



TUMEURS TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLE A HAUT RISQUE :

Prise en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II Fès

Mémoire présenté par

Docteur AZEGRAR Meryem

Née le 26/07/1985 à Tahala

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Spécialité: Oncologie médicale

Sous la direction du Professeur Nawfel Mellas

Co rapporteur : Pr Karima Oualla

Session Mai 2019

REMERCIEMENT

Tumeurs trophoblastique gestationnelle a haut risque : prise en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II Fès

A MON MAITRE MR LE PROFESSEUR NAWFEL MELLAS

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maitre, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE MR LE PROFESSEUR KHALID HASSOUNI

Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous une source d'admiration et de profond respect. Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

A MON MAITRE MMEARIFI SAMIA

De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs souvenirs. Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué et nous servent d'exemple. Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre profond respect et notre sincère gratitude. Veuillez trouver ici, chere Maître, l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.

A MON MAITRE MME Mme Zineb Benbrahim

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Ils demeurent à mes yeux exemplaires. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE Mme Karima Oualla

Ma grande reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos qualités humaines et professionnelles qui me serviront certainement d'exemple dans ma carrière.

A NOS MAITRES :

C'est avec une grande émotion et un profond respect et estime que nous avons l'honneur aujourd'hui d'écrire ce modeste mot afin de rendre hommage à nos maitres qui nous ont guidé, et n'ont jamais épargné d'efforts pour notre apprentissage et notre formation, tant sur le plan théorique que pratique. Ces quelques lignes ne sauraient suffire pour vous exprimer, chers maitres, ma grande reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos qualités humaines et professionnelles qui me serviront certainement d'exemple dans ma carrière. Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués....

**Tumeurs trophoblastique gestationnelle a haut risque : prise en charge au service
d'oncologie médicale du CHU Hassan II Fès**

LISTE DES ABREVIATIONS:	7
INTRODUCTION :	9
MATERIELS ET METHODES:	12
1. Type de l'étude:	13
2. Critères d'inclusion :	13
3. Analyse statistique:	13
4. Recueil des données:	14
RESULTATS:	16
1. Caractéristiques des patientes :	17
2. Diagnostic positif :	18
2.1. Le motif de consultation :	18
2.2. La biologie:	18
2.3. La Radiologie:	19
2.4. L'anatomo-pathologie:	20
3. Stadification et score pronostique:	21
4. Modalités thérapeutiques et réponse au traitement:	21
5. Effets secondaires et tolérance :	24
6. Surveillance:	24
DISCUSSION :	26
1. Epidémiologie :	27
1.1. Fréquence :	27
1.2. Facteur de risque :	28
2. Présentation clinique et diagnostic des TTG:	29
2.1. Circonstances de découverte :	29
2.2. Biologie :	30
3. Critères diagnostiques :	30
4. Bilan d'extension :	33
4.1. L'évaluation locorégionale :	33

**Tumeurs trophoblastique gestationnelle a haut risque : prise en charge au service
d'oncologie médicale du CHU Hassan II Fès**

4.2. Le bilan d'extension à distance :.....	33
4.3. Le bilan d'extension à réaliser après diagnostic d'une TTG sera :.....	36
5. Classification et score :	39
6. Traitement :	42
6.1. Place de la chirurgie et de la radiothérapie:	45
6.2. Cas particulier de métastases cérébrales:	46
7. Surveillance et évolution:	48
7.1. Surveillance:	48
7.2. Fertilité et grossesse:	49
8. Perspectives:	50
CONCLUSION :	51
BIBLIOGRAPHIE:	53

LISTE DES ABREVIATIONS:

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

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

INTRODUCTION

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

Deux types principaux sont à distinguer : des entités bénignes telles que les moles complètes et partielles et des entités cliniquement malignes, appelées tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG), qui incluent certaines moles invasives, les choriocarcinomes, les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes.

La MTG présente des caractéristiques uniques, telles que la sécrétion de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et une extrême sensibilité à la chimiothérapie. Les TTG sont des cancers rares dont l'étiologie exacte n'est pas connue. Leur incidence en France est estimée à 180 cas par an. Néanmoins, compte tenu de leur fort potentiel métastatique, elles nécessitent un traitement précoce et adapté. La plupart des patientes, considérées comme étant à haut risque, développent des métastases dans les mois ou les années qui suivent leur grossesse de référence.

Le traitement de première ligne pour les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) à haut risque consiste en une poly chimiothérapie à base de méthotrexate, le protocole EMA/CO. Les recommandations préconisent l'utilisation d'un protocole à base de platine en cas de contre-indication au méthotrexate, et du EMA/CO à fortes doses si des métastases cérébrales sont diagnostiquées d'emblée. Chez les patientes résistantes aux thérapies de première ligne, différentes stratégies de rattrapage ont été développées ou adaptées. La principale thérapie de rattrapage implique l'utilisation de l'étoposide et du cisplatine dans le but de contourner les mécanismes de résistance aux médicaments précédemment utilisés. Néanmoins,

aujourd'hui, les efforts sont à poursuivre pour identifier de nouvelles molécules actives chez les patientes résistantes aux traitements de première ligne afin d'optimiser leur prise en charge.

L'Objectif général de notre travail est d'étudier les aspects thérapeutiques des tumeurs trophoblastiques gestationnelles de haut risque dans le service d'Oncologie-Médicale du CHU HASSAN II.

MATERIELS ET METHODES

1. Type de l'étude:

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une série de 31 cas de TTG à haut risque, traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II, entre la période étalée de Janvier 2007 à Décembre 2017. Il s'agit d'une analyse essentiellement descriptive ayant porté sur les caractéristiques clinicobiologiques et radiologiques de cette entité, ainsi que sur les facteurs pronostiques, les résultats thérapeutiques et l'évolution des patientes atteintes de TTG.

2. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus toute patiente ayant ≥ 18 ans, présentant une TTG à haut risque scoré a >7 selon le score de FIGO, et dont le diagnostic a été porté sur l'examen anatomopathologique d'un produit d'aspiration ou de curetage, ou devant une évolution anormale des β HCG après évacuation d'une MH et/ou sur l'examen anatomopathologique de pièces chirurgicales d'hystérectomie totale à visée hémostatique.

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

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

3. Analyse statistique:

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

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

4. Recueil des données:

Notre étude consiste en une analyse :

- Du profil épidémiologique: l'âge moyen, origine, niveau socioéconomique.
- Du profil gynéco obstétrical : gestation, parité, antécédents, contraception.

Des critères diagnostiques utilisés:

- ✓ **Cliniques** : Circonstances de découverte, période de consultation par rapport à l'avortement molaire et données de l'examen clinique exhaustif.
- ✓ **Biologiques** : Taux initial de β HCG et cinétique d'évolution
- ✓ **Radiologiques** : Echographie pelvienne et/ou IRM pelvienne (éventuellement pour apprécier l'extension locorégionale).
- ✓ **Anatomo-pathologiques** : L'ensemble des tissus tumoraux ont été étudié au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Hassan II- Fès.
- Du bilan d'extension à distance : Radiographie pulmonaire standard, scanner cérébral et thoraco-abdominal +/- IRM cérébrale.
- Classification et score pronostique : Stadification anatomique FIGO 2000 et score pronostique FIGO 2000 .
- Du traitement instauré: Type de chirurgie et indication, chimiothérapie en précisant le type de protocole et le nombre de cures.
- La réponse au traitement : elle est évaluée biologiquement par la cinétique d'évolution de l' β HCG mais également radiologiquement selon les critères RECIST V1.1 .

Des moyens de surveillance : Dosage du β HCG et son rythme ; examen gynécologique couplé à une échographie pelvienne ; bilan d'imagerie portant sur tous les sites pathologiques du bilan initial.

– De l'évolution ainsi que du pronostic : Place de la contraception après guérison de la maladie.

RESULTATS

1. Caractéristiques des patientes :

Age maternel : On note que les tranches d'âge (entre 20– 29ans et entre 30 – 39ans) étaient les plus concernées, avec des valeurs de 38,7% et 35,5%.

La moyenne d'âge était de 36ans, avec des extrêmes de 20 ans et 52 ans.

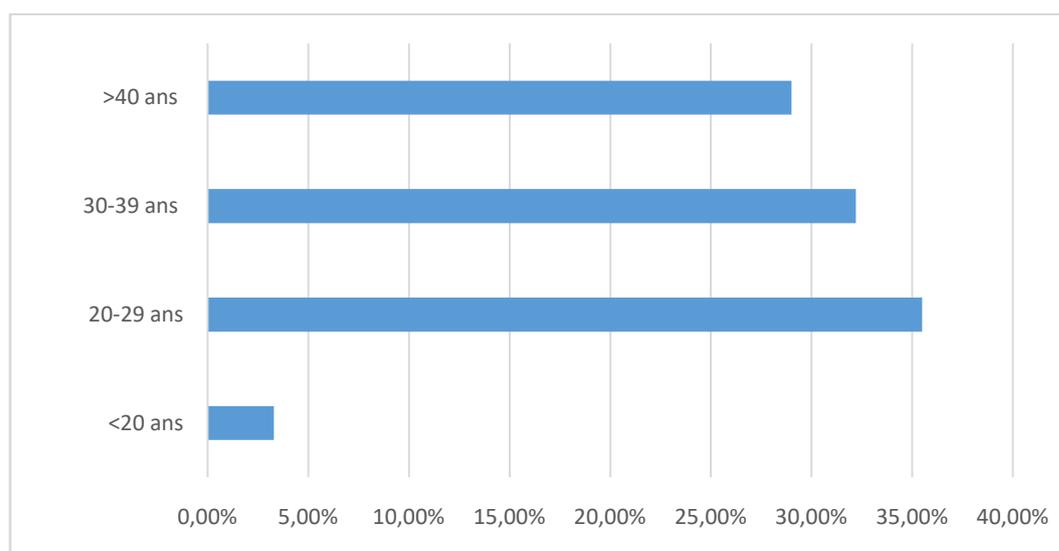


Figure 1 : Répartition des patientes en fonction de l'âge

On note des fréquences approximatives pour les tranches d'âge (entre 20 29ans et entre 30 – 39ans) qui étaient les plus concernées, soient respectivement 35.5 % et 32.2%.

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

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

Groupage ABO : Le groupage sanguin n'a été mentionné pour toutes les patientes.

Le graphique suivant résume les résultats obtenu : système ABO

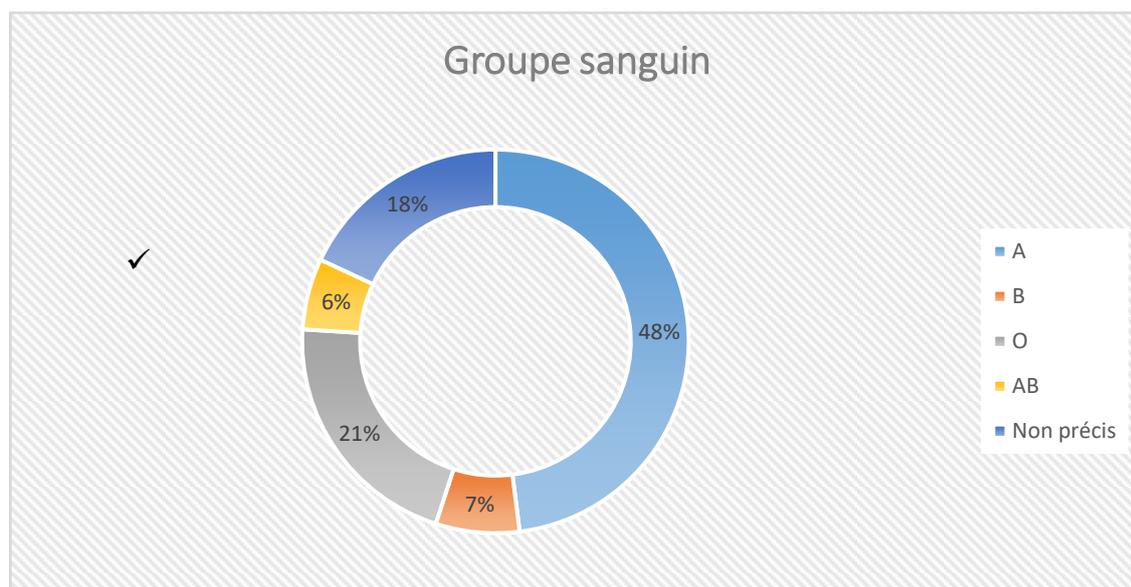


Figure 2 : Répartition des patientes selon le groupe ABO

Géstité-Parité : Nous notons un pic de fréquence chez les paucigestes (2-4), qui représentent plus que la moitié de notre série (soit 52% des cas), les primigestes et les multigestes représentent des fréquences de 27% et 20% respectivement

2. Diagnostic positif :

2.1. Le motif de consultation :

Le motif de consultation le plus fréquent des métrorragies 22 cas soit (70%), 2 patientes ont été admis dans un état de choc hémorragiques, 6 patientes ont consulté pour douleurs pelviennes isolées ou associées à des métrorragies. 3 patientes ont présenté des signes sympathiques exagérés de grossesse.

2.2. La biologie:

- **Le taux initial du β hCG :** Il a pu être mesuré chez toutes les patientes. Avant l'aspiration /curetage : toutes les patientes avaient un taux de β hCG initial élevé, avec 93.5% des cas avaient un taux supérieur à 100 000UI/ml

(soit 29 patientes) et 6.5% des femmes avaient un taux inférieur à 100 000UI/ml (soit 2 cas).

- **Le taux du β hCG avant traitement** : 80.6% des cas soit 25 patientes ont été diagnostiquées porteuses d'une MTG maligne dans les suites de surveillance d'une môle confirmée. 19.4% des cas soit 6 patientes dans les suites d'un avortement.

Plus que la moitié de nos patientes (soit 22 cas) étaient asymptomatiques, et le diagnostic était porté sur l'évolution perturbée du taux de β hCG après évacuation d'une grossesse molaire : + 17 patientes (soit 54.8% des cas) sur la base d'une réascension anormale du taux de β hCG supérieure ou égale à 10 % sur trois dosages consécutifs à une semaine d'intervalle + 6 patientes devant une stagnation du taux de β hCG (variation inférieure à 10 %) sur quatre dosages consécutifs à une semaine d'intervalle.

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

Le diagnostic de choriocarcinome gestationnel a été fait sur pièce d'hystérectomie d'hémostase chez 10 patientes avant le début d'un traitement médical.

2.3. La Radiologie:

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

Un envahissement du myomètre visible sur le complément Doppler a été vu chez 81.5 % des patientes

Pour la taille tumorale, chez 20 patientes (soit 64.5%) elle était supérieure ou égale à 5 cm de grand axe alors que pour 35.5%, elle variait entre 3 et 5 cm.

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

2.4. L'anatomo-pathologie:

Chez les dix patientes ayant bénéficiées d'une hystérectomie à visée hémostatique, l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire avait objectivées: + 6 cas de môle invasive (Mélange de villosités môlaires et non môlaires avec parfois une hyperplasie discrète du trophoblaste périvillositaire. Les villosités sont vascularisées et les vaisseaux contenaient des hématies nucléées, avec un envahissement constant du myomètre. Les villosités molaires sont présentes au sein du myomètre). + 4 cas de choriocarcinome gestationnel (Pas de villosité placentaire, les lésions sont constituées de zones d'hémorragie et de nécrose. Les zones hémorragiques sont bordées de syncytiotrophoblastes et, plus en 27 dehors, de cytotrophoblastes associés à des cellules intermédiaires. Il existe un envahissement du muscle et des vaisseaux sanguins utérins).

Pour les cas de TTG asymptomatiques diagnostiqués sur la base d'une cinétique évolutive perturbée du taux de β hCG après évacuation d'une grossesse molaire ou d'un avortement (soit 22 cas) : + 7 cas référés de l'extérieur du CHU HASSAN II avait déjà un diagnostic histologique sur le produit d'évacuation initiale :

4 môles invasives et 3 choriocarcinomes. + 4 cas diagnostiqués à postériori sur la base d'une relecture systématique du premier examen anatomopathologique dont le résultat initial était en faveur d'une grossesse molaire simple : 2 môles invasives et 2 choriocarcinomes. + 12 cas devenues symptomatiques par des métrorragies et qui avaient bénéficié d'une 2ème aspiration dont le résultat anatomopathologique était en faveur de 7 cas de môle invasive et 5 cas de choriocarcinome. 28

3. Stadification et score pronostique:

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

L'histologie retrouvait 56.25% de môles invasives, 43.75% de choriocarcinomes .

Les métastases pulmonaires étaient les plus fréquentes chez 17 patientes (54.8%), 16.1% des cas avaient des métastases hépatiques, et 6,4% des métastases cérébrales. Nos scores pronostiques variaient entre 7 et 16, soit des tumeurs de haut risque selon la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 2000.

4. Modalités thérapeutiques et réponse au traitement:

Le traitement de nos patientes dépendait du score pronostique de la FIGO 2000 :

Pour nos patientes à haut risque, une poly chimiothérapie a été administrée, différents protocoles ont été utilisés (tableau 1).

Le taux de rémission primaire était de 70.9% (22 cas). 5 cas de rechute et 3 cas de progression sous chimiothérapie ont été notés. Une chimiothérapie de

**Tumeurs trophoblastique gestationnelle a haut risque : prise en charge au service
d'oncologie médicale du CHU Hassan II Fès**

deuxième ligne a été administrée. La survie médiane de ce groupe est de $57,74 \pm 9,89$ mois

Le nombre moyen de cures reçues par nos patientes était de 8.28 cycles/patiente (extrêmes de 7 à 13 cures).

La survie médiane de nos patientes tous stades confondus est de 24.92 ± 5.2 mois.

Le taux de rechute globale chez nos patientes pronostique est de 22.58%

Tableau 1 : Principaux protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement des patientes présentant une TTG au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès entre 2011 et 2017

Indications	Protocole	modalités	effectifs
TTG mauvais pronostic en 1ère ligne	Etoposide® + Cisplatine® + MTX®	<u>Cisplatine</u> 70–80 mg/m ² IV J1 <u>Etoposide</u> 100 mg/m ² IV J1 -> J3 <u>Méthotrexate</u> 50 mg/m ² IV J1 Tous les 21 jours jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 2 cures	11
	Etoposide® + Cisplatine®	<u>Cisplatine</u> 70–80 mg/m ² IV J1 <u>Etoposide</u> 100 mg/m ² IV J1 -> J3	3

**Tumeurs trophoblastique gestationnelle a haut risque : prise en charge au service
d'oncologie médicale du CHU Hassan II Fès**

	EMA-CO	<p>Tous les 21 jours jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 2 cures</p> <p>J1+J2 : <u>Actinomycine</u> D 0,5 mg IV J1, J2 <u>Etoposide</u> 100 mg/m² IV J1, J2 <u>Méthotrexate</u> 100 mg/m² IV puis 200 mg/m² sur 12 heures Acide folinique 15 mg IM x 2/j 12 heures après MTX 5 jours.</p> <p>J8 : <u>Vincristine</u> 1 mg/m² IV <u>Cyclophosphamide</u> 600 mg/m² IV Hebdomadaire jusqu'à normalisation des hCG puis consolidation 2 cures</p>	17
TTG mauvais pronostic en 2ème ligne	Etoposide® + Cisplatine® + bleomycine	<p>+ <u>Cisplatine</u> 20mg/m² IV J1-j5 <u>Etoposide</u> 100 mg/m² IV J1-j5 Bleomycine 30mg j1 j8 j15 jusqu'à négativation des</p>	4

	EMA-CO	hCG puis consolidation : 2 cures (cf. : voir ci-dessus)	3
--	--------	---	---

5. Effets secondaires et tolérance :

La toxicité hématologique était la plus fréquente de l'ordre de 66%, dans notre série on a eu 2 décès toxiques par neutropénie fébrile, 42% ont eu une mucite, un seul cas de toxidermie chez une patiente sous BEP, et une asthénie grade 1-2 chez la quasi-totalité des patientes

6. Surveillance:

Pour les 31 patientes traitées pour TTG à haut risque, la surveillance était basée sur :

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

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

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

+ **La radiologie** :

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

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

- ✓ 70.96% des cas (soit 22 patientes) ont respecté ce rythme à 100%.
- ✓ 16.14% des cas (soit 5 patientes) suivies mais le rythme est non respecté.
- ✓ 12.9% des cas (soit 4 patientes) sont perdues de vue

La grossesse n'est autorisée dans notre formation qu'après 18 mois pour les TTG à haut risque. Mais, aucune patiente ne s'est présentée enceinte

DISCUSSION

1. Epidémiologie :

1.1. Fréquence :

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

Le choriocarcinome représente une grossesse sur 40 000[Tableau 6]. Il s'agit, dans 50 % des cas, d'une môle dégénérée, qui fait suite à une fausse couche dans 25 % des cas et à un accouchement normal dans 25 % des cas [2]. Dans notre série, la majorité des TTG étaient notées dans les suites d'une môle complète, soit une fréquence de 65.62%, 15.62% des cas après môle partielle, et 18.75% des cas après avortement. L'incidence de chaque entité histologique (môle invasive, choriocarcinome) ne peut être déterminée dans notre série car les critères diagnostics se basent essentiellement sur les perturbations biologiques.

Tableau 2 : Fréquence du choriocarcinome dans les différentes régions

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

1.2. Facteur de risque :

A. Age maternel :

Dans notre série, l'incidence des TTG est plus élevée dans la tranche d'âge entre 20 et 40 ans (67.7% des cas) ce qui correspond à l'âge de l'activité génitale. Une mise au point épidémiologique [8] 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 [8]. Contrairement à notre étude seulement 29% 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 [8]

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 [9]

C. Niveau socioéconomique et origine géographique :

Un faible niveau socioéconomique associé a 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 [37]. Dans notre série la majorité de nos patientes sont de bas niveau socio économique et originaires d'un milieu rural.

D. Groupe sanguin :

Le groupage sanguin n'a été mentionné que chez 33 patientes (53% des cas). Dont 29% avaient un groupage O. Nos résultats sont loin d'être utiles pour une comparaison avec les autres études réalisées. Par contre seule la prédominance du groupe A qui était rapporté dans la littérature.

Pour certains auteurs, c'est plutôt l'incompatibilité sanguine ABO entre la mère et le père qui est incriminée, par le biais des facteurs immunologiques [1].

2. Présentation clinique et diagnostic des TTG:

2.1. Circonstances de découverte :

Sur le plan clinique la symptomatologie est très polymorphe [1].

Le signe le plus fréquent est les métrorragies. Généralement c'est au cours de la surveillance clinique d'une môle hydatiforme, où on peut noter la persistance ou la réapparition des métrorragies, accompagnées parfois d'une altération progressive de l'état général avec asthénie, anorexie et amaigrissement. La rétention molaire est facilement éliminée par l'échographie pelvienne de vacuité après 10 jours d'aspiration.

Dans le cadre des symptômes paranéoplasiques, dans la littérature, une hyperthyroïdie est notée dans 3 à 5% des cas. Elle est sans doute en rapport avec l'effet thyroïdostimulant du B-hCG [10]. Il existe aussi des cas où les métastases inaugurent le tableau clinique (dyspnée, HTIC). Cependant, parfois la patiente est au début asymptomatique.

La découverte fortuite est exceptionnelle [1]. Des pathologies associées, sont signalées dans quelques cas : syndrome néphrotique, trouble de la crase sanguine [11]. Ces pathologies régressent après hystérectomie ou chimiothérapie.

Le choriocarcinome peut se manifester par des métastases pulmonaires sous forme d'un pneumothorax spontanée et récurrent, d'où l'intérêt d'évoquer les néoplasies trophoblastiques gestationnelles devant tout pneumothorax spontanée chez une femme en âge de procréer avec une grossesse antérieure et des taux élevés de BHCG [11].

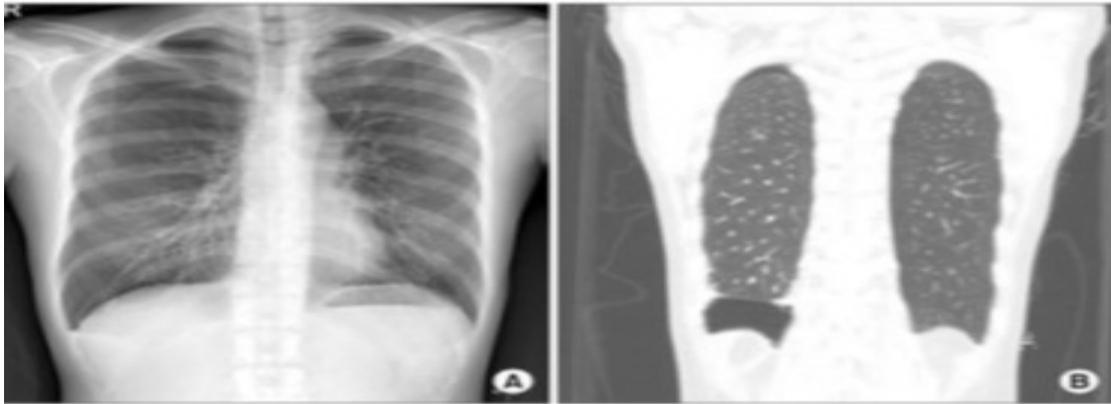


Image 1 : (A) Une radiographie initiale et (B) TDM thoracique qui montrent un pneumothorax droit et deux lésions cavitaires sur la base du lobe inférieur droit [11].

2.2. Biologie :

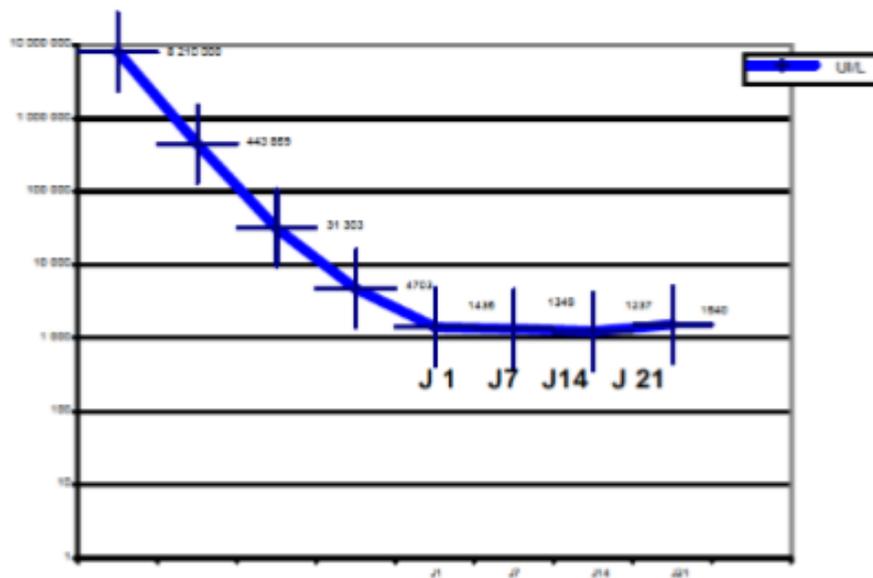
Sur le plan biologique, la présence d'une TTG va se révéler par une évolution perturbée de la courbe de β hCG, après une grossesse molaire

3. Critères diagnostiques :

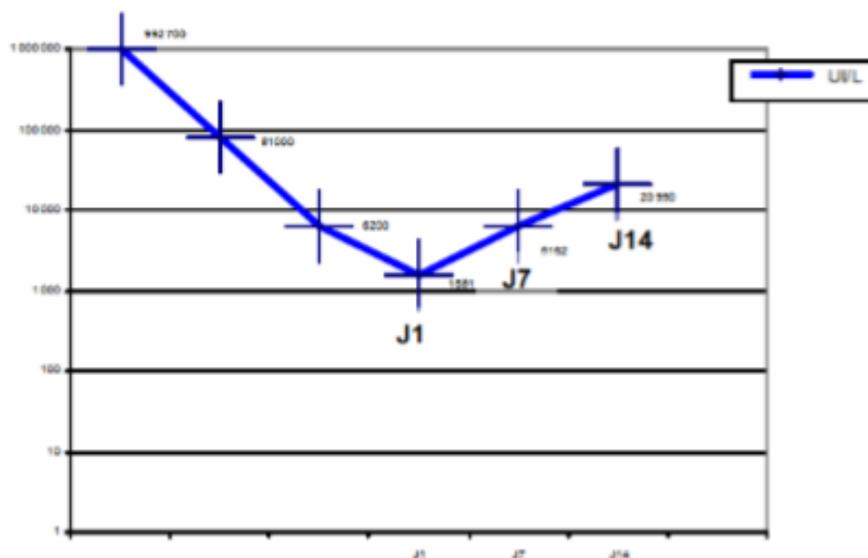
Les critères diagnostiques retenus sont ceux proposés en 2000 par le FIGO (FIGO, 2000). Ils reposent sur un consensus d'experts [12]. Le diagnostic d'une TTG post-molaire est porté sur l'un des critères suivants:

- existence d'un plateau (variation inférieure à 10 %) des valeurs d'hCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (jours 1, 7, 14 et 21) (cf. figure 13).

Tumeurs trophoblastique gestationnelle a haut risque : prise en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II Fès



- existence d'une augmentation (accroissement d'au moins 10 %) des valeurs d'hCG sur au moins 3 dosages successifs hebdomadaires sur une période de 2 semaines (jours 1, 7 et 14).



- persistance d'hCG détectable plus de 6 mois après évacuation ;
- diagnostic histologique de choriocarcinome.
- Le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile et est évoqué devant l'association [12]:

- De métrorragies inexplicables persistantes au-delà de 6 semaines dans les suites d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue ;
- De métastases sans cancer primitif connu ;
- D'un taux élevé d'hCG totale sérique (en ayant exclu une nouvelle grossesse et une tumeur ovarienne) ;
- D'un diagnostic histologique de choriocarcinome. Pour les patientes de notre série, le diagnostic de TTG est posé sur, soit :
 - ✓ Des perturbations biologiques du taux de β HCG, dans les suites d'une môle
 - ✓ Un diagnostic histologique.
 - ✓ Suivant des critères clinico-biologiques et radiologiques dans un contexte évocateur. Nous constatons que notre diagnostic a été justifié est conforme aux normes dans tous les cas, ce qui rejoint le chiffre d'une mise au point de la FIGO publié en 2007 sur le respect des critères diagnostiques [13].

Dans cette mise au point, les principaux justificatifs d'un traitement anticipé étaient surtout le diagnostic histologique de mole invasive et la présence de métastases pulmonaires ou hépatiques dans un contexte de mole [13].

Ils ont conclu dans leur analyse que le respect des critères diagnostiques de la FIGO et l'adaptation de la chimiothérapie au stade-score FIGO permettent d'éviter les sur- ou sous-traitements des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. [13].

4. Bilan d'extension :

4.1. L'évaluation locorégionale :

Se fait par une échographie endovaginale associée à un Doppler couleur ou une IRM pelvienne permet de déterminer la localisation utérine de la tumeur, ainsi que le degré d'envahissement du myomètre. Devant la suspicion de TTG, L'IRM pelvienne est recommandée pour évaluer l'extension locorégionale [12].

Un article de 2006 résume la place de chaque type d'imagerie dans les maladies trophoblastiques [14]. Par « assimilation » au cancer de l'endomètre, l'IRM pelvienne est utile à l'évaluation de l'extension myométriale de la TTG.

En 2005, le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale publié par la Haute autorité de santé a évalué l'IRM comme étant la technique d'imagerie optimale pour identifier la tumeur et évaluer son extension locorégionale [Bilan d'extension pré thérapeutique] [15]. L'IRM associée à l'injection de gadolinium permet d'apprécier la vascularisation des tumeurs et notamment l'aspect nécrotique avasculaire médian des choriocarcinomes [16]. La dilatation des artères utérines et des vaisseaux des paramètres semble être un signe constant [17].

L'IRM permet aussi la localisation précise de la tumeur, comme les rares cas de choriocarcinomes cervicaux [18].

4.2. Le bilan d'extension à distance :

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

préférentiellement par IRM. L'IRM est, en effet, plus sensible pour la détection précoce des métastases cérébrales que la ponction lombaire qui était classiquement réalisée, avec la mesure du ratio hCG LCR/sang (un taux supérieur à 1/60 était en faveur de localisations cérébrales) [21]. Le scanner cérébral a une sensibilité plus faible que la ponction lombaire.

- **La radiographie pulmonaire** : est l'examen unanimement recommandé [22–26]. Les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes, 30 à 70% selon les séries. Les métastases pulmonaires des TTG sont réparties dans l'ensemble du champ pulmonaire, et souvent à l'apex du poumon, contrairement aux métastases pulmonaires des autres cancers. Il y a couramment de nombreux nodules. Une série de 131 patientes avec TTG publiée par une équipe saoudienne montre que 71 patientes présentaient une atteinte pulmonaire à la RP au moment du diagnostic, dont 32 (43%) avaient plus de 10 nodules et 45 (60%) des métastases mesurant plus de 5cm [27]. L'atteinte pulmonaire pouvait être sévère, avec épanchement pleural et atteinte médiastinale. Dix pour cent des patientes ont présenté des signes d'insuffisance pulmonaire inaugurale. En 1984, Hendin montrait une corrélation entre le taux d'hCG et le nombre et le volume des nodules [28]. Néanmoins la radiographie simple ne détecte les nodules de moins de 6mm que dans 40% des cas. Les métastases pulmonaires sur la RP font partie du score de la FIGO 2000 et doivent être recherchées.
- **Le scanner thoracique** : Sur le plan pulmonaire, la tomographie par ordinateur examen complémentaire utile, permet de déceler les métastases

pulmonaires occultes à la radiologie ; présentes dans 40% des cas [29].Cependant le dénombrement se fait sur radiographie pulmonaire.

- **Le scanner abdominal** : 94% des femmes présentant des métastases hépatiques ont également des métastases pulmonaires. La présence des métastases hépatiques signe un pronostic péjoratif, même en l'absence de métastases pulmonaires.
- **L'IRM cérébrale ou le scanner cérébral** : l'IRM cérébrale remplace avantageusement la ponction lombaire et le calcul du rapport HCG sérique sur HCG du liquide céphalo-rachidien, l'IRM serait supérieure au scanner. [30 ; 31].IRM cérébrale ou à défaut par scanner cérébral, en cas de métastases pulmonaires identifiées ou non [12]. Pour la môle invasive, Il existe un risque de métastases de 15 %, principalement au niveau du poumon et du vagin. Alors que pour le choriocarcinome, habituellement plus agressive, il est souvent d'emblée métastatique : poumon (80 %), vagin (30 %), pelvis (20 %), cerveau (20 %), foie (10 %) [21].

Le bilan pré thérapeutique avant la chimiothérapie comprend une NFS plaquettes, un ionogramme sanguin avec créatinémie, un bilan hépatique complet avec bilirubinémie. Toutes les patientes de notre série qui ont une TTG ont bénéficié systématiquement, dans le cadre du bilan d'extension à distance, d'une radiographie du poumon, TDM cérébrale et thoraco-abdomino-pelvienne. L'histologie retrouvait 56.25% de môles invasives, 40,62% de choriocarcinomes et 3.12% de tumeurs du site d'insertion placentaire. Les métastases pulmonaires étaient les plus fréquentes chez 12 patientes (37.5%) identiques aux données de la

littérature, 12,5% des cas avaient des métastases hépatiques, et 6,25% des métastases cérébrales

Tableau 3 : Pourcentage des différents sites métastatiques dans les différentes séries

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

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

A. Pour la société canadienne de la gynéco-obstétrique [29]:

Si la radiographie pulmonaire est claire on pose un diagnostic présomptif de tumeur non métastatique. En présence de métastases pulmonaires les TDM du cerveau et de l'abdomen sont indiqués. En l'absence de métastases pulmonaires à la tomodensitométrie pulmonaire, la SCGO trouve qu'il n'est pas nécessaire de procéder à d'autre recherches, le risque de métastases extra pulmonaire étant très faible (<1 %). En présence d'un saignement gastro-intestinal, une endoscopie gastrointestinale supérieure et inférieure est indiquée. En présence d'une hématurie, une UIV et une cystoscopie sont indiquées. En pratique ce bilan permet de définir le stade anatomique, calculer le score et classer les patientes selon les différents scores.

B. Pour la FIGO (FIGO and IGCS, 2006)[23]:

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

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

C. Pour le CNGOF Avril 2010 (INCa/HAS)[12]:

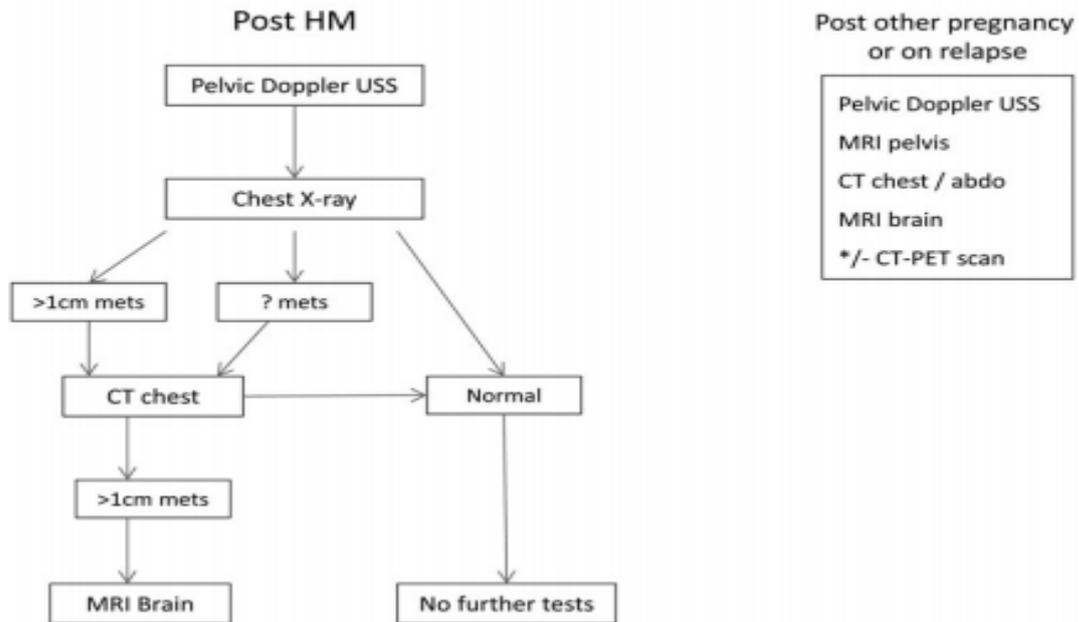
Une fois le diagnostic de TTG posé, il est recommandé d'en évaluer l'extension, qui conditionne le pronostic (score de la FIGO, 2000) :

- Extension locale : il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne et endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur (grade C);
- Extension locorégionale : l'IRM pelvienne est recommandée (grade B);
- Extension à distance :
 - ✓ Recherche de métastases pulmonaires par scanner thoracique (grade C). S'il révèle des métastases, la radiographie pulmonaire est recommandée afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000 (grade C),
 - ✓ Recherche des métastases hépatiques par scanner abdominal (grade B) et des métastases cérébrales par IRM cérébrale ou à défaut par scanner (grade C), que des métastases pulmonaires aient été identifiées ou pas (accord professionnel).

D. Pour l'ESMO (European Society of Medical Oncology) [32]:

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

Imaging investigations in GTN



5. Classification et score :

Plusieurs stigmates morphologiques et biologiques ont été recommandés dans l'évaluation du pronostic des TTG, ce qui explique la diversité des classifications qui ont connu une évolution au fil des années [33].

- Au début le National Cancer Institut a identifié plusieurs facteurs de haut risque qui diminuent le taux de réponse complète à une monochimiothérapie de 81% à 36%.
 - ✓ HCG > 100000 MUI/L
 - ✓ Durée de la maladie < 4 mois depuis le début des symptômes jusqu'au début de la chimiothérapie.
 - ✓ Présence de MTS hépatiques et /ou du SNC.
- Le dhammond et COWERKERS en 1973 ont décrit une classification clinique pour les TTG.

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

Tableau4 : classification de Led hammond et COWERKERS [33].

- En 1976 bashawe a formulé un système de score pronostic basé sur l'accumulation d'expériences cliniques sur 1300 patientes traitées depuis 1953 jusqu'à 1973.
- En 1982 : la FIGO a adopté une classification anatomique, mais bien que commode pour une clinique uniforme, elle est incapable de prédire sensiblement le devenir de la maladie.
- En 1983 l'OMS à procédé a des modifications du système de Bagshawe, elle 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 inclus deux autres variables cliniques avec impact important sur le devenir de la maladie :
 - ✓ Hcg < 100 000 MUI/ml.
 - ✓ Durée de la maladie < 6 mois depuis la dernière grossesse.
- En 2000 : La classification OMS a servi à la constitution de la classification FIGO adoptée en septembre 2000, suite au congrès de la FIGO de Washington [34].

Cette classification regroupe le stade anatomique et le score FIGO [35].

Tableau 5 : stade anatomique de la FIGO 2000 [35].

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

Tableau 6 : score de FIGO

score	0	1	2	4
Age	<40ans	≥40ans		
Grossesse précédente	Môle	avortement	Grossesse à terme	
Intervalle : grossesse précédente - début de CHT (mois)	<4	4-7	7-13	≥13
HCG plasmatique avant Traitement en UI/I	<103	103 - < 104	104 - < 105	≥105
Plus grande taille de tumeur		3- <5 cm	≥5 cm	
Site métastatique	Poumons	Rate, rein	Tube digestif	Cerveau-Foie
Nombre de métastases identifiées	0	1-4	5-8	>8
Chimiothérapie antérieure	Non		Echec de MCT	Echec de PCT
Score total : ≤6 : bas risque, ≥7 : haut risque				

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

- Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique.
- L'intervalle est le temps (en mois) séparant la date de l'avortement (molaire ou non) ou de l'accouchement (normal ou non) précédent et la date de début de la chimiothérapie.
- Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur la tomodensitométrie.

A chaque patiente, on doit être établir un chiffre romain de I à IV correspondant au stade anatomique et un chiffre arabe de 1 à 25 correspondants au

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

Si ce score est supérieur ou égal à 7 la patiente est à haut risque d'échec de traitement et une polychimiothérapie sera instaurée d'emblée. Le score adopté dans notre formation est celui de la FIGO.

6. Traitement :

Les TTG sont remarquablement chimio sensibles : la survie, de 19 % lorsque le traitement était purement et uniquement chirurgical, est passée à plus de 90 % grâce à la chimiothérapie, des protocoles lourds étant parfois nécessaires.

Le traitement est adapté à la gravité de la maladie déterminée par le score FIGO, le but étant de guérir toutes les patientes en conservant intacte leur possibilité ultérieure de maternité.

Une prise en charge par une équipe spécialisée compétente est indispensable afin de ne pas compromettre les chances de guérison des patientes du fait d'erreurs de diagnostic ou de traitement [36], La conservation des possibilités de maternité est importante et possible chez ces femmes ayant un désir de grossesse ;

TTG à haut risque (≥ 7): La poly chimiothérapie de référence en première ligne est le protocole EMA/CO, qui a démontré sur plusieurs séries rétrospectives des taux de guérison aux alentours de 80 % [38–42] [Tableau 7].

Tableau 7 : protocole EMA CO

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

En cas de toxicité sur les polynucléaires neutrophiles, il est possible d'utiliser des facteurs de croissance des neutrophiles (G-CSF) de J3 à J6 et de J9 à J12 pour respecter les délais d'administration des cycles [43].

En dehors de la toxicité hématologique, on observe une alopecie, des mucites et parfois une neuropathie périphérique liée à la vincristine; l'aménorrhée n'est définitive que chez les femmes relativement âgées. La chimiothérapie est administrée jusqu'à négativation des hCG, il est habituellement réalisé deux cures de consolidation.

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

Le taux de rémission primaire dans une étude brésilienne utilisant le cisplatine d'emblée dans les MTGP de haut risque est de 86,6% et de 86% dans une étude de l'équipe de l'institut Gustave Roussy [44.45].

Dans notre étude, Le taux de rémission primaire était de 68.42% probablement en rapport avec l'utilisation du protocole EMA-CO chez 17 patientes à haut risque

La résistance à la poly chimiothérapie aggrave le pronostic de la tumeur (plus de quatre points sur le score pronostique FIGO 2000). Le traitement de seconde ligne est l'EP/EMA éventuellement associée à une chirurgie, avec un taux de réponse de près de 70 % et une survie cumulée à 5 ans de 86 % après échec d'une première ligne de chimiothérapie par EMA/CO [46-48]. La toxicité hématologique sévère grade 3-4 est importante avec cette association: 21 % d'anémie, 68 % de leucopénie, 40 % de thrombopénie [46].

D'autres protocoles à base de cisplatine ont été utilisés dans des séries plus limitées : association EP (Etoposide et cisplatine) à l'Institut Gustave-Roussy [44], association PVB (cisplatine, vinblastine, bléomycine) comme dans les tumeurs germinales [49], à laquelle il faut préférer l'association BEP [Tableau 8].

Tableau8 : EMA EP

EP	j1	Etoposide Cisplatine	150 mg/m2 en perfusion de 30 min 75mg/m2 en perfusion de 12h
EMA	j1	Etoposide Methotrexate Actinomycine D	100 mg/m2 en perfusion de 30 min 300 mg/m2 en perfusion de 12h 0,5 mg DT IV bolus
	j2	Acide folinique	15 mg PO ou IM 2 fois/j pendant 2 jours débuter 24 h après le début du Méthotrexate.

Tableau9 : BEP

Bléomycine 30mg intraveineuse directe	j1			j8				j15
Etoposide 100mg/m2 perfusion de 2H	j1	j2	j3	j4	j5			
Cisplatine 20mg/m2 perfusion de 1H	j1	j2	j3	j4	j5			

Espacement des cures : 21 jours.

Dans notre série, 3 cas de rechute et 5 cas de progression sous chimiothérapie ont été notés. Une chimiothérapie de deuxième ligne a été administrée (BEP ou EMA CO). La survie médiane de ce groupe est de $51,14 \pm 8.65$ mois. Les rechutes sont observées durant les trois premiers mois dans 50%, et leur fréquence est de 21% à 22,2 % si elle est de haut risque, notre série a retrouvé un taux de rechute de 14,69%.

Pour les tumeurs résistantes à une chimiothérapie à base de cisplatine, une chimiothérapie intensive avec greffe autologue de cellules souches a permis d'obtenir dans quelques cas isolés une guérison, même en présence de métastases cérébrales [50–53].

6.1. Place de la chirurgie et de la radiothérapie:

La chirurgie n'a qu'une place limitée dans la prise en charge des TTG. Elle ne concerne que les femmes de plus de 40 ans sans désir de grossesse et ne dispense en aucun cas de la surveillance des hCG. Les complications hémorragiques graves des TTG peuvent justifier (accord professionnel) :

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

Dans notre série, 2 patientes ont bénéficié d'une embolisation (6.45%) et 9 patientes ont bénéficié d'une hystérectomie à visée hémostatique (soit 29.03%) (6 cas de môles invasives, 3 cas de choriocarcinome).

La place de la chirurgie pour lésions résiduelles reste empirique. Comme dans les tumeurs germinales de type choriocarcinome, en cas d'images parenchymateuses persistantes une résection pulmonaire n'est pas nécessaire quand l'hCG est normalisée [54 ; 55], mais une chirurgie peut cependant être salvatrice dans certains cas de tumeur chimiorésistante [56].

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

La radiothérapie n'a pas de place dans le traitement des TTG, en dehors de l'irradiation des métastases cérébrales (non systématique) [57].

6.2. Cas particulier de métastases cérébrales:

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

L'apparition de métastases cérébrales en cours de traitement est de pronostic réservé. En cas de métastase cérébrale isolée, une exérèse chirurgicale doit être discutée, mais la priorité reste la chimiothérapie. Classiquement le traitement comporte à la fois une chimiothérapie et une radiothérapie cérébrale, parfois concomitantes [58 ; 59]. Cependant sur une série de 18 choriocarcinomes avec métastases cérébrales, une réponse complète durable a pu être obtenue dans 72 % des cas avec un protocole EMA-CO utilisant de fortes doses de méthotrexate associé à du méthotrexate intrathécal [Tableau 10] sans irradiation cérébrale [60 ; 61]. Ces résultats invitent à réserver l'irradiation cérébrale (ou la chirurgie) aux cas où un

résidu tumoral chimio résistant persiste et à ne pas la réaliser systématiquement d'emblée.

Tableau 10 : protocole EMACO avec forte dose de Methotrexate

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

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

Par ailleurs, l'administration préventive de méthotrexate intrathécal n'est plus recommandée [62]. Dans notre étude, le taux de métastases cérébrales diagnostiquées d'emblée était de 6,45% et aucune irradiation cérébrale n'a été indiquée.

7. Surveillance et évolution:

7.1. Surveillance:

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

Un examen gynécologique associé à une échographie pelvienne et endovaginale sont réalisés après négativation des hCG puis trois, six et 12 mois plus tard. Un bilan d'imagerie portant sur tous les sites pathologiques du bilan initial est réalisé deux semaines après la normalisation des hCG.

Ce bilan peut mettre en évidence la persistance de masses résiduelles. Ces masses peuvent régresser spontanément et ne doivent pas faire l'objet d'une chirurgie car la négativation des hCG signe la guérison.

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

- 70.96% des cas (soit 22 patientes) ont respecté ce rythme à 100%.
- 16.14% des cas (soit 5 patientes) suivies mais le rythme est non respecté.
- 12.9% des cas (soit 4 patientes) sont perdues de vue

Pour les patientes de haut risque (score \geq 7) (mauvais pronostic) : 2 cas de rechute et 5 cas de progression sous chimiothérapie ont été notés.

7.2. Fertilité et grossesse:

La contraception est obligatoire pour toutes les patientes jusqu'à 12 mois après normalisation des hCG, afin de ne pas confondre une nouvelle grossesse avec une récurrence. La contraception par estroprogestatifs est la plus efficace [63], il est recommandé d'utiliser un estroprogestatif fortement dosé en estrogènes. Lors des grossesses ultérieures, aucune surveillance particulière n'est recommandée, hormis un dosage d'hCG trois mois après chaque accouchement. Dans les cas où une grossesse survient après négativation des hCG mais avant la fin de la surveillance, la grossesse peut être poursuivie, mais une surveillance attentive doit être mise en œuvre afin de ne pas méconnaître une récurrence [64 ; 65]. Dans notre série, la grossesse n'est autorisée qu'après 12 mois de la fin de la surveillance biologique pour les TTG à bas risque et 18 mois pour les TTG à haut risque. Mais, aucune patiente ne s'est présentée enceinte.

8. Perspectives:

La prise en charge actuelle des TTG permet d'obtenir un taux important de guérison, y compris pour les patientes qui rechutent après une première ligne de chimiothérapie.

Ainsi, la survie à cinq ans pour les TTG en rechute de bon pronostic et de mauvais pronostic sont respectivement de 100 % et de 84 %, Cependant, les patientes réfractaires à la chimiothérapie (qui ne sont pas mises en rémission complète après le traitement) gardent un pronostic plus réservé avec une survie à cinq ans de 43 % [66].

Cela laisse une place pour le développement de nouveaux traitements et l'inclusion des patientes dans les essais thérapeutiques.

La chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de moelle osseuse n'a pas prouvé son efficacité dans cette indication [51]. Le Paclitaxel® en association avec le Cisplatine®, en alternance avec le Paclitaxel® et l'Etoposide® semble montrer une certaine efficacité avec une bonne tolérance chez les patientes en échec après traitement d'une TTG de mauvais pronostic, hormis pour le sous-groupe de patientes en échec après une chimiothérapie contenant du Cisplatine®. Les résultats de cette étude portant sur 24 patientes avec un recul de 25 mois demandent cependant à être confirmés par des études ultérieures [67].

Plusieurs études testent actuellement l'immunothérapie notamment l'étude Trophimmun testant l'Avelumab chez les patientes résistantes a la chimiothérapie

CONCLUSION

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

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

Un bilan d'extension permet de préciser le risque par le score FIGO, les patientes à haut risque (score ≥ 7) par poly chimiothérapie.

La chimiothérapie a transformé le pronostic des TTG et permet d'obtenir une guérison dans la majorité des cas, avec une tolérance acceptable et habituellement la conservation de la fertilité.

Cependant, les rares tumeurs multi résistantes mettent en jeu le pronostic et posent des problèmes thérapeutiques difficiles où la chirurgie peut être parfois nécessaire.

Notre étude vient confirmer que les TTG sont des pathologies de bon pronostic avec un taux de guérison important.

L'intérêt de ce travail est d'inciter à établir un centre spécialisé de référence au Maroc à l'instar des centres existants déjà dans d'autres pays (France, Grande-Bretagne, Japon, Chine...) afin de prendre en charge ces patientes, d'éviter le sur ou sous traitement, et d'assurer la surveillance de celles-ci.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Drefus M, Tissier I, Philippe E : Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques. J.Gyneco.ObstetBiol.Reprod 2000; 29 :125–130
- [2]. Bracken MB, Brinton LA, Hayashi K. Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. Epidemiol Rev 1984;6:52–75.
- [3]. Semer DA, Macfee MS. Gestational trophoblastic disease: Epidemiology. Semin, Oncol 1995;22:109–12.
- [4]. Dessau R, Rustin G, Dent J, peradinas F; Surgery and Chemotherapy in the management of placental site tumor; Gynecol. Oncol ; 1990 ; v:39 ; pages56–59.
- [5]. Dawalibi J, Dufor P, Brok J ; Choriocarcinome métastatique du post partum ; Revue française de gynécologie et d'obstétrique ; 1997 ;v :3 ;pages 191–198.
- [6]. Boutayeb Y, Ederdoui M, Setouani A ; Influence sur la maladie trophoblastique, J ; Gynecol. Obstet. Biol. Reprod, 1982 ; 11, pages 78–80.
- [7]. El Toussi B ; Choriocarcinome à propos de 7 cas ; Thèse de Med de Rabat ; 2000 ; N° 51.
- [8]. Andrea A,FranceschiS,FerlayJ,Smith J and La Vecchia C : Epidemiology and etiology of gestational trophoblastic diseases. The Lancet Oncology Volume 4 November 2003.
- [9]. Ming Shih, Ph.D,and Robert J. Kurman, M.D ; The pathology of intermediate trophoblastic tumor and tumor-like lesions ; International journal of gynecological pathology ; 2001 ;20 ; 31–47.

- [10]. Regis C, Taieb S, Lesoin A, Baranzelli M C ,Blehaut T, Leblanc E ;
Présentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel ;
Gynécologie Obstétrique & fertilité ; 2006 ; v :34 ; pages :716–719
- [11]. Bullae-Forming Pulmonary Metastasis from Choriocarcinoma Presenting
as Pneumothorax. Hyun K1, Jeon HW2, Kim KS1, Choi KB1, Park JK1, Park
HJ1, Wang YP1 (december 2015).
- [12]. CNGOF ; RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE MALADIES
TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE
Avril 2010
- [13]. Golfier F, Labrousse C, Frappart L et al : Evaluation de la prise en charge
des tumeurs trophoblastiques gestationnelles enregistrées au centre de
référence des maladies trophoblastiques de Lyon de 1999 à 2005.
Gynécologie Obstétrique & fertilité 2007.
- [14]. Allen S.D., Lin A.K, Seckel M.J., Mitchell A.W.; Radiology of gestational
trophoblastic neoplasia ; Clinical Radiology ; 2006 ; v:61 ; pages:301–
313.
- [15]. HAS ; Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale ; 2005
;www.has-Sante.fr.
- [16]. Ha, H.K., J.K. Jung, M.K. Jee, H.H. Kim, J.M. Lee, S.E. Nam-koong and S.J.
Kim ; Gestational trophoblastic tumors of the uterus; MR Imaging—
Pathologic correlation ; Gynecol. Oncol. ; 1995 ; Volume 57 ; Pages : 340–
350.
- [17]. Preidler, K.W., G. Luschin, K. Tamussimo, D.M. Szolar, M. Stiskal and
F.Ebner ; Magnetic Resonance imaging in patients with gestational

- trophoblastic disease ; Invest. Radiol. ; 1996; Volume 31; Pages: 492–496.
- [18].Yahata T., S.Kodama, H.Kase, N.sekizuka,T.Kurabayashi, Y. Aoki, and K. Tanaka ; Primary Choriocarcinoma of the uterine cervix ; Clinical, MRI, and color Doppler ultrasonographie Study : Gynecol Oncol. ; 1997 ; Volume 64Pages : 274 – 278
- [19].Mutch DG, Soper JT, Baker ME, et al. Role of computed axial tomography of the chest in staging patients with non metastatic gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol 1986;68:348–52.
- [20].Crawford RA, Newlands E, Rustin GJ, et al. Gestational trophoblastic disease with liver metastases: the Charing Cross experience. Br. J Obstet Gynecol1997;104:105–9.
- [21].Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. N Engl J Med 1996;335:1740–8
- [22].Gemer, O., S.Segal, A. Kopmar and E. Sassoon; The current clinical presentation of complete molar pergnancy, Arch. Gynecol. Obstet; 2000; v:264; pages 33–34.
- [23].FIGO and IGCS ; 2006 ;Staging classifications and Clinical practice guidelines for gynaecology cancers ; pages:23.
- [24].RCOG ; 2004 ; the management of gestational trophoblastic neoplasia : RCOG Clinical Guideline, v:38
- [25].RCOG ; 2006 ; the management of gestational trophoblastic neoplasia : RCOG Clinical Guideline ; v:38.

- [26].SCOG, A.H Gerulath, T.G.Ehlen, P.Bessette, L.Jolicoeur, and R. Savoie ;
Gestational trophoblastic disease ; 2002 ; J. Obstet. Gynaecol. Can. ; v:24
; pages : 434–446.
- [27].Bakri Y.N., R.S. Berkowitz, J.Khan, D.P. Goldstein, W. Von Sinner and F.A.
Jabbar ; Pulmonary metastases of gestational tumor ; Risk factors for
early respiratory failure ; J. Reprod. Med.; 1994b ; Volume 39 ; Pages :
175–178.
- [28].Hendin, A.S.; Gestational trophoblastic tumors metastatic to the lung ;
Radiologic—clinical correlations : Cancer.; 1984 ; volume 53 ; Pages 58–
61
- [29].Gerulat A H ; Maladie trophoblastique gravidique, Directives cliniques de
la société des obstétriciens et gynécologues du Canada 2002.
- [30].Golfier F, Randrant D, Frappart L et all ; Les moles hydatiformes et les
tumeurs trophoblastiques, Conduite à tenir pratique, Mise à jour en
gynécologie et obstétrique ; 2003 ; pages 53–99.
- [31].Ben Zineb N., Murali M., Boussen H. ; Rapport national présenté au
5èmecongrès magrébin de gynécologie obstétrique ; Casablanca ;4
octobre 2003.
- [32].M. J. Seckl, N. J. Sebire, R. A. Fisher, F. Golfi er, L. Massuger & C. Sessa, on
behalf of the ESMO Guidelines Working Group ; Gestational trophoblastic
disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and
follow-up: Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi39- vi50, 2013;
Published online 1 September 2013.

- [33]. Laurence A, Cole, Stephen A, Sahar A, Khanlian G; Gestational Trophoblastic disease : 2.Hyperglycosylated h CG as a reliable marker or active neoplasia *Gynaecologic Oncology* 102 ; 2006; pages:151–159.
- [34]. Denny L.A., Dehaeck k., Nevin J., Bloch B.; Placental site trophoblastic Tumor : three case reports and literature review ; *Gynecol. Oncol.*; 1995 ; v:59;pages:300–303.
- [35]. F. GOLFIER¹, D. RAUDRANT¹, L. FRAPPART², J.-P. GUASTALLA³, V. TRILLETLENOIR⁴, B. MATHIAN⁵, M.J. SECKL⁶, T. HAJRI¹, A.M. SCHOTT⁷, Paris, 2003 COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques : conduite à tenir pratique.
- [36]. Golfier F, Labrousse C, Frappart L, et al. Evaluation of treatment relating to gestational trophoblastic tumor registered to the French Trophoblastic Disease Reference Center (TDRC) in Lyon from 1999 to 2005. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:205–15.
- [37]. Golfier F, Frappart L, Schott AM, et al. A plea for the creation of trophoblastic disease reference centers in France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 2000;29:538–47.
- [38]. Bower M, Newlands ES, Holden L, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: Results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:2636–43.
- [39]. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, et al. Effects of multi agent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT – 25 years experiences of KRI-TRD. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60(Suppl. 1):S85–96.

- [40]. Soper JT, Evans AC, Clarke-Pearson DL, et al. Alternating weekly chemotherapy with Etoposide-methotrexate actinomycin / cyclophosphamide- vincristine for high-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1994;83:113-7.
- [41]. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, et al. Results with the EMA/CO (Etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high-risk gestational trophoblastic tumors, 1979 to 1989. *Br. J Obstet Gynaecol* 1991;98:550-7.
- [42]. Newlands ES, Bower M, Holden L, et al. The management of high-risk gestational trophoblastic tumours (GTT). *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60(Suppl. 1):S65-70.
- [43]. Hartenbach EM, Saltzman AK, Carter JR, Twiggs LB (1995) A novel strategy using G-CSF to support EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 56: 105-8
- [44]. Theodore C, Azab M, Droz JP et al. (1989) Treatment of high risk gestational trophoblastic disease with chemotherapy combinations containing cisplatin and Etoposide. *Cancer* ; 64: 1824.
- [45]. Guimares RC, Murad AM, Aragao BC, Scalabrini-Neto AO. (1998) Phase II trial of the use of modified BEP as a first line treatment of ultra-high risk gestational trophoblastic tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* (17); 353a: A1363.
- [46]. Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, et al. Etoposide and cisplatin/Etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high risk gestational trophoblastic tumors

- refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:854-9.
- [47]. Newlands ES, Bower M, Holden L, et al. Management of resistant gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 1998;43:111-8.
- [48]. Mao Y, Wan X, Lv W, et al. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the Etoposide and cisplatin/Etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98:44-7.
- [49]. Azab M, Droz JP, Theodore C, et al. (1989) Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination in the treatment of resistant high-risk gestational trophoblastic tumors. *Cancer* 64: 1829-32
- [50]. Lotz JP, André T, Donsimoni R, et al. (1995) High dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and Etoposide combined with autologous bone marrow transplantation for the treatment of poor-prognosis germ cell tumors and metastatic trophoblastic disease in adults. *Cancer* 75: 874-85.
- [51]. El-Helw LM, Seckl MJ, Haynes R, et al. (2005) High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support in refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 93: 620-1.
- [52]. Giacalone PL, Benos P, Donnadio D, Laffargue F (1995) High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for refractory metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 58: 383-5.

- [53]. Van Besien K, Verschraegen C, Mehra R, et al. (1997) Complete remission of refractory gestational trophoblastic disease with brain metastases treated with multi cycle ifosfamide, carboplatin, and Etoposide (ICE) and stem cell rescue. *Gynecol Oncol* 65: 366–9..
- [54]. Powles T, Savage P, Short D, et al. (2006) Residual lung lesions after completion of chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: should we operate? *Br J Cancer* 94: 51–4.
- [55]. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X (2006) The prognosis of gestational trophoblastic neoplasia patient with residual lung tumor after completing treatment. *Gynecol Oncol* 103: 479–82.
- [56]. Rivoire M, Treilleux I, Kaemmerlen P, et al. (1997) Salvage liver surgery of a chemorefractory ovarian choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 65: 185–7.
- [57]. Soper JT. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:943–57.
- [58]. Yordan EL Jr, Schlaerth J, Gaddis O, Morrow CP (1987) Radiation therapy in the management of gestational choriocarcinoma metastatic to the central nervous system. *Obstet Gynecol* 69: 627–30
- [59]. Evans AC Jr, Soper JT, Clarke–Pearson DL, et al. (1995) Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. *Gynecol Oncol* 59: 226–30.
- [60]. Athanassiou A, Begent RH, Newlands ES, et al. (1983) Central nervous system metastases of choriocarcinoma. 23 years' experience at Charing Cross Hospital. *Cancer* 52: 1728–35.

- [61].Rustin GJ, Newlands ES, Begent RH, et al. (1989) Weekly alternating Etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. *J ClinOncol* 7: 900–3
- [62].Gillespie AM, Siddiqui N, Coleman RE, Hancock BW (1999) Gestational trophoblastic disease: does central nervous system chemoprophylaxis have a role? *Br J Cancer* 79: 1270–2.
- [63].Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn EI, et al. Hormonal contraception and trophoblastics sequelae after hydatidiform mole (A Gynecologic Oncology Group Study). *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:805–9.
- [64].Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, et al. Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1999;94:588–90.
- [65].Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, et al. Outcome of pregnancies occurring before completion of human chorionic gonadotropin followup inpatients with persistent gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol*1999;73:345–7.
- [66].Powles T, Savage PM, Stebbing J, et al. A comparison of patients with relapsed and chemorefractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer*2007;96:732–7
- [67].Wang J, Short D, Sebire NJ, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with Paclitaxel/cisplatin alternating with Paclitaxel/Etoposide (TP/TE). *Ann Oncol* 2008;19:1578–83.