

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**Prise en charge de la maladie trophoblastique
gestationnelle maligne
au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II**

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur BOUYAHIA NEZAR
Né le 15 Septembre 1981 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : ONCOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de :
Professeur MELLAS NAWFEL

Mai 2014



A mon maitre

Mr Le Professeur OMAR EL MESBAHI

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

A mon maitre

Mr Le Professeur NAWFEL MELLAS

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maitre, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A mon maitre

Mr Le Professeur KHALID HASSOUNI

*Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont
pour nous une source d'admiration et de profond respect.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre
reconnaissance.*

A nos maitres

*Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.
Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos
précieux conseils.*

*Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la
meilleure formation qui puisse être.*

*Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de
vous formuler notre profonde gratitude.*

*Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement
respectueux et toujours disciples dévoués.*



Je dédie ce modeste travail



A la mémoire de mon défunt père Mr HAJ BOUYAHIA MOHAMED décédé en février 2013: Je n'arrive toujours pas à m'imaginer qu'il est parti et que je me retrouve sans père. Il me manque profondément, mais la mort fait partie de la vie. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour lui.



A ma très chère mère, A ma chère femme et mon cher fils, A ma chère sœur et mes chers frères, A toute la famille Bouyahia, A toute la famille Ajedig, et A toute la famille Mountassir : Aucune dédicace n'exprimera la profondeur de mon amour et de ma reconnaissance.



A tous mes amis (es) :

En témoignage de l'amitié que nous partageons.



A toute l'équipe du service d'oncologie médicale de Fès qui m'a beaucoup soutenue et remerciement particulier A Mme Le Professeur SAMIA ARIFI.

 *A toute l'équipe du service de radiothérapie de Fès
et plus particulièrement
A Mr Le Professeur ABDERRAHMANE EL MAZGHI.*

 *A l'équipe d'oncologie médicale des Hôpitaux
Universitaires de Genève,
avec mes sincères remerciements à Pr DIETRICH, Pr
ROTH, Pr MACH, Dr AMRAM, Dr SALATI, Dr
DELETANG et à Pierre André.*

 *A toutes les personnes
qui ont participé à ce rapport puisse voir le jour.*

SOMMAIRE

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
I- INTRODUCTION ET BACKGROUND.....	14
II- MATERIELS ET METHODES	16
1- Type de l'étude	17
2- Critères d'inclusion.....	17
3- Analyse statistique.....	17
4 - Recueil des données	18
III- RESULTATS	21
1 - Données épidémiologiques	22
2 - Profil gynéco-obstétrical.....	23
3 - Les critères diagnostiques utilisés	24
4 - Stadification et score pronostique	28
5 - Modalités thérapeutiques et réponse au traitement	28
6 - Surveillance	32
IV- DISCUSSION.....	34
1 Epidémiologie et facteurs de risque	35
2 Présentation clinique et diagnostic des TTG.....	37
3 Quel bilan d'extension organiser quand le diagnostic de TTG est affirmé ?	41
4 Classification et score pronostique : TTG à bas risque ou à haut risque ?	47
5 Prise en charge thérapeutique d'une TTG	49
6 Surveillance et évolution.....	57
7 Perspectives.....	59
V- CONCLUSION.....	61
REFERENCES	64
ANNEXES.....	75

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS:

TTG	:	Tumeur Trophoblastique Gestationnelle.
MTG	:	Maladie Trophoblastique Gestationnelle.
CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire.
HCG	:	Hormone Chorionique Gonadotrope.
MH	:	Môle hydatiforme.
IC	:	Intervalle de confiance.
RC	:	Réponse complète.
RP	:	Réponse partielle.
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique.
FIGO	:	Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique.
RECIST	:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
ATCD	:	Antécédent.
βhCG	:	Portion libre β de l'hormone chorionique gonadotrope.
TDM	:	Tomodensitométrie.
MTX	:	Méthotrexate.
TSIP	:	Tumeur du site d'insertion placentaire.
MHC	:	Môle hydatiforme complète.
MHP	:	Môle hydatiforme partielle.
LCR	:	Liquide céphalo-rachidien.
NFS	:	Numération formule sanguine.
SCGO	:	Société Canadienne de Gynéco-Obstétrique.
IGCS	:	International Gynecologic Cancer Society.
CNGOF	:	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.
INCa	:	Institut National du Cancer.
HAS	:	Haute Autorité de Santé.

ESMO	:	European Society of Medical Oncology.
GTN	:	Gestational Trophoblastic Neoplasia.
USS	:	Ultra Sound Scan.
CT	:	Computerized Tomography.
MRI	:	Magnetic Resonance Imaging.
PET	:	positron Emission Tomography.
Mets	:	Métastases.
CTH	:	Chimiothérapie.
SNC	:	Système Nerveux Central.
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé.
VP 16	:	Etoposide.
G-CSF	:	Granulocyte-Colony Stimulating Factor.
MTGM	:	Maladie Trophoblastique Gestationnelle Maligne.
RR	:	Risque Relatif.

INTRODUCTION ET BACKGROUND

I- INTRODUCTION ET BACKGROUND:

Les maladies trophoblastiques gestationnelles comprennent un large spectre de pathologies du placenta, allant des lésions bénignes précancéreuses (les môles hydatiformes complètes ou partielles), aux néoplasies trophoblastiques gestationnelles malignes ou TTG (môle invasive, choriocarcinome, et maladie du site d'insertion placentaire) [1].

Elles présentent un intérêt particulier du fait de leur fréquence relativement élevée dans notre population de bas niveau socio-économique, de son potentiel évolutif vers une maladie maligne, de l'existence d'un marqueur biologique spécifique permettant la surveillance de la maladie, et enfin des possibilités thérapeutiques efficaces et adaptées en fonction des éléments pronostiques.

D'autant plus qu'un bon pourcentage de patientes sont jeunes désireuses de grossesses, et de l'absence de prise en charge codifiée sur le plan national. Avec tout qui suit comme répercussions allant de la prise en charge inadéquate de la môle jusqu'au le diagnostic tardif des TTG, prise en charge inappropriée et aggravation du pronostic de ces jeunes patientes.

Contrairement à d'autres pays où les centres de références ont été mis en place, permettant une prise en charge de qualité.

Nous rapportons une série rétrospective de 32 cas de MTG malignes colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant une période s'étalant de janvier 2007 à décembre 2013 à fin d'illustrer les aspects clinicobiologiques et radiologiques de cette entité guérissable en Oncologie, de discuter les facteurs pronostiques et de rapporter les résultats thérapeutiques ainsi que les perspectives d'avenir.

MATERIELS ET METHODES

II- MATERIELS ET METHODES:

1. Type de l'étude:

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une série de 32 cas de MTG malignes ou TTG, traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II, entre la période étalée de Janvier 2007 à Décembre 2013.

Il s'agit d'une analyse essentiellement descriptive ayant porté sur les caractéristiques clinicobiologiques et radiologiques de cette entité, ainsi que sur les facteurs pronostiques, les résultats thérapeutiques et l'évolution des patientes atteintes de TTG.

2. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus toute patiente ayant ≥ 18 ans, qui présente une TTG, et dont le diagnostic a été porté sur l'examen anatomopathologique d'un produit d'aspiration ou de curetage, ou devant une évolution anormale des hCG après évacuation d'une MH et/ou sur l'examen anatomopathologique de pièces chirurgicales d'hystérectomie totale à visée hémostatique.

Pour les cas référés d'un centre externe une relecture systématique des blocs est indispensable avant l'inclusion.

Toutes les patientes sont prises en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

3. Analyse statistique:

Des statistiques descriptives avec 95% intervalle de confiance (IC) ont été calculées selon la procédure standard. Une réponse complète (RC) a été définie comme la disparition complète de tous les éléments de preuve de la maladie. Une réponse partielle (PR) a été définie comme une réduction d'au moins 30% du volume

de la tumeur initiale sans l'apparition de nouvelles lésions. La médiane de survie a été mesurée à partir de la date du diagnostic à la date du décès ou le dernier suivi.

4. Recueil des données:

Notre étude consiste en une analyse :

- Du profil épidémiologique: l'âge moyen, origine, niveau socio-économique.
- Du profil gynéco obstétrical : gestation, parité, antécédents, contraception.
- Des critères diagnostiques utilisés:

* Cliniques : Circonstances de découverte, mode de début, notion d'aménorrhée, notion d'hémorragie, période de consultation par rapport à l'avortement molaire et données de l'examen clinique exhaustif.

* Biologiques : Taux initial de l'hCG et cinétique d'évolution ; Une évolution anormale des hCG après évacuation d'une MH était défini comme:

- Une réascension anormale supérieure ou égale à 10 % sur trois dosages consécutifs à une semaine d'intervalle.
- Une stagnation (variation inférieure à 10 %) sur quatre dosages consécutifs à une semaine d'intervalle.
- Une persistance hCG positifs 24 semaines après évacuation d'une MH.

* Radiologiques : Echographie pelvienne et/ou IRM pelvienne (éventuellement pour apprécier l'extension locorégionale).

* Anatomo-pathologiques : L'ensemble des tissus tumoraux ont été étudié au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Hassan II- Fès.

Le diagnostic histologique de TTG variait selon la forme clinique :

- Pour La môle invasive : L'examen anatomopathologique retrouvait un mélange de villosités molaire et non molaire avec parfois une hyperplasie discrète du trophoblaste périvillositaire. Les villosités sont

vascularisées et les vaisseaux peuvent contenir des hématies nucléées. Une cavité amniotique associée à des débris fœtaux est fréquemment observée, avec un envahissement constant du myomètre. Les villosités molaires sont présentes au sein du myomètre le plus souvent dans la lumière de volumineux vaisseaux utérins, au contact direct de l'endothélium vasculaire.

- Pour le choriocarcinome : L'examen anatomopathologique ne retrouve aucune villosité placentaire, les lésions sont constituées de zones d'hémorragie et de nécrose. Les zones hémorragiques sont bordées de syncytiotrophoblastes et, plus en dehors, de cytotrophoblastes associés à des cellules intermédiaires. Il existe un envahissement du muscle et des vaisseaux sanguins utérins.
- Pour la maladie du site d'insertion placentaire : Il s'agit d'une infiltration trophoblastique de l'endomètre et du myomètre qui se développe sur le site d'insertion du placenta. Elle se compose principalement de cellules trophoblastiques intermédiaires le plus souvent mononuclées, de forme polyédrique, isolées ou en groupes au cytoplasme faiblement éosinophile.
- Du bilan d'extension à distance : Radiographie pulmonaire standard, scanner cérébral et thoraco-abdominal +/- IRM cérébrale.
- Classification et score pronostique : Stadification anatomique FIGO 2000 [Annexe 1] et score pronostique FIGO 2000 [Annexe 2].
- Du traitement instauré: Type de chirurgie et indication, chimiothérapie en précisant le type de protocole et le nombre de cures.
- La réponse au traitement : elle est évaluée biologiquement par la cinétique d'évolution de l'HCG (Voir ci-dessus) mais également radiologiquement selon les critères RECIST V1.1 [Annexe 3A ; 3B ; 3C].

- Des moyens de surveillance : Dosage de l'hCG et son rythme ; examen gynécologique couplé à une échographie pelvienne ; bilan d'imagerie portant sur tous les sites pathologiques du bilan initial.
- De l'évolution ainsi que du pronostic : Place de la contraception après guérison de la maladie.

RESULTATS

III- RESULTATS:

1. Données épidémiologiques:

Durant la période entre Janvier 2007 et Décembre 2013, nous avons admis au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès, 32 cas de MTG malignes (TTG).

L'âge médian des patientes est de 34.3 ans (rangs : 18 - 49ans). Aucune histoire familiale de maladie trophoblastique gestationnelle bénigne ni maligne, ou d'autres cancers n'ont été enregistrés.

La tranche d'âge entre 26 et 35 ans était la plus concernée [Tableau 1]: Pour les môles invasives (50%) et pour le choriocarcinome (46.5%).

Pour les choriocarcinome ; un 2^{ème} pic d'incidence a été observé pour la tranche d'âge de plus de 45 ans (37.5%).

L'âge paternel n'était mentionné sur aucun dossier.

Le niveau socio-économique était défavorable pour la plupart de nos patientes (97%).

Tableau1 : Répartition des TTG en fonction de l'âge de la patiente

Age maternel (ans)	Môle invasive		Choriocarcinome		Maladie du site d'insertion placentaire	
	Effectif (N)	%	Effectif (N)	%	Effectif (N)	%
< 20	2	11	0	0	0	0
20-25	2	11	1	8	0	0
26-30	5	28	4	31	0	0
31-35	4	22	2	15.5	0	0
36-40	3	17	0	0	1	100
41-45	2	11	1	8	0	0
>45	0	0	5	37.5	0	0
Total	18		13		1	

2. Profil gynéco-obstétrical:

2.1- Gestation/Parité:

Nous notons un pic de fréquence chez les primigestes, qui représentent presque la moitié de notre série (soit 46.9% des cas), cependant les pauci et les multigestes ne sont pas à l'abri de cette pathologie [Tableau 2].

Nous notons un pic de fréquence chez les primipares, qui représentent presque la moitié de notre série (soit 46.9% des cas), cependant les nullipares et les multipares ne sont pas à l'abri de cette maladie [Tableau 2].

Tableau 2: Répartition des patientes selon la gestation/parité

<u>Gestation</u>			<u>Parité</u>		
	Nombre	%		Nombre	%
			0	3	9.4
1	15	46.9	1	15	46.9
2-4	8	25	2-4	9	28.1
5-6	7	21.9	5-6	3	9.4
≥ 7	2	6.2	≥ 7	2	6.2

2.2- Antécédents:

a) Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale:

Dans notre série, 15.62% (soit 5 cas) des TTG ont au moins un antécédent d'avortement.

Aucun ATCD personnel de môle hydatiforme pour toute les patientes.

b) Grossesse causale:

La majorité des TTG étaient notées dans les suites d'une môle complète, soit une fréquence de 65.62%, 15.62% des cas après môle partielle, et 18.75% des cas après avortement [Tableau 3].

Tableau 3: Répartition des patientes selon l'état gravidique causal

Etat gravidique	Nombre (N)	Fréquence (%)
Môle partielle	5	15.62
Môle complète	21	65.62
Avortement	6	18.75
Grossesse à terme	0	0
Total	32	100

3. Les critères diagnostiques utilisés:

3.1- La clinique:

Le motif de consultation était le plus souvent des métrorragies (après une aménorrhée) 27 cas soit (84.37%). 13 patientes ont consulté pour douleurs pelviennes isolées ou associées à des métrorragies. 11 patientes ont présenté des signes sympathiques exagérés de grossesse. 6 femmes sont venues en cours d'avortement et 3 cas en été diagnostiqués fortuitement en consultation prénatale.

Le spéculum a objectivé un col gravide avec saignement provenant de l'endocol pour toute les patientes. Pour 12 cas on a noté l'existence de vésicules.

Pour toutes les patientes le toucher vaginal avait objectivé un utérus mou, augmenté de taille.

3.2- La biologie:

- Le taux initial du β hCG :

Il a pu être mesuré chez toutes les patientes.

Avant l'aspiration /curetage : toutes les patientes avaient un taux de β hCG initial élevé, avec 81.25% des cas avaient un taux supérieur à 100 000UI/ml (soit 26 patientes) et 18.75% des femmes avaient un taux inférieur à 100 000UI/ml (soit 6 cas).

- Le taux du β hCG avant traitement :

81.25% des cas soit 26 patientes ont été diagnostiquées porteuses d'une MTG maligne dans les suites de surveillance d'une môle confirmée.

18.75% des cas soit 6 patientes dans les suites d'un avortement.

Plus que la moitié de nos patientes (soit 23 cas) étaient asymptomatiques, et le diagnostic était porté sur l'évolution perturbée du taux de β hCG après évacuation d'une grossesse molaire :

+ 18 patientes (soit 56.25% des cas) sur la base d'une réascension anormale du taux de β hCG supérieure ou égale à 10 % sur trois dosages consécutifs à une semaine d'intervalle

+ 5 patientes devant une stagnation du taux de β hCG (variation inférieure à 10 %) sur quatre dosages consécutifs à une semaine d'intervalle.

Le un tiers de nos patientes qui étaient symptomatiques avaient des métrorragies, soit persistantes, soit qui sont apparues après un délai de l'aspiration.

Le diagnostic de choriocarcinome gestationnel a été fait sur pièce d'hystérectomie d'hémostase chez 9 patientes avant le début d'un traitement médical.

3.3- La Radiologie:

Toutes les patientes ont bénéficié d'une échographie pelvienne (sus pubienne et/ou endovaginale), l'aspect d'un utérus augmenté de taille avec image hétérogène intra-cavitaire résiduelle en « grappes de raisin » ou en « nid d'abeille » a été trouvé chez toutes les femmes.

Un envahissement du myomètre visible sur le complément Doppler a été objectivé chez 18 patientes (soit 56.25% des cas).

Pour la taille tumorale, chez 18 patientes (soit 56.25%) elle était supérieure ou égale à 5 cm de grand axe alors que pour 43.75%, elle variait entre 3 et 5 cm.

L'IRM pelvienne n'a été réalisée que chez une seule patiente chez qui on avait suspecté un sarcome utérin associé mais qui avait objectivé uniquement la présence d'une masse intra-utérine avec extension myométriale jusqu'à la sous-séreuse associée à un ovaire multi kystique.

3.4- L'anatomo-pathologie:

Chez les neuf patientes ayant bénéficiées d'une hystérectomie à visée hémostatique, l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire avait objectivées :

- + 5 cas de môle invasive (Mélange de villosités molaire et non molaire avec parfois une hyperplasie discrète du trophoblaste périvillitaire. Les villosités sont vascularisées et les vaisseaux contenaient des hématies nucléées, avec un envahissement constant du myomètre. Les villosités molaire sont présentes au sein du myomètre).
- + 3 cas de choriocarcinome gestationnel (Pas de villosité placentaire, les lésions sont constituées de zones d'hémorragie et de nécrose. Les zones hémorragiques sont bordées de syncytiotrophoblastes et, plus en

dehors, de cytotrophoblastes associés à des cellules intermédiaires. Il existe un envahissement du muscle et des vaisseaux sanguins utérins).

- + 1 cas de maladie du site d'insertion placentaire (Infiltration trophoblastique de l'endomètre et du myomètre qui se développe sur le site d'insertion du placenta. Elle se compose principalement de cellules trophoblastiques intermédiaires le plus souvent mononuclées, de forme polyédrique, isolées ou en groupes au cytoplasme faiblement éosinophile).

Pour les cas de TTG asymptomatiques diagnostiqués sur la base d'une cinétique évolutive perturbée du taux de β hCG après évacuation d'une grossesse molaire ou d'un avortement (soit 23 cas) :

- + 7 cas référés de l'extérieur du CHU HASSAN II avait déjà un diagnostic histologique sur le produit d'évacuation initiale : 4 môles invasives et 3 choriocarcinomes.
- + 4 cas diagnostiqués à postériori sur la base d'une relecture systématique du premier examen anatomopathologique dont le résultat initial était en faveur d'une grossesse molaire simple : 2 môles invasives et 2 choriocarcinomes.
- + 12 cas devenues symptomatiques par des métrorragies et qui avaient bénéficié d'une 2^{ème} aspiration dont le résultat anatomopathologique était en faveur de 7 cas de môle invasive et 5 cas de choriocarcinome.

4. Stadification et score pronostique:

Toutes les patientes de notre série qui ont une TTG ont bénéficié systématiquement, dans le cadre du bilan d'extension à distance, d'une radiographie du poumon, TDM cérébrale et thoraco-abdomino-pelvienne.

L'histologie retrouvait 56.25% de môles invasives, 40,62% de choriocarcinomes et 3.12% de tumeurs du site d'insertion placentaire. Les métastases pulmonaires étaient les plus fréquentes chez 12 patientes (37.5%), 12,5% des cas avaient des métastases hépatiques, et 6,25% des métastases cérébrales.

Nos scores pronostiques variait entre 3 et 16, la majorité de nos patientes soit 61.3% (19 cas) étaient classées haut risque selon la FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) 2000 (score ≥ 7) et 38.7% (12 cas) de bas risque (score < 7).

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

5. Modalités thérapeutiques et réponse au traitement:

Le traitement de nos patientes dépendait du score pronostique de la FIGO 2000 [Tableau 4].

Pour les patientes de bas risque (score < 7) (Bon pronostic), une mono chimiothérapie à base de MTX à la dose de 40 mg/m² hebdomadaire était proposée avec surveillance des β hCG plasmatiques à chaque cure. Puis, elle est suivie de 2 cures de chimiothérapie après négativation.

La survie médiane de ces patientes est de 66,4 \pm 5,6 mois. Deux cas de résistance à la chimiothérapie et un cas de rechute ont été rapportés.

Pour les patientes de haut risque (score ≥ 7) (mauvais pronostic), une poly chimiothérapie a été administrée, différents protocoles ont été utilisés. Le taux de rémission primaire était de 68.42% (13 cas). 4 cas de rechute et 2 cas de progression sous chimiothérapie ont été notés. Une chimiothérapie de deuxième ligne a été administrée. La survie médiane de ce groupe est de $57,74 \pm 9,89$ mois.

Le nombre moyen de cures reçues par nos patientes était de 6,54 cycles/patiente (extrêmes de 5 à 12 cures). La survie médiane de nos patientes tous stades confondus est de $79,2 \pm 4,8$ mois. Le tableau 5 résume les différentes caractéristiques épidémiologiques et thérapeutiques de nos patientes [Tableau 5].

Le taux de rechute globale chez nos patientes indépendamment du score pronostique est de 14.69%.

Pour la patiente présentant une tumeur du site d'insertion placentaire, elle avait bénéficié d'une hystérectomie interannexielle à visée hémostatique suivie de 6 cures de chimiothérapie à base de Méthotrexate 40 mg/m^2 IV hebdomadaire jusqu'à négativation des hCG puis consolidation par 2 cures. Après 6 mois de suivi, elle était en bon contrôle biologique et radiologique (locorégional et à distance).

Tableau 4: Principaux protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement des patientes présentant une TTG au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès entre 2007 et 2013

Indication	Protocole	Modalités	Effectif
TTG bon pronostic en 1 ^{ère} ligne	MTX® monothérapie	Méthotrexate 40 mg/m ² IM ou IV hebdomadaire jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 2 cures	12
TTG mauvais pronostic en 1 ^{ère} ligne	Etoposide® + Cisplatine® + MTX®	Cisplatine 70-80 mg/m ² IV J1 Etoposide 100 mg/m ² IV J1->J3 Méthotrexate 50 mg/m ² IV J1 Tous les 21 jours jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 2 cures	11
	Etoposide® + Cisplatine®	Cisplatine 70-80 mg/m ² IV J1 Etoposide 100 mg/m ² IV J1->J3 Tous les 21 jours jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 2 cures	3
	EMA-CO	J1+J2 : Actinomycine D 0,5 mg IV J1, J2 Etoposide 100 mg/m ² IV J1, J2 Méthotrexate 100 mg/m ² IV puis 200 mg/m ² sur 12 heures Acide folinique 15 mg IM x 2/j 12 heures après MTX 5 jours. J8 : Vincristine 1 mg/m ² IV Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV Hebdomadaire jusqu'à normalisation des hCG puis consolidation 2 cures	5
TTG bon pronostic en 2 ^{ème} ligne	Etoposide® + Cisplatine®	(cf. : voir ci-dessus)	2
	EMA-CO	(cf. : Voir ci-dessus)	1
TTG mauvais pronostic en 2 ^{ème} ligne	Etoposide® + Cisplatine®	(cf. : voir ci-dessus)	2
	EMA-CO	(cf. : voir ci-dessus)	4

Tableau 5: Tableau récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de nos patientes

	Moyenne IC 95%	Etendue
Age (années)	34,3	
< 40 (%)	75	18-49
≥ 40 (%)	25	
Antécédent de grossesse normale (%)	18,75	
Antécédent de môle hydatiforme (%)	81,25	
Métastases (%)		
Pulmonaires	37,5	
Hépatiques	12,5	
Cérébrales	6,25	
Score FIGO (%)		
Haut risque	61,3	
Bas risque	38,7	
Nombre de cure de chimiothérapie	6,54	5-12
Hystérectomie (%)	28,12	
Rémission primaire		
Haut risque (%)	68,42	
Survie médiane (mois)	79,2	
Bas risque	66,4	
Haut risque	57,74	

6. Surveillance:

Pour les 32 patientes traitées pour TTG, la surveillance était basée sur :

+ La Biologie : La surveillance est basée sur les dosages répétés des β hCG sériques, au rythme suivant :

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

+ La clinique: Un examen gynécologique après négativation des hCG puis trois, six et 12 mois plus tard.

+ La radiologie :

- Un bilan d'imagerie portant sur tous les sites pathologiques du bilan initial est réalisé trois mois après la normalisation des hCG.
- Une échographie pelvienne et endovaginale après négativation des hCG puis trois, six et 12 mois plus tard.
- Explorations en fonction des signes d'appels.
- Ce bilan peut mettre en évidence la persistance de masses résiduelles. Ces masses peuvent régresser spontanément et ne doivent pas faire l'objet d'une chirurgie car la négativation des hCG signe la guérison.

Pour la majorité de nos patientes ce rythme était respecté. Cinq patientes ont été perdues de vue, avec :

- 71.87% des cas (soit 23 patientes) ont respecté ce rythme à 100%.
- 12.5% des cas (soit 4 patientes) suivies mais le rythme est non respecté.
- 15.62% des cas (soit 5 patientes) sont perdues de vue.

Pour les patientes de bas risque (score < 7) (Bon pronostic) : Deux cas de résistance à la chimiothérapie et un cas de rechute ont été rapportés.

Pour les patientes de haut risque (score \geq 7) (mauvais pronostic) : 4 cas de rechute et 2 cas de progression sous chimiothérapie ont été notés.

Pour la patiente présentant une tumeur du site d'insertion placentaire : Après 6 mois de suivi, elle était en bon contrôle biologique et radiologique (locorégional et à distance).

Dans notre série : Aucun décès n'a été signalé.

La grossesse n'est autorisée dans notre formation qu'après 12 mois de la fin de la surveillance biologique pour les TTG à bas risque et 18 mois pour les TTG à haut risque. Mais, aucune patiente ne s'est présentée enceinte.

DISCUSSION

IV- DISCUSSION:

Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) regroupent une maladie bénigne : la môle hydatiforme (MH) ; et des maladies malignes : les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG), comprenant la môle invasive, le choriocarcinome et la maladie du site d'insertion placentaire.

La maladie trophoblastique gestationnelle est une affection mystérieuse qui pose encore des problèmes sur le plan pathologique parfois diagnostique et thérapeutique.

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.

1. Epidémiologie et facteurs de risque :

1.1- Epidémiologie:

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 [2].

Le choriocarcinome représente une grossesse sur 40 000 [Tableau 6]. Il s'agit, dans 50 % des cas, d'une môle dégénérée, qui fait suite à une fausse couche dans 25 % des cas et à un accouchement normal dans 25 % des cas [3].

Dans notre série, la majorité des TTG étaient notées dans les suites d'une môle complète, soit une fréquence de 65.62%, 15.62% des cas après môle partielle, et 18.75% des cas après avortement.

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

Tableau 6 : Fréquence du choriocarcinome dans les différentes régions

Région	Fréquence/Grossesse
USA [4]	1/40000
France [5]	1/40000
Asie [6]	1/1400
Rabat [7]	1/3044

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

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

1.2- Facteurs de risque de TTG:

Les facteurs de risque identifiés de TTG sont l'âge maternel inférieur à 20 ans ou supérieur à 40 ans. Un antécédent de grossesse molaire représente un risque de récurrence de 1 %, et de 23 % si la patiente a présenté deux épisodes de grossesses molaires [8].

Dans notre série, l'âge médian des patientes est de 34.3 ans (rangs : 18 - 49 ans) et la tranche d'âge entre 26 et 35 ans était la plus concernée: Pour les mûles invasives (50%) et pour le choriocarcinome (46.5%). Pour les choriocarcinome ; un 2^{ème} pic d'incidence a été observé pour la tranche d'âge de plus de 45 ans (37.5%).

Pour nos patientes et si on voit dans les antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale, 15.62% (soit 5 cas) des TTG ont au moins un antécédent d'avortement. Aucun ATCD personnel de mole hydatiforme pour toute les patientes.

La MH augmente le risque de choriocarcinome avec un risque relatif de 2500 après MH par rapport à grossesse normale. Il existe 10-20 % de TTG après évacuation d'une MHC, contre seulement 0,5 % après une MHP [9]. Après une grossesse molaire, le délai moyen de survenue d'une TTG est de six mois.

Le groupe sanguin de la patiente serait également un facteur important avec un risque plus élevé pour les patientes de groupe A ou AB par rapport aux patientes de groupe B ou O, mais aucun mécanisme physiopathologique n'est avancé pour expliquer cette observation. D'autres facteurs de risques ont été évoqués dans certaines études comme l'âge paternel supérieur à 45 ans, mais les résultats restent discordants.

Dans notre série, l'âge paternel n'était mentionné sur aucun dossier.

La contraception orale a également été suspectée d'augmenter l'incidence des choriocarcinomes, sans pour autant que l'on observe une incidence plus élevée de ces pathologies dans les pays où la contraception orale est largement répandue.

Aucune association n'a été rapportée entre les TTG et la consommation alcoolique tabagique, certaines infections virales ou l'exposition à des pesticides et herbicides [10].

2. Présentation clinique et diagnostic des TTG:

Si la majorité des TTG survient dans les suites d'une môle hydatiforme, ces tumeurs peuvent également être secondaires à tout type de grossesse, avortement, grossesse extra-utérine et accouchement normal.

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

La MH est diagnostiquée à l'échographie qui retrouve un utérus anormalement gros pour le terme de la grossesse et contenant des images floues, diffuses, floconneuses donnant l'aspect en tempête de neige caractéristique de la pathologie. Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique du produit d'aspiration.

Plus rarement, le diagnostic de MH est posé devant des complications à type de métrorragies, d'anémie, de pré-éclampsie ou de vomissements incoercibles.

Une TTG peut être diagnostiquée par l'examen anatomopathologique d'un produit d'aspiration ou de curetage, ou devant une évolution anormale des hCG après évacuation d'une MH [11 ; 12]:

- une réascension anormale supérieure ou égale à 10 % sur trois dosages consécutifs à une semaine d'intervalle [Figure 1];
- une stagnation (variation inférieure à 10 %) sur quatre dosages consécutifs à une semaine d'intervalle [Figure 2];
- une persistance hCG positifs 24 semaines après évacuation MH.

Histologiquement, Une môle invasive présente les mêmes caractéristiques anatomopathologiques que la MH, avec un envahissement du myomètre. Les villosités molaires sont présentes au sein du myomètre le plus souvent dans la lumière de volumineux vaisseaux utérins, au contact direct de l'endothélium vasculaire. Pour le choriocarcinome, L'examen anatomopathologique ne retrouve aucune villosité placentaire, les lésions sont constituées de zones d'hémorragie et de nécrose. Les zones hémorragiques sont bordées de syncytiotrophoblastes et, plus en dehors, de cytotrophoblastes associés à des cellules intermédiaires. Il existe un envahissement du muscle et des vaisseaux sanguins utérins.

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

Le diagnostic peut également être suspecté sur des critères cliniques :

- les métrorragies persistantes dans le post-partum ou reprenant de l'abondance après une diminution normale ;
- l'apparition de signes d'hyperthyroïdie sans cause apparent chez une femme jeune ;
- les troubles respiratoires en rapport avec des métastases pulmonaires, ou troubles neurologiques en rapport avec des métastases cérébrales sans primitif connu chez une femme en période d'activité génitale ;

- le syndrome hémorragique aigu sur un site métastatique : hémopéritoine, hémothorax, hématome rétro péritonéal.

Toutes ces situations doivent faire évoquer une tumeur trophoblastique, en particulier et même longtemps après une grossesse normale et un accouchement ou après une fausse couche apparemment banale et n'ayant pas justifié de surveillance. Un dosage d'hCG plasmatique doit être réalisé dans toutes ces circonstances.

Dans notre série, tous les éléments diagnostiques cliniques, biologiques, échographiques et anatomopathologiques concordaient avec les données de la littérature.

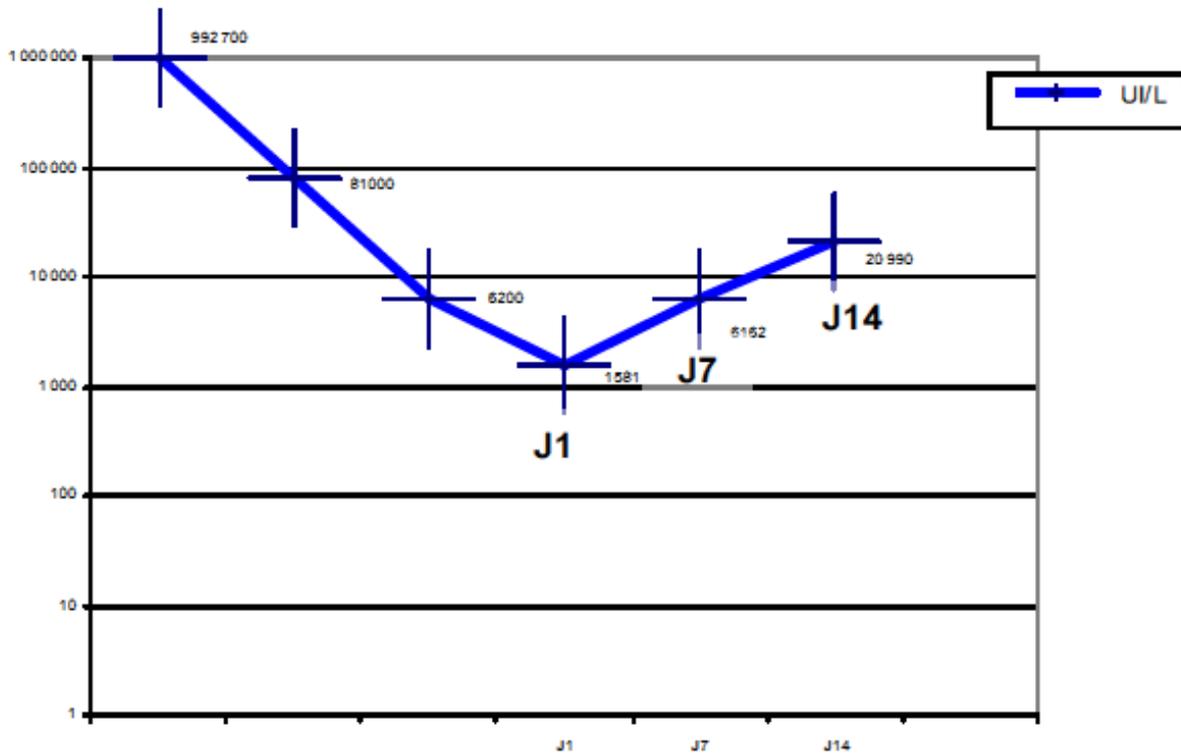


Figure 1 : Critère minimal d'augmentation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle hydatiforme

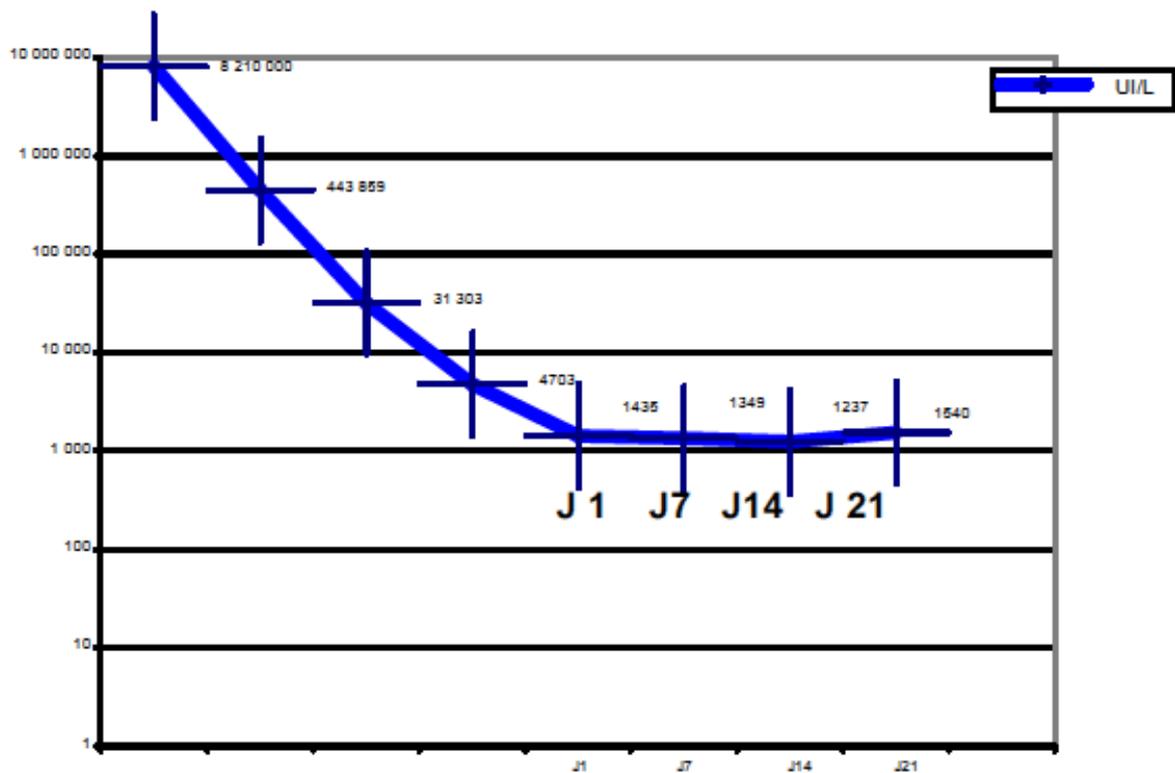


Figure 2 : Critère minimal de stagnation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle hydatiforme

3. Quel bilan d'extension organiser quand le diagnostic de TTG est affirmé ?

L'évaluation locorégionale par une échographie endovaginale associée à un Doppler couleur ou une IRM pelvienne permet de déterminer la localisation utérine de la tumeur, ainsi que le degré d'envahissement du myomètre.

Devant la suspicion de TTG, L'IRM pelvienne est recommandée pour évaluer l'extension locorégionale [13].

Un article de 2006 résume la place de chaque type d'imagerie dans les maladies trophoblastiques [14]. 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] [15].

L'IRM associée à l'injection de gadolinium permet d'apprécier la vascularisation des tumeurs et notamment l'aspect nécrotique avasculaire médian des choriocarcinomes [16]. La dilatation des artères utérines et des vaisseaux des paramètres semble être un signe constant [17]. L'IRM permet aussi la localisation précise de la tumeur, comme les rares cas de choriocarcinomes cervicaux [18].

Le bilan d'extension à distance comprend un scanner thoracique qui a une plus grande sensibilité que la radiographie standard pour la détection des métastases pulmonaires ; en effet, 40 % des métastases pulmonaires ne sont pas retrouvées sur radiographie de thorax [19]. On réalise également un scanner abdominal à la recherche de métastases hépatiques de mauvais pronostic [20], ainsi qu'une imagerie cérébrale, préférentiellement par IRM.

L'IRM est, en effet, plus sensible pour la détection précoce des métastases cérébrales que la ponction lombaire qui était classiquement réalisée, avec la mesure

du ratio hCG LCR/sang (un taux supérieur à 1/60 était en faveur de localisations cérébrales) [21]. Le scanner cérébral a une sensibilité plus faible que la ponction lombaire.

- *La radiographie pulmonaire* : est l'examen unanimement recommandé [22-26]. Les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes, 30 à 70% selon les séries. Les métastases pulmonaires des TTG sont réparties dans l'ensemble du champ pulmonaire, et souvent à l'apex du poumon, contrairement aux métastases pulmonaires des autres cancers. Il y a couramment de nombreux nodules. Une série de 131 patientes avec TTG publiée par une équipe saoudienne montre que 71 patientes présentaient une atteinte pulmonaire à la RP au moment du diagnostic, dont 32 (43%) avaient plus de 10 nodules et 45 (60%) des métastases mesurant plus de 5cm [27]. L'atteinte pulmonaire pouvait être sévère, avec épanchement pleural et atteinte médiastinale. Dix pour cent des patientes ont présenté des signes d'insuffisance pulmonaire inaugurale. En 1984, Hendin montrait une corrélation entre le taux d'hCG et le nombre et le volume des nodules [28]. 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.
- *Le 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 [29]. Cependant le dénombrement se fait sur radiographie pulmonaire.
- *Le scanner abdominal* : 94% des femmes présentant des métastases hépatiques ont également des métastases pulmonaires. La présence des

métastases hépatiques signe un pronostic péjoratif, même en l'absence de métastases pulmonaires.

- *L'IRM cérébrale ou le scanner cérébral*: l'IRM cérébrale remplace avantageusement la ponction lombaire et le calcul du rapport HCG sérique sur HCG du liquide céphalo-rachidien, l'IRM serait supérieure au scanner. [30 ; 31].IRM cérébrale ou à défaut par scanner cérébral, en cas de métastases pulmonaires identifiées ou non [13].

Pour la môle invasive, Il existe un risque de métastases de 15 %, principalement au niveau du poumon et du vagin. Alors que pour le choriocarcinome, habituellement plus agressive, il est souvent d'emblée métastatique : poumon (80 %), vagin (30 %), pelvis (20 %), cerveau (20 %), foie (10 %) [21].

Le bilan pré thérapeutique avant la chimiothérapie comprend une NFS plaquettes, un ionogramme sanguin avec créatinémie, un bilan hépatique complet avec bilirubinémie.

Toutes les patientes de notre série qui ont une TTG ont bénéficié systématiquement, dans le cadre du bilan d'extension à distance, d'une radiographie du poumon, TDM cérébrale et thoraco-abdomino-pelvienne.

L'histologie retrouvait 56.25% de môles invasives, 40,62% de choriocarcinomes et 3.12% de tumeurs du site d'insertion placentaire. Les métastases pulmonaires étaient les plus fréquentes chez 12 patientes (37.5%) identiques aux données de la littérature, 12,5% des cas avaient des métastases hépatiques, et 6,25% des métastases cérébrales [Tableau 7].

Tableau 7 : Pourcentage des différents sites métastatiques dans les différentes séries

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

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

a) Pour la société canadienne de la gynéco-obstétrique [29]:

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

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

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

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.

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)[23]:

- Une radiographie du thorax,
- IRM cérébrale ou à défaut par scanner cérébral, en cas de métastases pulmonaires identifiées ou non.

- Un scanner abdominal devant toute suspicion de métastases hépatiques et un scanner corps entier en cas de métastases pulmonaires détectées lors de la radiographie pulmonaire.
- Une IRM si nécessaire en fonction de la clinique (si suspicion d'autres métastases).

c) Pour le CNGOF Avril 2010 (INCa/HAS)[13]:

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 et endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur (grade C);
- Extension locorégionale : l'IRM pelvienne est recommandée (grade B);
- Extension à distance :

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

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

d) Pour l'ESMO (European Society of Medical Oncology) September 2013

[32]:

Le bilan à réaliser prendra deux cas de figure selon la grossesse actuelle et les antécédents gravidiques de la patiente [Figure 3]

Imaging investigations in GTN

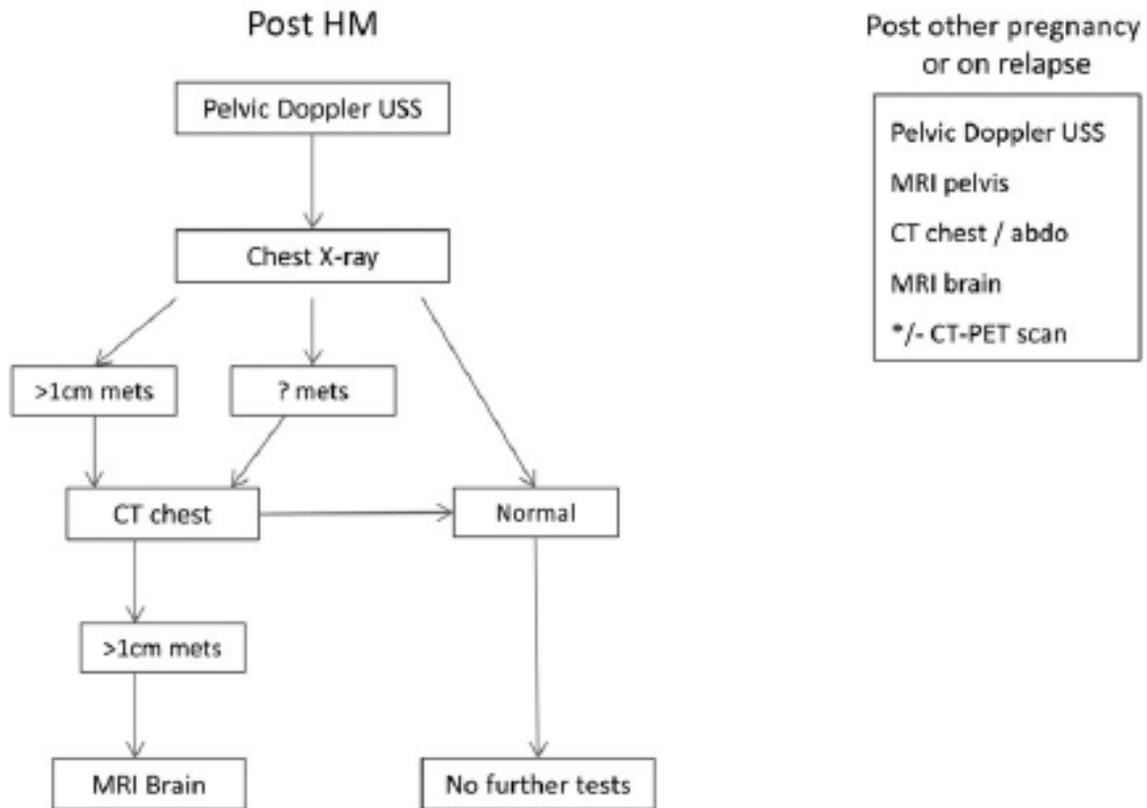


Figure 3 : Algorithme du bilan d'extension devant une TTG selon les recommandations de l'ESMO 2013

4. Classification et score pronostique : TTG à bas risque ou à haut risque ?

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 [33].

§ Au début le National Cancer Institut a identifié plusieurs facteurs de haut risque qui diminuent le taux de réponse complète à une mono chimiothérapie de 81% à 36% :

- HCG > 100000 MUI/L.
- Durée de la maladie < 4 mois depuis le début des symptômes jusqu'au début de la CTH.
- Présence de métastases hépatiques et/ou du SNC.

§ Led Hammond et COWERKERS en 1973 ont décrit une classification clinique pour les TTG [Annexe 4].

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

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

§ En 1983 l'OMS a procédé à des modifications du système de Bagshawe et a établi un score où il y a corrélation entre le score et la réponse à la chimiothérapie [Annexe 5] :

Un score < ou égal à 6 : faible risque.

Un score > ou égal à 7 : haut risque.

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

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

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

§ En 1992: la FIGO a procédé à une révision et a inclus deux autres variables cliniques avec impact important sur le devenir de la maladie [Annexe 6]:

- HCG < 100 000 MUI/ml.

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

§ En 2000 : La classification OMS a servi à la constitution de la classification FIGO adoptée en septembre 2000, suite au congrès de la FIGO de Washington [34].

Cette classification regroupe le stade anatomique et le score FIGO [Annexe 1 et 2].

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 mono chimiothérapie pourra généralement lui être proposée.

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

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

Dans notre série, les scores pronostiques variaient entre 3 et 16, la majorité de nos patientes soit 61.3% (19 cas) étaient classées haut risque selon la FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) 2000 (score \geq 7) et 38.7% (12 cas) de bas risque (score < 7).

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

5. Prise en charge thérapeutique d'une TTG:

Les TTG sont remarquablement chimio sensibles : la survie, de 19 % lorsque le traitement était purement et uniquement chirurgical, est passée à plus de 90 % grâce à la chimiothérapie, des protocoles lourds étant parfois nécessaires. Le traitement est adapté à la gravité de la maladie déterminée par le score FIGO, le but étant de guérir toutes les patientes en conservant intacte leur possibilité ultérieure de maternité.

Une prise en charge par une équipe spécialisée compétente est indispensable afin de ne pas compromettre les chances de guérison des patientes du fait d'erreurs de diagnostic ou de traitement [35], justifiant la création d'un Centre Français de référence à Lyon [36]. La conservation des possibilités de maternité est importante et possible chez ces femmes ayant un désir de grossesse ; en effet, il a été montré que l'incidence des grossesses chez les femmes aux antécédents de MTG était identique à celle de la population générale [8].

5.1- TTG de bon pronostic (< 7):

Le but de ce traitement est d'obtenir 100 % de rémission complète.

Plusieurs molécules ont prouvé leur efficacité en monothérapie dans cette indication : le Méthotrexate® [37], l'actinomycine D et le VP16 [38] [Tableau 8].

Le VP16 est actuellement peu utilisé en raison d'un risque accru de tumeurs secondaires [39].

Le schéma le mieux toléré est le Méthotrexate® en monothérapie un jour sur deux en alternance avec l'acide folinique, tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG suivi d'une consolidation par deux cures du même schéma thérapeutique.

L'administration d'acide folinique 24 heures après le Méthotrexate permet de réduire la toxicité sans altérer l'efficacité. Une étude de Sekharan et al. retrouve un taux de réponse complète de 93 % sur une série de 321 patientes [40].

Tableau 8 : Principaux protocoles de chimiothérapies et leurs indications

Protocole - indication	Modalités
Méthotrexate [®] monothérapie TTG bon pronostic en 1 ^{er} ligne	Méthotrexate [®] 1 mg/m ² IM ou p.o. j1, j3, j5, j7 Acide folinique 0,1 mg/kg IM ou p.o. j2, j4, j6, j8 Tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 2 cures
Actinomycine D monothérapie TTG bon pronostic en 1 ^{er} ligne <i>Si contre-indication ou intolérance au Méthotrexate[®]</i>	Actinomycine D 10 µg/kg i.v. j1, j5 Tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 2 cures
Étoposide [®] monothérapie TTG bon pronostic en 1 ^{er} ligne <i>Si contre-indication ou intolérance au Méthotrexate[®] et à l'actinomycine D</i>	Étoposide [®] 200 mg/m ² p.o. j1, j5 Tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 2 cures
Actinomycine D Étoposide [®] TTG bon pronostic en 2 ^{ème} ligne	Actinomycine D 0,75 mg/m ² Étoposide [®] 150 mg/m ² Hebdomadaire jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 2 cures
EMA/CO TTG mauvais pronostic en 1 ^{er} ligne TTG bon pronostic en 2 ^{ème} ligne	j1, j2 : actinomycine D 0,5 mg i.v. j1, j2 Étoposide [®] 100 mg/m ² j1, j2 Méthotrexate [®] 100 mg/m ² i.v. puis 200 mg/m ² sur 12 heures Acide folinique 15 mg IM × 2/j 12 heures après MTX 5 jours j8 : Vincristine [®] 1 mg/m ² i.v. Cyclophosphamide 600 mg/m ² i.v. Hebdomadaire jusqu'à normalisation des hCG puis consolidation 2 cures
EP-EMA TTG mauvais pronostic en 2 ^{ème} ligne	j1 : Étoposide [®] 200 mg/m ² i.v. Cisplatine [®] 100 mg/m ² i.v. j8, j9 : Étoposide [®] 100 mg/m ² j8, j9 Actinomycine D 0,5 mg i.v. j8, j9 Méthotrexate [®] 100 mg/m ² i.v. puis 200 mg/m ² sur 12 h Acide folinique 15 mg IM × 2/j 12 heures après Méthotrexate [®] , 4 doses Hebdomadaire

La chimiothérapie est administrée jusqu'à négativation des hCG, suivie de deux cures de consolidation. La tolérance du méthotrexate est généralement bonne : il n'y a pas d'alopécie, peu d'hématotoxicité, les mucites éventuelles sont améliorées en doublant la dose d'acide folinique, une altération des fonctions hépatiques et rénale est possible et nécessite une surveillance biologique, exceptionnellement le méthotrexate peut provoquer une pneumopathie interstitielle sévère ou une hépatite toxique.

La résistance au traitement est définie par [41]:

- Une réascension hCG en cours de traitement contrôlée à huit jours;
- Ou une stagnation hCG (variation inférieure à 10 %) en cours de traitement sur au moins deux cures.

Il convient de tenir compte en début de traitement du risque de relargage d'hCG lié à la lyse tumorale.

Le choix du protocole de chimiothérapie se fait en fonction du score de la FIGO 2000. Ce score permet d'opter pour une mono chimiothérapie s'il est inférieur à 7. Le méthotrexate MTX est largement proposé en première intention en mono chimiothérapie. Plusieurs protocoles ont été utilisés, mais aucun n'a montré sa supériorité sur un autre [42]. Dans notre série, les TTG scorées de bon pronostic ont reçu une mono chimiothérapie à base de MTX à la dose de 40 mg/m² hebdomadaire avec surveillance des β hCG plasmatiques à chaque cure. Puis, elle est suivie de 2 cures de chimiothérapie après négativation.

Notre étude a retrouvé un taux de réponse complète chez les patientes de faible risque de 85,7%, ce qui correspond à ce qui est retrouvé dans la littérature [43-45].

La résistance à la monothérapie aggrave le pronostic de la tumeur (plus deux points sur le score pronostique FIGO 2000).

En ce qui concerne le traitement de seconde ligne, l'équipe du Charing Cross Hospital, aux Etats-Unis, et le Sheffield Trophoblastic disease, au Royaume-Uni, recommandent de distinguer les situations où les hCG sont inférieures à 300 UI/L qui sont traitées par actinomycine D et les situations où les hCG sont supérieures à 300 UI/L qui sont traitées par poly chimiothérapie EMA/CO.

En France, le Centre de référence des maladies trophoblastiques ne recommande pas de protocole particulier, indiquant simplement qu'une poly chimiothérapie permet presque toujours d'obtenir une rémission complète [46].

Ainsi, le réseau Ancelot (réseau de cancérologie de Basse Normandie) préconise une bi chimiothérapie associant les deux autres substances efficaces dans cette indication : l'actinomycine D et l'Etoposide®.

Dans notre série, La survie médiane des patientes de bon pronostic était de $66,4 \pm 5,6$ mois. Deux cas de résistance à la chimiothérapie mis par la suite sous cisplatine + Etoposide et un cas de rechute traité en 2^{ème} ligne par un protocole EMA-CO ont été rapportés.

5.2- TTG à haut risque (≥ 7):

La poly chimiothérapie de référence en première ligne est le protocole EMA/CO, qui a démontré sur plusieurs séries rétrospectives des taux de guérison aux alentours de 80 % [47-51] [Tableau 8].

En cas de toxicité sur les polynucléaires neutrophiles, il est possible d'utiliser des facteurs de croissance des neutrophiles (G-CSF) de J3 à J6 et de J9 à J12 pour respecter les délais d'administration des cycles [52]. En dehors de la toxicité hématologique, on observe une alopécie, des mucites et parfois une neuropathie périphérique liée à la vincristine; l'aménorrhée n'est définitive que chez les femmes relativement âgées.

La chimiothérapie est administrée jusqu'à négativation des hCG, il est habituellement réalisé deux cures de consolidation.

Dans notre série, Les TTG à haut risque ont reçu une poly chimiothérapie soit à base de cisplatine soit à base de MTX (cisplatine+Etoposide+méthotrexate ou cisplatine+Etoposide ou bien EMA-CO). Il n'y a pas de standard actuellement, du fait de l'absence d'études randomisées comparant les différents protocoles. Notre étude semble être intéressante du fait que le cisplatine est rarement administré en première ligne et notre travail souligne l'intérêt de cette drogue dans le traitement des MTGM. Le taux de rémission primaire dans une étude brésilienne utilisant le cisplatine d'emblée dans les MTGP de haut risque est de 86,6% et de 86% dans une

étude de l'équipe de l'institut Gustave Roussy [53; 54]. Dans notre étude, Le taux de rémission primaire était de 68.42% probablement en rapport avec l'utilisation du protocole EMA-CO chez 05 patientes à haut risque.

Comme pour les TTG à faible risque, la résistance au traitement est définie par [41]:

- Une réascension hCG en cours de traitement contrôlée à huit jours;
- Ou une stagnation hCG (variation inférieure à 10 %) en cours de traitement sur au moins deux cures.

Il convient de tenir compte en début de traitement du risque de relargage d'hCG lié à la lyse tumorale.

La résistance à la poly chimiothérapie aggrave le pronostic de la tumeur (plus de quatre points sur le score pronostique FIGO 2000).

Le traitement de seconde ligne est l'EP/EMA éventuellement associée à une chirurgie, avec un taux de réponse de près de 70 % et une survie cumulée à 5 ans de 86 % après échec d'une première ligne de chimiothérapie par EMA/CO [55-57].

La toxicité hématologique sévère grade 3-4 est importante avec cette association: 21 % d'anémie, 68 % de leucopénie, 40 % de thrombopénie [55].

D'autres protocoles à base de cisplatine ont été utilisés dans des séries plus limitées : association EP (Etoposide et cisplatine) à l'Institut Gustave-Roussy [53], association PVB (cisplatine, vinblastine, bléomycine) comme dans les tumeurs germinales [58], à laquelle il faut préférer l'association BEP [Tableau 9].

Tableau 9 : Association BEP

Bléomycine	30 mg intraveineuse directe	J1					J8	J15
Étoposide	100 mg/m ² perfusion de 2h	J1	J2	J3	J4	J5		
Cisplatine	20 mg/m ² perfusion de 1 h	J1	J2	J3	J4	J5		

Espacement des cycles : 21 jours (J1 = J21).

Dans notre série, 4 cas de rechute et 2 cas de progression sous chimiothérapie ont été notés. Une chimiothérapie de deuxième ligne a été administrée (cisplatine+Etoposide ou EMA-CO). La survie médiane de ce groupe est de $57,74 \pm 9,89$ mois.

Les rechutes sont observées durant les trois premiers mois dans 50%, et leur fréquence est de moins de 8,33 % dans la maladie à faible risque, et de 21% à 22,2 % si elle est de haut risque, notre série a retrouvé un taux de rechute de 14,69%.

Pour les tumeurs résistantes à une chimiothérapie à base de cisplatine, une chimiothérapie intensive avec greffe autologue de cellules souches a permis d'obtenir dans quelques cas isolés une guérison, même en présence de métastases cérébrales [59-62].

5.3- Place de la chirurgie et de la radiothérapie:

La chirurgie n'a qu'une place limitée dans la prise en charge des TTG. Elle ne concerne que les femmes de plus de 40 ans sans désir de grossesse et ne dispense en aucun cas de la surveillance des hCG.

Les complications hémorragiques graves des TTG peuvent justifier (accord professionnel) :

- Une embolisation si elle est techniquement possible ;
- Une hystérectomie d'hémostase.

Dans notre série, 9 patientes ont bénéficié d'une hystérectomie à visée hémostatique (soit 28,12%) (5 cas de môles invasives, 3 cas de choriocarcinome et 1 cas de TSIP).

La place de la chirurgie pour lésions résiduelles reste empirique. Comme dans les tumeurs germinales de type choriocarcinome, en cas d'images parenchymateuses persistantes une résection pulmonaire n'est pas nécessaire quand l'hCG est normalisée [63 ; 64], mais une chirurgie peut cependant être salvatrice dans certains cas de tumeur chimiorésistante [65].

Aucune chirurgie des masses résiduelles n'a été indiquée chez nos patientes.

La radiothérapie n'a pas de place dans le traitement des TTG, en dehors de l'irradiation des métastases cérébrales (non systématique)[66].

5.4- Cas particulier de métastases cérébrales:

Environ 10 % des patientes traitées pour TTG à haut risque présentent des métastases cérébrales, dont la moitié des cas surviennent d'emblée.

L'apparition de métastases cérébrales en cours de traitement est de pronostic réservé. En cas de métastase cérébrale isolée, une exérèse chirurgicale doit être discutée, mais la priorité reste la chimiothérapie.

Classiquement le traitement comporte à la fois une chimiothérapie et une radiothérapie cérébrale, parfois concomitantes [67 ; 68]. Cependant sur une série de 18 choriocarcinomes avec métastases cérébrales, une réponse complète durable a pu être obtenue dans 72 % des cas avec un protocole EMA-CO utilisant de fortes doses de méthotrexate associé à du méthotrexate intrathécal [Tableau 10] sans irradiation cérébrale [69 ; 70].

Ces résultats invitent à réserver l'irradiation cérébrale (ou la chirurgie) aux cas où un résidu tumoral chimio résistant persiste et à ne pas la réaliser systématiquement d'emblée. Par ailleurs, l'administration préventive de méthotrexate intrathécal n'est plus recommandée [71].

Dans notre étude, le taux de métastases cérébrales diagnostiquées d'emblée était de 6,25% et aucune irradiation cérébrale n'a été indiquée.

Tableau 10 : Association EMA-CO avec forte dose de méthotrexate

J1	Étoposide Actinomycine D Méthotrexate	100 mg/m ² IV en 30 min 0,5 mg dose totale IV bolus 1000 mg/m ² IV perfusion de 24 h
J2	Étoposide Actinomycine D Acide Folinique	100 mg/m ² IV en 30 min 0,5 mg dose totale IV bolus 15 mg IM ou PO toutes les 8 heures *
J8	Vincristine Cyclophosphamide Méthotrexate intrathécal Acide folinique	1 mg/m ² IVD 600 mg/m ² IV perfusion 12,5 mg/m ² 15 mg heure 24 et heure 36

* 9 doses, à débiter 32h après le début du méthotrexate.

5.5- Cas particulier de la tumeur du site d'insertion placentaire :

Les maladies du site d'insertion placentaires ont un degré d'agressivité variable allant de la régression spontanée à une tumeur métastatique très agressive.

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

Le score pronostique FIGO ne s'applique pas à ces tumeurs d'évolution particulière [72]. Sur la série rétrospective de 33 patientes de Papadopoulos et al, les facteurs de mauvais pronostic identifiés étaient l'existence de métastases (notamment pulmonaires) et une survenue tardive, plus de quatre ans après la grossesse.

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

En cas de résection incomplète, de récurrence ou de métastase, le traitement de référence est une poly chimiothérapie par le protocole EP/EMA, débuté dans les deux à trois semaines suivant la chirurgie, permettant d'obtenir 50 % de rémission [55] ; la radiothérapie et la chirurgie des métastases sont à discuter au cas par cas.

Dans notre série, la patiente avec une tumeur du site d'insertion placentaire, avait bénéficié d'une hystérectomie interannexielle à visée hémostatique suivie de 6 cures de chimiothérapie à base de Méthotrexate 40 mg/m² IV hebdomadaire jusqu'à négativation des hCG puis consolidation par 2 cures. Après 6 mois de suivi, elle était en bon contrôle biologique et radiologique (loco-régional et à distance).

6. Surveillance et évolution:

6.1- Surveillance:

La surveillance est essentiellement basée sur le dosage des hCG qui s'effectue de façon hebdomadaire pendant la chimiothérapie et les huit semaines suivantes, puis tous les 15 jours pendant huit semaines puis tous les mois jusqu'à 12 mois en cas de tumeur de bon pronostic, et 18 mois en cas de tumeur de mauvais pronostic[46].

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

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

Dans notre série, pour la majorité des patientes ce rythme était respecté. Cinq patientes ont été perdues de vue, avec :

- 71.87% des cas (soit 23 patientes) ont respecté ce rythme à 100%.
- 12.5% des cas (soit 4 patientes) suivies mais le rythme est non respecté.
- 15.62% des cas (soit 5 patientes) sont perdues de vue.

Pour les patientes de bas risque (score < 7) (Bon pronostic): Deux cas de résistance à la chimiothérapie et un cas de rechute ont été rapportés.

Pour les patientes de haut risque (score ≥ 7) (mauvais pronostic): 4 cas de rechute et 2 cas de progression sous chimiothérapie ont été notés.

Pour la patiente présentant une tumeur du site d'insertion placentaire: Après 6 mois de suivi, elle était en bon contrôle biologique et radiologique (locorégional et à distance).

Aucun décès n'a été signalé.

6.2- Fertilité et grossesse:

La contraception est obligatoire pour toutes les patientes jusqu'à 12 mois après normalisation des hCG, afin de ne pas confondre une nouvelle grossesse avec une récurrence. La contraception par estroprogestatifs est la plus efficace [73], il est recommandé d'utiliser un estroprogestatif fortement dosé en estrogènes.

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

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 [74 ; 75].

Dans notre série, la grossesse n'est autorisée qu'après 12 mois de la fin de la surveillance biologique pour les TTG à bas risque et 18 mois pour les TTG à haut risque. Mais, aucune patiente ne s'est présentée enceinte.

6.3- Seconds cancers :

Le risque de second cancer en rapport avec la chimiothérapie est reconnu. Sur 1 377 patientes traitées au Charing Cross Hospital de 1958 à 1990 avec une durée moyenne de suivi de 11 ans, aucun second cancer n'a été observé après mono chimiothérapie par méthotrexate ou actinomycine D. En revanche, toutes les patientes qui ont développé un second cancer avaient reçu de l'Etoposide associé à

du méthotrexate ou de l'actinomycine D, ce qui peut faire attribuer à l'Etoposide l'augmentation de ce risque. Un second cancer a été observé chez 39 patientes (RR : 1,51), le risque est significativement augmenté pour les leucémies myéloïdes entre 1 et 4 ans après traitement (RR : 64,81 ; $p < 0,0001$), pour les cancers coliques entre 5 et 9 ans (RR : 9,5 ; $p = 0,019$), pour les mélanomes entre 10 et 14 ans (RR : 11,24 ; $p = 0,003$) et pour les cancers du sein après 25 ans (RR : 5,79 ; $p = 0,016$) [76].

Dans notre série, on n'a pas assez de recul pour diagnostiquer la survenue d'un second cancer. Néanmoins, on ne dispose pas de données claires sur l'importance du risque et le protocole de dépistage.

7. 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 complète après le traitement) gardent un pronostic plus réservé avec une survie à cinq ans de 43 % [77]. 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 [60]. Le Paclitaxel® en association avec le Cisplatine®, en alternance avec le Paclitaxel® et l'Etoposide® 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 Cisplatine®. Les résultats de cette étude portant sur 24 patientes avec un recul de 25 mois demandent cependant à être confirmés par des études ultérieures [78].

L'identification des anomalies des gènes à l'origine de TTG récurrentes et l'identification de la mutation homozygote du gène NLRP7 (40) ont dynamisé la recherche à travers le monde. De même, la validation des critères diagnostiques de TTG permet d'envisager aujourd'hui des essais thérapeutiques à échelle internationale qui seuls permettront de progresser dans le traitement de la maladie.

CONCLUSION

V- CONCLUSION:

Les MTG regroupent la môle hydatiforme, la môle invasive, le choriocarcinome et les tumeurs du site d'implantation placentaire. Il s'agit, pour la plupart, de pathologies d'excellent pronostic, très chimio sensibles, permettant, en outre, de préserver la fertilité des patientes du fait du faible taux de récurrence lors des grossesses ultérieures.

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.

Le diagnostic de tumeur trophoblastique gestationnelle est habituellement porté dans les suites d'une môle hydatiforme. Le diagnostic est établi par une évolution anormale de l'hCG, il est rarement histologique.

Un bilan d'extension permet de préciser le risque par le score FIGO. Les patientes à bas risque (score ≤ 6) sont traitées par mono chimiothérapie, les patientes à haut risque (score ≥ 7) par poly chimiothérapie.

La chimiothérapie a transformé le pronostic des TTG et permet d'obtenir une guérison dans la majorité des cas, avec une tolérance acceptable et habituellement la conservation de la fertilité. Cependant, les rares tumeurs multi résistantes mettent en jeu le pronostic et posent des problèmes thérapeutiques difficiles où la chirurgie peut être parfois nécessaire.

Notre étude vient confirmer que les TTG sont des pathologies de bon pronostic avec un taux de guérison important. L'intérêt de ce travail est d'inciter à établir un centre spécialisé de référence au Maroc à l'instar des centres existants déjà dans d'autres pays (France, Grande-Bretagne, Japon, Chine...) afin de prendre en charge ces patientes, d'éviter le sur ou sous traitement, et d'assurer la surveillance de celles-ci.

En somme, il faut attendre d'autres études prospectives et randomisées avec de plus larges effectifs pourquoi pas avec des protocoles à base de cisplatine chez des patientes à haut risque pour espérer modifier le cours de l'histoire naturelle de ces tumeurs.

REFERENCES

REFERENCES:

1. Ka Yu Tse, Karen K.L. Chan, Kar Fai Tam, Hextan Y.S. Ngan ;
Gestational trophoblastic disease ; Obstetrics, Gynecology &
ReproductiveMedicine, Volume19, Issue 4, April 2009, Pages 89-97.
2. Bracken MB, Brinton LA, Hayashi K. Epidemiology of hydatidiform mole
and choriocarcinoma. Epidemiol Rev 1984;6:52-75.
3. Semer DA, Macfee MS. Gestational trophoblastic disease: Epidemiology.
Semin, Oncol 1995;22:109-12.
4. Dessau R, Rustin G, Dent J, peradinas F; Surgery and Chemotherapy in
the management of placental site tumor; Gynecol. Oncol ; 1990 ; v:39 ;
pages56-59.
5. Dawalibi J, Dufor P, Brok J ; Choriocarcinome métastatique du post
partum ; Revue française de gynécologie et d'obstétrique ; 1997 ;v :3
;pages 191-198.
6. Boutayeb Y, Ederdoui M, Setouani A ; Influence sur la maladie
trophoblastique, J ; Gynecol. Obstet. Biol. Reprod, 1982 ; 11, pages
78-80.
7. El Toussi B ; Choriocarcinome à propos de 7 cas ; Thèse de Med de
Rabat ; 2000 ; N° 51.
8. Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, et al. Gestational trophoblastic
disease.Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar
pregnancy. J ReprodMed 1998;43:81-6.
9. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial
hydatidiform moles. Lancet 2000;356:36-9.
10. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and Etiology of
Gestational trophoblastic diseases. Lancet Oncol 2003;4:670-8.

11. Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, et al. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:548-52.
12. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, et al. (2003) Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynecol Obstet* 83: 175-7.
13. CNGOF ; Recommandation de Bonne pratique ; Maladies trophoblastiques gestationnelles ; Avril 2010.
14. 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.
15. HAS ; Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale ; 2005 ; www.has-Sante.fr.
16. Ha, H.K., J.K. Jung, M.K. Jee, H.H. Kim, J.M. Lee, S.E. Nam-koong and S.J. Kim ; Gestational trophoblastic tumors of the uterus; MR Imaging— Pathologic correlation ; *Gynecol. Oncol.* ; 1995 ; Volume 57 ; Pages : 340-350.
17. Preidler, K.W., G. Luschin, K. Tamussimo, D.M. Szolar, M. Stiskal and F.Ebner ; Magnetic Resonance imaging in patients with gestational trophoblastic disease ; *Invest. Radiol.* ; 1996; Volume 31; Pages: 492-496.
18. Yahata T., S.Kodama, H.Kase, N.sekizuka,T.Kurabayashi, Y. Aoki, and K. Tanaka ; Primary Choriocarcinoma of the uterine cervix ; Clinical, MRI, and color Doppler ultrasonographie Study : *Gynecol Oncol.* ; 1997 ; Volume 64Pages : 274 – 278.

19. Mutch DG, Soper JT, Baker ME, et al. Role of computed axial tomography of the chest in staging patients with non metastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1986;68:348–52.
20. Crawford RA, Newlands E, Rustin GJ, et al. Gestational trophoblastic disease with liver metastases: the Charing Cross experience. *Br. J Obstet Gynecol* 1997;104:105–9.
21. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996;335:1740–8.
22. Gemer, O., S.Segal, A. Kopmar and E. Sassoon; The current clinical presentation of complete molar pregnancy, *Arch. Gynecol. Obstet*; 2000; v:264; pages 33–34.
23. FIGO and IGCS ; 2006 ;Staging classifications and Clinical practice guidelines for gynaecology cancers ; pages:23.
24. RCOG ; 2004 ; the management of gestational trophoblastic neoplasia : RCOG Clinical Guideline, v:38.
25. RCOG ; 2006 ; the management of gestational trophoblastic neoplasia : RCOG Clinical Guideline ; v:38.
26. SCOG, A.H Gerulath, T.G.Ehlen, P.Bessette, L.Jolicoeur, and R. Savoie ; Gestational trophoblastic disease ; 2002 ; *J. Obstet. Gynaecol. Can.* ; v:24 ; pages : 434–446.
27. Bakri Y.N., R.S. Berkowitz, J.Khan, D.P. Goldstein, W. Von Sinner and F.A. Jabbar ; Pulmonary metastases of gestational tumor ; Risk factors for early respiratory failure ; *J. Reprod. Med.*; 1994b ; Volume 39 ; Pages : 175–178.
28. Hendin, A.S.; Gestational trophoblastic tumors metastatic to the lung ; Radiologic—clinical correlations : *Cancer.*; 1984 ; volume 53 ; Pages 58–61.

29. Gerulat A H ; Maladie trophoblastique gravidique, Directives cliniques de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada 2002.
30. Golfier F, Randrant D, Frappart L et all ; Les moles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques, Conduite à tenir pratique, Mise à jour en gynécologie et obstétrique ; 2003 ; pages 53-99.
31. Ben Zineb N., Mourali M., Boussen H. ; Rapport national présenté au 5ème congrès magrébin de gynécologie obstétrique ; Casablanca ; 4 octobre 2003.
32. M. J. Seckl, N. J. Sebire, R. A. Fisher, F. Golfier, L. Massuger & C. Sessa, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group ; Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi39-vi50, 2013; Published online 1 September 2013.
33. Laurence A, Cole, Stephen A, Sahar A, Khanlian G; Gestational trophoblastic disease : 2.Hyperglycosylated h CG as a reliable marker or active neoplasia Gynaecologic Oncology 102 ; 2006; pages:151-159.
34. Gabor Nandor Than; Trophoblastic diseases, treatment and follow - up Investigations of the diseases in Hungary Trophoblast Research; 1999; v13;pages: 189-204.
35. Golfier F, Labrousse C, Frappart L, et al. Evaluation of treatment relating to gestational trophoblastic tumor registered to the French Trophoblastic Disease Reference Center (TDRC) in Lyon from 1999 to 2005. Gynecol Obstet Fertil2007;35:205-15.
36. Golfier F, Frappart L, Schott AM, et al. A plea for the creation of trophoblastic disease reference centers in France. J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris2000;29:538-47.

37. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1986;23:111-8.
38. Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral Etoposide therapy in gestational trophoblastic disease. An update. *Cancer* 1986;58:14-7.
39. Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM, et al. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol* 1996;14:2769-73.
40. Sekharan PK, Sreedevi NS, Radhadevi VP, et al. Management of post molar gestational trophoblastic disease with methotrexate and folinic acid: 15 years of experience. *J Reprod Med* 2006;51:835-40.
41. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77:285-7.
42. Foulmann K, Guastalla JP, Caminet N, Trillet-Lenoir V, Raudrant D, Golfier F, Schott AM. (2006): What is the best protocol of single-agent methotrexate chemotherapy in non-metastatic or low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors? A review of the evidence. *Gynecologic Oncology* 102(1) 103-10.
43. Homesley H.D, Blessing J.A, Rettenmaier M., Capizzi R.L, Major F.J, Twiggs L.B, (1988) Weekly intramuscular methotrexate for non-metastatic gestational trophoblastic disease, *Obstet. Gynecol.* 72 (3 Pt 1), pp. 413-418.
44. Homesley H.D, Blessing J.A, Schlaerth J, Rettenmaier M, Major F.J. (1990) Rapid escalation of weekly intramuscular methotrexate for non-metastatic gestational trophoblastic disease: a Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol. Oncol.* 39 pp. 305-308.

45. Bagshawe K.D., Dent J., Newlands E.S., Begent R.H. , Rustin G.J. (1989) The role of low-dose methotrexate and folinic acid in gestational trophoblastic tumors (GTT), Br. J. Obstet. Gynaecol. 96 pp. 795–802.
46. Pavic M, Ligneau B, Guastalla JP. Chimiothérapie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. <http://www.mole-chorio.com/>, 2008.
47. Bower M, Newlands ES, Holden L, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: Results from a cohort of 272 patients. J Clin Oncol 1997;15:2636–43.
48. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, et al. Effects of multi agent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT – 25 years experiences of KRI-TRD. Int J Gynaecol Obstet 1998;60(Suppl. 1):S85–96.
49. Soper JT, Evans AC, Clarke-Pearson DL, et al. Alternating weekly chemotherapy with Etoposide-methotrexate dactinomycin / cyclophosphamide- vincristine for high-risk gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol 1994;83:113–7.
50. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, et al. Results with the EMA/CO (Etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high-risk gestational trophoblastic tumors, 1979 to 1989. Br. J Obstet Gynaecol 1991;98:550–7.
51. Newlands ES, Bower M, Holden L, et al. The management of high-risk gestational trophoblastic tumours (GTT). Int J Gynaecol Obstet 1998;60(Suppl. 1):S65–70.
52. Hartenbach EM, Saltzman AK, Carter JR, Twiggs LB(1995) A novel strategy using G-CSF to support EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol 56: 105–8.

53. Theodore C, Azab M, Droz JP et al. (1989) Treatment of high risk gestational trophoblastic disease with chemotherapy combinations containing cisplatin and Etoposide. *Cancer* ; 64: 1824.
54. Guimares RC, Murad AM, Aragao BC, Scalabrini-Neto AO. (1998) Phase II trial of the use of modified BEP as a first line treatment of untra-high-risk gestational trophoblastic tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* (17); 353a: A1363.
55. Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, et al. Etoposide and cisplatin/Etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:854-9.
56. Newlands ES, Bower M, Holden L, et al. Management of resistant gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 1998;43:111-8.
57. Mao Y, Wan X, Lv W, et al. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the Etoposide and cisplatin/Etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98:44-7.
58. Azab M, Droz JP, Theodore C, et al. (1989) Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination in the treatment of resistant high-risk gestational trophoblastic tumors. *Cancer* 64: 1829-32.
59. Lotz JP, André T, Donsimoni R, et al. (1995) High dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and Etoposide combined with autologous bone marrow transplantation for the treatment of poor-prognosis germ cell tumors and metastatic trophoblastic disease in adults. *Cancer* 75: 874-85.

60. El-Helw LM, Seckl MJ, Haynes R, et al. (2005) High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support in refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer*93: 620-1.
61. Giacalone PL, Benos P, Donnadio D, Laffargue F (1995)High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for refractory metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 58: 383-5.
62. Van Besien K, Verschraegen C, Mehra R, et al. (1997)Complete remission of refractory gestational trophoblastic disease with brain metastases treated with multi cycle ifosfamide, carboplatin, and Etoposide (ICE) and stem cellrescue. *Gynecol Oncol* 65: 366-9.
63. Powles T, Savage P, Short D, et al. (2006) Residual lunglesions after completion of chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: should we operate? *Br J Cancer*94: 51-4.
64. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X (2006) _e prognosis ofgestational trophoblastic neoplasia patient with residual lung tumor after completing treatment. *Gynecol Oncol*103: 479-82.
65. Rivoire M, Treilleux I, Kaemmerlen P, et al. (1997)Salvage liver surgery of a chemorefractory ovarian choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 65: 185-7.
66. Soper JT. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:943-57.
67. Yordan EL Jr, Schlaerth J, Gaddis O, Morrow CP (1987) Radiation therapy in the management of gestational choriocarcinoma metastatic to the central nervous system. *Obstet Gynecol* 69: 627-30.

68. Evans AC Jr, Soper JT, Clarke-Pearson DL, et al. (1995) Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. *Gynecol Oncol* 59: 226-30.
69. Athanassiou A, Begent RH, Newlands ES, et al. (1983) Central nervous system metastases of choriocarcinoma. 23 years' experience at Charing Cross Hospital. *Cancer* 52: 1728-35.
70. Rustin GJ, Newlands ES, Begent RH, et al. (1989) Weekly alternating Etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. *J ClinOncol* 7: 900-3.
71. Gillespie AM, Siddiqui N, Coleman RE, Hancock BW (1999) Gestational trophoblastic disease: does central nervous system chemoprophylaxis have a role? *Br J Cancer* 79: 1270-2.
72. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002;47:460-4.
73. Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn EI, et al. Hormonal contraception and trophoblastics sequelae after hydatidiform mole (A Gynecologic Oncology Group Study). *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:805-9.
74. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, et al. Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1999;94:588-90.
75. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, et al. Outcome of pregnancies occurring before completion of human chorionic gonadotropin follow-up inpatients with persistent gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol* 1999;73:345-7.

76. Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM, et al. (1996) Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol* 14: 2769- 73.
77. Powles T, Savage PM, Stebbing J, et al. A comparison of patients with relapsed and chemorefractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2007;96:732-7.
78. 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.

ANNEXES

ANNEXES:

Annexe 1: Stade anatomique FIGO 2000

Stade anatomique FIGO 2000.

I	Maladie limitée à l'utérus
II	TTG étendue en dehors de l'utérus, mais limitée aux structures génitales (annexes, vagin, ligament large)
III	TTG étendue aux poumons avec ou sans atteinte connue du tractus génital
IV	Tout autre site métastatique

Annexe 2: Score pronostique FIGO 2000

(score)	1	2	3	4
Age (ans)	<40ans	≥40ans		
Grossesse précédente	Mole	Avortement	Grossesse à terme	
Intervalle: Grossesse précédente - Début de chimiothérapie (mois)	<4	4-6	7-12	≥13
Hcg totale sérique (UI/L)	<10 ³	10 ³ -<10 ⁴	10 ⁴ -<10 ⁵	≥10 ⁵
Taille tumorale de la plus grande incluant l'utérus.		3-<5	≥5cm	
Siège métastases	Poumon	Rate, rein	Tube digestif	Cerveau
Nombre de métastases	0	1-4	5-8	>8
Chimiothérapie antérieure	Non		Echec de monochimio	Echec de Polychimio
Score total : ≤6 = TTG à bas risque ; ≥7 = TTG à haut risque				

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

-Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique.

-L'intervalle est le temps (en mois) séparant la date de l'avortement (molaire ou non) ou de l'accouchement (normal ou non) précédent et la date de début de la chimiothérapie.

-Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur la tomographie.

Annexe 3A: Les critères de réponse RECIST V1.1 : Lésion cible mesurable

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> Disparition de toutes les lésions cibles Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement



Annexe 3B: Les critères de réponse RECIST V1.1 : Lésion cible non mesurable

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> Disparition de toutes les lésions non cibles, et Petit axe de tous les ganglions < 10 mm, et Normalisation des marqueurs tumoraux
Non Réponse complète Non Progression	<ul style="list-style-type: none"> Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles et/ou Absence de normalisation des marqueurs tumoraux
Progression	<ul style="list-style-type: none"> Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...)

Annexe 3C: Les critères de réponse RECIST V1.1 : Evaluation de le réponse tumorale globale

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

Annexe 4: Classification de Led Hammond et COWERKERS 1973

<p>1-TTG non métastatique</p> <p>2-TTG métastatique :</p> <p> Quelque soit la localisation</p> <p> A-TTG M de bon pronostic :</p> <p> 1. courte durée (<4 mois) depuis la dernière grossesse.</p> <p> 2. B-hcg <40000 mui/ml.</p> <p> 3. pas de localisation hépatique ou cerebrale.</p> <p> 4. pas d'antécédent de grossesse menu a terme.</p> <p> 5. pas de chimiothérapie préalable.</p> <p> B-TTG M de mauvais pronostic :</p> <p> 1. durée >4 mous depuis la dernière grossesse.</p> <p> 2. B-hcg > 40000mui/ml.</p> <p> 3. localisation hépatique ou cerebrale.</p> <p> 4. antécédent de grossesse menu a terme.</p>
--

Annexe 5: Système de cotation OMS 1983

	0	1	2	4
Age	<39	>39		
Grossesse précédente	Mole hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Mois d'intervalle depuis la grossesse de référence	4	4-6	7-12	>12
Prétraitement par hcg (ul/ml)	10^3	$10^3 - 10^4$	$10^4 - 10^5$	10^5
La taille tumorale la plus grande incluant l'utérus		3-4cm	5cm	
Sites de métastases		Rate-rein	Tube digestif	Cerveau -foie
Nombre de métastases identifiées		1-4	4-8	8

Annexe 6: Classification de la FIGO 1992

<p>Stades :</p> <p>Stade 1 : maladie limitée a l'utérus.</p> <p>Stade 2 : extension de la maladie au delà de l'utérus mais limité au structures génitales.</p> <p>Stade 3 : maladie étendu aux poumons avec ou sans atteinte des organes génitaux</p> <p>Stade 4 : autres sites métastatiques.</p> <p>0</p> <p>Pour chaque stade :</p> <p>A : pas de facteurs de risque</p> <p>B : 1 facteur de risque</p> <p>C : 2 facteurs de risques</p> <p>Facteurs de risque</p> <p>1 : HCG > 100000 mui/ml.</p> <p>2 : délai entre dernière grossesse et traitement < 6 mois.</p>
--