez 70% des patientes des grossesses à terme sans complications et chez seulement 2.5% des malformations congénitales mineures [145].

Et la grossesse n'est autorisée qu'après un an de la fin du traitement, pour permettre une surveillance adéquate des taux de β HCG et éviter un effet tératogène éventuel de la chimiothérapie. Cependant, au cas où une grossesse survient en moins de ce délai, l'interruption ne doit pas être proposée mais la grossesse étroitement surveillée. Il est toutefois recommandé d'explorer tout saignement anormal ou signe systémique lors de cette grossesse pour éliminer une récurrence de la TTG [59].

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 d'un enfant normal, des avortements spontanés ont eu lieu dans 13% des cas, une malformation congénitale dans 2 à 3 % des cas, ce qui ne diffère pas de la population générale [53].

Dans notre série, on a retrouvé 4 patientes qui sont tombées enceintes, dont 3 patientes avaient respecté les délais recommandés, et une seule patiente qui est tombée enceinte juste après la fin de sa chimiothérapie. Elles avaient toutes bien mené leurs grossesses, sans aucune complication maternelle ou fœtale.

CONCLUSION

Actuellement, une bonne connaissance de la pathologie ; son mécanisme de survenue, son diagnostic et sa prise en charge permet la codification du plan de prise en charge qui constitue la pierre angulaire de ce progrès.

Le diagnostic des TTG repose sur l'histoire clinique confrontée aux données des examens complémentaires biologiques, radiologiques, et histologiques.

Notre travail nous a permis de souligner le rôle essentiel et primordial du suivi de tout état gravidique et surtout des formes bénignes des maladies trophoblastiques gestationnelles, qui permet dans la quasi-totalité des cas de diagnostiquer une TTG.

Notre étude a également montré l'intérêt majeur d'une prise en charge multidisciplinaire et de la prise de décision en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les TTG sont des tumeurs très répondeuses à la chimiothérapie associée ou non à l'hystérectomie ce qui leur procure un très bon pronostic avec des taux élevés de survie dépassant les 90%.

RESUMES

Résumé :

Titre : les tumeurs trophoblastiques gestationnelles : Expérience du service d'oncologie médicale CHU Hassan II- Fès. (A propos de 29 cas).

Mots clés : Tumeur trophoblastique gestationnelle - Môle invasive - Choriocarcinome -Tumeur du site d'implantation- Score FIGO- Traitement.

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 29 cas de TTG colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 7 ans s'étalant de janvier 2010 à décembre 2016.

L'analyse de notre série a permis de conclure que: L'âge moyen de survenue est de 35 ans. 65% de nos patientes étaient paucipares. La grossesse causale était dans 83% des cas une grossesse molaire. Le bilan d'extension réalisée chez nos patientes a révélé des métastases pulmonaires dans 67% des cas, hépatiques dans 19% des cas, rénales dans 7% des cas et cérébrales dans 7% des cas. 9 patientes (soit 31% des cas) ont bénéficié d'une hystérectomie, avec chimiothérapie post-opératoire pour 8 patientes. 52% étaient à haut risque alors que 48% étaient à bas risque. Les patientes à bas risque avaient reçu une monochimiothérapie à base de Méthotrexate, et ont négativé après une moyenne de 6.5 cures. Les patientes à haut risque avaient reçu une polychimiothérapie selon un protocole EMA-CO, ou protocole BEP, ou sous Cisplatine-Etoposide-MTX, et ont négativé leurs taux de B-HCG après une moyenne de 3.28 cures. Une surveillance clinique et biologique a été

assurée pour la plupart de nos patientes, soit 86.2 % des cas. L'évolution de nos patientes était marquée par une rémission complète clinique et biologique chez 90 % des patientes après un délai moyen de 12 semaines. La survie médiane était de 76.4 ± 2.7 mois, après un suivi allant de 24 mois à 90 mois.

Abstract :

Title: Gestational trophoblastic tumors: Experience of the medical oncology department Hassan II University Hospital– Fez. (About 29 cases).

Key words: Gestational trophoblastic tumor – Invasive Mole – Choriocarcinoma – Implant Site Tumor – FIGO Score – Treatment.

Gestational trophoblastic tumors (GTTs) are the malignant forms of gestational trophoblastic diseases. They always follow a pregnancy, most often molar. The diagnosis of TTG is based on an abnormal course of HCG (chorionic gonadotropin hormone) and / or signs of ultrasound invasion and/or histological confirmation.

We report a retrospective study of 29 cases of GTT collected at the medical oncology department of Hassan II University Hospital–Fez, over a period of 7 years from January 2010 to December 2016.

The analysis of our series showed that: The average age of occurrence is 35 years old. Sixty-five percent (65%) of our patients were pauciparous. The causal pregnancy was in 83% of cases a molar pregnancy. The staging of patients revealed pulmonary metastases in 67% of cases, liver in 19% of cases, renal in 7% of cases and cerebral in 7% of cases. Nine patients (31 %) underwent hysterectomy, with postoperative chemotherapy for 8 patients. Fifty-two percent (52%) were at high risk while 48% were low risk. Low risk patients received methotrexate-based monochemotherapy, and HCG hormone became negative after an average of 6.5 cycles. High risk patients received a polychemotherapy with different protocols used; EMA–CO, BEP, or Cisplatin–Etoposid–MTX protocol, after an average of 3.28 cycles, the HCG hormone became negative. Eighty-six percent of our patients benefited from clinical and biological monitoring. The evolution of our patients was marked by a complete clinical and biological remission in 90 % of patients, after an average of 12 weeks. The median survival was 76.4 ± 2.7 months, after a follow-up that took 24 to 90 months.

ملخص

العنوان: الأورام المشيمية المتعلقة بالحمل: تجربة مصلحة الأنكولوجيا الطبية بالمستشفى الجامعي

الحسن الثاني بفاس (بصدد 29 حالة).

الكلمات الأساسية: الورم المشيمي المتعلق بالحمل - السرطان المشمائي - الخلد الغازية - ورم موقع

زرع المشيمة - تقييم الفيغو - علاج.

الأورام المشيمية المتعلقة بالحمل, تعني الأنواع الخبيثة للأمراض المشيمية المتعلقة بالحمل, والتي تظهر دائما بعد الحمل, الذي غالبا ما يكون غاديا. و يركز تشخيص هذه الأمراض على التطور الغير الطبيعي لنسبة الهرمون التناسلي المشمائي في الدم, أو على علامات الغزو التي تظهر عن طريق الفحص بالصدى, أو بناءا على التشخيص النسيجي للورم.

تحليل المعطيات السريرية و المرضية و العلاجية ل 29 حالة إصابة بالورم المشيمي المتعلق بالحمل, والتي تمت معالجتهم و تتبع حالتهم الصحية بمصلحة الأنكولوجيا بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس, خلال مدة 7 سنوات, بداية من يناير 2010 إلى غاية دجنبر 2016, مكنتنا من استخلاص مجموعة من النتائج, أبرزها: أن متوسط سن الحالات المرضية هو 35 سنة. نسبة النساء اللواتي أنجبن من 2- 4 أطفال تشكل 65% من مجموع الحالات. أن الحمل المتسبب كان حملا غاديا بنسبة 83% من الحالات. الفحص الكامل للمرضى أبان عن انتشار الورم في الرئة بنسبة 67% و على مستوى الكبد بنسبة 19% من الحالات, على مستوى الكلي في 7% من الحالات و كذا على مستوى الدماغ بنسبة 7% من الحالات.

9 مريضات أجرين عملية استئصال الرحم؛ من بينهم 8 حالات استفادوا من علاج كيميائي بعد العملية الجراحية. 52% من المرضى كان لديهم مستوى الخطر عاليا, في حين 48% كان لديهم مستوى الخطر منخفض. هذه الأخيرة تمت معالجتهم بالعلاج الكيميائي الأحادي؛ المرتكز على الميتوتركسات, و اللاتي شفين بعد 6.5 حصة علاجية كمتوسط لمجموع عدد الحصص. أما بالنسبة للمرضى ذوي المستوى العالي الخطورة فقد تمت معالجتهم بالعلاج الكيميائي, حسب عدة بروتوكولات و اللاتي شفين من المرض بعد متوسط 3.28 حصة علاجية. 86.2% من الحالات استفادوا من مراقبة و تتبع سريري و بيولوجي. حيث أن نتيجة العلاج كانت جيدة بنسبة 90% من المرضى شفين تماما ونهائيا من المرض بعد أمد متوسط يصل إلى 12 أسبوع. و متوسط البقاء على قيد الحياة كان 76.4 ± 2.7 شهرا, بعد تتبع كان ممتدا من 24 الى 90 شهرا.

ANNEXE :**LA FICHE D'EXPLOITATION****IDENTITE :**

- IP :
- N° d'ordre :
- Nom et prénom :
- Age : <18 ans >= 18 ans
- Origine géographique : -Rurale -Urbaine
- Etat matrimonial : -mariée -divorcée -célibataire -veuve
- Profession : -femme au foyer -fonctionnaire -autres
- Niveau socio-économique :
- Numéro de téléphone :

ANTECEDENTS :

- ATCD médicaux : RAS HTA asthme diabète cardiopathie
 - ATCD chirurgicaux : -opérée: -oui -non
- si oui → type : -césarienne
- pathologie gynécologique
 - ATCD gynécologiques :
- *Ménarche à : - ans -imprécises
- *Gestité : -primigeste -multigeste
- *Parité : -nullipare -primipare -multipare (5-6)
- *grossesse précédente : -mole -grossesse à terme
- avortement : -non -oui Si oui : -spontané -curetage

*Anapath : -manque -MHC -MHP -MI -CC -TSIP -TTE -caduque remaniée

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

- 1-2mois

- 2-6mois

- > 6mois

*notion de contraception : -oui -non

Si oui : le type : -orale DIU

la durée : - imprécise

- mois

- an(s).

ETUDE CLINIQUE :

-Circonstance de découverte :

**Métrorragies persistantes inexplicables à distance de :*

-avortement spontanée -IVG -accouchement normal -grossesse ectopique

**Surveillance de β HCG :*

-Absence de normalisation de β HCG

-Réascension des taux de β HCG

-Stagnation des taux de β HCG

**Présence de métastase sans cancer primitif connu :*

-Poumon -Foie -Cerveau -Rein -Vagin

-Critères diagnostiques des TTG :

1) TTG post molaire :

Si oui :

- Existence d'un plateau (variation inférieure à 10 %) des valeurs de

β HCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (J1, J7, J14, J21)

- Existence d'une augmentation (variation inférieure à 10 %) des valeurs de β HCG sur au moins 3 dosages successifs sur une période de 2 semaines (J1, J7, J14)
- Persistance de β HCG détectable plus de 6 mois après évacuation
- Diagnostic histologique de choriocarcinome

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

Si oui :

- Métrorragies inexpliquées persistantes au-delà de 6sem dans les suites d'une grossesse connue ou fortement suspectée quelque soit son issue
- Métastases sans cancer primitif connu
- Un taux élevé de β HCG (nouvelle grossesse exclue)
- Diagnostic histologique de choriocarcinome

-Examen général :

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

-Examen gynécologique :

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

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

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

EXAMEN PARACLINIQUE:

*Biologie :

-Groupage ABO: -manque -A -B -O -AB

-βHCG augmentée : -oui -non

*Imagerie :

-Echo-doppler pelvienne: -normale -image de rétention -image typique de mole -myomètre hétérogène -envahissement locorégional kystes lutéiniques :
-oui -non

*Bilan d'extension :

-radiographie du poumon : -oui -non
-TDM thoracique : -oui -non
-TDM abdominale : -oui -non
-TDM cérébrale : -oui -non
-IRM pelvienne : -oui -non

➔ Métastases :

-pulmonaires: -oui -non
-hépatiques: -oui -non
-cérébrales : -oui -non
-vaginales : -oui -non

*taux de BHCG avant le ttt : ->10*3 -10*3-10*4 -10*4-10*5 ->10*5

=> SCORE DE FIGO : - ≤6 - ≥ 7

TRAITEMENT:

*Chimiothérapie :

>>> *TTG à bas risque :*

-Si MONOCHIMIOThERAPIE :

- MTX :

Dose :

Toxicités et effets secondaires :-aucun -anémie - neutropénie

- thrombopénie□ -aménorrhée II □ -atteinte rénale□
- troubles digestifs : nausées□ et/ou Vomissements□
- mucites□ -aphtes génitales□ - conjonctivite□ -toxidermie□

Nombre de cures : En cours :

Cures après négativation :

- **Actinomycine D** □ :

Dose :

Toxicités et effets secondaires :-aucun□ -anémie□ - neutropénie□

- thrombopénie□ -aménorrhée II □ -atteinte rénale□
- troubles digestifs : nausées□ et/ou Vomissements□
- mucites□ -aphtes génitales□ - conjonctivite□ -toxidermie□

Nombre de cures : En cours :

Cures après négativation :

>>>***TTG à haut risque*** :

POLYCHIMIOThERAPIE:

- **Protocole à base de MTX (EMA-CO)** □ :

Dose :

Toxicités et effets secondaires :-aucun□ -anémie□ - neutropénie□

- thrombopénie□ -aménorrhée II □ -atteinte rénale□
- troubles digestifs : nausées□ et/ou Vomissements□
- mucites□ -aphtes génitales□ - conjonctivite□ -toxidermie□

Nombre de cures :En cours :

Cures après négativation :

- **Protocole à base de cisplatine- etoposide** □ :

Dose :

Toxicités et effets secondaires : -aucun☐ -anémie☐ - neutropénie☐

-thrombopénie☐ -aménorrhée II ☐ -atteinte rénale☐

-troubles digestifs : nausées☐ et/ou Vomissements☐

-mucites☐ -aphtes génitales☐ - conjonctivite☐ -toxidermie☐

Nombre de cures : En cours :

Cures après négativation :

-EMA-CO forte dose ☐ :

Dose :

Toxicités et effets secondaires : -aucun☐ -anémie☐ - neutropénie☐

-thrombopénie☐ -aménorrhée II ☐ -atteinte rénale☐

-troubles digestifs : nausées☐ et/ou Vomissements☐

-mucites☐ -aphtes génitales☐ - conjonctivite☐ -toxidermie☐

Nombre de cures : En cours :

Cures après négativation :

-BEP ☐ :

Dose :

Toxicités et effets secondaires : -aucun☐ -anémie☐ - neutropénie☐

-thrombopénie☐ -aménorrhée II ☐ -atteinte rénale☐

-troubles digestifs : nausées☐ et/ou Vomissements☐

-mucites☐ -aphtes génitales☐ - conjonctivite☐ -toxidermie☐

Nombre de cures: En cours :

Cures après négativation :

-Paclitaxel/adrablastine ☐ :

Dose :

Toxicités et effets secondaires : -aucun☐ -anémie☐ - neutropénie☐

- thrombopénie -aménorrhée II -atteinte rénale
- troubles digestifs : nausées et/ou Vomissements
- mucites -aphtes génitales - conjonctivite -toxidermie

Nombre de cures : En cours :

Cures après négativation :

-MTX en intrathécal :

Dose :

Toxicités et effets secondaires : -aucun -anémie - neutropénie

- thrombopénie -aménorrhée II -atteinte rénale
- troubles digestifs : nausées et/ou Vomissements
- mucites -aphtes génitales - conjonctivite -toxidermie

Nombre de cures : En cours :

Cures après négativation :

***Chirurgie** :

- Hystérectomie : - D'hémostase
- Résistance à la chimiothérapie

***Embolisation**: Oui Non

***Radiothérapie** : Oui Non

SURVEILLANCE:

1-Clinique :

- RAS -signes sympathiques -persistance de métrorragies
- ictère -signes neurologiques -signes pulmonaires -nécrose des doigts
- asthénie -métastase au col utérin

2-Biologique :

-Dosages de β HCG au cours du ttt : -oui -non .

-rythme de surveillance :

Dosage de β HCG avec chaque cure : -oui -non .

=> **Evolution :**

- Bonne (diminution hCG au moins 10% à chaque dosage hebdomadaire)
- Echec (stagnation ou augmentation hCG après au moins 2cycles consécutifs

dechimio soit après 4à6S en fonction du protocole utilisé)

- Perdue de vue

- En cours

3- radiologique :

-TDM TAP : -non -M* pulmonaires -M* hépatiques

-M* pulmonaires et hépatiques

-TDM CTAP : -non -M* cérébrales, pulmonaires et pelvienne

-IRM pelvien : -non -métastase vaginale

4-Contraception :

- Oui - Non

- Le type : -orale -DIU

- La durée : -continue durant la période du ttt -irrégulière

5-Résultat :

-Progression/Rechute Délai :

-Réponse/Rémission Délai(du Dg à la négativation):

-Décès Délai:

SURVIES: - SSP (Du diagnostic à la non progression) :

- SG (Du Dg au Décès):

6-Grossesse ultérieure :

- Délai par rapport à la survenue de TTG :
- Déroulement : – Normal – Métrorragies
- Surveillance : – Echo endovaginale à 8SA
- Examen histologique du placenta après accouchement
- Dosage β HCG 3mois après la fin de la grossesse quelque soit l'issue
- Récidive : –Môle –Môle puis TTG

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ka Yu Tse, Karen K.L. Chan, Kar Fai Tam, Hextan Y.S. Ngan ; Gestational trophoblastic disease ; Obstetrics, Gynecology & Reproductive Medicine, Volume19, Issue 4, April 2009, Pages 89–97.
- [2] P.N, Vron JL, Guillet, S, houissa–Vuong, C. Lhomme, A. Proust, B, Cristall : Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Gynecol obstet Fertil 2000 , 28, 5–070C10
- [3] E. RAUDRAN, C.BESNARD, CHARVET : Les maladies gestationnelles trophoblastiques résistantes : môle et choriocarcinome Chapitre 7, 283–295.
- [4] Minami S, Yamoto M, Nakano R. Immunohistochemical localization of inhibin–activin subunits in hydatidiform mole and invasive mole. Obstet Gynecol 1993 ; 82 : 414–8
- [5] Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. N Engl J Med 1996; 335:1740–8
- [6] Sasaki K, Hata H, Nakano R. ABO blood group in patients with malignant trophoblastic diseases. Gynecol Obstet Invest 1985 ; 20 : 23–6.
- [7] Vardar MA, Altintas A. Placental–site trophoblastic tumor. Principles of diagnosis, clinical behaviour and treatment. Eur J Gynaecol Oncol 1995 ; 16 : 290–5. .Vuong PN, Proust A, Cristalli B, Guillet JL. Tumeur du site d’implantation placentaire (un cas). Reprod Hum Horm 1998 ; 11 : 447–52. Morphological and immunohistochemical study of three lung lesions. Hum. Pathol., 1999, 30: 1321– 1327.
- [8] Newlands ES, Bower M, Fisher RA, Paradinas FJ. Management of placental site trophoblastic tumors. J Reprod Med 1998;43(1):53–9.
- [9] Drefus M, Tissier I, Philippe E : Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques. J.Gyneco.Obstet Biol.Reprod 2000; 29 :125–130.

- [10]. Shi YF, Li JQ, Zheng W, Chen XJ, Qiao YH, Hao M, et al.
Survey of gestational trophoblastic disease incidence among 3.6 million pregnancies in China. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005;40(2):76–78.
- [11]. Drake RD, Rao GG, McIntire DD, Miller DS, Schorge JO. Gestational trophoblastic disease among Hispanic women: a 21-year hospital-based study. *Gynecol Oncol*. 2006;103(1):81–86.
- [12] Drefus M, Tissier I, Philippe E.
Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques. *J Gyneco Obstet Biol Reprod*. 2000;29:125–130.
- [13] Ben Zineb N, Mourali M, Boussen H. Rapport national présenté au 5ème congrès Magrebin de Gynécologie obstétrique. Casablanca; 2003.
- [14] Cisse CT, Lo N, Moreau JC, Fall-Gaye C, Mendez V, Diadhiou F. Choriocarcinome au Sénégal: épidémiologie, pronostic et prévention. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2002;30(11):862–869.
- [15] Ngan HY, Chan KK, Tam K-F. Gestational trophoblastic disease.
Curr Obstet Gynaecol. 2006;16(2):93–99.
- [16] Soper JT, Mutch DG, Schink JC, Obstetricians AC of Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53.
Gynecol Oncol. 2004;93(3):575–585.
- [17] Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Mathian B, Guastalla J-P, Trillet-Lenoir V, et al.
First epidemiological data from the French trophoblastic disease reference center.
Am J Obstet Gynecol. 2007;196(2):172–e1.

- [18] BRACKEN MB.
Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1987;94(12):1123–1135.
- [19] Smith HO, Qualls CR, Prairie BA, Padilla LA, Rayburn WF, Key CR. Trends in gestational choriocarcinoma: a 27-year perspective. *Obstet Gynecol.* 2003;102(5):978–987.
- [20] Dessau R, Rustin GJS, Dent J, Paradinas FJ, Bagshawe KD.
Surgery and chemotherapy in the management of placental site tumor. *Gynecol Oncol.* 1990;39(1):56–59.
- [21] Boutayeb Y, Ederdoui M, Setouani A ; Influence sur la maladie trophoblastique, J ; *Gynecol. Obstet. Biol. Reprot*, 1982 ; 11, pages 78–80
- [22] Dawalibi J, Dufour P, Gaubert P, Occeli B, Block S, Lesoin A, et al. Choriocarcinome métastatique du post-partum. A propos d'un cas: Revue de littérature. *Rev Fr Gynécologie Obstétrique.* 1997;92(3):191–198.
- [23] Korbel' M, Šufliarsky J, Danihel L, Vojtaššák J, Nižňanská Z.
Results of gestational trophoblastic neoplasia treatment in the Slovak Republic in the years from 1993 to 2012. *Ceska Gynekol.* 2016;81(1):6–13.
- [24] Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E.
Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2002;109(1):99–102.
- [25] Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C.
Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol.* 2003;4(11):670–678 .
- [26] Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS.
Gestational trophoblastic disease. *The Lancet.* 2010;376(9742):717–729.

- [27] Drefus M, Tissier I, Philippe E :
Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, epidemiologie et bases génétiques. *J.Gyneco.Obstet Biol.Reprod* 2000; 29 :125–130.
- [28] Parazzini F, Vecchia C, Pampallona S.
Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole.
BJOG Int J Obstet Gynaecol. 1986;93(4):582–585.
- [29] Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, et al. ABO blood–groups and the risk of gestational trophoblastic disease. *Tumori* 1985;1: 123–26.
- [30] Bjorje T, Abeler M, Tropé G: Gestational trophoblastic Tumors in Norway, 1968–1997: Patient characteristics, treatment, and prognosis. *Gynecologie oncology* 87,71–76 (2002).
- [31] 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.
- [32] Gnam A ; Les maladies trophoblastiques gestationnelles à propos de 140 cas,
Thèse de Médecine de la faculté de médecine de Rabat, 2006.
- [33] Mohammad jafari R, Abedi P, Najafabady MT.
The Gestational Trophoblastic Diseases: A Ten Year Retrospective Study. *Int J Fertil Steril.* 2010;4(1).
- [34] Andrea Altieri, Silvia Franceschi, Jacques Ferlay, Jennifer Smith, and Carlo La Vecchia. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases, *The lancet oncol* 2003, pages 670–678.
- [35] Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C.
Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases.
Lancet Oncol. 2003;4(11):670–678.

- [36] Cisse CT, Lo N, Moreau JC, Fall-Gaye C, Mendez V, Diadhiou F. Choriocarcinome au Sénégal: épidémiologie, pronostic et prévention. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2002;30(11):862-869.
- [37] 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.
- [38] Berkowitz RS, Goldstein DP.
Molar pregnancy. *N Engl J Med.* 2009;360(16):1639-1645.
- [39] Hertig AT.
Tumors of the female sex organs. Part 1. Hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Atlas Tumor Pathol.* 1956;Section-IX.
- [40] Palmer JR.
Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1994;39(3):155-162.
- [41] Parker VL, Tidy JA.
Current management of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2017;
- [42] Stone M, Dent J, Kardana A, Bagshawe KD.
Relationship of oral contraception to development of trophoblastic tumour after evacuation of a hydatidiform mole. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1976;83(12):913-916.
- [43] Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, et al. Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors. *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**: 635-40.
- [44] Ben Hazim O, LES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES
GESTATIONNELLES A PROPOS DE 118 CAS, Thèse pour l'obtention du Doctorat en médecine, Rabat 2012 .

- [45] Regis C, Taieb S, Lesoin A, Baranzelli M C ,Blehaut T,
Le blanc E :Presentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel
.Gynécologie Obstétrique & fertilité 34 (2006)716–719.
- [46] Dilbert N et al :
Prise en charge des tumeurs trophoblastiques.
J.Gyneco.Obstet .Reprod 2006 ; 14 :140–163.
- [47] Hopkins MP ,Dresher C W , Keyser J ,Schmidt R :
Malignant placental site trophoblastic tumor associated with placental al
abruption ,foetal distress and elevated CA –125.
Gynecol Oncol 1992 ,47:267–271.
- [48] Rafanan LF, Greenberg H, Rondeau NU, Mulla ZD, Boman DA.
Primary choriocarcinoma in postmenopausal women: Two case reports and
review of the Texas Cancer Registry.
Gynecol Oncol Rep. 2017;22:69.
- [49] Bracken MB, Brinton LA, Hayashi K.
Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma.
Epidemiol Rev. 1984;6:52.
- [50] Oranratanaphan S, Wongwathanavikrom R, Lertkhachonsuk R.
Correlation levels of serum placental growth factor and human chorionic
gonadotropin in gestational trophoblastic disease patients.
J Reprod Med. 2011;56(7-8):333–338.
- [51] Cisse C T, Lo N, Morceau J C, Diadhiou F:
Choriocarcinome au Sénégal :épidémiologie,pronostic et prévention.
Gynécologie Obstétrique & fertilité (2002) 826–869.
- [52] Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of
gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(1):11–18.

- [53] 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
- [54] Hextan Y, Ngan S :
Gestational trophoblastic disease
Current Obstetrics & Gynaecology (2003) 13,95–101.
- [55] Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, et al. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:548–52.
- [56] Ngan HY, Bender H, Benedet JL, et al. (2003) Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynecol Obstet* 83: 175–7.
- [57] Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M, et al.
Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup.
Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9):S109–S116.
- [58] Nevin J, Silcocks P, Hancock B, Coleman R, Nakielny R, Lorigan P. Guidelines for the stratification of patients recruited to trials of therapy for low-risk gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol*. 2000;78(2):92–96.
- [59] GESTATIONNELLES MT, CHARGE DEPE.
RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE. 2010;
- [60] Ha, H.K., J.K. Jung, M.K. Jee, H.H. Kim, J.M. Lee, S.E. Nam-koong and S.J. Kim ;
Gestational trophoblastic tumors of the uterus; MR Imaging— Pathologic correlation ; *Gynecol. Oncol.* ; 1995 ; Volume 57 ; Pages : 340–350.

- [61] Preidler, K.W., G. Luschin, K. Tamussimo, D.M. Szolar, M. Stiskal and F.Ebner ;
Magnetic Resonance imaging in patients with gestational trophoblastic disease ;
Invest. Radiol. ; 1996; Volume 31; Pages: 492–496.
- [62] Yahata T., S.Kodama, H.Kase, N.sekizuka,T.Kurabayashi, Y. Aoki, and K. Tanaka
; Primary Choriocarcinoma of the uterine cervix ; Clinical, MRI, and color
Doppler ultrasonographie Study : Gynecol Oncol. ; 1997 ; Volume 64Pages :
274 – 278.
- [63] FIGO and IGCS ; 2006 ;
Staging classifications and Clinical practice guidelines for gynaecology cancers ;
page :23.
- [64] Henin, A.S.; Gestational trophoblastic tumors metastatic to the lung ;
Radiologic—clinical correlations : Cancer.; 1984 ; volume 53 ; Pages 58–61.
- [65] Gerulat A H ; Maladie trophoblastique gravidique, Directives cliniques de la
société des obstétriciens et gynécologues du Canada 2002.
- [66] HAS ; Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale ; 2005 ;www.has-sante.fr
- [67] M. J. Seckl, N. J. Sebire, R. A. Fisher, F. Golfi er, L. Massuger & C. Sessa, on
behalf of the ESMO Guidelines Working Group ; Gestational trophoblastic
disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-
up: Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi39–vi50, 2013; Published online 1
September 2013.
- [68] Kohorn EI.
The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational
trophoblastic disease: description and critical assessment.
Int J Gynecol Cancer. 2001;11(1):73–77.

- [69] Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands E, et al.
Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer*. 2000;10(1):84-88.
- [70] BENIRSCHKE K, KAUFMANN P. Pathology of the human placenta. New York: Springer; 2000.
- [71] Allias F, Bolze P-A, Gaillot-Durand L, Devouassoux-Shisheboran M. Les maladies trophoblastiques gestationnelles.
In: *Annales de Pathologie*. Elsevier; 2014. p. 434-447.
- [72] Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE.
Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance.
Gynecol Oncol. 2006;100(3):511-520.
- [73] Kurman RJ, Main CS, Chen HC. Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological and functional features. *Placenta*, 1994 a, 5: 349-370.
- [74] Kurman RJ, Young RH, Norris HJ, Main CS, Lawrence WD, Scully RE.
Immunocytochemical localization of placental lactogen and chorionic gonadotropin in the normal placenta and trophoblastic tumors, with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol.*, 1994 b, 3: 101-121.
- [75] Finkler NJ, Berkowitz RS, Driscoll SG, Goldstein DP, Bernstein MR. Clinical experience with placental site trophoblastic tumors at the New England Trophoblastic Disease Center. *Obstet Gynecol.*, 1988, 71: 854-857.

- [76] Feltmate F, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor: A 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Centre. *GynecolOncol.*, 2001, 82: 415–419.
- [77] Gillespie AM, Liyim D, Goepel JR, Coleman RE, Hancock BW. Placental site trophoblastic tumour: a rare but potentially curable cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 1186–90.
- [78] Lathrop 1998, JC, Lauchlan S, Nayak R, Ambler M. Clinical characteristics of placental site trophoblastic tumor (PSTT). *Gynecol Oncol.*, 1988, 31: 32–42.
- [79] Yuko Imamura,^a Hironori Tashiro,^b, □Fumitaka Saito,^a Kiyomi Takaishi,^a Takashi Ohba,^a Masaharu Fukunaga,^c and Hidetaka Katabuchia
Choriocarcinoma coexisting with epithelioid trophoblastic tumor of the uterine horn. *Gynecol Oncol Rep.* 2015 Nov; 14: 31–33.
- [80] Shih I–M, Kurman RJ.
Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(11):1393–1403.
- [81] Shih IM, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein’s pathology of the female genital tract.* New York: Springer6Verlag. 2002: 1193–1224.
- [82] Shen DH, Khoo US, Ngan HYS, Ng TY, Chau MT, Xue WC, Cheung ANY. Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and choriocarcinome of the uterus following a chemoresistant hydatiform mole. *Arch Pathol Lab Med* 2004, 127: e291–e293.

- [83] Coullin P ; Des andor-et parthénogénotes humains (môles hydatiformes et tératomes ovariens) au cancer ; Gynécologie Obstétrique & Fertilité ; Volume 33; 2005 ; pages 469–482.
- [84] Fisher RA, Newlands ES. Rapid diagnosis and classification of hydatiform moles with polymerase chain reaction. *Am j obstet gynecol* 1993; 168 : 563–569.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] Golfier F, Frappart L, Schott AM, et al. A plea for the creation of trophoblastic disease reference canters in France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 2000;29:538–47.
- [88] Lurain JR, Casanova LA, Miller DS, Rademaker AW.
Prognostic factors in gestational trophoblastic tumors: a proposed new scoring system based on multivariate analysis.
Am J Obstet Gynecol. 1991;164(2):611–616.
- [89] Gilbert D ; GTD in developing countrie; *International journal of gynecology & Obstetrics* v53; 1994; pages:63–64.
- [90] Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM, et al. Combination but not single agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol* 1996;14:2769–73.

[91] Osborne R, Gerulath A.

What is the best regimen for low-risk gestational trophoblastic neoplasia? A review. *J Reprod Med.* 2004;49(8):602-616.

[92] Matsui H, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S.

Comparison of chemotherapies with methotrexate, VP-16 and actinomycin-D in low-risk gestational trophoblastic disease.

Gynecol Obstet Invest. 1998;46(1):5-8.

[93] Wong LC, Choo YC, Ma HK.

Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease: an update. *Cancer.* 1986;58(1):14-17.

[94] Foulmann K, Guastalla JP, Caminet N, Trillet-Lenoir V, Raudrant D, Golfier F, Schott AM. (2006): What is the best protocol of single-agent methotrexate chemotherapy in non-metastatic or low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors? A review of the evidence. *Gynecologic Oncology* 102(1) 103-110.

[95] Smith EB, Weed JC, Tyrey L, Hammond CB.

Treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic disease: results of methotrexate alone versus methotrexate-folinic acid.

Am J Obstet Gynecol. 1982;144(1):88-92.

[96] Hammond CB, Hertz R, Ross GT, Lipsett MB, Odell WD.

Primary chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasms. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;98(1):71-78.

[97] Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR.

Ten years' experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease.

Gynecol Oncol. 1986;23(1):111-118.

- [98] Homesley HD, Blessing JA, Rettenmaier M, Capizzi RL, Major FJ, Twiggs LB. Weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 1988;72(3):413-418.
- [99] Schorge JO, Lea JS, Farrar DF, King MR, Coleman RL, Miller DS. Management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia in indigent women. *J Reprod Med.* 2003;48(10):780-784.
- [100] Chan KK, Huang Y, Tam KF, Tse KY, Ngan HY. Single-dose methotrexate regimen in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1282-1286.
- [101] Sekharan PK, Sreedevi NS, Radhadevi VP, et al. Management of post molar gestational trophoblastic disease with methotrexate and folinic acid: 15 years of experience. *J Reprod Med* 2006;51:835-40.
- [102] Maestá I, Nitecki R, Horowitz NS, Goldstein DP, Moreira M de FS, Elias KM, et al. Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience. *Gynecol Oncol.* 2017;
- [103] Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *The Lancet.* 2000;356(9223):36-39.

- [104] Chapman–Davis E, Hoekstra AV, Rademaker AW, Schink JC, Lurain JR.
Treatment of nonmetastatic and metastatic low–risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single–agent methotrexate chemotherapy.
Gynecol Oncol. 2012;125(3):572–575.
- [105] Petrilli ES, Twiggs LB, Curry SL, Sikic B, Hatch K, Schlaerth JB, et al.
Single–dose actinomycin–D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease.
Gynecol Oncol. 1986;23(2):244.
- [106] Twiggs LB.
Pulse actinomycin D scheduling in nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia: cost–effective chemotherapy.
Gynecol Oncol. 1983;16(2):190–195.
- [107] Lurain JR.
Advances in management of high–risk gestational trophoblastic tumors.
J Reprod Med. 2002;47(6):451–459.
- [108] Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, et al.
Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high–risk GTT—25 years experiences of KRI–TRD.
Int J Gynecol Obstet. 1998;60(S1).
- [109] Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al.
Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow–up.
Ann Oncol. 2013;24(suppl_6):vi39–vi50.

- [110] Gerulat AH.
Maladie trophoblastique gravidique.
Dir Clin Société Obstétriciens St Gynécologues Can. 2002;24.
- [111] Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J.
15years of progress in gestational trophoblastic disease: scoring, standardization, and salvage.
Gynecol Oncol. 2017;144(1):200–207.
- [112] Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al.
Gestational trophoblastic disorders: an update in 2015.
Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75(10):1043–1050.
- [113] Newlands E.
Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumors in the UK.
Gestation Trophobl Dis. 1997;
- [114] Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al.
EMA/CO for high–risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low–dose etoposide–cisplatin and genetic analysis.
J Clin Oncol. 2012;31(2):280–286.
- [115] FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia2000. Int J Gynaecol Obstet 2002;77:285–7.
- [116] Ngu S–F, Chan KK.
Management of chemoresistant and quiescent gestational trophoblastic disease.
Curr Obstet Gynecol Rep. 2014;3(1):84–90.

[117] Newlands ES.

The management of recurrent and drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (GTN).

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(6):905–923.

[118] Powles T, Savage PM, Stebbing J, Short D, Young A, Bower M, et al.

A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia.

Br J Cancer. 2007;96(5):732–737.

[119] Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJS.

Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors.

J Clin Oncol. 2000;18(4):854–854.

[120] Essel KG, Bruegl A, Gershenson DM, Ramondetta LM, Naumann RW, Brown J.

Salvage chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: Utility or futility?

Gynecol Oncol. 2017;

[121] Wang J, Short D, Sebire NJ, Lindsay I, Newlands ES, Schmid P, et al.

Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE).

Ann Oncol. 2008;19(9):1578–1583.

[122] Lurain JR, Nejad B.

Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia.

Gynecol Oncol. 2005;97(2):618–623.

[123] Brewer JI, Smith RT, Pratt GB.

Choriocarcinoma: absolute 5 year survival rates of 122 patients treated by hysterectomy.

Am J Obstet Gynecol. 1963;85(7):841–843.

[124] Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al.

Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study.

The Lancet. 2009;374(9683):48–55.

[125] Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, Wells M, Coleman R, Hancock B.

Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management.

Gynecol Oncol. 2005;99(3):603–607.

[126] Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, et al.

Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors.

J Reprod Med. 2002;47(6):460–464.

[127] Doll KM, Soper JT.

The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia.

Obstet Gynecol Surv. 2013;68(7):533–542.

[128] Doumplis D, Al-Khatib K, Sieunarine K, Lindsay I, Seckl M, Bridges J, et al.

A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006.

BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2007;114(9):1168–1171.

[129] Phillipe E, Drefus M :

Maladies trophoblastiques gestationnelles.

EMC :5-070-C-10 2004.

[130] Cole LA.

hCG, its free subunits and its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease.

J Reprod Med. 1998;43(1):3-10.

[131] Hertz R.

Spontaneous regression in choriocarcinoma and related gestational trophoblastic neoplasms.

Natl Cancer Inst Monogr. 1976;44:59-60.

[132] Sala FG, Del Moral P-M, Pizzato N, Legrand-Abravanel F, Le Bouteiller P, Lenfant F.

The HLA-G* 0105N null allele induces cell surface expression of HLA-E molecule and promotes CD94/NKG2A-mediated recognition in JAR choriocarcinoma cell line. Immunogenetics. 2004;56(9):617-624.

[133] Kohorn EI.

Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report.

J Reprod Med. 2002;47(6):445-450.

[134] Sebire NJ, Seckl MJ.

Gestational trophoblastic disease: current management of hydatidiform mole.

Bmj. 2008;337 :a1193.

[135] Niimi K, Yamamoto E, Nishino K, Fujiwara S, Ino K, Kikkawa F.

Spontaneous regression of gestational trophoblastic neoplasia.

Gynecol Oncol Rep. 2017;21:98.

[136] CNGOF ; Recommendation de Bonne pratique ; Maladies trophoblastiques gestationnelles ; Avril 2010.

- [137] Seckl M. J.; Investigation and treatment of patients with persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours/ neoplasia in the United Kingdom: In gestational trophoblastic disease 3ème édition par Hancock.
B. W., Seckl M. J., Berkowitz R. S., Cole L. A.; 2009bis ; pages:343–365.
- [138] Costa HL, Doyle P.
Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia—a systematic review.
Gynecol Oncol. 2006;100(3):579–585.
- [139] Ngan HYS, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montrucoli GC, Pecorelli S, et al.
Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification.
Int J Gynecol Obstet. 2003;83:175–177.
- [140] Barber EL, Soper JT.
Gestational trophoblastic disease.
Clin Gynecol Oncol E-Book. 2017;163.
- [141] Phillippe E:
Maladies trophoblastiques gestationnelles.
J. rerod .med 1984.29 :813–820.
- [142] Bolze P–A, Riedl C, Massardier J, Lotz J–P, You B, Schott A–M, et al.
Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥ 13 .
Am J Obstet Gynecol. 2016;214(3):390–e1.
- [143] Bjørge T, Abeler VM, Sundfør K, Tropé CG, Kaern J.
Gestational Trophoblastic Tumors in Norway, 1968–1997: Patient Characteristics, Treatment, and Prognosis.
Gynecol Oncol. 2002;87(1):71–76.

- [144] Rustin GJ, Rustin F, Dent J, Booth M, Salt S, Bagshawe KD.
No increase in second tumors after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumors.
N Engl J Med. 1983;308(9):473–476.
- [145] Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP.
Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. In: Seminars in oncology. 2000. p. 678–685.
- [146] Atrash HK, Hogue CJ, Grimes DA.
Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation.
Am J Obstet Gynecol. 1986;154(4):906–909.
- [147] Baltazar JC.
Epidemiological features of choriocarcinoma.
Bull World Health Organ. 1976;54(5):523.
- [148] Buckley JD, Henderson BE, Morrow CP, Hammond CB, Kohorn EI, Austin DF.
Case-control study of gestational choriocarcinoma.
Cancer Res. 1988;48(4):1004–1010.
- [149] Method MW, Hirschfield M, Averette HE.
Angiographic-guided embolization of metastatic invasive mole.
Gynecol Oncol. 1996;61(3):442–445.
- [150] Chattopadhyay SK, Roy BD, Edrees YB.
Surgical control of obstetric hemorrhage: hypogastric artery ligation or hysterectomy? Int J Gynecol Obstet. 1990;32(4):345–351.
- [151] Paraskevaides E, Noelke L, Afrasiabi M.
Internal iliac artery ligation (IIAL) in obstetrics and gynaecology.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1993;52(1):73–75.

[152] Hongsakul K, Songjamrat A, Rookkapan S.

Transarterial embolization for the treatment of massive bleeding in gynecologic and obstetric emergencies: a single center experience.

Emerg Radiol. 2014;21(4):333–339.

[153] Salazar GM, Petrozza JC, Walker TG.

Transcatheter endovascular techniques for management of obstetrical and gynecologic emergencies.

Tech Vasc Interv Radiol. 2009;12(2):139–147.

[154] Inoue S, Masuyama H, Hiramatsu Y.

Efficacy of transarterial embolisation in the management of post-partum haemorrhage and its impact on subsequent pregnancies.

Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2014;54(6):541–545.

[155] Maleux G, Timmerman D, Heye S, Wilms G.

Acquired uterine vascular malformations: radiological and clinical outcome after transcatheter embolotherapy.

Eur Radiol. 2006;16(2):299–306.

[156] Wang Z, Li X, Pan J, Chen J, Shi H, Zhang X, et al.

Bleeding from gestational trophoblastic neoplasia: embolotherapy efficacy and tumour response to chemotherapy.

Clin Radiol. 2017;72(11):992–e7.

[157] Jauniaux E., ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease, 1998, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* V. 11, pages 367– 377.

- [158] Nisrine Mamouni, Siham Boumhaoued, Sanae Erraghay, Meriem Boubou, Chahrazed Bouchikhi, Abdelaziz Banani
Service de Gynécologie Obstétrique I, Service de Radiologie, Hôpital Mère
Enfant, Hôpital Mère Enfant, CHU Hassan II, Maroc
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles: aspects cliniques et
Radiologiques. PanAfrican Medical Journal, 2017, pages 1–8.
- [159] Allen S.D., Lin A.K, Seckel M.J., Mitchell A.W.; Rdiology of gestational
trophoblasticneoplasia ; ClinicalRadiology ; 2006 ; v:61 ; pages:301 313.
- [160] Kani KK, Lee JH, Dighe M, Moshiri M, Kolokythas O, Dubinsky T. Gestational
trophoblastic disease: multimodality imaging assessment with special emphasis
on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management
of disease. Curr Probl Diagn Radiol. 2012;41(1):1–10.