

Plan

I. introduction	6
II-Rappel sur la morphologie et la biologie du trophoblaste	7
1.Le trophoblastique villeux.....	7
2.Le trophoblaste extra villeux du site d'implantation placentaire.....	8
3.Le trophoblaste extra villeux des membranes libres	9
4.Biologie	10
III.Anatomopathologie	12
1.la môle invasive.....	12
1 - 1Macroscopie.....	12
1 - 2Microscopie	12
2.le choriocarcinome gestationnel.....	13
1 - 1Macroscopie.....	13
1 - 2Microscopie	13
3.Tumeur du site d'implantation placentaire	15
1 - 1Macroscopie.....	15
1 - 2Microscopie	15
IV-Cytogénétique	16
1.môle invasive.....	16
2.Le choriocarcinome	16
3.Tumeur du site d'implantation placentaire	17
V.Pathogénie	17
1.Etiologie de la môle : phénomène d'empreinte parentale.....	17
2.Vers l'invasion et vers le cancer	18
2 - 1 Facteurs génétiques	18
2 - 2 Facteurs immunologiques	20

VI. Matériel et méthode.....	23
VII. Résultats	24
VII-1 Caractéristiques des patientes.....	25
VII-1-1 Fréquence	25
VII-1-2 Age maternel.....	25
VII-1-3 Age paternel.....	26
VII-1-4 Niveau socioéconomique	26
VII-1-5 Groupe sanguin ABO.....	26
VII-1-6 Profil gynéco obstétrique :	27
VII-1-6-1 Gésité	27
VII-1-6-2 Parité	28
VII-1-7 Antécédent gravidique en dehors de la grossesse causale	29
VII-1-8 grossesse causale	30
VII-2 Les critères diagnostiques.....	31
VII-2-1 Circonstances du diagnostic	31
VII-2-2 Délai entre la grossesse causale et la survenue de TTG	32
VII-2-3 Radiologie	32
VII-2-4 Critères diagnostiques utilisés	35
VII-3 Cas métastatiques.....	35
VII-4 Score des patientes.....	36
VII-5 Modalités thérapeutiques :	37
VII-5-1 Chimiothérapie	37
VII-5-2 chirurgie	37
VII-5-3 Radiothérapie	38
VII-6 Surveillance	38
VII-7 Evolution	39

VII-8 Pronostic maternel	39
VII-9 Fertilité post TTG	40
VIII.Discussion	41
I. Epidémiologie.....	42
1.Fréquence	42
2.Facteurs de risque	45
II. Les critères diagnostiques	48
1-Clinique	48
2-Radiologie	50
3-Critères diagnostiques	51
III. Bilan d'extension	54
IV. Classification et score de pronostic.....	57
V. Traitements.....	60
VI.Surveillance	71
VII. Pronostic	75
IX.Fertilité et grossesse.....	76
IX.Contraception	77
X.Prévention	77
XI.Perspectives	79
Recommandations	80
Conclusion	85
Bibliographie	87

ABREVIATIONS

β-HCG	:	fraction β- de l'hormone chorionique gonadotrope.
CNGOF	:	Collège National de Gynécologie obstétrique de France.
CO	:	contraception orale.
DIU	:	dispositif intra-utérin.
FIGO	:	fédération internationale des gynécologues et obstétriciens
MTG	:	maladies trophoblastiques gestationnelles.
MTX	:	Methotrexate.
NFS	:	numération formule sanguine.
OMS	:	organisation mondiale de la Santé.
RP	:	Radiographie pulmonaire.
TDM	:	Tomodensitométrie.
TTG	:	tumeurs trophoblastiques gestationnelles.
TSIP	:	tumeur du site d'implantation placentaire.

I. Introduction :

La maladie trophoblastique gestationnelle regroupe des affections ayant une expression clinique, biologique et un potentiel métastatique très variables.

- Des entités bénignes, moles complètes (MHC) et partielles (MHP) ;
- Des entités cliniquement malignes appelées Tumeurs trophoblastiques gestationnelles, qui incluent :
 - certaines moles invasives,
 - choriocarcinomes,
 - tumeurs trophoblastiques du site d'implantation (TTSI) et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes (TTE).

Les TTG ont un fort potentiel métastatique et sont mortelles en l'absence de traitement.

Les maladies trophoblastiques sont en général l'apanage des femmes en période d'activité génitale, mais restent décrites lors de la périménopause et ménopause (1). Il s'agit, pour la plupart, de maladies curables nécessitant une prise en charge spécialisée afin d'apporter aux patientes un maximum de chances de guérison(2).

Les gynécologues et les anatomopathologistes se sont longtemps méfiés de cette pathologie en raison du retard de diagnostic et des nombreux échecs d'appréciation de la gravité. Actuellement, le mythe des maladies trophoblastiques semble révolu. Chaque entité est mieux identifiée et les conduites sont clairement codifiées.

Les modalités diagnostiques et de prise en charge étaient initialement basées sur l'histoire clinique et les données biologiques. Actuellement, elles incluent en grande partie l'imagerie, notamment l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Au cours de ces dernières décennies, la pathologie trophoblastique a fait l'objet de plusieurs études et controverses, essentiellement en matière de:

- La génétique : qui a permis de mieux comprendre la pathogénie.
- La biologie : dosage de la fraction B de l'hormone chorionique gonadotrope, moyen de surveillance des moles hydatiformes qui permet de détecter rapidement une évolution anormale après moles complète ou partielle.
- La thérapeutique : les progrès réalisés par la chimiothérapie ont amélioré de façon nette le pronostic en permettant le plus souvent d'obtenir la guérison sans entraver la fonction de reproduction de l'utérus.

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

Le trophoblaste résulte de la couche externe de la masse ovulaire. Il en existe trois types : le trophoblaste vilieux, le trophoblaste extra vilieux du site d'implantation placentaire ou cellule trophoblastique intermédiaire, le trophoblaste extra vilieux des membranes libres (schéma1) (3).

1. Le trophoblastique vilieux :

Le trophoblaste vilieux tapisse les villosités et les bourgeons trophoblastiques de croissance. Il comporte une assise proliférative, le cytotrophoblaste reposant sur une membrane basale et une assise fonctionnelle, le syncytiotrophoblaste en contact direct avec le sang maternel. La cellule cytotrophoblastique (cellules de Langhans) a un cytoplasme basophile riche en glycogène, et un noyau vésiculeux. La cellule

syncytiotrophoblastique est une plasmode multinucléé dont le contour est hérissé de microvillosités. Dans une grossesse normale, le cytotrophoblaste se raréfie à partir du cinquième mois, seuls quelques éléments persistent jusqu'au

terme. Parallèlement la couche syncytiotrophoblastique s'amincit, devient un liseré périvilleux (3).

2. Le trophoblaste extra villeux du site d'implantation placentaire :

Le trophoblaste extra villeux du site d'implantation placentaire ou cellule trophoblastique intermédiaire provient des vestiges des villosités crampons. Son cytoplasme est polygonal ou rond, amphophile ou légèrement éosinophile sur les coupes histologiques colorées à l'hématéine-éosinesafran (HES). Il comporte un ou deux noyaux vésiculeux. Les cellules trophoblastiques intermédiaires peuvent migrer dans la plaque basale, le myomètre sous-jacent et les vaisseaux utérins(3).

3. Le trophoblaste extra villeux des membranes libres :

Il tapisse le versant externe des membranes choriales au contact de la caduque et en dehors de la plaque basale. Il comporte deux sous populations de cellules mononuclées dont le cytoplasme est pourvu ou non de vacuoles. (3)

NB : Les propriétés telles que l'absence d'inhibition de contact cellulaire, le pouvoir prolifératif élevé avec potentialité invasive et la tolérance immunitaire confèrent au trophoblaste toutes les caractéristiques superposables à celles d'une cellule cancéreuse (3).

Toute aberration de la différenciation des cellules trophoblastiques villeuses et extravilleuses est à l'origine des tumeurs trophoblastiques gestationnelles (3).

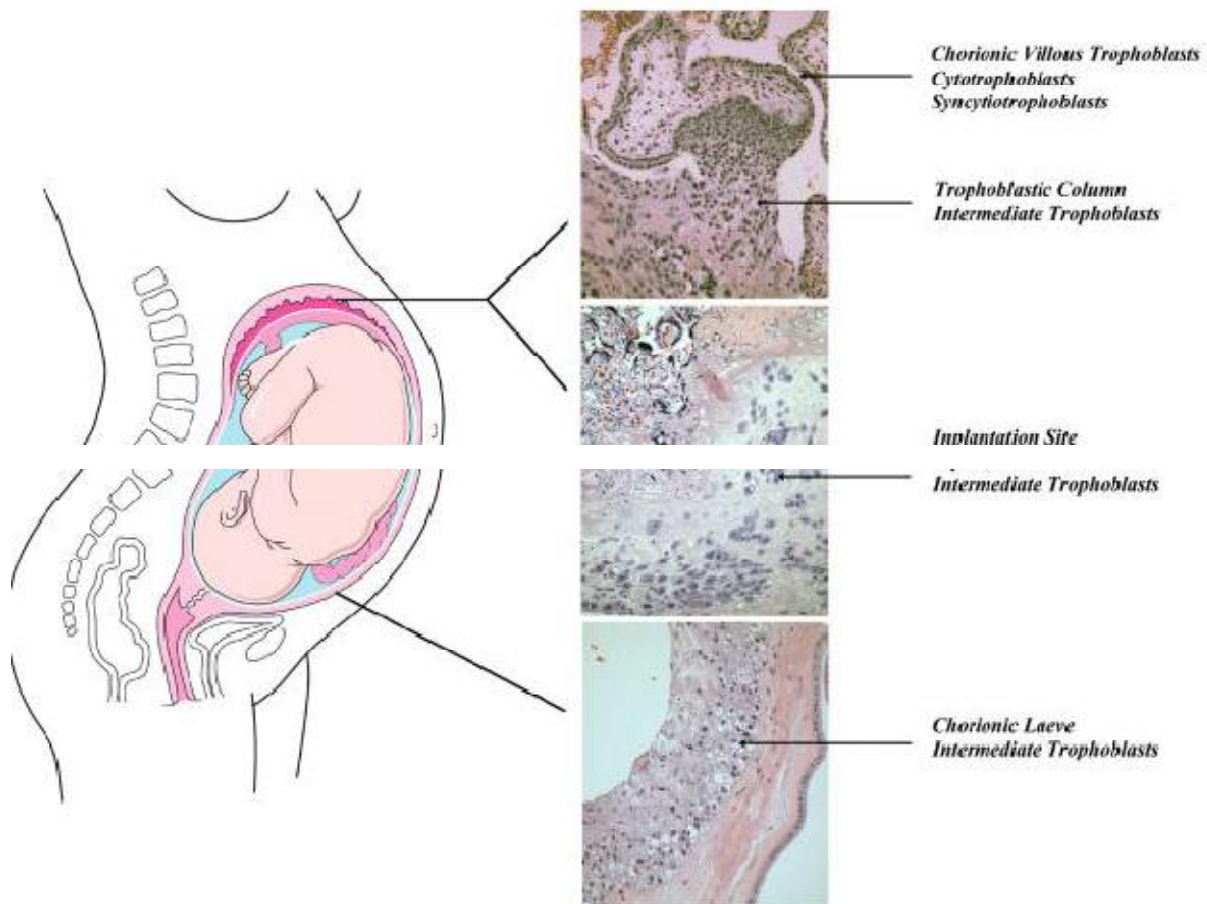


Figure 1 : schéma illustratif montrant les différents types du trophoblaste au niveau du placenta. (4)

4. biologie :

Le trophoblaste permet la nidation de l'oeuf, assure la croissance placentaire en s'interposant entre la circulation maternelle intervillieuse et l'axe Conjonctivo-vasculaire fœtal des villosités. Il sécrète la fraction B- de l'hormone gonadotrophine chorionique (B-hCG), l'hormone lactogène placentaire (hPL), des hormones stéroïdiennes (œstrogènes, progestérone), des glycoprotéines spécifiques de la grossesse (PS1), divers facteurs de croissance, des substances oncogènes, des protéines d'adhésion telles que E-cadhérine, Mel-CAM ou MUC18 et des intégrines. Ces substances participent aux interactions du trophoblaste et de la paroi utérine.[3]

Le syncytiotrophoblaste sécrète de nombreuses hormones polypeptidiques.

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

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

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

Tableau 1(5) : caractérisation immunocytochimique des cellules Trophoblastiques

De nombreuse molécules secrétées par les cellules placentaires normales sont également secrétées par les TTG .De ce fait le problème qui se pose est de distinguer sur le plan biologique entre mole et choriocarcinome. [5].

Il a été démontré que le dosage d'hcg et de b hcg libre apportent des informations capitales [5] résumées dans le tableau 2.

Tableau 2(6) : apport des différentes formes d'hcg au diagnostic.

	hcg	b-hcg libre	Rapport b-hcg/hcg
Sujet sain	<10 UI/L	<0.1ug/L	<0.5%
grossesse	95 ^{ème} pers : 175000	<70ug/L	<1%
mole		100-1000	1-5%
choriocarcinome		>1000	>5%

Dans la TSIP les éléments néoplasiques produisent surtout de hlp. (3)

III. Anatomopathologie :

1. môle invasive :

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

1-1 Macroscopie :

La môle infiltrante est une masse hémorragique enchâssée dans la paroi utérine (3); elle peut rompre l'utérus, déborder sur le paramètre, et envahir le péritoine. Les métastases à distance sont rares, essentiellement poumon, vagin, vulve, et cerveau. (7)

1-2 Microscopie :

La masse tumorale comporte des vésicules molaires infiltrant le myomètre.

La prolifération trophoblastique des vésicules est de règle. Quelques vésicules peuvent pénétrer dans le plexus veineux utérin (5).

La confirmation anatomopathologique de la môle invasive ne peut se faire que sur la pièce opératoire d'hystérectomie, ou sur métastase. (6)

Certains auteurs tentent d'établir des critères immunomorphologiques permettant de caractériser la môle hydatiforme infiltrante (8) à l'aide des anticorps Ki67, des anticorps anti-fraction e, bA et bB inhibine-activine, Cependant ces données sont peu concluantes (5).

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 (5).

En effet, la présence de villosités au sein du myomètre dans la lumière des vaisseaux permet d'éliminer une môle hydatiforme complète (6).

Le placenta accreta ou percreta et le site placentaire exubérant sont caractérisés par la présence de villosités normales ou involutives au sein du myomètre (5).

La tumeur du site d'implantation placentaire et le choriocarcinome ne comporte ni villosités ni vésicules molaires (5).

2. le choriocarcinome gestationnel :

2-1 Macroscopie :

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

Cette lésion tranche nettement le myomètre ; elle se développe en intra cavitaire et/ou intra mural. Sa taille varie de quelques millimètres à plus de 10cm, pouvant combler entièrement la cavité utérine. (5)

2-2 Microscopie :

La lésion microscopique de base est constituée par des lacs sanguins bordés de syncytiotrophoblaste et, plus en dehors, de cytotrophoblaste associé à des

cellules intermédiaires (5). La proportion de ces différents éléments : syncytiotrophoblaste, cytotrophoblaste et cellules intermédiaires est variable.

Les caractères morphologiques et immunohistologiques permettent de caractériser les différentes cellules trophoblastiques (5). Les anomalies cytonucléaires sont fréquentes (5). Il n'y a pas de chorion, ni autre support conjonctivovasculaire. Aucune villosité n'est observée au sein des différentes lésions. A côté de cette variété biphasique, il existe une variété monophasique où les cellules syncytiotrophoblastiques se font rares. La tumeur est composée surtout d'éléments mononucléés à cytoplasme amphophile, à contour mal limité ressemblant à des trophoblastes intermédiaires. Cette variante, fréquemment décrite chez les patientes soumises à la chimiothérapie pose le problème de diagnostic différentiel avec la tumeur de site d'implantation.

Le choriocarcinome pose le problème de diagnostic différentiel surtout avec les retentions persistantes après aspiration molaire, tumeur de site d'implantation placentaire, ainsi que la tumeur trophoblastique épithélioïde et le carcinome indifférencié. L'étude immunohistochimique permet de typer la tumeur à l'aide des anticorps appropriés.

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

Les sites métastatiques sont par ordre décroissant, le poumon (80%), le vagin (30%), le pelvis (20%), le cerveau (20%) et le foie (10%) les autres localisations (gastro-intestinales, rénales, médiastinales et spléniques) sont exceptionnelles. (5)

Exceptionnellement, une grossesse normale coexistante permet aux cellules tumorales maternelles de passer dans la circulation fœtale à travers le placenta entraînant ainsi des métastases chez le fœtus et démasquant un choriocarcinome

parfois non encore diagnostiqué chez la mère. Depuis les années 1950 ,33 cas ont été rapportés(9).

3. Tumeur du site d'implantation placentaire :

3-1 Macroscopie :

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

Les tumeurs récidivantes ou évoluées forment une masse unique remplaçant le corps utérin. La couleur jaune domine plus ou moins claire ponctuée du rouge de l'hémorragie et du blanc sale de la nécrose (10).

3-2 Microscopie :

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

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

A la périphérie de la tumeur, les cellules néoplasiques infiltrent, par cellules isolées, l'endomètre, le myomètre et leurs vaisseaux comme dans le site d'implantation .Toutefois, la paroi des vaisseaux est encore bien reconnaissable et la quantité du trophoblaste dans les parois vasculaires n'est pas importante (10). Les mitoses sont rarement nombreuses et n'interviennent pas dans le pronostic.

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

En ultra structure, le carcinome du site placentaire contient des faisceaux de filaments intermédiaires dans le cytoplasme, contrairement au carcinome trophoblastique gestationnel (10).

IV-Cytogénétique :

Les techniques d'étude utilisées sont multiples : analyse cytogénétique en métaphase, utilisation de sonde en génétique moléculaire, cryométrie de flux, hybridation in situ et actuellement la CGH (hybridation génomique comparative) (6).Elles permettent d'étudier la plopie, homozygotie et hétérozygotie, l'origine parentale ainsi que différentes transformations chromosomiques et épichromosomiques.

1-Môle invasive :

La môle invasive est observée essentiellement dans les suites d'une môle complète, dont elle a les mêmes caractéristiques génétiques (diploïde). Cependant, certains cas d'aneuploïdie sont rapportés(11).

2-Choriocarcinome :

Sa carte génétique est très polymorphe (6). Il est surtout diploïde d'origine biparentale et il porte une hétéroploïdie habituelle aux carcinomes sans stigmates particuliers permettant d'établir sa filière paternelle exclusive comme le voudrait l'opinion courante d'une filiation d'une môle complète au carcinome trophoblastique. (11)

Le carcinome trophoblastique diploïde n'est pas forcément précédé d'une grossesse diploïde : un cas après môle complète tétraploïde et trois autres après môles partielles triploïdes ont été rapportés. (11)

On a également souligné des gains et des pertes chromosomiques divers dont certains sont récurrents. (11)

L'analyse de l'ADN permet aussi de déterminer l'origine trophoblastique ou gestationnelle surtout en cas de localisation ovarienne(6).

3-Tumeur du site d'implantation placentaire :

Elles sont principalement diploïde(6), leur rareté fait que les études et les séries publiées sont courtes.

V-Pathogénie :

1-Etiologie de la môle : phénomène d'empreinte parentale :

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

La comparaison de l'évolution des môles complètes suggèrent assez clairement que les génomes provenant du père et de la mère jouent un rôle différent dans les premières phases du développement d'un conceptus. Le premier apparaît plus spécifiquement dédié au développement des annexes et le second à celui de l'embryon (11).

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

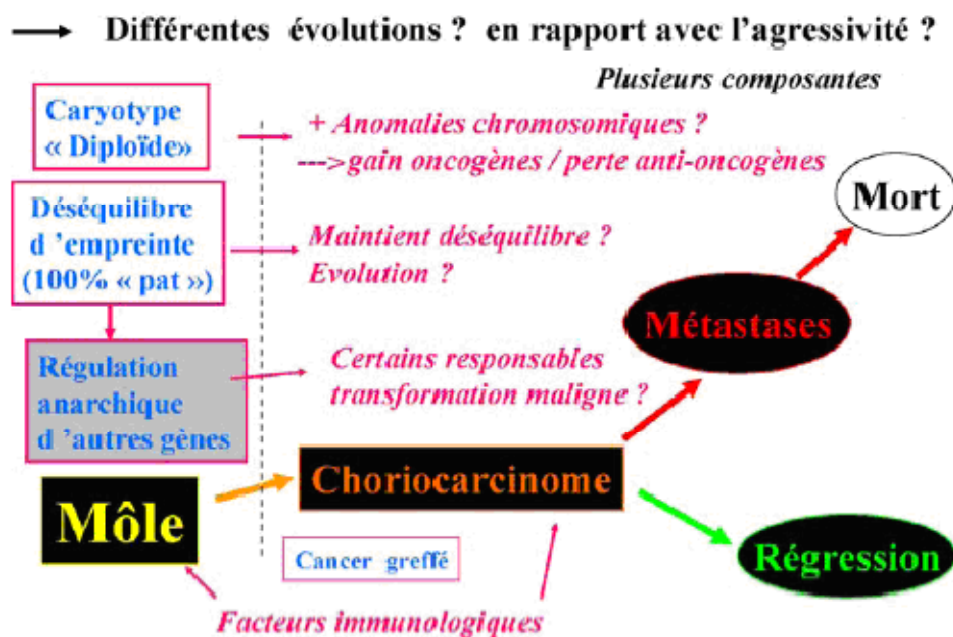
Parmi la soixantaine des gènes actuellement connus pour être soumis à cette empreinte une large majorité présente une fonction importante dans le développement placentaire et fœtal dont les plus classiques sont H19 et IGF2.

Très schématiquement, le déséquilibre génomique en faveur du génome paternel, implique le développement anarchique des annexes .Celles-ci prennent l'aspect molaire caractéristique au détriment de l'embryon. Ce dernier disparaît totalement dans le cas des môles complètes diploïdes où les deux jeux sont d'origine paternelle(12).

2-Vers l'invasion et vers le cancer :

Les môles hydatiformes dont l'évacuation spontanée intervient vers le quatrième mois peuvent devenir invasives, dégénérer en un choriocarcinome.

Plusieurs facteurs sont impliqués dans cette transformation.



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

2-1 Facteurs génétiques :

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

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

L'ensemble des résultats significatifs obtenus tant par la cytogénétique que par l'étude des gènes, a été résumé schématiquement sur ce tableau3 :

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

Chromosomes	Gènes	Mole	Choriocarcinomes
1q32	Kiss1		(---)(lignées)
5q13	Doc-2	(---)	(---)
5q33	c-fms	(+++) trophoblaste invasif	
7p15	HOX A11	(++)	(---)
12q13	HOX C6	(++)	(---)
17q13	HIC 1	(--)	(--)
17q21	HOX B6	(++)	(--)
17qter	c-erb-b2	(+++)	
19q13	Kiss ir		(---)(lignées)

Les signes (+ +) et (- -) indiquent respectivement la surexpression ou la sousexpression des gènes par rapport au placenta normal.

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

En ce qui concerne les gènes oncogènes un nombre limités est identifié jusqu'à présent, essentiellement le c-myc ; c-erb-b-2 ; bcl-2 ; et le mdm-2(13).

D'autres mécanismes étaient également suggérés dans la pathogénie de la transformation maligne essentiellement le rôle de la télomérase, l'activité et l'expression de certaines molécules d'adhésion et des métallo proteinases(12).

Les résultats divergents témoignent de la complexité de la pathogénie, et impliquent l'identification d'autres mécanismes et molécules pour mieux éclaircir la pathogénie, déterminer le pronostic et même guider la thérapeutique.

2-2 Facteurs immunologiques :

Ils ont également leur importance dans la pathogénie.

- ▼ effet immunosuppresseur : Les travaux de Markert et al ont suggéré une activité immunosuppressive des choriocarcinomes car les surnagants de leur culture in vitro, inhibent l'expression des motifs antigéniques CD25, 69, 71, 134, Cd/HLA-Dr sur des lymphocytes stimulés à la PHA(11).
- ▼ Le rôle d'HLA-G : La molécule HLA de classe 1 HLA G, spécifiquement exprimée sur les cytotrophoblastes à l'interface fœto-maternelle, joue un rôle dans l'invasion naturelle en permettant aux cellules qui les portent d'échapper aux lymphocytes T CD8 et aux NK. Elles sont largement exprimées sur les mûres. Cette propriété leur semble bien spécifique car aucune expression HLA G n'a été retrouvée chez 75 lignées de tumeurs diverses(11).
- ▼ Le rôle d'HLA A-B et d'une éventuelle compatibilité : On a suggéré qu'une relative compatibilité immunologique HLA entre les deux membres du couple peut intervenir à deux niveaux :
 - La facilité de la double fécondation de l'ovocyte

- Le développement de la mole et du choriocarcinome en minimisant les rejets immunologiques. Mais jusqu'à présent le rôle des antigènes HLA, en particulier A et B, n'est pas encore clarifié(12).
- ▼ Le rôle d'une éventuelle immunodépression : Une étude sénégalaise a essayé de trouver une corrélation entre les TTG et les virus endémique à cette zone essentiellement le VIH. Elle a conclut qu'il n'y a pas d'évidence pour une prévalence augmentée de choriocarcinome chez les sujets porteurs de VIH, mais en revanche que cet état influence sur le pronostic et le traitement(14).

MATERIELS ET METHODES

VII- Matériels et méthodes :

VII-1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 5 ans, allant de janvier 2009 à décembre 2013, et portant sur 17 cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles diagnostiquées, traitées et suivies au service de gynécologie II au CHU Hassan II, Fès.

VII-2 Recueil des informations :

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

Notre étude consiste en une analyse :

- Du profil épidémiologique des patientes : l'âge moyen, la parité, les antécédents gynéco- obstétricaux et la grossesse causale.
- De la sémiologie clinique et des particularités paracliniques.
- De la stadification selon FIGO.
- Du traitement instauré en fonction du score.
- De l'évolution ainsi que du pronostic.

RESULTATS

VIII- 1 Caractéristiques des patientes :

VIII- 1- 1 Fréquence :

Durant une période de 5 ans nous avons admis 21997 femmes pour accouchement. Pendant la même période, nous avons recensé 129 cas de maladies trophoblastiques gestationnelles soit une fréquence (1/ 170 accouchements), dont 17 TTG soit 13.2 % des MTG.

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

Nous avons réalisé un diagnostic histologique de 5 môles invasives après hystérectomie, mais nous n'avons noté aucun cas de choriocarcinome ni de tumeur du site d'implantation.

VIII- 1- 2 Age maternel :

Tableau4 : répartition des patientes en fonction de l'âge.

Age maternel	Nombre de cas	Fréquence %
<20	0	0
20-30	7	41.2
31-40	6	35.3
>40	4	23.5
total	17	100

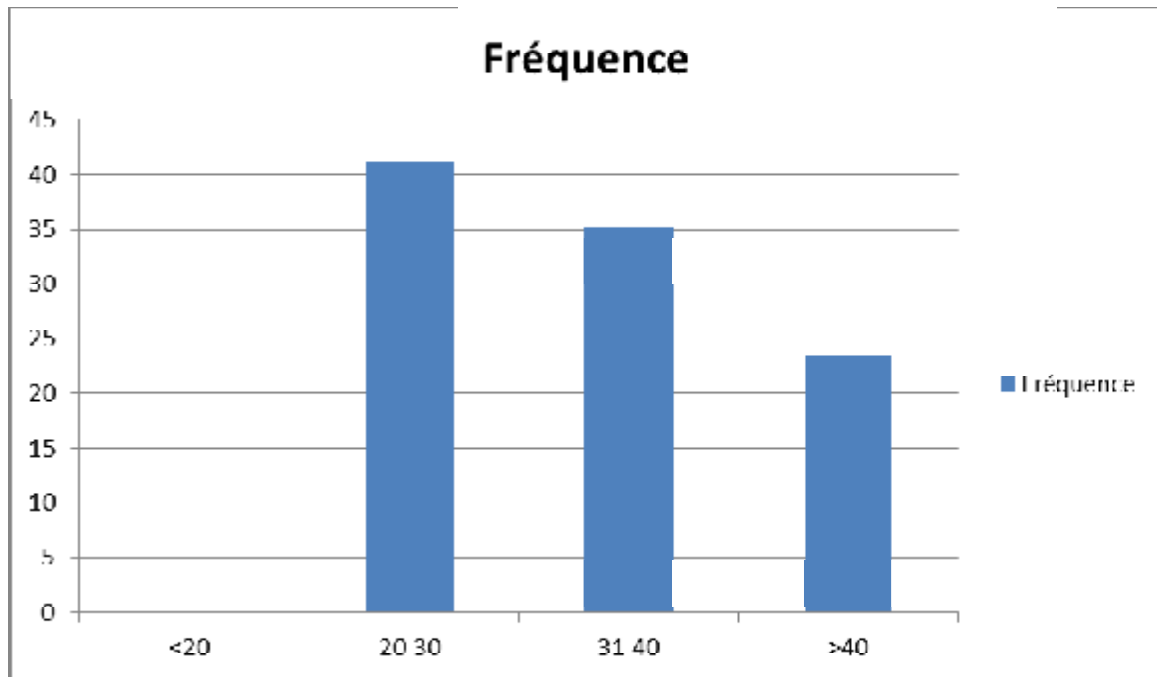


Fig1 : Diagramme montrant la répartition des patientes en fonction de l'âge

- la tranche d'âge entre 20 et 30 ans était la plus concernée (41.2%).
- La moyenne d'âge était de 33,7ans et demi, avec des extrêmes de 20 ans et 46 ans.

VIII-1-3 Age paternel :

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

VIII-1-4 Niveau socioéconomique :

Il était défavorable pour la plupart de nos patientes (94%).

VIII-1-5 Groupe sanguin ABO :

La majorité de nos patientes avaient un groupe sanguin A+ avec une fréquence de 53 %, 35 % sont de groupe O+, 6 % sont de groupe B+et 6%de groupe AB+.

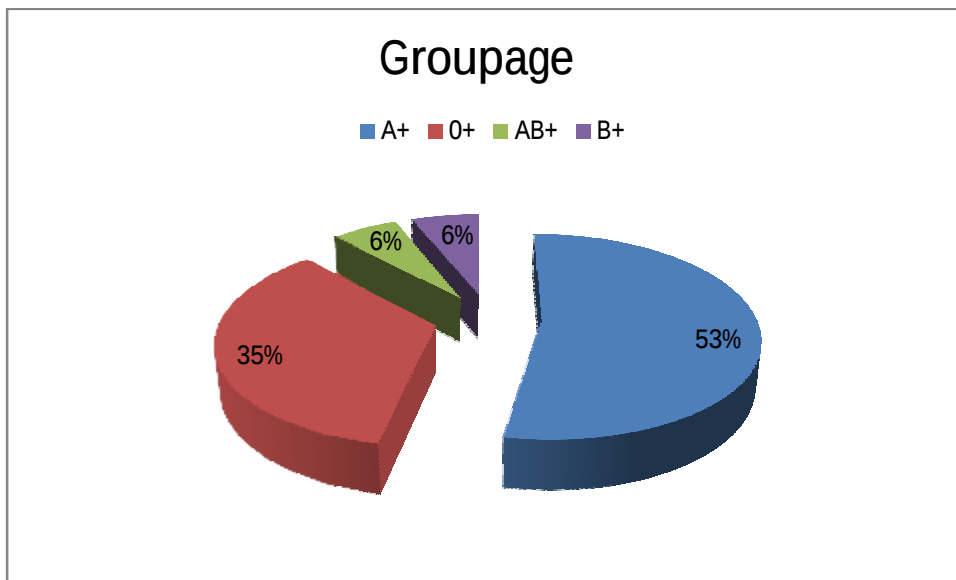


Fig2 : Répartition des patientes selon le groupe ABO

VIII-1-6 Antécédents gynéco obstétricaux :

VIII-1-6-1 Géstité :

La plupart des femmes avaient entre 2 et 4 gestités,

Gestité	nombre	fréquence
1	1	5.9%
2 - 4	11	64.7%
5 - 6	3	17.6%
≥ 7	2	11.8%

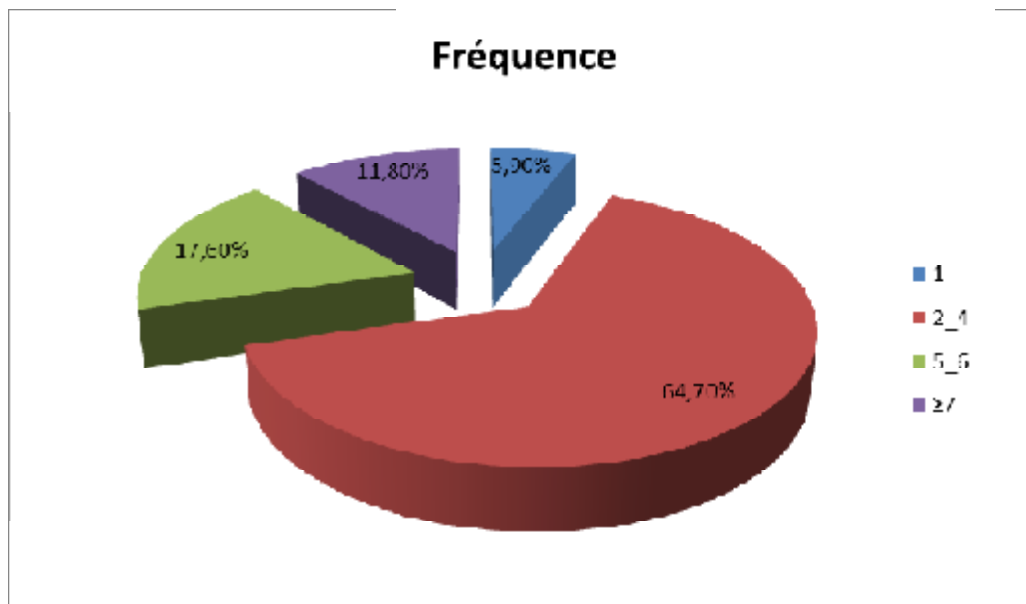


Fig3 : Répartition des patientes en fonction de la gésité

VIII-1-6-2 Parité :

Tableau5 : répartition des patientes en fonction de la parité.

parité	nombre	fréquence
0	1	6%
1	6	35.3%
2 - 4	8	47 %
≥5	2	11.7%

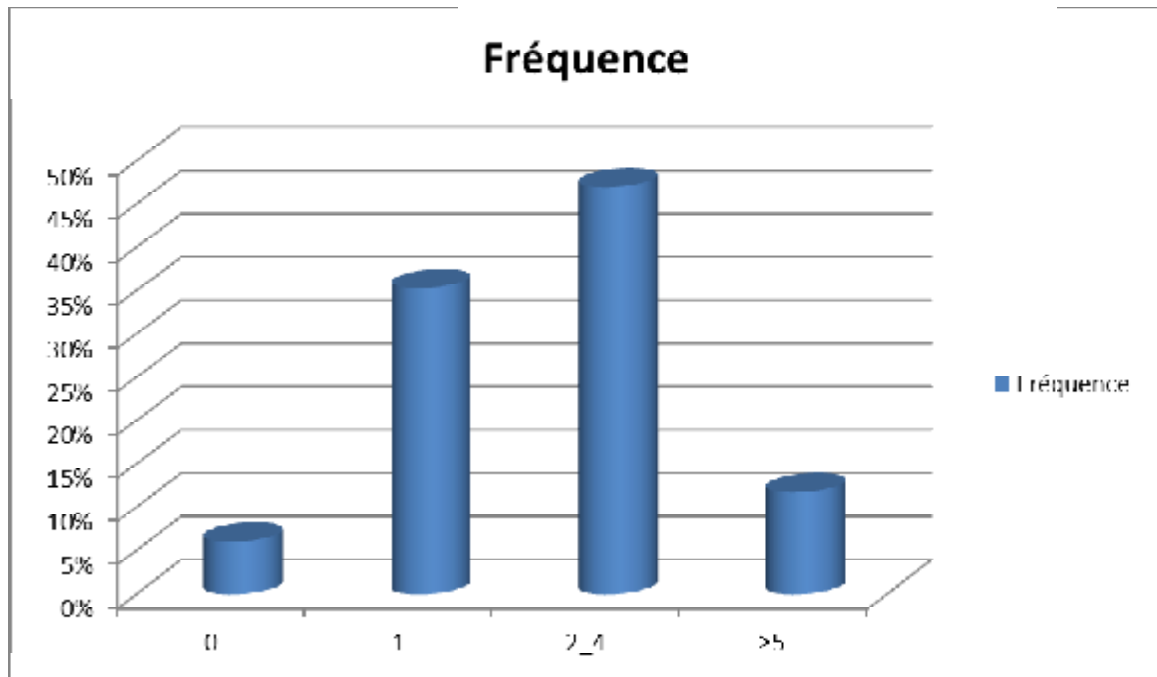


Fig4 : Répartition des patientes en fonction de la parité

La plupart des femmes avaient 2 parités ou plus. Nullipares et les primipares ne sont pas à l'abri de cet accident.

VIII-1-7 Antécédent gravidique en dehors de la grossesse causale :

Dans notre série, nous avons relevé comme antécédents 7 avortements, soit 41% des cas et aucun antécédent de mole hydatiforme ni personnel, ni familiale.

VIII-1-8 grossesse causale :

Tableau5 : répartition des patientes en fonction de l'état gravidique causal

Etat gravidique

Etat gravidique	nombre	fréquence
Mole partielle	3	17.6%
Mole complète	8	47%
Avortement	2	11.7%
Grossesse à terme	0	0%
Mole sans preuve histologique	4	23.5%
Total	17	100%

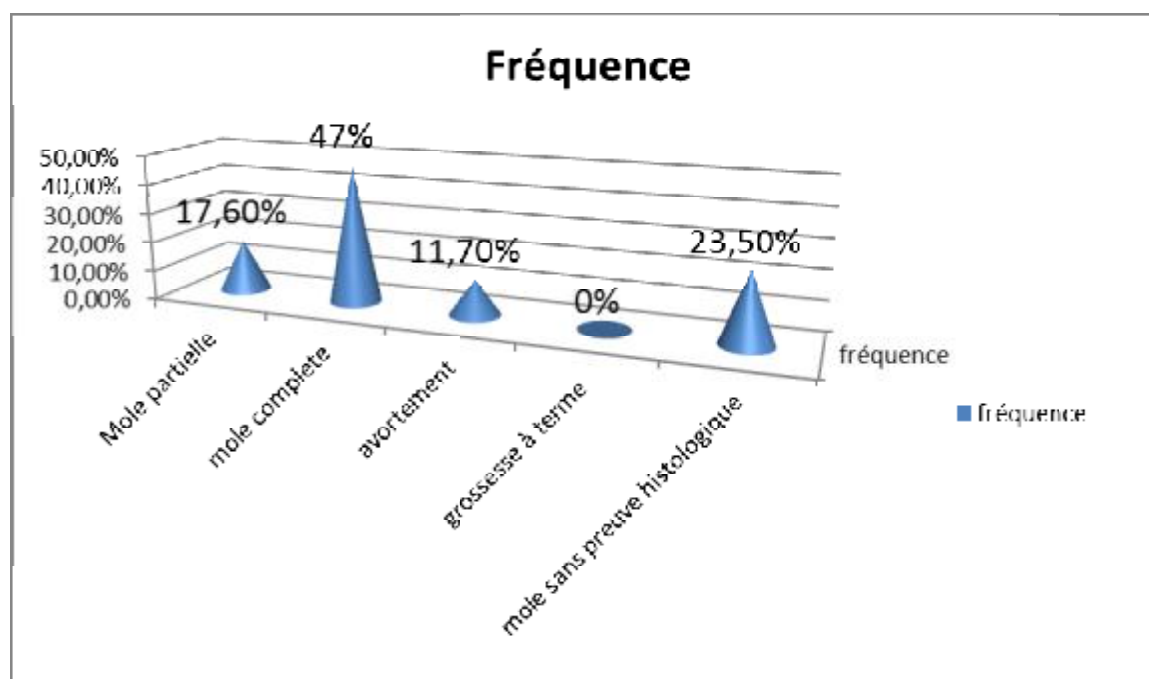


Fig5 : Répartition des patientes en fonction de l'état gravidique causal.

La majorité des TTG étaient notées dans les suites d'une môle complète, soit une fréquence de 47%, 17.6% après môle partielle, et 2% après avortement.

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

VIII-2 Les critères diagnostiques :

VIII-2-1 Circonstances du diagnostic :

Tableau6 : Répartition des patientes selon les circonstances du diagnostic

Circonstances	nombre	fréquence
Clinique :métrorragie	6	35.3%
biologie	11	64.7%
histologie	0	0%
métastase	0	0%

35.3% de nos patientes qui étaient symptomatiques avaient des métrorragies, soit persistances, soit qui sont apparues après un délai (en moyen 2 mois) de l'aspiration ou du curetage qui a été fait a titre externe.

Pour 64.7%, qui étaient asymptomatiques, le diagnostic était porté sur l'évolution biologique perturbée (soit stagnation de B-HCG sur 4dosages hebdomadaires ou augmentation du taux de B-HCG de plus de 10% sur 3 dosages hebdomadaires).

VIII-2-2 Délai entre la grossesse causale et la survenue de TTG :

Tableau7: répartition des patientes en fonction de délai entre grossesse causale et TTG.

Délai	Nombre de cas	fréquence
1 - 2mois	6	35.3%
2 - 6mois	11	64.7%
>6mois	0	0%

Chez plus de la moitié de nos patientes le délai de survenu de TTG était compris entre 2 et 6 mois, avec une moyenne de 2 mois, chez 35.3% le diagnostic était porté avant 2 mois de l'évacuation.

VIII-2-3 Radiologie :

Toutes les patientes de notre série qui ont une TTG ont bénéficié systématiquement, dans le cadre du bilan d'extension, d'une échographie endovaginale avec doppler, radiographie du poumon, TDM thoraco-abdomino-pelvienne (image 1). La TDM cérébrale était demandée chez 2 patientes suite à des céphalées (nous étions limités par la disponibilité limitée de l'IRM cérébrale), et IRM pelvienne chez 3 patientes.

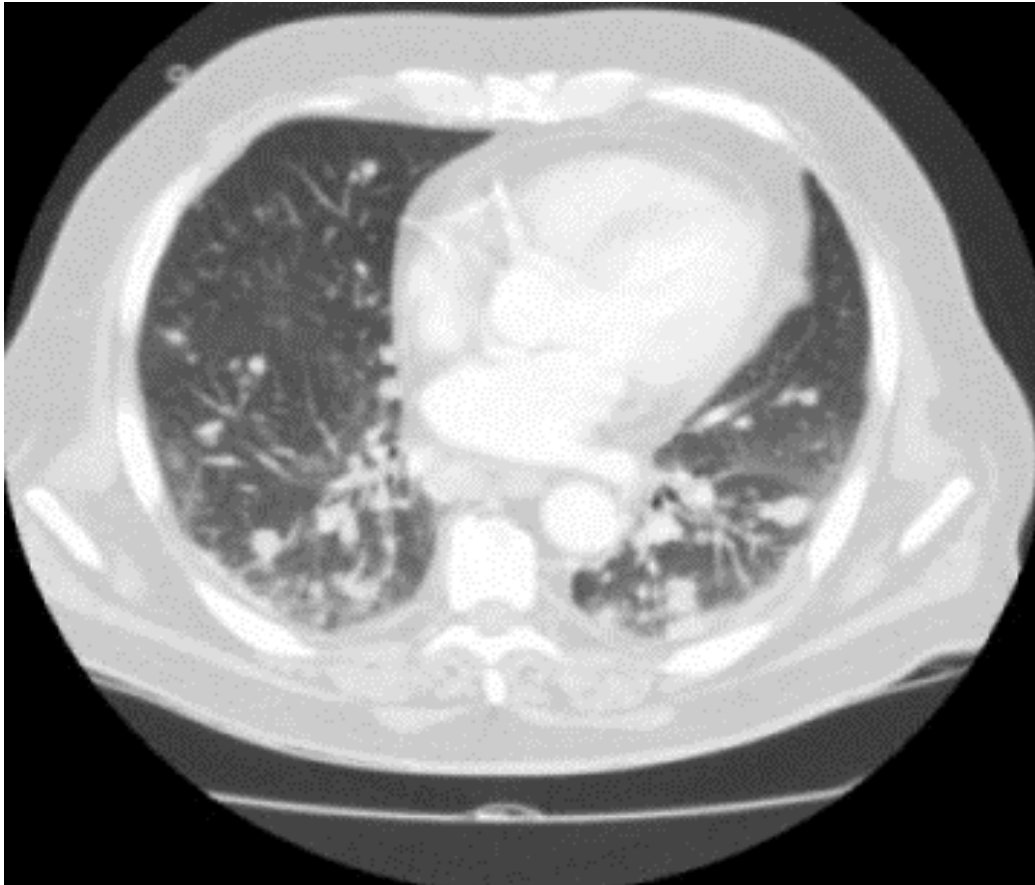


Image 1 : scanner thoracique montrant un aspect en lâcher de ballon en faveur d'une métastase pulmonaire



Image2 : échographie endovaginale montrant une image intra cavitaire myométriale paraissant envahir le myomètre

VIII-2-4 Critères diagnostiques utilisés :

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

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

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

La plupart de nos patientes répondent aux critères de FIGO.

VIII-3 Cas métastatiques :

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

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

VIII-4 Score des patientes :

Toutes nos patientes étaient scorées selon le score de FIGO 2000

Tableau 8 : Répartition des patientes en fonction du score

	nombre	fréquence
Bas risque	10	59%
Haut risque	6	35%
Non scorée	1	6%

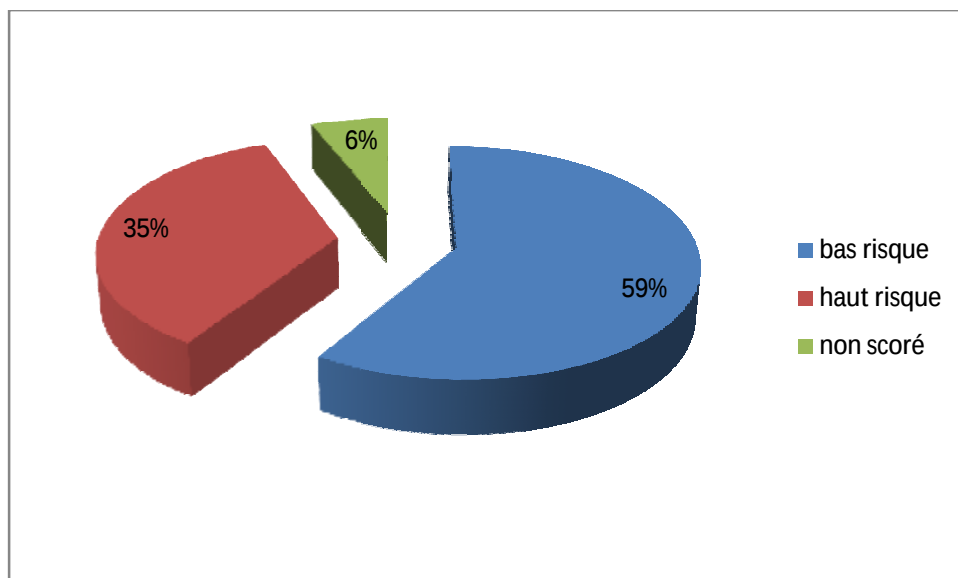


Figure6 : Répartition des patientes en fonction du score

Nos scores variaient entre 3 et 10, la majorité de nos patientes étaient de bas risque (score<6) : soit 59%, 35% patientes étaient scorées a haut risque, et une est sorti contre avis médical avant de compléter le bilan radiologique pour le score.

VIII-5 Modalités thérapeutiques :

VIII-5-1 Chimiothérapie :

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

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

▼ Toutes nos patientes scorées a faible risque(10) ont bénéficié du même protocole à base d'une mono chimiothérapie: méthotrexate 1mg /kg à J1, J3, J5, J7. Le protocole était répété tous les 14 jours.

▼ Pour les 6 patientes scorées à haut risque, le protocole qu'on a adapté était le BEP : bléomycine, étoposide, cyclophosphamide. Protocole répété toutes les 3 semaines. Le suivi de ces patientes se fait en parallèle au niveau de notre service et le service d'oncologie ou elles reçoivent leur traitement.

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

VIII-5-2 chirurgie :

L'hystérectomie était réalisée chez 5 patientes

▼ A but hémostatique dans un seul cas.

▼ Pour réduire la masse tumorale et diminuer le nombre de cures nécessaires pour obtenir une rémission complète, ou surtout les femmes

âgées ayant accompli leur projet parental et ne s'apprêtant pas à la surveillance dans 4cas.

On a réalisé une hystérectomie totale interannexielle chez les 5 patientes.

VIII-5-3 Radiothérapie :

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

VIII-6 Surveillance :

Pour les 16 patientes traitées dans notre service, la surveillance était basée sur:

- ▼ La clinique : examen complet systématique à chaque consultation.
- ▼ La radiologie :
 - échographie pelvienne avant chaque cure de chimiothérapie si tumeur utérine.
 - Autres explorations en fonction du signe d'appel.
- ▼ Biologique : La surveillance était basée sur les dosages répétés des b-hcgsériques, au rythme suivant :
 - Une fois par semaine pendant la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes.
 - Tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes,
 - Puis tous les mois jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bon pronostic, et jusqu'à 18mois en cas de TTG de mauvais pronostic.

Pour la majorité de nos patientes ce rythme était respecté.

VIII- 7 L'évolution :

- ▼ Pour les patientes classées de bas risque, l'évolution était généralement favorable :
 - 4 patientes ont bénéficié d'une surveillance complète et étaient déclarées guéries.
 - 1 cas est en cours de surveillance après avoir terminé ses cures.
 - étaient perdues de vue, dont 1 après avoir terminer ses cures.
 - 1 patiente a présenté un pemphigoide gestationnel
 - 1 cas de décès par leucémie aigue sous chimio a été rapporté
- ▼ Pour les patientes classées à haut risque : Les 6 patientes qui ont été scorées de haut risque ont reçu un protocole BEP :
 - une patiente a été perdue de vue avant de compléter sa chimiothérapie
 - patientes ont été déclarées guéries.
 - en cours de surveillance.

VIII- 8 Pronostic maternel :

VIII- 8- 1 Mortalité :

1 cas de décès a été signalé suite à des complications de la chimiothérapie.

VIII- 8- 2 Morbidité :

Effets secondaires de la chimiothérapie :

Pour le méthotrexate seul :

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

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

Pour le protocole BEP :

- 1 cas de Pancytopénie après 3^{ème} cure a été signalé.
- Un cas d'anémie sévère chez une patiente ayant nécessité plusieurs transfusions.

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

VIII- 9 Fertilité post TTG :

La grossesse n'est autorisée dans notre formation et selon les recommandations de l'INCA 2010 qu'un an après la fin de la surveillance biologique. Toutes nos patientes sont mises systématiquement sous contraception (œstro-progestative) sauf celles ayant bénéficié d'une hystérectomie.

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

1 - Fréquence :

La fréquence des MTG est extrêmement variable car la définition des populations à risque est particulièrement hétérogène(6).Le nombre de MTG peut être rapporté au nombre de grossesses, d'accouchements ou de naissances vivantes.

L'incidence des MTG en Europe et en Amérique du Nord est estimée entre 66 et 121 cas pour 100 000 grossesses. Elle est moins élevée que dans les pays d'Amérique Latine, d'Afrique et d'Asie (15).

Dans les pays occidentaux, l'incidence des mûles invasives est de 1/15 000 grossesses, et les choriocarcinomes, plus rares, ont une incidence de 1/30 à 40 000 grossesses (16). Ils'agit, dans 50 % des cas, d'une mûle dégénérée, qui fait suite à une fausse couche dans 25 % des cas et à un accouchement normal dans 25 % des cas (17).

Le choriocarcinome est souvent d'emblée métastatique : poumon (80 %), vagin (30 %), pelvis (20 %), cerveau (20 %), foie (10 %) (18).

Les maladies trophoblastiques sont en général l'apanage de femmes en période d'activité génitale, mais restent décrites lors de la périménopause et ménopause (1).

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

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

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

Tableau9 : fréquence des MTG dans différents pays.

pays	fréquence
Indonésie [13]	1/85
China [18]	1/240
USA [19]	1/1700
France [20]	1/1000
Suède [20]	1/1580
Nigeria [13]	1/184
Nigeria [13]	1/184
Tunisie [8]	1/918
Casablanca [17]	1/233
Notre série	1/167

La fréquence de transformation maligne dans notre série était de 13.2%, ce qui rejoint la littérature, puisque l'incidence de TTG dans les différentes études est estimée entre 10 à 20% des MTG.

Tableau10 : pourcentage de la transformation maligne dans différents pays

pays	Fréquence%
Chine [62]	10 à 20%
USA [63]	20%
UK [64]	16% des MC et 0.5% des MP
France [2]	16% des MC et 0.5% des MP
Rabat [60]	15
Canada [29]	8à15%des MC et 1.5à 6%des MP
Notre série	13.2%

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

Dans la littérature, Le choriocarcinome représente une grossesse sur 40 000 et sa fréquence varie largement suivant les pays.

Tableau 11: fréquence du choriocarcinome dans les différentes régions

région	Fréquence/grossesse
USA [65]	1 / 40000
France [66]	1 / 40000
Asie [67]	1 / 1400
Rabat [60]	1 / 3044

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

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

2- Facteurs de risque :

a- Age maternel :

Les facteurs de risque identifiés de TTG sont l'âge maternel inférieur à 20 ans ou supérieur à 40 ans(2).

Dans une étude faite à Dakar sur 102 patientes, les âges variaient de 13 à 52ans(19).Cependant, La majorité des études épidémiologiques tendent à démontrer que le risque relatif évolue sous la forme d'une courbe en « J », et ce quelle que soit l'ethnicité et le pays. En effet le risque est plus élevé pour les femmes avant l'âge de 20 ans (risque relatif = 1,5-2) et pour les femmes après l'âge de 40 ans (risque relatif = 5-10) comparativement aux femmes entre 20 et 35 ans.

Le risque augmente excessivement au delà de 45 ans atteignant même des risques relatifs de 8-11 (2), 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. (21).

Dans notre série, l'incidence des TTG est plus élevée dans la tranche d'âge 20-30ans : soit 41.2% ce qui correspond à l'âge de l'activité génitale.

b- Age paternel :

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

Si pour la plupart des études, l'âge paternel ne semble pas avoir d'influence, Parazzini et al trouvaient une incidence élevée chez les hommes de plus de 45 ans(21).

c- Niveau socioéconomique et origine géographique :

Un faible niveau socioéconomique associé a une malnutrition, essentiellement la carence en vitamines A et B9 ont été suspectés .Cependant il est évidemment difficile de déterminer l'impact respectif de chacun de ces facteurs (6).

La majorité de nos patientes provenaient du milieu défavorisé.

d- Groupe sanguin :

La relation entre choriocarcinome et groupe sanguin des patientes est discutable, sa survenue semble plus fréquente chez le groupe A(21).

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

Tableau12 : répartition des patientes selon le groupe sanguin

pays	Fréquence des patientes de groupe A
Norway [42]	70%
Japan [40]	55%
Tunisie [39]	45%
Rabat [60]	60%
Notre série	53%

Cependant pour certains auteurs, c'est plutôt l'incompatibilité sanguine ABO entre la mère et le père qui est incriminée, par le biais des facteurs immunologiques(6).

e- Antécédents gynéco-obstétricaux :

▼ Parité : L'augmentation du risque de TTG, avec la parité est presque constamment rapportée .Cela s'explique par l'âge maternel et les antécédents des femmes multipares. (6)

Au Sénégal, (14) les grandes multipares ayant eu un avortement molaire, avaient trois fois plus de risque de développer un choriocarcinome que celles dont la parité était inférieure ou égal à 4.

L'étude du CHU de Rabat a trouvé les mêmes résultats.

- ▼ Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale : Il est communément admis que, l'existence d'une môle dans les antécédents multiplie par 10 le risque de récurrence de mole (6) et que ce risque est de 23% si la patiente a présenté deux épisodes de grossesses molaires (22).

Dans notre série, nous avons relevé comme antécédents 7 avortements soit 41% des cas et aucun antécédent de mole hydatiforme. Cependant, il n'y avait pas d'étude systématique de tous les produits d'expulsion antérieurs.

Il semble toutefois exister une prédisposition génétique puisque les récurrences ne sont pas toujours consécutives et ne surviennent pas toujours avec le même partenaire. Cependant aucun gène n'a été identifié.

f- La grossesse causale :

Les TTG peuvent faire suite à n'importe quel état gravidique : 50% après grossesse molaire (10–20 % de TTG après évacuation d'une MHC, contre seulement 0,5 % après une MHP (23).), 25% après avortement et 25% après grossesse menée à terme (6).

Le risque de TTG après fausse couche, grossesse extra utérine, ou accouchement normal est extrêmement faible de l'ordre de 1/40000 (6)

Tableau13 : grossesse causale de TTG dans la littérature.

région	Antécédent de mole	Antécédent de FC	Antécédent d'accouchement	Antécédent de GEU	Grossesse causale inconnu
France [1]	79%	11%	8.5%	1%	0.5%
Norway[42]	75%	14%	17%	—	—
Notre série	64.7%	11.7%	0	0	-

g-Autres facteurs de risques :

L'utilisation de la C.O avant la grossesse augmente le risque de MTG. Ce risque est d'autant plus élevé que la durée de la C.O est élevée et que la conception se passe dans la période de la contraception(24).Paradoxalement aux Etats-Unis, la C.O est répandue mais l'incidence des MTG est basse. Alors qu'en Amérique latine, où la C.O est beaucoup moins répandue, l'incidence des MTG est plus élevé(24).

Dans notre série, et pendant la période d'étude, 09 femmes étaient sous CO.OP.

Aucune association n'a été rapportée entre les TTG et la consommation alcoolo-tabagique, certaines infections virales ou l'exposition à des pesticides et herbicides (25).

II. Les critères diagnostiques :

1-clinique :

a-Circonstances de découvertes (fig7) :

Sur le plan clinique la symptomatologie est très polymorphe(6).

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

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

Dans le cadre des symptômes paranéoplasiques, dans la littérature, une hyperthyroïdie est notée dans 3 à 5% des cas, elle est sans doute en rapport avec l'effet thyroïdrotrope du BhCG(26).

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

Si l'hémorragie utérine est le signe le plus fréquent dans le choriocarcinome, une aménorrhée sans signes de grossesse, pouvant aller jusqu'à 2 ans, est signalée dans au moins 50% des cas des TSIP (5).

La découverte fortuite est exceptionnelle (6). Des pathologies associées, sont signalées dans quelques cas : syndrome néphrotique, trouble de la crase sanguine (27). Ces pathologies régressent après hystérectomie ou chimiothérapie.

Dans notre série, la TTG était diagnostiquée surtout par des perturbations du taux de hCG sériques au cours du suivi post molaire chez plus que la moitié de nos patientes (64.7% des cas) et/ou par l'apparition de métrorragies inexpliquées chez 35.3% des cas (ce sont des patientes qui sont référées sans aucune preuve biologique, échographique ou histologique sur l'origine des métrorragies).

En aucun cas le diagnostic a été révélé par des métastases

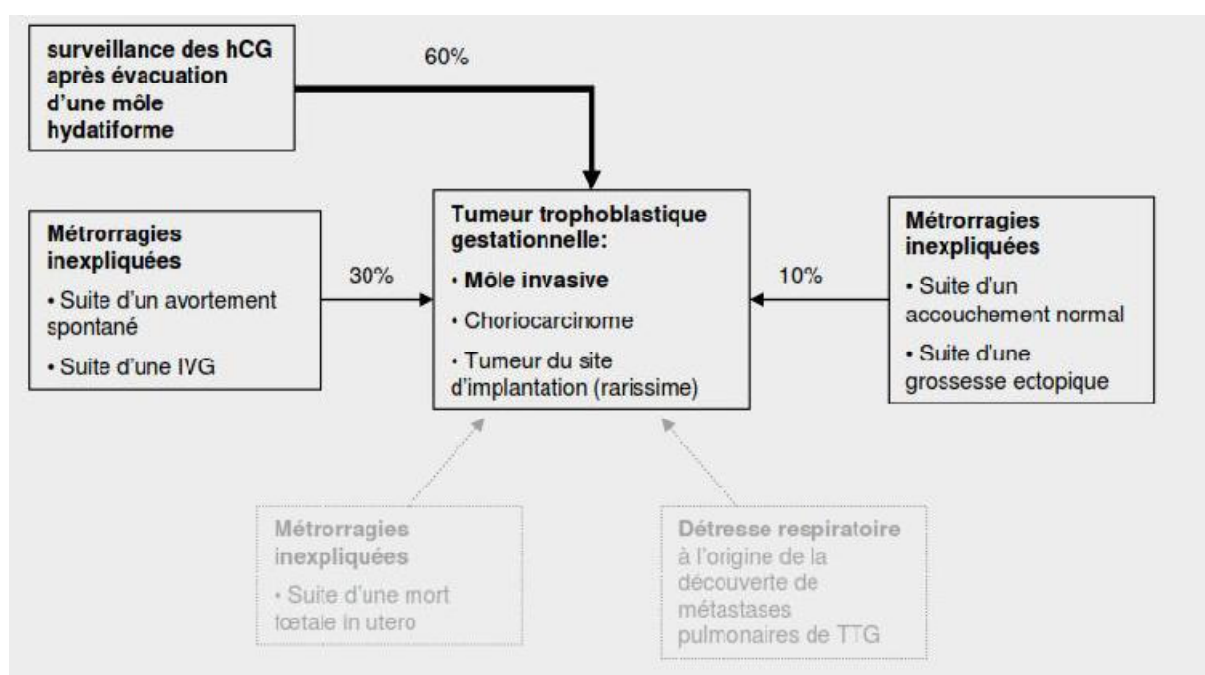


Figure7 : circonstance de découverte d'une TTG (28)

b- Délai entre grossesse causale et diagnostic de TTG :

Chez plus de la moitié de nos patientes le délai de survenu de TTG était compris entre 2 et 6 mois, avec une moyenne de 2 mois, alors que dans la littérature, le délai moyen est de six mois (1). Ceci justifie l'intérêt d'une surveillance intensive des patientes pendant les 12 mois, suivant l'avortement molaire, le risque étant beaucoup plus faible au delà de 12 mois(14).

Cette surveillance doit reposer essentiellement sur les dosages répétés du taux de β hCG sérique et sur la recherche de métrorragies persistantes au décours d'un avortement molaire(14).

Tableau 14: délai entre grossesse molaire et diagnostic de TTG

Région	Délai entre avortement molaire et diagnostique de TTG
Sénégal [19]	7 mois
Norway [42]	4 mois
China [7]	6 mois
France [2]	6 mois

2 –radiologie :

Echographie : L'échographie endovaginale est plus performante que l'échographie abdominale pour détecter l'invasion myométriale (27). Mangili(24) décrit avec l'échographie endovaginale des zones hypoéchogènes et nodules intramyométriaux [68].Jauniaux montre des images avec des zones hypoéchogènes dans l'endomètre (lacunes vasculaires) entourées de zones hyperéchogènes (nodules trophoblastiques), et y ajoute la présence de nombreux signaux intramyométriaux(shunts vasculaires) (29). Les images de môle invasive sont en

général diffuses et hétérogènes et contiennent souvent des images kystiques (30). La taille initiale de la tumeur utérine mesurée par échographie est un facteur pronostique, Nevin retrouve ce facteur comme prédictif de l'échec au MTX (31). Ce paramètre est inclus dans le score FIGO sous la forme de « taille de la plus grosse localisation, utérus compris » (32).

Doppler : Le doppler permet de visualiser l'hypervascularisation des tumeurs trophoblastiques et l'étude des spectres des artères utérines retrouve des pics systoliques élevés avec des index de résistance bas(33).

Dans une étude prospective, il a été montré que les patientes qui ont un index de pulsatilité diminué en rapport avec un shunt artérioveineux important, ont plus de chance de devenir résistant à la chimiothérapie. Si ce résultat est confirmé par d'autres études, il sera donc raisonnable d'inclure cet index dans les différents scores des TTG(33).

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

Scanner, IRM : Plusieurs publications ont étudié les performances du scanner. Un article de 2006 résume la place de chaque type d'imagerie dans les maladies trophoblastiques (33). Par « assimilation » au cancer de l'endomètre, l'IRM pelvienne est utile à l'évaluation de l'extension myométriale de la TTG. En 2005, le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale publié par la Haute autorité de santé a évalué l'IRM comme étant la technique d'imagerie optimale pour identifier la tumeur et évaluer son extension locorégionale [Bilan d'extension pré thérapeutique].

3- Critères diagnostiques :

a) Critères de la société des obstétriciens et gynécologues de Canada 2002 :

Au nombre de six :

☐☐☐ Un pattern de régression anormal des β hCG (une hausse de 10/ou plus de taux de BhCG plafonnant à trois valeurs stables en deux semaines).

☐☐☐ Un rebond de BhCG.

☐☐☐ Un diagnostic histologique de choriocarcinome ou de tumeur trophoblastique placentaire.

☐☐☐ La présence de métastases.

☐☐☐ Des taux de BhCG (supérieur à 20000 MUI/ml plus de 4 semaines après l'évacuation).

☐☐☐ Des taux constamment élevés de BhCG six mois après l'évacuation.

b- Critères de la FIGO :

Les critères diagnostiques proposés en 2000 par le FIGO Oncology Committee (FIGO, 2002) reposent sur un consensus d'experts (28).

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

1. Existence d'un plateau (variation inférieure à 10%) des valeurs d'hCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (jours 1, 7, 14 et 21) (fig8).
2. Existence d'une augmentation (accroissement d'au moins 10%) sur au moins 3 dosages successifs hebdomadaires sur une période de 2 semaines (jours 1, 7 et 14) (fig9).
3. Persistance d'hCG détectable plus de 6 mois après évacuation.
4. Diagnostic histologique de choriocarcinome.

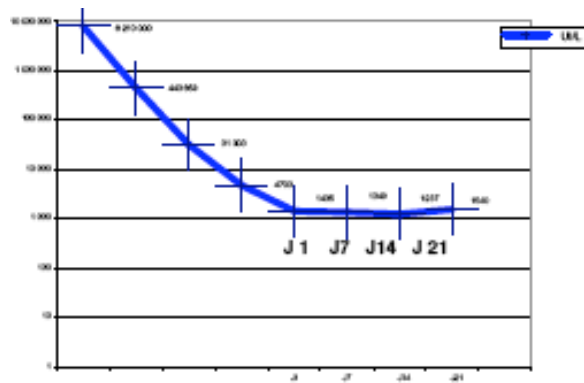


Figure 8 : Critère minimal de stagnation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle (28).

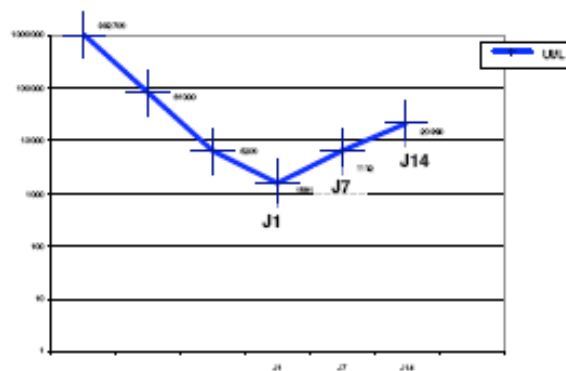


Figure 9 : Critère minimal d'augmentation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle (28).

Le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile et est évoqué devant l'association (28):

- ☐ De métrorragies inexplicables persistantes au-delà de 6 semaines dans les suites d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue ;
- ☐ De métastases sans cancer primitif connu ;
- ☐ D'un taux élevé d'hCG totale sérique (en ayant exclu une nouvelle grossesse et une tumeur ovarienne) ;
- ☐ D'un diagnostic histologique de choriocarcinome(32).

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

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

III. Bilan d'extension :

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

a- Echographie endovaginale avec doppler couleur :

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

b- Radiographie pulmonaire :

La radiographie pulmonaire est l'examen unanimement recommandé (35). Les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes, 30 à 70% selon les séries. Les métastases pulmonaires des TTG sont réparties dans l'ensemble du champ pulmonaire, et souvent à l'apex du poumon, contrairement aux métastases pulmonaires des autres cancers. L'atteinte pulmonaire pouvait être sévère, avec épanchement pleural et atteinte médiastinale. En 1984, Hendin montrait une corrélation entre le taux d'hCG et le nombre et le volume des nodules (36). Néanmoins la radiographie simple ne détecte les nodules de moins de 6mm que dans 40% des cas. Les métastases pulmonaires sur la RP font partie du score de la FIGO 2000 et doivent être recherchées.

c- Scanner thoracique :

Sur le plan pulmonaire, la tomodensitométrie examen complémentaire utile, permet de déceler les métastases pulmonaires occultes à la radiologie ; présentes dans 40% des cas(37).Cependant le dénombrement se fait sur radiographie pulmonaire.

d- Scanner abdominal :

94% des femmes présentant des métastases hépatiques ont également des métastases pulmonaires(37). La présence des métastases hépatiques signe un pronostic péjoratif, même en l'absence de métastases pulmonaires.

e- IRM cérébral ou le scanner cérébral :

L'IRM cérébrale remplace avantageusement la ponction lombaire et le calcul du rapport HCG sérique sur HCG du liquide céphalo-rachidien, l'IRM serait supérieur au scanner (7).

IRM cérébrale ou à défaut par scanner cérébral, en cas de métastases pulmonaires identifiées ou non(28).

f- Autres :

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

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

a- Pour la société canadienne des gynéco-obstétrique :

Si la radiographie pulmonaire est claire on pose un diagnostic présomptif de tumeur non métastatique(37).

En présence de métastases pulmonaires les TDM du cerveau et de l'abdomen sont indiqués(37).

En l'absence de métastases pulmonaires à la tomodensitométrie 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 %) (37).

En présence d'un saignement gastro-intestinal, une endoscopie gastro-intestinale supérieure et inférieure est indiquée. En présence d'une hématurie, une UIV et une cystoscopie sont indiquées(37).

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

b- Pour la FIGO (FIGO and IGCS, 2006), le bilan recommandé est le suivant

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

Toutes nos patientes ont bénéficié dans le cadre du bilan d'extension d'une radiographie du poumon, TDM thoraco-abdominopelvienne. La TDM cérébrale était demandée chez 2 patientes suite à des céphalées, et IRM pelvienne chez 3 patientes.

Pour le CNGOF 2010 :

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

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

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

Le bilan d'extension adopté dans notre service est celui de la FIGO jusqu'à 2010 puis on a suivi le protocole du CNGOF 2010. Chez toutes nos patientes, on a réalisé systématiquement, une échographie pelvienne et endovaginale, une échodoppler qui peut orienter vers l'invasion du myomètre, un scanner thoracique et abdominopelvien et depuis 2010 un scanner cérébral vu le prix et la non disponibilité de l'IRM cérébral, ainsi qu'une IRM pelvienne.

IV. Classification et score de pronostic :

Plusieurs stigmates morphologiques et biologiques ont été recommandés dans l'évaluation du pronostic des TTG, ce qui explique la diversité des classifications qui ont connu une évolution au fil des années(38)

- Au début le National Cancer Institut a identifié plusieurs facteurs de haut risque qui diminuent le taux de réponse complète à une monochimiothérapie de 81% à 36%.
- Ledhammond et COWERKERS en 1973 ont décrit une classification clinique pour les TTG.
- En 1976 bashawe a formulé un système de score pronostic basé sur l'accumulation d'expériences cliniques sur 1300 patientes traitées depuis 1953 jusqu'à 1973.

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

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

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

- En 2000 :La classification OMS a servi à la constitution de la classification FIGO adoptée en septembre 2000, suite au congrès de la FIGO de Washington (40).

Cette classification regroupe le stade anatomique et le score FIGO.

Tableau15: stade anatomique de la FIGO

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

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

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

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

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

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

+Cas métastatiques :

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

L'importance de formes métastatiques est également notée dans d'autres séries africaines (14), contrairement aux pays développés où les formes non métastatiques sont les plus fréquentes (7).

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

L'importance de formes métastatiques est également notée dans d'autres séries africaines (39), contrairement aux pays développés où les formes non métastatiques sont les plus fréquentes (3).

V.Traitements :

1 - Objectifs :

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

2 - Moyens :

2-I-Chimiothérapie :

Un bilan est systématiquement demandé avant de commencer le traitement (7) après un examen clinique et gynécologique complet:

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

a- Descriptif des différentes molécules utilisées :

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

La toxicité est très réduite(41).

Les effets secondaires sont représentés par :

- Effets hématopoïétiques : apparition de thrombopénie, leucopénie, anémie et aplasie médullaire.
- Trouble digestifs avec ulcération répartie sur l'ensemble du tube digestif accompagnée de nausées, vomissements et de douleurs abdominales.
- Troubles hépato-renaux.
- Trouble infectieux secondaire à la leucopénie.

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

☐ ☒ Actinomycine-D : L'actinomycine D (ou Dactinomycine™) est constituée de deux chaînes identiques polypeptidiques rattachées par un noyau phénoxazone, dont la structure plane permet une intercalation au niveau du DNA(41)

Cet antimitotique se lie spécifiquement au DNA, notamment la séquence *DatgCAT*, inhibant ainsi fortement la synthèse de l'ARN.

Les effets secondaires sont représentés par :

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

□ □Étoposide : Aussi appelé VP16, ce médicament, isolé en 1965, a été longtemps négligé parce qu'il n'était pas administré de la meilleure manière : son usage s'est développé à partir du moment où on a commencé à le donner plusieurs jours de suite, ce qui améliore beaucoup les résultats par rapport à une injection unique(41).

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

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

Le VP16 est actuellement peu utilisé en raison d'un risque accru de tumeurs secondaires (7).

□ □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(41) C'est un médicament voisin des alkylants qui se lie à l'ADN et empêche sa transcription en ARN puis la synthèse de protéines.

Les effets secondaires sont nombreux : (41)

- Toxicité rénale : nécrose tubulaire aiguë évoluant généralement favorablement en 4 à 6 semaines, et aussi l'insuffisance rénale chronique dose dépendante.
- Des troubles hydro-électrolytiques, en particulier hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie.
- Toxicité auditive : chez certains sujets traités par une seule dose de 50 mg/m² de cisplatine, il a été observé une toxicité se traduisant par des

bourdonnements d'oreille et une perte auditive au niveau des hautes fréquences (4000 à 8000 Hz).

- Toxicité hématologique : une myélodépression dose dépendante, cumulative, a été observée chez quelques sujets traités par le cisplatine : elle se traduit par une leucopénie et/ou une thrombopénie dont le maximum se situe généralement vers la 3ème semaine, la récupération s'effectue le plus souvent vers la 4ème ou la 6ème semaine ; plus fréquente est l'anémie chronique, dose dépendante et cumulative : elle est notée dans 50% des cas après 300 mg/m² et semble liée à un déficit en érythropoïétine.
- Toxicité gastro-intestinale : des troubles digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements sont fréquents : ils sont dose-dépendants et surviennent une à quatre heures après l'administration du produit. Ils doivent être prévenus par un traitement antiémétique efficace mais peuvent parfois conduire à l'arrêt du traitement.

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

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

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

- Des réactions de type anaphylactique peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'injection du produit : œdème facial, dyspnée, tachycardie, hypotension.
- Plus rarement, ont été signalés une élévation des transaminases.

☐ **Bléomycine** : La bléomycine est un agent anti-cancéreux. C'est un peptide non ribosomal produit par la bactérie *Streptomyces verticillus*. Elle agit comme antibiotique glycosylélinéaire, par induction de rupture du brin d'ADN, entraînant ainsi la mort de la cellule(41)

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 : épaississements et pigmentation aux coudes, aux genoux et sur les paumes des mains et les plantes des pieds, rougeurs diffuses, irritation de la bouche (stomatite) et des muqueuses digestives gênant l'alimentation(41).

b- Les différents protocoles :

☐ **En monochimiothérapie**(TTG de bon pronostic (< 7)) : Le but de ce traitement est d'obtenir 100 % de rémission complète. Plusieurs molécules ont prouvé leur efficacité en monothérapie dans cette indication : le Me´ thotrexate1 (42), l'actinomycine D et le VP16 (43).

Pour le méthotrexate : Plusieurs protocoles sont proposés :

Protocole de Hertz : Une injection de MTX en IM de 0.4 mg/kg/j pendant cinq jours, en fonction de la tolérance .Le rythme est hebdomadaire ou bimensuel(44)

La tolérance est souvent médiocre surtout sur le plan hématologique.

Protocole de Holland : Une injection de MTX en IM de 0.5 à 0.7mg/kg au rythme de deux injections par semaine(44)

La toxicité serait moindre que pour le premier protocole.

Protocole de Goldstein :C'est le protocole de référence(44)

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

Tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG suivi d'une consolidation par deux cures du même schéma thérapeutique. Une étude de Sekharan et al. Retrouve un taux de réponse complète de 93 % sur une série de 321 patientes (45).

La toxicité est très réduite.

□ Protocole utilisé en oncologie : Le MTX est administré à la dose de 30mg/m² par voie intramusculaire, en administration hebdomadaire.

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

L'actinomycine constitue le traitement primaire des patientes souffrant de maladie hépatique ou rénale ou dans les circonstances où le méthotrexate est contre indiquée.

Ces cures sont répétées tant que la toxicité le permet toutes les deux semaines.

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

Tableau 16 : principaux protocoles utilisés en monochimiothérapie (3)

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

☐ En Polychimiothérapie : Plusieurs protocoles dont les plus utilisés sont :

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

Protocole CHAMO-CA (WEED, 1984)

J1	-hydroxyurée 500mg per os à 6h, 18h ,00h -actinomycine D 0.2 mg IV à 19h.
J2	-vincristine 1mg /m2 IVD à 7h. -methotrexate 100mg /m2 IVD à 19h + 200mg/m2 perfusion sur 12 h.
J3	-actinomycine D 0.2 IV à 19h. -cyclophosphamide 500mg/m2 IV à 19h. -acide folinique 14mgIMà19h.
J4	-acide folinique 14mgIMà 1h, 7h, 13h, 19h -actinomycine D 0.5 IV à 19h
J5	-acide folinique 14mgIMà 1h -actinomycine D 0.5 IV à 19h
J6-7	-rien
J8	--cyclophosphamide 500mg/m2 IV à 19h -doxorubicine 30mg/m2 IV à 19h. -toxicité vérifié quotidiennement, repérable après 10 j.

Protocole EMA-CO (Newland et al ,1986)

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

Protocole BEP

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

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

Il n'existe aucun essai randomisé qui compare ces différents protocoles de Chimiothérapie. Cependant, le méthotrexate demeure le traitement de référence grâce à son taux d'activité, associé à sa faible toxicité(7). Dans la littérature, et depuis 1979, l'EMA-CO est le traitement de référence des TTG à haut risque du Charing Cross Hospital .Lurain et al. retrouvent un taux de guérison de 83% lorsque ce protocole est administré en première ligne, il a énuméré en 2002 les bénéfices de l'EMA-CO : meilleur taux de réponse, meilleur survie a long terme, minimum toxicité à court et à long terme(7).

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

Les effets secondaires de la polychimiothérapie ne sont pas négligeables. Ils doivent intégrés dans la discussion autour du choix thérapeutique retenu. Certains décès des patientes sont imputable non pas à l'évolution de la TTG elle-même mais à la toxicité directe de la chimiothérapie. (7)

2-1 -Chirurgie :

Actuellement, L'émergence d'une chimiothérapie efficace a diminué l'intérêt de la chirurgie dans la prise en charge des patientes atteintes de TTG.Les complications propres de TTG induisent parfois à une chirurgie de sauvetage en urgence(47)Cependant la radiologie interventionnelle en embolisant les artères a l'origine de l'hémorragie peut avantageusement remplacer la chirurgie d'hémostase généralement difficile à réaliser, mais peu de centre disposent de cette possibilité et le transfert vers ces centres et parfois impossible vu l'importance de cette hémorragie(46).

Dans les TTG, la chirurgie se justifie encore en cas de survenue d'une chimiorésistance .cette dernière est d'autant plus fréquente que le traitement aurait

été institué avec retard ou qu'il s'agissait de TTG a haut risque métastatique(46).Cependant en dehors de toute complication ou chimiorésistance, nombreuses études s'accordent que l'hystérectomie garde une indication de principe dans les TTG, en particulier chez les femmes de plus de 40 ans, non désireuses de préserver leur fertilité.

En cas de TSIP, seule l'hystérectomie parfois associée à une chimiothérapie permet d'obtenir une rémission(46).

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

Les TTG n'étant pas hormono-dependante et les métastases ovariennes étant rares, les ovaires pourront être conservés selon l'âge des patientes (46).

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

Pour les patientes avec un petit utérus et une TTG réduite, certains n'excluent pas l'hystérectomie vaginale ou laparoscopie [106]. La coelioscopie, contrairement à la voie vaginale, permet une exploration complète de la cavité abdominale à la recherche de métastases occultes(46).

La chirurgie ne dispense en aucun cas de la surveillance des hCG

Chez les femmes jeunes même lorsque l'exérèse de la tumeur est devenue licite, l'option chirurgicale radicale demeure difficilement acceptable. Quelques équipes ont donc proposé des résections myométriales limitées à la lésion avec des résultats satisfaisants vis-à-vis du contrôle de la maladie et de la fertilité des patientes(46).

En ce qui concerne la chirurgie de sites métastatiques, une résection des masses tumorales est indiquée s'il y a saignement important ou en cas de résistance à la chimiothérapie (46).

2-3 Radiothérapie :

Elle trouve une place actuellement, en cas de (46):

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

VI. Surveillance :

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

Sur le plan biologique : La surveillance après traitement par chimiothérapie, selon le consensus du collège national des gynéco-obstétriciens de France 2010, repose sur des dosages répétés de BhCG totale sérique, au rythme suivant : (28).

- ☐ Une fois par semaine pendant la durée de la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes
- ☐ Tous les 15 jours les 8 semaines suivantes
- ☐ Puis tous les mois jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bas risque et jusqu'à 18 mois en cas de TTG de haut risque.

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

L'équipe du Charing Cross Hospital propose quant à elle un suivi basé sur la surveillance exclusive du taux de BhCG urinaire au-delà du 6ème mois de suivi(48).

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

☐ Suivi du taux de BhCG urinaires tous les mois pendant la deuxième année.

☐ Suivi du taux de BhCG urinaires tous les 2 mois pendant la troisième année.

☐ Suivi du taux de BhCG urinaires tous les 3 mois pendant la quatrième année.

☐ Suivi du taux de BhCG urinaires tous les 4 mois pendant la cinquième année.

☐ Enfin, suivi du taux de β hCG urinaires tous les 6 mois pendant toute la vie au-delà de la cinquième année.

Dans notre service on a adopté les recommandations françaises :

☐ Un dosage hebdomadaire de BhCG totale sérique est recommandé pendant 8 semaines ;

☐ Puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes ;

☐ Puis tous les mois au-delà de la 16ème semaine après traitement pendant :

☐ 12 mois pour les TTG à bas risque.

☐ 18 mois pour les TTG à haut risque.

Lors des grossesses ultérieures, aucune surveillance particulière n'est recommandée, hormis un dosage d'hCG trois mois après chaque accouchement(2).

Dans les cas où une grossesse survient après négativation des hCG mais avant la fin de la surveillance, la grossesse peut être poursuivie, mais une surveillance attentive doit être mise en œuvre afin de ne pas méconnaître une récurrence(49).

Sur le plan radiologique : une échographie pelvienne et endovaginale est réalisée 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(2).

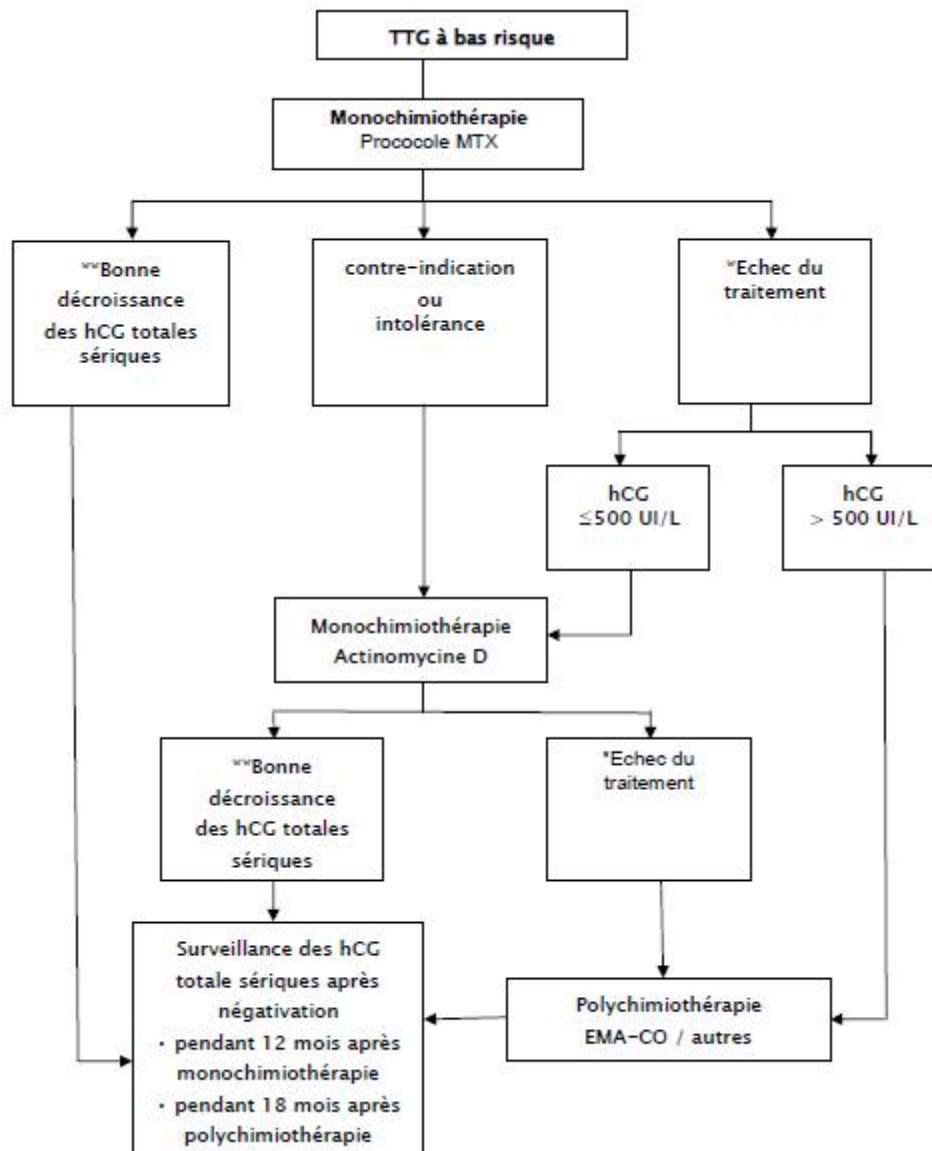


Figure 10 : Traitement par chimiothérapie des TTG à bas risque(28).

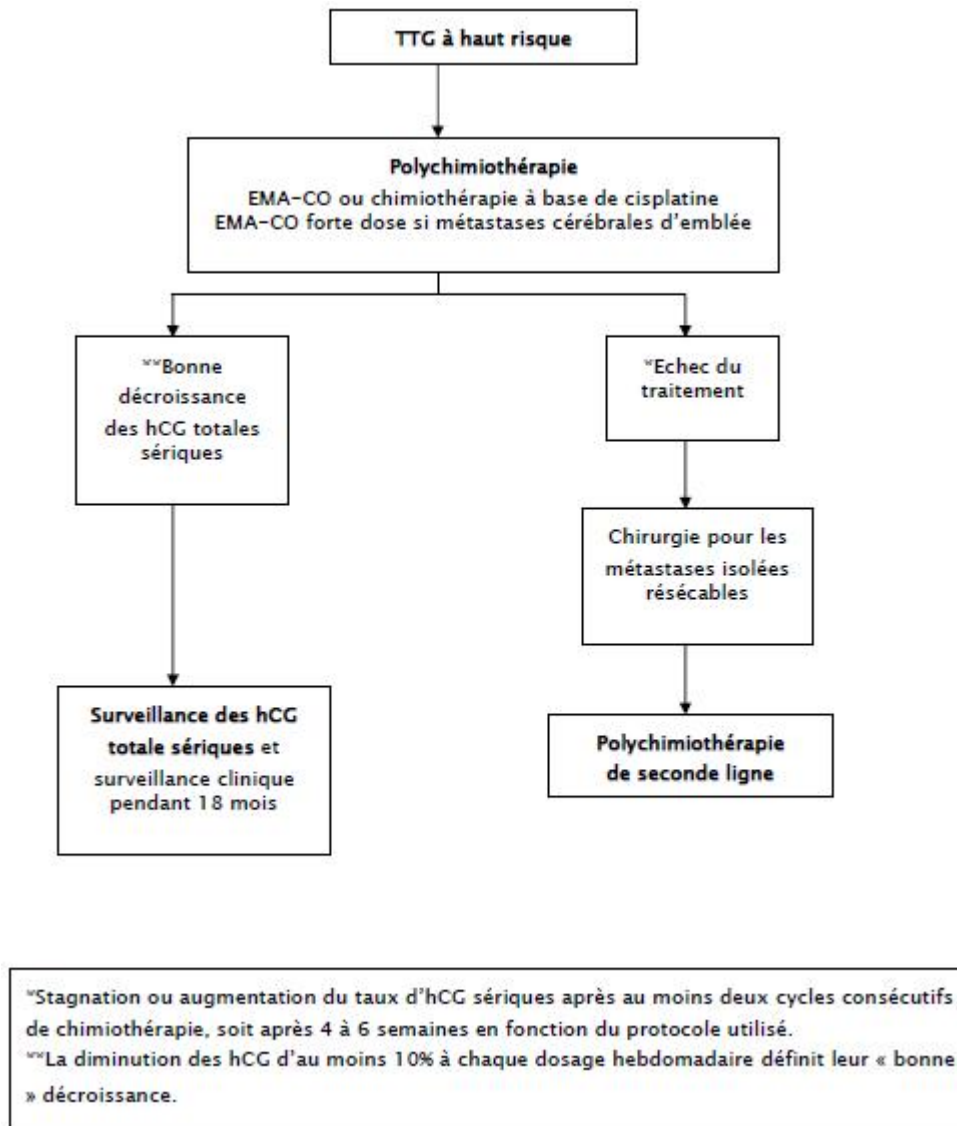


Figure 11 : Traitement par chimiothérapie des TTT à haut risque(28).

VII. Pronostic :

Le pronostic des TTT est nettement amélioré après l'instauration de la chimiothérapie(7).

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

- Effets secondaires des drogues :

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

□~~A~~ long terme : L'apparition de tumeurs secondaires est augmentée surtout en ce qui concerne les leucémies myéloïdes, les cancers coliques, les mélanomes et les tumeurs du sein avec un délai moyens variant entre 5 et 25ans. (7)

L'étoposide essentiellement augmente le risque de cancer secondaire(50), cependant ces données n'ont pas encore été confirmées.

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

VIII. Fertilité et grossesse :

Les issues des grossesses obtenues après une TTG traitée par chimiothérapie sont comparables à celles de la population générale exceptée pour les taux de mortinatalité qui sont supérieurs(51).

D'après les recommandations de l'INCa-HAS2010 :

Après une TTG, une grossesse est habituellement envisageable :

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

Si une grossesse survient avant cette période, le diagnostic de récurrence de la TTG peut être gêné par la survenue de cette grossesse. Il est recommandé

d'explorer tout saignement anormal ou signe systémique lors de cette grossesse pour éliminer une récurrence de la TTG (accord professionnel).

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

IX. Contraception :

Pour le CNGOF 2010, Une contraception après évacuation d'une grossesse molaire est recommandée.

Après évacuation d'une môle, il n'y a pas de contre-indication avérée à la pose d'un dispositif intra-utérin, après s'être assuré de l'absence de rétention, de la bonne involution utérine et de l'absence des contre-indications habituelles(28).

X. Prévention :

1-Chimio prophylaxie :

L'utilisation de la chimiothérapie prophylactique au moment de l'évacuation molaire reste controversée (53). Cependant, 2 essais randomisés ont été identifiés dans la littérature et montrent que la chimio prophylaxie réduit l'incidence des tumeurs post molaire. L'équipe de Kim (Kim 1986) a conduit une étude prospective randomisée sur 71 patientes présentant une môle complète et traitées soit – par aspiration puis méthotrexate avec acide folinique (39 patientes) soit - par aspiration seule (32 patientes).

L'auteur a classé ces patientes en groupes à faible ou haut risque de tumeurs Post molaire. Parmi les patientes à haut risque, la chimiothérapie prophylactique a réduit l'incidence des tumeurs post molaire de 47% à 14%. Parmi les patientes à faible risque, la chimiothérapie prophylactique n'a pas eu d'influence

sur l'incidence des maladies persistantes (7,7% versus 5,6%). Cependant, les patientes qui ont développé une tumeur persistante après chimioprophylaxie par méthotrexate ont nécessité par la suite de plus de cures de méthotrexate pour atteindre la rémission.

2 - Hystérectomie préventive :

Réalisée par voie abdominale ou vaginale coelio-assistée, l'hystérectomie totale interannexielle de principe peut être évoquée et discutée avec certaines patientes après accomplissement du projet parental. Dans ces circonstances l'hystérectomie diminue, mais n'annule pas le risque de TTG (54). Son intérêt est d'autant plus marqué chez la femme plus âgée que le risque de TTG est augmenté. L'hystérectomie après aspiration est préconisée pour certains chez les patientes dépassant quarante ans et présentant plusieurs facteurs de risque d'évolution vers les TTG.

L'annexectomie de principe ne devrait pas être associée à l'hystérectomie compte tenu de la rareté des métastases annexielles. L'hystérectomie peut être nécessaire du fait de complications hémorragiques de la môle hydatiforme(54).

XI. Perspectives :

La prise en charge actuelle des TTG permet d'obtenir un taux important de guérison, y compris pour les patientes qui rechutent après une première ligne de chimiothérapie. Ainsi, la survie à cinq ans pour les TTG en rechute de bon pronostic et de mauvais pronostic sont respectivement de 100 % et de 84 %, Cependant, les patientes réfractaires à la chimiothérapie (qui ne sont pas mises en rémission complétée après le traitement) gardent un pronostic plus réservé avec une survie à cinq ans de 43 % (55). Cela laisse une place pour le développement de nouveaux traitements et l'inclusion des patientes dans les essais thérapeutiques.

La chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de moelle osseuse n'a pas prouvé son efficacité dans cette indication (56). LePaclitaxel¹ en association avec le Cisplatine¹, en alternance avec la Paclitaxel¹ et l'Etoposide¹ semble montrer une certaine efficacité avec une bonne tolérance chez les patientes en échec après traitement d'une TTG de mauvais pronostic, hormis pour le sous-groupe de patientes en échec après une chimiothérapie contenant du Cisplatine¹. Les résultats de cette étude portant sur 24 patientes avec un recul de 25 mois demandent cependant à être confirmés par des études ultérieures(57).

Recommandations du CNGOF 2010

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

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

- Dans les suites d'une môle hydatiforme connue ;
- Au décours d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue ;
- Devant toute métrorragie persistant plus de 6 semaines ;
- Devant toute patiente en âge de procréer présentant des métastases (pulmonaires, hépatiques, cérébrales, rénales ou vaginales) sans cancer primitif connu.

> Diagnostic d'une Tumeur Trophoblastique gestationnelle

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

Le diagnostic de TTG post-molaire est porté sur l'un des critères suivants⁴ :

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

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

- de métrorragies inexpliquées persistant au-delà de 6 semaines dans les suites d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue ;

- de métastases sans cancer primitif connu ;
- d'un taux élevé d'hCG totale sérique (en ayant exclu une nouvelle grossesse) ;
- d'un diagnostic histologique de choriocarcinome.

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

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

Classification pronostique FIGO 2000

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

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

MH : môle hydatiforme ; MCT : monochimiothérapie ;

PCT : polychimiothérapie.

> Traitement des Tumeurs Trophoblastiques gestationnelles à bas risque

Le traitement repose sur une monochimiothérapie⁵, avec un taux de guérison proche de 100 %.

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

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

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

Chirurgie non recommandée en première intention.

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

> Traitement des Tumeurs Trophoblastiques gestationnelles à haut risque

Le traitement repose sur une polychimiothérapie⁶, avec un taux de guérison d'environ 80 %.

Deux types de protocoles sont utilisables en première intention :

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

Si métastases cérébrales d'emblée :

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

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

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

Chirurgie non recommandée :

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

> Suivi des Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles après traitement :

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

> Contraception et maladie trophoblastique gestationnelle :

Une contraception après évacuation d'une grossesse molaire est recommandée.

Après évacuation d'une môle, il n'y a pas de contre-indication avérée à la pose d'un dispositif intra-utérin, après s'être assuré de l'absence de rétention, de la bonne involution utérine et de l'absence des contre-indications habituelles.

Après une TTG, une grossesse est habituellement envisageable :

- après 12 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique, en cas de TTG à bas risque ;
- après 18 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique, en cas de TTG à haut risque.

> Tumeurs trophoblastiques du site d'implantation placentaire

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

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

CONCLUSION

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

notre travail est une étude rétrospective portant sur 17 cas de TTG colligées dans notre service sur une période de 5 ans, et nous a permis de ressortir essentiellement :

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

D'où l'intérêt de la création de centre de référence des maladies trophoblastiques dans notre pays, comme en France et au royaume uni, destiné à conseiller les équipes médicales confrontées à cette pathologie, ne constitue pas un simple atout supplémentaire mais une condition indispensable pour une meilleure prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Mathian B, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, et al. First epidemiological data from the French Trophoblastic Disease Reference Center. Am J ObstetGynecol 2007;196(172):e1–5.
- 2- . S. Noal , F. Joly , E. Leblanc.Prise en charge d'une tumeur trophoblastique gestationnelle, Gyne´ cologieObste´ trique &Fertilite´ 38 (2010) 193–198
- 3- Vuong P N,Guillet J L,Houissa-VuongS,Lhomme C :Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles.Gynécologie Obstétriques &féritilité 2000 ; 28 :913-26.
- 4- Natalia Buza, Pei Hui ; gestational trophoblastic disease : histopathological diagnosis in the molecular era ; Diagnostic Histopathology, Volume 16, Issue11, November 2010, Pages 526-537.
- 5- Dilbert N et al :Prise en charge des tumeurs trophoblastiques.J.Gyneco.Obstet .Reprod 2006 ; 14 :140-163.
- 6- DrefusM,TissierI,Philippe E :Les maladies trophoblastiques gestationnelles.Classifications, épidémiologie et bases génétiques. J.Gyneco.ObstetBiol.Reprod 2000; 29 :125-130.
- 7- GolfierF,Raudrant D ,Frappart L et al : Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques : conduite à tenirpratique.Mises à jour en gynécologie et obstétrique 2003,53-99
- 8- Ben Zineb N,Mourali M, Boussen H:Rapport national présenté au 5 émecongrésMagrebin de Gynecologieobstétrique.Casablanca ,4 octobre 2003.
- 9- Dumesnil C et all :Choriocarcinome infantile. Archives de pediatrie 12 (2005) 1721-1725.
- 10- phillipeE,Drefus M :Maladies trophoblastiques gestationnelles.EMC : 5-070-C-10 2004.

- 11- Coullin P : Des andro-et parthénogènotes humains(môles hydatiformes et teratomes ovariens) au cancer. Gynécologie Obstétrique & fertilité 33 (2005) 469-482.
- 12- Li H W, Tsao S W and Cheung A N Y:Current understandings of molecular genetics of gestational trophoblastic diseases.Placenta (2002),23,20-31;
- 13- XinghengY,ZhangZ,Yin L and Jiang S:The relationship between expression of c –ras ,c-erbB-2,nm23 ,and p53 gene products and development of trophoblastic tumor and their predictive significance for the malignant transformation of complete hydatiform mole.Gynecologic Oncology 85 , 438-444(2002)
- 14- Cisse C T, Lo N, Morceau J C, Diadhiou F:Choriocarcinome au Sénégal : épidémiologie, pronostic et prévention.Gynécologie Obstétrique & fertilité (2002) 826-869.
- 15- Bracken MB, Brinton LA, Hayashi K. Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. Epidemiol Rev 1984;6:52–75.
- 16- Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. ClinObstetGynecol 2003;46:541–56.
- 17- SemerDA,Macfee MS. Gestational trophoblastic disease: epidemiology. SeminOncol 1995;22:109–12.
- 18- Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. N Engl J Med 1996;335:1740–8.
- 19- El Toussi B ; Choriocarcinome à propos de 7 cas ; Thèse de Med de Rabat ;2000 ; N° 51.
- 20- Parazzini F, La Vecchia C, Pampallona S. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. Br J ObstetGynaecol 1986; 93: 582-5.

- 21- Ming Shih, Ph.D, and Robert J. Kurman, M.D ; The pathology of intermediate trophoblastic tumor and tumor-like lesions ; International journal of gynecological pathology ; 2001 ;20 ; 31-47.
- 22- Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, et al. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. J Reprod Med 1998; 43:81–6.
- 23- Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. Lancet 2000;356:36–9.
- 24- Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P. et al; Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years? American Journal of Obstetrics and Gynecology; Volume 198; Issue 3; March 2008; Pages 302.e1-302.e4.
- 25- Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. Lancet Oncol 2003;4:670–8.
- 26- Regis C, Taieb S, Lesoin A, Baranzelli M C , Blehaut T, Leblanc E ; Presentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel ; Gynécologie Obstétrique & fertilité ; 2006 ;v :34 ; pages :716-719.
- 27- Denny L.A., Dehaeck k., Nevin J., Bloch B.; Placental site trophoblastic tumor: three case reports and literature review ; Gynecol. Oncol.; 1995 ; v:59; pages:300-303.
- 28- CNGOF ; Recommendation de Bonne pratique ; Maladies trophoblastiques gestationnelles ; Avril 2010.
- 29- Jauniaux E. and K.H.Nicolaides, Early ultrasound diagnosis and follow-up of molar pregnancies, 1997, An J. Obstet. Gynecol. V. 176, pages 550-554.

- 30- Jauniaux E., ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease, 1998, Ultrasound Obstet. Gynecol. V. 11, pages 367-377.
- 31- Nevin J., P.Silcocks, B.Hancock, R.Coleman, R.Nakielnny, and P.Lorigan ;Guidelines for the stratification of patients recruited to trials of therapy for low risk: gestational trophoblastic tumor ; 2000 ; Gynecol. Oncol.; v:78 ;pages:92-96.
- 32- FIGO; FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000 ;FIGO oncology committee; 2002 ; Int. J. Gynaecol. Obstet.; v:77 ; pages:285-287.
- 33- Allen S.D., Lin A.K, Seckel M.J., Mitchell A.W.; Radiology of gestational trophoblastic neoplasia ; Clinical Radiology ; 2006 ; v:61 ; pages:301-313.
- 34- Takeuchi S., T.Akahori, M.Mochizuki, and M.Kono; [usefulness of magnetic resonance imaging (MRI) in the detection of the lesions of gestational trophoblastic disease: comparison with computed tomography and digital subtraction angiography]; Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi; 1992 ; v:44 ;pages:159-166.
- 35- FIGO and IGCS ; 2006 ;Staging classifications and Clinical practice guidelines for gynaecology cancers ; pages:23.
- 36- Hendin, A.S.; Gestational trophoblastic tumors metastatic to the lung ; Radiologic—clinical correlations : Cancer.; 1984 ; volume 53 ; Pages 58-61.
- 37- Gerulac A H ; Maladie trophoblastique gravidique, Directives cliniques de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada 2002.

- 38- Laurence A, Cole, Stephen A, Sahar A, Khanlian G; Gestational trophoblastic disease : 2.Hyperglycosylated h CG as a reliable marker of active neoplasia Gynaecologic Oncology 102 ; 2006; pages:151-159.
- 39- Buckley J D; The epidemiology of molar pregnancy and chorionicarionomas, Clin.Obstet. Gynecol ; 1984 ;v : 27 ;1, pages 153-158.
- 40- Gabor Nandor Than; Trophoblastic diseases, treatment and follow – up Investigations of the diseases in Hungary Trophoblast Research; 1999; v13;pages: 189-204.
- 41- Gilbert D ; GTD in developing countries; International journal of gynecology &obstetrics ; 1994 ; v:53 ; pages:63-64.
- 42- Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. GynecolOncol 1986;23:111–8.
- 43- Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease. An update. Cancer 1986;58:14–7.
- 44- Barter J.F., Soony S., Match D. ; Treatment of a metastatic gestational trophoblastic disease with sequential intramuscular methotrexate;Gynecol. Oncol.; 1989 ; v:33 ; pages:82-84.
- 45- Sekharan PK, Sreedevi NS, Radhadevi VP, et al. Management of postmolar gestational trophoblastic disease with methotrexate and folinic acid: 15 years of experience. J Reprod Med 2006;51:835–40.
- 46- Phillippe E. ; Maladies trophoblastiques gestationnelles; J. Reprod. Med. ;1984 ; v :29 ; pages :813-820.
- 47- Buchet, Bouverne B., Querleu ; Traitement de la maladie trophoblastique ;Review Fr. Gynecol. Obstet. ; 1992 ; v :85 ; pages :298-299.

- 48- Seckl M. J.; Investigation and treatment of patients with persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours/ neoplasia in the United Kingdom: In gestational trophoblastic disease 3ème edition par Hancock B. W., Seckl M. J., Berkowitz R. S., Cole L. A.; 2009bis ; pages:343-365.
- 49- Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, et al. Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mole. *ObstetGynecol* 1999;94:588–90.
- 50- Ghnam A ; Les maladies trophoblastiques gestationnelles à propos de 140 cas, Thèse de Médecine de la faculté de médecine de Rabat, 2006.
- 51- Garner, E., D. P. Goldstein, R. S. Berkowitz, and L. Wenzel ; Psychosocial and reproductive outcomes of gestational trophoblastic diseases: *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol.*; 2003a ; v:17 ; pages:959-968.
- 52- Stone, M., J. Dent, A. Kardana, and K. D. Bagshawe; Relationship of oral contraception to development of trophoblastic tumour after evacuation of a hydatidiform mole: *Br J ObstetGynaecol.*; 1976; v. 83; pages: 9136
- 53- Berkowitz R.S., D.P. Goldstein ; Presentation and management of molar pregnancy In *Gestational Trophoblastic disease* third edition ; 2009bis ; 3ème edition par Hancock, B.V. Seck, Berkowitz R.S., Cole LA; pages:249-276
- 54- Pissal, N., C. North, J. Tidy, and B. Hancock; Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease: *GynecolOncol.*; 2002 ; volume: 87, pages;190-192.
- 55- Powles T, Savage PM, Stebbing J, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2007;96:732–7.

- 56- El Helw LM, Seckl MJ, Haynes R, et al. High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support in refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2005;93:620–1.
- 57- Wang J, Short D, Sebire NJ, 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;19:1578–83.