



TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

Mémoire présenté par :

Docteur BOURAS Khadija

Née le 27/07/1991

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

Option : Gynécologie–obstétrique

Sous la direction du Professeur : Mamouni Nisrine

Session 2023

Pt-BANANI ABDELAZIZ
Chef de Service
Gynécologie et Obstétrique
HOPITAL MERE ET ENFANT
FES

Professeur Agrégé
CHU Hassan II - FES
INPE: 14114800

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	8
BUT DE TRAVAIL.....	12
MATERIELS ET METHODES.....	14
I. Type d'étude	15
II. Critères d'inclusion.....	15
III. Recueil des informations.....	15
IV. Eléments analyses.....	16
V. Limites d'études	16
VI. Analyse statistique	16
RESULTATS	17
I. Caractères épidémiologiques des patientes :	18
1. Fréquence :	18
2. Age maternel :.....	18
3. Age paternel :.....	18
4. Niveau socio-économique :	19
La plupart de nos patientes avaient un bas niveau socio-économique.....	19
5. Origine géographique :.....	19
6. Groupage ABO :.....	20
7. Profil gynéco obstétrical :	21
a. Gésité-Parité.....	21
b. Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale :	22
c. Grossesse causale:	23
II. Diagnostic positif	24
1. Les circonstances du diagnostic:.....	24
2. Critères diagnostic utilisés :.....	27

3. Score TTG :.....	27
a. Délai entre la grossesse causale et la survenue de TTG:	27
b. Taux de β HCG avant le traitement :	28
c. Bilan d'extension (locorégional et à distance):	29
d. Cas métastatiques:.....	31
e. Score des patientes:	31
III. Prise en charge thérapeutique :.....	32
1. Modalités	32
a. Chimiothérapie:.....	32
b. Chirurgie :.....	32
c. Embolisatisation:.....	32
2. La surveillance sous traitement :.....	33
d. Clinique :	33
e. Biologique :.....	33
3. Evolution :	34
4. Pronostic maternel :	35
a. Mortalité:	35
b. Morbidité:	35
5. Fertilité post TTG :.....	37
DISCUSSION	38
I. Rappel et définitions.....	39
1. La môle invasive (MI) :	40
2. Le choriocarcinome (CC).....	40
3. La tumeur trophoblastique du site d'implantation (TTSI) et la tumeur trophoblastique épithélioïde :	42

II. Épidémiologie :	43
1. Fréquence	43
2. Facteurs de risque.	45
a. Age maternel.	45
b. Age paternel.	46
c. Niveau socioéconomique.	46
d. Antécédents gynéco-obstétricaux.	46
e. La grossesse causale.	47
f. Antécédent familial de maladies trophoblastiques gestationnelles(MTG):	47
III. Diagnostic positif	48
1. Clinique :	48
a. Circonstances de découverte :	48
b. Délai entre grossesse causale et diagnostic de TTG :	49
2. Radiologie :	50
a. Le diagnostic échographique	50
b. Le doppler.	51
c. L'hystérographie	52
d. L'hystérocopie	52
e. L'artériographie.	52
f. Le scanner.	53
g. L'IRM.	53
3. Biologie :	55
4. Etude anatomopathologique :	56
a. Môle invasive :	56
b. Choriocarcinome:	58

c. Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire(TTSI):	59
d. Tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE):	61
5. Les critères diagnostiques :	62
IV. Bilan d'extension :	64
1. L'examen clinique	64
2. La radiographie de thorax (RP)	64
3. Le scanner thoracique.....	65
4. L'échographie abdominale ou le scanner abdominal ?	66
5. Le scanner cérébral ou l'IRM cérébrale	67
6. Divers	68
V. Cas métastatiques	70
VI. Classification et score pronostique ;.....	71
VII. Prise en charge thérapeutique :.....	73
1. Objectifs :	73
2. Bilan pré-thérapeutique :.....	73
3. Moyens thérapeutiques :.....	73
a. Chimiothérapie de première ligne.....	74
b. Place de la chirurgie dans les tumeurs trophoblastiques gestationnelles :...	85
c. Embolisation artérielle sélective.....	90
d. Traitement en cas d'échec	91
4. Suivi après traitement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles	97
5. Pronostic :	98
a. Mortalité :	98
b. Morbidité	99

6. Fertilité et grossesse après tumeur trophoblastique gestationnelle.....	101
7. Risque de récurrence	103
8. Cas particulier : Les grossesses multiples :	105
CONCLUSION	106
RESUME.....	111
BIBLIOGRAPHIE.....	114

INTRODUCTION

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) sont une entité de proliférations malignes dont l'origine est le tissu trophoblastique issu d'une grossesse débutante s'accompagnant d'une sécrétion excessive et anormalement prolongée plus de 6 semaines après l'arrêt de la grossesse(1)) de l'hormone choriogonadotrophique (BHCG)(2-6).

Elles constituent la forme maligne des maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) qui englobent un spectre de lésions ayant un vaste éventail de comportements biologiques et un risque de métastases(7) ; allant des lésions bénignes môle hydatiforme avec ses 2 variantes (complète et partielle) aux lésions malignes qui constituent les tumeurs trophoblastiques gestationnelles incluant :

- Les môles invasives (MI),
- Les choriocarcinomes (CC),
- Les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation (TTSI) incluant les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes

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

(6,10) (TTE) (8,9).

Ces tumeurs peuvent se rencontrer chez des femmes de tous les groupes ethniques en âge de procréer, et leur potentiel invasif et métastatique nécessite parfois d'avoir recours à la chimiothérapie et/ou à la chirurgie(5,11).

La survenue d'une maladie trophoblastique gestationnelle (qu'elle soit bénigne ou maligne) est un évènement de fréquence variable dans le monde ; avec une incidence qui avoisine 1/714 naissances en Angleterre, en notant une hausse pour la race asiatique (12).

Quant à l'incidence des TTG plus particulièrement , elle est estimée à 1 /50 000 naissances(6).

En France, l'évolution vers une néoplasie maligne s'observe dans 14% des cas de môles complètes et dans 5% de môles partielles(2).

Au Maroc, l'incidence de l'évolution vers une TTG parmi les cas retenus de MTG s'estime à 15% au CHU d'Avicenne de Rabat selon une étude datant de 2012 (13) , à 15.7% au CHU Ibn Rochd de Casablanca selon une étude de 2015 (14)

Cette pathologie tumorale rare pose des difficultés aux étapes-clés du diagnostic car bien souvent méconnue, et à cause du traitement fréquemment inadéquat(2). Les bénéfices d'une centralisation de la prise en charge des MTG ont été clairement établis dans les pays ayant développé des centres de référence (Royaume Uni, France, Pays-Bas, Suisse, Etats Unis), en termes d'aide au diagnostic, à la prise en charge et au traitement des patientes (2,15).

Au Maroc, l'étude de cette pathologie tumorale présente un intérêt particulier du fait de sa fréquence non négligeable, de l'existence d'un marqueur biologique spécifique permettant la surveillance de la maladie (16,17), et enfin des possibilités thérapeutiques efficaces et adaptées en fonction des éléments pronostiques. D'autant plus qu'un bon pourcentage des patientes sont jeunes et désireuses de grossesses.

A travers ce travail, nous avons pour objectif de réaliser :

- L'analyse du caractère épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif du profil des patientes ayant une TTG
- La confrontation entre la qualité de prise en charge dans notre structure hospitalière et la littérature.
- L'établissement de recommandations locales adaptées à notre contexte pour uniformiser la prise en charge.

- La proposition d'un carnet de référence de suivi des patientes qui serait utile non seulement à l'information et le suivi de la patiente mais aussi aux professionnels de santé quant à la prise en charge de cette pathologie.

BUT DE TRAVAIL

Le but de notre étude est d'analyser les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques de nos patientes ainsi que rapporter leur pronostic obstétrical après le traitement.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de 44 cas, observationnelle et longitudinale étalée sur une période de 4 ans, allant de Janvier 2018 à décembre 2021 au Centre Universitaire Hospitalier Hassan II de FES au sein du service de gynécologie-obstétrique I de l'hôpital Mère-Enfant.

II. Critères d'inclusion

Toutes les patientes ayant été diagnostiquées TTG sur suivi de môles hydatiformes, ainsi que celles ayant eu le diagnostic de choriocarcinome sur examen anatomopathologique ou référées d'autres structures hospitalières pour prise en charge spécialisée de TTG ont été incluses dans notre étude. Les critères diagnostiques utilisés pour retenir le diagnostic de TTG sont ceux proposés en 2000 par le FIGO Oncology Committee et repris dans les recommandations du Collège National de Gynécologie Obstétrique Français (CNGOF)

III. Recueil des informations

Notre collecte de données a eu lieu à partir de dossiers d'hospitalisation dans l'archive du service de gynécologie-obstétrique ainsi que celui du service d'Oncologie médicale, et ce grâce à une fiche d'exploitation préétablie

IV. Éléments analyses

Notre étude a consisté en une analyse :

- Du profil épidémiologique : âge des patientes, provenance, mode d'admission, état matrimonial, groupage sanguin ABO.
- Du profil gynéco obstétrical : ménarche, gestité, parité, antécédents notamment d'avortement, contraception, ATCD familial de maladie trophoblastique gestationnelle.
- Des critères diagnostiques utilisés : clinique et para clinique.
- Du protocole thérapeutique instauré.
- Des moyens et du rythme de surveillance.
- Du pronostic et de la fertilité post-TTG.

V. Limites d'études

Notre étude a été fortement limitée à cause de son caractère rétrospectif par :

- Le manque de renseignements cliniques et paracliniques de certains dossiers n'ayant pas permis de recueillir des données parfois essentielles
- L'absence d'étude anatomopathologique de tous les produits d'aspirations.
- L'existence d'un nombre important de cas traités initialement en dehors du chu, d'où une prise en charge inhomogène.
- Néanmoins, les résultats obtenus nous ont permis d'ouvrir la discussion avec les données de la littérature.

VI. Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies et enregistrées sur le logiciel Excel 2013 et analysées avec le logiciel de statistiques SPSS version 13.0.

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

RESULTATS

I. Caractères épidémiologiques des patientes :

1. Fréquence :

Durant une période de 4 ans nous avons admis 4161 femmes pour accouchement. Donc l'incidence des TTG est de 1/95 accouchements.

2. Age maternel :

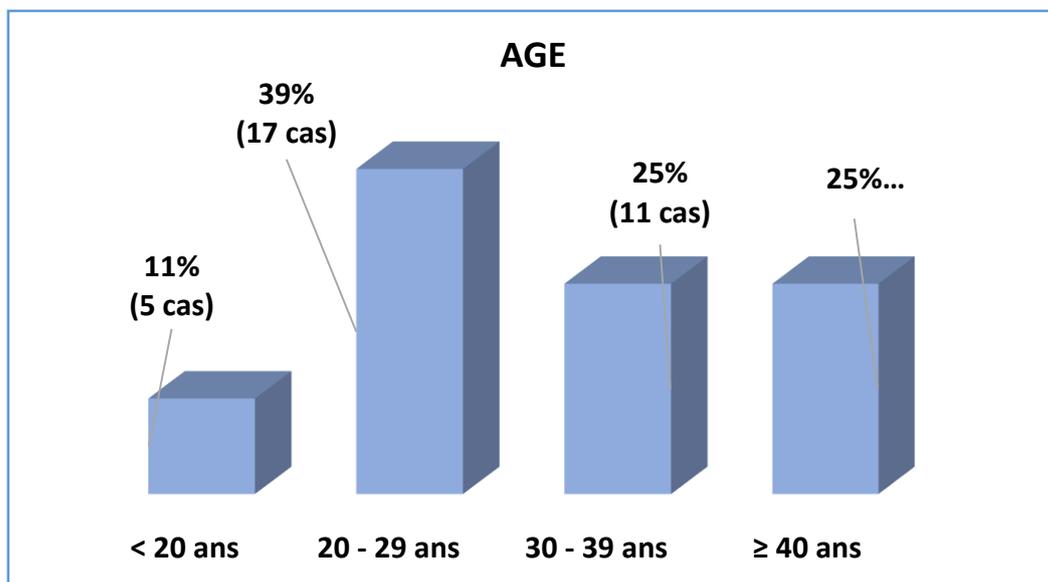


Figure 1: Répartition des patientes en fonction de l'âge.

On note une prédominance dans la tranche d'âge entre 20 et 29 ans avec une fréquence de 39%.

La moyenne d'âge était de 32 ans et demi.

3. Age paternel :

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

4. Niveau socio-économique :

La plupart de nos patientes avaient un bas niveau socio-économique.

5. Origine géographique :

La plupart de nos patientes provenaient la région urbaine (64%) avec une prédominance de sais représentait par 57%.

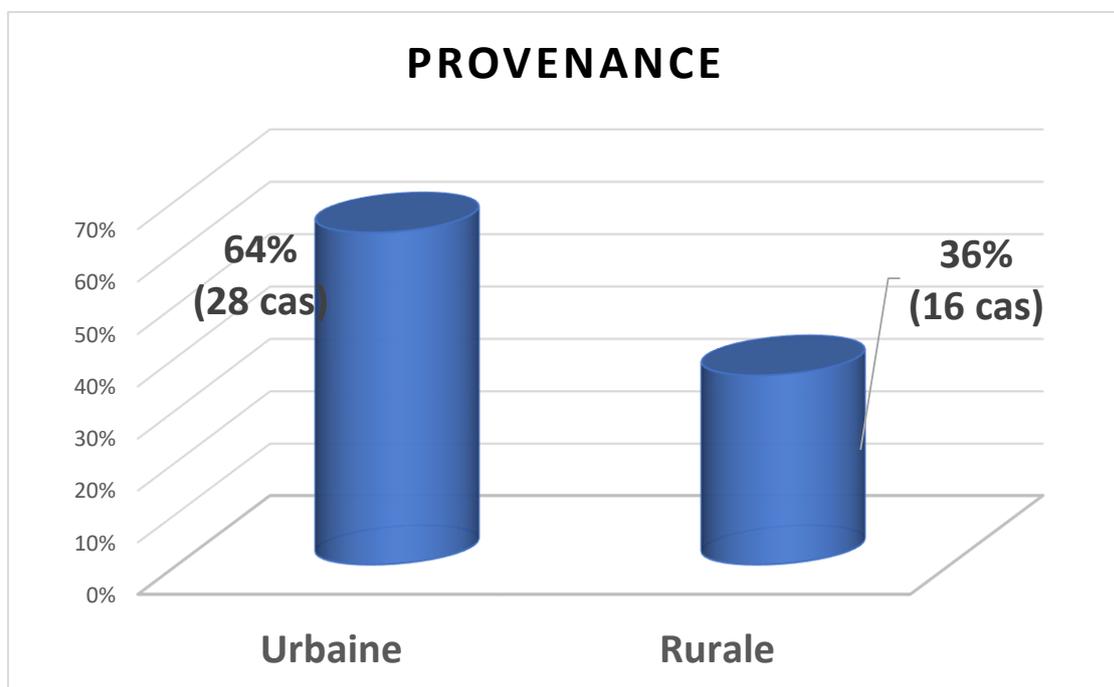


Figure 2 : Répartition des patientes en fonction de leur provenance

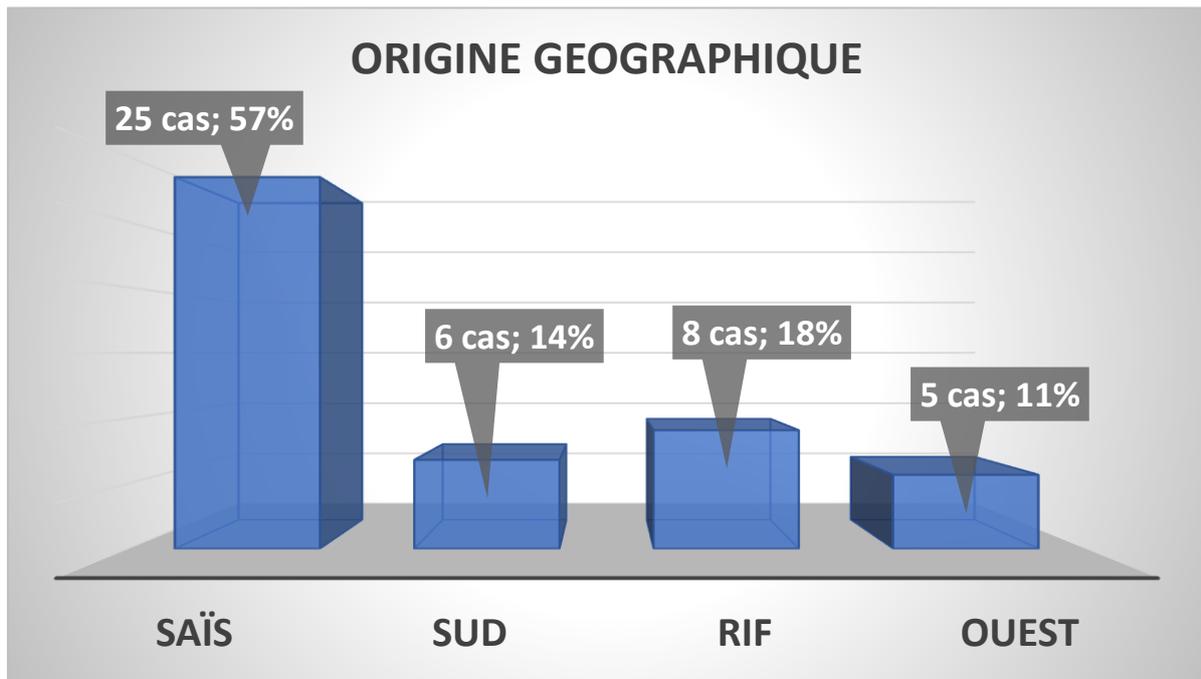


Figure 3 : Répartition des patientes en fonction de l'origine géographique

6. Groupage ABO :

Le groupage sanguin n'a pas été mentionné chez 36% des patientes. Et on note une prédominance du groupe sanguin A chez le reste des patientes.

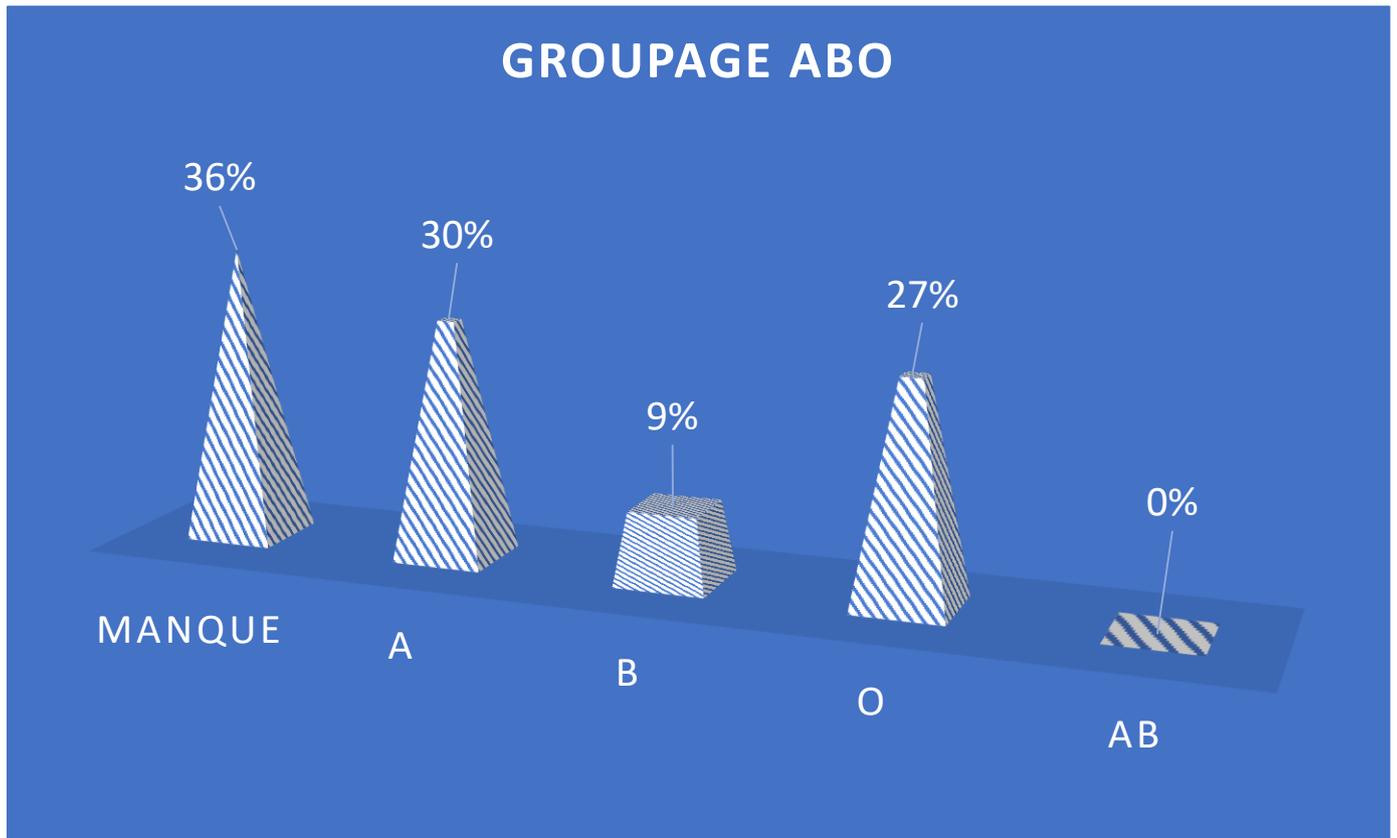


Figure 4 : Répartition des patientes selon le groupe ABO.

7. Profil gynéco obstétrical :

a. Gésité-Parité

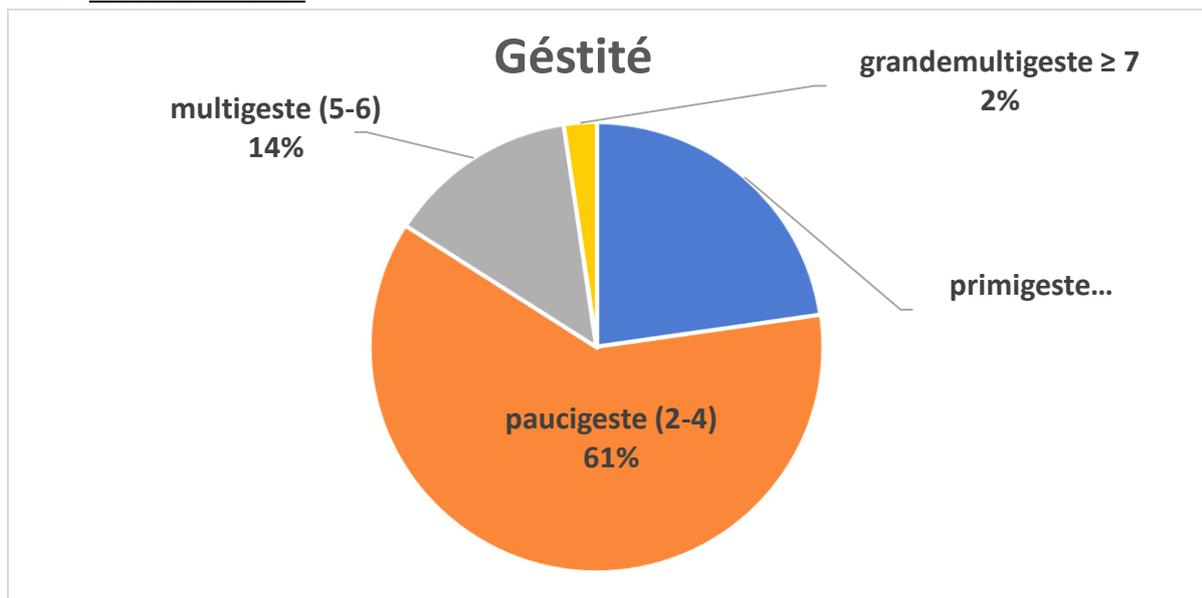


Figure 5 : Répartition des patientes en fonction de la gésité

Nous notons un pic de fréquence chez les paucigestes (2-4), qui représentent

61%.

Les primigestes et les multigestes représentent des fréquences de 23% et 14% respectivement.

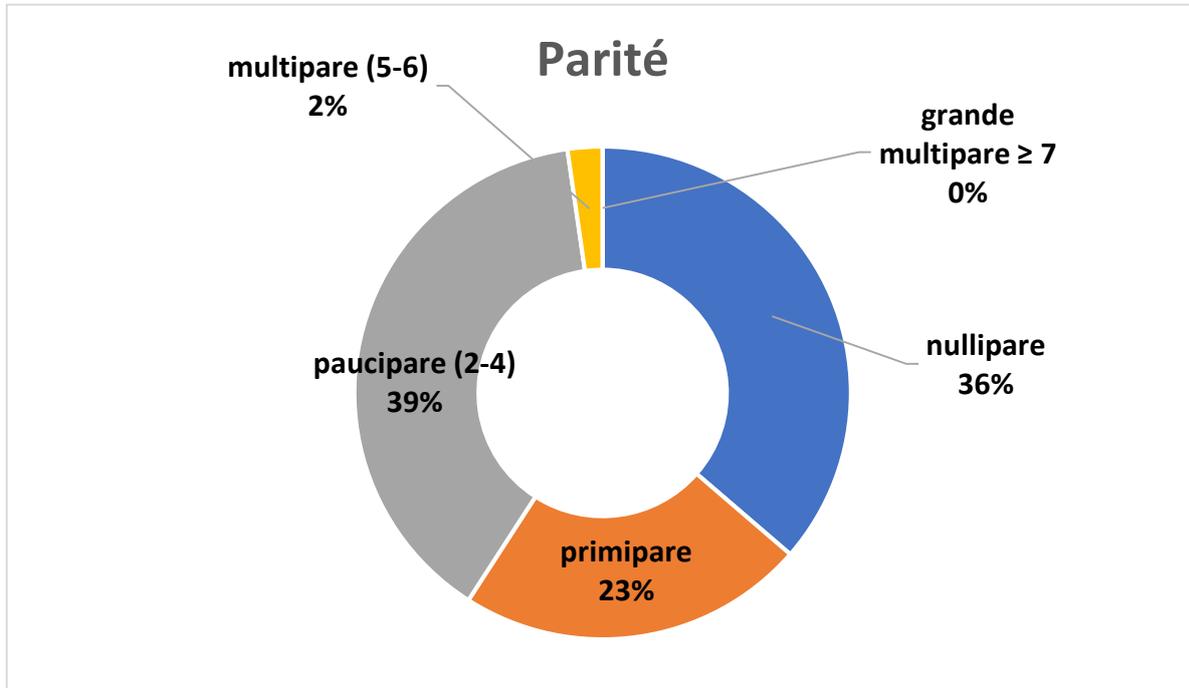


Figure 6 : Répartition des patientes en fonction de la parité

Plus de 50% sont soit des nullipares, soit les primipares. Cependant les paucipares qui prédominent cette pathologie avec une fréquence de 39%.

b. Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale :

Dans notre série :

- 32% ont au moins un antécédent d'avortement,
- 2 patientes ont eu un antécédant de mole hydatiforme

c. Grossesse causale:

La majorité des TTG ont été diagnostiquées dans les suites d'une môle soit une fréquence de 73% avec une prédominance sur la mole hydatiforme complète.

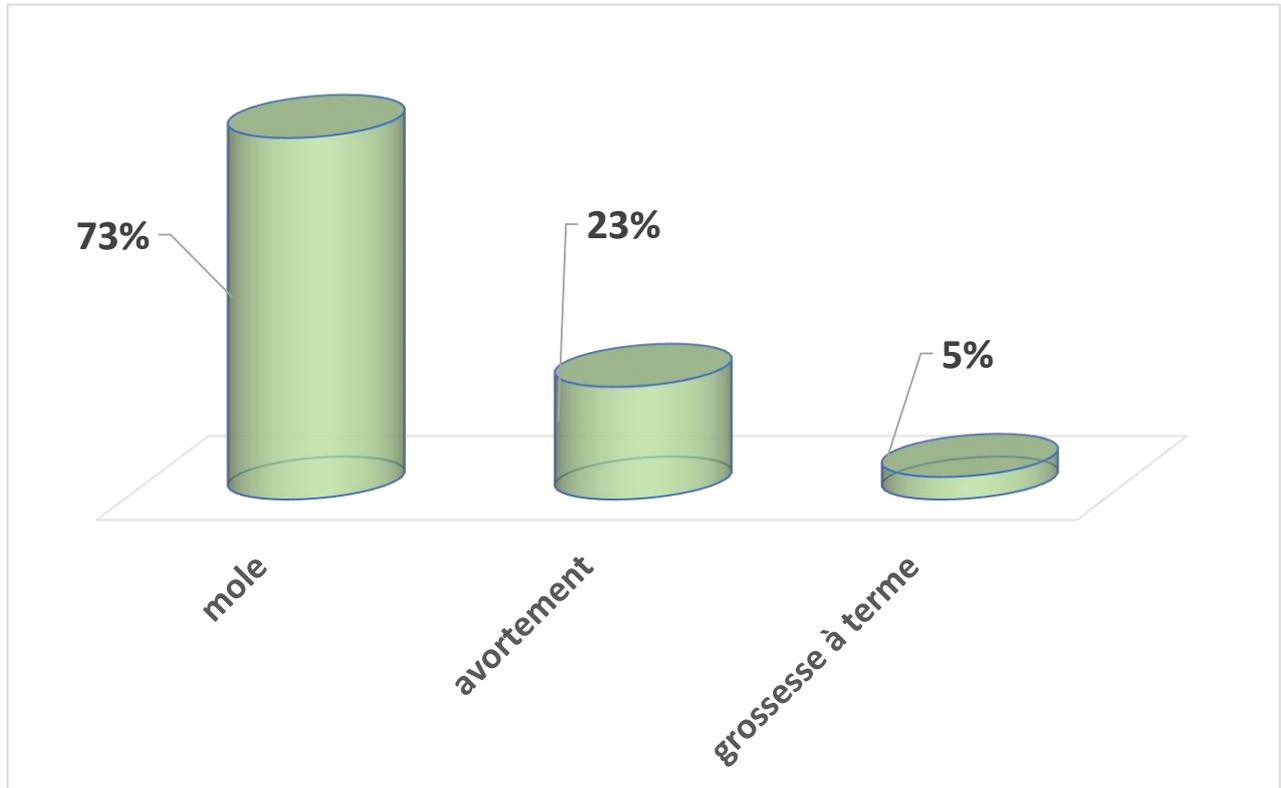


Figure 7 : Répartition des patientes en fonction de l'état gravidique causal.

II. Diagnostic positif

1. Les circonstances du diagnostic:

Tableau 1 : Répartition des patientes selon les circonstances de découverte de la
TTG

CDD	Nombre	Fréquence
Clinique : Métrorragies	8	18%
Biologiques	34	77%
Histologique	2	5%
Métastases	0	0%

La majorité (77% des cas) de nos patientes étaient asymptomatiques, et le diagnostic était porté sur l'évolution biologique perturbée seule.

Pour 18 %, elles avaient des métrorragies, soit persistantes, soit qui sont apparues après un délai d'aspiration.

Le diagnostic était basé sur l'histologie dans deux cas :

- Pour les deux cas, le diagnostic de TTG n'était pas évident, dont nous avons recours à l'hystérectomie pour avoir un diagnostic de certitude. L'étude anatomopathologique a retrouvé une môle invasive.

Cas 1:

Mme A.B âgée de 38 ans, sans antécédents pathologiques notables G7P6, consulte à El Hoceima pour des métrorragies sur une aménorrhée de 3mois, β HCG à 1 856 600, une aspiration a été réalisé, resultat anapath : caduque remaniée témoignant d'une rétention, sans signe en faveur de môle, β HCG de contrôle à 600

000 après 2 semaines. Une 2ème aspiration été faite après 20j devant la persistance des métrorragies avec un processus tissulaire endocavitaire hétérogène, vascularisé à l'échodoppler.

Patiente fut référée au CHU après 1 semaine : β HCG à 50 000

- l'échodoppler : utérus augmenté de taille, siègeant d'une image hyperéchogène contenant des zones anéchogènes, mesurant 7,5*11,5 cm, myomètre hétérogène hypervascularisé, kystes lutéiniques à droite.

- Bilan d'extension négatif : radio thorax normal, échographie hépatique normale, TDM TAP : présence de 2 nodules pulmonaires non spécifiques.

- Hystéroscopie non réalisée.

- Décision de STAFF : hystérectomie diagnostique, car forte suspicion de TTG

- Anapath : môle invasive limitée au corps utérin avec infiltration en profondeur estimée à 3 mm.

Cas 2 :

Mme R.B âgée de 45ans, sans antécédent pathologiques notables, G10P9, présente des métrorragies évoluant depuis 10j sans notion d'aménorrhée.

Examen clinique : col violacé, utérus augmenté de taille.

β HCG initial à 1500UI/L, cinétique en augmentation jusqu'à 45000UI/L.

Échographie pelvienne : image hétérogène intra utérine faisant 4*4cm.

Hystéroscopie diagnostique: masse du fond utérin de 4cm rose pâle, dont la nature est difficile à apprécier → biopsie non concluante. La patiente a bénéficié d'une hystérectomie diagnostique par voie basse, étant donné qu'elle est multipare et forte suspicion de TTG.

Nous avons réalisé une hystérectomie totale : résultat anatopath en faveur d'une mole invasive

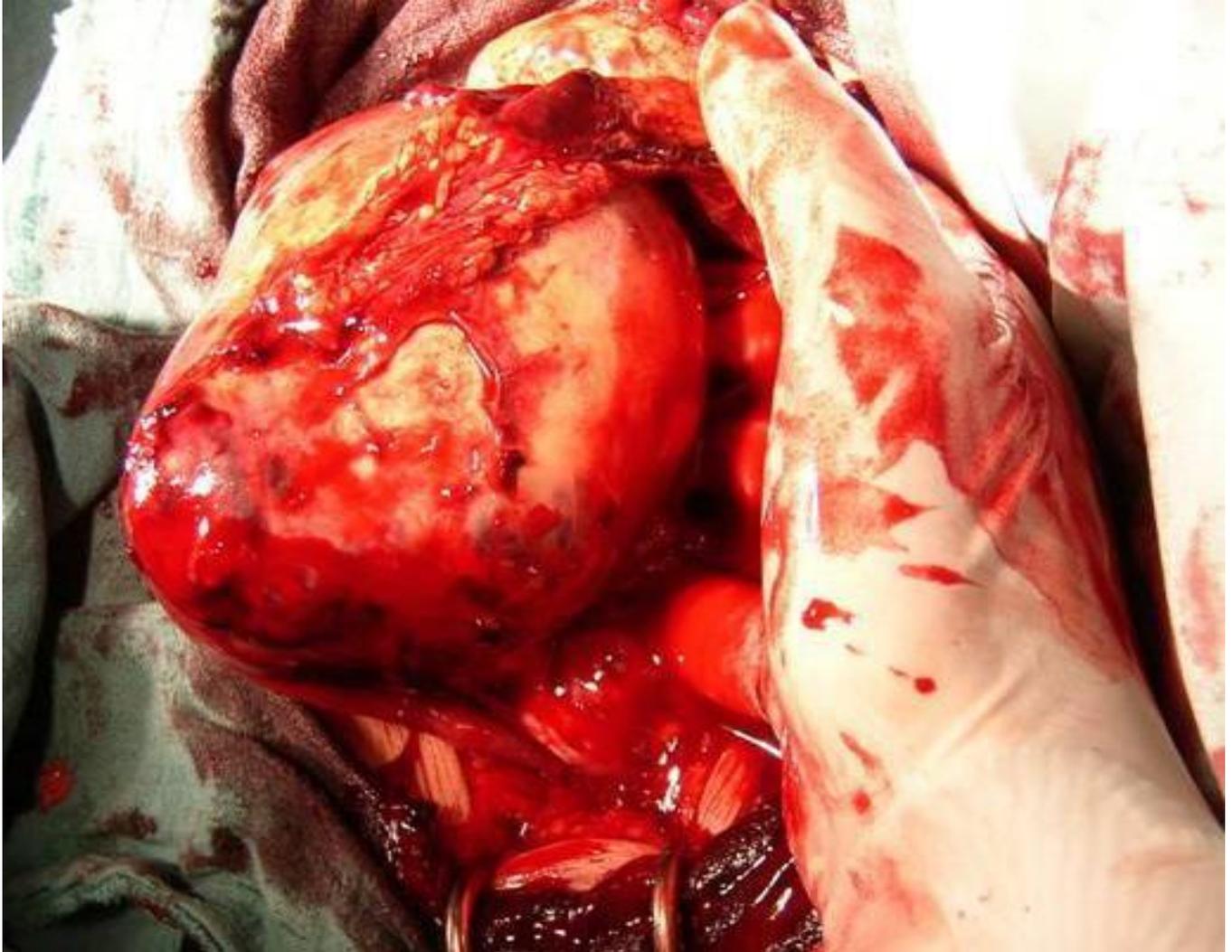


Image 1: image per opératoire montrant un utérus augmenté de taille, bosselé, de surface irrégulière.

2. Critères diagnostic utilisés :

CNGOF 2010 (voir pages 61,62)

3. Score TTG :

a. Délai entre la grossesse causale et la survenue de TTG:

Pour la majorité de nos patientes le délai de survenu de TTG était compris entre 1 et 2 mois, chez 12 patientes le diagnostic était posé entre 2 et 6 mois.

Pour deux cas le diagnostic de TTG était retardé plus de 6 mois : chez un cas parce que la patiente était perdue de vue au cours de la surveillance post molaire du taux de béta HCG et la deuxième patiente avaient des saignements persistantes inexplicables pendant plus de 8 mois après un accouchement.

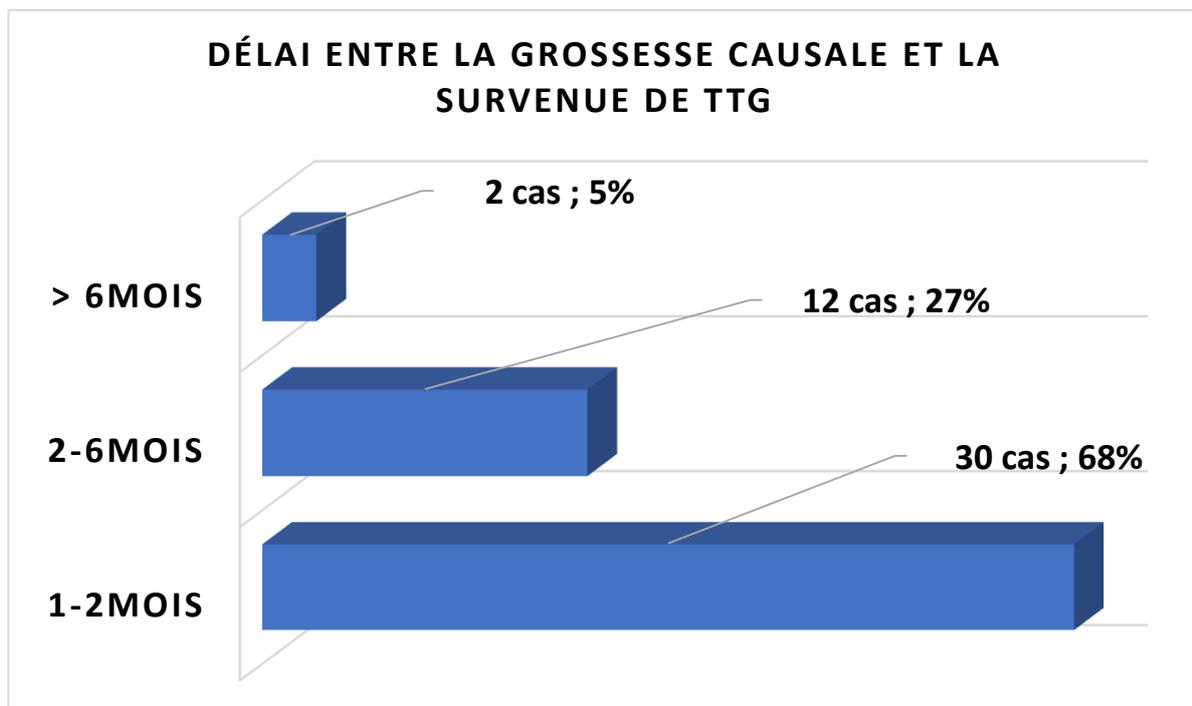


Figure 8 : Répartition des patientes en fonction du délai entre grossesse causale et TTG.

b. Taux de β HCG avant le traitement :

On note un pic de fréquence pour les patientes qui avaient un taux de β HCG entre 10^3 - $<10^4$, ce qui représentent 38%.

33% avaient un taux entre 10^4 - $<10^5$, 19% pour un taux $\geq 10^5$, et 10% pour un taux $<10^3$.

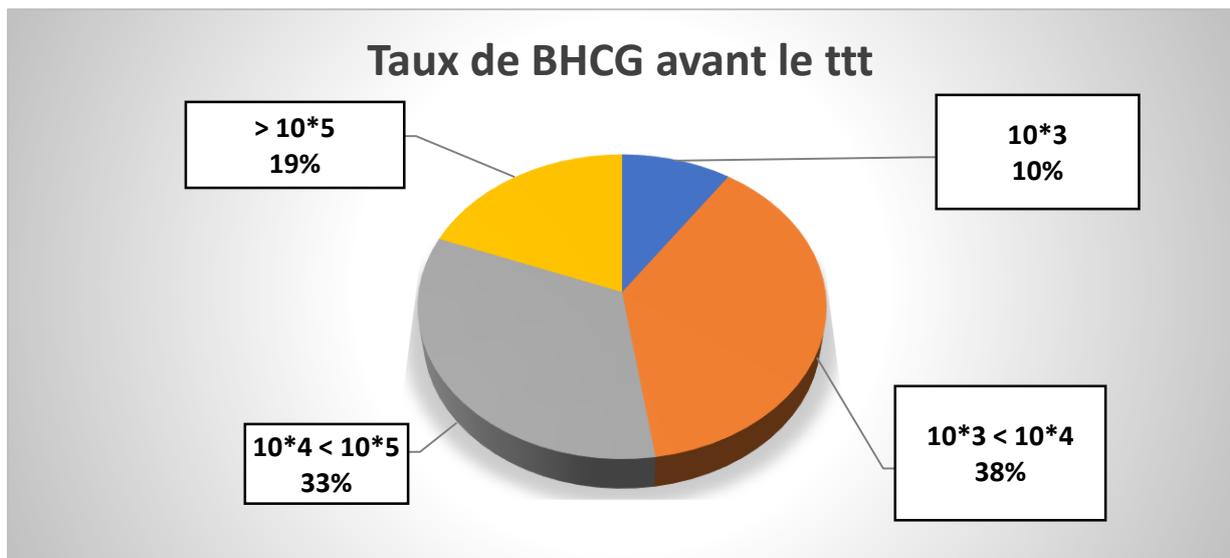


Figure 9 : Répartition des patientes en fonction du taux de β -HCG avant le traitement.

c. Bilan d'extension (locorégional et à distance):

Toutes nos patientes ont bénéficié systématiquement, dans le cadre de bilan d'extension, d'une échographie pelvienne + doppler, radiographie de poumon, TDM cérébro-thoraco-abdomino-pelvienne 27% des patientes ont bénéficié d'une IRM pelvienne.

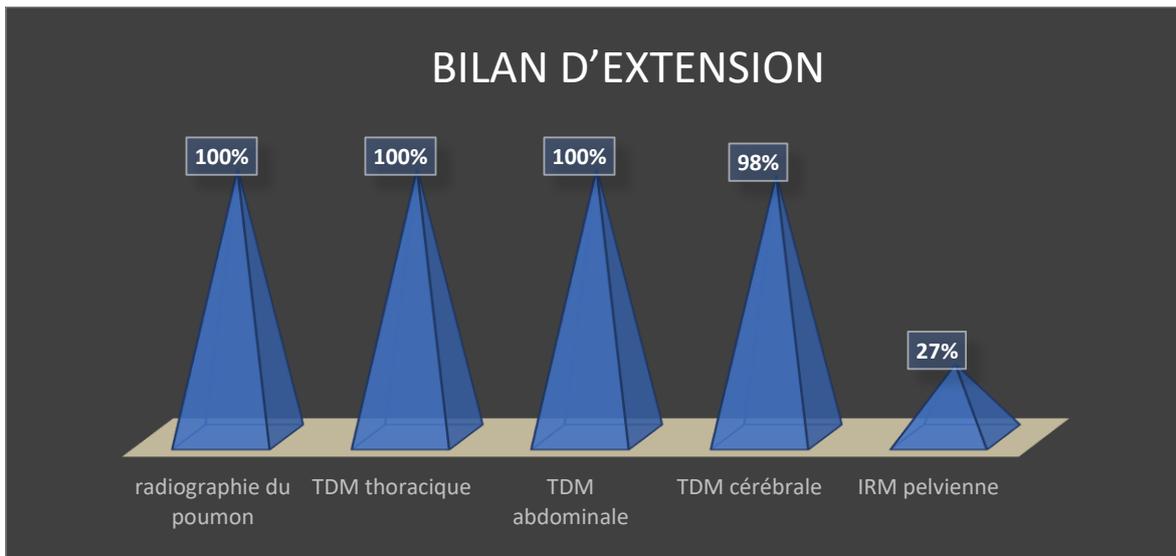
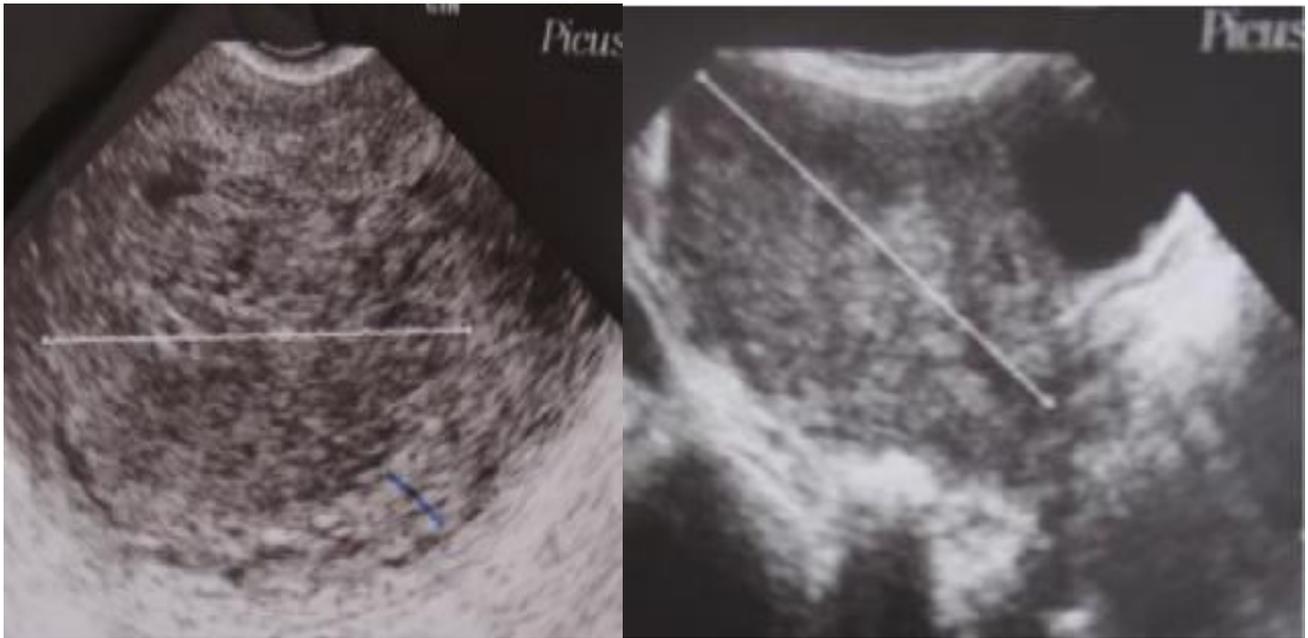


Figure 10 : Répartition des patientes en fonction du bilan d'extension.



**Image 2 et 3: Échographie sus pubienne et endovaginale : utérus augmenté de taille
siège d'un matériel échogène, ayant une limite flou en postérieur évoquant
l'invasion de la paroi postérieure**

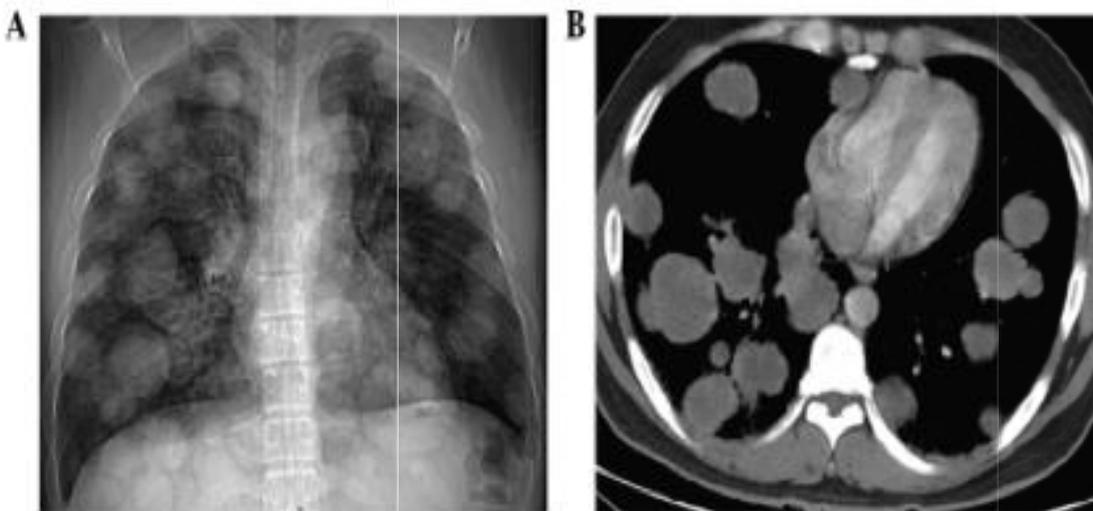


Image 4 : métastases pulmonaires :

A : sur la radiographie pulmonaire : aspect en lâcher de ballon.

B : sur la TDM thoracique : plusieurs lésions parenchymateuses de taille variable, contours irréguliers.

d. Cas métastatiques:

Dans notre série, 19 patientes avaient des métastases, dont le poumon représente le site métastatique le plus marqué par une fréquence de 43%. Une patiente a présenté une métastase vaginale.

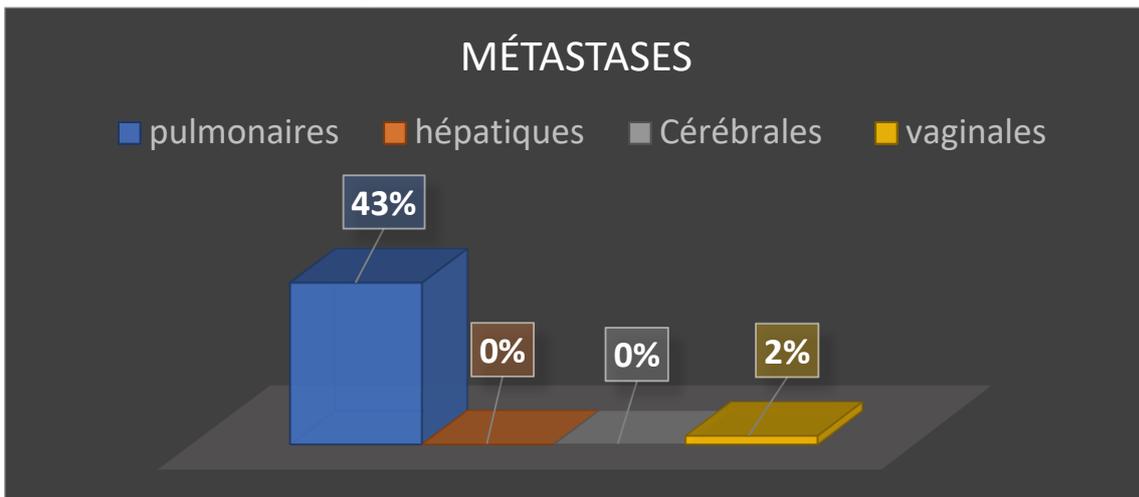


Figure 11 : Répartition des patientes en fonction du site métastatique.

e. Score des patientes:

La majorité de nos patientes étaient de bas risque (score < 6) soit 70%, et dix patientes étaient scorées de haut risque.

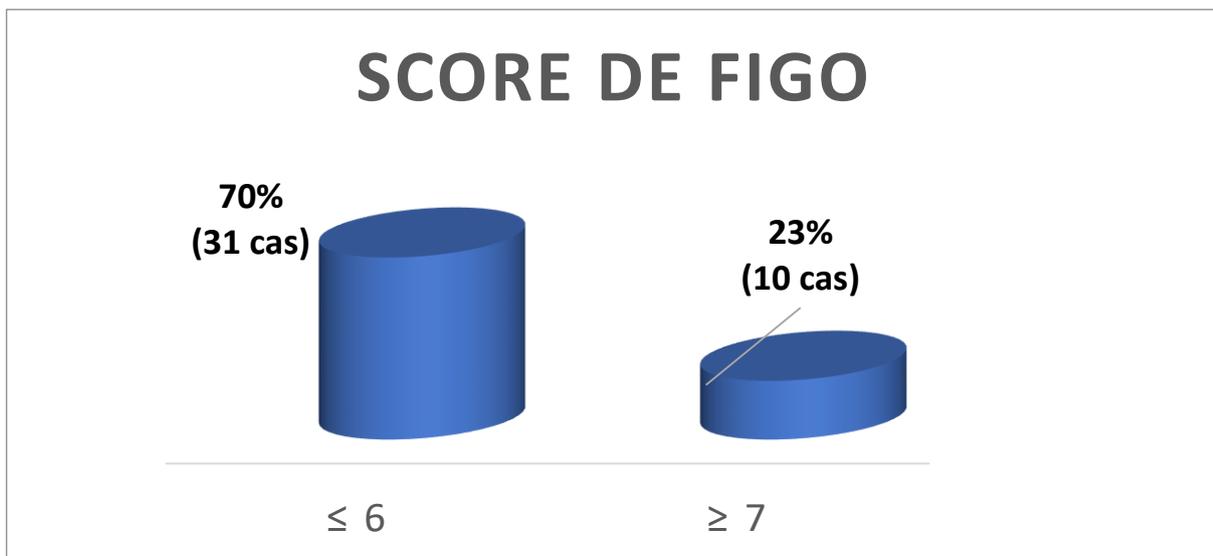


Figure 12 : Répartition des patientes en fonction du score

III. Prise en charge thérapeutique :

1. Modalités

a. Chimiothérapie:

- Toutes nos patientes scorées à faible risque ont bénéficié du même protocole à base d'une mono chimiothérapie faite dans notre service: le méthotrexate (1mg /kg en IM à J1, J3, J5, J7) en alternance avec l'acide folique (à défaut de l'acide folinique) à la dose de 0.1mg/kg/j à j2, j4, J6, j8. Tous les 14 jours jusqu'à négativation des β hCG suivi d'une consolidation par trois cures du même schéma thérapeutique.
- Pour les dix patientes scorées à haut risque, elles ont bénéficié d'une polychimiothérapie faite au service d'oncologie à bas EMA-CO (etoposide, methotrèxate, actinomycineD, cyclophosphamide, vincristine)
- Une patiente a présenté une résistance á la polychimiothérapie d ou la réalisation d'une hystérectomie, puis la surveillance clinico-biologique était bonne.

b. Chirurgie :

L'hystérectomie était réalisée chez 6 patientes :

- A but hémostatique dans trois cas.
- Pour résistance à la chimiothérapie pour un cas.
- Et dans deux cas á but diagnostique généralement chez des patientes de plus de 40 ans pour suspicion de TTG.

c. Embolisation:

4 patientes soit un taux de 9% ont bénéficié d'une embolisation dans un but hémostatique avec une bonne évolution ultérieure.

2. La surveillance sous traitement :

Pour les 44 patientes traitées dans notre service, la surveillance est basée sur :

d. Clinique :

L'anamnèse et l'examen clinique complet sont systématiques à chaque consultation, notamment l'examen abdominal et gynécologique (spéculum+TV), puis l'examen des autres appareils.

e. Biologique :

La surveillance est basée sur les dosages répétés des BHCG sériques, au même laboratoire, au rythme suivant :

- Avant le début de chaque cure de chimiothérapie.
- Puis mensuelle après négativation, pendant 12mois après mono chimiothérapie, et jusqu'à 18mois après poly chimiothérapie.

Pour la majorité de nos patientes ce rythme était respecté. On regroupe ces résultats sur une courbe daté.

On surveille aussi pendant le traitement par :

- NFS pour détecter les neutropénies et les thrombopénies.
- Bilan hépatique à la recherche d'une hépato toxicité.

3. Evolution :

Pour les patientes classées à bas risque, l'évolution était généralement favorable:

- 24 patientes ont bénéficié d'une surveillance complète puis déclarées guéries.
- 7 étaient perdus de vue dont 2 étaient en rémission complète.
- Le nombre de cure était varié entre 4 et 12 avec une moyenne de 7.5 cures, et le délai entre le début de traitement et la négativation de bhcg était aussi varié entre 3 semaines et 7 mois

On note aucune résistance à la monochimiothérapie ainsi qu'aucune récurrence après la guérison

Pour les patientes classées à haut risque :

- Les dix patientes étaient sous EMA-CO
- Une a reçu 5 cures, a présenté une résistance à la polychimiothérapie , bénéficiée d'une hystérectomie, déclarée guérie en fin de surveillance.
- Et une est décédée après une complication à la chimiothérapie type toxidermie grave et neutropénie.
- Donc au total 5 patientes sous polychimiothérapie étaient déclarées guéries.
- Et 4 patientes sont en cours de surveillance avec une évolution clinique et biologique favorable

4. Pronostic maternel :

a. Mortalité:

Un cas de décès a été signalé ce qui donne une fréquence de 2.27% à cause d'une complication a la type toxidermie grave et neutropénie

b. Morbidité:

Tableau 2 : Effets secondaires de la chimiothérapie pour les différents protocoles utilisés

Protocole utilisé	Effets secondaires	Nombre de cas
Méthotrexate	Nausées, vomissements	6
	Mucite buccale	5
	Aphtes génitales	0
	Conjonctivites	0
	Toxidermies	0
	Aménorrhée secondaires	1
	Neutropénie	2
	Anémie	1
	Thrombopénie	0
Actinomycine D	Toxidémie + Mucite +	1
EMA-CO	Thrombopénie+neutropenie	1
	Mucite et toxidermie	2
BEP	Absence	
TP/TE et paclitaxel/adrablastine	absence	



Image 5 : mucite buccale post chimiothérapie.

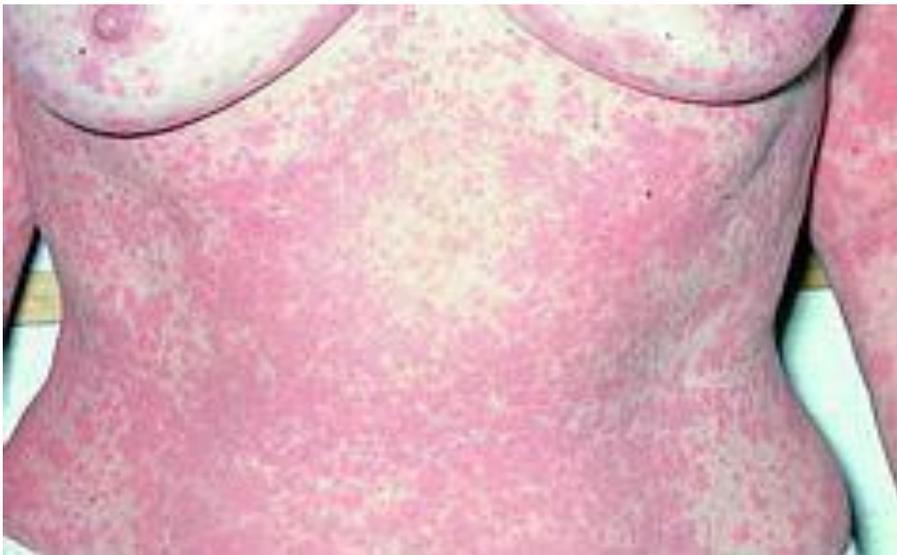


Image 6 : toxidermie post chimiothérapie.

5. Fertilité post TTG :

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

Parmi les 29 cas qui ont été déclarés guéries et qui ont arrêté leur contraception:

- Une patiente primipare est tombée enceinte, 2 ans après la survenue de TTG. Le déroulement de la grossesse était normal , actuellement elle est à terme.
- Une patiente paucipare de 36 ans est tombée enceinte juste à la fin de la surveillance après sa guérison , le déroulement de la grossesse était normale, accouchement par voie basse sans incidents d'un bébé âgé actuellement de 8 mois.
- Une autre patiente qui a un antécédent de trois fausses couches, est tombée enceinte au cours de son suivi pour sa TTG (perdue de vue), le déroulement de cette grossesse s'est marqué par une fausse couche spontanée à 2 mois de grossesse.

DISCUSSION

I. Rappel et définitions

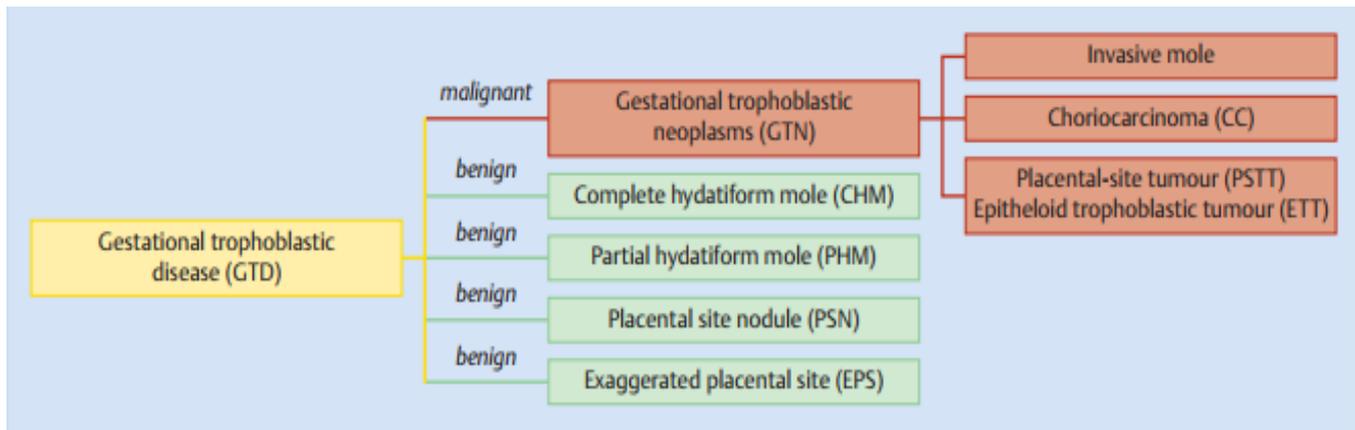
En 1895, Marchand (18) fut le premier à identifier l'entité des TTG en décrivant une tumeur provenant du tissu placentaire trophoblastique ayant des caractéristiques d'invasion et d'envahissement agressifs de l'endomètre. Aussi retrouvait-il que les TTG développent une vascularisation utérine importante lui conférant un pouvoir de progression et de dissémination.

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG), appelées aussi néoplasies trophoblastiques, représentent les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) (8) qui comportent un large spectre de proliférations dérivant du tissu placentaire trophoblastique après une fertilisation anormale (19). Elles constituent une complication rare de la grossesse causée par une différenciation défectueuse du trophoblaste qui ne répond plus aux mécanismes de régulation allant ainsi vers la croissance néoplasique (16).

Le tissu trophoblastique sain envahit l'endomètre et développe une riche vascularisation utérine, générant une intime connexion entre le fœtus et la mère connue sous le nom de « placentation ». Dans les grossesses normales, cette invasion est étroitement contrôlée par plusieurs mécanismes. Cependant, dans la maladie trophoblastique gestationnelle (MTG), les mécanismes de régulation échouent, entraînant des tumeurs très invasives, métastatiques et très vascularisées (16,20).

Les maladies trophoblastiques sont en général bénignes, puisque seul 10-20% des patientes se verront développer une néoplasie trophoblastique (21).

La classification retenue actuellement est celle proposée et modifiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) datant de 2003, différenciant toutes les entités de MTG. Elle repose sur un concept macroscopique mais prend en compte aussi les caractères anatomopathologiques et cytogénétiques.



Les TTG font allusion aux lésions malignes ayant un potentiel d'invasion et de dissémination métastatique (3). Chaque entité pathologique se caractérise par sa particularité clinique, sa morphologie, ainsi que son profil immunohistochimique et cytogénétique (23). Elles comprennent principalement 3 entités histologiques :

1. La môle invasive (MI) :

Elle se définit par la pénétration des vésicules môleaires dans le myomètre et/ou les vaisseaux intramyométriaux.

Sa fréquence est de 15 % des môles hydatiformes. Sa symptomatologie ne présente aucune spécificité par rapport à la môle complète. Du point de vue thérapeutique, l'hystérectomie est de règle dans la majorité des cas. La môle infiltrante peut rompre l'utérus, déborder sur le paramètre, et envahir le péritoine (24,25).

Les métastases à distance sont rares avec des sites préférentiels qui sont les poumons et le vagin (26).

2. Le choriocarcinome (CC)

C'est une tumeur épithéliale maligne du trophoblaste villeux dépourvue de villosités placentaires et de vésicules môleaires. Le choriocarcinome est également une aberration chromosomique, Davis et al. (27) ont signalé la présence de chromatine Y dans les cellules néoplasiques.

Elle peut survenir à tout stade de développement placentaire, généralement au début, parfois même avant l'implantation de l'œuf (28).

Cette tumeur cancéreuse peut survenir dans les suites d'une grossesse molaire(50% des cas), mais aussi après n'importe quel type de grossesse : une fausse couche, une interruption volontaire de grossesse (IVG), une grossesse extra utérine (GEU) ou une grossesse normale(25% des cas) (29-31).

Exceptionnellement, une grossesse normale coexistante permet aux cellules tumorales maternelles de passer dans la circulation fœtale à travers le placenta, essaimant ainsi des métastases chez le fœtus (32).

En ce qui concerne la pathologie, le choriocarcinome est une tumeur nécrotique et hémorragique tranchant nettement sur le myomètre. Sa taille varie de quelques millimètres à plus de 10 cm, pouvant combler entièrement la cavité utérine .Au microscope, il s'agit d'une tumeur souvent dissociée par des plages de nécrose et des raptus hémorragiques (23).

Le diagnostic différentiel consiste à écarter des lésions non trophoblastiques telles que le polype décidual, le sarcome utérin ou le carcinome épidermoïde du col utérin, ceci dans le contexte de métrorragies. Parmi les TTG, le diagnostic différentiel majeur est la tumeur du site d'implantation placentaire. L'étude immunohistochimique permet de typer la tumeur à l'aide des anticorps appropriés (33).

3. La tumeur trophoblastique du site d'implantation (TTSI) et la tumeur trophoblastique épithélioïde :

Les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation (TTSI) et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes (TTE) sont les plus rares des TTG. Elles représentent, en effet, moins de 0,25% des maladies trophoblastiques gestationnelles. Ce sont des proliférations de cellules trophoblastiques intermédiaires qui jouent normalement un rôle lors de l'implantation de la grossesse dans l'utérus maternel (34).

Les TTSI dérivent du trophoblaste intermédiaire de la zone de nidation tandis que les TTE dérivent du trophoblaste intermédiaire membranaire (34). Ces deux types de tumeurs rares bien distinctes présentent des similitudes cliniques, pronostiques et thérapeutiques. Elles surviennent le plus souvent après une grossesse normale menée à terme, même si comme pour les autres TTG leur survenue est possible après tout type de grossesse, aussi bien après une grossesse molaire qu'après une fausse couche, une GEU ou une IVG (35). Les TTSI font préférentiellement suite à une grossesse de génotype féminin (36).

80 à 90% des TTSI présentent une évolution bénigne, 10 à 20 % des cas se comportent comme des tumeurs malignes avec extension abdominopelvienne, vaginale et métastases à distance. Les récives sont possibles après l'hystérectomie et l'évolution vers un choriocarcinome a été rapportée (37).

La mortalité globale est de 20 % (38). Les difficultés diagnostiques, l'absence de paramètres pronostiques tant sur le plan histologique que biologique, le taux plasmatique de la fraction β hCG étant très variable, ne permettent pas, dans les conditions actuelles, de codifier une stratégie thérapeutique. La résection de la tumeur avec reconstruction utérine chez la femme jeune, l'hystérectomie totale avec conservation ovarienne ou la polychimiothérapie postopératoire restent les options

thérapeutiques (38-40).

Les métrorragies représentent le signe clinique révélateur dans la plupart des cas. Lors du diagnostic, les taux sériques anormaux de β hCG sont fréquents. Mais ils restent inférieurs à ceux associés aux choriocarcinomes (2500 IU/ml) (41,42).

Les TTE peuvent être asymptomatiques ou se manifestent par une maladie extra-utérine. Elles ont un mauvais pronostic, et une chimio résistance, même avec une polychimiothérapie (43).

II. Épidémiologie :

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

L'incidence des TTG est difficile à caractériser; ceci est expliqué principalement par la rareté de cette pathologie induisant son sous diagnostic (1), par les biais de recrutement, et par l'inexistence de base de données centralisée (5,31,44).

1. Fréquence

On note une décroissance des taux de MTG partout dans le monde dans les 3 dernières décennies attribuée partiellement au développement socioéconomique et aux changements nutritionnels (16,31,45-47).

Selon les études, la fréquence est estimée en fonction du nombre d'accouchements, du nombre de grossesses, de naissances vivantes ou même d'avortements, menant à une grande disparité.

En effet, au milieu rural de nombreux accouchements normaux se déroulent à domicile et seules les grossesses pathologiques sont hospitalisées. Inversement, il existe une sous-estimation dans les séries qui excluent les avortements spontanés. En l'absence d'examen systématique des produits d'avortement, la fréquence de la pathologie trophoblastique est diminuée(1).

Selon les données de la littérature, l'incidence des MTG est maximale en Asie du sud-est (Chine et Indonésie) à raison de 1 / 240 accouchements (48). Une étude anglaise a notamment rapportée une fréquence des MTG estimée à 1/387 dans la race asiatique immigrante en Angleterre versus 1/752 naissances vivantes pour les natifs (6) ; tandis que cette incidence est estimée être moyenne en Amérique du sud (Mexique et Brésil) à raison de 1 / 500 à 1000 accouchements, et minime aux Etats unis (49) et en Europe à raison de 1 / 2500 accouchements (1).

En Afrique, l'incidence varie également de manière importante entre les pays ; au CHU de Tunis, l'incidence a été évaluée récemment à 1 /918 accouchements (50) , à 1/660 accouchements au Sénégal(51) et variant entre 1/265 et 1/141 accouchements au Mali(52,53).

Au Maroc, l'étude a été réalisée dans les 4 CHU du royaume révélant à Rabat ,par une étude récente en 2012, une fréquence à 1/300 accouchements(54), à Casablanca en 2015 une fréquence à 1/178 accouchements, à Fès en 2012 à 1/170 accouchements (55) et 1/1600 grossesses (56).

Tableau 3: incidence des MTG dans différents pays

Pays de l'étude	Incidence	Années	Références
China	1/240	2005	Shi et al. (48)
Indonésie	1/85	1997	Zalel et Dgani., (57)
USA	2.06/1000	2006	Drake et al.,(49)
Japon	2/1000	2007	Matsui et al.,(58)
France	1/1000	2007	Golfier et al., (2)
Angleterre (UK)	1/591	2010	Savage et al., (59)
Iran	7/1000	2014	Almasi et al., (33)
Pakistan	28/1000	2009	Nizam et al., (34)
Suède	1/1580	2011	Salehi et al., (62)
Tunisie	1/918	2008	Mourali et al., (63)
Niger	1/184	2009	Audu et al., (64)

2. Facteurs de risque.

Les facteurs de risque identifiés des TTG sont l'âge maternel inférieur à 20 ans ou supérieur à 40 ans. Un antécédent de grossesse molaire représente un risque de récurrence de 1%, et de 25% si plus d'un antécédent de grossesse molaire [33]. La MH augmente le risque de choriocarcinome avec un risque relatif de 2500 après MH par rapport à une grossesse normale. Il existe 10 à 20% de TTG après évacuation d'une MHC, contre seulement 0,5% après une MHP [87]. Après une grossesse molaire, le délai moyen de survenue d'une TTG est de six mois. Le groupe sanguin de la patiente serait également un facteur de risque [88].

a. Age maternel.

Dans notre série, On note une prédominance dans la tranche d'âge entre 20 et 29 ans avec une fréquence de 39% ce qui correspond à l'âge de l'activité génitale . Une mise au point épidémiologique [89] à partir d'une analyse de 18 études Internationales incrimine l'âge maternel avancé comme facteur de risque majeur de TTG. Le risque relatif se multiplie par 7.8 après 40 ans, ceci peut être expliqué par des facteurs génétiques, notamment par vieillissement de l'ovocyte, par déficit en carotène et en vitamine A, qui favorisent les anomalies de fécondation et par une moindre réaction immunologique maternelle [89].

Contrairement à notre étude où 25% des patientes étaient âgées de plus de 40 ans.

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

b. Age paternel.

Ce facteur n'a pu être déterminé dans notre étude. Dans la littérature l'incrimination de l'âge paternel comme facteur de risque reste controversé. Si pour la plupart des études, l'âge paternel ne semble pas avoir d'influence, Parazzini et al trouvaient une incidence élevée chez les hommes de plus de 45ans [90].

c. Niveau socioéconomique.

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

d. Antécédents gynéco-obstétricaux.

◆ Gestité-Parité.

Notre série est prédominée par les pauci gestes soit 61% de la population. La répartition en fonction de la parité montre une fréquence chez les femmes ayant une parité entre 2 et 4 aussi que soit 39%. Ce résultat nous interpelle sur les données de la littérature qui rapportent presque constamment l'augmentation du risque de grossesse molaire avec la gestité et la parité.

◆ Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale.

Dans notre série, nous avons relevé comme antécédents :32% des cas ont un antécédent d'avortement, et chez deux cas un antécédent de mole hydatiforme.

Cependant, il n'y avait pas d'étude systématique de tous les produits d'expulsion antérieurs. Actuellement il est communément admis que, l'existence d'une môle dans les antécédents multiplie par 10 le risque de récurrence de mole, et que deux antécédents de mole augmentent le risque de 15 à 28% [31]. Un antécédent d'avortement multiplie par trois le risque de mole hydatiforme mais ce facteur est

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

e. La grossesse causale.

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

Tableau 4 : Grossesses causales de TTG selon la littérature

Région	ATCD de môle hydatiforme	ATCD d'avortement	ATCD d'accouchement à terme	ATCD de GEU	Grossesse causale inconnue
France (2)	79%	11%	8.5%	1%	0.5%
Norvège (114)	75%	14%	17%	-	-
Notre série	73%	23%	5%	0%	0%

f. Antécédent familial de maladies trophoblastiques gestationnelles(MTG):

Des études menées particulièrement par les équipes de Slim et Deveault (99,100) ont montré que les maladies trophoblastiques à caractère familial, bien souvent d'étiologie bi- parentale, résultaient d'une déficience maternelle du gène NLRP7 dans 70% des cas et à des mutations du gène KHDC3L dans 5% des cas, impliqués dans les processus inflammatoires (100,101). L'incidence de mutations ou de variantes de ces gènes n'a pour l'instant pas été documentée..

III. Diagnostic positif

1. Clinique :

a. Circonstances de découverte :

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) peuvent être observées après n'importe quelle grossesse. Habituellement, le diagnostic de tumeur trophoblastique est posé lors de la surveillance des hCG après évacuation d'une MH. En effet, dans 60% des cas, les tumeurs trophoblastiques gestationnelles surviennent après une môle qu'elle soit complète ou partielle. Le diagnostic positif de TTG est retenu sur l'évolution anormale des hCG totales sériques. De façon plus rare, la tumeur trophoblastique gestationnelle est révélée à distance d'un avortement spontané ou après une IVG par des métrorragies persistantes et inexplicables. L'échographie pelvienne et un dosage d'hCG sérique permettent d'en établir le diagnostic (environ 30% selon FIGO 2006). Très occasionnellement, le diagnostic est suspecté chez une patiente présentant des métrorragies inexplicables dans les semaines ou les mois suivant un accouchement normal ou une grossesse ectopique (environ 10% selon la FIGO 2006). Le diagnostic peut également être suspecté lors d'une consultation en urgence pour détresse respiratoire. A cette occasion, des métastases pulmonaires peuvent être découvertes. La recherche étiologique de telles métastases chez une patiente saignant de façon anormale dans les suites d'un accouchement normal doit alors guider le praticien vers un dosage d'hCG, souvent retrouvé à plus d'un million d'UI/L. Enfin, dans une étude publiée en 1985, Xu évoque la possibilité de réaliser un dosage d'hCG à toute patiente en âge de procréer, présentant une tumeur d'apparence maligne pulmonaire, rénale, hépatique ou cérébrale afin d'éliminer une métastase de tumeur trophoblastique (Xu et al., 1985).

Dans notre série, les circonstances de diagnostic les plus fréquentes des TTG étaient représentées par les perturbations du taux de β hCG sériques au cours du suivi post molaire chez la majorité de nos patientes (77% des cas) et/ou par l'apparition de métrorragies inexpliquées chez 18% des cas.

En aucun cas le diagnostic a été révélé par métastases.

Ces circonstances se retrouvent aussi en Europe et en Amérique du nord, les formes asymptomatiques prédominent car le diagnostic est posé précocement sur l'évolution biologique perturbée [32]

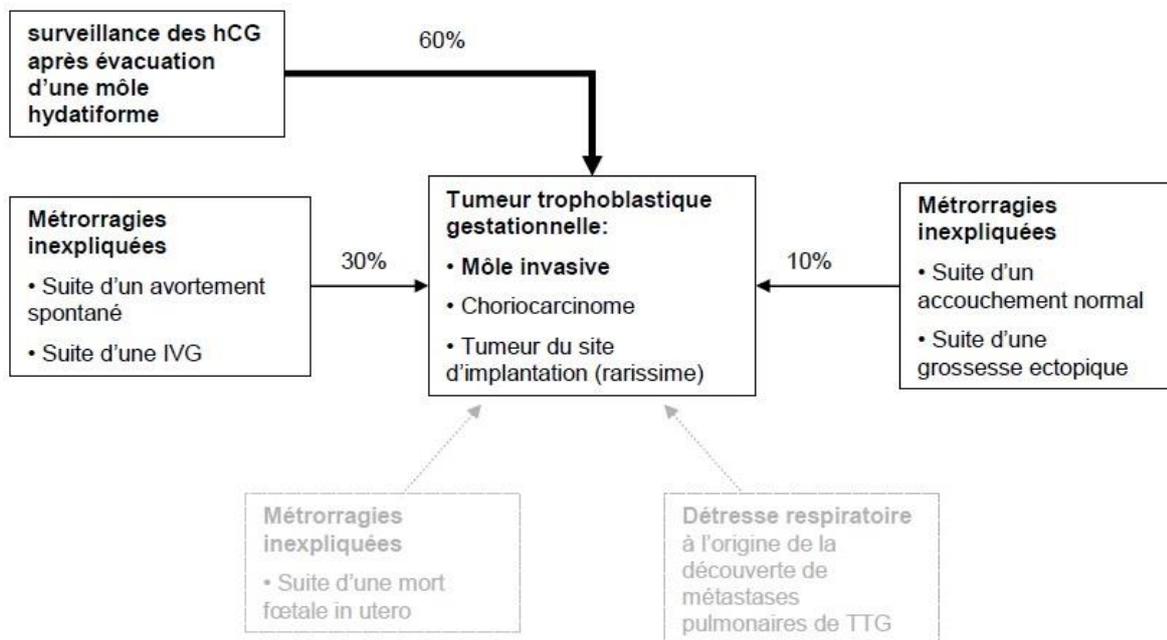


Figure 13 : Circonstances de diagnostic d'une TTG (119)

b. Délai entre grossesse causale et diagnostic de TTG :

La majorité de nos patientes (68% équivalant à 30 patientes) présente un délai 1-2 mois entre la grossesse causale et le diagnostic de la TTG.

Dans la littérature, le délai moyen retrouvé est de six mois (2,51), nous positionnant ainsi en parallèle aux études menées dans le monde.

Tableau 5 : Délais entre la grossesse causale et le diagnostic de la TTG selon les pays

Région	Délai le plus fréquent entre grossesse
Sénégal (51)	7 mois
Mali (120)	6 mois
Norvège (114)	4 mois
Chine (21)	6 mois
France (2)	6 mois
Notre série	2 mois

Cette convergence, justifie une surveillance intensive des patientes ayant eu un épisode molaire par les β HCG.

Le risque de TTG étant beaucoup plus faible au-delà de 12 mois (2).

2. Radiologie :

a. Le diagnostic échographique

Plusieurs articles ont été publiés sur le sujet dans les années 1990 lors de la commercialisation des sondes d'échographie endovaginale. Les recommandations existantes soulignent l'intérêt de l'échographie mais nous n'avons retrouvé que peu de description utilisant des appareils échographiques récents. Le diagnostic de TTG semble facile (Jauniaux and Nicolaidis, 1997). Mangili décrit avec l'échographie endovaginale des zones hypoéchogènes et nodules intramyométriaux (Mangili et al., 1993). Jauniaux montre les mêmes 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) (Jauniaux and Nicolaidis, 1997). Les images de môle invasive sont en général diffuses et hétérogènes et contiennent souvent des images kystiques (Jauniaux, 1998). L'échographie abdominale peut détecter un envahissement utérin massif (Jauniaux, 1998). L'échographie endovaginale est plus performante que l'échographie abdominale pour détecter l'invasion myométriale (Mangili et al., 1993;

Flam, 1994 ; Chan et al., 1996; Zanetta et al., 1996; Jauniaux, 1998;).La taille initiale de la tumeur utérine mesurée par échographie est un facteur pronostique : elle fait partie du score de l'OMS et Nevin retrouve ce facteur comme prédictif de l'échec au MTX (Nevin et al., 2000). Ce paramètre est inclus dans le score FIGO sous la forme de « taille de la plus grosse localisation, utérus compris » (FIGO, 2002; FIGO and IGCS, 2006).

b. Le doppler

A l'échographie morphologique avec différentes intensités de gris, le doppler couleur ajoute deux types d'avantages:

- ❖ Une cartographie vasculaire qualitative
- ❖ Une évaluation hémodynamique quantitative des flux circulants.

Le doppler couleur permet la localisation plus facile des vaisseaux, donnant l'accès à la quantification de la vascularisation de l'utérus et à la mesure d'index vasculaire. Au sein des vaisseaux, les vitesses du flux peuvent être mesurées grâce au doppler pulsé. Le doppler énergie (ou power doppler) est quant à lui d'utilisation récente. Il permet de visualiser une partie de la micro vascularisation des organes. Le développement des tumeurs malignes dépend de la présence de vaisseaux anormaux ou néoangiogénèse. Il existe par ailleurs de nombreux shunts artérioveineux (Jauniaux, 1998). Les néovaisseaux tumoraux possèdent des particularités qui les différencient d'une vascularisation normale. Ils sont constitués d'une média pauvre en fibres musculaires lisses. Ils sont dilatés, sacculaires et tortueux (Flam, 1994). Une néovascularisation a été retrouvée dans les TTG avec augmentation du nombre des vaisseaux (subjective, semi-quantitative ou quantitative) ainsi qu'une augmentation du flux vasculaire avec diminution des résistances.L'analyse peut porter sur les vaisseaux intratumoraux ou sur les artères utérines. Une hyper vascularisation de

certaines zones échographiquement hétérogènes du myomètre contribue à la localisation et au diagnostic de môle invasive (Flam, 1994). Plusieurs études ont analysé l'apport du doppler pour le diagnostic et le suivi des maladies trophoblastiques mais les séries comportent peu de patientes et il est difficile de quantifier le bénéfice du doppler à ce stade (Jauniaux, 1998) (Flam, 1994).

c. L'hystérographie

Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude chinoise qui publie une série de 194 hystérographies réalisées entre 1963 et 1988. Les signes retrouvés sont une image d'addition dans la cavité, une infiltration du produit de contraste dans le myomètre et une extravasation de celui-ci dans les veines utérines. Les auteurs concluent que l'hystérographie montre de meilleures images que l'artériographie (Yang et al., 1990).

d. L'hystérocopie

Une seule publication (Lindholm et al., 1997) montre l'intérêt de l'hystérocopie lorsque l'échographie est négative et le taux d'hCG douteux. Elle permet alors d'effectuer une biopsie et trois fois sur quatre de faire le diagnostic de choriocarcinome. Néanmoins, les auteurs n'ont pas utilisé de doppler énergie et leur performance échographique était faible. De plus, la biopsie même sous couvert d'un contrôle de la coagulation, risque de provoquer une hémorragie. Le diagnostic histologique n'a pas besoin d'être démontré pour établir le stade de la tumeur et démarrer la chimiothérapie.

e. L'artériographie

Deux études asiatiques (Chan et al., 1995 ; Xiang et al., 1998) ont comparé l'échographie doppler et l'artériographie. Les auteurs ont retrouvé des résultats similaires pour les deux techniques décelant les mêmes tumeurs et subissant les mêmes échecs. Seule une localisation au niveau du paramètre avait pu être suspectée

par l'artériographie sans image échographique. Mais compte tenu de son caractère invasif (irradiation, produit de contraste, ponction artérielle et risques inhérents aux manoeuvres endoluminales) cet examen n'est pas recommandé pour cette indication.

f. Le scanner

Plusieurs publications ont étudié les performances du scanner et comme pour les autres affections pelviennes, l'IRM semble supérieure. En 1992 Takeuchi a comparé l'IRM et le scanner pour la détection de lésions intramurales de mole invasive et de choriocarcinome (Takeuchi et al., 1992). Les résultats observés sont en faveur de l'IRM avec respectivement 83% et 50% de détection. Les images décrites correspondent à une zone hypodense, ne prenant pas le contraste, entourées d'une zone prenant largement le contraste. Elles mettent aussi en évidence des nodules avec l'aspect de villosités intramyométriales (Miyasaka et al., 1985).

g. L'IRM

L'IRM est encore peu évaluée dans le diagnostic des môles et des TTG, mais il semble qu'elle mette bien en évidence la rétention intracavitaire avec identification des différents composants hétérogènes et hypervascularisés. Une étude publiée en 1993 montrait que si l'IRM détectait bien les anomalies de l'endomètre et de la môle, elle n'identifiait les atteintes myométriales que chez 65% des patientes ayant un taux d'hCG de plus de 500 UI/L. (Barton et al., 1993) . L'atteinte du myomètre et de la jonction endomètre–myomètre est visible mais pas toujours synonyme de tumeur gestationnelle (Ha et al., 1995 ; Kohorn et al., 1998 ; Noonan et al., 2003 ; Preidler et al., 1996). La disparition de la zone de jonction semble un bon signe mais inconstant : elle a été observée dans 59 à 100% des cas ou focalement dans l'étude de Preider et al. (Preidler et al., 1996). Dans une revue de la littérature de 1998 (Kohorn et al., 1998), la sensibilité de la méthode pour détecter les maladies trophoblastiques

résiduelles était de 70%. Il semble qu'un seuil d'hCG à 700 UI/L soit la limite en dessous de laquelle il est possible de ne pas identifier une lésion (Kohorn et al., 1998).

L'auteur conclut que l'IRM doit toujours être interprétée en fonction du taux d'hCG. Dans une série de 10 cas Ha et al. (Ha et al., 1995) lui accordent une bonne sensibilité pour différencier le choriocarcinome de la môle invasive. En T1 comme en T2, le nodule au contour bien défini, peu vascularisé mais l'aspect nécrotique et hémorragique est en faveur du choriocarcinome. A l'inverse, les contours flous, l'hypervascularisation, l'aspect pseudo molaire et à densité renforcée est en faveur de la môle invasive. Certains auteurs n'ont pas mis en évidence de différence entre les types histologiques ni de lien avec les taux d'hCG notamment dans le suivi post-thérapeutique où la disparition des anomalies visibles sur les images IRM semble précéder la négativation des taux d'hCG (Preidler et al., 1996). Enfin l'IRM de la môle hydatiforme bénigne doit rester anecdotique : son seul intérêt serait de différencier une môle invasive d'une môle incomplètement évacuée en détectant l'absence d'infiltration du myomètre (Powell et al., 1986). Un article de 2006 résume la place de chaque type d'imagerie dans les maladies trophoblastiques (Allen et al., 2006). 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] (HAS 2005). L'IRM associée à l'injection de gadolinium permet d'apprécier la vascularisation des tumeurs et notamment l'aspect nécrotique avasculaire médian des choriocarcinomes (Ha et al., 1995). La dilatation des artères utérines et des vaisseaux des paramètres semble être un signe constant (Preidler et al., 1996). L'IRM permet aussi la localisation précise de

la tumeur, comme les rares cas de choriocarcinomes cervicaux (Yahata et al., 1997).

Recommandations :Devant une suspicion de TTG, il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur (grade C). L'IRM pelvienne est recommandée pour évaluer l'extension locorégionale de la TTG (grade B).

3. Biologie :

Le dosage de l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) sérique, tout au long de la maladie, est considéré comme le marqueur essentiel pour le diagnostic, le pronostic, le choix thérapeutique et le suivi du traitement. Il permet de déceler de manière fiable toute activité trophoblastique persistante y compris la présence de kystes lutéiniques, la concentration d'hCG totale devant être inférieure à 4 mUI/L (133).

Cependant, une concentration élevée peut être rencontrée même en cas de grossesse normale notamment vers la fin du 1er trimestre et au 2e trimestre. Chez les femmes enceintes sans facteurs de risque particuliers, l'existence de ces concentrations ne constitue pas un facteur de risque avéré [6]. Au contraire, cette concentration peut être normale devant d'authentiques cas de MTG. Ceci souligne la nécessité d'une collaboration étroite clinico- biologique concourant à l'établissement du diagnostic.

Les critères diagnostiques de TTG établis sur la surveillance des β HCG au décours d'une grossesse molaire sont annexés dans les recommandations

Dans notre série, le dosage de β HCG systématiquement fait était à l'origine du diagnostic de la majorité de nos patientes (77%)avec une prédominance de l'intervalle $10^3 - <10^4$

4. Etude anatomopathologique :

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles peuvent être subdivisées en deux catégories du point de vue histologique : les lésions avec villosités placentaires (môle invasive) et les lésions sans villosités placentaires (choriocarcinome, tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (TTPI) et tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE))

a. Môle invasive :

❖ Macroscopie :

A l'œil nu, la môle infiltrante est une masse hémorragique enchâssée dans la paroi utérine (figure n°14)

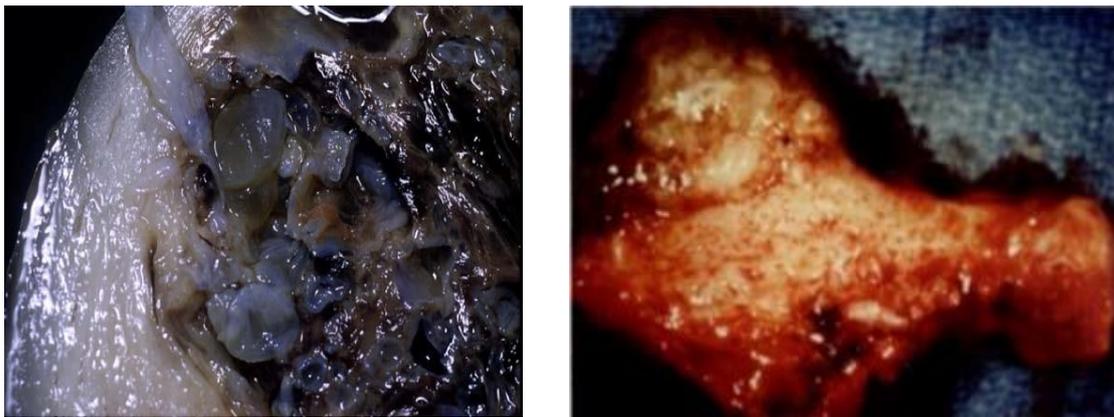


Figure 14 :Pièces chirurgicales de môles invasives mettant en évidence l'invasion myométriale (134)

❖ Microscopie :

En microscopie optique, la masse tumorale comporte des vésicules molaïres infiltrant le myomètre. La prolifération trophoblastique des vésicules est de règle. Quelques vésicules peuvent pénétrer dans le plexus veineux utérin

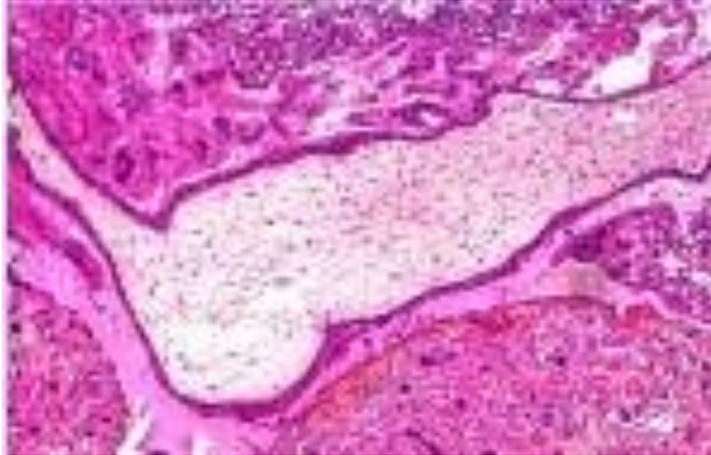


Figure 15 : Môle invasive avec infiltration du myomètre par des villosités molaïres, et dans la lumière des vaisseaux (135).

❖ Éléments d'orientation en matière d'étude anatomopathologique :

Le diagnostic est porté sur pièce d'hystérectomie, suite à des métrorragies persistantes au décours d'une môle. Les villosités molaïres envahissent le myomètre, sans susciter de stroma-réaction tumorale, mais avec d'abondantes plages de nécrose et d'hémorragie. Des emboles sont souvent observés. Une extension aux organes adjacents est possible, ainsi que des métastases à distance.

❖ Diagnostic différentiel

Parfois, le trophoblaste est très largement majoritaire, sous forme d'amas infiltrants de cytotrophoblaste et de syncytiotrophoblaste atypique. Dans ces cas, la recherche de villosités sur des coupes sériées ou des prélèvements multiples est importante, afin de ne pas porter à tort le diagnostic de choriocarcinome.

b. Choriocarcinome:

❖ Macroscopie

Il s'agit en général d'un nodule bien limité intra myométrial, massivement hémorragique et nécrotique en son centre, avec un fin liseré de tissu vivace situé en périphérie, à l'interface avec le myomètre et qu'il faut soigneusement échantillonner

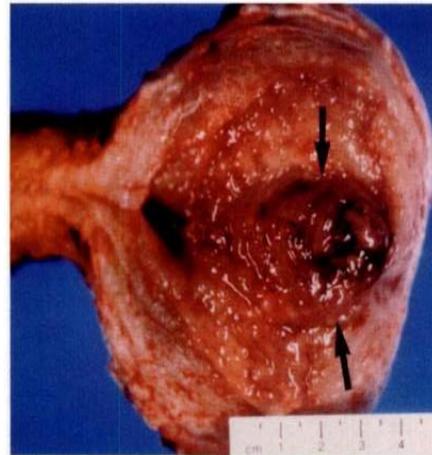


Figure 16 : Pièces d'hystérectomie mettant en évidence un aspect post-mortem et un 2^{ème} aspect hémorragique du choriocarcinome (134)

❖ Microscopie

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

fréquemment observés. Il n'existe pas de villosité placentaire associée à cette prolifération (135).

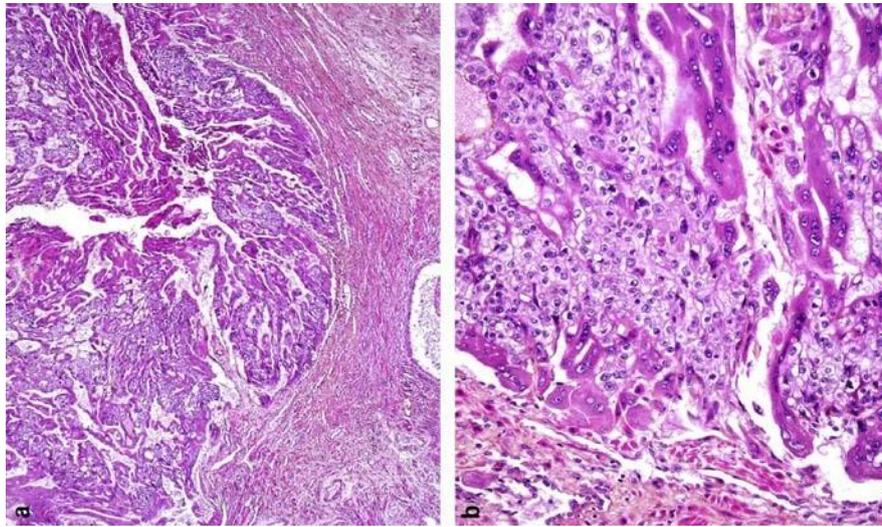


Figure 17 : Choriocarcinome. Prolifération biphasique sans villosité placentaire infiltrant le myomètre (a : HES \times 20), composée de cellules mononucléées entourées de cellules syncytiotrophoblastiques (b : HES \times 200) (135)

c. Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire(TTSI):

Initialement individualisée en 1895 par Marchand sous le terme de «chorioépithéliome atypique », elle a été «redécouverte» par Kurman et al., sous le vocable de «pseudo-tumeur trophoblastique bénigne » (136). Cependant, dès 1981, Scully et Young ont démontré le potentiel malin et métastatique de cette tumeur qui a été renommée «tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (TTSI) » (137).

❖ **Macroscopie**

La tumeur a un développement exophytique bourgeonnant dans la cavité utérine et endophytique infiltrant l'épaisseur du myomètre. Elle peut s'étendre au col, ou envahir la séreuse, les annexes ou les ligaments ronds. Elle est plus ou moins bien limitée, de couleur beige, avec foyers d'hémorragie et de nécrose (9).

❖ Microscopie

Le diagnostic, aisé sur la pièce d'hystérectomie, peut être problématique sur un matériel de curetage. La tumeur est composée de cellules trophoblastiques intermédiaires, infiltrant en cordons, éléments isolés ou petits amas. Il s'agit de cellules polygonales à cytoplasme abondant, éosinophile ou clair, à noyau modérément atypique et fortement nucléolé. Quelques cellules bi- ou multinucléées peuvent être observées, ainsi que de très rares syncytiotrophoblastes. L'index mitotique est variable allant de moins de 1 mitose à 30 mitoses pour 10 champs au fort grossissement. Les cellules ont la capacité de disséquer les faisceaux musculaires lisses du myomètre, sans engendrer de stroma-réaction, ni de destruction tissulaire. De même, elles infiltrent la paroi des vaisseaux, qui est le siège de nécrose fibrinoïde avec des cellules trophoblastiques flottant dans la lumière vasculaire. Ce mode d'infiltration est la signature des TTSl et permet de porter le diagnostic (9) (Figure n°18).

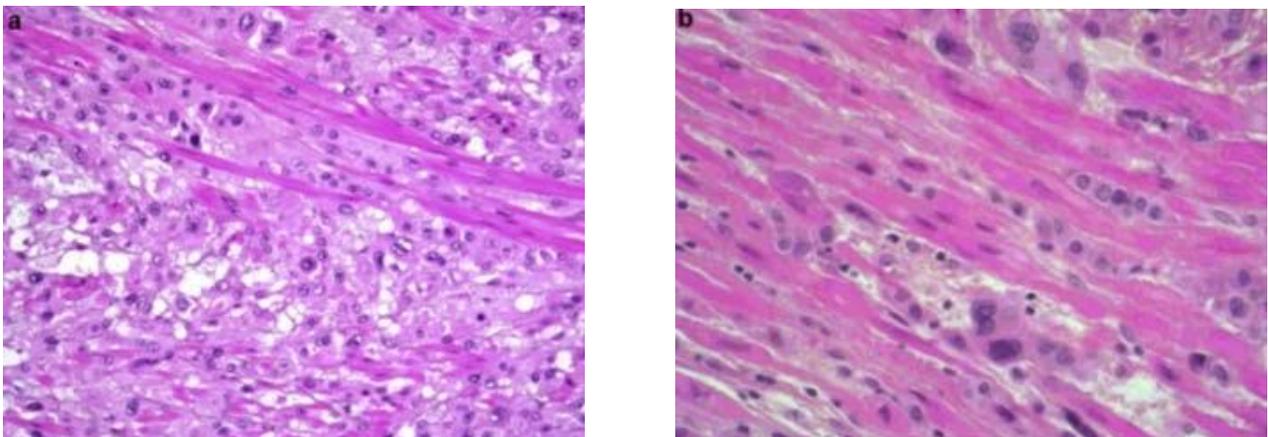


Figure 18 : Lésions trophoblastiques de la zone de nidation. Tumeur trophoblastique du site d'implantation (a : HES \times 200) composée de cellules polygonales à cytoplasme éosinophile ou clarifié dotées d'un noyau central et atypique, qui infiltrent le myomètre sous forme d'amas, dissociant les faisceaux musculaires lisses sans engendrer de stroma-réaction desmoplastique. Réaction exagérée du site d'implantation (b : HES \times 400) avec des cellules trophoblastiques intermédiaires atypiques infiltrant le myomètre de façon individuelle sans formation d'amas (135).

d. Tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE):

La TTE représente la tumeur trophoblastique la plus rare. Elle a été initialement rapportée en 1989 par Mazur, qui décrit des «choriocarcinomes atypiques» ayant subi des modifications morphologiques après chimiothérapie. Elle a été par la suite individualisée en 1998 par Shih et Kurman, qui l'ont nommée epithelioid trophoblastic tumor (ETT) et ont publié la plus grande série comportant 14 cas (138).

❖ Macroscopie

Il s'agit d'une tumeur de localisation utérine souvent basse, isthmique ou cervicale. La taille varie de 0,5 à 8 cm. La lésion forme un nodule infiltrant profondément le myomètre et le col, à la fois kystique et solide, brun-beige avec foyers d'hémorragie et de nécrose.

❖ Microscopie

Il s'agit d'une prolifération de cellules régulières et monomorphes, petites à moyennes, à cytoplasme éosinophile ou parfois clarifié, à limite cytoplasmique nette et à noyau arrondi, dépourvu de nucléole et peu atypique. Les cellules sont plus petites que celles d'une PSTT. L'index mitotique varie de 0 à 9 mitoses par 10 champs au fort grossissement. Les cellules forment des travées et cordons entourés d'un stroma fibro-hyalin. Des amas de taille variable centrés par un matériel nécrotique éosinophile sont également observés. La nécrose est souvent extensive, séparant les cellules vivaces en îlots centrés par un vaisseau, donnant à l'ensemble une architecture en « carte géographique ». Les cellules entourent les vaisseaux sans envahir leur paroi et leur lumière (Fig. 5). Les cellules tumorales infiltrent l'épithélium cervical de surface, sous la forme de deux à trois couches de cellules stratifiées, remplaçant les cellules cervicales normales. Dans certains cas, une tumeur de type TTSI ou choriocarcinome est associée à une TTE.

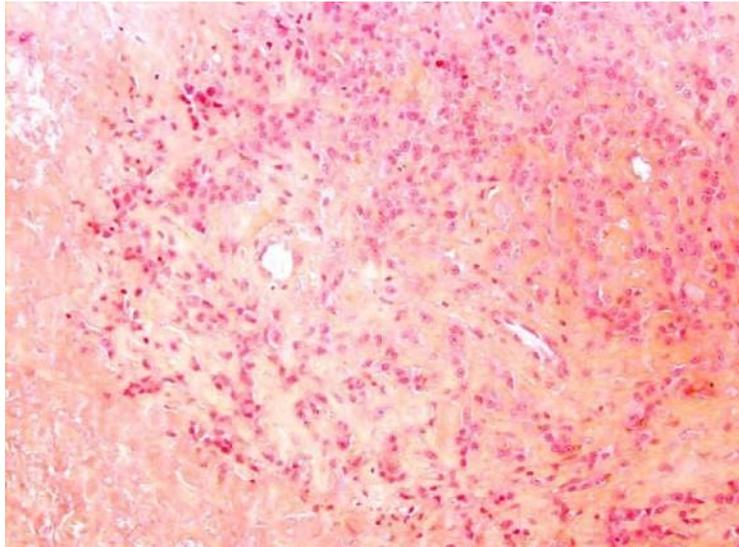


Figure 19 : Tumeur trophoblastique épithélioïde (HES × 200). Prolifération de cellules trophoblastiques intermédiaires monomorphes de plus petite taille que celles de la tumeur trophoblastique du site d'implantation disposées de façon concentrique autour d'un vaisseau, associée à une nécrose importante (135).

5. Les critères diagnostiques :

Les critères diagnostiques proposés en 2000 par le FIGO Oncology Committee (FIGO, 2002) reposent sur un consensus d'experts. Le diagnostic de TTG post-molaire est porté sur l'un des critères suivants :

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

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

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

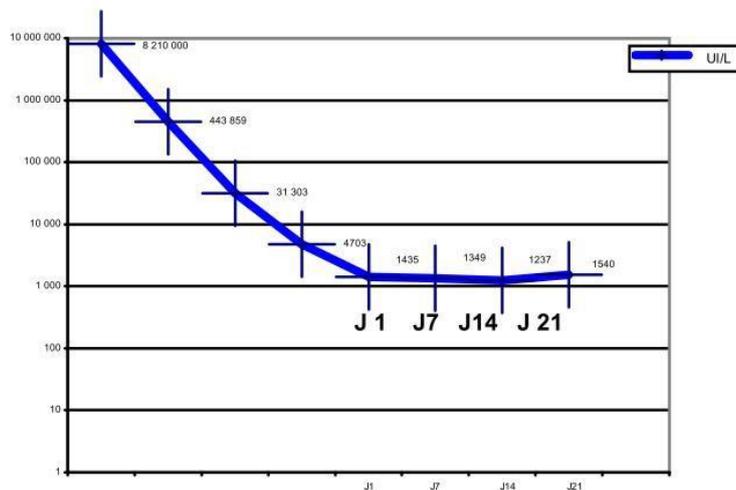


Figure 20. Critère minimal de stagnation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle [128]

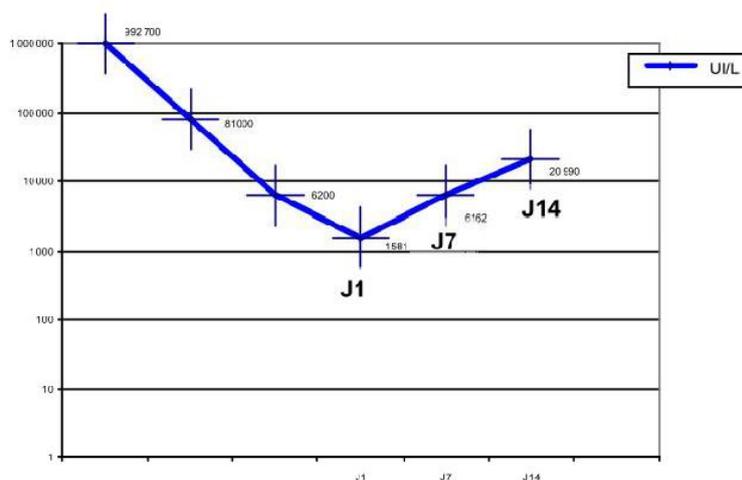


Figure 21. Critère minimal d'augmentation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle [128]

IV. Bilan d'extension :

1. L'examen clinique

L'American College (ACOG, 2004), le Collège Canadien (SGOC et al., 2002), la Fédération Internationale des Gynéco-obstétriciens (Kohorn et al., 2000) (FIGO and IGCS, 2006) et le Royal College (RCOG, 2004 2006) recommandent l'examen clinique systématique et orienté. Il semble judicieux de ne pas oublier de rechercher les métastases vaginales, seconde localisation métastatique en fréquence. Un examen au spéculum suffit dans la plupart des cas pour en faire le diagnostic même en l'absence de saignement. La biopsie d'une localisation vaginale doit dans toute la mesure du possible être évitée en raison d'un risque d'hémorragie grave (Hammond et al., 1980). Vadar a publié une étude rétrospective sur 12 patientes avec des métastases vaginales sur un total de 75 patientes présentant une TTG (Vardar et al., 2000). La présence de métastases vaginales à l'examen clinique, confirmées par la biopsie, serait un facteur de pronostic plus péjoratif justifiant la recherche d'autres sites métastatiques. Si une localisation vulvaire a été diagnostiquée mais sans primitif retrouvé, il s'agit probablement d'un choriocarcinome primitif. Des localisations cutanées ont également été retrouvées. Elles sont rarement isolées (Chama et al., 2002).

2. La radiographie de thorax (RP)

La radiographie pulmonaire est l'examen unanimement recommandé (ACOG, 2004; FIGO, 2002; FIGO and IGCS, 2006; RCOG, 2004 2006; SGOC et al., 2002). 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 pulmonaires à la RP au moment du diagnostic, dont 32 (43%) avaient plus de 10 nodules et 45 (60%) des métastases mesurant plus de 5cm (Bakri et al., 1994b). 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 (Hendin, 1984). Néanmoins la radiographie simple ne détecte les nodules de moins de 6mm que dans 40% des cas. Les métastases pulmonaires sur la RP font partie du score de la FIGO 2000 et doivent être recherchées.

3. Le scanner thoracique

Le scanner thoracique permet de détecter les petites métastases ou micrométastases pulmonaires de 2 à 3mm (Davis, 1991). Il permet de visualiser de 30 à 40% de métastases complémentaires (par rapport à la RP) pour les séries de Mutch (Mutch et al., 1986) et de Ngan (Ngan et al., 1998). Le scanner thoracique est donc plus performant que la radiographie du thorax pour détecter les micro métastases. Deux études ont été publiées par Mutch et Ngan, respectivement en 1990 et 1998. Dans ces études, toutes les patientes présentaient une TTG non métastatique et ont reçu un traitement par méthotrexate, précédé d'un scanner thoracique. Les résultats de ces 2 études sont discordants concernant la contribution du scanner dans les choix de traitements. Les résultats de l'étude de Mutch sur une série prospective de 39 patientes montre que la présence de micro métastases détectées par le scanner (mais pas à la RP) est prédictive d'une augmentation du risque d'échec du traitement par méthotrexate (Mutch et al., 1986).

En revanche, les résultats de Ngan sur 35 patientes montrent que la réponse au MTX n'a pas été différente en fonction de la présence ou non de micro métastases détectées par le scanner. Les auteurs concluent que la présence de micro métastases pulmonaires n'influence pas le résultat clinique des patientes avec une TTG de stade FIGO IA (Ngan et al., 1998).

4. L'échographie abdominale ou le scanner abdominal ?

Les métastases hépatiques sont rares (3 à 20%) mais signes de gravité. Elles sont presque toujours associées à des métastases pulmonaires. Leur découverte tardive, une fois sur deux plus d'un an après la précédente grossesse, conditionne le pronostic. Une fois sur trois des métastases cérébrales leurs sont associées. Le pronostic est sombre avec une mortalité importante (Bakri et al., 1993 ; Crawford et al., 1997 ; Wong et al., 1986b). Pour Bartolozzi, l'injection de lipiodol pourrait être aidant au diagnostic lorsque le scanner ne permet pas de trancher sur le statut d'une lésion unique (Bartolozzi et al., 1994). Dans les séries les plus récentes, toutes les patientes ayant des métastases hépatiques ont un scanner ou une IRM (Bakri et al., 1993). L'IRM a été comparée au scanner pour le diagnostic des métastases hépatiques et lui semble supérieure (Stark et al., 1987) en particulier elle détecte bien les zones hémorragiques ce qui est souvent le cas pour les choriocarcinomes. L'échographie et le scanner peuvent aussi détecter des métastases spléniques ou rénales (Smith et al., 1985 ; Tai et al., 1998). L'échographie fait le diagnostic de masse rénale, souvent hétérogène et vascularisée, et l'IRM permet de confirmer l'origine métastatique en décrivant une image hypo intense en T1, hétérogène avec des zones hyper intenses en T2 et prenant le contraste après injection (Tai et al., 1998). Une zone centrale nécrotique ou hémorragique orientera le diagnostic. Néanmoins il est rare que les patientes n'aient pas de métastases pulmonaires associées et un taux élevé d'hCG. Le guide de bon usage d'imagerie médicale de la HAS (HAS 2005) permet de hiérarchiser

les examens pour la recherche de métastases hépatiques. Les recommandations de ce guide ne sont pas spécifiques de la maladie trophoblastique gestationnelle. L'échographie abdominale est indiquée pour la recherche de métastases hépatiques. Ses performances sont bonnes pour les lésions de plus de 2 cm ; Sa sensibilité est plus faible pour les petites tumeurs (grade B). Le TDM est nécessaire quand l'échographie est douteuse. Sa sensibilité est meilleure que celle de l'échographie (grade B).

L'IRM est plus performante que la TDM si on utilise des produits de contraste spécifiques. Elle est utile pour caractériser des lésions. Elle est fréquemment pratiquée chez les patients devant avoir une résection hépatique (grade B). La TEP (tomographie par émission de positons) au ¹⁸F-DG est indiquée seulement chez un patient candidat à un traitement chirurgical curatif pour rechercher une extension extra hépatique qui contre indiquerait la chirurgie. Elle peut aussi aider à trouver la tumeur primitive en cas de métastase révélatrice ou aider à apprécier l'efficacité des traitements (grade B).

5. Le scanner cérébral ou l'IRM cérébrale

Les métastases cérébrales sont rares mais font parfois découvrir la maladie notamment devant des signes cliniques neurologiques évoquant une hémorragie cérébrale. Comme pour les métastases hépatiques leur présence est un facteur de mauvais pronostic (El-Lamie et al., 2006). Le scanner cérébral est recommandé par certains auteurs, en présence de métastases pulmonaires ou lors de la suspicion d'un choriocarcinome (Bakri et al., 1994a) (Fujimaki et al., 1994) (Healy et al., 1987) (Kalafut et al., 1998) (Small et al., 1996) (Weed and Hunter, 1991) (Xiang et al., 2001). Les images sont rarement évocatrices .L'IRM cérébrale a montré une plus grande sensibilité pour le diagnostic de métastases cérébrales (Healy et al., 1987) mais les différences avec le scanner sont faibles, les patientes sont peu nombreuses (3 patientes seulement) et présentent des types de cancers différents. Enfin la ponction

lombaire avec présence de cellules carcinomateuses ne semble pas pratiquée et est seulement évoquée dans les recommandations canadiennes (SGOC et al., 2002). La FIGO et le RCOG recommandent la réalisation d'une IRM (ou scanner), devant tout signe neurologique survenant après n'importe quelle grossesse (FIGO and IGCS, 2006; RCOG, 2006). Le guide de bon usage d'imagerie médicale de la HAS (HAS 2005) mentionne que pour les tumeurs cérébrales, l'IRM est sensible pour la détection des tumeurs à un stade précoce, pour une localisation précise (en vue d'une intervention), et pour les lésions de la fosse postérieure. L'IRM de perfusion et la spectroscopie de résonance magnétique sont utiles au diagnostic de récurrences (grade B). Le guide ne mentionne pas les examens d'imagerie à réaliser en cas de métastases cérébrales en fonction de la tumeur initiale.

6. Divers

Des examens orientés sur des signes spécifiques peuvent être utiles pour localiser d'autres métastases. Ainsi une fibroscopie gastrique ou une coloscopie peuvent se justifier et révéler des métastases gastriques ou intestinales (Coskun et al., 1998) (Liu et al., 2001), mais il semble que ce soit plus des choriocarcinomes primitifs que de véritables métastases. Des métastases oculaires (Gangadharan et al., 1999), thyroïdiennes, osseuses, vésicales ont été publiées. Elles ne seront recherchées que sur signes d'appel.

Le bilan radiologique à réaliser après diagnostic d'une TTG

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

- ❖ Une radiographie du thorax
- ❖ Une IRM (ou un scanner) devant toute suspicion de métastases cérébrales
- ❖ Un scanner abdominal devant toute suspicion de métastases hépatiques et un scanner corps entier en cas de métastases pulmonaires détectées lors de la radiographie pulmonaire,

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

Pour le centre des maladies trophoblastiques de Lyon :

- ❖ Une IRM pelvienne et/ou échographie endovaginale avec doppler couleur
- ❖ Un scanner thoraco-abdominal,
- ❖ Une IRM cérébrale
- ❖ Si métastases au scanner thoracique, une radiographie pulmonaire.

Recommandations

Une fois le diagnostic de TTG posé, il est recommandé que le bilan d'extension soit réalisé en accord avec les critères définis dans la classification pronostique de la FIGO publiée en 2000 (grade C).

Le calcul du score pronostique impose la recherche du statut métastatique.

La réalisation des examens complémentaires suivants est recommandée :

1) recherche de métastases pulmonaires : scanner thoracique (grade C). S'il révèle des métastases, la radiographie pulmonaire s'impose afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000 (grade C).

2) recherche de métastases hépatiques : scanner abdominal (grade B).

3) recherche de métastases cérébrales : IRM cérébrale ou à défaut scanner (grade C).

En cas de métastases pulmonaires avérées, la recherche de métastases abdominales par échographie ou scanner et celle de métastases cérébrales par IRM sont recommandée (accord professionnel).

V. Cas métastatiques

Nos résultats rejoignent la littérature dans le sens où la localisation métastatique élective est pulmonaire. Toutefois, les pourcentages retrouvés pour les autres localisations pourraient sous-estimer la réalité vu :

- La non réalisation systématique des examens selon les scores FIGO des patientes,
- Le bilan d'extension réalisé chez la plupart des patientes n'est pas suffisant pour détecter tous les cas métastatiques dans les différents sites plausibles.
- Un certain nombre de patientes a été perdu de vue.

Concernant les métastases vaginales, rapportées fréquemment au 2^{eme} rang après les pulmonaires, on retrouvait 1 cas dans notre série

Tableau 6 : Répartition des localisations métastatiques dans les différentes séries

Pays	Poumon	Vagin	Foie	Cerveau	Autres
Norvège (114)	77%	-	6%	12%	3%
Sénégal (51)	70%	25%	5%	18%	5%
France (2)	80%	30%	10%	20%	20%
Rabat (13)	65%	35%	12%	-	-
Notre série	43%	2%	0%	0%	0%

VI. Classification et score pronostique :

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

- En 1976 Bagshawe a formulé un système de score pronostic basé sur l'accumulation d'expériences cliniques sur 1300 patientes traitées depuis 1953 jusqu'à 1973.
- En 1982 : la FIGO a adopté une classification anatomique, mais bien que commode pour une clinique uniforme, elle est incapable de prédire sensiblement le devenir de la maladie. – En 1983 l'OMS a procédé à des modifications du système de Bagshawe et a établi un score où il y a corrélation entre le score et la réponse à la chimiothérapie.
- En 1992 : la FIGO a procédé à une révision et a inclu deux autres variables cliniques avec impact important sur le devenir de la maladie.

En 2000, la Fédération internationale de Gynécologie et Obstétrique (FIGO) reprend et modifie, en partenariat avec le Comité de la société internationale d'études des maladies trophoblastiques (ISSTD) et la société internationale des cancers gynécologiques (IGCS), le système de notation ou scoring établi par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (124,152).

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

Depuis 2002, tous les médecins traitant les TTG devraient utiliser ce score pour permettre l'uniformité et la comparaison des données. Le pronostic combiné au score prédit le potentiel de développement de la résistance à la monochimiothérapie avec le méthotrexate ou l'actinomycine.

Un score de 0–6 suggère un faible risque de résistance alors qu'un score >7 représente un risque élevé n'ayant pratiquement pas de possibilité d'être guéri avec monochimiothérapie d'où le recours à une polychimiothérapie. La stadification anatomique n'aide pas aux choix thérapeutiques, mais plutôt à comparer les résultats entre les centres (65,102,124).

Tableau 7 : Score de la FIGO 2000

Score ^a	0	1	2	4
Âge (ans)	<40	≥40		
Grossesse précédente	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Intervalle c : 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 la plus grande incluant l'utérus		3–<5 cm	5 cm	
Site des métastases	poumon	rate, rein	tube digestif	cerveau, foie
Nombre de métastases				
Chimiothérapie antérieure	Non		Echec de monichimiothérapie	Echec de polychimiothérapie

Tableau 8 : Stadification anatomique FIGO 2000

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

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

Le score adopté dans notre formation est celui de la FIGO. Il a été évalué chez 41 de nos patientes, retrouvant chez 23% (10 patientes) un score de haut risque >7 et chez 70% (31 patientes) un score de bas risque <6.

VII. Prise en charge thérapeutique :

1. Objectifs :

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

2. Bilan pré-thérapeutique :

Il est systématiquement réalisé :

- ❖ Examen clinique gynécologique et clinique complet
- ❖ Une numération formule sanguine (NFS)
- ❖ Un ionogramme plasmatique avec fonction rénale (urée sanguine et créatinémie)
- ❖ Un bilan hépatique (ASAT- ALAT)
- ❖ Un bilan d'hémostase : Temps de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA)
- ❖ Un dosage de β HCG plasmatique
- ❖ Un bilan d'extension

3. Moyens thérapeutiques :

L'utilisation de la chimiothérapie a totalement transformé le pronostic des TTG (2). Le taux de survie est passé de 18% (lorsque le traitement n'était que chirurgical) à plus de 90% depuis la chimiothérapie (2,153).

On peut à présent parler de la guérison de la quasi-totalité des patientes atteintes de TTG, constituant ainsi une spécificité de cette pathologie tumorale.

Cependant, les TTG représentent un groupe hétérogène de maladies aux pronostics différents les unes des autres, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas (2).

a. Chimiothérapie de première ligne

La pose d'une chambre sous-cutanée d'abord veineux est recommandée pour administrer les cycles de chimiothérapie, les antiémétiques, les éventuelles transfusions, et parfois une nutrition parentérale. Il est déconseillé pour les patientes atteintes de TTG, de mettre en route une grossesse durant toute la durée de leur chimiothérapie et durant la première année après la fin de leur chimiothérapie pour trois raisons : Une élévation du taux d'hCG sérique pendant une grossesse empêche la détection précoce des récives, qui est plus susceptible de se produire dans la première année de suivi ; Les médicaments cytotoxiques sont hautement tératogènes lors de l'embryogénèse et engendrent généralement une mort fœtale ; Une nouvelle grossesse augmente potentiellement le risque de rechute de la TTG (Seckl et Rustin, 2009). Une diminution de la fertilité est possible peu de temps après la fin de la chimiothérapie. Cette diminution est liée à la période transitoire de l'anovulation post-thérapeutique, ainsi qu'à la peur d'une recidive lors d'une future grossesse (Seckl et Rustin, 2009).

❖ Tumeurs trophoblastiques gestationnelles à faible risque
Utilisation du méthotrexate (MTX) en monochimiothérapie

Le méthotrexate n'a l'AMM que pour les choriocarcinomes placentaires. Les doses conventionnelles recommandées pour cette indication sont de 15 à 30mg/m²/jour pendant 3 jours la première semaine, avec acide folinique. Pour la suite du traitement, la durée et la fréquence d'administration sont adaptées suivant la réponse et la tolérance. L'AMM précise que l'administration codifiée d'acide folinique est conseillée 6 à 24 heures après l'administration du méthotrexate à doses moyennes et hautes pour réduire ses effets toxiques. Les principales toxicités sont hématologiques (aplasie médullaire), digestives (mucite, nausées, vomissements), rénales (néphrotoxicité) et hépatiques (élévation des transaminases). A noter que le

traitement par méthotrexate à haute dose peut s'accompagner de la survenue d'une néphrotoxicité pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Le méthotrexate n'entraîne pas d'alopécie. Par ailleurs, il est utilisé depuis plus de trente ans pour le traitement du psoriasis (à des doses plus faibles de l'ordre de 15mg/semaine). Une étude prospective (Bailin et al., 1975) sur 205 patientes ayant reçu un traitement oral par intermittence de méthotrexate montre que le risque de cancers secondaires à plus de 7 ans était identique au groupe contrôle (niveau de preuve 2). Le méthotrexate (MTX) en monochimiothérapie est le traitement de référence pour la première ligne des formes à bas risque.

L'actinomycine D

L'actinomycine D a l'AMM pour les tumeurs trophoblastiques gestationnelles : en monothérapie à la dose de 12µg/kg par voie intraveineuse par jour durant cinq jours ou en polychimiothérapie à la dose de 500µg par voie intraveineuse le premier et le deuxième jour, en association à l'étoposide, au méthotrexate avec l'acide folinique, à la vincristine, au cyclophosphamide et au cisplatine. Aucune étude n'a été retrouvée sur le risque de cancers secondaires avec l'actinomycine D. En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, une monochimiothérapie par l'actinomycine D est le traitement de choix. Il existe deux schémas principaux de traitement : un protocole alternatif au protocole du centre de Brewer Trophoblast de Chicago : Administration quotidienne pendant 5 jours consécutifs d'actinomycine D à la dose de 8,5 à 13 µg/kg (en moyenne 12) en intraveineux répétés tous les 15 jours. Ce protocole constitue une alternative au protocole du MTX administré sur 5 jours (si anomalie hépatique) un protocole alternatif au protocole américain de MTX : Administration d'actinomycine D en bolus tous les 15 jours à la posologie de 40µg/kg ou 1,25mg/m² en intraveineuse, répétée tous les 15 jours. L'administration intraveineuse peut s'accompagner d'une extravasation qui nécessite localement une

infiltration de 100mg d'hydrocortisone et 2cc de xylocaïne à 1% (FIGO and IGCS, 2006), mais actuellement la pose de chambre implantable permet de prévenir ce risque. Dans les deux protocoles, les cycles sont répétés systématiquement tous les 15 jours jusqu'à la normalisation du taux d'hCG. L'actinomycine D, administrée 5 jours consécutifs, obtient des taux de réponses complètes compris entre 77 et 100% et le schéma d'administration bolus entre 80 et 100% .

Au total, trois arguments semblent orienter la préférence vers le schéma d'administration utilisant les 5 jours consécutifs de traitement.

- Une étude a comparé rétrospectivement les deux modalités et a conclu à une meilleure tolérance hématologique du schéma d'administration sur 5 jours consécutifs (Petrilli and Morrow, 1980).
- Deux études ont montré que le schéma d'administration 5 jours consécutifs permettait d'obtenir une rémission chez des patientes où le traitement bolus avait échoué (Kohorn, 2002b) (Petrilli and Morrow, 1980)
- Les deux études qui ont publié le plus grand nombre de patientes traitées par actinomycine D ont utilisé le schéma d'administration avec 5 jours consécutifs. Enfin, parmi les schémas utilisant une administration 5 jours consécutifs, ceux utilisant une posologie de 12µg/kg/jour semblent obtenir les taux de réponses complètes les plus élevées (94% et 100%).

L'étoposide

L'étoposide n'a l'AMM que pour les choriocarcinomes placentaires. Les doses unitaires usuelles sont comprises entre 50 et 150mg/m²/24h le plus souvent pendant 1 à 3 jours (ou en cure de 3 à 5 jours tous les 21 à 28 jours) selon le protocole utilisé. Il existe de plusieurs schémas d'administration :

200mg/m² per os 5 jours consécutifs ;

100mg/m²/jour pendant 5 jours en intraveineux ;

250 mg/m²/jour pendant 3 jours en intraveineux.

Une équivalence pharmacocinétique a été démontrée entre les deux schémas intraveineux. De ce fait, l'équipe du Charing Cross a proposé de réduire la modalité d'administration à 3 jours consécutifs (Hitchins et al., 1988). Les publications évaluant l'étoposide ont inclus des patientes à faible risque mais également à risque moyen et élevé. Ces populations sont différentes de celles étudiées pour le MTX et l'actinomycine D. Par conséquent, ces résultats ne sont pas parfaitement superposables. La réponse complète au traitement se situe entre 63 et 100% chez les patientes à faible risque. L'étoposide induit une toxicité digestive, alopeciante et hématologique clairement plus importante que le MTX ou l'actinomycine D (Matsui et al., 1998)). L'impact négatif sur la fonction ovarienne avec un risque d'infertilité est documenté (Adewole et al., 1986) (Choo et al., 1985). L'étoposide est également en cause dans l'augmentation de l'incidence des cancers secondaires chez les patientes traitées par polychimiothérapie (Rustin et al., 1989) (Rustin et al., 1996). Ces toxicités limitent l'utilisation de l'étoposide en première intention. Une étude de la Cochrane Library rapporte les résultats concernant la chimiothérapie des TTG à bas risque : 8 études répondaient aux critères d'inclusion (soit au total 769 patientes), dont 4 essais cliniques randomisés et 4 études cas/témoins. Six schémas thérapeutiques différents ont été identifiés : méthotrexate hebdomadaire ; méthotrexate 5 jours ; méthotrexate/acide folinique 8 jours ; actinomycine D pulsée ; actinomycine D 5 jours et la combinaison méthotrexate/ actinomycine D. L'actinomycine pulsée était supérieure au méthotrexate hebdomadaire pour l'obtention de la rémission primaire complète sans augmenter de manière significative la toxicité (3 études, 392 patientes, RR = 3,00 (IC 95% 1,10-8,17)) Huit jours de méthotrexate associé à l'acide folinique ne montrent pas d'avantage notable par rapport au schéma 5 jours de méthotrexate à la fois en termes de réduction de toxicité ou le taux de guérison complète (2 études,

169 patientes, [RR = 1,07 (IC 95 % 0,91-1,25)]. La combinaison MTX/actinomycine D conduit à une toxicité nettement accrue sans améliorer de manière significative le taux de rémission. Les auteurs concluent que l'actinomycine D pulsée est supérieure à l'administration hebdomadaire parentérale de méthotrexate aux doses étudiées. Toutefois, il est nécessaire de conduire des essais multicentriques en double aveugle, randomisés, rigoureusement conçus pour évaluer d'autres combinaisons de protocoles de chimiothérapie, et notamment l'actinomycine D pulsée versus méthotrexate/acide folinique 8 jours qui est le protocole le plus largement utilisé (Alazzam et al., 2009).

Recommandations

Le méthotrexate (MTX) en monochimiothérapie est le traitement de première ligne référence des TTG à bas risque (grade B).

Le protocole recommandé est :

MTX 1 mg/kg J1 J3 J5 J7 en intramusculaire (IM) et folinate de calcium (acide folinique) 0,1 mg/kg en IM ou 10 mg per os J2 J4 J6 J8

Dans ce schéma le J1 revient tous les 14 jours

En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, l'actinomycine D en monochimiothérapie est recommandée (grade C).

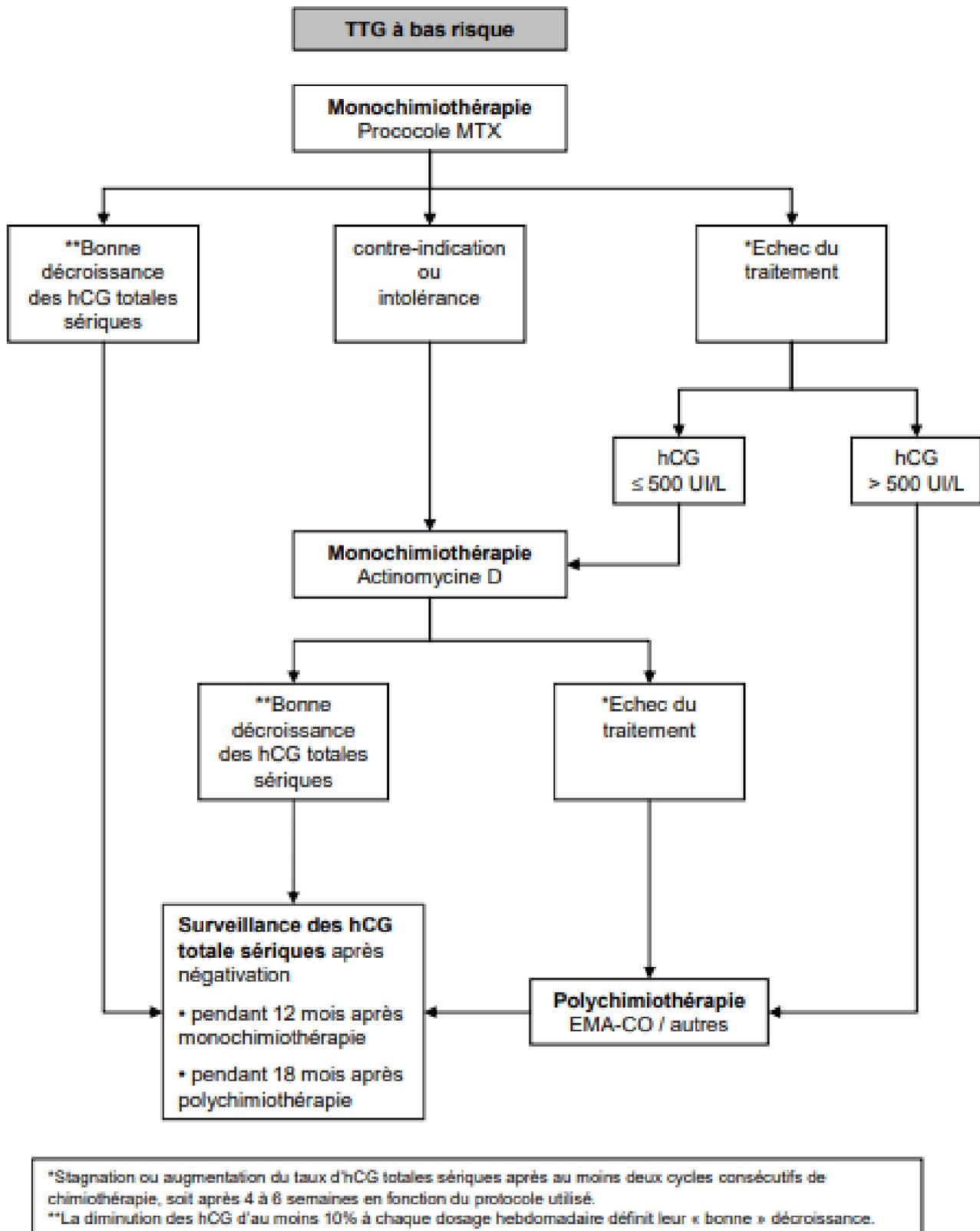


Figure 22. Traitement par chimiothérapie des tumeurs trophoblastiques à faible risque (score FIGO ≤ 6)

Tumeurs trophoblastiques gestationnelles à haut risque

Deux types de protocoles de polychimiothérapie de première ligne sont administrés:

Les protocoles de polychimiothérapie sans platine à base de MTX qui sont les plus utilisés, les protocoles à base de cisplatine, moins publiés, mais qui restent une option dans la prise en charge de ces maladies.

Protocole de polychimiothérapie sans platine

Un traitement associant du MTX à doses variables (en fonction des protocoles, de l'existence de localisations cérébrales) est l'un des grands standards décrit dans la littérature (protocole EMACO : étoposide, méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine). Le cyclophosphamide et la vincristine dans ce protocole n'ont pas l'AMM pour l'indication de traitements des MTG.

Le protocole EMA-CO (un protocole alterné hebdomadaire) est le plus utilisé jusqu'à présent. La plus grande série prospective est publiée par Bower à propos de 151 patientes traitées 1 fois par semaine par l'EMA-CO. Au total 272 patientes ont été traitées pour une TTG à haut risque dont 121 antérieurement à l'étude. La médiane de suivi est de 4,5 ans (1 à 16ans). Le taux de survie à 5 ans est de 86,2% (IC95% 81,9-90,5) (Bower et al., 1997) . Le taux de réponse complète se situe entre 76 et 82% avec une survie entre 85 et 90% . La plupart des décès sont précoces, avant tout traitement pour 11 patientes (4%) et le plus souvent par hémorragie. Deux-cent treize patientes (78%) ont été mises en rémission complète.

Quarante-sept patientes (17%) ont développé une résistance à l'EMA-CO, dont 33 (70%) ont été rattrapées par une chimiothérapie à base de cisplatine et une chirurgie. Bower n'a observé qu'un seul décès toxique (Bower et al., 1997). La toxicité la plus marquée est hématologique : 39% de myélosuppression (14 patientes) sans suspension du traitement ont été observés dans l'étude de Bolis (Bolis et al., 1988),

23% de toxicité hématologique de grade 4 (5 patientes) qui ont été observés au cours de 15 cycles sur un total de 126 cycles de traitement. Trois cycles (2%) ont été associés à une neutropénie septique ou à une thrombopénie ayant nécessité une transfusion plaquettaire ; 27% (6 patientes) ont eu une réduction des doses administrées en raison de la toxicité hématologique (Soper et al., 1994b). L'utilisation de facteurs de croissance, et en particulier de G-CSF est peu décrite dans les études mais peut être envisagée pour respecter la dose-intensité (Hartenbach et al., 1995). Dans l'étude de Bower 2 patientes ont développé une leucémie myéloïde aigüe, 2 un cancer du col et une un adénocarcinome gastrique après traitement par EMA-CO. La toxicité serait liée à l'étoposide. Plus de la moitié des patientes (56%) qui avaient été mises en rémission depuis au moins 2 ans ont eu des enfants (112 naissances) dont 3 présentaient des anomalies congénitales (Bower et al., 1997). Seckl recommande quant à lui de ne pas poursuivre ce type de chimiothérapie au-delà de 6 mois en raison du risque de cancers induits (Seckl et Rustin, 2009).

Protocoles à base de cisplatine

Un traitement possible est l'utilisation d'un protocole à base de cisplatine, mais les publications en première ligne sont peu nombreuses avec des effectifs très restreints. Les sels de platine n'ont pas d'AMM pour l'indication de traitement des MTG. En 1998 Guimaraes a publié une série rétrospective de 15 patientes à haut risque traitées par BEP en première intention (bléomycine 20mg/m²/jour ; étoposide 150mg/m²/jour et cisplatine 30mg/m²/jour] (Guimaraes et al 1998). Le traitement a été réalisé jusqu'à normalisation des hCG plus 2 cycles de consolidation. Une radiothérapie (dose de 30 grays) a complété le traitement en cas de métastases cérébrales. Six patientes avaient des métastases cérébrales, 4 des métastases hépatiques et 3 avaient plus de 8 sites métastatiques. Après une moyenne de 5 cycles pour chaque patiente [4-7], une réponse complète a été obtenue pour 86,6% des

patientes (13 patientes) et une réponse partielle pour 13,4% d'entre elles (2 patientes) avec une tolérance acceptable. Trois patientes ont évolué défavorablement et sont décédées dans les 7 à 12 mois après leur traitement. La survie à 6 ans est de 80%. Théodore a publié une série rétrospective de 22 patientes à haut risque ayant eu une chirurgie préalable dont 16 traitées par APE (cisplatine, actinomycine D, étoposide) et 6 traitées par PE (cisplatine, étoposide). Quatorze étaient traitées pour résistance ou rechute après chimiothérapie de première ligne. Les 8 patientes qui avaient reçu initialement le traitement par APE ont toutes été guéries alors que seules 11 guérisons ont été obtenues dans le groupe des 14 patientes en échec (78%). Les toxicités hématologiques et rénales ont été limitées et n'ont pas entraîné de décès (Théodore C et al 1989). Ce protocole peut être proposé en cas de contre-indication au MTX. En 2006 Xue a publié une revue systématique sur l'efficacité et la toxicité des différents protocoles de chimiothérapie utilisés dans les TTG à haut risque (TTSI exclues). Aucune méta-analyse n'a pu être réalisée. Un seul essai randomisé a été retenu comparant le protocole CHAMOMA au protocole MAC (Curry SL et al 1989 a). Une efficacité identique des 2 protocoles a été observée avec une toxicité moindre pour le MAC. Au vu des études analysées, la meilleure combinaison chimiothérapique n'est pas encore définie, bien que le protocole le plus couramment et largement utilisé en première ligne soit l'EMA-CO dans un grand nombre d'études rétrospectives. Les auteurs concluent à la nécessité de réaliser des études de bonne qualité (Xue Y et al 2006).

Recommandations

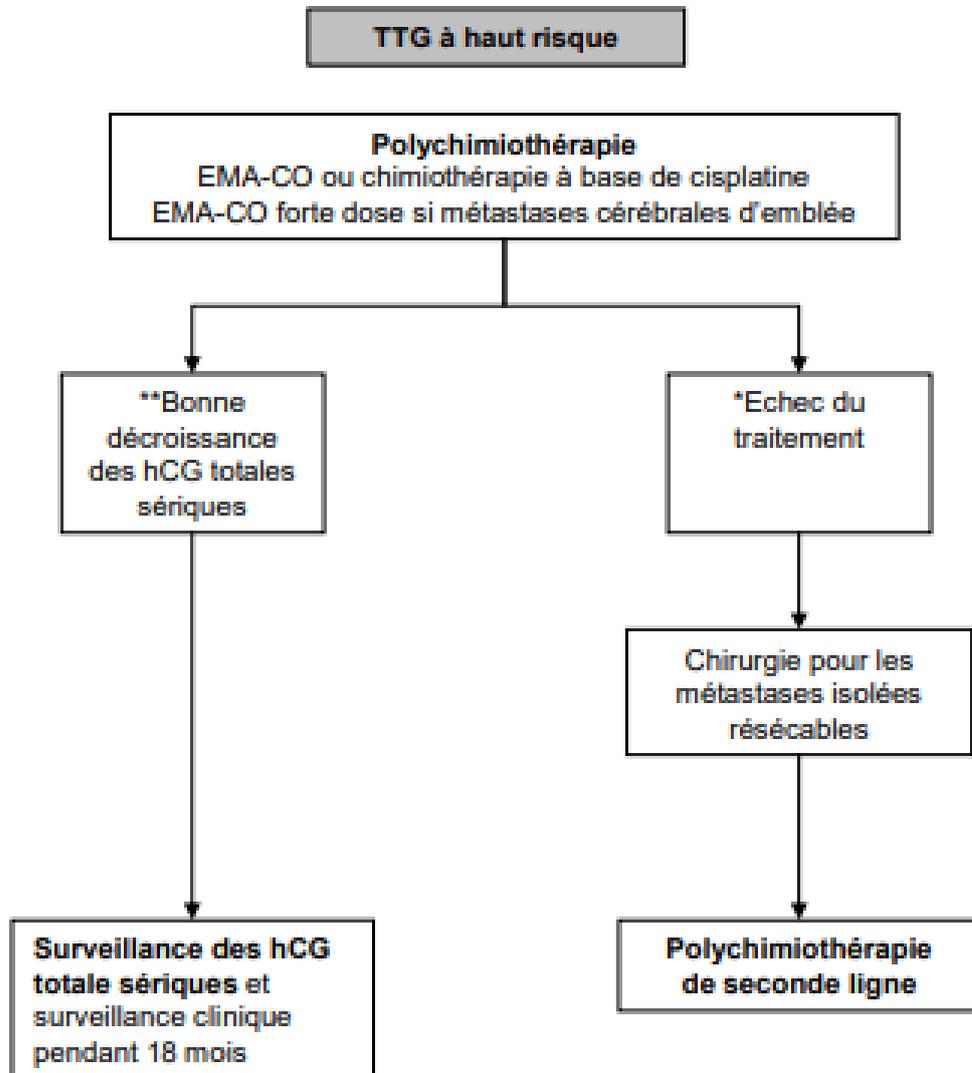
La prise en charge des TTG à haut risque repose sur un traitement par polychimiothérapie (grade C).

Deux types de protocoles sont utilisables en première intention (grade C) :

les protocoles à base de MTX (EMA-CO : étoposide, MTX, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine) qui ont été les plus publiés

les protocoles à base de cisplatine publiés dans la littérature avec des effectifs restreints mais qui peuvent être proposés, notamment en cas de contre-indication au MTX. En cas de TTG avec métastases cérébrales d'emblée :

il est recommandé d'utiliser un protocole à base de MTX (grade C), de préférence avec augmentation de la dose de MTX délivrée (EMA-CO fortes doses) en l'associant à du MTX intrathécal (grade C) il n'est pas recommandé d'y associer une irradiation cérébrale (grade C)



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

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

Figure 23. Traitement par chimiothérapie des tumeurs trophoblastiques à haut risque

b. Place de la chirurgie dans les tumeurs trophoblastiques gestationnelles :

En 1963, Brewer a montré que la survie des patientes ayant eu une hystérectomie pour choriocarcinome avant toute chimiothérapie était de 40% en cas de maladie non métastatique contre 19% en cas de métastases (Brewer et al., 1963). La plupart des patientes décèdent dans les deux ans après la chirurgie. L'émergence d'une chimiothérapie efficace a diminué l'intérêt de la chirurgie dans la prise en charge des patientes atteintes de TTG maligne. Cependant le traitement chirurgical conserve une place non négligeable dans le traitement de la maladie gestationnelle trophoblastique. Plus que par l'apport de nouvelles techniques, les progrès de ces dernières années résident dans la clarification des stratégies thérapeutiques utilisées.

➤ **Tumeurs trophoblastiques gestationnelles à faible risque**

Le curetage endométrial pour le contrôle de la maladie

Les patientes qui développent une TTG post molaire présentent souvent des métrorragies et un utérus augmenté de volume. Bien que l'efficacité d'une deuxième aspiration-curetage pour retirer le tissu trophoblastique résiduel et permettre une régression spontanée n'ait jamais été évaluée de façon prospective, de nombreuses études rétrospectives suggèrent que l'aspiration curetage répétée n'est probablement pas bénéfique pour la majorité des patientes présentant une TTG post molaire (Flam and Lundstrom, 1988) (Lao et al., 1987) (Schlaerth et al., 1990). Schlaerth constate dans sa série sur 37 patientes que pour la majorité des patientes qui présentent une suspicion de TTG post molaire, une deuxième aspiration-curetage n'apporte aucun effet ou un effet positif transitoire suivi par une ré-ascension du taux d'hCG : 20% avec une maladie gestationnelle non métastatique ayant eu une deuxième aspiration obtiennent une rémission spontanée (Schlaerth et al., 1990). Il montre un taux de perforation utérine de 8,1% (3 patientes) au cours de la deuxième aspiration-curetage, qui sera suivie dans deux-tiers des cas d'une hystérectomie d'hémostase (Schlaerth

et al., 1990). Lao et Flam (Flam and Lundstrom, 1988 ; Lao et al., 1987) n'observent un bénéfice d'une deuxième aspiration (lié à une rémission spontanée, ou à la découverte d'un choriocarcinome qui pourra être traité de façon adaptée) que chez 10% de leurs patientes. Berkowitz a publié son expérience de l'aspiration-curetage pré thérapeutique chez 37 patientes ayant une TTG postmolaire non métastatique (Berkowitz et al., 1980a). Chez vingt patientes (54%) aucun tissu trophoblastique n'est obtenu, et 19 d'entre elles n'auront besoin que d'un cycle de chimiothérapie pour obtenir une rémission complète. Les 7 patientes dont le type histologique est plus mauvais à l'aspiration-curetage pré thérapeutique qu'à l'aspiration-curetage initiale, nécessitent un nombre de cycles plus élevé de chimiothérapie initiale. Le type histologique semble être un facteur pronostique de réponse à la chimiothérapie

Le curetage endométrial pour le contrôle de l'hémostase

Le curetage peut-être proposé à visée hémostatique dans certains cas pour des métrorragies persistantes et une anémie afin d'éviter l'hystérectomie d'hémostase (Schlaerth et al., 1990). L'hystérectomie pour le contrôle de la maladie Il s'agit d'une hystérectomie totale interannexielle. L'intérêt d'un curage pelvien n'est pas évalué. La voie d'abord est libre, mais doit bien sûr respecter les règles oncologiques : pas de morcellement de l'utérus, pas d'ouverture de la cavité. La voie vaginale seule ne permet pas l'exploration de la partie supérieure de l'abdomen à la recherche de métastases occultes (Soper, 2003). L'hystérectomie vaginale coelio-assistée a été décrite pour une patiente présentant une TTG (Lang et al., 1995). L'auteur conclut que l'hystérectomie vaginale pourrait être proposée aux femmes présentant une TTG non métastatique, un petit utérus, et un taux d'hCG faible. La majorité des patientes ayant eu une hystérectomie pour TTG a été traitée par une hystérectomie abdominale, avec ou sans conservation annexielles (Hammond et al., 1980). Les ovaires peuvent être conservés dans la mesure où les métastases ovariennes sont rares et la maladie non

hormonodépendante (Berkowitz et al., 1990a ; Hammond et al., 1980) . L'hystérectomie peut être indiquée avant ou après chimiothérapie pour contrôler localement la maladie et le traitement chirurgical peut être requis pour extirper des métastases chimiorésistantes (Soper, 1994)

L'hystérectomie en première intention associée à la chimiothérapie

L'intérêt de l'hystérectomie en traitement initial, associé à la chimiothérapie est très limité. Dans la série de Hammond sur 257 patientes présentant une TTG 92% ont été mises en rémission complète (Hammond et al., 1980)

100% de rémission en cas de TTG non métastatique (139 patientes)

100% de rémission en cas TTG métastatique de bon pronostic (55 patientes),

66% de rémission en cas de TTG métastatique de mauvais pronostic (42/63 patientes).

Le taux de rémission obtenu est de 100% chez 194 patientes. Parmi elles, 162 (84%) voulaient conserver une capacité de procréation. Les 32 patientes ne désirant plus d'enfants ont eu une hystérectomie première suivie d'une monochimiothérapie associant soit le MTX soit l'actinomycine D et ont obtenu une rémission prolongée.

Les patientes à faible risque métastatique traitées par hystérectomie puis chimiothérapie ont eu des durées de chimiothérapie plus courtes et des doses moindres que celles ayant été traitées par chimiothérapie seule. Hammond n'observe pas de sur morbidité au décours de cette technique combinée. En 2001, Suzuka a publié une série de 115 patientes présentant une TTG à bas risque dont 69 patientes sans métastases et 46 avec métastases (Suzuka et al., 2001) (niveau de preuve 4).

Toutes les patientes ont toutes reçu une monochimiothérapie (étoposide pour 85 patientes, MTX pour 27 et actinomycine D pour 3) avec ou sans hystérectomie. La rémission complète a été obtenue pour 97 d'entre elles (84%). La dose cumulée d'étoposide est significativement diminuée chez les patientes avec TTG non

métastatique ayant eu une hystérectomie par rapport à celles n'ayant pas eu de chirurgie ($2857 \pm 842\text{mg}$ versus $2815 \pm 815\text{mg}$; $p = 0,957$). Cette constatation n'est pas vérifiée pour les patientes métastatiques ayant eu une hystérectomie. Les auteurs concluent que pour les femmes présentant une TTG non métastatique à faible risque et après accomplissement du projet parental, l'hystérectomie première doit leur être proposée afin de diminuer le nombre de cycles de chimiothérapie. Suzuka confirme les premières données publiées dans les séries de DuBeshter (DuBeshter et al., 1987) et Roberts (Roberts and Lurain, 1996).

L'hystérectomie pour le traitement des complications locales

Dans la série publiée par Pisal sur 5976 patientes, une hystérectomie d'hémostase a été pratiquée pour 12 patientes qui présentaient des saignements abondants génitaux ou intra-abdominaux (Pisal et al., 2002). Cette situation serait plus fréquente en début de chimiothérapie. L'embolisation percutanée peut être préférée si elle est possible (Pisal et al., 2002 ; Soper, 2003). Pisal a publié un cas d'hystérectomie pour contrôle d'une évolution infectieuse de la masse tumorale utérine (Pisal et al., 2002).

L'hystérectomie différée

Dans la série publiée par Hammond en 1980, presque toutes les patientes ayant eu une hystérectomie différée pour inefficacité de la chimiothérapie initiale ont finalement obtenu une rémission sans recours à une polychimiothérapie supplémentaire (Hammond et al., 1980). Une hystérectomie de sauvetage ou de seconde intention est le plus souvent efficace chez des patientes chimiorésistantes en cas de maladie non métastatique ou métastatique à faible risque (Roberts and Lurain, 1996 ; Pisal et al., 2002 ; Lehman et al., 1994 ; Ilancheran and Ratnam, 1980 ; Bolis et al., 1983).

Recommandations

La chirurgie n'est pas recommandée en première intention dans le traitement des TTG à bas risque (grade C). L'hystérectomie peut néanmoins s'envisager avant une éventuelle chimiothérapie en cas de TTG non métastatique chez une patiente après accomplissement de son projet parental (accord professionnel).

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

Une embolisation si elle est techniquement possible,

Une hystérectomie d'hémostase.

❖ Tumeurs trophoblastiques gestationnelles à haut risque

L'hystérectomie première

Dans la série de Hammond (Hammond et al., 1980), l'hystérectomie première ne modifie pas la dose totale de chimiothérapie et les taux de guérison des patientes métastatiques à haut risque. Chez 63 patientes, avec métastases disséminées et de mauvais pronostic, traitées par mono ou polychimiothérapie, l'hystérectomie, effectuée initialement en l'absence de désir de grossesse, n'augmentait pas le taux de rémission ni la durée ou les besoins en chimiothérapie. Le seul intérêt de l'hystérectomie dans ce cas réside en une diminution du volume tumoral. Suzuka confirme les données de Hammond. Aucune différence significative sur le pronostic n'est retrouvée chez les patientes métastatiques (Suzuka et al., 2001).

L'hystérectomie de sauvetage

L'hystérectomie de rattrapage en cas d'inefficacité de la chimiothérapie a été étudiée par Hammond (Hammond et al., 1980). Le traitement par hystérectomie a été réalisé chez des patientes ayant des « formes métastatiques (FIGO III et IV) ou à haut risque (score de 7 ou plus) » immédiatement suivie de la chimiothérapie avec réponse dans 66% des cas (42/63) (Hammond et al., 1980). Dans la série de Mutch, sur 28

patientes traitées pour TTG ayant récidivé, 14 (50%) ont été sélectionnées pour être traitées par une hystérectomie de sauvetage (Mutch et al., 1990). La majorité de ces patientes n'avaient pas de localisation extra-utérine radiologique et 10 (83%) ont obtenu des rémissions prolongées. L'hystérectomie de sauvetage en cas de dissémination métastatique n'augmente pas significativement la durée de survie des patientes à haut risque ou ayant récidivé (Mutch et al., 1990). Dans une série américaine comportant 92 patientes avec métastases mais de bon pronostic, une seule hystérectomie de rattrapage a été effectuée (1%) (Roberts and Lurain, 1996). En 1999 Newlands a observé une résistance à la chimiothérapie apparue chez 17% des patientes, dont 70% ont été rattrapées par chimiothérapie ou chirurgie complémentaire (Newlands et al., 1999). La chirurgie comprenait l'ablation des sites de résistance médicamenteuse (utérus, poumons, cerveau) suivie d'une chimiothérapie (Newlands et al., 1999). Dans une étude de 2002 du centre de référence anglais, la place de l'hystérectomie de rattrapage est nettement diminuée, probablement en rapport avec l'amélioration des protocoles de chimiothérapie utilisés (Pisal et al., 2002). Douze cas d'hystérectomies de rattrapage pour inefficacité de la chimiothérapie sur 301 patientes traitées (4%) ont été observés (Pisal et al., 2002).

c. Embolisation artérielle sélective

L'embolisation artérielle sélective peut être indiquée en cas d'hémorragie se produisant dans une localisation tumorale, ou pour traiter une malformation artérioveineuse pouvant se développer au décours du traitement de la TTG. Les métastases vaginales sont l'indication la plus fréquente d'embolisation artérielle sélective, lorsqu'un tamponnement ou une suture hémostatique ne sont pas suffisants pour traiter l'hémorragie. (Dehaeck, 1986 ; Goldberg et al., 1986 ; Pearl and Braga, 1992 ; Vardar et al., 2000 ; Yingna et al., 2002) (niveau de preuve 4). Les autres indications possibles sont le traitement hémostatique des localisations hépatiques, en

mettant en place d'un ballonnet (Grumbine et al., 1980) ou par envoi d'embols (Heaton et al., 1986), mais aussi par chimio-embolisation de localisations hépatique ou pelvienne (Lang, 1997).

Des malformations artérioveineuses peuvent se manifester par des hémorragies des années après le traitement d'une TTG (Maroulis et al., 1975). L'embolisation artérielle sélective est le traitement le plus approprié dans ce cas (79% de succès sur 14 cas, deux hystérectomies) (Lim et al., 2002). Des grossesses ont été menées à terme après une embolisation artérielle sélective réalisée dans le cas d'une maladie gestationnelle trophoblastique (Garner et al., 2003b) (Lim et al., 2002)

d. Traitement en cas d'échec

Définition de l'échec

L'analyse de la littérature ne permet pas de retrouver de définition précise de l'échec, chaque centre spécialisé dans la prise en charge des MTG appliquant sa propre définition. Les seules définitions de l'échec concernent la progression de la maladie après traitement des TTG à bas risque. Le GOG (Gynecologic Oncology Group), groupe collaborant avec le National Cancer Institute (NCI), travaillant plus spécifiquement sur le cancer du col, de l'utérus et de l'ovaire a publié des recommandations sur les TTG. A ce titre, il définit de façon très stricte « l'échec » ou la progression de la maladie, tant sur le plan clinique que biologique, résumé dans le tableau 5 ci-après (Homesley, 2003)

Tableau 9. Critères d'échec (d'après Homesley et al., 2003)

Critères de progression	Critères cliniques et biologiques découverts
Métastases	oui
Diminution du taux d'hCG	< 10% sur 2 semaines
Sur une échelle logarithmique diminution du taux d'hCG d'au moins 1 log	Evolution sur plus de 6 semaines

En 1990 Mutch définit la récurrence après chimiothérapie de première ligne comme étant une augmentation du taux d'hCG après 3 taux d'hCG consécutifs négatifs (Mutch et al., 1990). L'auteur présente 28 patientes présentant une récurrence de MTG dont 16 traitées par traitées initialement par monochimiothérapie au centre régional de Southeastern en Caroline du Nord : 5 (2,4%) avec une maladie non métastatique, 3 (3,7%) avec des facteurs de bon pronostic et 8 (13%) avec des facteurs de mauvais pronostic. Les 12 autres patientes étaient adressées au centre après échec de la première chimiothérapie. Tous les épisodes de récurrence ont été observés dans les 36 mois suivant la rémission. Quatorze (56%) des 25 patientes qui étaient en rémission secondaire ont fait une deuxième rechute et 5 (45%) des 11 en vie après seconde rechute ont développé une ou plusieurs rechutes. 68 % des patientes étaient en rémission 18 mois après le traitement de la récurrence de la TTG. Les auteurs définissent les facteurs favorisant le risque de rechute : inadéquation de la chimiothérapie au « staging » initial, manque d'adaptation de la chimiothérapie après le taux négatif d'hCG. Le Charing Cross Hospital, qui utilise comme traitement des TTG à bas risque de première ligne le MTX (1 mg/kg) à J1 J3 J5 et J7 associé à l'acide folinique (7,5mg) à J2 J4 J6 et J8 (avec un intervalle de 14 jours entre chaque cycle) juge son efficacité par le dosage bihebdomadaire des hCG (McNeish et al., 2002). La résistance au traitement de première ligne est définie par la stagnation ou l'augmentation de deux valeurs consécutives d'hCG sérique (McNeish et al., 2002). Dans les recommandations américaine, l'échec de chimiothérapie de première ligne est défini par l'augmentation ou la stagnation de plus de 3 valeurs consécutives d'hCG et l'absence de diminution de plus d'un log du taux d'hCG par rapport au dosage initial des hCG (Goldstein et al., 2006 ; Garrett et al., 2002). Il est à noter que les hCG sont dosées 1 fois par semaine, quelque soit le type de protocole utilisé. Selon ces auteurs, l'échec serait attribuable à la présence d'une maladie résiduelle qui produirait

de l'hCG (Goldstein et al., 2006). En 2005 Matsui définit la résistance au traitement de première ligne par la stagnation ou l'augmentation du taux hCG après au moins deux cycles consécutifs de chimiothérapie, soit après 4 à 6 semaines en fonction du protocole utilisé (Matsui et al., 2005). Dans cette étude, différents protocoles de chimiothérapie de première ligne avaient été utilisés toutes les 2 ou 3 semaines (MTX seul, MTX+acide folinique, actinomycine D seule, étoposide seul).

Après analyse de la littérature, le centre des maladies trophoblastiques de Lyon, qui utilise en première ligne le même protocole que celui du Charing Cross Hospital (le plus utilisé au Royaume-Uni), définit : la résistance au traitement de première ligne par la stagnation ou l'augmentation du taux d'hCG totale sérique après au moins 2 cycles consécutifs de chimiothérapie, soit après 4 à 6 semaines en fonction du protocole utilisé. la « décroissance significative » des hCG totales sériques par leur diminution d'au moins 10% à chaque dosage hebdomadaire.

Chimiothérapie de seconde ligne

Echec du traitement d'une maladie de bas grade :

résistance au MTX ou à l'actinomycine D en monochimiothérapie L'échec survient dans 15 à 20% selon les séries (Chen et al., 2004 ; Lurain, 2002b ; Dobson et al., 2000). La plupart des auteurs considère qu'une maladie de bas grade résistante à une monochimiothérapie (MTX ou actinomycine D) est un facteur de mauvais pronostic et doit être prise en charge de la même façon qu'une TTG de haut grade, quels que soient les facteurs pronostiques initiaux (Lurain, J. R., 2002b). Certains auteurs, en l'absence de métastases, utilisent une monochimiothérapie de deuxième ligne. L'actinomycine D est la plus utilisée (Lurain and Elfstrand, 1995 ; Chen et al., 2004). En 1995, Lurain a publié une étude sur l'expérience du centre Brewer: Deux cent cinquante-trois patientes ont eu une monochimiothérapie par MTX dont 226 ont été mises en rémission complète (89,3%). Sur les 27 patientes résistantes au MTX

(10,9%), 22 (8,7%) ont répondu à une monochimiothérapie dite de seconde ligne par l'actinomycine D. Dans cette étude, la résistance était définie par une augmentation ou un plateau des taux d'hCG. Le taux de réponse à l'actinomycine D a été de 81% (22/27) (perfusion sur 5 jours). Les 5 patientes en échec (15%) ont reçu une polychimiothérapie type EMA-CO comme les TTG à haut risque (Lurain and Elfstrand, 1995). Les facteurs de résistance au MTX ont été analysés. Le principal facteur observé est le taux d'hCG avant la mise en route de la chimiothérapie (Lurain and Elfstrand, 1995). D'autres équipes utilisent une association d'actinomycine D et d'étoposide (EA) (Dobson et al., 2000) ou préconisent la reprise du MTX en association avec de l'actinomycine D et du cyclophosphamide (MAC) (Lurain and Brewer, 1985). En 2002, McNeish publie une série de 485 patientes du Charing Cross Hospital de Londres. Ces patientes avaient été traitées initialement par MTX pour une TTG à bas risque. Si la patiente développait une résistance (ou une toxicité) définie par le taux d'hCG sérique, la monochimiothérapie par MTX était remplacée : soit par une monochimiothérapie actinomycine D si le taux d'hCG sérique était inférieur à 100UI/L, soit par une polychimiothérapie EMA-CO si le taux d'hCG sérique était supérieur à 100UI/L. Le taux de survie à 4,7 ans a été de 100% avec un taux de rechute de 3,3% (16/485). Les valeurs de l'hCG se sont normalisées pour 324 des 485 ayant reçu la monochimiothérapie par MTX (66,8%) alors que 161 patientes (33,2%) ont nécessité un changement de traitement pour toxicité (11) ou pour résistance (150). Dans ce sous-groupe de 161 patientes, 67 ont reçu de l'actinomycine D dont 58 avec normalisation des taux d'hCG et 9 qui ont nécessité une polychimiothérapie EMA-CO de troisième ligne. Les 94 autres patientes de ce sous-groupe ont eu une polychimiothérapie EMA-CO directement après le MTX : 93 d'entre elles ont normalisé leur taux d'hCG (98,9%). Les auteurs concluent que l'actinomycine D est efficace chez les patientes présentant une TTG à bas risque qui développent une résistance au MTX

et avec des taux d'hCG bas. La polychimiothérapie de type EMA-CO est utilisée quand le taux d'hCG est élevé.

Echec du traitement d'une maladie de haut grade

Après échec d'un protocole à base de MTX, tous les articles retrouvés utilisent un protocole comportant du cisplatine, avec ou sans reprise du MTX. La plus grande expérience concerne l'EMA-EP qui permet un rattrapage dans plus de 2/3 des cas publiés. Les auteurs recommandent de ne pas réitérer un protocole EMACO, même à fortes doses (Lurain and Brewer, 2005 ; (Lurain et al., 2006 ; Soper et al., 1995 ; Theodore et al., 1989 ; (Lurain, 2002a). En 2006 Lurain a publié une série de 30 patientes présentant une TTG à haut risque traitées initialement par EMA-CO avec réponse incomplète ou résistance à ce traitement (Lurain et al., 2006). Quatre-vingt-treize pour cent d'entre elles ont été mises en rémission complète en utilisant une chimiothérapie comportant étoposide, platine avec ou sans bléomycine ou ifosfamide. Une radiothérapie et/ou une chirurgie ont complété le traitement chez ces patientes.

Une alternative est possible en rattrapage des échecs aux chimiothérapies conventionnelles. Il s'agit de proposer le recours à un programme d'intensification thérapeutique avec une autogre l'étoposide, l'ifosfamide et le carboplatine (Lotz et al., 1995; Lotz et al., 2005).

En 2006 la FIGO et l'IGCSH proposent en cas de résistance à l'EMA-EP, d'utiliser soit le paclitaxel avec le cisplatine ou l'étoposide ou le 5FU (fluorouracile) soit l'association cisplatine-étoposide soit le BEP (bléomycine, étoposide, platine) (FIGO and IGCS, 2006).

Durée du traitement après obtention de la rémission complète ?

Lotz propose 2 à 4 cycles supplémentaires après l'obtention de la rémission complète (Lotz et al., 1995; Lotz et al., 2005) :

- 4 cycles pour le MTX
- 2 à 4 cycles pour l'actinomycine D (il est possible de proposer le schéma thérapeutique suivant : 1,5mg/m² en perfusion de 90 minutes sur un jour, J1 et J14, si besoin sous facteur de croissance leucocytaire (G-CSF))
- 2 cycles pour EMA-CO
- Pas de cycle supplémentaire pour le BEP en raison de la toxicité de la bléomycine (un maximum de 3 cycles BEP sont administrées, la dose maximale tolérable de bléomycine est alors atteinte).

En 2004, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommande de continuer la chimiothérapie pendant 2 à 3 cycles à partir de la normalisation de la valeur de l'hCG. Elle argumente cette option afin d'obtenir l'espoir d'une éradication de toute tumeur (ACOG, 2004)

Recommandations

En cas d'échec du traitement par le MTX :

Lorsque le taux d'hCG totale sérique est inférieur ou égal à 500 UI/L, au moment de la mise en route du traitement, l'utilisation de l'actinomycine D en monothérapie est recommandée (grade C).

Lorsque le taux d'hCG totale sérique est supérieur à 500 UI/L, le recours à une polychimiothérapie est recommandé (grade C).

Après échec d'un protocole initial à base de cisplatine sans MTX, il est recommandé d'utiliser une association à base de MTX à fortes doses type EMA-CO (accord professionnel)

4. Suivi après traitement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Après l'obtention de la rémission complète, le taux d'hCG totale sérique des patientes doit être surveillé: C'est l'examen clé du suivi (Seckl, 2009 bis). En France, la surveillance d'une tumeur trophoblastique gestationnelle après traitement par chimiothérapie repose sur des dosages répétés d'hCG totale sérique, au rythme suivant :

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

L'équipe du Charing Cross Hospital propose quant à elle un suivi basé sur la surveillance exclusive du taux d'hCG urinaire au-delà du 6ème mois de suivi (Seckl, 2009 bis).

- La première année : suivi hebdomadaire des taux d'hcg totales sériques et urinaires 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 d'hcg urinaires tous les mois pendant la deuxième année
- Suivi du taux d'hcg urinaires tous les 2 mois pendant la troisième année
- Suivi du taux d'hcg urinaires tous les 3 mois pendant la quatrième année
- Suivi du taux d'hcg urinaires tous les 4 mois pendant la cinquième année
- Et enfin, suivi du taux d'hCG urinaires tous les 6 mois pendant toute la vie au-delà de la cinquième année

Recommandations

Dans le suivi d'une tumeur trophoblastique gestationnelle après chimiothérapie, il est recommandé de réaliser (accord professionnel) :

Un dosage hebdomadaire d'hcg totale sérique est recommandé pendant 8 semaines ;

Puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes ;

Puis tous les mois au-delà de la 16ème semaine après traitement pendant – 12 mois pour les TTG à bas risque – 18 mois pour les TTG à haut risque

5. Pronostic :

a. Mortalité :

Le pronostic des TTG s'est nettement amélioré après l'instauration de la chimiothérapie [102].

Une patiente est décédée par une complication à la polychimiothérapie type toxidermie grave et une neutropénie sévère soit un taux de mortalité de 2.27%. Ce pourcentage est peut être sous-estimé vue que sept patientes ont été perdues de vue

Une étude comparative faite au ETAT-UNIS (Chicago) 2012 sur 483 patientes durant une période de 33 ans rapporte que le taux de survie globale chez les patientes présentant une néoplasie trophoblastique gestationnelle est amélioré de 89% en 1962-1978 à 96% en 1979-2012, aussi que les causes les plus fréquentes de décès de 1979-2012 et 1962-1978 ont été une hémorragie d'un ou plusieurs sites métastatiques (11% contre 42%), insuffisance respiratoire (37% contre 31%), et de défaillance multiviscérale due à une maladie de chimiorésistance généralisée (42% contre 8%), respectivement [214].

Une étude cohorte récente (2015), faite au centre français des maladies trophoblastiques gestationnelles sur 974 patientes suivies pour TTG, durant une

période de 15 ans, conclue que le score FIGO ≥ 13 des TGG devient un critère consensuel de risque accru de décès, en particulier la mort précoce. Car le taux de mortalité à 5ans, était de 52% chez les 29 patientes qui présentaient une TTG avec score FIGO ≥ 13 , 6 patientes entre eux étaient décédées dans les 4 semaines après le début de chimiothérapie, ainsi que l'étoposide à faible dose et la chimiothérapie d'induction de cisplatine a récemment montré la réduction du taux de mortalité précoce [215].

Dans la littérature les taux rapportés ne concernent que le choriocarcinome seul, dans les pays sous développés, le taux de létalité apparente reste très élevé, largement supérieur au taux rapporte en Europe et en Amérique du nord [102]. Au Sénégal, le taux de mortalité apparente reste très élevé, même s'il a fortement baissé par rapport à la période 1960–1974 où il a été chiffré à 85% [102].

Iloki rapporte que le choriocarcinome traité exclusivement par radiothérapie et chirurgie était fatale dans 80% des cas, actuellement l'espérance de vie à 5 ans est de 72% et atteint 92% dans les formes localisées [216].

Tableau 10 : taux de mortalité du choriocarcinome dans les différentes séries.

Série	Létalité
France [124]	5%
Sénégal [85]	32%
Rabat [87]	14%

b. Morbidité

Dans notre série, la plupart de nos patientes ont présenté des effets secondaires à la chimiothérapie, type troubles digestifs, mucites et neutropenie.

A court terme ; Les drogues cytotoxiques peuvent avoir des effets indésirables variés allant de la simple inflammation des muqueuses, stomatite, troubles gastro-

intestinaux [20], 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 [20]. La comparaison des effets secondaires entre les études est difficile en raison des différences entre les patientes. Les effets secondaires les plus communs pour les deux molécules (MTX et ACT-D) sont : les nausées, l'anémie et la fatigue [182], similaires dans les deux schémas ACT-D pulsée et MTX à faible dose. Cependant, Lertkhachonsuk et coll. [174] ont trouvé des effets secondaires plus graves, telles que l'alopécie et la mucite, dans le groupe traité avec ACT-D.

* A long terme ; L'apparition de tumeurs secondaires est augmentées surtout en ce qui concerne les leucémies myéloïdes, les cancers coliques les mélanomes et les tumeurs du sein avec un délai moyens variant entre 5 et 25ans [102]. L'Etoposide essentiellement augmente le risque de cancer secondaire [5 ; 102], cependant ces données n'ont pas encore été confirmées.

L'équipe de Gadducci en Italie (2015), rapporte un risque accru de leucémie myéloïde chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie, lié essentiellement à l'accumulation de l'étoposide [217].

Dans notre série, aucun cas de tumeur secondaire n'a été trouvé. Une grande cohorte récente du Charing Cross Hospital à Londres a retrouvé que les risques de cancer secondaire pour les patientes guéries de TTG après chimiothérapie semble similaire à celui de la population normale, le risque global de malignité était faible après MTX-FA ou EMA-CO. Cependant, les risques de cancer de la bouche, le mélanome, le méningiome, et la leucémie ont augmenté de manière significative. Le risque de ménopause précoce était faible après MTX-FA, mais était importante après EMA-CO, 13% à l'âge de 40 ans et 36% à 45 ans [218].

6. Fertilité et grossesse après tumeur trophoblastique gestationnelle

❖ Issue de grossesse après TTG traitée par chimiothérapie :

Les issues des grossesses obtenues après une TTG traitée par chimiothérapie sont comparables à celles de la population générale excepté pour les taux de mortinatalité qui sont supérieurs (1,3% versus 0,5%) (Garner et al., 2003a; Garner et al., 2002; Kim et al., 1998; Kjer and Iversen, 1990; Kobayashi et al., 1986; Ngan et al., 1988; Song et al., 1988; Van Thiel et al., 1970; Woolas et al., 1998).

De juin 1965 à novembre 2001, Garner a recensé l'ensemble des patientes ayant eu une grossesse après la survenue soit d'une môle (complète ou partielle), soit d'une TTG. L'e des résultats des issues de ces grossesses est résumé dans le tableau 12 ci-après. L'auteur termine par des recommandations pour les praticiens et les patientes (Garner et al., 2003a) : après une môle hydatiforme, les patientes doivent être encouragées à utiliser une contraception efficace durant la période de surveillance de l'hCG totale sérique. Cette méthode de contraception doit être adaptée pour les patientes non compliantes.

Après une TTG, si une grossesse survient avant fin de la surveillance de l'hCG totale sérique, la patiente doit être informée du risque faible mais potentiellement grave de retard au diagnostic de la récurrence tumorale ; en cas de poursuite de la grossesse, tout saignement anormal et tout signe systémique doivent donner lieu à une exploration afin d'éliminer une récurrence tumorale.

Tableau 11. Résumé des issues des grossesses ultérieures après môle partielle et complète, TTG et après deux grossesses môleires (d'après Garner et al., 2003a)

	Après une môle partielle (n=251)	Après une môle complète (n=1278)	Après une TTG secondaire (môle invasive) (n=581)	Après 2 grossesses môleires (n=22)
Naissance à terme d'un enfant vivant	189 (75,3%)	877 (68,6%)	393 (67,6%)	20 (57,1%)
Accouchement prématuré d'un enfant vivant	4 (1,6%)	95 (7,4%)	35 (6%)	-
Mort-né	1 (0,4%)	7 (0,5%)	9 (1,2%)	-
Mort fœtale in utéro	-	-	-	1 (2,9%)
Avortement spontané	39 (15,5%)	229 (17,9%)	99 (17%)	3 (8,6%)
Avortement thérapeutique	11 (4,4%)	41 (3,2%)	28 (4,8%)	3 (8,6%)
Grossesse extra uterine	1 (0,4%)	11 (0,9%)	7 (1,2%)	1 (2,9%)

❖ Fertilité après TTG

Les taux d'infertilité secondaire après une TTG traitée par chimiothérapie se situent entre 3,2% et 4,4% selon les études (Adewole et al., 1986; Kjer and Iversen, 1990; Van Thiel et al., 1970).

❖ Grossesse survenant prématurément au cours de la période de surveillance du taux d'hCG

Le NETDC (New England Trophoblastic Disease Center) a publié une série de 115 patientes (70 patientes avec môle et 45 patientes avec TTG) (Garner et al., 2003a).

Les 70 patientes qui ont été traitées pour une môle hydatiforme ont présenté une grossesse avant un délai de 6 mois de suivi de l'hCG totale sérique. Toutes ont finalement normalisé leur taux d'hCG totale. Pour 57 d'entre elles, les issues de grossesse sont connues : 11 patientes ont eu interruption médicale de grossesse

(IMG), 10 ont fait une fausse couche, une a présenté une grossesse extra-utérine et 35 ont mené leur grossesse à terme et accouché normalement (35 enfants vivants et normaux soit 61,4%) Il n'y a eu aucun cas de TTG secondaire. Les 45 patientes traitées pour une TTG ont présenté une grossesse dans un délai de 12 mois. L'issue de la grossesse est connue pour 41 d'entre elles : 10 patientes (24,4%) ont eu une IMG, 3 (7,3%) une fausse couche et 1 patiente (2,4%) a développé une grossesse molaire. Trois patientes (7,3%) ont eu un accouchement prématuré et 24 (58,5%) un accouchement normal à terme. Une patiente (2,2%) a développé un choriocarcinome avec métastases pulmonaires, et a accouché à 28 semaines (Garner et al., 2003a). Des issues similaires de grossesses ont été publiées par l'équipe du Charing Cross Hospital à propos du suivi de 43 patientes présentant une TTG et qui avaient présenté une grossesse avant la fin de leur surveillance d'hCG totale sérique (niveau de preuve 4) : 22 patientes (75,9%) ont mené une grossesse à terme avec naissance d'un enfant vivant, 10 ont demandé une IMG, 3 (10,3%) ont accouché prématurément, 3 ont fait une fausse couche, et une patiente (3,5%) a développé une seconde môle. Les auteurs concluent que la majorité des patientes ont une issue favorable sous condition d'un suivi renforcé.

7. Risque de récurrence

En 1999, Kohorn a compilé l'expérience de 2 centres (53 patientes à Boston et 230 patientes à Londres) : 25% des patientes qui avaient un antécédent de TTG ont décidé d'interrompre leur grossesse (10/53 et 57/230). Le nombre de grossesses menées à terme avec un nouveau-né en bonne santé était de 191/269 pour les 2 centres, soit un taux de 71% qui correspond au taux retrouvé dans d'une population normale. Le pourcentage de patientes avec une récurrence sous forme de grossesse molaire était respectivement de 3,5% et 1,5%. Le pourcentage de patientes avec une récurrence tumorale était de 2,2% dans le centre de Londres (2 patientes à bas risque et

3 patientes à haut risque) et 2,3% dans le centre de Boston (1 patiente) (Kohorn et al., 1999).

Formes familiales : Certaines récurrences de mûles hydatiformes peuvent être des formes familiales. Ces cas sont très rares (Ambani et al., 1980; Kircheisen and Ried, 1994; Seoud et al., 1995) (niveau de preuve 4). Pour les patientes avec des antécédents de 2 mûles complètes ou plus, une évaluation génétique pourrait permettre d'évaluer de façon plus précise le risque de récurrence (Fisher et al., 2000; Helwani et al., 1999; Moglabey et al., 1999; Sensi et al., 2000). Moglabey a étudié deux familles, en formulant l'hypothèse que les formes familiales de mûles sont homozygotes pour un gène muté autosomique récessif (Moglabey et al., 1999). Le gène muté serait situé dans la région 19q13.3-13.4, comme dans l'étude de Sensi (Sensi et al., 2000). L'identification de ces gènes pourrait donner de nouveaux éclaircissements dans les mécanismes embryologiques et moléculaires des patientes présentant une mûle sporadique (Moglabey et al., 1999).

Recommandations ;

Lors d'une grossesse ultérieure après mûle ou tumeur, il est recommandé d'effectuer (accord professionnel) :

Une échographie endovaginale vers 8 semaines d'aménorrhée,

Un examen histologique du placenta après l'accouchement,

Un dosage d'hcg totale sérique 3 mois après la fin de la grossesse quelle qu'en soit l'issue il est recommandé d'informer la patiente et son médecin traitant de cette surveillance à effectuer (accord professionnel).

Si une grossesse survient avant le délai recommandé, il n'y a pas de justification à une interruption médicale de grossesse (accord professionnel).

8. Cas particulier : Les grossesses multiples :

Le risque de TTG secondaire peut atteindre jusqu'à 50% après avortement ou après une grossesse menée à terme. Il semble que cette évolution en TTG soit plus fréquente après une grossesse multiple (associant un embryon et une môle) qu'après une grossesse molaire unique, sans que l'on sache si cela est dû à une agressivité plus importante de la tumeur ou à un retard du diagnostic [224 ; 225].

En 2000, Matsui observait un risque global de survenue d'une TTG de 30,6% sur une série de 72 patientes [225]. Ce risque était de 50% chez les 18 patientes qui avaient une confirmation du diagnostic de môle par la cytogénétique. L'incidence des complications maternelles est beaucoup plus élevée chez ces dernières par rapport à une môle complète unique (50% versus 12,5%). Le risque de développer une TTG secondaire ne semble pas être lié à l'âge de l'interruption de la grossesse qu'elle soit demandée par la patiente ou imposée par les circonstances [225].

Toujours dans ce sous-groupe de 18 patientes (môle confirmée par la cytogénétique), le taux de complications maternelles sévères (pré éclampsie, mort fœtale in utero, hémorragies sévères) est plus élevé chez les patientes qui ont une TTG par rapport à celles qui n'ont pas [200].

L'hypothèse de l'agressivité particulière de ces tumeurs avait été retenue dès 1994 dans l'une des premières séries où 55% avaient dû être traitées par chimiothérapie, dont 8 par polychimiothérapie [224].

La plus grande série anglaise (77 patientes) vient renforcer cette hypothèse d'augmentation particulièrement importante du risque de TTG après grossesse molaire gémellaire mais moins importante toutefois que celle évoquée précédemment, puisque 15 sur 77, ont reçu une chimiothérapie : 4 patientes ont reçu une polychimiothérapie et 11 une monochimiothérapie [226].

CONCLUSION

Pendant longtemps, les tumeurs trophoblastiques gestationnelles ont été une hantise pour les professionnels de santé intervenant dans leur prise en charge, qu'ils soient gynécologues, oncologues ou anatomopathologistes. Actuellement, grâce au développement de la recherche dans ce sens, plusieurs mystères ont été élucidés quant au mécanisme de survenue de cette tumeur, son diagnostic et sa prise en charge. La codification du plan de prise en charge constitue une pierre angulaire de ce progrès.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 44 cas de TTG colligés dans notre CHU Hassan II de Fès sur une période de 4 ans, nous ayant permis de ressortir les conclusions suivantes :

- Le rôle essentiel et indéniable du suivi des états bénins de MTG permet dans la quasi-totalité des cas de diagnostiquer une TTG.
- L'échographie, à son tour, prend une place importante dans les différentes étapes diagnostiques, de stadification et pronostiques de la pathologie.
- La réalisation du bilan d'extension en totalité avant toute inauguration de la chimiothérapie permet la mise en route de protocoles adaptés au score de la TTG et ainsi de minimaliser les doses reçues en chimiothérapie et la décroissance du recours à un traitement de rattrapage.
- La méconnaissance de la pathologie et le retard de consultation des patientes induisent le passage d'un pourcentage non négligeable de formes à faible risque vers des formes métastatiques à risque élevé.
- L'inexistence d'un archivage propre des MTG et l'unanimité des conduites permet la perpétualité de prises en charges anarchiques et la perte de vue d'un bon nombre de patientes. Cependant, et malgré toutes ces limites, l'évolution était favorable chez la majorité de nos patientes avec guérison complète et fertilité à posteriori grâce à l'intégration de nouveaux

protocoles thérapeutiques et la prise de décision en RCP.

Devant l'inexistence d'un centre de référence de maladies trophoblastiques dans notre pays, fait que nous encourageons vivement, vu les nombreux atouts démontrés dès leurs avènements dans d'autres pays tels la France ou encore le Royaume uni, nous proposons un carnet de suivi des patientes atteintes de MTG. Ce dernier permettra avant tout un suivi de la déclaration de la maladie jusqu'à la guérison, ainsi qu'un rappel des piliers de la prise en charge (selon les recommandations internationales) afin d'uniformiser les conduites. Regarder le cancer autrement est possible, et agir ensemble devant cette pathologie méconnue et constituant depuis des décennies un mythe, pourra sans doute améliorer l'état de lieu actuel en attente de création d'un centre de référence national.

Recommandations

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles représentent une entité rare certes mais extrêmement importante à connaître en raison de la facilité de l'outil diagnostique biologique par dosages des β HCG ainsi que les taux de rémission élevés pointant les 100%.

Les patientes diagnostiquées atteintes de cette pathologie seront non seulement devant la déception de ne pas avoir mené à terme leur grossesse mais surtout devant la méconnaissance d'une pathologie tumorale complexe. Il est donc essentiel que tout clinicien soit en mesure de diagnostiquer cette tumeur et de transférer la patiente vers un centre adéquat et expérimenté en vue d'un traitement optimal et précoce.

Certes, la disponibilité des praticiens et des experts en la matière, le respect des recommandations au sein du CHU, ainsi que l'existence d'un plateau technique adapté et équipé et la disponibilité de la chimiothérapie, constituent des avantages importants au profit des patientes atteintes de TTG. Néanmoins, notre étude a permis de détecter un ensemble de faiblesses dans le circuit de prise en charge des patientes diagnostiquées TTG :

- Les patientes prises en charge pour des états bénins de MTG, type môle hydatiforme, sont perdues de vue après l'évacuation et reviennent avec la forme maligne (TTG).
- La surveillance des patientes après évacuation d'une môle doit être systématique et inscrite dans un carnet avec toutes les étapes de la prise en charge à long terme.
- Informer et sensibiliser la patiente sur l'intérêt d'un bon suivi.
- Contraception pendant toute la durée de la surveillance.

- La nécessité de pouvoir contacter la patiente en cas d'absence ou de retard au RDV
- Une information clinique et paraclinique dispatchée entre le service de gynécologie et celui d'oncologie médicale et l'indisponibilité de l'iconographie.
- La nécessité d'un archivage propre à cette entité pathologique pour centraliser l'information, et l'existence d'un seul dossier commun, éventuellement électronique, qui permettrait de rassembler l'ensemble des consultations dans les différents services.
- L'intérêt d'un centre de référence national regroupant tous les cas et permettant une prise en charge uniforme.
- Le retard de prise en charge faisant augmenter le score FIGO des patientes, et diminuant leurs chances d'une guérison et d'une fertilité postérieure.
- La création d'un centre de référence connu et la sensibilisation les professionnels de santé des périphéries et du secteur privé, afin d'organiser un transfert rapide de la patiente au diagnostic de la pathologie tumorale. Aussi, le carnet de suivi de la patiente comprendrait-il une information précise permettant de rappeler les protocoles aux praticiens.
- La réalisation du bilan d'extension retardée et entrecoupée ne permettant pas d'établir un score FIGO avant le traitement vu les conditions locales, et poussant à débiter une chimiothérapie en urgence.
- Etablir un circuit bien connu et standardisé, que toutes les patientes devront suivre, et inscrire les résultats des examens effectués dans un carnet de suivi.

RESUME

RESUME

Auteur : BOURAS KHADIJA

Titre : Les Tumeurs Trophoblastiques gestationnelles à propos de 44 cas.

Mots clés : TTG – diagnostic – traitement – pronostic.

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) sont les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles.

Nous rapportons une série rétrospective de 44 cas de TTG colligés au service de gynécologie obstétrique I de CHU Hassan II Fès, durant une période de 4 ans s'étalant de janvier 2018 à décembre 2021.

L'analyse de notre a permis de conclure que : l'incidence des TTG est de 1/95 accouchements.

L'âge moyen de survenue est de 31 ans et demi. La grossesse causale était dans 73% des cas une grossesse molaire. Le bilan d'extension réalisé chez nos patientes a révélé des métastases pulmonaires dans 19 cas, vaginales dans 1 cas. Six de nos patientes ont bénéficié d'une hystérectomie. 70% de nos patientes ont été traitées par monochimiothérapie à base de méthotrexate.

La polychimiothérapie a été instaurée chez 10 patientes. Toutes nos patientes ont bénéficié d'une surveillance clinique et biologique, avant chaque séance de chimiothérapie; puis mensuelle après négativation 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. On a signalé un cas décès suite à une complication à la polychimiothérapie type toxidermie grave.

Cette étude nous a permis d'analyser le bon suivi des patientes, Le diagnostic précoce des TTG surtout en cas de suivi des môles et surtout le pronostic des patientes après le traitement et la fin de a surveillance.

ABSTRACT

Autor: BOURAS KHADIJA

Title: Gestational trophoblastic neoplasia about 44 cases

Keywords: TTG - diagnosis - treatment - prognosis.

Gestational trophoblastic neoplasia (GTN) are malignant forms of gestational trophoblastic disease.

They are always a result of pregnancy, usually molar.

We report a retrospective series of 44 cases of GTN collected at the obstetrics service I of University hospital of Fes, during a period of 4 years from January 2018 to December 2021.

The analysis of our Serie was concluded that: Gestational trophoblastic tumors are with an incidence of 1/95 births.

The average age of onset is 31 years and half. Pregnancy was causal in 73% of cases a molar pregnancy. Staging performed in our patients revealed lung metastases in 19 cases, vagina in 1 case. six of our patients underwent a hysterectomy. 70% of our patients were treated with single-agent chemotherapy (methotrexate). Ten patients were treated with multi-agent Chemotherapy. All our patients have had a clinical and laboratory monitoring, before every course of chemotherapy, then monthly, before normalisation of B-HCG, until 12 months when GTN good prognosis, and until to 18 months in case of GTN with poor prognosis. One case was reported death following a complication to multidrug therapy such as severe toxidermia.

This study allowed us to analyze the proper monitoring of patients, early diagnosis of TTG especially when monitoring moles and prognosis of quasitotalité.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Drefus M, Tissier I, Philippe E.
Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques.
J Gyneco Obstet Biol Reprod. 2000;29:125–130.
- [2] Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Mathian B, Guastalla J–P, Trillet–Lenoir V, et al. First epidemiological data from the French trophoblastic disease reference center.
Am J Obstet Gynecol. 2007;196(2):172–e1.
- [3] Soper JT.
Gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol. 2006;108(1):176–187.
- [4] Horn L–C, Kowalzik J, Bilek K, Richter CE, Einkenkel J.
Clinicopathologic characteristics and subsequent pregnancy outcome in 139 complete hydatidiform moles.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;128(1):10–14.
- [5] Lurain JR
Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(6):531–539.
- [6] RGCO.
The Management of Gestational Trophoblastic Disease. 2010;
- [7] Jolicoeur L.
MALADIE TROPHOBLASTIQUE GRAVIDIQUE. JOGC. 2002;1.
- [8] Lurain JR.
Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia.

- Am J Obstet Gynecol. 2011;204(1):11-18.
- [9] Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE.
Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance.
Gynecol Oncol. 2006;100(3):511-520.
- [10] GESTATIONNELLES MT, CHARGE DEPE.
RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE. 2010;
- [11] Schlaerth JB, Morrow CP, Rodriguez M.
Diagnostic and therapeutic curettage in gestational trophoblastic disease.
Am J Obstet Gynecol. 1990;162(6):1465-1471.
- [12] Palmer JR.
Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. J
Reprod Med. 1994;39(3):155-162.
- [13] Ghnam A.
Les maladies trophoblastiques gestationnelles à propos de 140 cas. Thèse
de Médecine de la faculté de médecine de Rabat; 2006.
- [14] Boufettal H, Coullin P, Mahdaoui S, Noun M, Hermas S, Samouh N.
Les môles hydatiformes complètes au Maroc: étude épidémiologique et
clinique. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2011;40(5):419-429.
- [15] Dantas PR, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MV, et
al. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar
gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study.
J Reprod Med. 2012;57(7-8):305-309.
- [16] Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS.
Gestational trophoblastic disease
The Lancet. 2010;376(9742):717-729.

- [17] Seckl MJ, Dhillon T, Dancey G, Foskett M, Paradinas FJ, Rees HC, et al.
Increased gestational age at evacuation of a complete hydatidiform mole:
does it correlate with increased risk of requiring chemotherapy?
J Reprod Med. 2004;49(7):527–530.
- [18] Marchand F.
Über die sogenannten ‘decidualen Geschwülste’Im Anschluss an normale
Geburten, Abort, Blasemol, und Extrauterin–Schwangerschaft.
Monatschrts Geburtshilfe Gynaekol. 1985;1:417–418.
- [19] Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J.
15years of progress in gestational trophoblastic disease: scoring,
standardization, and salvage
Gynecol Oncol. 2017;144(1):200–207.
- [20] Mueller UW, Hawes CS, Wright AE, DeBoni E, Jones WR, Firgaira FA, et al.
Isolation of fetal trophoblast cells from peripheral blood of pregnant
women
The Lancet. 1990;336(8709):197–200.
- [21] HextanY ,Ngan S.
Gestational trophoblastic diseas
Current Obstetrics & Gynaecology (2003) 13,95–101. 2003.
- [22] Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al.
Gestational trophoblastic disorders: an update in 2015. Geburtshilfe
Frauenheilkd. 2015;75(10):1043–1050.
- [23] Vuong PN, Guillet JL, Houissa–Vuong S, Lhomme C, Proust A, Cristalli B.
Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles.
Gynécologie Obstétrique Fertil. 2000;28(12):913–926.

- [24] Atala C, Riedemann R, Biotti M, Ramírez F, Paublo M.
Invasive mole with uterine rupture
Rev Chil Obstet Ginecol. 1992;57(5):356–358.
- [25] Makangee A, Nadvi SS, Van Dellen JR.
Invasive mole presenting as a spinal extradural tumor: Case report.
Neurosurgery. 1996;38(1):191–193.
- [26] Berkowitz RS, Goldstein DP.
Molar pregnancy
N Engl J Med. 2009;360(16):1639–1645.
- [27] Davis JR, Surwit EA, Garay JP, Fortier KJ.
Sex assignment in gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet
Gynecol. 1984;148(6):722–725.
- [28] Minami S, Yamoto M, Nakano R.
Immunohistochemical localization of inhibin–activin subunits in
hydatidiform mole and invasive mole
Obstet Gynecol. 1993;82(3):414–418.
- [29] ISSTD | GTD Book [Internet].
Available from: <http://isstd.org/gtd-book/>
- [30] Hoa PT, Phuong NTN, Quyen P.
A clinical trial on diagnostic scoring system of choriocarcinoma and
invasive mole in Vietnam.
J Obstet Gynaecol Res. 1995;21(3):257–262.
- [31] Shanbhogue AK, Lalwani N, Menias CO.
Gestational trophoblastic disease. Radiol Clin. 2013;51(6):1023–1034.
- [32] Kishkurno S, Ishida A, Takahashi Y, Arai H, Nakajima W, Abe T, et al.
A case of neonatal choriocarcinoma. Am J Perinatol. 1997;14(02):79–82.

- [33] La Tumeur Trophoblastique Epithélioïde TTE. I. 1. Terminologie. Available from: <https://www.psychanalyse.com/pdf/ANATOMOPATHOLOGIE.pdf>
- [34] Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, et al.
Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002;47(6):460-464.
- [35] Chang Y-L, Chang T-C, Hsueh S, Huang K-G, Wang P-N, Liu H-P, et al.
Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor—report of 3 cases and analysis of 88 cases
Gynecol Oncol. 1999;73(2):216-222.
- [36] Pei H, Riba A, Pejovic T, Johnson T, Baergen RN, Ward D.
Comparative genomic hybridization study of placental site trophoblastic tumour: a report of four cases
Mod Pathol. 2004;17(2):248.
- [37] Hopkins MP, Drescher CW, McQuillan A, Keyser J, Schmidt R.
Malignant placental site trophoblastic tumor associated with placental abruption, fetal distress, and elevated CA-125
Gynecol Oncol. 1992;47(2):267-271.
- [38] Fukunaga M, Ushigome S.
Malignant trophoblastic tumors: immunohistochemical and flow cytometric comparison of choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumors
Hum Pathol. 1993;24(10):1098-1106.
- [39] Dessau R, Rustin GJS, Dent J, Paradinas FJ, Bagshawe KD.
Surgery and chemotherapy in the management of placental site tumor.
Gynecol Oncol. 1990;39(1):56-59.

- [40] Motoyama T, Ohta T, Ajioka Y, Watanabe
Neoplastic and non-neoplastic intermediate trophoblasts: An immunohistochemical and structural study.
Pathol Int. 1994;44(1):57-65.
- [41] Shih I, Seidman JD, Kurman RJ.
Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast.
Hum Pathol. 1999;30(6):687-694.
- [42] Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS.
Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities
Gynecol Oncol. 2017;144(1):208-214.
- [43] Davis MR, Howitt BE, Quade BJ, Crum CP, Horowitz NS, Goldstein DP, et al.
Epithelioid trophoblastic tumor: a single institution case series at the New England
Trophoblastic Disease Center
Gynecol Oncol. 2015;137(3):456-461.
- [44] BRACKEN MB.
Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review.
BJOG Int J Obstet Gynaecol. 1987;94(12):1123-1135.
- [45] Smith HO, Qualls CR, Prairie BA, Padilla LA, Rayburn WF, Key CR.
Trends in gestational choriocarcinoma: a 27-year perspective. Obstet
Gynecol. 2003;102(5):978-987.
- [46] Atrash HK, Hogue CJ, Grimes DA.
Epidemiology of hydatidiform mole during early gestation. Am J Obstet
Gynecol. 1986;154(4):906-909.

- [47] Bagshawe KD, Dent J, Webb J.
Hydatidiform mole in England and Wales 1973–83. *The Lancet*. 1986;328(8508):673–677.
- [48] Shi YF, Li JQ, Zheng W, Chen XJ, Qiao YH, Hao M, et al.
Survey of gestational trophoblastic disease incidence among 3.6 million pregnancies in China. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005;40(2):76–78.
- [49] Drake RD, Rao GG, McIntire DD, Miller DS, Schorge JO
Gestational trophoblastic disease among Hispanic women: a 21-year hospital-based study.
Gynecol Oncol. 2006;103(1):81–86.
- [50] Ben Zineb N, Mourali M, Boussen H.
Rapport national présenté au 5ème congrès Magrebin de Gynécologie obstétrique. Casablanca; 2003.
- [51] Cisse CT, Lo N, Moreau JC, Fall-Gaye C, Mendez V, Diadhiou F.
Choriocarcinome au Sénégal: épidémiologie, pronostic et prévention. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2002;30(11):862–869.
- [52] KEITA MMB.
ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE MOLLAIRE AU SERVICE DE GYNECO-OBSTETRIQUE DU CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE LA COMMUNE V DU DISTRICT DE BAMAKO. 2003;
- [53] DE GT. Par Mlle SACKO Kadidia Par Mlle SACKO Kadidia. 2007;
- [54] BEN HAZIM O.
Les Tumeurs Trophoblastiques gestationnelles a propos de 118 cas [Internet]. 2012. Available from:
<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/681>

[55] Idir F.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Thèse Doctorat Médecine, Fès 2012 , N132.

[56] Assale Haïtam.

LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES : ÉPIDÉMIOLOGIE, EVOLUTION ET PRISE EN CHARGE.

Thèse Doctorat Médecine, Fès ; 2017 , n° 157. 2017.

[57] Zalel Y, Dgani R.

Gestational trophoblastic disease following the evacuation of partial hydatidiform mole: a review of 66 cases

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997;71(1):67-71.

[58] Matsui H, Kihara M, Yamazawa K, Mitsuhashi A, Seki K, Sekiya S.

Recent changes of the incidence of complete and partial mole in Chiba prefecture. Gynecol Obstet Invest. 2007;63(1):7-10.

[59] Savage P, Williams J, Wong S-L, Short D, Casalboni S, Catalano K, et al.

The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000-2009.

J Reprod Med. 2010;55(7-8):341-5.

[60] Almasi A, Almassinokiani F, Akbari P.

Frequency of molar pregnancies in health care centers of Tehran, Iran. J Reprod Infertil. 2014;15(3):157.

[61] Nizam K, Haider G, Memon N, Haider A.

Gestational trophoblastic disease: experience at Nawabshah Hospital. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2009;21(1):94-7.

[62] Salehi S, Eloranta S, Johansson AL, Bergström M, Lambe M.

Reporting and incidence trends of hydatidiform mole in Sweden 1973-

2004. *Acta Oncol.* 2011;50(3):367–372.
- [63] 63. Mourali M, Fkih C, Essoussi–Chikhaoui J, Ben HHA, Binous N, Ben ZN, et al.
Gestational trophoblastic disease in Tunisia. *Tunis Med.* 2008;86(7):665–669.
- [64] Audu BM, Takai IU, Chama CM, Bukar M, Kyari O.
Hydatidiform mole as seen in a university teaching hospital: a 10–year review. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(4):322–325.
- [65] Ngan HY, Chan KK, Tam K–F.
Gestational trophoblastic disease
Curr Obstet Gynaecol. 2006;16(2):93–99.
- [66] Soper JT, Mutch DG, Schink JC, Obstetricians AC of, Gynecologists.
Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53 *Gynecol Oncol.* 2004;93(3):575–585.
- [67] Gerulat AH
Maladie trophoblastique gravidique.
Dir Clin Société Obstétriciens St Gynécologues Can. 2002;24.
- [68] Ozalp SS, Telli E, Oge T, Tulunay G, Boran N, Turan T, et al
Multicenter analysis of gestational trophoblastic neoplasia in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2014;15(8):3625–3628.
- [69] Gnam A.
Les maladies trophoblastiques gestationnelles à propos de 140 cas
Thèse de Médecine de la faculté de médecine de Rabat; 2006.
- [70] Bennani B
LES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES (à propos de 62 cas).
Thèse Doctorat Médecine, Fès ; n° 217 , 2016. 2016.

- [71] Cheung AN, Zhang HJ, Xue WC, Siu MK.
Pathogenesis of choriocarcinoma: clinical, genetic and stem cell perspectives. 2009;
- [72] Jain P, Cietak KA.
Post-term choriocarcinoma with unusually low β -hCG. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(6):661-662.
- [73] Chelli D, Dimassi K, Bouaziz M, Ghaffari C, Zouaoui B, Sfar E, et al.
Imagerie des maladies trophoblastiques gestationnelles.
J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2008;37(6):559-567.
- [74] Korbel' M, Šufliarsky J, Danihel L, Vojtaššák J, Nižňanská Z.
Results of gestational trophoblastic neoplasia treatment in the Slovak Republic in the years from 1993 to 2012
Ceska Gynekol. 2016;81(1):6-13.
- [75] Boutayeb Y, Ederdoui M, Setouani A; Influence sur la maladie trophoblastique, *J Gynecol. Obstet. Biol. Reprot,* 1982 ; 11, pages 78-80.
- [76] Dawalibi J, Dufour P, Gaubert P, Occeli B, Block S, Lesoin A, et al.
Choriocarcinome métastatique du post-partum. A propos d'un cas: Revue de littérature. *Rev Fr Gynécologie Obstétrique.* 1997;92(3):191-198.
- [77] Baltazar JC.
Epidemiological features of choriocarcinoma. *Bull World Health Organ.* 1976;54(5):523.
- [78] Buckley JD, Henderson BE, Morrow CP, Hammond CB, Kohorn EI, Austin DF.
Case-control study of gestational choriocarcinoma. *Cancer Res.* 1988;48(4):1004-1010.

- [79] Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C.
Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol.* 2003;4(11):670–678.
- [80] Gormley M, Ona K, Kapidzic M, Garrido–Gomez T, Zdravkovic T, Fisher SJ.
Preeclampsia: novel insights from global RNA profiling of trophoblast subpopulations. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;
- [81] Guijarro de AM, Torán RC, Navea AC, Merino VM.
Hyperthyroidism due to invasive gestational trophoblastic disease. *Med Clin (Barc).* 2015;144(8):382–383.
- [82] Yoshimura M, Nishikawa M, Yoshikawa N, Horimoto M, Toyoda N, Sawaragi I, et al.
Mechanism of thyroid stimulation by human chorionic gonadotropin in sera of normal pregnant women.
Acta Endocrinol (Copenh). 1991;124(2):173–178.
- [83] Kokuho T, Kuji T, Yasuda G, Umemura S.
Thyroid Storm–induced Multiple Organ Failure Relieved Quickly by Plasma Exchange
Therapy
Ther Apher Dial. 2004;8(4):347–349.
- [84] Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, Berkowitz RS, Lurain JR, Soper J, et al.
Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(7):635–640.
- [85] Strohl AE, Lurain JR
Clinical Epidemiology of Gestational Trophoblastic Disease. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2014;3(1):40–43.

- [86] Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E.
Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2002;109(1):99–102.
- [87] Coullin P.
Des andro–et parthénogénètes humains (môles hydatiformes et tératomes ovariens) au cancer
Gynécologie Obstétrique Fertil. 2005;33(7):469–482.
- [88] Parazzini F, Vecchia C, Pampallona S.
Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1986;93(4):582–585.
- [89] Jacobs PA, Hunt PA, Matsuura JS, Wilson CC, Szulman AE
Complete and Partial Hydatidiform Mole in Hawaii: Cytogenetics, Morphology and Epidemiology.
Obstet Gynecol Surv. 1983;38(2):106–107.
- [90] Martin BH, Kim JH.
Changes in gestational trophoblastic tumors over four decades. A Korean experience. *J Reprod Med.* 1998;43(1):60–68.
- [91] Clark LH, Staley SA, Barber EL, Wysham WZ, Kim KH, Soper JT.
The effect of distance traveled on disease outcomes in gestational trophoblastic neoplasia
Am J Obstet Gynecol. 2016;215(2):217–e1.
- [92] Mohammadjafari R, Abedi P, Najafabady MT.
The Gestational Trophoblastic Diseases: A Ten Year Retrospective Study.
Int J Fertil Steril. 2010;4(1).
- [93] The VIII th world Congress on gestational trophoblastic diseases. Nov 3–6
1996, Seoul, Korea.

International journal of gynecology & obstetrics 60 suppl.no.1(1998)S129–S136.

[94] Hertig AT

Tumors of the female sex organs. Part 1. Hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Atla*

Tumor Pathol. 1956;Section-IX.

[95] Lurain JR, Brewer JI, Torok EE, Halpern B

Natural history of hydatidiform mole after primary evacuation. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(5):591–595.

[96] Stone M, Dent J, Kardana A, Bagshawe KD

Relationship of oral contraception to development of trophoblastic tumour after evacuation of a hydatidiform mole

BJOG Int J Obstet Gynaecol. 1976;83(12):913–916.

[97] Costa HL, Doyle P.

Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia—a systematic review

Gynecol Oncol. 2006;100(3):579–585.

[98] Yuen BH, Burch P

Relationship of oral contraceptives and the intrauterine contraceptive devices to the regression of concentrations of the beta subunit of human chorionic gonadotropin and invasive complications after molar pregnancy.

Am J Obstet Gynecol. 1983;145(2):214–217.

[99] Slim R, Fallahian M, Rivière J-B, Zali MR

Evidence of a genetic heterogeneity of familial hydatidiform moles.

Placenta. 2005;26(1):5–9.

- [100] Deveault C, Qian JH, Chebaro W, Ao A, Gilbert L, Mehio A, et al.
NLRP7 mutations in women with diploid androgenetic and triploid moles: a proposed mechanism for mole formation
Hum Mol Genet. 2008;18(5):888–897.
- [101] Fisher RA, Lavery SA, Carby A, Abu-Hayyeh S, Swingler R, Sebire NJ, et al.
What a difference an egg makes. The Lancet. 2011;378(9807):1974.
- [102] Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M, et al.
Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup
Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9):S109–S116.
- [103] Ober WB, Edgcomb JH, Price EB.
The Pathology of Choriocarcinoma. Ann N Y Acad Sci. 1971 Jan 1;172(10):299–426.
- [104] B. W. HANCOCK, M. J. SECKL, and, R. S. BERKOWITZ
GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE 4th EDITION (2015). 2015.
- [105] Parker VL, Tidy JA
Current management of gestational trophoblastic disease. Obstet Gynaecol Reprod Med. 2017;
- [106] Steigrad SJ.
Epidemiology of gestational trophoblastic diseases.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(6):837–847.
- [107] DISORDERS OF PREGNANCY: a student exhibition.
http://www.digitalpathology.uct.ac.za/topics/pregnancy_disorders/gestational_a.html

[108] Taboo ZA–

A prospective study of gestational trophoblastic disease in Al–Mosul City.
Iraqi Postgrad Med J. 2013;12:268–276.

[109] Rafanan LF, Greenberg H, Rondeau NU, Mulla ZD, Boman DA.

Primary choriocarcinoma in postmenopausal women: Two case reports and review of th Texas Cancer Registry.

Gynecol Oncol Rep. 2017;22:69.

[110] Bracken MB, Brinton LA, Hayashi K.

Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. Epidemiol Rev. 1984;6:52.

[111] Oranratanaphan S, Wongwathanavikrom R, Lertkhachonsuk R.

Correlation levels of serum placental growth factor and human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic disease patients.

J Reprod Med. 2011;56(7–8):333–338.

[112] Cohn DE, Herzog TJ.

Gestational trophoblastic diseases: new standards for therapy. Curr Opin Oncol. 2000;12(5):492–496.

[113] Hyman DM, Bakios L, Gualtiere G, Carr C, Grisham RN, Makker V, et al.

Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. Gynecol Oncol. 2013;129(1):58–62.

[114] Bjørge T, Abeler VM, Sundfør K, Tropé CG, Kaern J.

Gestational Trophoblastic Tumors in Norway, 1968–1997: Patient Characteristics, Treatment, and Prognosis

Gynecol Oncol. 2002;87(1):71–76.

[115] Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP.

Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome,

including repeat molar pregnancy.

J Reprod Med. 1998;43(1):81–86.

[116] Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al.

Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Ann Oncol. 2013;24(suppl_6):vi39–vi50.

[117] Hyun K, Jeon HW, Kim KS, Choi KB, Park JK, Park HJ, et al

Bullae-forming pulmonary metastasis from choriocarcinoma presenting as pneumothorax.

Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;48(6):435.

[118] Keser SH, Kokten SC, Cakir C, Sensus S, Buyukbayrak EE, Karadayi N

Epithelioid trophoblastic tumor.

Taiwan J Obstet Gynecol. 2015;54(5):621–624.

[119] CNGOF.

MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES (Môles hydatiformes et tumeurs trophoblastiques gestationnelles) DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE [Internet]. Pr Daniel Raudrant; 2010. Available from: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/100611_maladies_trophoblastiques.pdf

[120] Assitan COULIBALY.

PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES AU MALI :: EXPERIENCE DU SERVICE D'HEMATOLOGIE-- ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU DU POINT G.

Thèse Doctorat Médecine, MALI. 2013. 2013.

[121] Ben-Arie A, Deutsch H, Volach V, Peer G, Husar M, Lavie O, et al.

Reduction of postmolar gestational trophoblastic neoplasia by early

diagnosis and treatment

J Reprod Med. 2009;54(3):151-154.

[122] Soper JT, Clarke-pearson D, Hammond CB.

Metastatic gestational trophoblastic disease: prognostic factors in previously untreated patients

Obstet Gynecol. 1988;71(3):338-343.

[123] Soper JT.

Staging and evaluation of gestational trophoblastic disease. Clin Obstet Gynecol. 2003;46(3):570-578.

[124] Kohorn EI.

The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment

Int J Gynecol Cancer. 2001;11(1):73-77.

[125] Diver E, May T, Vargas R, Bernstein M, Goldstein D, Berkowitz R

Changes in clinical presentation of postterm choriocarcinoma at the New England

Trophoblastic Disease Center in recent year

Gynecol Oncol. 2013;130(3):483-486.

[126] Denny LA, Dehaeck K, Nevin J, Soeters R, VAN AL W, Megevand E, et al.

Placental site trophoblastic tumor: three case reports and literature review.

Gynecol Oncol. 1995;59(2):300-303.

[127] Newlands E.

Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumors in the UK

Gestation Trophobl Dis. 1997;

- [128] Chelli D, Dimassi K, Bouaziz M, Ghaffari C, Zouaoui B, Sfar E, et al.
Imaging of gestational trophoblastic disease.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2008;37(6):559–567.
- [129] Jauniaux E.
Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease.
Ultrasound Obstet Gynecol. 1998;11(5):367–377.
- [130] Semer DA1, Macfee MS.
Gestational trophoblastic disease: epidemiology. Semin Oncol. 1995
Apr;22(2):109–12.
- [131] Agarwal R, Strickland S, McNeish IA, Patel DC, Foskett M, Boulton JE, et al.
Doppler ultrasonography of the uterine artery and the response to chemotherapy in patients with gestational trophoblastic tumors
Clin Cancer Res. 2002;8(5):1142–1147.
- [132] Nair K, Al-Khawari H.
Invasive mole of the uterus—a rare case diagnosed by ultrasound: a case report. Med Ultrason. 2014;16(2):175.
- [133] Rotmensch S, Cole LA.
False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations
The Lancet. 2000;355(9205):712–715.
- [134] Wagner BJ, Woodward PJ, Dickey GE.
From the archives of the AFIP. Gestational trophoblastic disease: radiologic–pathologic correlation
Radiographics. 1996;16(1):131–148.

[135] Allias F, Bolze P-A, Gaillot-Durand L, Devouassoux-Shisheboran M.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles.

In: Annales de Pathologie. Elsevier; 2014. p. 434-447.

[136] Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ.

Trophoblastic pseudotumor of the uterus. An exaggerated form of "syncytial endometritis" simulating a malignant tumor

Cancer. 1976;38(3):1214-1226.

[137] Scully RE, Young RH.

Trophoblastic pseudotumor: a reappraisal. LWW; 1981.

[138] Shih I-M, Kurman RJ

Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma

Am J Surg Pathol. 1998;22(11):1393-1403.

[139] Shih I-M, Kurman RJ.

P63 expression is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic and placental site trophoblastic tumors by profiling trophoblastic subpopulations

Am J Surg Pathol. 2004;28(9):1177-1183.

[140] Shih I-M, Nesbit M, Herlyn M, Kurman RJ.

A new Mel-CAM (CD146)-specific monoclonal antibody, MN-4, on paraffin-embedded tissue.

Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 1998;11(11):1098-1106.

[141] Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shih I-M.

HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. Am J Surg Pathol. 2002;26(7):914-920.

- [142] Mao T-L, Kurman RJ, Huang C-C, Lin M-C, Shih I-M.
Immunohistochemistry of choriocarcinoma: an aid in differential diagnosis and in elucidating pathogenesis.
Am J Surg Pathol. 2007;31(11):1726-1732.
- [143] Mao T-L, Kurman RJ, Jeng Y-M, Huang W, Shih I-M.
HSD3B1 as a novel trophoblast-associated marker that assists in the differential diagnosis of trophoblastic tumors and tumorlike lesions
Am J Surg Pathol. 2008;32(2):236-242.
- [144] Kalhor N, Ramirez PT, Deavers MT, Malpica A, Silva EG.
Immunohistochemical studies of trophoblastic tumors. Am J Surg Pathol. 2009;33(4):633-638.
- [145] Chew I, Post MD, Carinelli SG, Campbell S, Di Y, Soslow RA, et al.
P16 expression in squamous and trophoblastic lesions of the upper female genital tract. Int J Gynecol Pathol. 2010;29(6):513-522.
- [146] Nevin J, Silcocks P, Hancock B, Coleman R, Nakielny R, Lorigan P.
Guidelines for the stratification of patients recruited to trials of therapy for low-risk gestational trophoblastic tumor
Gynecol Oncol. 2000;78(2):92-96.
- [147] FIGO and IGCS ; 2006 ;
Staging classifications and Clinical practice guidelines for gynaecology cancers ; pages:23.
- [148] Hendin AS.
Gestational trophoblastic tumors metastatic to the lung. Radiologic—clinical correlations. Cancer. 1984;53(1):58-61.
- [149] Mutch DG, Soper JT, Baker ME, Bandy LC, Cox EB, Clarke-pearson DL, et

al.

Role of computed axial tomography of the chest in staging patients with nonmetastatic gestational trophoblastic disease.

Obstet Gynecol. 1986;68(3):348-352.

[150] DELCOMINETTE S, TIMMERMANS M, DELBECQUE K, DELVENNE P, MARBAIX E, NOEL J-C, et al.

Registre belge et centres de référence pour les maladies trophoblastiques gestationnelles.

Rev Médicale Liège. 2015;70(11):550-556.

[151] Berkowitz RS, Goldstein DP.

Chorionic tumors.

N Engl J Med. 1996;335(23):1740-1748.

[152] Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands E, et al.

Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society.

Int J Gynecol Cancer. 2000;10(1):84-88.

[153] Regis C, Taieb S, Lesoin A, Baranzelli M-C, Blehaut T, Leblanc E.

Présentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2006;34(9):716-719.

[154] Lurain JR, Casanova LA, Miller DS, Rademaker AW.

Prognostic factors in gestational trophoblastic tumors: a proposed new scoring system based on multivariate analysis

Am J Obstet Gynecol. 1991;164(2):611-616.

[155] Ross GT, Goldstein DP, Hertz R, Lipsett MB, Odell WD.

SEQUENTIAL USE OF METHOTREXATE AND ACTINOMYCIN D IN THE TREATMENT OF METASTATIC CHORIOCARCINOMA AND RELATED TROPHOBLASTIC DISEASES IN WOMEN. *Obstet Gynecol Surv.* 1966;21(2):187-190.

[156] Osborne R, Gerulath A.

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

[157] Matsui H, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S

Comparison of chemotherapies with methotrexate, VP-16 and actinomycin-D in low-risk gestational trophoblastic disease
Gynecol Obstet Invest. 1998;46(1):5-8.

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

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

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

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

[160] Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM, Holden L, Bagshawe KD, Hiscox JG, et al.

Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors
J Clin Oncol. 1996;14(10):2769-2773.

[161] Smith EB, Weed JC, Tyrey L, Hammond CB

Treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic disease: results of methotrexate alone versus methotrexate-folinic acid
Am J Obstet Gynecol. 1982;144(1):88-92.

- [162] Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR.
Ten years' experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease
Gynecol Oncol. 1986;23(1):111-118.
- [163] Homesley HD, Blessing JA, Rettenmaier M, Capizzi RL, Major FJ, Twiggs LB.
Weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol. 1988;72(3):413-418.
- [164] Schorge JO, Lea JS, Farrar DF, King MR, Coleman RL, Miller DS.
Management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia in indigent women. J Reprod Med. 2003;48(10):780-784.
- [165] Garrett AP, Garner EO, Goldstein DP, Berkowitz RS.
Methotrexate infusion and folinic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. 15 years of experience
J Reprod Med. 2002;47(5):355-362.
- [166] Chan KK, Huang Y, Tam KF, Tse KY, Ngan HY.
Single-dose methotrexate regimen in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia
Am J Obstet Gynecol. 2006;195(5):1282-1286.
- [167] McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJS, Foskett M, Seckl MJ, et al.
Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. J Clin Oncol. 2002;20(7):1838-1844.
- [168] Maestá I, Nitecki R, Horowitz NS, Goldstein DP, Moreira M de FS, Elias KM, et al
Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-

risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience.

Gynecol Oncol. 2017;

[169] Eichholtz H, Trott KR.

Effect of methotrexate concentration and exposure time on mammalian cell survival in vitro

Br J Cancer. 1980;41(2):277-284.

[170] Kohorn EI.

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

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

[171] Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, et al

Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. The Lancet. 2000;356(9223):36-39.

[172] Chapman-Davis E, Hoekstra AV, Rademaker AW, Schink JC, Lurain JR.

Treatment of nonmetastatic and metastatic low-risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single-agent methotrexate chemotherapy. Gynecol Oncol. 2012;125(3):572-575.

[173] Petrilli ES, Twiggs LB, Curry SL, Sikic B, Hatch K, Schlaerth JB, et al.

Single-dose actinomycin-D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease.

Gynecol Oncol. 1986;23(2):244.

[174] Twiggs LB

Pulse actinomycin D scheduling in nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia:

cost-effective chemotherapy. Gynecol Oncol. 1983;16(2):190-195.

[175] Lurain JR.

Advances in management of high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002;47(6):451-459.

[176] Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, et al.

Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT—25 years experiences of KRI-TRD.

Int J Gynecol Obstet. 1998;60(S1).

[177] GOG.

GOG242: phase II study for low risk nonmetastatic GTN with upfront repeat D&C. showed decrease in need for chemotherapy by about 36%. 2010.

[178] Even C, Pautier P, Duvillard P, Floquet A, Kerbrat P, Troalen F, et al.

Actinomycin D, cisplatin, and etoposide regimen is associated with almost universal cure in patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia

Eur J Cancer. 2014;50(12):2082-2089.

[179] Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al.

EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis.

J Clin Oncol. 2012;31(2):280-286.

[180] Ngu S-F, Chan KK

Management of chemoresistant and quiescent gestational trophoblastic disease. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2014;3(1):84-90.

[181] Newlands ES

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

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

- [182] Powles T, Savage PM, Stebbing J, Short D, Young A, Bower M, et al.
A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia
Br J Cancer. 2007;96(5):732–737.
- [183] Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJS.
Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors
J Clin Oncol. 2000;18(4):854–854.
- [184] Essel KG, Bruegl A, Gershenson DM, Ramondetta LM, Naumann RW, Brown J
Salvage chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: Utility or futility? Gynecol Oncol. 2017;
- [185] Wang J, Short D, Sebire NJ, Lindsay I, Newlands ES, Schmid P, et al
Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). Ann Oncol. 2008;19(9):1578–1583.
- [186] Lurain JR, Schink JC.
Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia.
J Reprod Med. 2012;57(5–6):219–24.
- [187] Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X.
Recurrent gestational trophoblastic tumor: management and risk factors for recurrence. Gynecol Oncol. 2006;103(2):587–590.

[188] Lurain JR, Nejad B.

Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):618-623.

[189] Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, et al.

The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease.

Gynecol Oncol. 2004;95(3):423-429.

[190] Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS.

The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey.

Gynecol Oncol. 2005;99(1):3-5.

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

Choriocarcinoma: absolute 5 year survival rates of 122 patients treated by hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;85(7):841-843.

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

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

The Lancet. 2009;374(9683):48-55.

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

Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3):603-607.

[194] Doll KM, Soper JT.

The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68(7):533-542.

[195] Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, McNeish I, Strickland S, Rustin GJ.

Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors.

J Reprod Med. 2002;47(6):465-471.

[196] Doumplis D, Al-Khatib K, Sieunarine K, Lindsay I, Seckl M, Bridges J, et al. A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2007;114(9):1168-1171.

[197] Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, Goldstein DP, Berkowitz RS.

The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New

England Trophoblastic Disease Center. J Reprod Med. 2010;55(5-6):194-198.

[198] Cagayan MS, Magallanes MS.

The role of adjuvant surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. J Reprod Med. 2008;53(7):513-518.

[199] Ghaemmaghami F, Ashrafgangooei T, Gillani MM, Mosavi A, Behtash N.

Major surgeries performed for gestational trophoblastic neoplasms in a teaching hospital in Tehran, Iran.

J Gynecol Oncol. 2011;22(2):97-102.

[200] El-Lamie IK, Shehata NA, Abou-Loz SK, Ei-Lamie KI.

Experience of the Gynecologic Oncology Unit at Ain Shams University in the treatment of gestational trophoblastic tumors.

Int J Gynecol Cancer. 2000;10(6):488-496.

[201] Fueloep V, Szigetvari I, Szepesi J, Vegh G, Zsirai L, Berkowitz RS.

The Role of Surgery in the Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia The Hungarian Experience.

J Reprod Med. 2016;61(5-6):197-204.

[202] Hammond CB, Weed JC, Currie JL.

The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol. 1980;136(7):844-856.

[203] Barber EL, Soper JT.

Gestational trophoblastic disease.

Clin Gynecol Oncol E-Book. 2017;163.

[204] Suzuka K, Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Seki K, Sekiya S.

Adjuvant Hysterectomy in Low-Risk Gestational Trophoblastic Disease. Obstet Gynecol. 2001;97(3):431-434.

[205] Pisal N, North C, Tidy J, Hancock B

Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol. 2002;87(2):190-192.

[206] Soper JT.

Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. J Reprod Med. 1994;39(3):168-174.

[207] Lurain JR, Singh DK, Schink JC.

Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. J Reprod Med-Chic-. 2006;51(10):773.

[208] Eysbouts YK, Massuger L, IntHout J, Lok CAR, Sweep F, Ottevanger PB.

The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia.

Gynecol Oncol. 2017;145(3):536-542.

[209] Tomoda Y, Arii Y, Kaseki S, Asai Y, Gotoh S, Suzuki T, et al.

Surgical indications for resection in pulmonary metastasis of choriocarcinoma. Cancer. 1980;46(12):2723-2730.

- [210] Savage P, Kelpanides I, Tuthill M, Short D, Seckl MJ.
Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia: an update on incidence, management and outcome.
Gynecol Oncol. 2015;137(1):73–76.
- [211] Rustin GJ, Newlands ES, Begent RH, Dent J, Bagshawe KD.
Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma.
J Clin Oncol. 1989;7(7):900–903.
- [212] Ishizuka T, Tomoda Y, Kaseki S, Goto S, Hara T, Kobayashi T.
Intracranial metastasis of choriocarcinoma. A clinicopathologic study.
Cancer. 1983;52(10):1896–1903.
- [213] Method MW, Hirschfield M, Averette HE.
Angiographic-guided embolization of metastatic invasive mole. Gynecol Oncol. 1996;61(3):442–445.
- [214] Chattopadhyay SK, Roy BD, Edrees YB
Surgical control of obstetric hemorrhage: hypogastric artery ligation or hysterectomy? Int
J Gynecol Obstet. 1990;32(4):345–351.
- [215] Paraskevaides E, Noelke L, Afrasiabi M.
Internal iliac artery ligation (IIAL) in obstetrics and gynaecology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1993;52(1):73–75.
- [216] Hongsakul K, Songjamrat A, Rookkapan S.
Transarterial embolization for the treatment of massive bleeding in gynecologic and obstetric emergencies: a single center experience.
Emerg Radiol. 2014;21(4):333–339.

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

Transcatheter endovascular techniques for management of obstetrical and gynecologic emergencies.

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

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

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

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

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

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

Eur Radiol. 2006;16(2):299–306.

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

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

Clin Radiol. 2017;72(11):992–e7.

[221] Carlini L, Villa A, Busci L, Trezzi G, Agazzi R, Frigerio L.

Selective uterine artery embolization: a new therapeutic approach in a patient with low-risk gestational trophoblastic disease.

Am J Obstet Gynecol. 2006;195(1):314–315.

[222] Sebire NJ, Seckl MJ.

Gestational trophoblastic disease: current management of hydatidiform mole. *Bmj*. 2008;337:a1193.

[223] Cole LA.

hCG, its free subunits and its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease. *J Reprod Med*. 1998;43(1):3–10.

[224] Hertz R.

Spontaneous regression in choriocarcinoma and related gestational trophoblastic neoplasms

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

[225] Basso Ricci S, CERCHIARI UGO.

Spontaneous regression of malignant tumors: Importance of the immune system and other factors.

Oncol Lett. 2010;1(6):941-946.

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

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

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

Spontaneous regression of gestational trophoblastic neoplasia. Gynecol Oncol Rep. 2017;21:98.

[228] McGrath S, Short D, Harvey R, Schmid P, Savage PM, Seckl MJ.

The management and outcome of women with post-hydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100 000 IU l⁻¹. Br J Cancer. 2010;102(5):810-814.

[229] Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, Mathian B.

Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques: conduite à tenir pratique. Mises À Jour En Gynécologie Obstétrique. 2003;53-99.

[230] RMTQ

Disponible: <http://www.rmtq.ca/rmtq/>

[231] Ngan HYS, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montrucoli GC, Pecorelli S, et

al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification.

[232] Int J Gynecol Obstet. 2003;83:175–177.

[233] Bolze P–A, Riedl C, Massardier J, Lotz J–P, You B, Schott A–M, et al.

Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of \geq 13.

Am J Obstet Gynecol. 2016;214(3):390–e1.

[234] Kohorn EI.

Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. J Reprod Med. 2014;59(3–4):145–153.

[235] Rustin GJ, Rustin F, Dent J, Booth M, Salt S, Bagshawe KD.

No increase in second tumors after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumors.

N Engl J Med. 1983;308(9):473–476.

[236] Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES.

Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy.

BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2003;110(1):22–26.

[237] Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP.

Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. In: Seminars in oncology. 2000. p. 678–685