

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



UNIVERSITE BLIDA1

FACULTE DE MEDECINE

**THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES**

**APPORT D'UN CENTRE DE REFERENCE DANS
LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES
TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES**

**Docteur Mejda DJERABA épouse MELIKAOUI
Maitre Assistante en gynécologie obstétrique**

Soutenue publiquement le 13/10/2020

Jury :

Président du jury :

Professeur BELARBBI Boumediene

Faculté de médecine de Tlemcen

Membres du jury :

Professeur MOULAY El Hadj

Faculté de médecine d'Oran

Professeur SEGHIER Fatima

Faculté de médecine de Blida

Professeur BOUNEDJAR Adda

Faculté de médecine de Blida

Directeur de thèse :

Professeur OUKID Mohammed Said

Faculté de médecine de Blida

Année 2020

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse et maître, Professeur Oukid Mohammed Saïd, pour avoir accepté de diriger ce travail. Nous souhaiterons toujours avoir le privilège d'apprendre à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Belarbi Boumediene qui nous a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et à qui nous exprimons notre profond respect.

A messieurs les professeurs Moulay El Hadj, Seghier Fatima, Bounedjar Adda, qui ont accepté de juger ce travail. Veuillez croire en notre respect infini.

Je tiens également à remercier, Professeur François Golfier qui a participé activement à l'aboutissement de ce projet. Professeur Manseur, Professeur Bouamra, Dr. Elkeboub, Pr. Oukid Samira, du CHU Blida, Professeur Chaabane Djeraba de l'Université de Lille, Professeur Aoitef Djeraba de l'Université de Genève, et à ma fille Yasmine qui ont participé à la relecture de la thèse.

Et enfin, ce projet n'aurait pas vu le jour sans la collaboration du Dr. Kérouchi Mounia de l'équipe du service de gynécologie, Dr. zemouchi, Dr. Sait, les réanimatrices, Professeur Hireche et Dr. Belkaid, l'équipe des résidentes, les infirmières du service : Chakham, Meriem, Affaf, Benmerabet et à mes patientes.

Dédicaces

A mes parents ;

Mon mari ;

Mes enfants ;

Ma belle-sœur Houda ;

Ma famille ;

Mes amis ;

Et mes collègues.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABREVIATIONS	11
CHAPITRE I	1
INTRODUCTION	1
1.1 Problématique	3
1.2 Hypothèses de recherche	6
CHAPITRE II	7
DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	7
2.1-Môle hydatiforme.....	7
2.1.1-Rappel sur la morphologie et la biologie du trophoblaste	7
2.1.2-Epidémiologie	9
2.1.3-Classification anatomopathologique et physiopathologie	10
2.1.4-Génétique	13
2.1.5-Présentation clinique	13
2.1.6-Diagnostic	14
2.1.7 - Prise en charge des grossesses molaïres	16
2.1.8-Surveillance.....	19
2.2-Tumeur trophoblastique gestationnelle.....	21
2.2.1-Epidémiologie	22
2.2.2-Classification anatomopathologique	23
2.2.3-Génétique	27
2.2.4-Diagnostic	28
2.2.5-Évaluation du pronostic.....	29
2.2.6-Prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles	31
2.2.7-Surveillance.....	39
2.2.8-Fertilité et suivie à long terme après chimiothérapie	40
CHAPITRE III	42
OBJECTIFS DE L'ETUDE	42
CHAPITRE IV	43
PATIENTES ET METHODES.....	43
4.1- Type d'étude	43
4.2 - Lieu de l'étude	43

4.3- Période d'étude	43
4.4-Population d'étude	43
4.4.1- Critères d'inclusion	44
4.4.2- Critères d'exclusion	44
4.5- Taille de l'échantillon	44
4.6- Critères de jugement	44
4.7- Définition des variables	45
4.8- Moyens humains et matériels.....	46
4.8.1 - Moyens humains.....	46
4.8.2- Moyens matériels	46
4.8.3 Technique de réalisation du curetage aspiratif	48
4.8.4 Hystérectomie.....	49
4.9- Déroulement de l'étude	51
4.9.1- Durée de l'étude et rythme de suivi des MH et des TTG.....	51
4.9.2 - Protocole de travail.....	52
4.9.3- Protocole de prise en charge	55
4.10-Analyse statistique.....	57
CHAPITRE V	58
RESULTATS	58
5.1. Fréquence	58
5.2. Caractéristiques des maladies trophoblastiques gestationnelles.....	58
5.2.1 Le type de maladies trophoblastiques gestationnelles	58
5.2.2 La répartition de la fréquence des patientes présentant des MTG en fonction des années	59
5.2.3 La provenance des patientes présentant des MTG	61
5.2.4 Le mode de recrutement à la consultation du centre des MTG	63
5.2.5 Le niveau socio-économique des patientes présentant des MTG.....	64
5.3 Prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles au centre de référence de la plaine de Mitidja	65
5.3.1- Diagnostic clinique	65
5.3.2- Lecture systématique par les anatomo-pathologistes	70
5.3.3-Gestes invasifs et chirurgicaux	70
5.3.4- Surveillance post molaire	72
5.3.5 -Diagnostic des TTG selon les critères de la FIGO	75
5.3.6 -Bilan d'extension en cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles	77
5.3.8- Adéquation du traitement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles à haut risque.	81

5.3.9-Surveillance des tumeurs trophoblastiques gestationnelles après traitement	82
5.4-Morbidité et mortalité des MTG	83
5.4.1- Morbidité et mortalité des môles hydatiformes	83
5.4.2-Morbidité et mortalité des TTG	85
CHAPITRES VI	87
DISCUSSION.....	87
6.1 – Fréquence	87
6.2-Prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles dans le centre de référence de la plaine de Mitidja	88
6.2.1-Diagnostic des môles hydatiformes dans le centre de référence de la plaine de Mitidja ..	88
6.2.2-Lecture systématique par des anatomopathologistes	92
6.2.3-Recours aux gestes invasifs et chirurgicaux.....	93
6.2.4- <i>Surveillance post-môlaire</i>	100
6.2.5- <i>Diagnostic des TTG selon les critères diagnostiques de la FIGO</i>	108
6.2.6-Bilan d'extension en cas de tumeur trophoblastique gestationnelle.....	110
6.2.7-Adéquation des traitements des TTG au score de la FIGO.....	112
6.2.8- <i>Surveillance des tumeurs trophoblastiques gestationnelles après traitement</i>	117
6.2.9 <i>Mode de fonctionnement des centres de référence des maladies trophoblastiques gestationnelles en Europe</i>	117
6 .3- Morbidité et mortalité des MTG.....	120
6 .3.1 <i>Morbidité et mortalité des MH</i>	120
6.3.2- <i>Morbidité et mortalité des TTG</i>	122
CHAPITRE VII	126
COMMENTAIRES	126
7-1 Apport du centre	126
7-2 LES POINTS FAIBLES DE L'ETUDE	127
7-3 LES POINTS FORTS DE L'ETUDE	128
CHAPITRE VIII	129
RECOMMANDATIONS	129
8.1-Prise en charge des môles hydatiformes.....	129
8.2-Prise en charge des tumeurs trophoblastique gestationnelles	131
CHAPITRE IX	133
PERSPECTIVES	133
CHAPITRE X	136
CONCLUSION	136
Bibliographie	141

LISTES DES ANNEXES	157
Annexe A : Fiche Technique	157
Annexe B : courbe semi-logarithmique	167
Annexe C : Courbe semi logarithmique	169
Annexe D : Score FIGO2000	170
Annexe E : Protocole Méthotrexate [117-118].....	172
Annexe F : Protocole actinomycine D ^[119]	173
Annexe G : Protocole EMACO ^[119]	174
Annexe H : Protocole EPEMA ^[120]	176
Annexe I : photo du DR Djeraba sur les maladies trophoblastiques gestationnelles	177
Résumé	179

LISTE DES FIGURES

<i>Figure</i>	<i>Page</i>
2. 1 : RAPPEL HISTOLOGIQUE DU TISSU TROPHOBLASTIQUE.....	7
4.2: SALLE DE CONSULTATION DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES A LA CLINIQUE HASSIBA BENBOUALI.....	47
4.3: MATERIELS NECESSAIRES POUR LE CURETAGE ASPIRATIF DES MOLES HYDATIFORMES	48
4.4 : MATERIEL NECESSAIRE A L'HYSTERECTOMIE PAR VOIE BASSE.....	50
4.5 : MATERIEL NECESSAIRE A L'HYSTERECTOMIE PAR VOIE HAUTE.....	51
4. 6 : LES REGIONS DES DIFFERENTES WILAYAS PRIS EN CHARGE AU NIVEAU DU CENTRE DE REFERENCE DE LA PLAINE DE MITIDJA.....	53
5. 7 : DIAGRAMME DES PATIENTES REÇUES AU NIVEAU DU CENTRE DES MTG DE LA PLAINE DE MITIDJA.....	59
5. 8: REPARTITION DE LA FREQUENCE DES PATIENTES PRESENTANT DES MTG EN FONCTION DES ANNEES.....	60
5. 9: REPARTITION DES PATIENTES PRESENTANT DES MTG SELON LA PROVENANCE	61
5. 10: REPARTITION DES PATIENTES PRESENTANT DES MTG SELON LE MODE DE RECRUTEMENT	63
5. 11: REPARTITION DES PATIENTES SELON LA PROFESSION DES PATIENTES PRESENTANT DES MTG	64
5. 12: REPARTITION DES PATIENTES PRESENTANT DES MOLES HYDATIFORMES SELON LE MOTIF DE CONSULTATION.....	65
5. 13: REPARTITION DES PATIENTES PRESENTANT UNE TTG EN FONCTION DU SCORE DE LA FIGO (N=60).....	78
5. 14 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION POUR LES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES DE BAS RISQUE (N=55)	79

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau</i>	<i>Page</i>
5. 1 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LA PROVENANCE DES PATIENTES PRESENTANT DES MTG	62
5 2: REPARTITION DES PATIENTES SELON LA PERIODE DE DIAGNOSTIC DES MOLES HYDATIFORMES COMPLETES	66
5. 3 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LA PERIODE DE DIAGNOSTIC DES MOLES HYDATIFORMES PARTIELLES	67
5. 4 : REPARTITION DES PATIENTES SELON L'AGE GESTATIONNEL DES MHC AU MOMENT DU DIAGNOSTIC	68
5. 5 : REPARTITION DES PATIENTES SELON AGE GESTATIONNEL DES MHP AU MOMENT DU DIAGNOSTIC (N=85).....	68
5. 6 : EXAMENS PARA CLINIQUES DANS LE DIAGNOSTIC DES MHC (N=279)	69
5. 7: REPARTITION DES PATIENTES SELON LE NOMBRE DE CURETAGE POUR MOLES HYDATIFORMES COMPLETES	70
5. 8 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE TRAITEMENT DES MOLES HYDATIFORMES COMPLETES.....	71
5. 9 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE TYPE DE TRAITEMENT DES MOLES HYDATIFORMES PARTIELLES.....	71
5. 10 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE SUIVI DES MOLES HYDATIFORMES (N=279)	72
5. 11 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE SUIVI DES MOLES HYDATIFORMES COMPLETES .	73
5. 12 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE SUIVI DES MOLES HYDATIFORMES PARTIELLES .	74
5. 13 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LE TYPE DE GROSSESSE PRECEDANT LA TTG (N=60)	75
5. 14: REPARTITION DES PATIENTES SELON LES CRITERES DE LA FIGO (N=55).....	76
TABLEAU 15: REPARTITION DES PATIENTES SELON L'EVOLUTION ANORMALE DES BHCG ET LA PREUVE HISTOLOGIQUE DES TTG (N=55)	76
5. 16: REPARTITION DES PATIENTES PRESENTANT UNE TTG SELON L'IMAGERIE REALISEE (N=60).....	77
TABLEAU 17 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LES COMPLICATIONS SURVENANT AVANT LE CURETAGE DES MH (N =279)	84
TABLEAU 18 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LES COMPLICATIONS SURVENANT PENDANT ET APRES LE CURETAGE DES MH (N = 279).....	85
6. 19 : FREQUENCE DE LA MOLE HYDATIFORME SELON BUCKLEY (117)	88
6. 20 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA PRESENTATION DE LA MH D'APRES MANGILI ET AL. 2008	91
6. 21 : REPARTITION DES CURETAGES ASPIRATIFS DES MHC (NB ET %) SELON LES SERIES	96
6. 22 : REPARTITION DES HYSTERECTOMIES D'HEMOSTASE DES MHC (NB ET %) SELON LES SERIES.....	97
6. 23 : EVOLUTION VERS LES TTG SECONDAIRE A DES MHC A TRAVERS LES SERIES AMERICAINES ANCIENNES.....	102
TABLEAU 24 : EVOLUTION VERS LES TTG SECONDAIRE A DES MHC A TRAVERS LES SERIES LES PLUS RECENTES	103
6. 25 : EVOLUTION VERS LA TTG SECONDAIRE A DES MHP A TRAVERS LES SERIES	104

6.26: EVOLUTION VERS LA TTG SECONDAIRE A DES GG (MHC ET FÆTUS NORMAL) A TRAVERS LES SERIES LES PLUS IMPORTANTES	107
6. 27 : REPARTITION DES TUMEURS EN FONCTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA FIGO	108
6. 28 : GROSSESSES CAUSALES DE TTG SELON LA LITTERATURE	109
6. 29: REPARTITION DES TUMEURS EN FONCTION DU SCORE DE LA FIGO	112
6. 30 : MODE DE FONCTIONNEMENT DU CENTRE DE REFERENCE EUROPEEN ^{(9) (209) (210)}	119

LISTE DES ABREVIATIONS

ACT-D : Actinomycin D

ATCD : Antecedent

CC : Choriocarcinome

CMT : Centre des maladies trophoblastiques

CGCO : Collège Royal Des Gynécologues Obstétriciens En Angleterre

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMT : Chimiothérapie

CNGOAL : Le collège national de gynécologie obstétrique algérien

CNGOF : Collège National Français De Gynécologie Obstétrique

EMACO : Etoposide Méthotrexate Et L'actinomycine-D Cyclophosphamide Et Vincristine.

EMA-EP : Etoposide, Méthotrexate, Actinomycine D Et Cisplatine

EIA : Immuno-enzymologie

FA : Acide Folinique

FDR : Facteur de risque

FIGO : Fédération Internationale De Gynécologie Et d'Obstétrique

GG : Grossesse gémellaire ; fœtus normal associé à une mole hydatiforme complète

HLP : Hormone Lactogène Placentaire

HCG : Hormone Choriogonadotrophique

IC : Intervalle De Confiance

IGCS : Société Internationale Des Cancers Gynécologiques

INCA : Institut National Du Cancer

IP : Indice De Pulsatilité Artérielle

IRM : Imagerie Par Résonance Magnétique

ISSTD : La Société Internationale d'Etudes des Maladies Trophoblastiques

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

KHDC3L : Protein Coding Domain Containing 3 Like

MH : Môle Hydatiforme

MHC : Môle Hydatiforme Complète

MHP : Môle Hydatiforme Partielle

MI : Môles Invasives

MTG : Maladies Trophoblastiques Gestationnelles

MTX : Méthotrexate

Mel-CAM : Melanoma-Cell-Adhesion-Molecule

MUC18 : Cell Surface Glycoprotein

NETDC : New England Trophoblastic Disease Center

NFS : Numération Formule Sanguine

NIH : National Institute Of Health

NLRP7 : Nucleotide Binding Oligomerisation Familypyrin Domain Containing7

OMS : l'Organisation Mondiale De La Santé

OR : ODD Ratio

PET : Scan Positron Emission Tomography

RCOG : Royal collège obstétrical gynécologie

RIA : Radioimmunologie

SA : Semaines D'aménorrhée

SEA : Embolisation Artérielle Sélective

SAGO : Société Algérienne de Gynécologie Obstétrique

SOGC : Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada

TRT : Traitement

TCA: Temps De Céphaline Activée TDM Tomodensitométrie TP Temps De Prothrombine

TTE : Tumeurs Trophoblastiques Epithélioïdes

TTG : Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles

TTSI : Tumeurs Trophoblastiques du Site d'Implantation

TV : Toucher Vaginal

VO : Voie Orale

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Les maladies trophoblastiques sont des pathologies peu fréquentes et difficiles ⁽¹⁾. Elles regroupent plusieurs entités, totalement distinctes de définitions et de pronostics différents. Les môles hydatiformes partielles, les môles hydatiformes complètes, les môles invasives, les choriocarcinomes, les tumeurs du site placentaire et les tumeurs épithélioïdes ont une définition histologique ^{(2) (3)}. Ces entités ont un dénominateur commun une hypersécrétion d'hCG par un trophoblaste hyperplasique.

La môle hydatiforme est une anomalie rare de la grossesse, définie pour la première fois par Herlig et Edmong comme étant dégénérescence kystique des villosités choriales associée à une hyperplasie du trophoblaste ⁽⁴⁾. Le risque majeur de cette maladie est la constitution d'une tumeur maligne trophoblastique de mauvais pronostic si elle n'est pas dépistée et traitée à temps. Le risque de dégénérescence cancéreuse de ces môles atteint 15 à 20 % après môle hydatiforme complète et 0,5 à 1% après môle hydatiforme partielle (1) .

La FIGO a proposé une stadification en 2002 pour ce que l'on appelait auparavant suite de môle défavorable : le terme adéquat est maintenant « tumeurs trophoblastiques gestationnelles » (5). Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) ont une définition possiblement clinico--biologique pure, fondée sur l'évolution des hcg, et dont les critères sont définis par la FIGO (ré ascension de 10% ou plus des hcg sur trois dosages consécutifs à une semaine d'intervalles (J1, J7, J14) ou stagnation des hcg sur au moins quatre dosages consécutifs à une semaine d'intervalles (jours 1,7,14 et 21) ou persistance d'hcg positives 24 semaines après évacuation de la môle (6). Les choriocarcinomes gestationnels font également partie de cette dernière catégorie, indépendamment de l'évolution des hcg.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles sont classées en trois groupes, selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) datant de 2003 ⁽⁷⁾, les môles hydatiformes, les tumeurs trophoblastiques, les lésions trophoblastiques non néoplasiques non môlaires. Chacune de ces maladies est associée à une présentation

clinique, un aspect morphologique, des données génétiques et un comportement biologique dont la synthèse permet un diagnostic intégratif optimal.

Ce diagnostic doit être le plus précis possible au vu des conséquences psychologiques pour des patientes confrontées à l'interruption d'une grossesse pathologique ou à un diagnostic de tumeur, et des différentes modalités thérapeutiques et de suivi qui en découlent.

Les données épidémiologiques ne sont pas toujours concordantes suivant les publications entre et au sein des mêmes populations.

L'incidence varie dans le monde, élevé en Asie 1/ 500, au Moyen-Orient et en Afrique 1/1000, en Europe et Amérique du nord 1/1500 grossesse ;⁽⁸⁾

Les FDR ne sont pas clairement identifiés, tant pour la survenue d'une grossesse molaire que pour l'évolution vers une TTG.

Le pronostic des grossesses molaires est excellent, en cas d'évolution vers une TTG, la survie est proche de 100% avec un TRT adapté (1).

Pour améliorer le diagnostic, la prise en charge et le traitement des patientes, un Centre des maladies trophoblastiques (CMT) a été créé pour la première fois en Algérie en 2015, fondé sous l'égide de l'hôpital universitaire de Blida et reconnu par les sociétés savantes algériennes, Société Algérienne de Gynécologie Obstétrique (SAGO), le Collège National de Gynécologie Obstétrique Algérien (CNGOAL).

Toutefois, dans le monde plusieurs centres de référence ont été créés tel que le New England Trophoblastic Disease Center du Dana Farber Cancer Institute, qui est le premier centre de référence américain créé en 1965, et le Trophoblastic Disease Center basé en Angleterre dès 1973, et qui ont rencontré un grand succès et sont des modèles réputés.

Cependant le Centre de référence français ouvert à Lyon en 1999, a été un modèle du premier centre algérien et a œuvré à l'instauration de collaborations internationales et à la création des centres de référence dans le monde⁽⁹⁾.

1.1 PROBLEMATIQUE

Contexte de l'étude :

Compte tenu de la rareté des MTG, la difficulté de diagnostic histopathologique et de prise en charge thérapeutique est soulevée. Cette difficulté se voit aussi dans la présentation asymptomatique des môles hydatiformes⁽¹⁰⁾.

Les discordances observées par les pionniers des (MTG) soulignent la complexité diagnostique de ces lésions. Après analyse de 953 cas enregistrés avant 1990 au Charing Cross Hospital de Londres, Paradinas relevait que 18% (141/780) des cas adressés comme grossesses molaïres (partielles ou non classées) correspondaient à des avortements hydropiques (11). À l'inverse, 53% (41/77) des cas référés comme avortements hydropiques étaient reclassés en grossesses molaïres après relecture centralisée (11).

Un degré élevé de concordance était obtenu uniquement dans les cas diagnostiqués d'emblée comme môles hydatiformes complètes (95,8%) (11). La rareté de ces pathologies fait que le traitement est souvent soit insuffisant, soit au contraire inutilement agressif. La surveillance est fréquemment inadéquate voire absente, notamment dans les môles partielles⁽³⁾. La prise en charge n'est pas encore standardisée et chaque service prend en charge les patientes selon sa propre expérience.

. Choix du sujet :

Pour pallier ces difficultés, la prise en charge d'une patiente présentant une MTG est devenue multidisciplinaire et collaborative, dans le souci de n'offrir que des traitements adaptés et utiles, en temps voulu, en minimisant le risque de complication lié au traitement⁽³⁾. L'enregistrement dans le CMT permet un suivi précoce avec dosage des β -HCG lors de grossesses ultérieures, un risque de récurrence de 2% environ existe chez les patientes ayant présentées une maladie molaïre⁽¹²⁾. Ce risque est similaire après môle hydatiforme partielle ou complète, mais la récurrence sera plus volontiers du même type que la pathologie initiale⁽¹²⁾. Le risque de récurrence, également corrélé à l'âge maternel, est augmenté d'un facteur 1,3 chez les adolescentes et d'un facteur 10 après 40 ans⁽¹²⁾.

. Position du problème :

Le risque de dégénérescence cancéreuse de ces môles atteint 15 à 20 % après môle hydatiforme complète et 0,5 à 1% après môle hydatiforme partielle ⁽¹⁾, et correspond histologiquement essentiellement à une môle invasive ou à un choriocarcinome ⁽¹³⁾. La prise en charge et le suivi de la maladie trophoblastique gestationnelle sont aujourd'hui assez bien codifiés, mais malheureusement mal connus. Ce manque de connaissances peut conduire à un sur-traitement ou à un sous-traitement.

Les bénéfices d'une centralisation de la prise en charge des MTG ont été clairement établis dans les pays ayant développés des centres de référence, comme les Etats Unis, le Royaume Unis, la France, les Pays Bas, la Belgique, la Suisse et autres pays dans le monde en termes de diagnostic et de prise en charge ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

En 2015, les prémices du centre de référence algérienne ont vu le jour afin d'harmoniser les critères du diagnostic et des modalités du traitement tant pour les môles hydatiformes et des tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

Etat des lieux dans le service des MTG avant l'installation du centre :

- La prise en charge des MTG existait bien avant l'installation du centre ;
- La consultation était assurée deux fois par semaine ;
- Les môles hydatiformes bénéficiaient d'un curetage aspiratif, les taux de BHCG n'étaient pas reportés sur une courbe semi -logarithmique ;
- La technique du curetage aspiratif était la même que celle utilisée dans notre étude, avec en plus l'utilisation de l'hystéromètre.
- Le suivi post curetage était incomplet pour toutes les môles hydatiformes.
- Les produits de conception des grossesses arrêtées du service n'étaient pas envoyés de façon systématique à une étude histologique.
- On a observé une perforation après curetage par voie basse d'une môle du deuxième trimestre.

- Un cas de décès pour TTG.
- Le diagnostic de TTG était posé sur une seule élévation des BHCG.
- Concernant les TTG, les patientes étaient reçues une fois voire deux fois par semaine pour recevoir la monochimiothérapie à type de méthotrexate, ancien protocole, méthotrexate une fois par semaine ou deux fois par semaine, et en cas de résistance les patientes bénéficiaient d'emblée d'une hystérectomie ou bien le protocole EMACO ;
- L'hystérectomie était réalisée par voie haute ;
- Les patientes sous poly chimiothérapie étaient hospitalisées au service ;
- L'EMACO était la seule poly chimiothérapie utilisée, en cas de résistance les patientes bénéficiaient d'emblée d'une hystérectomie.
- Ils n'avaient pas de chambre réservée au MTG, les patientes étaient hospitalisées au service de gynécologie.
- En 2014 avant l'installation du centre. 64 MTG était prise en charge au niveau du service, avec très peu de mûles partielles, 3 cas en 2014.
 - 61 mûles hydatiforme complète (8 TTG)
 - 03 mûles hydatiforme partielle (0 TTG)

.Questions de recherche :

Devant cette pathologie, sa fréquence et ses conséquences, des questions s'imposent :

- Le diagnostic et la prise en charge précoce du MTG peuvent-ils améliorer le *pronostic* ?
- Peut-on mettre en place une stratégie univoque applicable sur les différents cas de MTG ?

1.2 HYPOTHESES DE RECHERCHE

- ❖ Hypothèse 1 : le pronostic de MTG dépend également de la gravité de la pathologie maternelle et de l'efficacité de sa prise en charge, en effet toute complication maternelle peut considérablement altérer le pronostic.
- ❖ Hypothèse 2 : les moyens de surveillance dont on dispose, nous permettent-ils d'établir une stratégie de surveillance adaptée à chaque cas et prenant en considération l'état maternel.
- ❖ Hypothèse 3 : La création d'un centre de référence des maladies trophoblastiques gestationnelles permet d'optimiser leur prise en charge et ceci grâce au respect des recommandations internationales basées sur l'expérience des experts des maladies trophoblastiques gestationnelles et des centres de référence réputés dans le monde.

CHAPITRE II

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

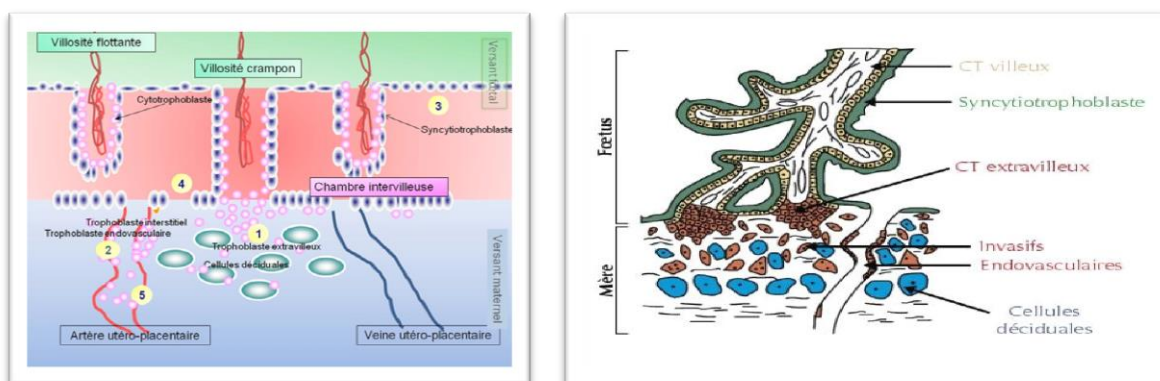
2.1-MOLE HYDATIFORME

La môle hydatiforme représente l'entité pré-maligne des maladies trophoblastiques gestationnelles. Il existe deux types de môle, la môle hydatiforme complète et la môle hydatiforme partielle⁽¹⁾. Le nom de môle hydatiforme vient du grec (môle) qui signifie masse et du mot (hydatide) qui signifie sac hydrique⁽¹⁶⁾. Décrite pour la première fois par Hippocrate environ 400 ans avant J-C dans sa description de l'hydropisie de l'utérus (17). En 1839 la môle partielle a été décrite par Cruveilhier (18). En 1895 Marchand était le premier à associer la môle hydatiforme à la grossesse⁽¹⁹⁾. En 1977 Kajii a déterminé l'origine paternelle de la môle complète⁽²⁰⁾.

2.1.1-Rappel sur la morphologie et la biologie du trophoblaste

Morphologie

Le trophoblaste résulte de la couche externe de la masse ovulaire. Il existe trois types : le trophoblaste villosité, le trophoblaste extra-villosité du site d'implantation placentaire ou cellule trophoblastique intermédiaire et le trophoblaste extra-villosité des membranes libres.



2. 1 : rappel histologique du tissu trophoblastique

- Le trophoblaste vilieux : le trophoblaste vilieux tapisse les villosités et les bourgeons trophoblastiques de croissance. Il comporte une assise proliférative, le cytotrophoblaste reposant sur une membrane basale et une assise fonctionnelle le syncytiotrophoblaste en contact direct avec le sang maternel. Dans une grossesse normale, le cytotrophoblaste se raréfie à partir du cinquième mois, seuls quelques éléments persistent jusqu'à terme. Parallèlement la couche syncytiotrophoblastique s'amincit, et devient un liséré péri vilieux ⁽²¹⁾.
- Le trophoblaste extra-vilieux du site d'implantation placentaire : le trophoblaste extra-vilieux du site d'implantation placentaire ou cellule trophoblastique intermédiaire provient des vestiges des villosités crampons. Sa morphologie se situe entre celle d'une cellule cytotrophoblastique et d'une cellule syncytiotrophoblastique. Les cellules trophoblastiques intermédiaires peuvent migrer dans la plaque basale, le myomètre sous-jacent et les vaisseaux utérins ⁽²¹⁾.
- Le trophoblaste extra-vilieux des membranes libres : il tapisse le versant externe des membranes choriales au contact de la caduque et en dehors de la plaque basale. Il comporte deux sous-populations de cellules mononuclées dont le cytoplasme est pourvu ou non de vacuoles ⁽²¹⁾.

Biologie

Les propriétés telles que l'absence d'inhibition de contact cellulaire, le pouvoir prolifératif élevé avec potentialité invasive et la tolérance immunitaire confèrent au trophoblaste toutes les caractéristiques superposables à celles d'une cellule cancéreuse. Toute aberration de la différenciation des cellules trophoblastiques vilieuse et extra-vilieuse est à l'origine des tumeurs trophoblastiques gestationnelles ⁽²¹⁾. Le trophoblaste permet la nidation de l'œuf, et assure la croissance placentaire en s'interposant entre la circulation maternelle intervillieuse et l'axe conjonctive-vasculaire fœtale des villosités. Il sécrète la fraction B d'hormone gonadotrophine chorionique (BHCG), hormone lactogène placentaire (HPL), des hormones stéroïdiennes (œstrogènes, progestérones), des glycoprotéines spécifiques de la grossesse (PSI), divers facteurs de croissance, des substances oncogènes, des protéines d'adhésion telles que E-cadhérine, Mel-CAM ou MUC18 et des intégrines.

Le trophoblaste villositaire induit par le coelome extra embryonnaire comporte une assise proliférative, le cytotrophoblaste sensible à la chimiothérapie et une assise différenciée, le syncytiotrophoblaste, membrane d'échange fœto-maternelle sécrétant l'hormone choriogonadotrope (hCG). Le syncytiotrophoblaste exfolie dans la circulation sanguine maternelle. Le trophoblaste villositaire intervient dans la formation de la môle hydatiforme⁽¹⁾.

2.1.2-Epidémiologie

Incidence

En Amérique du nord et en Europe l'incidence de la môle hydatiforme est de 0,5 à 1 pour 1000 grossesses, de 1,5 à 6 pour 1000 grossesses en Amérique du sud et jusqu'à 12 pour 1000 grossesses dans certaines études anciennes asiatiques du sud-est^{(1) (22)}. Des études plus récentes suggèrent que l'incidence d'Asie du sud-est en fait similaire à celle observée en Europe^{(22) (1)}. Représentant peut-être un changement de régime alimentaire et une précision diagnostique améliorée. En Afrique occidentale (Sénégal), l'incidence est de 2,5 pour 1000 grossesses (23) (24). Elle est proche de celles observées dans le sud-est asiatique. Au Maghreb (Maroc), l'incidence est de 4,3 pour 1000 grossesses (25). Bien que des études épidémiologiques révèlent une grande variation dans l'incidence de la môle hydatiforme, dans la plupart des régions du monde, ce taux est de 1 pour 1000 grossesses (26).

Dans les pays à revenu élevé, l'incidence de la môle complète est d'environ 1 à 3 pour 1000 grossesses. L'incidence des môles partielles est d'environ 3 pour 1000 grossesses⁽¹⁾. L'incidence de la môle hydatiforme varie selon la géographie, l'âge maternel, les antécédents de môle hydatiforme, les facteurs socio-économiques, les facteurs diététiques et éventuellement le groupe sanguin (27). Exceptionnellement, une môle peut coexister avec une grossesse parfois gémellaire atteignant le terme (28).

Facteur de risque

La môle hydatiforme semble être causée par une gamétogenèse et une fécondation anormale^{(29) (30)}. Plus fréquentes aux âges extrêmes (moins de 15 ans - plus de 45 ans)

(31), ces derniers représentent un facteur de risque. Le risque augmente après 35 ans et multiplié par 5 à 10 fois après 45 ans. Le risque de môle complète augmente avec l'âge de la mère (32). Les antécédents de grossesse molaire antérieure augmentent le risque jusqu'à 10 à 20 fois le risque de refaire des môles hydatiforme⁽³³⁾.

Les facteurs de risques des MH incluent, les âges extrêmes, facteur ethnique, les bases génétiques, avortement spontané, restriction nutritionnelle⁽³⁴⁾. Les d'antécédents d'avortement spontané augmentent de deux à trois le risque de grossesse molaire par rapport à la population général (35)⁽³³⁾.

Le facteur de risque le mieux établi est l'âge maternel avancé (sup 40 ans). La grossesse molaire précédente est le deuxième facteur de risque le mieux établi pour la môle hydatiforme. Les antécédents d'avortements spontanés ou provoqués et le groupe sanguin maternel A ou AB ont une relation plus faible avec les MTG⁽³⁶⁾.

Les autres facteurs (âge de la puberté, consanguinité, contraception orale, tabagisme) n'exercent aucune influence⁽²⁵⁾.

Age de survenue des môles hydatiformes

La môle hydatiforme complète se manifeste entre 11 et 25 semaines de la grossesse, en moyenne 16 semaines (1). La môle partielle représente 1% des grossesses, soit 20% des produits de fausse couche. 25% à 43 % des grossesses molaire sont partielles. La môle partielle survient entre la 9^{ème} et la 34^{ème} semaine avec une moyenne de 19 semaines (21). La plus jeune patiente à 12ans, les plus âgés 65 ans⁽³⁷⁾ (38).

2.1.3-Classification anatomopathologique et physiopathologie

Môle Hydatiforme Complète

La môle complète est un produit de clonage d'un ovule vide, dépourvu de génome maternel recevant un jeu de génome paternel introduit par un spermatozoïde haploïde. Ce génome se duplique ensuite lors de la première mitose de l'ovocyte activé. La deuxième possibilité est introduction dans un ovule vide de deux jeux identiques de génome paternel par un spermatozoïde ayant subi une dispermie par non disjonction méiotique des chromosomes^{(39) (40)}

- **Macroscopie**

Le matériel obtenu dans le cadre d'une môle hydatiforme complète est abondant (au moins 500 ml), hémorragique composé de vésicules de 10 à 15 mm de diamètre environ, avec un aspect en grains de cassis, en grappe⁽⁴¹⁾. Aucun fœtus n'est observé (sauf en cas de grossesse gémellaire).

- **Microscopie optique**

La môle hydatiforme complète est caractérisée par une hyperplasie diffuse du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste péri-villositaire avec dégénérescence hydropique du chorion et perte progressive de l'axe vasculaire⁽⁴²⁾⁽⁴¹⁾. Les vaisseaux sont constants dans les môles complètes précoces. Il n'y a généralement pas de tissus embryonnaires mais leur présence dans moins de 1 % des môles complètes ne permet pas d'affirmer la môle partielle en présence de globules rouges fœtaux, de tissus embryonnaires ou d'amnios⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾.

Il existe un hydrops de l'ensemble des villosités avec phénomène de kystisation et hyperplasie du trophoblaste périvillositaire composé de syncytiotrophoblaste, de cytotrophoblaste et de cellules intermédiaires comportant des atypies cytonucléaires. Ces villosités sont très rarement vascularisées, quelques rares vaisseaux ne contenant pas d'hématies nucléées sont parfois observées dans les segments villositaires non ou peu œdémateux.

Môle Hydatiforme Partielle

La môle partielle provient en général de la fécondation d'un ovule porteur d'un jeu chromosomique maternel par deux spermatozoïdes à noyau haploïde, chacun amenant un jeu de génome paternel, ou par un spermatozoïde à noyau diploïde pourvu de deux jeux identiques de génome paternel. Ce dernier provient d'une dispermie par non disjonction des chromosomes lors de la méiose réductionnelle des gamètes. L'anomalie peut également être secondaire à une digynie par non disjonction méiotique de l'ovule qui contient deux jeux chromosomiques maternels 2 X. Cette non-disjonction est suivie de la fécondation par un spermatozoïde à noyau haploïde⁽⁴⁵⁾.

- **Macroscopie**

Le matériel est généralement moins abondant que dans la môle hydatiforme complète avec un mélange de villosités molaire et non molaire. Fréquemment une cavité amniotique est visible avec parfois un fœtus généralement en voie de lyse, fœtus comportant des anomalies, en particulier un hygroma cervical. L'embryon meurt en général vers 8 semaines d'aménorrhée (SA) (46). Exceptionnellement, la grossesse peut continuer à évoluer et le fœtus présente alors un syndrome malformatif évocateur. Anomalies de la face, retard de croissance intra-utérin, hypoplasie pulmonaire, ambiguïté sexuelle et syndactylie des 3^{ème} et 4^{ème} doigts sont souvent présents (47).

- **Microscopie optique**

La môle hydatiforme partielle est caractérisée par une hyperplasie focalisée et discrète du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste, par un gonflement hydropique modéré du chorion villositaire, par l'aspect festonné des contours villositaires et par la présence une fois sur deux de tissus embryonnaires au sein d'une cavité amniotique (48).

- **L'étude immunohistochimique**

L'étude immunohistochimique permet de faire le diagnostic différentiel entre la môle partielle et avec une fausse couche spontanée banale, le risque de confondre c'est deux entités est d'autant plus grand que le nombre de blocs placentaires étudiés est faible. Il faut analyser au moins 5 blocs de tissu trophoblastique pour minimiser le risque de méconnaître l'hyperplasie focalisée (49). La confusion peut se voir aussi avec la grossesse très précoce qui comporte une prolifération trophoblastique à distinguer de l'hyperplasie du trophoblaste de la môle hydatiforme, et aussi avec la rétention intra-utérine plus ou moins prolongée et l'hydrops villositaire à distinguer de la kystisation des môles complètes. L'étude immunohistochimique à l'aide d'anticorps anti-Phosphatase Alcaline placentaire permet d'objectiver de petits foyers marqués dans le placenta de décès in utero alors que ce marquage est plus diffus dans la môle partielle (50).

2.1.4-Génétique

La môle complète : le caryotype est diploïde, dans 75% à 85% de type 46 XX, dans les autres cas 46 XY. Il s'agit de deux jeux de chromosomes d'origine paternelle^{(1) (33) (51)}.

La môle partielle : est généralement triploïde avec un caryotype 69 XXX, 69 XXY ou 69 XYY. L'équipement chromosomique des embryons triploïdes comprend généralement deux lots de chromosomes d'origine paternelle et un lot d'origine maternelle (triploïdie diandrique)^{(1) (51)}. Nous retrouvons le rôle des chromosomes paternels dans le développement hyperplasique du placenta (môle embryonnée). Le fœtus comporte des anomalies (omphalocèle, syndactylies). Plus rarement, nous observons deux lots de chromosomes maternels (triploïdie digynique) avec arrêt précoce de l'embryogenèse en rapport avec un arrêt de développement précoce du placenta^{(52) (53)}.

2.1.5-Présentation clinique

La présentation la plus courante d'une môle hydatiforme est un saignement vaginal anormal au cours de la grossesse. Avec l'avènement de l'échographie précoce, le diagnostic de la môle hydatiforme est généralement posé au cours du premier trimestre de la grossesse. L'âge gestationnel au diagnostic est ainsi passé de 16-17 SA dans les années 1960-70, à 12 SA dans les années 90. En corollaire probable, la fréquence de l'anémie, de la prééclampsie et de l'hyperemesis est passée respectivement de 54, 27 % et 26 % à seulement 5, 1% et 8 %^{(54) (34) (55)}. La plus grande précocité du diagnostic n'a pas diminué l'incidence des tumeurs trophoblastiques mais a considérablement changé les caractéristiques anatomopathologiques^{(49) (56)}. L'aspect typique de placenta vésiculaire a laissé la place à des caractéristiques plus fines. Keep et coll. ont ainsi défini 5 éléments diagnostiques anatomopathologiques dans les môles complètes très précoces (57). Ces aspects très précoces augmentent le risque de confusion entre môles complètes, môles partielles et fausses couches banale⁽⁴⁹⁾.

2.1.6-Diagnostic

Échographie

L'aspect typique en nid d'abeille ou en tempête de neige est peu observé car le diagnostic est souvent posé au cours du premier trimestre de la grossesse par conséquent peu ou pas de changements hydropiques se sont développés (58) . Au lieu de cela, nous observons une masse vasculaire échogène mixte, moins marqué dans la MHP où nous trouvons une quantité variable de partie fœtale^{(59) (44)} .

Les kystes lutéiniques ovariens sont souvent bilatéraux et parfois très volumineux, en rapport avec un taux de BHCG élevé (60). Ils se voient dans 4% à 50 % des cas des MHC^{(60) (61)} .

Il est important de noter que ces schémas, bien que suggestifs ne permettent pas de poser le diagnostic des grossesses molaires, et un examen histologique du matériel évacué est essentiel pour le diagnostic. Le tissu molaire obtenu tôt au cours de la grossesse peut poser problématique dans l'étude histologique, les techniques cytogénétiques, telles que les bandes chromosomiques et le polymorphisme de la restriction de la longueur des fragments (RFLP) de l'ADN, ont permis le développement de modèles chromosomiques uniques pour identification et la différenciation de grossesse molaire complète et partielle (62). L'immunocoloration négative pour le P57KIP2, un gène exprimé par l'allèle maternel, est un diagnostic de môle complète⁽⁶³⁾ .

L'analyse de ploïdie peut aider à la différenciation entre une môle complète et une môle partielle, mais ne peut pas les distinguer des autres étiologies de la triploïdie. L'analyse de la ploïdie est particulièrement utile avec un avortement manqué ayant développé des villosités hydropiques suggestives. Cependant, elle ne pose pas le diagnostic d'une môle partielle⁽²⁷⁾ .

Biologie

- **Gonadotrophine chorionique**

Des taux d'HCG nettement élevés sont couramment observés chez les patientes présentant une grossesse molaire complète, la mesure d'un taux élevé de l'HCG supérieur à 100 000 UI/L peut suggérer le diagnostic en particulier lorsqu'il est associé à des saignements vaginaux. En revanche, une môle hydatiforme partielle est moins fréquemment associée à des valeurs élevées de l'HCG ⁽²⁶⁾.

- **Autres marqueurs**

La connaissance des activités des protooncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs, des cytokines, et des facteurs de croissance améliore la compréhension des maladies trophoblastiques gestationnelles et de la progression de la tumeur ⁽⁶⁴⁾. Il semble que l'apoptose dépendante de p53 puisse entraîner une prolifération trophoblastique. L'hormone de croissance placentaire humaine a récemment été détectée dans toutes les variantes de maladie trophoblastique gestationnelle et peut servir de biomarqueurs novateurs pour le diagnostic ⁽⁶⁴⁾.

❖ Diagnostic positif

Le diagnostic de grossesse molaire est surtout macroscopique après expulsion de vésicules trophoblastiques. Le diagnostic de la môle hydatiforme est évoqué devant des métrorragies inexplicables du premier trimestre de la grossesse ⁽⁶⁵⁾.

Au cours du premier trimestre de la grossesse, l'échographie endovaginale permet d'établir le diagnostic, et le dosage du HCG sérique permet d'orienter le diagnostic. Le diagnostic précoce de môle partielle est plus complexe et moins probable. Bien que l'échographie puisse révéler des espaces kystiques focaux dans le placenta, augmentation du diamètre transverse du sac gestationnel, nous pouvons voir aussi un fœtus en développement ⁽⁵⁹⁾. Compte tenu des difficultés rencontrées pour établir le diagnostic de la MH dans sa présentation pauci symptomatique, les produits de conception obtenus après évacuation (grossesse arrêtée ou fausse couche) peuvent nous orienter vers la MHP, après un examen histologique ⁽⁴⁹⁾. La môle hydatiforme

complète et la môle hydatiforme partielle sont diagnostiqués à l'examen histologique du produit d'aspiration après curetage (65).

2.1.7 - Prise en charge des grossesses molaïres

Principe du traitement

Le principe du traitement est de vider l'utérus dans les plus brefs délais, afin d'éviter tout d'abord les complications hémorragiques et ensuite les autres complications comme la pré éclampsie, anémie, insuffisance respiratoire et hyperthyroïdie. La précocité du diagnostic et du traitement d'une môle hydatiforme n'influe pas sur la fréquence de l'évolution vers une TTG. Elle influe par contre sur la présentation clinique^{(61) (54) (44)}.

But du traitement

Le but du traitement est de guérir les patientes, tout en conservant leur fertilité.

Moyens

Les moyens permettant de prendre en charge les grossesses molaïres sont essentiellement le traitement conservateur à savoir le curetage aspiratif par voie basse et parfois un traitement radical hystérectomie. Les moyens médicaux sont représentés par le syntocinan, la prostaglandine et le fer dans toute ces formes ainsi que le sang et le culot globulaire en cas d'anémie sévère.

- Curetage aspiratif : l'évacuation de la môle hydatiforme est réalisée par aspiration curetage, la majorité du tissu trophoblastique est aspirée par simple rotation de la canule permettant l'involution concomitante d'utérus et sous contrôle échographique^{(44) (33)}.
- Hystérectomie : réalisé par voie abdominale et vaginale, hystérectomie totale inter-annexielle peut être évoquée et discutée avec certaines patientes après

accomplissement du projet parental. Son intérêt est d'autant plus marqué chez la femme âgée avec un risque de TTG augmenté^{(66) (44)}.

- Hystérotomie : hystérotomie n'a plus de place dans la prise en charge des grossesses molaire en raison de l'augmentation de la morbidité à savoir perte sanguine élevée, fragilisation de l'utérus imposant une césarienne élective en cas de grossesse ultérieure, hystérotomie étant médiane et aussi augmentation du risque de tumeur trophoblastique gestationnelle post molaire nécessitant une chimiothérapie^{(22) (44)}.

Indication : dépend du désir ou non de préserver la fertilité

Lorsque le diagnostic de grossesse molaire complète ou partielle a été posé, la patiente doit être évaluée pour rechercher la présence de complications médicales, notamment l'anémie, prééclampsie, hyperthyroïdie et insuffisance respiratoire. Un bilan biologique sera demandé à savoir FNS et BHCG initial de base. Une fois la patiente évaluée et stabilisée sur le plan médical, une décision doit être prise concernant la méthode d'évacuation la plus appropriée.

➤ Patientes ne souhaitent plus préserver la fertilité :

Une hystérectomie peut être réalisée. Toutefois, il est important d'informer la patiente que si hystérectomie réduit le besoin de chimiothérapie ultérieure en éliminant le risque d'invasion locale du myomètre^{(1) (66)}, elle diminue aussi le risque de passage au TTG de 3 à 5 %. L'hystérectomie ne prévient pas la maladie métastatique et par conséquent, un suivi des gonadotrophines est toujours nécessaire (66).

➤ Patientes souhaitent préserver la fertilité :

Le curetage aspiratif est la méthode d'évacuation préférée, quelle que soit la taille de l'utérus. L'évacuation utérine doit être réalisée sous contrôle échographique pour assurer une évacuation utérine la plus complète possible et diminuer le risque de perforation. L'évacuation doit être programmée rapidement en raison du risque de complication augmentant avec l'âge gestationnel. Une perfusion d'ocytocine peut débiter au moment de l'induction d'anesthésie pour augmenter le tonus du myomètre et faciliter la contraction, et ainsi diminuer les pertes de sang.

Le col de l'utérus doit être soigneusement dilaté pour recevoir une canule adaptée au volume du tissu trophoblastique. Pour une taille utérine supérieure à 10 cm, il est généralement recommandé d'utiliser une canule de 12 mm à 14mm, car elle permet une évacuation et une involution rapide de l'utérus, lorsque le curetage est considéré comme complet. Un curetage doux, avec la plus grande curette disponible, peut être effectué pour éliminer tout tissu chorionique résiduel. Chez les nullipares, les prostaglandines ne doivent pas être utilisées pour murir le col utérin car ses drogues entraînent une contraction utérine et peuvent augmenter (67) Le risque d'embolie trophoblastique au niveau des vaisseaux pulmonaire ^[63].

Dans l'éventualité d'un utérus volumineux de 16 SA ou plus (atteignant l'ombilic ou dépassant l'ombilic), le curetage aspiratif doit être effectué par un gynécologue expérimenté. Il est utile aussi de prévoir au moins deux culots globulaires, étant donné que le risque de saignement augmente avec la taille de l'utérus (67).

La prise en charge de ces môles devrait être réalisée dans un centre de référence en raison du risque d'embolie pulmonaire du tissu molaire ^[13]. Immunoglobine rhésus doit être administrée à la femme rhésus négatif au moment de l'évacuation molaire, car le facteur rhésus D est exprimé sur le trophoblaste (68) .

Dans les môles partielles diagnostiquées tardivement, la taille du fœtus exclut généralement l'aspiration et nécessite de recourir à l'interruption par des moyens médicaux pouvant inclure la mifépristone et le misoprostol (69). La grossesse molaire coexiste avec une grossesse normale sur 1 pour 20 000 à 100 000 grossesses. Le diagnostic se fait généralement par échographie. Bien que le risque d'avortement spontané soit élevé, environ 40% à 60% des patientes donnent naissance à des nouveaux nés vivants. Le risque d'avoir une TTG pendant la grossesse molaire associé à une grossesse normale par rapport à la grossesse molaire unique augmente de 15% à 20% passant de 27 à 46%. ^[66-67]. En l'absence de complications et avec des résultats génétiques et échographiques normaux, une grossesse peut évoluer jusqu'à terme.

L'utilisation judicieuse du matériel et des techniques d'évacuation appropriées, l'accès aux produits sanguins, un suivi peropératoire minutieux, ainsi que la

reconnaissance et la correction précoces des complications entraînent une amélioration des résultats (70).

➤ **Chimiothérapie prophylactique dans la prise en charge des môles hydatiformes après curetage**

Administration de chimiothérapie prophylactique à base de méthotrexate ou d'actinomycine au moment où immédiatement après évacuation molaire est associée à une réduction d'incidence des TTG post molaire de 3 à 8%. Cependant, elle est controversée et n'est généralement pas recommandée, car le risque (toxicité inutile, induction de résistance aux drogues) l'emporte sur l'avantage. Sauf les rares cas où la conformité du suivi est peu probable et le risque de TTG est élevé^{(25) (71) (72)}

➤ **Prise en charge des kystes lutéiniques**

Les kystes lutéiniques associés au MH ne justifient aucune intervention sauf en cas de complication (rupture hémorragique, torsion) ; ils disparaissent spontanément après l'évacuation utérine (46).

2.1.8-Surveillance

La surveillance post-molaire repose avant tout sur la courbe de décroissance des hCG. La clinique est au second plan mais tout saignement récidivant après une période d'arrêt justifie un examen rigoureux à la recherche d'une localisation utérine ou plus rarement de métastases vaginales ou de rupture de la séreuse utérine dans les môles invasives. De nombreuses sous-unités dégradées de la molécule d'hCG intacte existent, telles que l'hCG rompu, l'a-hCG libre normale, la grande a-hCG libre, la b-hCG libre intacte, la b-hCG libre rompue et le fragment b-core (67). Le dosage des hCG peut s'effectuer selon deux techniques. L'immuno-enzymologie (EIA), valable pour les taux élevés, n'est pas très précise pour les hCG dégradées. Elle détecte les chaînes b liées à la chaîne a et les chaînes b libres. De grandes variations inter-kits existent, justifiant la répétition des dosages dans un même laboratoire. La radio-immunologie (RIA) est la technique de référence indispensable pour la surveillance des taux bas mais elle ne se pratique que dans quelques laboratoires spécialisés. Elle utilise des anticorps dirigés contre la seule sous-unité b libre, qu'elle soit intacte,

rompue, sous forme de b-core ou d'autres petits fragments ^[28]. En pratique, l'immuno-enzymologie peut être utilisée tant que le dosage est supérieur à 500 UI/l. La RIA prend le relais en dessous de 500 UI/l.

Le suivi après évacuation utérine est basé aussi sur l'échographie pelvienne. Il est souhaitable que le suivi après évacuation de la môle soit réalisé soit au niveau du centre de référence ou en collaboration avec celui-ci ⁽¹⁾. Une échographie pelvienne endovaginale dans les 15 jours après l'évacuation initiale permet d'éliminer le diagnostic de rétention. En cas de rétention avérée à l'échographie (diamètre antéropostérieur supérieur à 17 mm), une seconde évacuation permet d'éliminer le résidu trophoblastique. Une troisième aspiration est déconseillée en raison de l'augmentation du risque de synéchies (73) (74).

Pendant le suivi, les patientes doivent utiliser un moyen de contraception pendant au moins 6 mois, Une contraception efficace sera prescrite après aspiration utérine afin de prévenir l'interférence d'une nouvelle grossesse avec l'éventuel développement d'une TTG. L'utilisation de la contraception orale avant la normalisation des BHCG peut augmenter le risque de TTG, cependant les progestatifs modernes à faible dose (desogestrel) ne semblent pas causer ce problème ⁽⁷¹⁾.

Le rythme de surveillance dépend des habitudes des centres de référence réputé dans le monde. Equipe de seckl, au centre de référence de Charing Cross Hospital, propose un dosage des BHCG plasmatique ou urinaire tous les 15 jours jusqu'à ce que les taux sériques soient normaux (< 5 UI/l), puis un échantillon d'urine tous les mois ensuite. Si le taux d'hCG se négative en moins de 56 jours, le suivi est limité à 6 mois depuis l'évacuation, et elles peuvent ensuite tenter une nouvelle grossesse. Cependant, si les hCG mettent plus que 56 jours pour se normaliser, le suivi est prolongé pendant deux ans avec des échantillons d'urine demandés tous les trois mois pendant la deuxième année de suivi. L'équipe de Golfier au centre de référence de Lyon propose un dosage des BHCG plasmatique tous les 06 jours jusqu'à ce que les taux sériques soient normaux, puis trois taux hebdomadaires successifs pour la môle partielle et une fois par mois pendant 6mois pour la môle complète.

Le risque de récurrence est faible (0,6% à 2%) après une grossesse molaire, mais il augmente après grossesses molaire multiples (12). Des mutations de NLRP7 et de

KHDC3L ont été rapportées chez des femmes présentant une grossesse molaire récurrente (30). Le risque de récurrence se voit après môle complétée plutôt que partielles (75). L'interruption de la grossesse n'est pas indiquée si une grossesse accidentelle survient pendant la surveillance après le retour à la normale du taux de HCG (76). De nos jours, la môle hydatiforme est curable dans la majorité des cas, le choix du traitement dépend du désir de maternité ultérieure de la patiente. Cependant 15% à 20 % et 0,5 % à 5% des môles hydatiformes complètes et des môles hydatiformes partielles évoluent vers les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (39). Une telle évolution serait due à l'absence des gènes suppresseurs localisés sur le chromosome 7 paternels (77).

Les facteurs de risque de ce passage à la malignité sont : élévation du taux plasmatique de BHCG, abondance des métrorragies, hypertension artérielle, âge élevé de la patiente, antécédents de môle hydatiforme, prolifération avec atypies des trophoblastes, nécrose tissulaire, taux d'ADN haploïde (77). Au royaume Unis, la chimiothérapie est administrée, si le taux d'HCG sérique reste supérieur à 20 000 UI/L plus de quatre semaines après l'évacuation, car le risque de perforation utérine et d'hémorragie est importante^{(71) (1)}. Des facteurs de risque plus détaillés ont été cités par d'autres auteurs à savoir le taux de BHCG avant l'évacuation supérieure à 100 000, taille excessive de l'utérus, kyste lutéinique de plus de 6 cm, âge de plus de 40 ans^{(78) (79)}.

2.2-TUMEUR TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLE

La TTG est la persistance d'un tissu trophoblastique actif après une môle hydatiforme ou plus rarement après une grossesse normale (80). Marchand⁽¹⁹⁾ fut le premier, en 1895, à identifier l'entité d'une 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 la TTG développe une vascularisation utérine importante lui confère un pouvoir de progression et de dissémination. Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG), sont appelées aussi néoplasies⁽⁸¹⁾. Elles résultent d'une prolifération anormale des différents types

de cellules trophoblastiques. Le trophoblaste vilieux intervient dans la formation de la môle invasive et du choriocarcinome, le trophoblaste extra vilieux intervient dans la formation de la tumeur du site d'implantation⁽⁸²⁾.

Chaque entité pathologique se caractérise par sa particularité clinique, sa morphologie, ainsi que son profil immunohistochimique et cytogénétique. Ces tumeurs désignent des affections ayant en commun une sécrétion anormalement élevée et prolongée d'hCG, la sécrétion est indépendante de la nature du trophoblaste, de croissance limitée dans les môles partielles et complètes, de croissance illimitée et rapide dans le choriocarcinome, ou de croissance lente dans la tumeur trophoblastique du site d'implantation⁽⁸³⁾. Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles représentent l'entité maligne des maladies trophoblastiques gestationnelles⁽⁷¹⁾. Il existe quatre types de TTG, la môle invasive, le choriocarcinome, la tumeur du site d'implantation, et la tumeur trophoblastique épithélioïde⁽³⁹⁾.

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles étaient associées à une morbidité et une mortalité importante avant la découverte de chimiothérapie efficace il y a environ 50 ans, à l'heure actuelle, les TTG comptent parmi les tumeurs solides les plus curable avec des taux de survie approchant de 100 % (1).

2.2.1-Epidémiologie

Les évaluations les plus actuelles confirment que la majorité (80%) des MTG sont des môles hydatiformes ,15% sont des môles invasives et 5% sont des choriocarcinomes⁽²⁷⁾. L'incidence du choriocarcinome est difficile à estimer voir sous-estimé à cause de sa rareté et à l'incapacité à distinguer cliniquement le choriocarcinome de la môle invasive en raison du manque de matériel de biopsie. Le risque d'hémorragie avec la biopsie habituellement empêche le diagnostic tissulaire^{(1) (71) (27)}, et peut menacer le pronostic vital.

L'incidence rapportée du choriocarcinome varie de 1 sur 20000 à 40000 grossesses en Amérique du nord et en Europe, à 9,2 et 3,3 sur 40 000 grossesses respectivement en Asie du sud-est et au japon^{(84) (33)}. Les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation

(PSTT) et les tumeurs épithélioïdes sont plus rares que le choriocarcinome, la fréquence des PSTT est estimée à 0,2% à 2% de l'ensemble des maladies trophoblastiques gestationnelles avec un taux de mortalité le plus élevé ^{(85) (86)}

2.2.2-Classification anatomopathologique

Môle invasive

La môle invasive est observée dans les suites d'une môle hydatiforme complète ou partielle. Des villosités molaires sont dans ce cas observées dans le myomètre ou le ligament large (82).

- **Macroscopie**

De volumineuses villosités molaires sont visibles au sein du myomètre ou dans le ligament large ⁽⁸²⁾.

- **Microscopie optique**

Les villosités molaires sont présentes au sein du myomètre le plus souvent dans la lumière de volumineux vaisseaux utérins, au contact direct de l'endothélium vasculaire (52).

- **Diagnostic différentiel**

La môle invasive doit être distinguée de la môle complète et du placenta accreta ou percreta. La présence de villosités molaires au sein du myomètre dans la lumière de vaisseaux permet d'éliminer la môle hydatiforme complète. Le placenta accreta ou percreta est caractérisé par la présence de villosités normales ou involutives au sein du myomètre ⁽⁵²⁾ (82).

La môle invasive peut être identifiée à la fois par l'échographie utérine et par la courbe de décroissance des HCG. La confirmation anatomopathologique est alors difficile à obtenir car la tumeur est enchâssée dans le myomètre (9). D'ailleurs, cette confirmation n'est pas nécessaire pour instaurer une chimiothérapie, l'évolution anormale de HCG étant suffisante et la distinction entre môle invasive et choriocarcinome ne changeant pas la thérapeutique ⁽⁹⁾.

Le Choriocarcinome gestationnel

Il s'agit d'une tumeur agressive, correspondante à une allogreffe tumorale chez la mère, cette tumeur dérivée de cellules fœtales (52).

- **Macroscopie**

Du point de vue macroscopique cette tumeur est constituée de lésions nodulaires hémorragiques, à développement intra cavitaire et/ou intra mural, le centre de ces lésions est le plus souvent nécrotique. Les lésions sont mal limitées, aucune villosité n'est observée⁽⁸²⁾.

- **Microscopie optique**

Le choriocarcinome trophoblastique gestationnel est une tumeur maligne purement épithéliale. Aucune villosité placentaire n'est observée au sein des différentes lésions, excepté l'exceptionnelle observation de choriocarcinome développé à partir d'un placenta normal (52). La lésion microscopique de base est constituée par des lacs sanguins bordés de syncytiotrophoblaste et plus en dehors de cytotrophoblaste associé à des cellules intermédiaires. La proportion de ces différents éléments : syncytiotrophoblaste, cytotrophoblaste et cellules intermédiaires est variable. Les anomalies cytonucléaires, les figures mitotiques typiques et atypiques sont fréquentes. Les caractères morphologiques et immunohistochimiques permettent de caractériser les différentes cellules trophoblastiques. L'envahissement vasculaire est constant, les métastases surviennent généralement dans les 6 à 10 mois suivant la localisation utérine et concernent par ordre décroissant les poumons, le vagin, le cerveau, et le foie. Elles peuvent entraîner le décès par complications hémorragiques ou par dissémination métastatique.

- **Diagnostic différentiel**

La présence de villosités placentaires permet dans la grande majorité des cas d'éliminer un choriocarcinome (9) (52) (82). La présence de trophoblaste dans un produit de curetage dépourvu de villosités placentaire peut parfois poser problème, nécessitant un bilan et une surveillance clinico -biologique précise.

- **Evolution Anatomopathologique**

Le choriocarcinome se développe le plus souvent à la suite d'une grossesse ou d'une maladie gestationnelle. Il dissémine par voie hématogène avec métastases pulmonaires et cérébrales. Actuellement, les traitements modernes, en particulier la chimiothérapie ont permis d'améliorer de façon très nette la survie des patientes⁽⁵²⁾
(82).

La tumeur trophoblastique du site d'implantation

Il s'agit d'une tumeur rare du placenta qui envahit le myomètre et les vaisseaux utérins, composée principalement de cellules intermédiaires, ces éléments sont fréquemment HPL positifs plus rarement, β HCG positifs. Cette tumeur est généralement bien limitée (87).

- **Macroscopie**

Cette tumeur peut correspondre à un volumineux polype endocavitaire ou à une volumineuse tumeur nodulaire intra myométriale. Ces tumeurs ne comportent aucune fasciculation, elles sont de couleur blanchâtre ou jaunâtre. Ces tumeurs peuvent infiltrer le corps et le col utérin.

- **Microscopie optique**

Cette lésion est composée principalement de cellules intermédiaires le plus souvent mononuclées, de forme polyédriques, isolées ou en groupes au cytoplasme faiblement éosinophile, ces cellules infiltrent l'endomètre et le myomètre mais l'envahissement vasculaire est inconstant⁽⁹⁾ (82). Ces éléments possèdent les caractères immunohistochimiques des cellules intermédiaires. Des dépôts de substances fibrinoïde et une invasion de la paroi vasculaire, de la lumière vers la périphérie des vaisseaux, sont observés. Les formes malignes de TTSI possèdent des critères cytologiques de malignité, associés à de la nécrose, et à une activité mitotique importante.

- **Diagnostic différentiel**

Le choriocarcinome : La TTSI est composé principalement de cellules intermédiaires. Le syncytiotrophoblaste est présent dans le choriocarcinome et la TTSI, mais les cellules qui composent la TTSI sont principalement HPL positives et plus rarement β HCG positives, contrairement au choriocarcinome dont les cellules sont surtout β HCG positives. Site d'implantation exagéré : Ce diagnostic peut être difficile sur un produit de curetage, et une surveillance clinique et biologique (β HCG) est nécessaire. Durant l'implantation, les cellules intermédiaires infiltrent le myomètre mais elles ne prolifèrent pas, l'activité mitotique appréciée à l'aide de l'anticorps Ki-67 est dans cas nulle ou très réduite ce qui permet de distinguer le site d'implantation hyperplasique de la tumeur du site d'implantation (88).

Le nodule du site d'implantation : Il est observé sur des produits de curetage ou des pièces d'hystérectomie chez des patientes en période d'activité génitale. Cette découverte microscopique est le plus souvent fortuite chez des patientes sans antécédents particuliers ou ayant présenté une grossesse. De point de vue microscopique, les nodules du site d'implantation sont de tailles réduites, éosinophiles, avec présence de cellules de type intermédiaire au sein d'un tissu conjonctif hyalinisé, les noyaux des cellules sont augmentés de volume, hyperchromatiques, les mitoses rares. Les cellules sont HPL positives et kératine positives.

- **Evolution de la TTSI et facteurs pronostiques**

La plupart des patientes présentant des TTSI sont traitées par hystérectomie simple. Le taux de récurrence varie entre 10-20% dans l'étude de Mazure et coll, et 45% dans l'étude de Feilmate et coll (89). Plusieurs facteurs pronostiques ont été étudiés par Shih et kurman en 2001 (88). Dans l'étude de Feilmate et coll, en 2001 (89), l'index mitotique est un important facteur prédictif en ce qui concerne l'agressivité de tumeur (risque de récurrence élevé).

Toutes les tumeurs qui développent une métastase ont un index mitotique supérieur à 5 mitoses / 10 champs au fort grossissement. Pour Newland et coll, 1998 ^[84], un facteur pronostique significatif en ce qui concerne l'agressivité tumorale est constituée par l'intervalle entre la grossesse précédente et le début du traitement. Dans cette étude, les 12 patientes avec un intervalle de plus de 2 ans survivent, par contre 4 des 5 patients avec un intervalle de moins de 2 ans sont décédées de leur maladie. Les taux sériques de β HCG chez une patiente porteuse de TTSI ne constituent pas un facteur prédictif même s'ils sont utiles pour le suivi cette affection. La chimiothérapie préopératoire peut être considérée comme facteur prédictif de l'agressivité tumorale. Les patientes porteuses de TTSI qui ont reçu une chimiothérapie immédiatement après l'hystérectomie ont un moindre risque de récurrence. La chimiothérapie préopératoire peut jouer un rôle dans la prévention de la récurrence et de métastases tardives.

Tumeur trophoblastique épithélioïde

- **Macroscopie**

Globalement, la tumeur se présente sous forme de nodules discrets allant du blanc brun au brun ou des masses hémorragiques cystiques envahissant profondément les tissus environnants. Près de la moitié se trouvent dans le col ou le segment inférieur de utérus et certains dans le fond utérin et le ligament large (29) (1).

- **Microscopie**

La TTE provient du trophoblaste intermédiaire de type chorionique, les ilots de cellules trophoblastiques intermédiaires relativement uniformes avec une quantité modérée de cytoplasme éosinophile à clair et de noyaux arrondis sont entourés d'une nécrose étendue et associés à une matrice de type hyaline ⁽⁵²⁾.

2.2.3-Génétique

Parmi les caryotypes de choriocarcinomes étudiés en cytométrie en flux, 15 sont d'une façon prédominante diploïde et ne sont pas nécessairement précédés par une gestation diploïde, un est tétraploïde, un est d'interprétation difficile (24) (46).

Dans une étude récente, un choriocarcinome diploïde a été précédé par une môle complète tétraploïde, tandis que trois autres cas ont été précédés par une môle partielle

triploïde. Il a été prouvé l'origine androgénique de plusieurs choriocarcinomes précédés par une môle hydatiforme complète. Le choriocarcinome et la TTSI étant dans la plupart des études diploïde, l'analyse de ploïdie ne permet pas de distinguer les deux entités.

De rares études concernent le caryotype de la TTSI. La plupart des TTSI étudiées en analyse cytogénétique conventionnelle ou par cytométrie en flux, sont diploïdes avec quelques cas tétraploïdes (90). Dans l'étude de Wolf et coll, (46): 10 cas sont diploïdes, et un seul cas est tétraploïde. Fisher et coll, 1989 en utilisant l'analyse RFLP (fragment length polymorphisms), montre que les TTSI apparues dans les suites d'une grossesse normale ont deux contributions, une maternelle et une paternelle, alors que le seul cas précédé par une mole hydatiforme complète a une origine androgénique et plus probablement dérive de la même grossesse que la môle (91).

Ramadi en 1997, a cité 2 cas de TTSI : 1 cas avec une composition génomique diploïde et un autre tétraploïde. Par ailleurs, l'analyse d'ADN a été réalisée dans huit TTSI ; dans sept cas l'histogramme de l'ADN montre une diploïdie^{(92)[87]}. Xue et coll, 2002 ont analysé la composition génétique de 2 cas de TTSI malignes avec métastases pulmonaires et ovariennes par la technique CGH (comparative genomichybridization), les 2 cas sont diploïdes et ne montrent aucune modification du nombre de copies d'ADN⁽⁹³⁾

2.2.4-Diagnostic

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles surviennent après grossesses molaïres et beaucoup plus rarement après grossesses non molaïres. Sur la plan clinique la symptomatologie est très polymorphe (94). Le signe le plus fréquent est les métrorragies. Généralement c'est au cours de la surveillance clinique d'une môle hydatiforme qu'on pose le diagnostic d'une TTG, une hyperthyroïdie est notée dans 3 à 5% des cas. Elle est sans doute en rapport avec l'effet thyrotrope de l'HCG. Il existe aussi des cas où les métastases inaugurent le tableau clinique (94).

Lors de la réunion du comité d'oncologie gynécologique de la FIGO en 2000, la définition des TTG post molaire était basé sur les modifications du niveau d'HCG, sur

l'histologie et des investigations spécifiques ont été approuvées. Le diagnostic d'une TTG post-molaire est porté sur l'un des critères (FIGO Oncology Committee, 2002) 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%) des valeurs d'HCG sur au moins 3 dosages successifs hebdomadaires sur une période de 2 semaines (jours 1, 7 et 14) ; persistance d'HVG détectable plus de 6 mois après évacuation ; diagnostic histologique de choriocarcinome (95)⁽¹⁾

Le diagnostic d'une TTG sur grossesse non molaire est évoqué devant les circonstances suivantes : tout saignement génital anormal chez une femme en âge de procréer, au décours d'une grossesse quelle qu'en soit l'issue ; devant toute patiente en âge de procréer, présentant des métastases d'emblée (pulmonaires, hépatiques, cérébrales ou rénales). Un dosage d'HCG totale sérique est demandé permettant de poser le diagnostic clinique⁽¹²⁾⁽¹⁾.

2.2.5-Évaluation du pronostic

Une fois le diagnostic de TTG posé, un bilan d'extension sera demandé pour rechercher des métastases et établir le pronostic (score FIGO). Les facteurs pronostiques utiles pour les décisions de traitement ont été définis dès le début de la chimiothérapie dans les TTG. Des critères ont été précisés par Hammond dans la classification clinique des NIH en 1973, largement utilisé en Amérique du nord (96). Le groupe à risque élevé (pronostic sombre) est peu susceptible d'être guéri par une mono chimiothérapie et nécessite une poly chimiothérapie. Par la suite, Bagshawe a mis au point un système complexe de cotation des facteurs pronostics, adaptée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 1983⁽⁹⁷⁾, cette classification est devenue le système de cotation pronostique le plus largement utilisé. Ce système de cotation de l'OMS est un système dynamique.

Un système de stadification anatomique a été adopté par la FIGO en 1982, deux facteurs de risques s'y sont ajoutés en 1992. Une analyse multidimensionnelle a révélé que le système de cotation d'OMS était le meilleur prédicteur des résultats de survie, la classification du NIH étant moins prévisible. Une récente proposition faite à la FIGO combine le système de stadification de la FIGO au système de cotation de OMS (5). Le bilan d'extension permet d'évaluer l'extension locale, locorégionale et à distance.

L'Extension locale permet d'évaluer la localisation utérine, l'extension dans l'épaisseur du myomètre par une échographie pelvienne endovaginale (98). Extension locorégionale, une IRM pelvienne donnera des informations sur la pénétration du myomètre (99). L'extension à distance permet de rechercher des métastases pulmonaires par scanner thoracique s'il révèle des métastases, la radiographie pulmonaire est réalisée afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score de FIGO (100). La Recherche de métastases hépatiques par scanner abdominal et des métastases cérébrales par IRM cérébral ou un scanner cérébral (101). La classification clinique des TTG comporte le stade anatomique FIGO en chiffre romain (1 à 4 et le score en chiffre arabe (0, 1, 2, 4). Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostic.

Après le bilan d'extension, nous calculons le score de la FIGO, un des écueils fréquents du calcul du score est la détermination de la « grossesse précédente ». Lorsque la TTG survient après une MH, la grossesse précédente est bien la MH évacuée quelques semaines ou mois avant le diagnostic de TTG. L'intervalle de temps entre la grossesse précédente et le début du traitement est bien le délai en mois entre la fin de la grossesse causale (l'aspiration de la MH par exemple) et le début du traitement de la TTG (par chimiothérapie le plus souvent). De même, le taux d'hCG à prendre en considération est le taux au moment de l'instauration du traitement de la TTG et non pas le taux au moment de l'évacuation de la MH. Pour ce qui est de la taille tumorale maximale, on prend en compte la taille en centimètres de la plus grande lésion visible, qu'elle soit située dans le myomètre ou à distance sous forme de métastase.

Il est donc essentiel d'obtenir une mesure de chaque localisation de la TTG en se rappelant que la mesure de la plus grande lésion métastatique pulmonaire se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur le TDM. Enfin, à l'existence d'une métastase vaginale est associé un score de 0 pour la cotation du site métastatique comme cela est le cas pour les localisations pulmonaires, quand bien même cela n'apparaît pas dans le tableau de la FIGO. Il est à noter que cette classification constitue un progrès pour l'harmonisation internationale des pratiques.

Les spécificités de ces maladies conduisent à proposer des indications thérapeutiques en fonction du score uniquement (niveau de risque) et ne tiennent pas compte du stade anatomique. Le maintien du stade est lié au souci de rester en harmonie avec les principes généraux de classification des tumeurs malignes par la FIGO. Le score FIGO permet d'évaluer le pronostic, il est adopté par tous les grands centres pour les TTG : tumeur à bas risque (score inférieur ou égal à 6 avec présence ou non de métastases), tumeur à haut risque (score supérieur ou égal à 7 avec présence ou non de métastases). Actuellement on parle aussi de TTG à très haut risque avec un score supérieur ou égal à 13⁽²⁷⁾

La prise en charge des tumeurs trophoblastiques du site d'implantation placentaire nécessite une attention particulière, ces tumeurs ont un degré d'agressivité variable allant de la régression spontanée à une tumeur métastatique très agressive, le score FIGO n'est pas utilisé pour déterminer le traitement dans ces tumeurs rare d'évolution particulière^[78]

2.2.6-Prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TT) sont des maladies rares, remarquables par leur grande chimio sensibilité. La guérison passe parfois par des protocoles lourds qui ne sont pas tous consensuels (10).

Principe du traitement

Traiter précocement les tumeurs trophoblastiques gestationnelles avant l'apparition de métastase, afin d'offrir la chimiothérapie la moins toxique, le protocole le moins lourd et le plus toléré.

But du traitement

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

Moyens

Les moyens disponibles afin de traiter les tumeurs trophoblastiques gestationnelles sont essentiellement la chimiothérapie et la chirurgie. L'utilisation de la chimiothérapie a totalement transformée le pronostic des TTG. Le taux de survie est passé de 18 % lorsque le traitement n'était que chirurgical à plus de 90% depuis la chimiothérapie. Cependant les TTG représentent un groupe hétérogène de maladies aux pronostics différents les uns des autres, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas (102).

➤ La Chimiothérapie

La chimiothérapie est le pilier de la thérapie curative pour les patientes diagnostiquées TTG. Cette pathologie, extrêmement sensible à la chimiothérapie, représente l'un des seuls cancers pour lesquels le traitement en monothérapie est utilisé. Le choix de l'agent unique vs une combinaison de chimiothérapie dépend de la catégorie de risque de la patiente, fait pour lequel un score FIGO doit toujours être coté avant la décision thérapeutique⁽¹⁰²⁾.

Les premières chimiothérapies reconnues comme efficaces dans les TTG furent le méthotrexate⁽¹⁰³⁾ et l'actinomycine D et VP16 utilisée en monothérapie. Le VP16 est actuellement peu utilisé en raison d'un risque accru de tumeurs secondaire (104), (105) Avec créatinémie, un bilan hépatique avec bilirubinémie, un dosage d'hcg plasmatique et un bilan d'extension.

✓ Méthotrexate

C'est un anti métabolite, analogue de l'acide folique agissant comme faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate-reductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, il est utilisé dans de très nombreux protocoles anticancéreux. La toxicité est très réduite. Les effets secondaires sont représentés par les effets hématopoïétiques, apparition de thrombopénie, leucopénie, anémie et aplasie médullaire. Troubles digestifs avec ulcération répartie sur l'ensemble du tube digestif accompagnée de nausées, vomissements et de douleurs abdominales. Troubles hépatorénaux. Trouble infectieux secondaire à la leucopénie. Le méthotrexate peut exceptionnellement provoquer des pneumopathies interstitielles ou une hépatite toxique.

✓ Actinomycine D

Actinomycine D est constitué de deux chaînes identiques polypeptidiques rattachées par un noyau phénaxasone, dont la structure plane permet une intercalation au niveau du DNA, notamment la séquence d'ATGCT, inhibant ainsi fortement la synthèse de l'ARN^[98]. Les effets secondaires sont représentés par (106). Des effets secondaires précoces à type de nausées, vomissements. La toxicité hématologique est fréquente et dose dépendante : thrombopénie, leucopénie, anémie. Alopecie, éruptions allergiques, ou par photosensibilisations, on note aussi un risque extrêmement important de nécrose en cas d'extravasation.

✓ Etoposide

Appelé VP16, isolé en 1965, a été longtemps négligé parce qu'il n'était pas administré de la meilleure manière, son usage s'est développé à partir du moment où on a commencé à le donner plusieurs jours de suite, ce qui améliore beaucoup les résultats par rapport à une injection unique (102). C'est un dérivé d'hémisynthèse des podophyllines extraites de racines de plantes herbacées voisines de la mandragore. Il inhibe une enzyme indispensable à la réplication d'acide désoxyribonucléique (ADN), la topoisomérase 2 et bloque ainsi les reproductions cellulaires. Les effets secondaires de l'étoposide sont essentiellement l'alopecie, il a été identifié des tumeurs secondaires telles que des leucémies myéloïdes, des mélanomes, des cancers coliques ou du sein.

✓ Vincristine

La vincristine (**Oncovin™**) est un vinca-alcaloïde, qui, comme la vincalécoblatine, entraîne un arrêt en métaphase de la division cellulaire, par fixation sur la tubuline intracellulaire du fuseau. Les indications sont variées et s'insèrent le plus souvent dans des protocoles de polychimiothérapie. Il s'agit d'un traitement à administrer strictement par voie veineuse, et qui est très toxique pour les veines. La posologie habituelle est de 1,4 mg/m², mais on ne dépasse que rarement, la dose totale de 2 mg.

Le cyclophosphamide (Endoxan™) est un agent alkylant bifonctionnel de la famille des moutardes azotées (oxazaphosphorine). Il s'agit d'une prodrogue qui n'agit qu'après transformation dans l'organisme, notamment au niveau des microsomes hépatiques. Le cyclophosphamide interagit directement avec l'ADN et forme des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraîne la formation de ponts alcoyles intrabrin ou interbrins, et ainsi une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN, lors de la division cellulaire, aboutissant à la mort cellulaire par apoptose. Son action antiméiotique est cycle-dépendante, il n'a aucune action sur les cellules en G₀. Le cyclophosphamide est transformé en un produit actif le 4-hydroxy-cyclophosphamide par l'action des microsomes hépatiques et se trouve en équilibre dynamique avec un autre dérivé aldophosphamide. Celui-ci est dégradé en moutarde phosphorée et **acroléine**, dont l'élimination rénale est responsable en grande partie de la toxicité vésicale observée avec de fortes doses de cyclophosphamide.

✓ Cisplatine

Chef de file d'une des plus récentes familles de médicaments anticancéreux, la seule fondée sur un métal lourd, il a entraîné de nets progrès de la chimiothérapie. C'est un médicament voisin des alkylants qui se lie à l'ADN et empêche sa transcription en ARN puis la synthèse de protéines (102). Les effets secondaires sont nombreux, le cisplatine peut être responsable de nécrose tubulaire aiguë évoluant généralement favorablement en 4 à 6 semaines, et aussi d'insuffisance rénale chronique dose dépendante. Des troubles hydroélectrolytiques, en particulier hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie.

Chez certains sujets traités par une seule dose de 50 mg/m² de cisplatine, il a été observé une toxicité se traduisant par des bourdonnements d'oreille et une perte auditive au niveau des hautes fréquences (4000 à 8000 Hz).

Plus rarement, la perte auditive portait sur les fréquences conversationnelles. Uni ou bilatérale, l'ototoxicité devient plus fréquente et plus sévère avec l'intensité et la répétition des doses ; elle est majorée par une hypoacousie préalable et l'association à des médicaments ototoxiques. Une myélo-dépression dose dépendante, cumulative, a été observée chez quelques sujets traités par le cisplatine : elle se traduit par une leucopénie et/ou une thrombopénie dont le maximum se situe généralement vers la 3ème semaine, la récupération s'effectue le plus souvent vers la 4ème ou la 6ème semaine ; plus fréquente est l'anémie chronique, dose dépendante et cumulative : elle est notée dans 50% des cas après 300 mg/m² et semble liée à un déficit en érythropoïétine.

Des troubles digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements sont fréquents : ils sont dose-dépendants et surviennent une à quatre heures après l'administration du produit. Ils doivent être prévenus par un traitement antiémétique efficace mais peuvent parfois conduire à l'arrêt du traitement. Particuliers sont les nausées et les vomissements retardés, de contrôle difficile et associés à des risques de néphrotoxicité retardée. Des neuropathies périphériques (surtout sensitives) sont observées : cette toxicité est cumulative et dose dépendante ; elle débute vers 300 mg/m² et est fréquente vers 600 mg/m², avec une intensité variable ; elle récupère lentement et incomplètement dans 30 à 50% des cas et peut conduire à l'arrêt du traitement.

Il faut se méfier des associations du cisplatine avec d'autres produits neurotoxiques et des neuropathies préexistantes. De rares atteintes neurologiques centrales ont pu être observées avec le cisplatine, en particulier des crises convulsives et une cécité transitoire. Des réactions de type anaphylactique peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'injection du produit : œdème facial, dyspnée, tachycardie, hypotension. Plus rarement, ont été signalés une élévation des transaminases.

✓ **Bléomycine**

La bléomycine est un agent anti-cancéreux. C'est un peptide non ribosomal produit par la bactérie *Streptomyces verticillus*. Elle agit comme antibiotique glycosylé linéaire, par induction de rupture du brin d'ADN, entraînant ainsi la mort de la cellule. Contrairement aux autres cytotoxiques, la bléomycine n'est pas toxique pour les cellules de la moelle osseuse et du sang. Son injection s'accompagne souvent d'une fièvre et de frissons violents qui doivent être évités par une préparation médicamenteuse. La prolongation du traitement se traduit par des troubles de la peau et des muqueuses : épaissements et pigmentation aux coudes, aux genoux et sur les paumes des mains et les plantes des pieds, rougeurs diffuses, irritation de la bouche (stomatite) et des muqueuses digestives⁽¹⁰²⁾.

➤ **L'immunothérapie**

Les patientes atteintes de tumeurs trophoblastiques gestationnelles, résistantes à la chimiothérapie sont traitées avec des schémas de chimiothérapie connus pour être efficaces, mais toxique. PD-L1 est exprimé de manière constitutive dans tous les sous types de TTG. Une équipe de chercheurs constituée autour de centre de référence des maladies trophoblastiques a donc décidé d'évaluer l'intérêt de l'anticorps monoclonal anti-PD-L1 avélumab chez des patientes TTG chimiorésistance (107) (108). 15 patientes avec âge moyen de 44 ans, suivies au centre de référence des MTG Français, ont été traitées de décembre 2016 à septembre 2019, 47% étaient au stade III avec métastases. Toutes les patientes avaient progressé avec un TRT au méthotrexate ; une patiente avait progressé sous actinomycine D. Elles ont reçu en moyenne 8 cycles d'avélumab. Sur 15 patientes, huit ont normalisé leur hcg, 53%. Les 7 patientes qui n'ont pas répondu à l'immunothérapie 47% , ont reçu l'actinomycine D ou la polychimiothérapie avec ou sans chirurgie et ont toute guéri.

➤ **Second curetage**

On note une divergence dans la pratique d'un second curetage lorsque le taux D'hcg n'est pas rassurant après évacuation molaire initial, l'enseignement pratique était qu'on raison du risque d'hémorragie potentiellement mortelle et de perforation utérine, un deuxième curetage ne devrait pas être effectué.

Cependant dans certain centre ayant une expérience dans le traitement des MTG, la deuxième évacuation utérine semble empêcher le développement des TTG et réduire le besoin de recours à la chimiothérapie (109). Essai de GOG de 240 MTG ,60 à bas risque ont subi un deuxième curetage, 24 (40%) ont par la suite connu une résolution complète de la maladie sans avoir besoin de la chimiothérapie. Cette étude à noter qu'aucune patiente avec un taux de BHCG sup à 100000UI/ml n'a été guéri et aucune patiente avec un score à 4 de la FIGO/OMS n'a été guéri. Le taux de réussite de ce deuxième curetage semble également plus faible chez des femmes de moins de 19 ans et plus de 40 ans ; aucune complication n'a été signalée (110)

➤ **La chirurgie**

Avant 1956, date de l'introduction par Hertz de la chimiothérapie pour les TTG, seule l'hystérectomie pouvait diminuer la mortalité de cette pathologie tumorale. Actuellement sa place est réduite (72), Cependant le traitement chirurgical conserve une place non négligeable dans le traitement de la maladie gestationnelle trophoblastique. Plus que par l'apport de nouvelle technique, les progrès de ces dernières années résident dans la clarification des stratégies thérapeutiques utilisées. Trois voies d'abord son possible pour enlever l'utérus, la voie abdominale, la voie vaginale et la voie cœlioscopie. En cas de voie vaginale, certains principes d'oncologie doivent être respectés ; éviter le morcellement et l'ouverture de la cavité.

Indication

Les protocoles de traitement les plus utilisés sont basés sur le score de FIGO.

❖ **Prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles à bas risque**

L'hystérectomie est le traitement de choix pour les patientes ne souhaitent pas maintenir la fertilité mais n'élimine pas le besoin de recourir à la chimiothérapie (24). Toutefois pour les femmes en âge de procréer désirant de préserver leur fertilité, la chimiothérapie est indiquée, leur prise en charge repose sur un traitement par immunochimiothérapie, dont la toxicité est relativement faible. Le taux de guérison après traitement est proche de 100%. Le méthotrexate (MTX) en monochimiothérapie est le traitement de première ligne de référence des TTG à bas risque. Le protocole le plus utilisé par les centres de référence dans le monde est : MTX 1mg /kg J1 J3 J5 J7 en intramusculaire (IM) et folinate de calcium (acide folinique) 0,1mg/kg en IM ou

10mg 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 est le traitement de choix. le protocole est le suivant 0,5 mg dose totale de j1 à J5. Ce protocole est utilisé en cas d'échec du traitement avec le MTX, lorsque le taux d'HCG totale sérique est inférieur ou égal à 300UI/L au moment de la mise en route du traitement, l'utilisation de l'actinomycine D en monothérapie est licite, lorsque le taux d'HCG totale sérique est supérieur à 300UI/L, recours à la polychimiothérapie (24) (111) (74).

❖ **Prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles à haut risque**

La prise en charge des TTG à haut risque repose sur la polychimiothérapie. Le taux de guérison après traitement est d'environ 80%. Deux types de protocoles sont utilisables : les protocoles à base de MTX (EMA-CO : étoposide, MTX, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine), qui ont été les plus étudiés, les protocoles à base de cisplatine étudiés dans la littérature avec des effectifs restreints mais qui peuvent être proposés, notamment en cas de contre-indication au MTX (112)

❖ **Prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles à très haut risque**

Les patientes présentant une TTG très avancé avec risque élève de défaillance multiviscérale ou bien des facteurs de mauvais pronostic tel qu'une atteinte hépatique ou cérébrale, l'EMACO ou autre polychimiothérapie peuvent être à l'origine d'une hémorragie sévère (intra péritonéale ou bien intra crânienne) ou d'un décès précoce (111). Ceci peut- être éviter en utilisant une thérapie d'induction douce avec EP low dose (étoposide 100mg /m², cisplatine 20 mg/m² une à deux fois par semaine à répéter chaque semaine pendant 3 fois) puis passereau protocole classique de polychimiothérapie (113).

❖ **Prise en charge des tumeurs trophoblastiques du site d'implantation placentaire**

La tumeur trophoblastique du site d'implantation est moins chimio sensibles que le choriocarcinome. L'hystérectomie par voie abdominale est le mode de traitement principal dans la plupart des cas et la chirurgie à savoir résection des foyers résiduels joue également un rôle important dans la maladie métastatique.

Hystérectomie avec conservation des ovaires est le traitement préféré pour les patientes atteintes de maladies non métastatiques, pour les patientes avec métastases le protocole EPEMA ou TE/TP peuvent être envisagé⁽¹¹⁴⁾

I.2.7-Surveillance

La surveillance post-thérapeutique des patientes repose sur la clinique ainsi que sur des examens paracliniques dont la biologie représente l'élément fondamental, sans oublier le soutien psychologique des patientes confrontées à une mortalité et une morbidité liée à la pathologie cancéreuse ainsi qu'au traitement entrepris. La surveillance clinique consiste en une recherche de métrorragie, de métastase vaginale et de signe de métastase secondaire à type d'hémoptysie, signes d'hypertension artérielle pulmonaire ou d'œdème aigu du poumon, trouble neurologique, hémorragie péritonéale d'origine hépatique.

La surveillance biologique consiste en un dosage Plasmatique régulier des β HCG (77). Pour le CNGOF (95), il est recommandé dans le suivi d'une TTG après chimiothérapie de réaliser (selon un accord professionnel) : · un dosage hebdomadaire de β hCG sérique pendant 8 semaines, · puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes ; · puis tous les mois au-delà de la 16^{ème}, 12 mois pour les TTG à bas risque, 18 mois pour les TTG à haut risque. Selon les différents centres, la contraception devrait être maintenue pendant toute la période du traitement et pendant 1 an après l'achèvement de chimiothérapie (45), de préférence en utilisant des contraceptifs oraux. En raison du risque estimé à 1-2% d'une seconde maladie trophoblastique gestationnelle (MTG) dans les grossesses ultérieures (115), l'échographie pelvienne est recommandée dans le premier trimestre d'une grossesse ultérieure pour confirmer une gestation normale, et un dosage plasmatique quantitatif à 6 semaines devra être effectué. Le placenta de la grossesse ultérieure devra aussi être envoyé à l'anatomopathologie pour étude histopathologique⁽¹¹²⁾.

I.2.8-Fertilité et suivie à long terme après chimiothérapie

Quatre-vingt-trois % des patientes peuvent concevoir malgré la chimiothérapie antérieure, et la plupart des patientes sont en mesure de mener une grossesse à terme avec succès et avec des naissances vivantes (112). Bien qu'une étude unique ait noté une légère augmentation de la mortalité dans les grossesses post chimiothérapie, tous les autres auteurs n'ont pas trouvé une augmentation des effets indésirables à savoir avortement, prématurité, augmentation des césariennes et anomalies fœtales. EMACO provoque une ménopause environ trois ans plutôt, les patientes doivent être avertis^[98]. Une légère augmentation du risque de survenue d'un second cancer après chimiothérapie combiné n'a plus été observé avec le traitement EMACO dans une analyse récente et le MTX/AF reste sans effets (ISSTD 2013, réunion Chicago)⁽⁷¹⁾.

CHAPITRE III

OBJECTIFS DE L'ETUDE

➤ Objectif principal :

Évaluer l'apport d'un centre de référence dans la prise en charge de la maladie trophoblastique gestationnelle dans la plaine de la Mitidja.

➤ Objectifs secondaires :

Déterminer la fréquence ; la morbidité et la mortalité de la maladie trophoblastique gestationnelle.

CHAPITRE IV

PATIENTES ET METHODES

4.1- TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude descriptive prospective. Portant sur 300 patientes âgées de 18ans à 54 ans non ménopausées.

4.2 - LIEU DE L'ETUDE

Notre étude a été réalisée au niveau de service de gynécologie Obstétrique à l'unité Hassiba Ben Bouali du CHU de Blida.

Nous avons choisi la plaine de la Mitidja qui est en fait, la Wilaya de Blida, situé à 51 km d'Alger et compte un Million deux cent mille habitants (Direction de santé de la Wilaya, 2018). Elle est divisée en 29 communes (Blida, Chebli, Bouinan, Oued Alleug, OuledYaiche, Chréa, El Affroun, Chiffa, Hammam Melouane, Benkhelil, Soumaa, Mouzaia, Souhane, Meftah, OuledSlama, Boufarik, Larbaa, Oued Djer, Beni Tamou, Bouarfa, Beni Mered, Bougara, Guerouaou, AïnRomana, Djebabra.

4.3- PERIODE D'ETUDE

L'étude s'est étalée sur une période de deux ans, allant du mois de Mai 2017 au mois d'Aout 2019.

4.4-POPULATION D'ETUDE

L'échantillonnage a été fait d'une manière sélectionnée en se basant sur des critères d'inclusion et des critères de non inclusion préalablement prédéfinis.

4.4.1- Critères d'inclusion

- les môles hydatiformes confirmées par l'examen anatomo-pathologique ;
- les tumeurs trophoblastiques gestationnelles diagnostiquées selon les critères de la FIGO (2000).

4.4.2- Critères d'exclusion

- Les môles hydatiformes sans preuve anatomopathologique ;
- Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles ne respectant pas les critères de la FIGO (2000).

4.5- TAILLE DE L'ECHANTILLON

La taille de l'échantillon était calculée en fonction des caractéristiques démographiques et sociales des patientes déterminant ainsi la fréquence des MTG. Dans notre étude, nous avons travaillé sur un échantillon plus grand qui est de 287 malades, puis nous avons retenu 300 pour une meilleure précision statistique.

4.6- CRITERES DE JUGEMENT

Afin d'évaluer l'apport d'un centre de référence dans la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles, nous avons vérifié si l'organisation du travail d'un centre de référence a été bien respectée, selon les recommandations Françaises de 2011, en se basant sur les critères suivants :

- ✓ La relecture systématique par un panel d'experts en anatomopathologie du CHU BLIDA ;
- ✓ Les explorations paracliniques pour le diagnostic des môles hydatiformes ;
- ✓ Le recours aux gestes invasifs et chirurgicaux dans la prise en charge des MH ;

- ✓ La surveillance post molaire ;
- ✓ Le bilan d'extension en cas de tumeurs trophoblastiques ;
- ✓ L'adéquation de la chimiothérapie selon le score FIGO ;
- ✓ La surveillance des tumeurs trophoblastiques gestationnelles après traitement.

4.7- DEFINITION DES VARIABLES

Les variables utilisées dans notre étude sont les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles, les critères de diagnostic positif retenus pour la MH et les TTG post molaires sont microscopiques, les critères retenus pour le diagnostic des TTG sur grossesse non molaire sont clinique et microscopique.

- **Môle hydatiforme :**

La môle hydatiforme à une définition histologique, son diagnostic positif repose sur des critères microscopiques⁽⁴³⁾

- **Tumeur trophoblastique gestationnelle post molaire :** Le diagnostic positif de la TTG post-molaire repose par contre sur l'un des quatre critères de la FIGO suivants⁽⁸¹⁾:

- Des valeurs d'hCG en plateau (variation inférieure à 10 %) sur au moins quatre dosages hebdomadaires pendant au moins trois semaines (jours 1, 7, 14, 21) ;
- L'Augmentation d'au moins 10 % des valeurs d'hCG sur au moins trois dosages hebdomadaires pendant au moins deux semaines (jours 1, 7, 14) ;
- La persistance d'hCG détectable plus de six mois après évacuation de la môle
- Ou plus rarement sur le diagnostic histologique d'un choriocarcinome.

- **Tumeur trophoblastique gestationnelle sur grossesse non molaire :** Le diagnostic positif d'une tumeur trophoblastique gestationnelle sur grossesse non molaire est évoqué devant (95) :
 - Des métrorragies inexplicables persistantes au-delà de 6 semaines dans les suites d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue ;
 - Des 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.

4.8- MOYENS HUMAINS ET MATERIELS

4.8.1 - Moyens humains

La réalisation de cette étude a impliqué la présence d'une équipe, la candidate et des résidentes. Chaque six mois une résidente assurée la consultation au niveau de l'unité dédié pour les patientes présentant MTG. L'équipe après concertation décideront de la stratégie thérapeutique selon un programme institué pour un curetage aspiratif et/ou une hystérectomie. Le plateau technique opératoire et de la chimiothérapie est assurée par une équipe d'infirmière entraînée. La thérapeutique programmée est réalisée en collaboration avec deux réanimatrices exerçant au niveau du service de gynécologie pour le conditionnement des patientes afin de pallier à une anémie sévère en cas de môles hydatiformes ainsi qu'éventuellement aux effets secondaires de la chimiothérapie.

4.8-2- Moyens matériels

- Deux chambres de deux lits étaient réservées aux patientes.
- Une salle d'archive, les dossiers sont classés par un numéro d'ordre et par année.
- Une salle de consultation avec table de consultation pour réaliser un examen clinique complet et un négatoscope (écran lumineux pour l'interprétation des radiographies thoraciques) et une balance.



4.2: Salle de consultation des maladies trophoblastiques gestationnelles à la clinique Hassiba Benbouali

Un speculum : permet de vérifier l'aspect gravide du col, l'origine des saignements et aussi la présence ou non de vésicules môleaires.

Les examens complémentaires réalisés au service sont l'échographie pelvienne et une radiographie du thorax.

Le matériel d'aspiration comprend les outils suivants :

- Valve à poids ;
- Des bougies de Hegar de différents diamètres ;
- Une pince de Pozzi ;
- Une canule d'aspiration de différents diamètres ;
- Une grosse curette non tranchante ;
- Un aspirateur à canule ;
- Des compresses de gazes stériles ;
- Du formol pour fixer le produit de curetage.

NB : On n'utilise pas d'hystéromètre dans notre technique d'aspiration.



4.3: matériels nécessaires pour le curetage aspiratif des Mômes hydatiformes

4.8.3 Technique de réalisation du curetage aspiratif

Le curetage aspiratif n'est entrepris, qu'après un avis pré anesthésique et vérification du dossier clinique de la patiente, le bilan préopératoire (formule numération sanguine et crase sanguine) et la disponibilité d'au moins de deux culots globulaires ISO groupe isorhésus.

Les gestes suivants seront pratiqués : patiente en position gynécologique en décubitus dorsal, sous anesthésie général ; vessie sondée, et désinfection large au Bétadine de la région vulvo-vaginale ; mise en place d'une valve à poids ; préhension du col avec une pince de pozzi ; dilation du col en utilisant des bougies de Hégar à diamètres différents si le col est fermé ; introduction d'une canule d'aspiration dans la cavité utérine en effectuant des mouvements rotatoires douces sous écho guidé. Cependant un curetage à la grosse curette est effectué en cas de môle évolué, ou que lorsque la vacuité utérine n'est pas totale. L'utérus est vide quand le sang qui sort est mousseux et aéré, et quand cet écoulement a tendance à diminuer. En fin, tout le produit du curetage est mis dans un bocal avec formol pour une étude histologique.

Une fiche technique de la patiente est remplie avec les renseignements cliniques et paracliniques et adressée au service d'anatomopathologie du CHU Blida.

- L'âge de la patiente ;
- Les antécédents médicochirurgicaux ;
- La date du curetage ;
- La taille de la cavité utérine ;
- Le dernier taux de β HCG avant le curetage ;
- L'aspect échographique ;
- Le diagnostic probable.

4.8.4 Hystérectomie

L'hystérectomie peut être réalisée par voie haute ou par voie basse.

L'hystérectomie d'hémostase était réalisée par voie haute.

Les autres hystérectomies étaient réalisées par voie basse.

La technique d'hystérectomie par voie basse pour les TTG selon la technique utilisée par le chef de service Pr Oukid Mohammed Said.

- Patiente en décubitus dorsal, sous anesthésie générale, léger Trendelenburg, fesses débordant légèrement le rebord de la table, vessie sondée ;
- Incision circulaire autour du col utérin (face antérieure et postérieure du col utérin) précède après une infiltration avec du sérum adrénaline au 4 points cardinaux ;
- Décollement de la muqueuse vaginale en avant ;
- Décollement de la muqueuse vaginale en arrière doigt couvert d'une - compresse dépliée ;
- Ouverture du cul de sac de Douglas entre les ligaments utérosacrés ;
- Ouverture du cul de sac vésico-vaginal ;
- Ligature et section des ligaments utérosacrés à l'aide des pinces Jean-Louis Faure ;
- Bascule postérieure ou antérieure de l'utérus, par traction sur le corps utérin, avec une pince de Pozzi ou de Museux ;

- Section et hémostase et des pédicules utéro-annexiels à l'aide des pinces Jean-Louis Faure ;
- Fermeture du péritoine ;
- Ligature deux à deux des fils des quatre pédicules liés ;
- Suture de la tranche vaginale.

NB : Respect des principes d'oncologie : pas de morcellement.

Le matériel nécessaire à l'hystérectomie par voie basse est le suivant :

- Une lame de bistouri froid,
- Deux pinces de Museux,
- Une à deux valves vaginales,
- Deux pinces de Jean-Louis Faure,
- Deux pinces hémostatiques,
- Un porte aiguille,
- Une pince à disséquer,
- Un ciseau,
- Des fils chirurgicaux.



4.4 : Matériel nécessaire à l'hystérectomie par voie basse

Le matériel nécessaire à l'hystérectomie par voie haute est le même avec en plus des valves vaginales.



4.5 : Matériel nécessaire à l'hystérectomie par voie haute

La technique d'hystérectomie par voie basse pour la môle hydatiforme est la suivante :
Nous commençons par un curetage aspiratif puis on réalise dans le même temps une hystérectomie par voie basse comme décrit précédemment.

4-9- DEROULEMENT DE L'ETUDE

4.9.1- Durée de l'étude et rythme de suivi des MH et des TTG

L'étude s'est déroulée entre le mois de Mai 2017 jusqu'à la fin du mois d'Aout 2019 en suivant les étapes suivantes :

- ✓ Recrutement de la majorité des patientes présentant une môle hydatiforme, ou une tumeur trophoblastique gestationnelle consultant au niveau de notre centre à partir des centres de santé périphériques publique ou privés de la wilaya de Blida, alors que les autres patientes sont soit référées ou évacuées des autres wilayas de différentes structures hospitalières à savoir Ain Defla, Médéa,

Alger , Tipaza, Cherchell, Bejaia, TiziOuzou, Djelfa, Tissemsilt, Tiaret, Laghouat, Ouargla, M'Sila, Annaba, Tlemcen.

- ✓ Les patientes ont été reçues aux différents stades de la maladie trophoblastique gestationnelles et prises en charge en cas de môle hydatiforme, avant pendant ou après l'avortement molaire et en cas les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (chimiothérapie ou hystérectomie), tout en assurant la surveillance rigoureuse.
- ✓ Les patientes ont été traitées tout en assurant leurs suivis au niveau de notre de centre à Blida ainsi qu'au niveau des services de santé qui les ont orientés initialement.
- ✓ Le curetage aspiratif est effectué en cas môles hydatiformes, l'étude du produit de curetage est adressée au niveau du service d'anatomopathologie du CHU Blida.
- ✓ Le suivi des môles hydatiformes est assuré pendant une année à partir de la date de négativation hebdomadaire des β HCG pour la môle hydatiforme complète, et pendant six mois après la date de négativation des β HCG pour les môles hydatiformes partielles. Lorsqu'une MHC se négative en moins de 56 jours (8 semaines), la surveillance est limitée à 6 mois puis à la fin de la surveillance on déclare la guérison.
- ✓ Le suivi des tumeurs trophoblastiques gestationnelles à bas risque est de 12 mois après négativation des β HCG .et de 18 mois pour les TTG à haut risque, puis on déclare la guérison.
- ✓ Le suivi des MH et des TTG est assuré jusqu'à la fin du mois d'Aout 2019.

4.9.2 - Protocole de travail

Le travail s'est déroulé à l'unité Hassiba Ben Bouali de l'hôpital de Blida où nous avons reçu des patientes provenant des régions des différentes wilayas (ci-dessous carte géographique) :



4. 6 : Les régions des différentes wilayas pris en charge au niveau du centre de référence de la plaine de Mitidja

Les services de gynécologie, les centres de santé, la DSP, les directeurs des établissements de santé publique ont collaboré à notre étude par l'orientation des patientes présentant des MTG.

La consultation était assurée deux fois par semaine (dimanche et lundi). Un dossier a été réalisé pour chacune des 300 patientes,

Nous avons consigné les renseignements nécessaires (Annexe A) de notre étude sur un logiciel Excel :

- La date du premier contact,
- L'âge gestationnel au moment du diagnostic des môles,
- La symptomatologie au moment du diagnostic des môles,
- Le diagnostic des môles par rapport à l'avortement (avant l'avortement, pendant l'avortement, ou après l'avortement),
- L'imagerie réalisée pour le diagnostic des môles,
- La date du premier curetage évacuateur, du deuxième curetage et / ou du troisième curetage,
- Le monitoring des β HCG une fois par semaine après l'évacuation de la môle ou à la suite du deuxième curetage et ce jusqu'à la fin de la surveillance des môles hydatiformes après négativation des β HCG ou bien jusqu'à la première cure de chimiothérapie,
- L'évolution des môles hydatiformes,

- Le résultat anatomopathologique du premier, deuxième voire troisième curetage,
- Les examens complémentaires effectués et leurs résultats,
- Le score de la FIGO,
- Le type de chimiothérapie (mono ou polychimiothérapie, effets secondaires),
- Les cas hystérectomies et les résultats anatomopathologiques,
- L'évolution des TTG,

Les nouvelles patientes ayant bénéficié d'un dossier clinique sont programmées pour des curetages aspiratifs qui sont réalisés par la même équipe à savoir la candidate aidée par la même équipe de résidents dans le début de la semaine ou bien dans le cadre de l'urgence en cas de saignement avec retentissement sur l'état général,

Le suivi des môles hydatiformes de notre série était basé sur la clinique (diminution ou augmentation des saignements), sur la biologie par le dosage des β HCG fait par des laboratoires. Les résultats par la suite sont toujours reportés par la même équipe sur une courbe semi- logarithmique (voir annexe B) (voir annexe C).

Tous les produits de curetage aspiratif des MH sont envoyés au service d'anatomopathologie du CHU Blida à la recherche de la môle partielle.

Concernant les TTG, les patientes sont reçues tous les jours pour recevoir la monochimiothérapie en collaboration avec l'oncologue. Tandis que les patientes sous polychimiothérapie ; habitant loin de l'hôpital ou démunis avec un niveau socioéconomique bas étaient hospitalisées au service de gynécologie.

4.9.3- Protocole de prise en charge

Prise en charge des môles hydatiformes :

Les patientes présentant des môles hydatiformes ayant bénéficié d'une échographie endovaginale réalisée par le médecin traitant est refaite à notre niveau par la candidate, ainsi qu'un dosage de β HCG sérique est demandé au niveau du laboratoire.

Le traitement de la môle hydatiforme consisté à une évacuation utérine par aspiration faite sous contrôle échographique, complété par la grosse curette mousse dans les môles évoluées. Il ne sera entrepris qu'après un bilan préopératoire à savoir NFS et crase sanguine, avec commande de sang iso groupe iso rhésus obligatoire.

L'évacuation utérine est programmée rapidement. Le curetage aspiratif est réalisé par voie basse par la candidate et l'équipe des résidents. Cependant le traitement des môles hydatiformes est assuré par la même équipe la candidate et les résidentes affectés au niveau de l'unité de prise en charge des MTG.

L'hystérectomie était discutée avec les patientes présentant une môle avérée, de plus de 40 ans, ne désirant pas de grossesses.

Les môles partielles évoluées ont bénéficié d'un déclenchement par des utérotoniques ou un curetage aspiratif complété par un curetage à la curette moyenne.

Prise en charge des Tumeurs trophoblastiques gestationnelles :

- La courbe semi logarithmique d'évolution des β HCG a été analysée, pour chaque patiente, spécifiquement sur sa portion allant de la date d'évacuation utérine de la dernière grossesse molaire ou non molaire (accouchement, date de la fausse couche spontanée, date de coelioscopie ou laparotomie pour les grossesses extra utérines), date du deuxième curetage s'il existait une rétention

avérée à l'anatomopathologie, à la date du premier traitement (chimiothérapie ou hystérectomie).

- Elle a été interprétée à la lumière des critères diagnostiques de la FIGO (Voir annexe D). Pour cela, nous avons recueilli le nombre de dosages de β HCG effectué à une semaine d'intervalle pendant cette période et leur évolution en termes de stagnation, augmentation ou persistance de plus de 6 mois. Une extrapolation occasionnelle a parfois été indispensable quand β HCG n'a pas été dosée de façon hebdomadaire. Parallèlement, nous avons recueilli le résultat anatomopathologique (choriocarcinome) des prélèvements chirurgicaux effectués dans un but diagnostique avant la mise en route du traitement. Une fois le diagnostic de TTG posé, nous avons évalué l'extension, qui a conditionné le pronostic par le score de la FIGO.
- Le bilan d'extension d'une tumeur trophoblastique comportait de façon non restrictive un scanner du thorax et de l'abdomen, une IRM pelvienne et un scanner cérébral.
- Les précautions assurées par les infirmières du service en collaboration des médecins étaient les suivantes avec des particularités pour certaines drogues.
- Informer la patiente du traitement et des effets secondaires.
- Etat général : Température, Pouls, Tension artérielle, présence d'une lésion quelconque, Informer la patiente du traitement et des effets secondaires.
- Prévention des effets secondaires :
 - Prémédication : antiémétique, antidiarrhéique, antiallergique. et Facteur de croissance
 - Surveillance immédiate : perfusion, tolérance, diurèse
 - Surveillance post cure : Tolérance clinique : Diarrhée, hyperthermie, mucite
 - Tolérance biologique : hémogramme FNS, bilan rénal.
 - Le Grading des effets secondaires liés à la chimiothérapie était évalué (AnnexeE)
- Les tumeurs à bas risque avec (score ≤ 6) présence ou non de métastase, nous avons préconisé la mono chimiothérapie, le protocole méthotrexate en première intention (voir annexe F), le protocole actinomycine D (voir annexe G),

l'hystérectomie est proposée pour les TTG à bas risque non métastatiques chez la multipare avant chimiothérapie après consentement éclairé.

- Les tumeurs à haut risque avec un score ≥ 7 , présence ou non de métastases, nous avons utilisé la poly chimiothérapie type EMA-CO (Annexe H), le protocole EP EMA (Annexe I) été indiqué en deuxième intention CAD en cas de résistance à EMACO.
- La surveillance a nécessité des 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. Puis tous les mois, jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bas risque

4.10-ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats sont exprimés sous forme de médiane et intervalle inter quartile pour les variables quantitatives et des pourcentages pour les variables qualitatives.

Le test statistique (test de chi-deux de Pearson avec seuil de significativité fixé à 0.05) pour les comparaisons.

Des graphes et des figures ont été dessinés pour décrire les résultats réalisés avec le logiciel Excel.

CHAPITRE V

RESULTATS

5.1. FREQUENCE

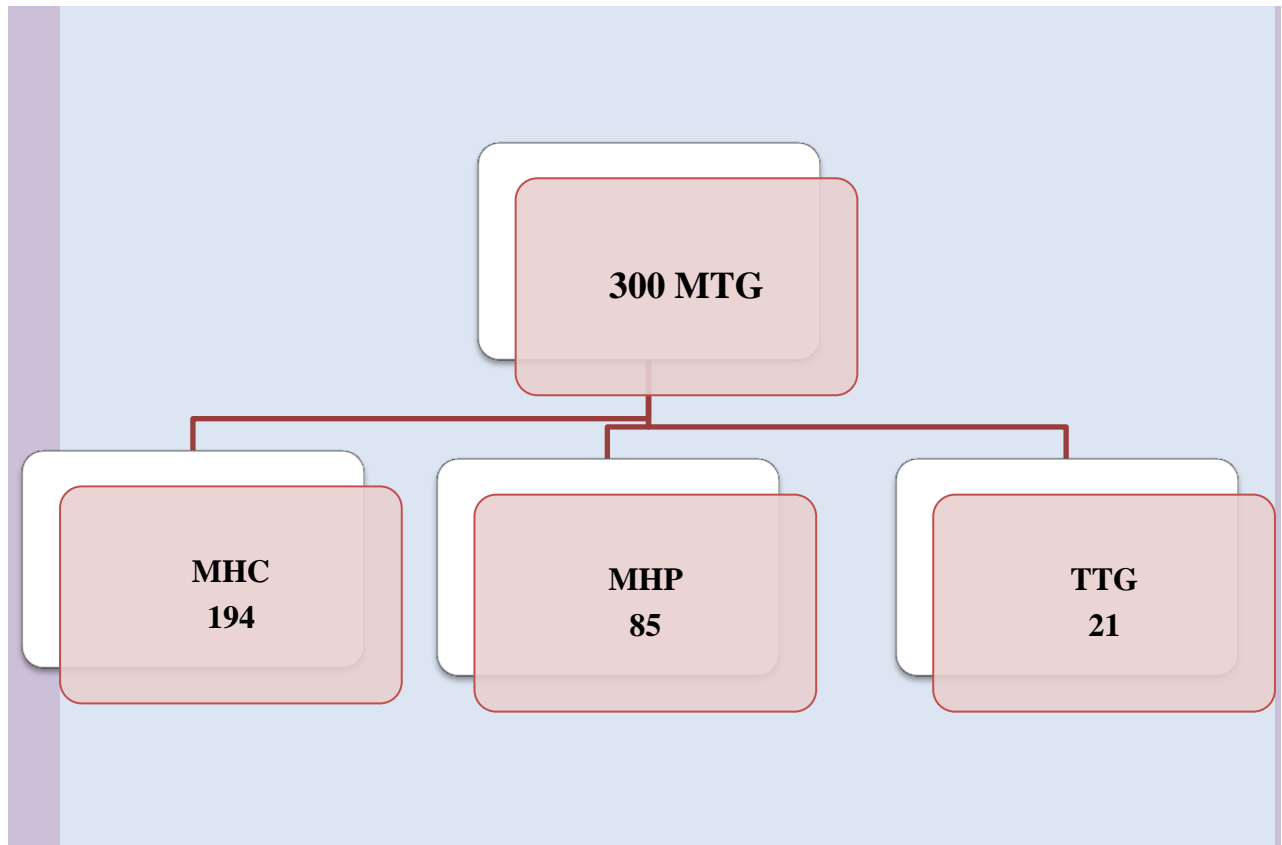
Durant la période étudiée nous avons capté 80342 grossesses, ce chiffre a été obtenu par la direction de la santé et de la population, à la plaine de Mitidja. Parmi 279 MH, 130 MH sont de la plaine de Mitidja. Une fréquence de 1,61 pour 1000 grossesses.

5.2. CARACTERISTIQUES DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

Nous décrirons dans ce chapitre les caractéristiques des maladies trophoblastiques gestationnelles

5.2.1 Le type de maladies trophoblastiques gestationnelles

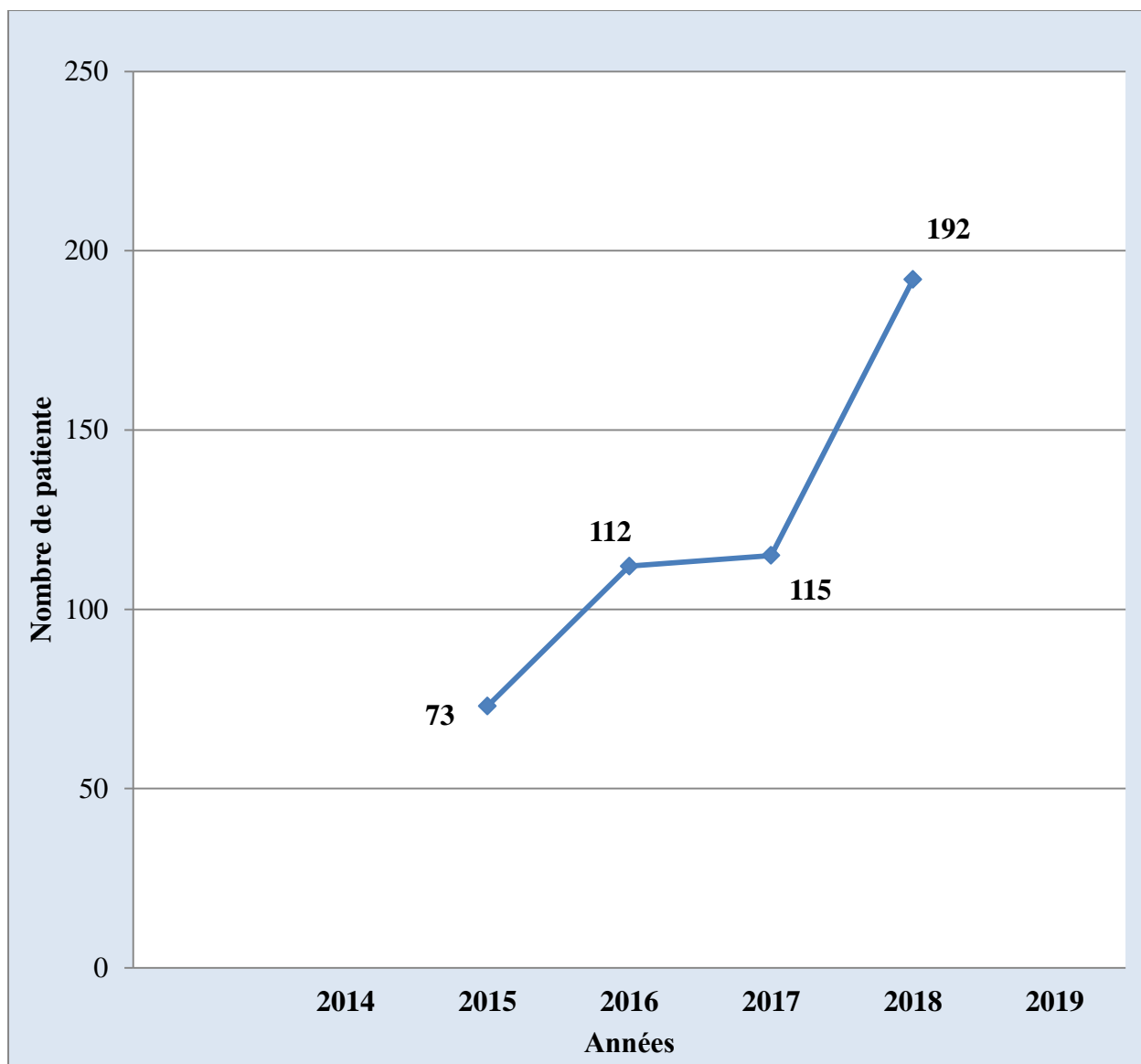
Durant la période d'étude allant du mois de Mai 2017 au mois d'Aout 2019, nous avons consulté 300 patientes qui présentaient des maladies trophoblastiques gestationnelles. Parmi elles 194 môles hydatifomes complètes y compris 7 grossesses gémellaires (môle hydatiforme complète et fœtus vivant), 85 môles hydatiformes partielles, 21 tumeurs trophoblastiques gestationnelles(fig 5).



5. 7 : Diagramme des patientes reçues au niveau du centre des MTG de la plaine de Mitidja

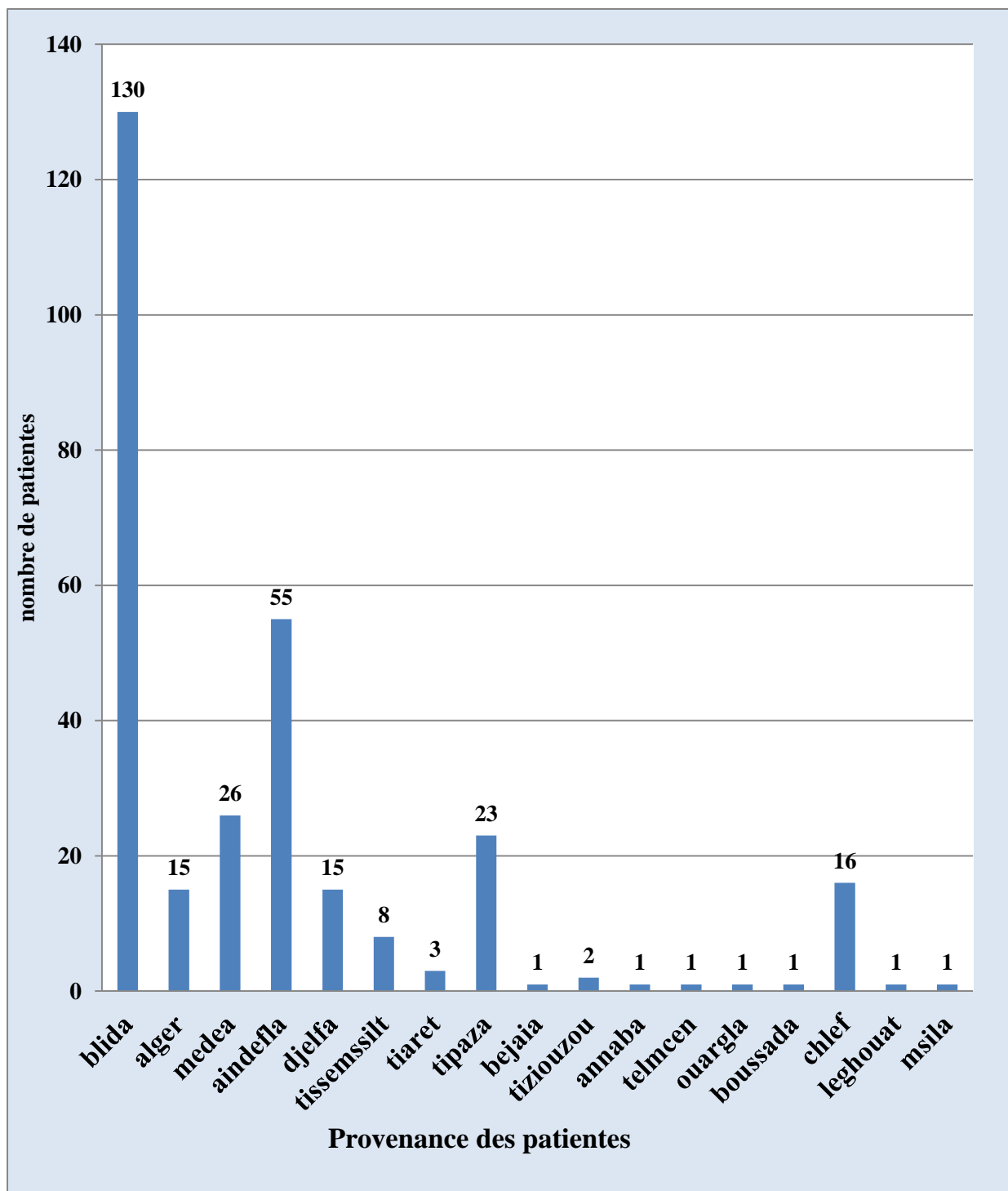
5.2.2 La répartition de la fréquence des patientes présentant des MTG en fonction des années

Dans ce chapitre nous avons estimé la fréquence relative des patientes présentant des MTG en fonction des années et ceci depuis la création du centre des maladies trophoblastiques gestationnelles en 2015 ou nous avons enregistré durant cette année 73 patientes présentant des maladies trophoblastiques gestationnelles en 2015, puis on a colligé 112 patientes en 2016, 155 patientes en 2017 et 192 patientes en 2018.



5. 8: Répartition de la fréquence des patientes présentant des MTG en fonction des années

5.2.3 La provenance des patientes présentant des MTG



5. 9: Répartition des patientes présentant des MTG selon la provenance

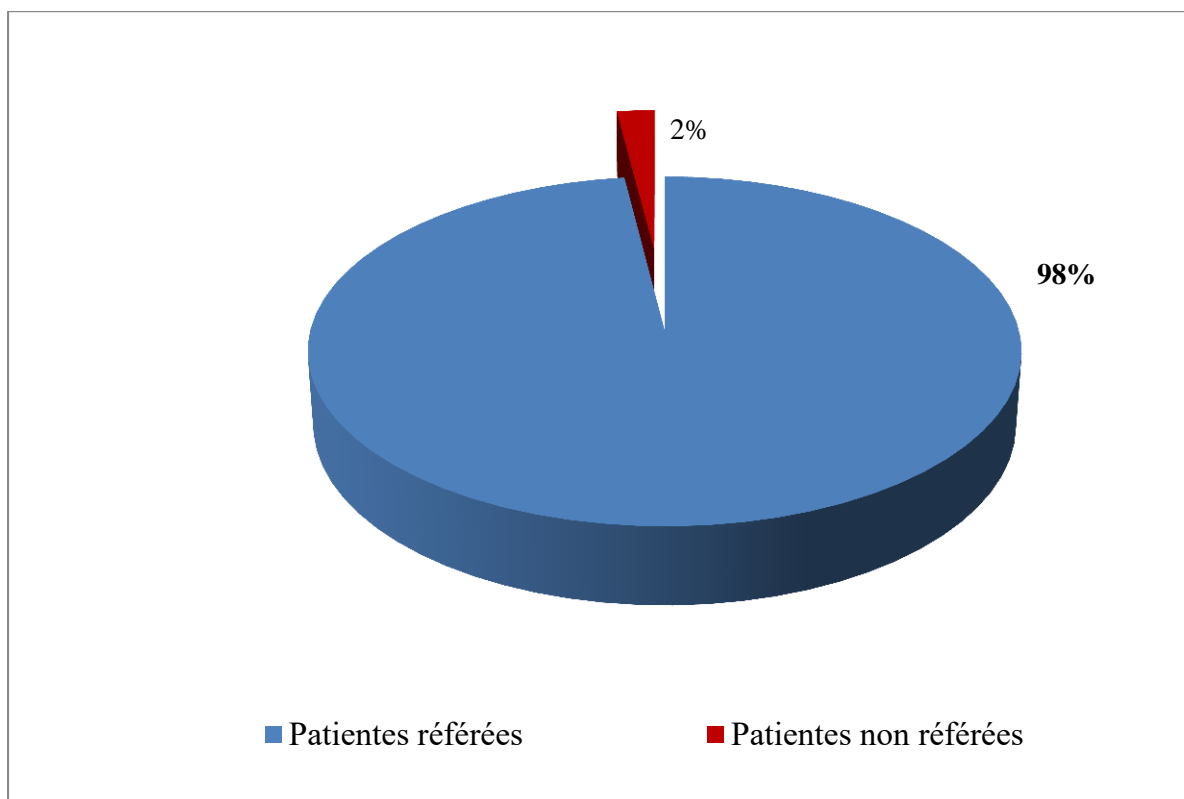
5. 1 : Répartition des patientes selon la provenance des patientes présentant des MTG

Provenance des patientes	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
Blida	130	43,0
AinDefla	55	18,0
Médèa	26	9,0
Tipaza	23	8,0
Laghouat	16	5,0
ALger	15	5,0
Djelfa	15	5,0
Tissemsilt	8	1,0
Tiaret	3	0,3
TiziOuzou	2	0,7
M'Sila	2	0,6
Bejaia	1	3,0
Annaba	1	0,3
Telmcen	1	0,3
Ouargla	1	0,3
Chlef	1	0,3
Total	300	100

La majorité des patientes était recrutée dans 43% de la plaine de Mitidja de Blida, alors que la fréquence était variable dans les régions différentes des autres wilayas à savoir 18% de Aïn Defla, 9% de Médéa, 8% de Tipaza, 5% de Laghouat, 5% de Alger, 5% de Djelfa, 3% de Tiaret, 2% de Tizi Ouzou et M'Sila et 1% de Bejaia, Annaba, Tlemcen, Ouargla et Chlef (fig 7).

5.2.4 Le mode de recrutement à la consultation du centre des MTG

Dans ce chapitre ; nous avons identifié le mode de recrutement des patientes au niveau de la consultation du centre des MTG.



5. 10: Répartition des patientes présentant des MTG selon le mode de recrutement

La quasi-totalité des patientes présentant une maladie trophoblastique gestationnelle ont été référées à la consultation du centre des MTG dans 98% des cas (soit 295 patientes) (fig 8).

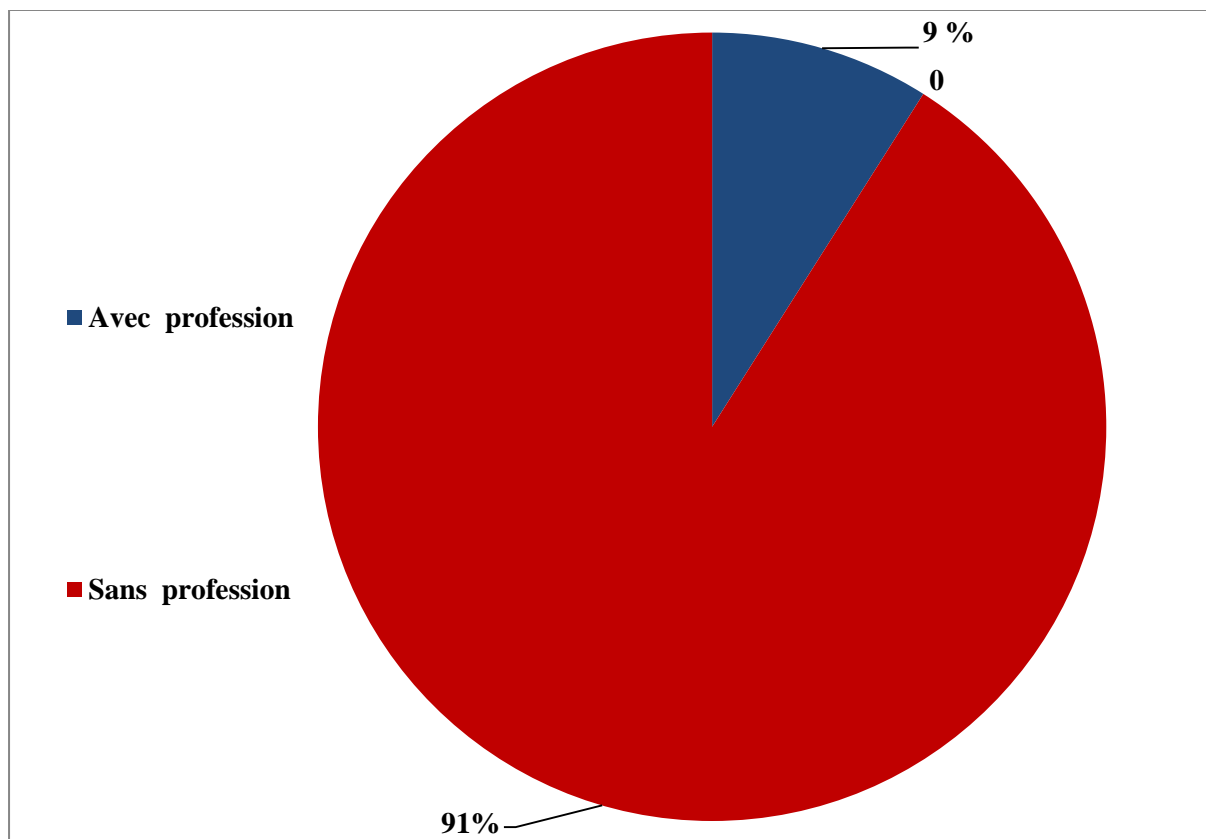
En effet dans notre étude, l'âge moyen de nos patientes était de 33 ans avec des extrêmes allant de 18 ans à 54 ans.

5.2.5 Le niveau socio-économique des patientes présentant des MTG

Dans ce chapitre nous avons estimé la fréquence relative des gestantes présentant une maladie trophoblastique gestationnelle en fonction du statut professionnel.

La mesure du statut socio-économique reste difficile puisqu'il s'agit d'un concept multidimensionnel qui requiert l'utilisation de plusieurs indicateurs.

Les indicateurs les plus utilisés sont l'éducation, la profession et le revenu mensuel du couple, on s'est donc limité à ceci.



5. 11: Répartition des patientes selon la profession des patientes présentant des MTG

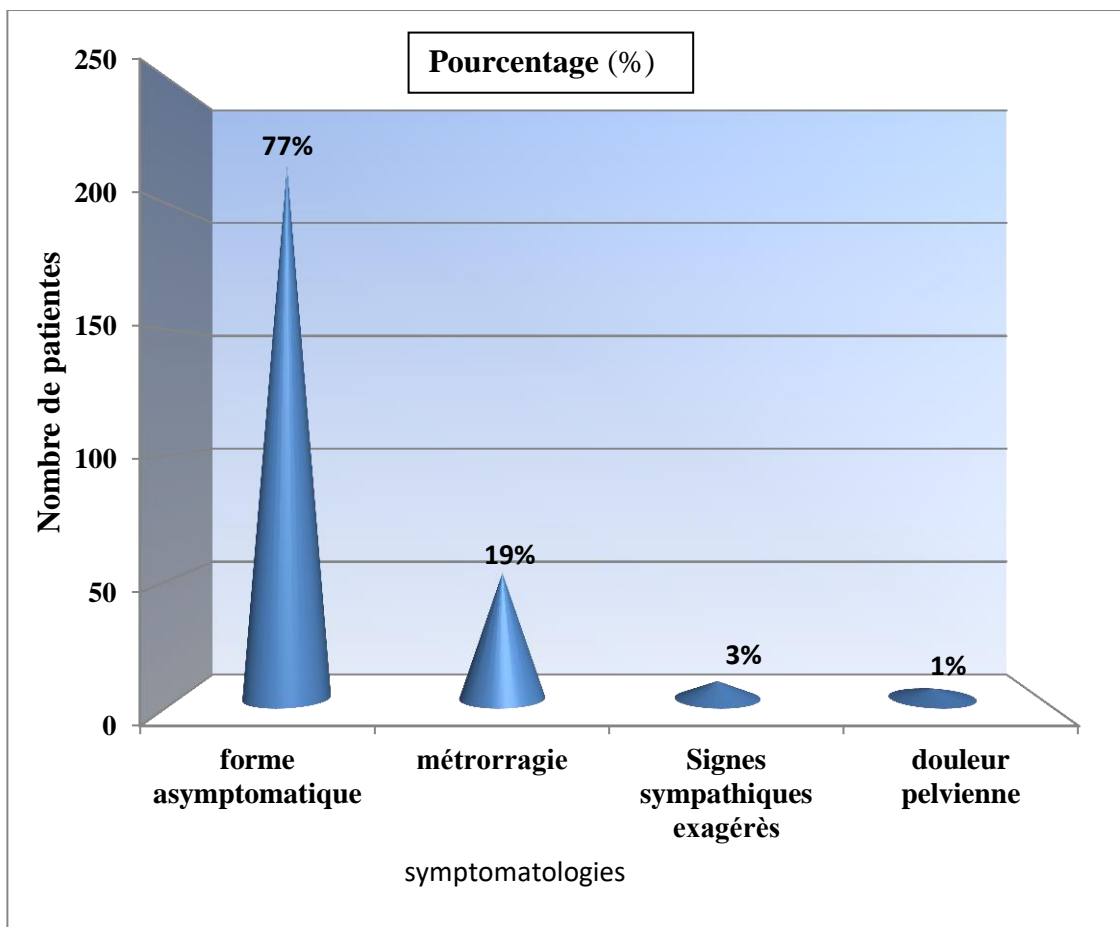
Dans notre étude, il ressort que les patientes présentant des MTG étaient sans profession dans 91% des cas soit 273 de nos patientes (fig 9).

5.3 PRISE EN CHARGE DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES AU CENTRE DE REFERENCE DE LA PLAINE DE MITIDJA

Nous décrivons dans ce chapitre la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles dans le centre de référence des MTG de la plaine de Mitidja

5.3.1- Diagnostic clinique

Nous avons détaillé nos patientes selon le motif de consultation des maladies trophoblastiques gestationnelles.



5. 12: Répartition des patientes présentant des môles hydatiformes selon le Motif de consultation

Dans notre étude, parmi les 279 patientes présentant des môles hydatiformes la forme asymptomatique était dominée dans 77% des cas, tandis que les patientes présentant des métrorragies étaient de 19 % des cas (Figure 10).

5.3.1.1- Période de diagnostic clinique des môles hydatiformes au centre de référence des maladies trophoblastiques gestationnelles de la plaine de Mitidja.

Dans ce chapitre nous avons estimé la fréquence relative des patientes présentant des môles hydatiforme sen fonction de la période de diagnostic clinique.

5 2: Répartition des patientes selon la période de diagnostic des môles hydatiformes complètes

Période de diagnostic	Nombre	Pourcentage (%)
Avant l'avortement	146	75,25
Pendant l'avortement	07	3,60
Après l'avortement	41	21,13
Total	194	100

Dans notre étude, la période de diagnostic des môles hydatiformes complètes est de 75 % avant l'avortement et seulement 4 % pendant l'avortement et 21,13% des cas après l'avortement (Tableau 2).

5. 3 : Répartition des patientes selon la période de diagnostic des môles hydatiformes partielles

Période de diagnostic	Nombre	Pourcentage (%)
Avant l'avortement	40	47,05
Pendant l'avortement	04	4,70
Après l'avortement	41	48,23
Total	85	100

Dans notre étude, 47,05 % des patientes ayant présenté des môles hydatiformes partielles avant l'avortement pendant la période de diagnostic et seulement 04,70 % des cas pendant l'avortement et 48,23% des cas après avortement (Tableau 3).

5.3.1.2-Age gestationnel des môles hydatiformes complètes au moment du diagnostic au centre de référence des maladies trophoblastiques gestationnelles

Nous avons estimé l'âge gestationnel au moment du diagnostic des môles hydatiformes dans notre série.

5. 4 : Répartition des patientes selon l'âge gestationnel des MHC au moment du diagnostic

Age gestationnel	Nombre	Pourcentage (%)
7 - 12 SA	135	69,58
13- 16 SA	41	21,13
17- 20 SA	12	6,18
21- 28 SA	4	2,06
> 28SA	2	1,03
TOTAL	194	100

5. 5 : Répartition des patientes selon âge gestationnel des MHP au moment du diagnostic (n=85)

Age gestationnel	Nombre	Pourcentage (%)
7 -12SA	80	94,11
13- 16 SA	03	4,70
17- 20 SA	02	2,35
21 -28SA	0	0,00
>28 SA	0	0,00
TOTAL	85	100

Le diagnostic des môles hydatiformes était posé au cours du premier trimestre de la grossesse ; dans 69,58% des cas, soit 135 cas sur 194 de MHC, contre 94,11% des cas soit 80 cas sur 85 de MHP.

Les môles hydatiformes ont été diagnostiqués entre 7 et 12 SA avec une moyenne de 12 SA. (Tableau 04 et 05).

5.3.1.3-Examens para cliniques utilisées dans le diagnostic des MHC avant d'arriver au centre de référence de la plaine de Mitidja

Nous avons réparti les patientes selon le nombre d'examens para cliniques effectués dans le diagnostic des MHC avant d'arrivé au centre.

5. 6 : Examens para cliniques dans le diagnostic des MHC (n=279)

Explorations	Nombre	Pourcentage (%)
Radiographie du thorax	50	17,92
IRM pelvienne	10	3,36
Scanner thoracoabdominal	8	2,86
Total	68	24,37

Dans notre étude, les patientes présentant des môles hydatiformes complètes ayant consulté au centre des MTG avec une radiographie du thorax sont dans environ 18%, presque 4 % avec une IRM pelvienne ,3% avec un scanner thoraco-abdominal. (Tableau06).

Le reste a bénéficié d'une échographie pelvienne au niveau du centre.

5.3.2- Lecture systématique par les anatomo-pathologistes

La lecture réalisée par les anatomopathologistes du CHU Blida concerne 79% des cas soit 153 MHC et dans 52% des cas soit 44 MHP.

5.3.3-Gestes invasifs et chirurgicaux

Nous décrivons dans ce chapitre les gestes invasifs et chirurgicaux dans le traitement des môles hydatiformes

5. 7: Répartition des patientes selon le nombre de curetage pour môles hydatiformes complètes

Curetage aspiratif des MHC	Nombre	Pourcentage (%)
Un seul curetage	157	80,92
Deux curetages	31	15,97
Trois curetages	3	1,54
Total	194	100

Dans notre étude, un seul curetage aspiratif a été réalisé dans presque la majorité des môles hydatiformes complètes avec un taux de 80,95% des cas soit 157 patientes, alors que qu'il a été effectué deux fois dans 15,97% des cas soit 31 patientes et trois fois dans 1,54% des cas (soit seulement 3 patientes) (Tableau 07).

5. 8 : Répartition des patientes selon le traitement des môles hydatiformes complètes

Traitement des MHC	Nombre	Pourcentage (%)
Curetage aspiratif	186	95,87%
Hystérectomie de première intention	3	1,54%
Hystérectomie d'hémostase	2	1,03%
TOTAL	194	100%

Le curetage aspiratif par voie basse est réalisé en première position avec un taux de 96% des cas de MHC (soit 186 patientes). (Tableau 08).

Il n'existe que 3 cas d'hystérectomie de première intention sur 194 môles hydatiformes complètes, et 2 cas ayant subi une l'hystérectomie d'hémostase (Tableau 08).

5. 9 : Répartition des patientes selon le type de traitement des môles hydatiformes partielles

Traitement des MHP	Nombre	Pourcentage (%)
Curetage aspiratif	83	97,64
Déclenchement par utérotoniques	2	2,35

Le curetage aspiratif à intéresser 83 patientes soit 98% de môle hydatiforme partielles, le déclenchement par les utéro toniques a été utilisé dans deux cas de môles

hydatiformes partielles évoluées et trois cas de grossesses gémellaire associant môle hydatiforme complète et fœtus normal.

La transfusion a été nécessaire pour 30 femmes pour 279 MH, soit 11%. Ce qui souligne le caractère hémorragique des MH.

5.3.4- Surveillance post molaire

Dans ce chapitre on a détaillé l'évolution des môles hydatiformes

5.3.4.1 Suivi des môles hydatiformes

5. 10 : Répartition des patientes selon le suivi des môles hydatiformes (n=279)

Evolution des MH	Nombre	Pourcentage (%)
Guérison (bien suivi)	230	82,43
TTG	38	13,62
Perdu de vue	10	3,58
Décès	1	0,35
Total	279	100

Le suivi des môles hydatiformes a été marquée majoritairement par l'évolution vers la guérison dans 82,43 % des cas, 13,62 % vers la TTG, 3,58% de perdu de vue et un décès (Tableau10).

Aucune des 7 GG (MHC et fœtus normal) n'est passée au stade de TTG. 1/7avait accouché à 32 SA d'un enfant en bonne santé.

Au total sur 279 MH, 240 formes non compliquées, 39 TTG, nous avons 10 perdus de vue, donc 4%. Les patientes avec MH bien suivi sont à 230 patientes (230 /279), 82% de MH sont bien suivis (tableau10).

5.3.4.2 Suivi des môles hydatiformes complètes

5. 11 : Répartition des patientes selon le suivi des môles hydatiformes complètes

Evolution des MHC	Nombre	Pourcentage (%)
Guérison	149	76,80
TTG	36	18,55
Perdu de vue	8	4,12
Décès	1	0,51
Total	194	100

Le suivi des môles hydatiformes complètes a été marquée majoritairement par l'évolution vers la guérison dans 76,80 % des cas, 18 % vers la TTG, 4% de perdu de vue et un décès (Tableau18).

5.3.4.3 Suivi des môles hydatiformes partielles

5. 12 : Répartition des patientes selon le suivi des môles hydatiformes partielles

Evolution des MHP	Nombre	Pourcentage (%)
Guérison	81	95,29
TTG	2	2,35
Perdu de vue	2	2,35
Décès	0	0,00
Total	85	100

Le suivi des môles hydatiformes partielles a été marquée majoritairement par l'évolution vers la guérison dans 95,29 % des cas, 2,35% vers la TTG, 2,35% de perdu de vue et aucun décès (Tableau12).

5.3.5 -Diagnostic des TTG selon les critères de la FIGO

5.2.5.1 Type de grossesse précédant la TTG

5. 13 : Répartition des patientes selon le type de grossesse précédant la TTG (n=60)

Type de grossesse	Nombre	Pourcentage (%)
Môle	55	91,66
Avortement	2	3,33
Accouchement	2	3,33
GEU	1	1,66
TOTAL	60	100

Le type de grossesse précédant la tumeur trophoblastique reste la môle hydatiforme chez 55 patientes soit 91,66%, suivi par les grossesses non molaïres chez 5 patientes (Tableau 13), il s'agit de choriocarcinome pour les cinq grossesses dont quatre avec preuve histologique.

5. 14: Répartition des patientes selon les critères de la FIGO (n=55)

Critères de la FIGO	Nombre	Pourcentage (%)
Evolution anormale des β HCG selon les critères de la FIGO	54	98,18
Choriocarcinome	1	1,81
Total	55	100

Le diagnostic des TTG reposait dans 98,18 % des soit 54 patientes selon l'évolution anormale des β HCG après évacuation d'une môle hydatiforme. Et 1 cas de choriocarcinome (tableau 14).

5.3.5.2 Evolutions anormales des β HCG et la preuve histologique selon les critères de la FIGO des TTG post molaire.

Tableau 15: Répartition des patientes selon l'évolution anormale des BHCG et la preuve histologique des TTG (n=55)

Critères de la FIGO	Nombre	Pourcentage (%)
Augmentation sur trois dosages	47	85,45
Stagnation sur quatre dosages	1	1,81
HCG positifs six mois après l'évacuation	6	10,90
Histologie du choriocarcinome	1	1,81
TOTAL	55	100

Dans notre étude, le diagnostic des TTG post molaire était certifié avant le traitement par l'un des quatre critères de la FIGO (Tableau 15).

5.3.6 -Bilan d'extension en cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Dans ce chapitre on a détaillé toutes les explorations pour les patientes présentant des TTG.

5.3.6.1 Imageries réalisées pour les patientes présentant une TTG

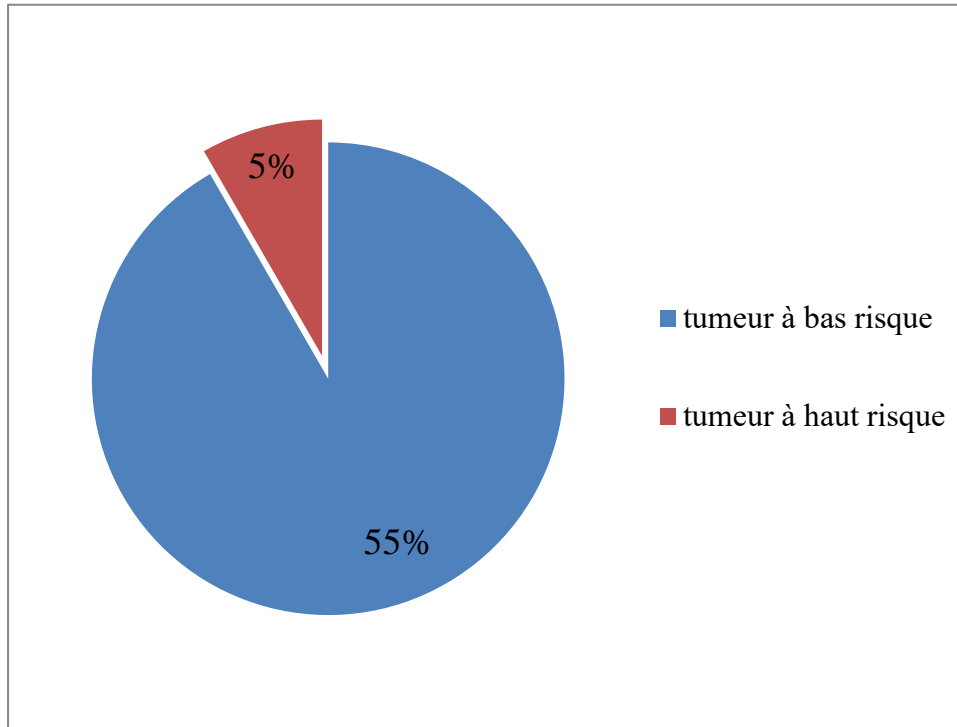
5. 16: Répartition des patientes présentant une TTG selon l'imagerie réalisée (n=60)

Bilan d'extension	Nombre	Pourcentage (%)
Echographie endovaginale	60	100
Scanner thoraco abdominopelvien et cérébral	60	100
IRM pelvienne	15	25
IRM cérébrale	0	00
Total	60	100

La quasi-totalité (100% des cas) des patientes présentant une TTG ont bénéficié d'une échographie endovaginale et d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral. En effet une IRM pelvienne a été réalisée chez 15 des patientes soit 25 % des cas, par contre l'IRM cérébrale n'ayant pas été fait chez nos patientes (Tableau 16).

5.3.6.1 Classement des TTG en fonction du score de la FIGO

Dans ce chapitre, nous avons classé les patientes présentant des TTG en deux catégories selon le score de la FIGO.



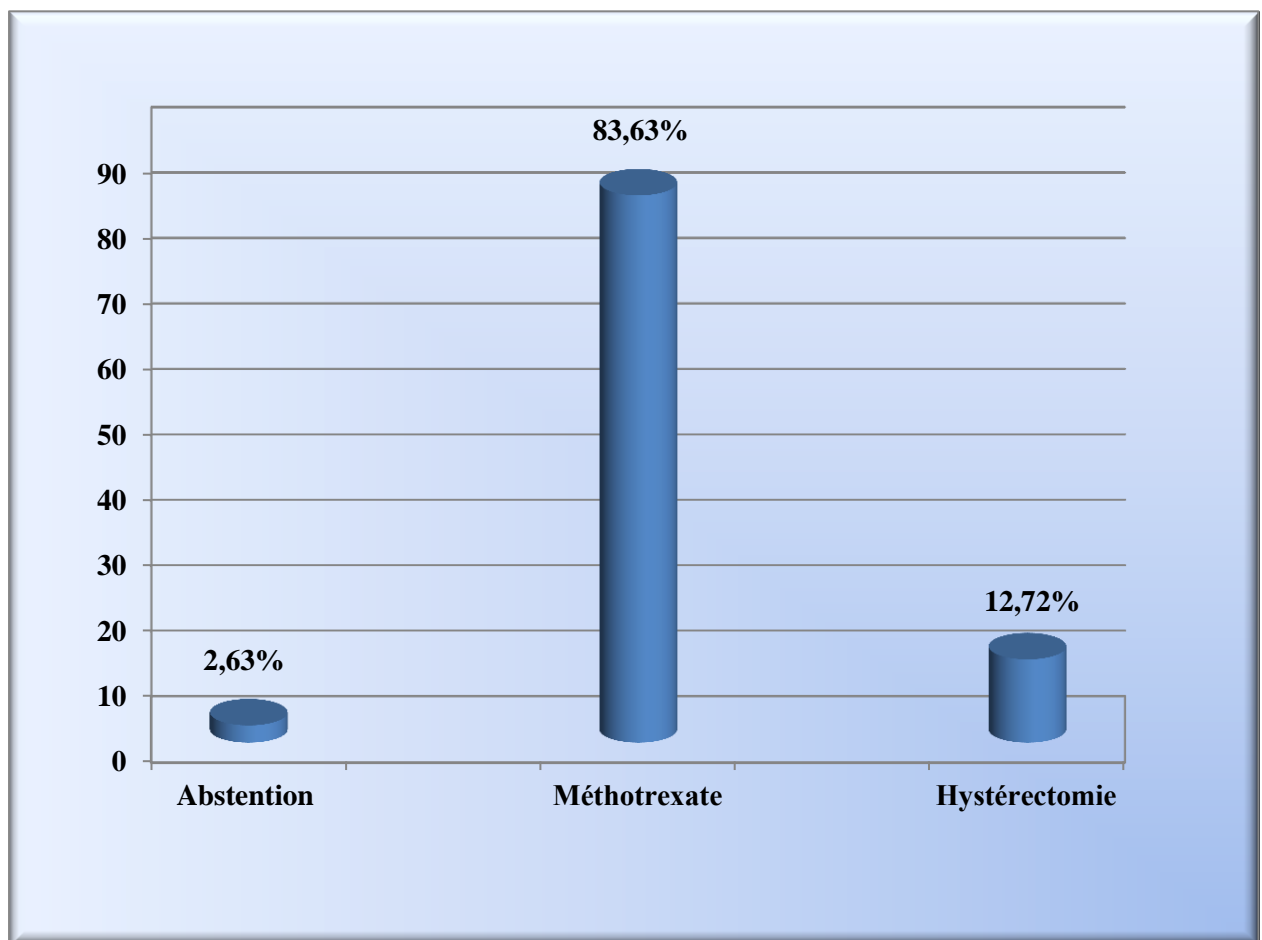
5. 13: Répartition des patientes présentant une TTG en fonction du score de la FIGO (n=60)

Dans notre étude, nous avons classé les soixante TTG en deux catégories, 91,66% (soit 55cas) des TTG sont à bas risque et 8,33 % (soit 5 cas) des TTG sont à haut risque en fonction du score de la FIGO (Figure11).

5.3.7-Adéquation du traitement des tumeurs trophoblastiques à bas risque

Dans ce chapitre nous avons détaillé les différentes modalités thérapeutiques des TTG

5.3.7.1 Modalités thérapeutiques de première ligne des TTG à bas risque (n=55)



5. 14 : Répartition des patientes selon le traitement de première intention pour les tumeurs trophoblastiques de bas risque (n=55)

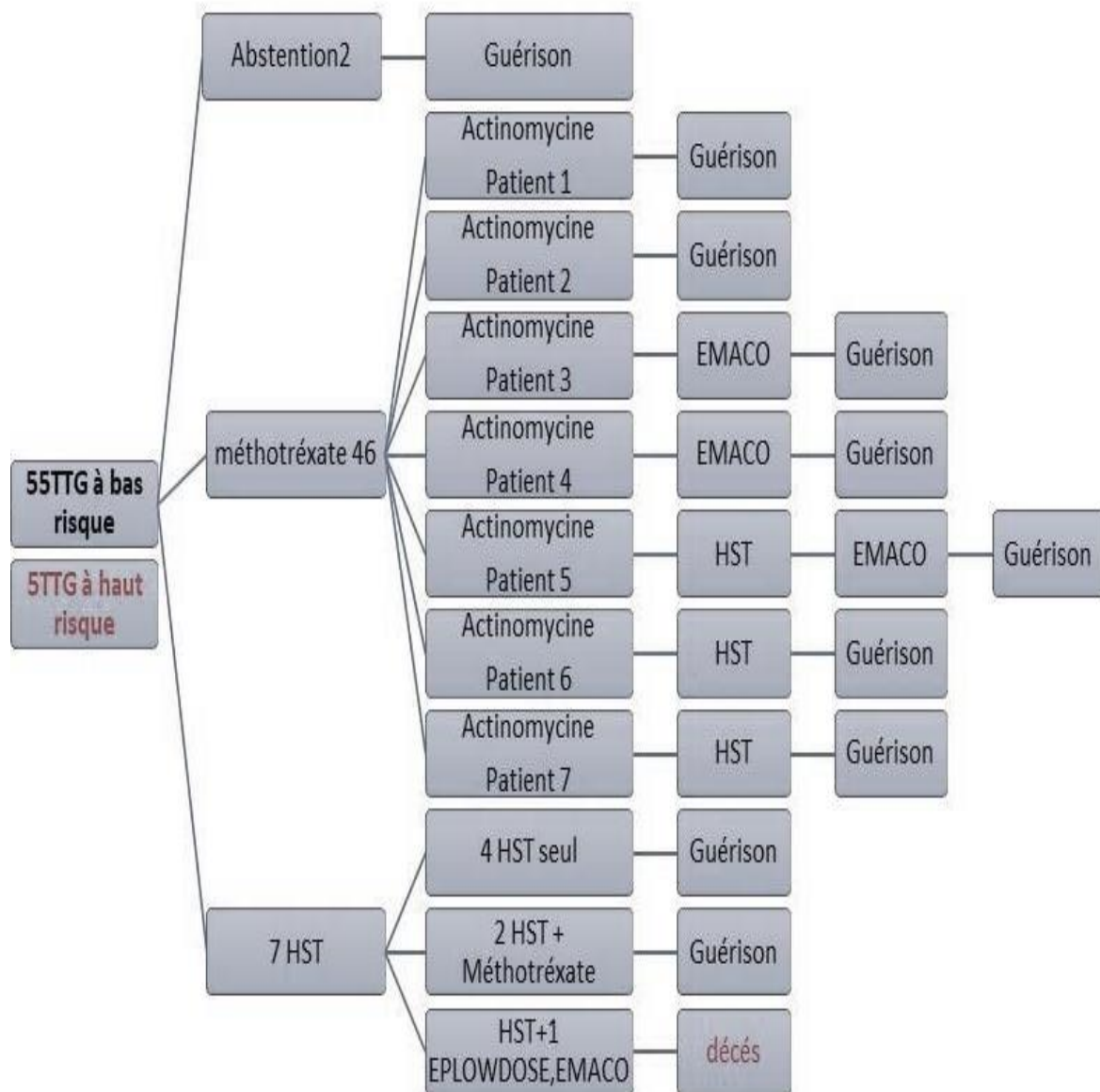
Les tumeurs trophoblastiques à bas risque sont au nombre de cinquante –cinq, le traitement de première ligné est rapporté dans la (fig. 12)

La mono chimiothérapie type méthotrexate a été le plus utilisé dans 83,63% soit 46 patientes présentant une TTG à bas risque.

On note que l'hystérectomie de première intention a intéressé sept patientes soit 12,72% des cas présentant une TTG à bas risque.

L'abstention a suffi au traitement de deux TTG à bas risque (Figure12).

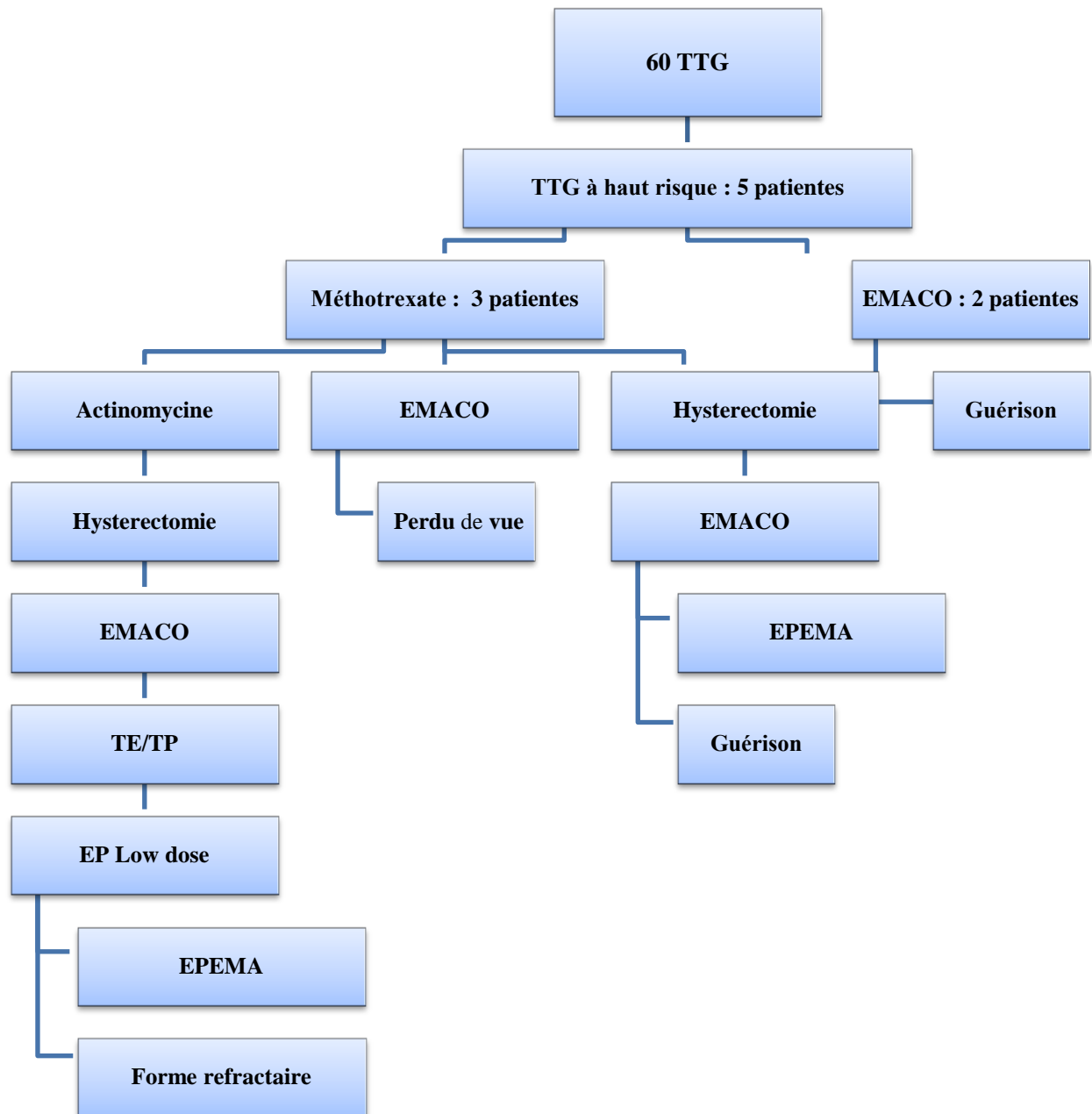
5.3.7.2 Protocole de chimiothérapie dans le traitement des TTG à bas risque



5.13 : Répartition des TTG à bas risque selon le protocole de chimiothérapie reçu et leur évolution (n=55).

Le traitement de deuxième voire de troisième ligne des TTG à bas risque est rapporté dans la fig. 13.

5.3.8- Adéquation du traitement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles à haut risque



5.14 : Répartition des patientes à haut risque selon le protocole de chimiothérapie reçu

Parmi les tumeurs trophoblastiques gestationnelles, cinq présentaient une TTG à haut risque. La polychimiothérapie à type EMACO à intéresser deux patientes, les trois autres patientes ont été traité par une mono chimiothérapie type méthotrexate initialement.

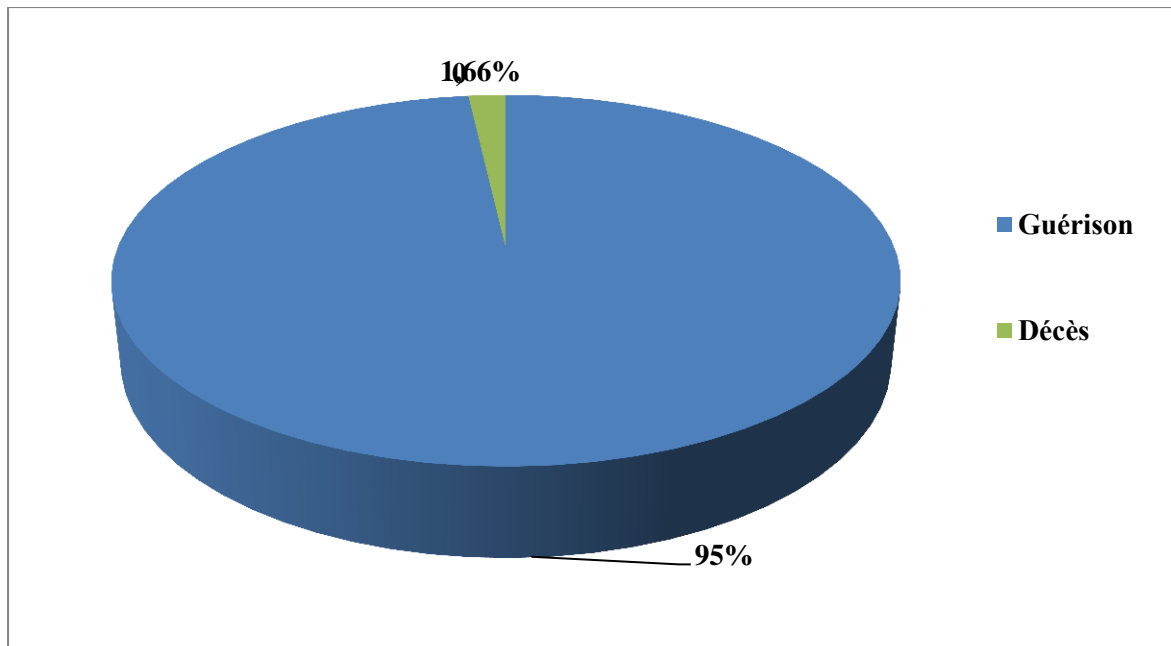
5.3.9-Surveillance des tumeurs trophoblastiques gestationnelles après traitement

Dans ce chapitre, nous avons détaillé l'évolution des tumeurs trophoblastiques gestationnelles après traitement.

On observe dans l'évolution des TTG à bas risque (55 sur 60 TTG) :

- Un décès maternel. On conçoit aisément l'intérêt bénéfique des consultations prénatales qui n'est plus à démontrer. Outre l'élément qualité qui importe, le nombre de consultations occupe une place déterminante dans les statistiques de la mortalité maternelle,
- La guérison chez 54 patientes 98% (Figure 13),
- On observe dans l'évolution des TTG à haut risque :
 - Une perdue de vue,
 - Une forme réfractaire,
 - 3 guérisons (Figure 14)

Au total, sur soixante TTG, bas risque et haut risque, nous notons la guérison chez 57 /60 TTG soit 95%.



5. 14 : évolution des TTG à bas risque et à haut risque.

5.4-MORBIDITE ET MORTALITE DES MTG

5.4.1- Morbidité et mortalité des môles hydatiformes

Dans ce chapitre nous avons détaillé la morbidité môles hydatiformes.

Morbidité des MH avant le curetage

- Un cas de help syndrome
- Deux cas de prééclampsie
- Sept signes sympathiques exagérés
- Deux cas d'hyperstimulation

Tableau 17 : Répartition des patientes selon les complications survenant avant le curetage des MH (n =279)

Complications	Nombre	Pourcentage (%)
Signes sympathiques exagérés	7	2,50
Pré éclampsie	2	0,71
Syndrome d'hyperstimulation	2	0,71
Hellp syndrome	1	0,35

Morbidité des MH pendant et après le curetage

- Deux cas de perforation utérine ;
- Trente cas de transfusion ;
- Un cas AVC ischémique ;
- Un cas d'ascite exsudative.

Tableau 18 : Répartition des patientes selon les complications survenant pendant et après le curetage des MH (n = 279)

Complication	Nombre	Pourcentage (%)
Transfusion	30	10,75
Perforation utérine	2	0,71
AVC ischémique	1	0,35
Ascite exsudative	1	0,35

Mortalité des MH :

Aucun cas de décès maternel n'a été enregistré dans la série des MH.

5.4.2-Morbidité et mortalité des TTG

La morbidité des TTG liée à la chimiothérapie :

- Trois douleurs abdominales ;
- Une gêne respiratoire ;
- Une embolie pulmonaire ;
- Cinq bi cytopénie (anémie et leucopénie) ;
- Une anémie.

Grading des effets secondaires liée à la chimiothérapie des six patientes

Toxicite	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hb	-	3	3	-	-
Leucocytes	-	3	2	-	-
Polynucléaires Neutrophiles	-	3	2	-	-
Plaquettes	5	-	-	-	-
Hémorragies	-	-	-	-	-

Morbidité des TTG après hystérectomie :

Un cas d'ascite exsudative.

Mortalité des TTG :

Un décès.

CHAPITRES VI

DISCUSSION

Le centre de référence algérien et les centres de référence pour les maladies trophoblastiques prennent en charge les MTG et proposent aussi aux médecins une aide à la gestion des MTG permettant une harmonisation de leur prise en charge. Une équipe pluridisciplinaire permet de conseiller au mieux le médecin référent, de l'aider dans le suivi et de suggérer une prise en charge individualisée basée sur les données les plus récentes. La fréquence, les difficultés les plus fréquemment rencontrées à chaque étape-clé ainsi que les lignes directrices proposées par le centre sont détaillées ci-dessous.

6.1 – FREQUENCE

La môle hydatiforme survient à la suite d'un processus de fécondation anormale et peut donc survenir après tout type de conception. Ainsi, le nombre total de grossesse est le dénominateur préférable à utiliser lors du calcul d'incidence des môles hydatiformes. Idéalement, le dénominateur de grossesse devrait inclure toutes les naissances vivantes, les morts in utéros, les avortements spontanés, les avortements provoqués, les grossesses extra-utérines, ainsi que les grossesses cliniquement non reconnues (116)

Les môles hydatiformes représentent les maladies trophoblastiques les plus fréquentes, raison pour laquelle seules ces pathologies sont discutées ici.

Dans notre étude la fréquence est de 1,61 pour 1000 grossesses. Nos résultats sont supérieurs aux données européennes, 1 fois toutes les 1000 à 1500 grossesses^{(39) (22)}⁽⁸⁾ se rapprochent aux données américaines 1,5 à 6 pour 1000 grossesses et inférieurs aux études anciennes asiatiques, 12 pour 1000 grossesses. Buckley rapporte une fréquence de 1 / 85 grossesses en Indonésie.

Nous constatons une variabilité de l'incidence des maladies trophoblastiques d'un continent à un autre, avec une incidence très faible dans les pays industrialisés.

6. 19 : Fréquence de la môle hydatiforme selon Buckley (117)

Pays	Fréquence de la môle hydatiforme
Indonésie	1/85
USA	1/1700
France	1/1000
Suède	1/1580

6.2-PRISE EN CHARGE DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES DANS LE CENTRE DE REFERENCE DE LA PLAINE DE MITIDJA

6.2.1-Diagnostic des môles hydatiformes dans le centre de référence de la plaine de Mitidja

C'est à l'occasion d'une grossesse débutante que le diagnostic de MHC ou de MHP est habituellement suspecté. la présentation clinique des môles hydatiformes à évoluée, et actuellement, le diagnostic de MH est généralement évoqué au premier trimestre de la grossesse grâce à l'échographie.

Dans notre série, le diagnostic des MH est essentiellement fait au cours du premier trimestre de la grossesse dans 70% des MHC ,94% des MHP avec une moyenne de 12 SA. D'ailleurs la série comparative de Soto et al est instructive à ce sujet (54). La proportion de patientes se présentant au premier trimestre de grossesse pour la

découverte d'une môle est passée de 30% sur la période de 1966-1972, à 47% entre 1965 et 1975 puis à 84% entre 1988 et 1993. On note dans notre étude que presque 30% des môles hydatiformes complète atteint malheureusement le deuxième trimestre et une patiente le troisième trimestre. Ce retard dans le diagnostic des MH est expliqué par le fait que ces patientes habitent dans des zones éparses. Nos résultats sont meilleurs par rapport aux études anciennes et aussi par rapport à une étude publié en 2014.

La présentation clinique comportait les métrorragies dans 19% ; des vomissements gravidiques chez 3% des patientes, la douleur abdominale chez 1% d'entre elles et la prééclampsie dans 1% sur une série de 279MH.

Une revue de littérature réalisée en 2008 par Mangili et al permet d'observer une fréquence réduite des différents symptômes de la môle et une augmentation des présentations asymptomatiques sur les périodes les plus récentes (118).

Dans la série ancienne de Soto-Wright et al (de 1965 à 1975) de 306 MH, des métrorragies étaient retrouvées dans 97 % des cas, une augmentation de la taille de l'utérus dans 51 % des cas, des vomissements gravidiques chez 26 % des patientes. Une prééclampsie était retrouvée dans 27 %.

Le même auteur à retrouve sur la période de 1988 à 1993, des métrorragies à 84%, augmentation de la taille de l'utérus dans 28 % des cas, des vomissements gravidiques chez 8 % des patientes. Une pré éclampsie était retrouvée dans 1 % sur une série de 74 MH (54).

La série de Mangili G et al de 311MH dans la période 1970 à 1982, la présentation clinique comportait des métrorragies dans 74 % des cas, une augmentation de la taille de l'utérus dans 51 % des cas, des vomissements gravidiques chez 34 % des patientes et des kystes ovariens fonctionnels chez 21 % d'entre elles. Une prééclampsie était retrouvée dans 3 % des cas⁽⁵⁴⁾. Le même auteur a retrouvé dans la période 1992 à 2004, des métrorragies dans 51 % des cas, une augmentation de la taille de l'utérus dans 29 % des cas, des vomissements gravidiques chez 26 % des patientes et des kystes ovariens fonctionnels chez 13 % d'entre elles. Une

prééclampsie était retrouvée dans seulement 1 % des cas sur une série de 189MH (118).

Sue yazakisun et son équipe à comparer la présentation clinique entre deux périodes, une période récente de 1994 à 2013 et une période ancienne de 1998 à 1993 des patientes du new England Trophoblastic Disease center. L'âge gestationnel est passé de 12SA à moins de 11SA et les saignements vaginaux de 84% dans la cohorte ancienne à 46% dans la cohorte récente (119). La précocité du diagnostic des MHC dans cette étude n'a pas influencer sur la réduction des TTG.

Le pourcentage des métrorragies est passé de 97% à 51% en 2004 dans la série de Mangilli et de 46% dans la cohorte récente de Sun Yazaki Sun de 2013. Dans notre série, nous somme à 19%.

On explique cette amélioration clinique par les moyens d'exploration disponibles, leur généralisation et aussi par la précocité d'utilisation des échographies endovaginales. La sensibilisation des gynécologues exerçant au privé et au niveau du CHU Blida sur l'intérêt de la prise en charge précoce de cette maladie, la disponibilité de notre centre à recevoir et à prendre en charge rapidement les patientes a permis d'intervenir bien avant l'apparition des saignements. Les principes du service sont de programmer ces patientes en début de semaine, d'ailleurs 70% des MHC et 80/85 MHP sont découverts au premier trimestre de la grossesse, Les signes cliniques classiques de la môle apparaissent souvent après le premier trimestre de la grossesse (95).

6. 20 : Caractéristiques cliniques de la présentation de la MH d'après Mangili et al. 2008

Auteurs	Période	Effectif	Métrorragies	Augmentation De la taille Utérine	Vomissements Gravidiques	Kystes Lutéiniques	Prééclampsie
Soto- Wright	1965- 1975	306	97%	51%	26%	NP	27%
Al 1995	1988- 1993	74	84%	28%	8%	9%	1%
Berkowi Tz Et Al 1985	1979- 1984	81	73%	4%	NP	0%	3%
Coukos et al 1999	1989- 1997	24	75%	54%	0%		0%
Gemer et al 2000	1988- 1998	41	58%	15%	2%		0%
Mangili et al 2008	1970- 1982 1992- 2004	311 189	74% 51%	51% 29%	34% 26%		3% 1%
Notre Série	2017-2019	279	19%		3%	2,5%	1%

25% des môles hydatiformes ont consulté à notre niveau, avec des explorations inutiles à savoir téléthorax, IRM pelvienne et scanner thoraco-abdominal. Kohorn rappelle ainsi ⁽¹²⁰⁾ qu'un médecin puisse voir seulement un très petit nombre de cas de maladie trophoblastique gestationnelle dans sa vie et qu'il ne doit pas se laisser tromper par un tableau clinique dramatique. Les explorations inutiles trouvées dans notre série sont justifiées essentiellement par la peur des gynécologues prescripteurs. L'IRM de la môle hydatiforme doit rester anecdotique : son seul intérêt serait de différencier une môle invasive d'une môle incomplètement évacuée en détectant l'abs ⁽¹²¹⁾_[108].

6.2.2-Lecture systématique par des anatomopathologistes

Les môles hydatiformes complètes et partielles se manifestent, le plus souvent, par un arrêt de développement de la grossesse ou un avortement spontané incomplet. Bien que souvent suggéré par l'échographie gynécologique, le diagnostic de certitude de MTG ne peut être posé que par l'analyse histologique d'un produit d'évacuation utérine. Préalablement à l'enregistrement d'un cas de MTG, une relecture centralisée des lames histologiques est systématiquement réalisée par un panel d'experts en anatomopathologie. Cette relecture est essentielle et justifiée par les difficultés d'interprétations histologiques responsables des fréquentes erreurs diagnostiques.

Les môles partielles tendent à être sous diagnostiquer par les anatomopathologistes ⁽⁹⁾. Si le nombre d'échantillons examinés est insuffisant (au moins cinq blocs de tissu placentaire si possible) l'hyperplasie focale peut être méconnu et ces môles peuvent être confondues avec un avortement hydropique non molaire ⁽⁹⁾. Inversement, nombre de véritables môles complètes sont qualifiées de môles partielles lorsque l'évacuation a lieu très tôt au moment où les caractéristiques des môles complètes ne sont pas présentes, c'est-à-dire lorsque la dégénérescence hydropique n'est encore que partiellement développée et que le stroma est encore vasculaire ⁽⁹⁾.

Le rôle de l'expert en anatomopathologie est d'utiliser parfois des techniques permettant de différencier les deux types de môle, complète et partielle. La cytofluorométrie permet de distinguer les môles complètes des môles partielles. La PCR et les microsatellites permettent à partir de tissus trophoblastiques fixés de certifier qu'une môle est complète en présence de globules rouges fœtaux évocateurs d'une môle partielle. L'analyse du polymorphisme de l'ADN permet de définir avec certitude la nature de la grossesse dont dérive la tumeur trophoblastique (122).

Dans notre série, 79% des môles hydatiformes complètes et 52% des MHP sont curetées au niveau du centre, les produits de conception sont envoyés au service anatomopathologie du CHU Frantz Fanon de BLIDA. 22% (44/194) MHC et 41/85 MHP (48%) consultent après le curetage. La difficulté diagnostique est observée pour les 41 MHP, la lecture histologique n'est pas réalisée par les anatomopathologistes de l'hôpital frantz-fanon, et par conséquent le diagnostic de MHP n'est pas certain. Toutefois la difficulté diagnostic est moindre pour les 21% de MHC, d'ailleurs Paradinas a démontré qu'un degré élevé de concordance était obtenu uniquement dans les cas diagnostiqués d'emblée comme môles hydatiformes complètes (95,8%). Lindholm et al ont reporté qu'échographie pelvienne et aspect macroscopique du placenta sont suffisant pour poser le diagnostic de 80% de MHC et de 30% de MHP⁽¹²³⁾⁽¹¹¹⁾

Les sept grossesses gémellaires associant MHC et fœtus allure normal avaient bénéficiaient d'une étude histologique au service anatomopathologie de Frantz Fanon.

6.2.3-Recours aux gestes invasifs et chirurgicaux

La prise en charge thérapeutique des MHC et des MHP fait appel, dans la très grande majorité des cas, à une évacuation utérine par aspiration et à la surveillance ultérieure du taux sérique d'hCG. Le curetage aspiratif est la méthode d'évacuation préférée pour les môles hydatiformes, quelle que soit la taille d'utérus (124).

Tidy et al confirme que chez 2886 femmes, l'aspiration-curetage des môles complètes est une méthode sûre et efficace Pour le Royal Collège of Obstetricians

and Gynaecologists (RCOG), la méthode de choix du traitement de la môle complète est l'aspiration-curetage ainsi que pour l'équipe de berkowitz (22) (79).

Dans notre série 97% des MHC ont bénéficié d'un curetage aspiratif quelle que soit la taille de l'utérus.

La série rétrospective de Boufettal évaluant sur une période de Dix années, la prise en charge de 254 MHC, 87,7% ont subi un curetage aspiratif (125) , une série rétrospective réalisé par S. Khabouze et al., de 105 maladies trophoblastiques gestationnelles colligées à la clinique universitaire de gynécologie obstétrique I, avec 72 cas de môle hydatiforme complète et 5cas de môle partielle, les 77 MH, 100% ont bénéficier d'un curetage aspiratif.

Nos résultats de notre série sont meilleurs par rapport à la série de Boufettal et se rapproche à la série de khabouze. Aucune patiente n'a subi une hystérotomie dans notre série. Une étude réalisée dans le centre de référence de Pécs en Hongrie entre 1964 et 1974 évaluant la prise en charge des MH et des TTG (126), 15/23MH ont subi une hystérotomie pour MHC dépassant 20SA. Les études anciennes étaient en faveur d'hystérotomie pour un âge gestationnel supérieur à 16SA avec un col fermé, l'hémorragie est censée être plus facilement contrôlée, et les risques de passage au stade de TTG étaient réduites par rapport au curetage, ces arguments sont appuyés par plusieurs auteurs à savoir Eastman en 1962, Jeffcoate (1962), Moir (1964). Curry et al et Tow et al ont montré que l'hystérotomie abdominale est une technique désuète qui doit être abandonnée en raison de sa plus grande morbidité, de la perte sanguine associée, de la fréquence élevée de TTG secondaire (33 à 36%) et de la fragilisation de l'utérus imposant une césarienne élective en cas de grossesse ultérieure, l'hystérotomie étant médiane (127).

On retrouve des hystérotomies dans certaines études anciennes. Parmi, 277 femmes, 1 patiente a subi une hystérotomie (1, 0,3%) dans la série de Schlaert, Dès 1988, Schlaert montre que l'aspiration est une méthode sûre et efficace pour l'évacuation des môles hydatiformes chez presque toutes les patientes avec un taux très faible de complications avant 18 SA (128).

Une étude prospective réalisée par le même auteur du 1er juillet 1969 au 30 juin 1985, 381 patientes étaient reçues pour prise en charge primaire de la môle hydatiforme à Los Angeles County-University of Southern California Medical Center Women's Hospital. Trois cent cinquante-huit de ces femmes avaient des dossiers complets disponibles pour analyse. Parmi celles-ci, 277 femmes (72,7%) ont subi un curetage par aspiration, hystérectomie d'hémostase (12, 3,1%), prostaglandines (10, 2,6%) et hystérotomie (1, 0,3%) ont été utilisés moins fréquemment. Une étude rétrospective réalisée par l'équipe de ZekaiTahirBurak entre 1989 et 1995 (129) évaluant le traitement et le suivi de 310 MH. Le curetage aspiratif était le traitement de première intention et réalisé à toutes les patientes 100%.

Une étude rétrospective réalisée par l'équipe de Nimisha Agrawal⁽¹³⁰⁾ entre 2008 et 2012 évaluant le traitement et le suivi de 204 MH. Le curetage aspiratif était à 89,9%. Igwegbe⁻⁽¹³¹⁾ a déterminé rétrospectivement sur une période de 10 ans, la prise en charge des MH dans un hôpital au sud est de Niger. Le curetage aspiratif était à 93,5% et à 6,5(2/31) pour l'hystérectomie d'hémostase.

L Z Jiao, a exploré la signification clinique de la surveillance centralisée de la môle hydatiforme, de février 2013 à février 2017 (132), toutes les môles hydatiformes, ont subi un curetage par aspiration et ont été confirmés par histopathologie à l'hôpital de soins de santé maternelle et infantile de Dalian en Chine.

Nos résultats sont meilleurs par rapport à la série de Boufettal, de Nagrawal et de Igwegbe, se rapproche à la série de Khabouze et quand même inférieur à la série chinoise de L.Z. Jiao.

On note aussi dans notre série que 83/85 (98%) môles hydatiformes partielles ont bénéficié d'un curetage aspiratif, et 2/85 d'un déclenchement par du misoprostol, ils s'agissaient de môle hydatiforme partielle évoluée (19 et 20 SA).

Pour Flam et al, l'utilisation des prostaglandines avant aspiration n'augmente pas le risque de TTG secondaire (133) alors que pour Tidy et al, l'évacuation médicale de la MH est associée à un risque plus important (RR = 1,7) de TTG.

Les méthodes médicales seules sont associées à un taux élevé d'évacuations incomplètes et ne doivent pas être utilisées pour le traitement des MH (124).la RCOG préconise cependant l'utilisation de la méthode médicamenteuse en première intention dans les MHP, lorsque la taille du fœtus rend impossible l'évacuation par aspiration. Bouffetal a évalué la prise en charge des MHP sur une période de 11ans, 24 cas ont été colligé, 83,3 % ont bénéficié d'un curetage aspiratif (24). Nos résultats sont meilleurs par rapport à la série de Bouffetal.

Les évacuations utérines itératives doivent donc être limitées. Une deuxième aspiration éventuellement être réalisée en cas de rétention utérine documentée par échographie vaginale (134). Dans notre série 16% de MHC ont subi un deuxième curetage ,26% dans la série de S. Khabouze et 2% de trois curetages. Garner et al., 2005 (135); Schenker, 1996 (136); van Trommel et al., 2005a (73); ont démontré que la multiplication des curetages augmente le risque de synéchies.

6. 21 : Répartition des curetages aspiratifs des MHC (nb et %) selon les séries

Séries : curetages aspiratifs	Nombre (%)	Total
Tidy et al (1990-1996)	1971 (72,1)	2732
Schlaert et al (1969-1985)	277 (77,4)	358
Zekai Tahir Burak (1989- 1994)	310 (100)	310
Bouffetal (2000 – 2009)	254 (100)	254
<u>Agrawal</u> (2008 – 2012)	183 (89,9)	204
<u>Igwegbe</u> (2001-2010)	29 (93,5)	31
<u>L Z Jiao</u> (2013 – 2017)	407 (100)	407
Notre série	182 (97)	194

6. 22 : Répartition des hystérectomies d'hémostase des MHC (nb et %) selon les séries

Séries : d'hémostase	Hystérectomie	Nombre (%)	Total
Tidy et al (1990-1996)		NP	2732
Schlaert et al (1969-1985)		12(3,4%)	358
ZekaiTahirBurak (1989- 1994)		0	310
Boufettal(2000 – 2009)		0	254
<u>Agrawal</u> (2008 – 2012)		0	204
<u>Igwegbe</u> (2001-2010)		2(6,5%)	31
<u>L Z Jiao</u> (2013 – 2017)		0	407
Notre série		2 (1,03%)	194

Le recours à l'hystérectomie dans la prise en charge initiale d'une môle hydatiforme est une option validée. Elle ne s'envisage que si les conditions suivantes sont rencontrées : absence de désir de fertilité et âge > 40 ans. Cependant, ce geste ne prévient pas l'apparition de métastases et ne dispense donc pas du suivi du dosage d'HCG (16) (114) (22).

Dans notre série nous avons réalisé 3/194 CAD 2% d'hystérectomie première pour môle hydatiforme complète, nous étions obligés aussi à réaliser 2 hystérectomies d'hémostase, 1% des MHC, ces cinq patientes ne sont pas passées au stade de TTG. On retrouve dans des études anciennes qu'hystérectomie première pour môle hydatiforme diminue le risque de passage de TTG (137) (138).

Bahar publie une étude chez 34 patientes âgées de plus de 35 ans présentant une MHC. Dix d'entre elles ont eu une hystérectomie totale. Ce groupe a été comparé aux 24 femmes ayant eu une aspiration-curetage. Bahar a observé un taux de TTG de 10% après hystérectomie contre 33% après aspiration-curetage. La différence n'est pas statistiquement significative, probablement en raison du faible effectif (138).

Giorgione publie à son tour une étude plus récente de 12/76 patientes de plus de 40 ans entre 1994 et 2015 ayant subi une hystérectomie première pour MHC ou môle invasive. 7/12 ont développé une TTG après hystérectomie et 5 patientes ont obtenu une rémission complète de la maladie ⁽¹³⁹⁾. Cette étude a conclu qu'hystérectomie primaire après 40 ans chez les femmes atteintes de MH ne réduit pas l'incidence des TTG.

La valeur de l'hystérectomie totale pour les patientes atteintes de môle hydatiforme ayant au moins 40 ans reste très controversée. Étant donné que la pratique d'hystérectomie est appliquée à échelle mondiale depuis des décennies, une revue de littérature avec méta-analyse a été publiée, six bases de données électroniques, dont quatre bases de données anglaises et une base de données chinoise, ont été analysées depuis le début de chaque base jusqu'au 6 octobre 2017.

Trois études (140) (141) (142) ont montré que l'hystérectomie avait de meilleures performances dans la prévention du GTN post-molaire, tandis que trois études (143) (144) (139) ont montré le contraire. Les résultats de ces six études étaient que l'hystérectomie totale avait un avantage significatif dans la prévention des tumeurs trophoblastiques gestationnelles post molaire par rapport à évacuation utérine avec un OR de 0,19 (145). Le risque résiduel de TTG après hystérectomie, compris entre 3,5 et 10% justifie la surveillance post-chirurgicale de la décroissance du taux d'HCG après hystérectomie. L'annexectomie de principe ne devrait pas être associée à l'hystérectomie compte tenu de la rareté des métastases annexielles (146).

L'hystérectomie d'hémostase peut être nécessaire du fait des complications hémorragiques de la MH ⁽¹³⁸⁾ dans la série de Khabouze, une hystérectomie d'hémostase a été observée, 1/77 MH, suite à une perforation entraînant un état de choc. Cette perforation s'est produite après un curetage aspiratif. Etude rétrospective réalisé par Boufettal et son équipe, sur 254 MHC, aucune hystérectomie première, ni d'hémostase n'a été subite. La série ancienne de Schlaert ⁽¹⁴⁷⁾ L'étude de dans la période comprise entre 2013 à 2017, aucune hystérectomie d'hémostase n'a été observer sur une série de 407 MH ⁽¹⁴⁸⁾. Jiao, dans la période comprise entre 2013 à 2017, aucune hystérectomie d'hémostase n'a été observer sur une série de 407 MH ⁽¹⁴⁸⁾.

Notre série, nous avons 2 hystérectomies d'hémostase pour 279 MH. Le principe actuel des centres de référence est d'être le plus conservateur possible. Malgré le souci de préserver la fertilité chez ces femmes jeunes de moins de 40 ans, nous étions dans l'obligation d'enlever ces deux utérus, faut-t-il pas penser à mettre ces patientes sous chimiothérapie avant même la perturbation de la cinétique des BHCG.

L'embolisation chez ces patientes pourrait arrêter ces saignements, mais cette radiologie interventionnelle, ainsi que le plateau technique n'est pas encore disponible.

Récemment l'embolisation artérielle sélective (RAS) a prouvé être une procédure alternative sûre et très efficace pour gérer les hémorragies massives ⁽¹⁴⁹⁾ ⁽¹⁵⁰⁾l'hystérectomie pourrait réduire considérablement la charge tumorale trophoblastique et le nombre de cycles de chimiothérapie, réduisant ainsi leur toxicité ⁽⁹⁰⁾

6.2.4- Surveillance post-molaire

La surveillance post-molaire est basée sur un marqueur sérique hautement spécifique, celui de l'hCG total. Les contrôles sont réalisés de manière hebdomadaire jusqu'à négativation confirmée, suivie de six taux mensuels pour la môle partielle et pendant une période d'une année pour la môle complète dans notre série. Les patientes avec des môles partielles peuvent être particulièrement adaptées pour une surveillance plus courte de la gonadotrophine en raison de leur faible risque de persistance ⁽¹⁵¹⁾. Lavie et al ⁽¹⁵²⁾ ont examiné rétrospectivement le suivi clinique de 163 patientes avec des môles partielles et ont conclu qu'un seul niveau d'HCG indétectable après évacuation constituait un suivi suffisant pour assurer la rémission des patientes avec des môles partielles. Schmitt et al ⁽¹⁵³⁾ dans une étude de cohorte prospective portant sur 2008 patientes inscrites au centre des maladies trophoblastiques français a montré que le risque de TTG post molaire après normalisation des HCG était de 0,34% après une môle complète, de 0% après une môle partielle et de 0,36% après grossesse multiple avec môle coexistant. Sur cette base, l'équipe française s'accordent sur le fait qu'après normalisation de l'HCG, la surveillance de la môle partielle peut être arrêtée en toute sécurité, alors qu'elle devrait être poursuivie pour une môle complète et une grossesse multiple avec môle coexistent. Devant ces données, nous allons adopter, au niveau du CMT de la plaine de Mitidja ce rythme de surveillance.

Felmate et al a évalué le suivi des môles hydatiformes en 2003, il a noté que les recommandations de suivi optimal, a priori simple, ne sont pourtant pas respectées dans plus d'un tiers des cas, environ 5 % de ces patientes ne réalisent pas de prise de sang jusqu'à la négativation de l'HCG, et plus de 30 % ne terminent pas leur période de suivi post négativation, soit parce qu'elles sont perdues de vue,

soit parce qu'elles entament une nouvelle grossesse avant la fin de la période de surveillance (154) (155). Le suivi dans la série de Felmate est complet dans 63% (127).

Dans notre série, nous avons 4% de perdu de vue et 82% de môles hydatiformes bien suivies, nos résultats sont meilleurs et ceci grâce à la sensibilisation de nos patientes ; la sensibilisation était aussi assurée par les patientes eux même par échange des numéros de téléphone et par conséquent les liens ont été tissé entre eux. Les perdus de vue dans notre série sont expliqués par le fait que les numéros de téléphone retrouvés dans les dossiers sont faux pour certains, ou bien c'est le numéro du mari, avec deux cas de divorce. Le taux de suivi est meilleur dans la série de L Z Jiao 97,5% (397/407).

Nous obtenons dans notre série, 76,80 % (149/194) des MHC ont évolué favorablement après l'évacuation molaire, Notre résultat rejoint la littérature qui rapporte une évolution favorable dans 54 à 90 % des MHC (156) (80) (157). Selon la plupart des auteurs, l'évolution vers une tumeur trophoblastique gestationnelle se fait dans 10 à 20 % des cas de môle hydatiforme complète (157) (13) (158) (159) (160) (161). Ceci justifie une surveillance systématique et régulière de toutes les môles. Cependant des études plus anciennes montrent que l'incidence de la tumeur trophoblastique après la môle complète a été rapportée de 8% à 29% (103) (127) (162), cette variation marquée de l'incidence rapportée de la tumeur post molaire résulte de la différence dans les critères de diagnostic. Bagshawe a rapporté que sur la base du suivi de plus de 7000 patientes, 7,9% seulement des patientes présentant une grossesse molaire avaient besoin d'une chimiothérapie à l'hôpital de Charing Cross (163).

Les critères de diagnostic de la tumeur post molaire étaient les suivants :

- HCG sup 20000UI/L plus de quatre semaines après l'évacuation ;
- Augmentation progressive des valeurs HCG avec un minimum de trois valeurs croissantes sur deux à trois semaines ;

- Métastases du cerveau, du foie, aux reins, tractus gastrointestinal ou aux poumons (plus de 2cm de diamètre ou au moins trois)
- Niveau d’HCG persistant quatre à six mois après évacuation

En utilisant des critères similaires, Fasoli et al. d’Italie et Franke et al de la Hollande a rapporté que 9% et 10% des patientes avaient respectivement développé une tumeur post molaire (164). Aux Etats Unis, l’incidence des tumeurs trophoblastiques est rapportée de 18 à 29%.

6. 23 : Evolution vers les TTG secondaire à des MHC à travers les séries Américaines Anciennes

Auteur	Nombre de patiente	TTG (%)
Goldstein et Berkowitz (165)	858	18,7
Lurain et al (166)	738	19,3
Curry et al (127)	347	20,1
Morrow et al (167)	121	26,4
Kohorn (168)	127	29 ,1
Notre série	194	18,50

Aux Etats Unis, l’utilisation de critères de diagnostic moins rigoureux pour les TTG était en partie motivée par la crainte que certaines patientes ne soient perdues de vue. Schlaerth et al ont rapporté que 19 patientes sur 19(99%) avec grossesse molaire avaient été perdues de vue à université de California du sud [¹⁷⁴], de même, Kim et al que 36 (27%) des 133 patientes présentant une môle complète avaient été perdues de vue en Corée (175).

Massad et al ^[176] ont rapporté que parmi 40 patientes avec grossesses molaire 5(13%) avaient été perdues de vue avant la rémission et 16 (40%) avant 6 mois de suivi.

La série rétrospective de Boufettal et al. Évaluant 254 cas de MHC, 93,7 évoluaient favorablement et 6,7% ont présenté une évolution persistante des taux de β hCG et témoignant du développement d'une tumeur trophoblastique gestationnelle ^[177].

Tableau 24 : évolution vers les TTG secondaire à des MHC à travers les séries les plus récentes

Séries	Nombres de patientes	TTG%
Zekai-TahirBurak	310	14,7
Agrawal (2008 – 2012)	204	5,9
Sue YazakiSun(1994-2013)	186	17,7
LZJiao(2013-2017)	397	8,1
Notre Série	194	18,5

Au fur et à mesure que d'avantage de données ont été enregistrées, il est devenu évident que le risque de développer une TTG après une môle partielle est sensiblement plus bas. Le Tableau résume les données de onze études.

6. 25 : Evolution vers la TTG secondaire à des MHP à travers les séries

Séries	Nombres de patientes	TTG (nb)
Vassilakos et al (169)	56	0
Czernobilsky (170)	25	1
Szulman and Surti (171)	49	2
Wong and Ma (172)	35	4
Bolis et al (173)	86	2
Seckl et al (174)	3000	15
Felmate et al (175)	390	22
Goto et al (176)	349	10
Hancock et al (177)	3189	14
Wieslma et al (178)	344	6
Sue Yazaki Sun (179)	169	7
Notre série	85	2

Dans la série de Wielsma et al 6(1,7%) des 344 patientes présentant une môle partielle ont développé une TTG (178), la série de Hancock et al 14 (0,4%) des 3189 patientes avec môles partielles ont développé une TTG (177), la série de Bolis et al.

se rapproche à notre série sur 86MHP, 2 TTG (2,3%)⁽¹⁷³⁾.

Une série américaine récente de Sue Yazaki Sun a analysé l'évolution des MH (179), le développement au stade de TTG était de 17.7% (33/186) des MHC et 4.1% (7/169) des MP.

Dans notre série 18% des MHC évoluent au stade de TTG, ce pourcentage est le même que la série américaine récente publié par Sue Yazaki et 2% MHP évoluent au stade de TTG dans notre série, ce pourcentage est inférieur à la même série.

Dans la publication de Xue et al. 2004⁽¹⁸⁰⁾ étudiant l'expression de différents gènes sur une série de 54 môles, on peut remarquer que 15 d'entre elles, soit près de 28 % sont devenues néoplasiques. Ces auteurs avaient par ailleurs proposé que l'hyper méthylation simultanée des gènes eCad et P16, chez les môles puissent être des marqueurs prédictifs de cette évolution.

Quelques auteurs ont incriminé des facteurs biologiques, morphologiques, et cytologiques dans l'évolution maligne de la môle hydatiforme. Balaram et al⁽¹⁵⁷⁾ rapportent qu'un taux de β hCG supérieur à 300mUI/mL quatre semaines après l'évacuation molaire et la présence d'atypies cytologiques sont pourvoyeurs d'une évolution défavorable de la MH. Niemann et al⁽¹³⁾ notent que la présence d'hyperplasie trophoblastique avec un œdème villositaire que ce soit dans un produit d'avortement ou d'évacuation molaire ainsi que la présence de diploïdie à l'étude cytologique sont impliquées dans le développement d'une tumeur trophoblastique gestationnelle.

Il semble que l'évolution en TTG soit plus fréquente après une grossesse multiple 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 (181) (182). En 2000, Matsui observait un risque global de survenue d'une TTG de 30,6% sur une série de 72 patientes (182) .

Massardier et al ont rapporté l'expérience du centre de référence français des maladies trophoblastiques sur l'évolution de grossesse gémellaire, môle complète avec fœtus vivant, 3/14(21%) femmes avaient accouché d'un enfant en bonne santé et 7/14(50%) avaient nécessité une chimiothérapie c'est à dire passage au stade de TTG (183) .

Le rapport le plus récent et le plus important concernant les grossesses gémellaires avec môle complète et co-jumeau normal provient de Charing Cross et Weston Park, entre 1998 et 2011, 90 patientes ont été prise en charge, parmi les 51 patientes ayant décidé de poursuivre leur grossesse, 29(57%) ont accouché d'un enfant vivant à un âge médian de 34 SA, une TTG s'est développée lors de 24 grossesses sur 90 (26,7%) et il n'y'a pas eu de décès maternel (184). Fishman et al. ont rapporté les résultats chez 7 femmes présentant une môle hydatiforme complète et fœtus normal coexistant traitées au centre des maladies trophoblastiques John I Brewer, en raison de saignements vaginaux ou de complication médicale, quatre patientes ont nécessité une évacuation utérine avant 20SA, une hystérotomie d'urgence en raison d'une hémorragie à 24 SA et deux femmes ont donné naissance à des nouveau née normaux et viable de 26SA et 34SA (185)^[191]. Quatre des sept femmes ont nécessité une chimiothérapie pour le traitement des TTG non métastatique.

6.26: Evolution vers la TTG secondaire à des GG (MHC et Fœtus normal) à travers les séries les plus importantes

Références Auteurs *	Nombres de grossesses	TTG secondaires
Steller 1994	22	12 (55%)
Hancock 1998	17	2 (13%)
Fishman 1998	7	4 (57%)
Matsui 2000	72	22 (31%)
Sebire2002	77	15 (20%)
Masscadier2009	14	7(50%)
Niemann2013	90	24(26,7)
Notre série	7	-

Aucune des 7 grossesses gémellaires associant MHC et fœtus vivant n'est passée au stade de TTG dans notre série, 1/7 à évoluée jusqu'à 32 SA avec naissance d'un fœtus vivant bien portant. Malgré les épisodes de saignement chez ces patientes aucune n'a subi une hystérectomie.

6.2.5-Diagnostic des TTG selon les critères diagnostiques de la FIGO

Le diagnostic des TTG selon les critères diagnostiques de la FIGO est fait selon deux circonstances d'abord en présence d'une analyse histologique décrivant un choriocarcinome ^[190], et aussi par l'évolution anormale du taux d'hCG des TTG post molaire. Dans notre étude, le diagnostic de tumeur trophoblastique était certifié, avant traitement dans 100% des cas. Ce diagnostic reposait dans 98% des cas sur évolution anormale des HCG après évacuation de la grossesse molaire seulement 2% des diagnostics de tumeur trophoblastique (n=1) était histologique, c'est à dire fondé sur un résultat anatomopathologique de choriocarcinome. Nous avons comparé nos résultats avec la série de Golfier et al de 167 TTG (80), le diagnostic histologique de choriocarcinome était de 7,5%.

6. 27 : Répartition des tumeurs en fonction des critères diagnostiques de la FIGO

Critères de la FIGO	Augmentation sur trois dosages	Stagnation sur quatre dosages	HCG positifs six mois après évacuation	Histologie du Choriocarcinome	Totale
Golfier et al (159)	60(58%)	30(28,5%)	6(6%)	8(7,5%)	104
Notre étude	47 (85%)	1(2%)	6(11%)	1 (2%)	55

Dans la même étude française descriptive rétrospective, golfier et al évalue 167 TTG, 79% des tumeurs trophoblastiques ont été consécutives à une grossesse molaire et 11 % secondaires à des avortements (fausse couche spontanée et interruptions de grossesse volontaire ou médicale) et 8,5% secondaire à des accouchements normaux, 1% après GEU (80).

On remarque que le pourcentage de 8% pour les grossesses non molaïres dans notre série est inférieur aux grossesses non molaïres d'étude française c'est probablement dû au fait que certaines TTG sur grossesses non molaïres passe encore inaperçue chez nous vu qu'il s'agit d'une entité très rare et peu connue encore.

6. 28 : Grossesses causales de TTG selon la littérature

Région	ATCD de mole hydatiforme	ATCD de d'avortement	ATCD d'accouchement à terme	ATCD de GEU	Grossesse Causale Inconnue
France 167TTG (80)	79%	11%	8.5%	1%	0.5%
Norvège 141TTG (186)	75%	14%	17%	-	-
Fès 62 TTG (187)	95%	4.84%	0%	0%	-
Marakech 45TTG (188)	69.7%	12%	16%	2.3%	0%
Notre série 60TTG	92%	2%	4%	2%	-

6.2.6-Bilan d'extension en cas de tumeur trophoblastique gestationnelle

Le bilan d'extension en cas de tumeur trophoblastique comprend une échographie pelvienne avec doppler couleur, une IRM pelvienne, un scanner thoraco-abdominal, une radiologie thoracique en cas de nodule pulmonaire, ainsi qu'une IRM cérébrale ⁽⁶⁰⁾ . Une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne, peut être considéré comme facultative (189). L'utilisation en routine du scanner thoracique dans le bilan d'extension des tumeurs trophoblastiques contribue au diagnostic abusif de la maladie métastatique. Il est possible que les micrométastases retrouvées au scanner ne soient pas de la tumeur trophoblastique viable. L'embolisation de cellules trophoblastiques a été décrite comme un événement physiologique, parfois même au cours de grossesses normales (190) .

Au terme du bilan d'extension, on retrouve dans notre série 92% de TTG à bas risque (Score FIGO inférieur ou égale à 6) et 8% de TTG à haut risque (Score FIGO supérieur ou égale à 7) et aucune tumeur du site d'implantation ou le score de la FIGO n'est pas applicable.

Nous avons comparé dans le tableau suivant, la répartition des tumeurs en fonction du score FIGO, nous avons dans notre série 8% de TTG à haut risque par rapport à 19% dans la série de Golfier. La série de Golfier et al (80) a été enregistré de façon rétrospective. L'enregistrement des cas de maladie gestationnelle dans le centre de Lyon est basé sur la déclaration volontaire et spontanée par le gynécologue en charge de la patiente, le contacte a donc pu s'établir à tous les stades d'évolution de la maladie gestationnelle.

La base de données électronique du Trophoblastic Disease Center du Charing Cross Hospital de Londres (191) a été examinée par Sita-Lumsden pour tous les cas de TTG consécutifs à des grossesses molaires traitées entre 2000 et 2009.

Les résultats du score pronostique FIGO montrent 579 (94%) des 618 patientes à faible risque (score FIGO de 0 à 6) et seulement 39 (6%) patientes de la population étudiée sont à haut risque.

Entre janvier 2003 et décembre 2012, 813 tumeurs trophoblastiques gestationnelles ont été identifiés au Trophoblastic Disease Center de Londres ⁽¹⁹²⁾ par l'équipe de Eysbouts et notés à l'aide de la FIGO 2000, 725 étaient à faible risque et 88 étaient à haut risque par la notation FIGO 2000.

La série de Sushruta Shrivastava (193) a évalué de façon rétrospective 28TTG, dont un perdu de vue sur une période de 6 ans, entre décembre 2009 et janvier 2014 à institut de cancer du sud d'Asie, 8 patientes à bas risque, et 19 patientes à haut risque.

La série de Haifarachdi (194) a été évaluée rétrospectivement ,109 TTG, entre 1 janvier 1981 au 31 Décembre 2012. 56TTG à bas risque et 21 TTG à haut risque selon le score FIGO, 32TTG non évalués.

Une étude récente réalisée par l'équipe chinoise de L Z Jiao ⁽¹⁴⁸⁾, sur un total de 407 môles hydatiformes enregistré avec confirmation d'histologique. L'incidence de néoplasie post-môle était de 8,1% (32/397). Trente-deux patientes atteintes de néoplasie post-molaire étaient tous à faible risque de score de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) (0-6).

Mis à part la série chinoise qui reste quand même presque parfaite aucune TTG à haut risque, nos résultats se rapprochent à la série anglaise examinée par Sita-Lumsden et meilleurs par rapport aux autres séries.

6. 29: Répartition des tumeurs en fonction du score de la FIGO

Critères de la FIGO	Tumeur à bas risque	Tumeur à haut risque	Tumeur du site d'implantation	Totale
Golfier	145(86%)	19(19%)	3	167
<u>Eysbouts</u>	725 (89%)	88 (11%)		813
<u>SushrutaShrivastava</u>	8(30%)	19(70%)		27
Haifarachdi	56(73%)	21(27%)		77
Sita-Lumsden	579 (94%)	39 (6%)		618
<u>L Z Jiao</u>	32(100%)	0%		32
Notre étude	55(92%)	5(8%)		60

6.2.7-Adéquation des traitements des TTG au score de la FIGO

Depuis le développement de la chimiothérapie dans la prise en charge des tumeurs trophoblastiques, le taux de guérison n'a cessé d'augmenter, le taux de guérison est de 100% pour les TTG à bas risque ^[177]. Et de 80% pour les patientes recevant EMACO ^[201].

Le méthotrexate en monochimiothérapie constitue la référence des traitements de première ligne des formes à bas risque avec un score FIGO inférieur ou égale à 6 (69; 81) (195).

Il n'existe aucun essai randomisé qui compare les autres chimiothérapies à ce dernier, mais le taux d'activités associées à une faible toxicité justifie clairement que le méthotrexate demeure le traitement de première intention ^[157], l'administration du méthotrexate se fait, dans notre centre, selon le protocole du Charing Cross Hospital (régime modifié de Bagshawe) : 1mg/kg à j1, j3, j5 et j7 en alternance avec acide folinique répété tous les 14 jours et ce jusqu'à normalisation des HCG en rajoutant deux cures de consolidation.

Nous retrouvons dans notre série aucune polychimiothérapie en traitement de première ligne des tumeurs à bas risque, dans la série de Golfier évaluant la prise en charge de 167 TTG, il a été retrouvé 8,3% de polychimiothérapie en traitement de première ligne des tumeurs à bas risque. D'ailleurs certains décès de patientes sont imputables non pas à l'évolution de la TTG elle-même, mais à la toxicité directe de la chimiothérapie. Pour Lurain, 11% des décès de TTG seraient dus à cette toxicité responsable, entre autres, d'accidents septiques et hémorragiques (196). Le risque toxique et leucémogène de la polychimiothérapie confronté au taux de guérison du méthotrexate de 75% doit résolument freiner à tout prix l'utilisation d'une polychimiothérapie en première intention dans les tumeurs à bas risque. Kohorn rappelle ainsi qu'un médecin peut voir seulement un très petit nombre de cas de maladie trophoblastique gestationnelle dans sa vie et qui il ne doit pas se laisser tromper par un tableau clinique dramatique. Il ne doit en aucun cas avoir une réponse émotionnelle plutôt qu'objective à une situation clinique paraissant potentiellement mortelle; de plus, la chimiothérapie (mono ou polychimio) doit être instaurée en fonction du seul score FIGO. L'histologie de choriocarcinome ne doit, en aucun cas, sur ce seul argument, favoriser la mise en route d'une polychimiothérapie.

Dans notre série, sept TTG à bas risque ont subi une hystérectomie inter annexielle isolée, toutes étaient de bonnes indications portées avec le consentement de la patiente chez des femmes de plus de 45ans atteintes de TTG localisées à l'utérus, quatre de ces patientes ont eu une décroissance spontanée des HCG, et trois autres

ont nécessité une chimiothérapie. Nous avons noté que l'hystérectomie chez ces 4 patientes a permis de réduire le nombre de cure, 4 cures après l'hystérectomie a permis la négativation des BHCG

Les résultats du Royaume –Unis suggèrent que la prise en charge chirurgicale n'a aucune valeur lorsque les concentrations de BHCG sont supérieures 5000UI/L, puisque plus de 50% de ces patientes auront besoin de chimiothérapie (197). Il a pu être spécifié que l'hystérectomie ne dispensait pas de la chimiothérapie dans les TTG localisées en raison du risque de métastases occultes (137). Les cas de môle invasive peuvent certainement faire exception à cette règle. Une étude menée par Massardier évaluant la normalisation des hCG des TTG à bas risque après hystérectomie initiale, enregistrées par le Centre français des maladies trophoblastiques de Lyon, France, entre 1999 et 2013, Sur les 54 patientes incluses, 43 (80 %) ont été guéries définitivement par une hystérectomie. L'hystérectomie est une option thérapeutique pour les patientes présentant une TTG à bas risque, le risque d'échec de la prise en charge est de 20% dans la série de Massardier et al (198). En cas de traitement médical d'une TTG à bas risque par le protocole méthotrexate sur huit jours préconisés dans le même centre français, le risque d'échec est de 22,5% (199), le risque d'échec après hystérectomie première pour TTG est de 20%, et risque d'échec pour le protocole méthotrexate est de 22,5%.

Il est reconnu que les tumeurs trophoblastiques à haut risque nécessitent la mise en place d'une polychimiothérapie (115). Dans notre série 2/5 des tumeurs à haut risque ont été traitées par une polychimiothérapie. Il s'agissait d'un protocole EMACO dans les deux cas.

Dans notre série 95 % des tumeurs trophoblastiques (57/60) sont traitées conformément aux critères diagnostique de la FIGO. Ce taux est élevé par rapport à une étude française évaluant la prise en charge des TTG enregistrées au centre de référence de Lyon de 1999 à 2005 qui retrouve 91,5% de TTG traitées conformément aux critères FIGO (80). Le pourcentage d'adéquation à la chimiothérapie dans notre étude est supérieur de façon significative à l'étude française (P inf 0,001) Cette différence est expliquée par le fait que 39/60 CAD 65% des TTG étaient pris en charge initialement au niveau du centre par la même

équipe à savoir la candidate et une équipe de résidentes depuis le stade de môle jusqu'au stade de TTG.

5% (3/60) des TTG ont été traité de façon inadéquate dans notre série, ces patientes n'ont pas été prises en charge initialement dans notre centre. Elles ont été sous-traitées par la mono chimiothérapie ce qui a retardé la mise en place d'un traitement adéquat CAD une poly chimiothérapie. En 1987, Lurain expliquait (200) que les facteurs responsables des échecs de traitement sont le manque de thérapeutique initiale agressive appropriée. De 1962 à 1985, 28 femmes du centre des maladies trophoblastiques John Brewer, sont décédées d'une tumeur trophoblastique à haut risque qui étaient initialement traités par poly chimiothérapie avaient un taux de survie de 63 contre 30% pour celles traité par méthotrexate. Ces résultats confirment que le méthotrexate ne doit plus être utilisé dans le traitement des tumeurs trophoblastiques à haut risque.

Une patiente de 32 ans a subi une hystérectomie pour môle hydatiforme complète hémorragique dans notre série, l'étude anatomopathologique de la pièce était revenue en faveur d'une môle invasive ; elle nous a été confié par la suite pour surveillance en tant que tumeur trophoblastique gestationnelle. Certaines équipes font encore la confusion concernant les môles invasives et elles sont prises en charge comme TTG.

D'après Vuang et (82) seulement 8% des môles invasives sont des tumeurs trophoblastiques ; dans la classification histologique des tumeurs de OMS, les môles invasives, mêmes métastatiques au niveau vaginal ou pulmonaires, sont classées avec les môles et non pas avec les tumeurs trophoblastiques (201).

Lurain JR (202) et Altieri ⁽⁸⁾ expliquent d'ailleurs que les môles invasives, contrairement au choriocarcinome, évoluent habituellement vers la régression spontanée. Le diagnostic histologique de môle invasive n'est donc pas synonyme de tumeur maligne et ne justifie pas un traitement immédiat quand la décroissance des BHCG est conforme. Seulement, la surveillance des HCG et la confrontation de leur évolution aux critères diagnostiques de la FIGO permettent le diagnostic de tumeur trophoblastique et justifient un traitement. Lorsque le diagnostic de tumeur trophoblastique est posé, l'équipe pluridisciplinaire opte, après concertation des

différents experts et en fonction du stade et du score FIGO établis lors du bilan, soit pour une monochimiothérapie en cas de tumeur à bas risque, soit pour une poly-chimiothérapie en cas de tumeur à haut risque ⁽¹²⁷⁾.

Deux tumeurs trophoblastiques à bas risque (2/55) ont négativé spontanément leur HCG sans recevoir de traitement dans notre série, le score FIGO était à 2 ; avec un BHCG initial inférieur à 35000, et délai de survenue inférieur à un mois et à 4 mois depuis la dernière évacuation et absence de métastase. La série de Golfier ⁽⁸⁰⁾ , 4 abstentions pour 144 TTG à bas risque avec un score de 1 à 5.

Les TTG seraient la seule entité tumorale pouvant présenter une régression spontanée, rare notamment. Cette régression est estimée selon Cole (203) à 1/60 000-1/100 000. Plusieurs mécanismes ont été décrits pour expliquer cette régression spontanée allant de la stimulation du processus immunitaire, l'influence endocrinienne, l'élimination des carcinogènes, l'inhibition de l'angiogenèse, jusqu'à l'apoptose et les mécanismes épigénétique ^{(204) (205)}.

Sechl et al ⁽¹⁾, rapportaient en 2010 leur expérience au Charing Cross Hospital de Londres suggérant qu'une TTG pourrait régresser spontanément si les critères suivants étaient retrouvés. Un taux initial de BHCG inférieur 20000 U/L, un délai de survenue inférieur à un mois depuis la dernière évacuation. L'existence de métastases pulmonaires ou vaginales n'excédant pas une taille de 2cm (les petites lésions pouvant régresser spontanément. Aussi, affirment-ils qu'une chimiothérapie soit indiquée pour aider au tarissement des métrorragies nécessitant des transfusions malgré des taux de BHCG décroissants. Une étude récente réalisée par Kaoru Niimi en 2017 (206), adoptée par la Japan Society of Obstetrics and Gynecology, confirme les données rapportées par Sechl et insiste sur l'importance de bien évaluer la cinétique des BHCG, en vue de dépister une décroissance lente, avant d'entreprendre un traitement agressif. L'intervention du centre vise à éviter des traitements inadéquats ou prématurés qui peuvent être dommageables pour la patiente. 95 % des tumeurs trophoblastiques (57/60) ont été traitées conformément aux critères diagnostic de la FIGO dans notre série.

6.2.8-Surveillance des tumeurs trophoblastiques gestationnelles après traitement

En cas de tumeurs trophoblastiques, un dosage d'hCG est réalisé de manière hebdomadaire pendant la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes, ensuite, tous les 15 jours pendant 8 semaines. Un dosage mensuel est effectué jusqu'à 12 mois en cas de tumeur à bas risque, score < 7 et jusqu'à 18 mois en cas de tumeur à haut risque, score ≥ 7 ⁽¹⁹⁵⁾. Selon les différents centres, la contraception devrait être maintenue pendant la période du traitement et pendant 1an après l'achèvement de chimiothérapie, de préférence en utilisant les contraceptifs oraux ⁽²⁰⁷⁾. En raison du risque estimé à 1-2% d'une seconde maladie trophoblastique gestationnelle (MTG) dans les grossesses ultérieures ⁽²⁰⁸⁾. Golfier et al n'a retrouvé aucune perdue de vue dans l'étude évaluant 167 TTG ⁽⁸⁰⁾. Une perdue de vue sur 60 TTG dans notre série.

6.2.9 Mode de fonctionnement des centres de référence des maladies trophoblastiques gestationnelles en Europe

Le centre de référence français, ouvert à Lyon en 1999 ⁽⁹⁾, a été un véritable modèle des centres européens. Le principe de prise en charge des MTG dans ces centres est la formation d'un réseau qui permet de conseiller au mieux le médecin traitant et de proposer une pris en charge conjointe bénéficiant des protocoles les plus récents ⁽²⁰⁹⁾. Ces centres coordonnent le suivi des patientes, organisent la relecture des prélèvements anatomo-pathologiques par l'intermédiaire d'un réseau d'anatomo-pathologistes référents, tracent le suivi des taux de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) et conseillent la thérapeutique adaptée ⁽⁹⁾.

Le mode de fonctionnement de ces centres est le suivant (5) :

Lors d'un appel pour avis ou pour déclaration d'un cas de môle ou de tumeur trophoblastique, un des membres du centre rappelle sans délai le médecin. Il lui donne les informations souhaitées, lui précise la fréquence des dosages d'hCG et rassemble les renseignements sur la patiente, sur les laboratoires d'anatomopathologie et de biologie. Il faxe le jour même le formulaire de

consentement, à faire signer par la patiente, et le formulaire d'enregistrement à compléter. Il demande au médecin de retourner par fax ces formulaires, aucune démarche ultérieure ne pouvant être effectuée sans au moins le formulaire de consentement signé par la patiente. Un courrier récapitulatif des informations données est rédigé le même jour et adressé au médecin. À la réception du formulaire de consentement, l'attachée scientifique téléphone au laboratoire d'anatomopathologie pour qu'il envoie les lames au pathologiste référent du centre. Le résultat de la relecture sera systématiquement envoyé au médecin de la patiente.

L'attachée scientifique envoie à la patiente un fascicule d'information simplifié et au médecin une courbe semi-logarithmique dès que quelques dosages consécutifs sont disponibles. Au moment de la négativation des hCG puis tous les trois mois, le gynécologue du centre envoie au médecin un courrier type et la courbe d'évolution des hCG. Aux mêmes moments, la patiente reçoit un courrier type l'informant de la bonne évolution de ses dosages.

En cas d'évolution anormale des hCG, le médecin de la patiente est immédiatement contacté. C'est lui qui contacte sa patiente et gère la réalisation du bilan d'extension après s'être assuré qu'il ne s'agit pas d'une grossesse normale survenant avant la fin prévue de la surveillance des hCG. Lorsque le bilan d'extension est terminé, le médecin en charge de la patiente rappelle le gynécologue du centre pour établir la classification FIGO 2000 et décider des modalités de traitement. En cas d'évolution anormale d'une patiente en cours de chimiothérapie, le gynécologue du centre contacte le médecin et le met en relation avec un des oncologues du centre ou avec l'oncologue local de la patiente. Ces modalités sont résumées dans le tableau 32.

6. 30 : mode de fonctionnement du centre de référence européen⁽⁹⁾ (209) (210)

Le médecin en charge de la patiente :

- Contacte le centre des maladies trophoblastiques (CMT)
- Faxé au CMT le consentement signé par la patiente

L'infirmière ou le médecin ou l'attachée scientifique du CMT :

- Complète le formulaire d'enregistrement
- Demande l'envoi du matériel nécessaire à la relecture histopathologique
- Envoie d'un cahier d'information à la patiente

A l'issue de l'évaluation histopathologie et génétique, un courrier adressé au médecin traitant précise :

- Le diagnostic : résultat de la relecture anatomopathologique
- Le suivi recommandé
- La courbe de régression des HCG
- Suggestion de schéma thérapeutique

Si évolution anormale des hCG ou diagnostic anatomopathologique de TTG

- Contact immédiat avec le médecin traitant par le gynécologue du centre
- Mise en place du bilan d'extension
- Détermination du stade score FIGO

Suggestion d'un traitement sur base des lignes de conduite actualisées

Dans certaines situations, la prise en charge des môles hydatiformes se fait obligatoirement au niveau du centre de référence, à savoir les môles hydatiformes de plus de 16 SA, en rapport avec le risque d'embolie pulmonaire du tissu molaire au décours du curetage⁽⁷¹⁾, Les TTG à très haut risque (score > à 12) nécessite aussi une prise en charge au niveau du centre de référence et ceci en rapport avec le risque de décès précoce⁽⁷¹⁾.

La prise en charge des MTG en Europe et dans le monde est multidisciplinaire et le travail est fait en réseau, au niveau de notre centre, la collaboration est plus restreinte, elle s'est limitée à un expert en oncologie médical Pr Bounedjar, à des anatomopathologistes et aussi à un radiologue du CHU Frantz-fanon. Le bilan d'extension était fait aussi chez des radiologues privées le plus souvent.

6.3- MORBIDITE ET MORTALITE DES MTG

6.3.1 Morbidité et mortalité des MH

La morbidité des môles hydatiformes dépend de plusieurs paramètres à savoir l'âge gestationnel au moment du diagnostic de la môle, son installation par rapport au curetage et aussi le type de môle. Avant le curetage nous avons noté dans notre série 3,6 % de signes sympathiques exagérés (7/194) MHC, les signes sympathique exagéré semble être associés à des taux élevés de BHCG et à une taille utérine excessive. Dans notre série, les sept cas ont des BHCG supérieur à 100 000 et trois parmi les sept cas sont découverts au deuxième trimestre de la grossesse. Une revue de la littérature réalisée en 2008 par Magili et al permet d'observer une fréquence réduite des différents symptômes de la môle et une augmentation des présentations de forme de plus en plus asymptomatiques sur les périodes les plus récentes. Le tableau 20 résume les principales complications des MH en fonction des périodes.

On note aussi 2 cas d'hyperstimulation à savoir des kystes lutéiniques bilatéraux et une ascite abdominale. Elles résultent d'une hyperstimulation des ovaires provoqués par des taux élevés d'HCG dans le sang et sont détectées presque exclusivement chez des patientes présentant des valeurs d'HCG sériques très élevées (211) provenant de la prolifération trophoblastique. Les VEGF jouent un rôle important dans la pathogénie des ovaires hyper stimulés, et entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire à l'origine de la symptomatologie alarmante, gros ovaires et ascite. Effectivement nos deux patientes présentent un taux de BHCG supérieur à un million. Dans notre série nous avons trois cas de pré éclampsie sur 279 môles hydatiformes, 1,07% des môles hydatiformes, la pré éclampsie était associé au MHC de 32 et 21 SA, et d'une môle hydatiforme

partielle de 19 SA. Curry et al a observé 27% de pré éclampsie dans sa série dans les môles hydatiformes complètes ⁽²¹²⁾. La série de Duke a reporté 12% de prééclampsie dans les môles hydatiformes ⁽²¹³⁾.

Berkowitz à observer que la prééclampsie était limitée exclusivement à une hauteur utérine excessive et BHCG élevé. Le hellp syndrome associe hémolyse, thrombopénie et élévation des enzymes hépatique, ce syndrome survient dans un contexte de dysgravidie et de prééclampsie. La pré éclampsie est associée à une incidence élevée de hellp syndrome. Cette association augmente de 20 fois la mortalité maternelle ⁽²¹³⁾. On note que la pré éclampsie de 32SA rencontré dans notre série, était compliqué d'un hellp syndrome, cette complication est inhabituelle dans les MHC. On retrouve dans la littérature l'association hellp syndrome et môle hydatiforme partielle (214) Un seul cas a été décrit chez une patiente de 52 ans présentant une môle hydatiformes complète ayant bénéficié d'une hystérectomie en faveur d'une môle invasive suivie de chimiothérapie à type EMACO, ce cas a été publié en 2016 par GUILLAUME VOGIN et al ⁽²¹⁵⁾.

La morbidité pendant et après le curetage est dominé par la transfusion dans 11% (30/279) des môles hydatiformes dans notre série, ces môles sont caractérisées par une hauteur utérine élève, c'est essentiellement des môles du deuxième trimestre est une seule môle du troisième trimestre. Une étude ancienne réalisé par Schlaert et al sur 73 patientes montre qu'une taille utérine correspondant à un âge gestationnel supérieur à 22 SA est associée à un nombre important de complications chez 66% des patientes avec 11% de pré éclampsie et 57% de transfusion ⁽¹²⁸⁾. Une étude rétrospective étalée sur une période de 3 ans, allant de janvier 2009 à décembre 2011, réalise par Idir Fahd au Maroc, sur 45 MH ,10 femmes ont été transfusé avec un pourcentage de 22% (216).

La réalisation d'une évacuation utérine par aspiration sous contrôle échographique représente le traitement de base des MTG. L'aspiration est une méthode sûre et efficace, pour l'évacuation des MH chez presque toutes les patientes, avec un taux très faible de complications ⁽¹²⁴⁾. Ce geste simple n'est pas anodin. Il peut se compliquer de surinfection utérine ou pelvienne, de perforation ou de synéchie utérine grevant les chances de fertilité La perforation utérine est actuellement rare

au cours de l'aspiration, du fait de l'utilisation de canule d'aspiration plastique peu traumatisante. Une revue de littérature réalisée par Soulat et al évaluant le curetage aspiratif dans les milieux non hospitalier a retrouvé un taux global de perforation se situant entre 0,01 et 1,16% ⁽²¹⁷⁾. La série de Khabouze à retrouver 3% de perforation, 3/105MTG. Aucune perforation dans la série de Boufettal évaluant 254 MHC (24). Dans notre série on est à 0,7%, ce pourcentage se rapproche au pourcentage de perforation à 0,6% trouve dans l'étude rétrospective réalisé par Mungan T et al ⁽²¹⁸⁾ analysant 310 MH.

On note un cas d'AVC ischémique survenant 24 h après le curetage pour MHC chez une patiente âgée de 48ans, et une complication inhabituelle à type ascite péritonéale survenant 20 jours après le curetage. Ce sont des complications exceptionnelles non décrites dans la littérature.

6.3.2-Morbidité et mortalité des TTG

La morbidité des TTG est liée au type de traitement, mono chimiothérapie, poly chimiothérapie et à hystérectomie. Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles sont des maladies rares, remarquables par leur chimio sensibilité ; le traitement des TTG à bas risque est relativement consensuel sur le fait qu'il faille réaliser une monothérapie en première intention ^{(69) (81)}, le taux de réponse complète dans ce groupe est voisin de 100%. Le schéma methotrexate/acide folinique c'est montrer le mieux toléré avec le moins de toxicité hématologique, moins de rash, et de stomatite et aucune alopecie. Cependant le méthotrexate peut exceptionnellement provoquer des pneumopathies interstitielles ou une hépatite toxique ⁽²¹⁹⁾, dans notre série la morbidité était faible, trois cas de douleur abdominal, une gêne respiratoire et un cas d'embolie pulmonaire, nous avons pris en charge ces complications par un traitement symptomatique, une seule patiente a nécessité une hospitalisation, c'est le cas de l'embolie pulmonaire, cette patiente a présenté un tableau atypique à savoir une toux rebelle aux antibiotiques avec une pneumopathie au téléthorax. La toxicité du méthotrexate est rare, en générale bénigne ^[117]. Pour les TTG à haut risque, la nécessité d'une poly chimiothérapie est reconnue par tous les auteurs. La plus grande série publiée évaluant EMACO est celle de Charing Cross Hospital qui a traité 151 patientes de pronostic intermédiaire, le taux de réponses complètes a été de 78% avec un taux de récurrence de 5% dans un délai médian de 4

mois et un taux de survie global à 5 ans de 80%. La toxicité hématologique du protocole a été importante avec 21 % d'anémie, 68% de leucopénie ,40% de thrombopénie. Dans notre série six patientes sous EMACO ont présenté une bicytopénie à savoir anémie, leucopénie et neutropénie aucun cas de thrombopénie, la toxicité des deux lignés a été évaluée, avec pour résultat ; grade 1 et 2 selon l'échelle OMS (220).

La mortalité liée au tumeur trophoblastique gestationnel est liée à plusieurs facteurs à savoir le taux de BHCG initial avant le traitement, la durée de la maladie, le type de grossesse précédant la TTG, le nombre le site et la taille des métastases et score et stade FIGO.

Une étude réalisée par Nikki l et al (221) en USA avait pour objectif de déterminer les facteurs cliniques qui ont contribué au décès par tumeur trophoblastique gestationnel et les causes de décès au Brewer Centre des MTG comparant deux période 1979 à 2012 et 1962 à 1978. Dix-neuf femmes décédées de TTG entre 1979 à 2012 et 45 femmes décédées de TTG de 1962 à 1978. Le décès par TTG est survenu chez 19 (4%) des 483 patientes traitées de 1979 à 2012, contre 45 (11%) des 396 patientes traitées de 1962 à 1978, le niveau de HCG avant le traitement était supérieur à 100000 MUI/L, le temps écoulé entre la grossesse et le traitement supérieur à 4 mois, la grossesse précédente était non molaire, le recours à la chirurgie était similaire entre les deux époques. Les décès de la série récente avaient un stade FIGO IV ou des métastases cérébrales, ont été traitées par polychimiothérapie avant d'arriver au centre. Les causes des décès des deux périodes étaient une hémorragie d'un ou plusieurs sites métastatiques, insuffisance respiratoire ou une défaillance multi viscérale.

Une étude de cohorte rétrospective a été réalisée entre 1971 à 2011 par C Lybol (222) et al dont le but était de décrire les décès survenant suite au TTG. 26 décès sur un échantillon de 4190 MTG enregistré dans le centre de référence au pays bas.

Une autre étude française réalisée par l'équipe française, Bolze et al (223) avait pour but de décrire les TTG entraînant le décès, en particulier dans le groupe avec un score pronostique de la FIGO sup ou égale à 13, pour lesquels une chimiothérapie d'induction à faible dose d'étoposide et de cisplatine a récemment été montré pour réduire le taux de mortalité précoce. Cette équipe française a

identifié 974 TTG au centre de Lyon entre novembre 1999 à mars 2014, parmi les 974 TTG, 140 TTG à haut risque, 29/140 TTG à très haut risque (21%).

Les patientes à haut risque avaient un taux de mortalité à 5 ans de 12%, les patientes avec un score sup ou égale à 13 selon la FIGO avaient un taux de mortalité à 5 ans plus élevé à 38,4% (221) de mortalité précoce. Cette équipe Française a identifié 974 TTG au centre de Lyon entre novembre 1999 à mars 2014, parmi les 974 TTG, 140 TTG à haut risque, 29/140 TTG à très haut risque (21%). Les patientes à haut risque avaient un taux de mortalité à 5 ans de 12%, les patientes avec un score supérieur ou égal à 13 selon la FIGO avaient un taux de mortalité à 5 ans plus élevé à 38,4%.

Jun jun yang et al ⁽²²⁴⁾ en Chine avait pour objectif d'analyser rétrospectivement les causes de décès chez les patientes atteintes de tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG), 1130 patientes ont été hospitalisés et traités au Peking Union Medical College Hospital de 1985 à 2004, 64 d'entre eux sont décédés.

Rafael Cortés-Charry et al ^[237] ont Analysés les TTG au Département d'obstétrique et de gynécologie de l'Hôpital Universitaire de Caracas (HUC), 2 décès parmi 25 cas Fernanda Freita a examiné rétrospectivement les dossiers médicaux des femmes atteintes de TTG traitées dans dix centres de références brésiliens des MTG, de janvier 1960 à décembre 2017. Sur 2186 patientes atteintes de TTG inclus dans cette étude, 2092 (95,7%) vivant et 89 (4%) sont décédés des suites aux TTG.

Golfier et al n'a retrouvé aucun décès sur un effectif de 167 TTG. Une étude sénégalaise de Mamour Gueye, MD, et al à retrouver 12% de décès pour 164 TTG, 14% pour une étude marocaine réalisée par Ben Hazim, pour 2% dans notre étude.

Le décès rencontré dans notre série était une TTG à bas risque de 50 ans (secondaire à MHC de 18SA), un taux de BHCG à 27770UI /L, un intervalle entre grossesse molaire et TTG à 2 mois. La particularité du décès était l'apparition d'une ascite exsudative à majorité lymphocytaire 15 J après une hystérectomie première. Ce terrain fragile était à l'origine de l'introduction du protocole EPLOWDOSE, le passage au j1 EMACO était à l'origine du décès.

6.36: Taux de létalité des TTG selon les pays.

Série	Létalité
USA (Nikki et al) : 483 TTG (233) 1979-2012	4%
France (Golfier et al) : 167 TTG (159) 1999 -2005	Aucun décès
Holland (C Lybol et al) 4190 MTG (234) 1971 to 2011	0,62%
Pékin (jun-jun-Yang) 1130 TTG 1985-2004	6%
Sénégal : 164 TTG (238) 1 Janvier 2006 et 31 December 2014	12%
Rabat : 118TTG (239)	14%
Venesuella (Rafael Cortés- Charry) (237) 25 TTG 1997 à 2004	8%
Notre série : 60 TTG	2%

CHAPITRE VII

COMMENTAIRES

7-1 APPORT DU CENTRE

- ❖ Organiser une relecture par un pathologiste référant, 78% des MHC ont bénéficié d'une lecture par des anatomopathologistes d'hôpital Frantz Fanon.
- ❖ Limiter le recours aux gestes invasifs et chirurgicaux et d'être le plus conservateur possible, en privilégiant le curetage aspiratif par voie basse, dans notre série 97% des môles hydatiformes ont subi le curetage aspiratif, en se limitant à un seul curetage dans 82%.16% de MHC ont subi un deuxième curetage. On observe trois curetages dans notre étude, deux patientes ont subi ces trois curetages en dehors du centre et la troisième patiente a été curetée au niveau du centre. Nous avons justifié ce troisième curetage par la présence d'images de rétention importante de trois centimètres sans invasion au niveau du myomètre, l'âge de la patiente à 45ans, et aussi le fait que le curetage précédent n'était pas réalisé par notre équipe. Cette patiente est passée quand même au stade de TTG. Cet événement, à notre sens ne doit pas être répète.
- ❖ Améliorer la surveillance post molaire, 82% des MH sont bien suivi dans notre centre avec 4% de perdu de vue. On contactait les patientes par téléphone portable. La consultation était assurée deux fois par semaine. On recevait pendant chaque consultation 20 à 30 patientes, parfois plus, des liens ont été tissés entre ces patientes avec échanges des numéros de téléphone et sensibilisation inter patiente. La courbe semi-logarithmique d'évolution du taux d'hCG était réalisée à toutes nos patientes.
- ❖ Etablir le score de la FIGO, le diagnostic des tumeurs trophoblastiques était certifié selon le score FIGO, avant le traitement dans 100% des cas dans notre série.

- ❖ Eviter des traitements inadéquats ou prématurés qui peuvent être dommageables pour la patiente. 95 % des tumeurs trophoblastiques (57/60) ont été traitées conformément aux critères diagnostic de la FIGO dans notre série, Les trois autres ont été sous-traités avant d'arriver à notre centre par la mono chimiothérapie malgré un score ≥ 7 , le calcul du score FIGO même s'il paraît simple, il n'est pas encore maîtrisé par certains gynécologues.
- ❖ Améliorer la surveillance des tumeurs trophoblastiques gestationnelles après traitement. Nous avons rencontré une seule patiente perdue de vue sur 60 TTG. Cette patiente a été reçue à notre niveau après plusieurs protocoles de chimiothérapie inadéquate. Elle atteint la négativation des BHCG après 4 cures d'EMACO à notre niveau. Elle a refusé les deux cures de consolidation. Ce refus est expliqué par l'épuisement de la patiente.
- ❖ Diminuer la morbidité et la mortalité
 - Un cas de perforation utérine au cours d'un curetage pour môle partielle ;
 - Deux cas de pré éclampsie, traité en parallèle avec l'évacuation utérine et sans séquelle pour la patiente entre autres fonction rénale conservée ;
 - Prise en charge d'une patiente avec môle complète de 32SA compliqué d'un hémolyse syndrome et guérison et pas de passage au stade de TTG ;
 - Un seul décès.

7-2 LES POINTS FAIBLES DE L'ETUDE

- Difficulté dans le traitement des MHP, le curetage aspiratif était long et difficile, deux perforations utérines secondaires au curetage aspiratif pour MHP étaient notées dans notre série.
- Difficulté dans le suivi des MH pour les patientes habitant en dehors de notre ville d'exercice, nous étions dans l'obligation de revoir ces patientes après 3 taux hebdomadaires et parfois les patientes réalisent les taux tous les 15 jours, on a extrapolé par la suite les taux de BHCG sur la courbe.
- 10 perdus de vue dans notre série.
- Deux cas de divorce.

7-3 LES POINTS FORTS DE L'ETUDE

- Le type d'étude ; il s'agit d'une étude prospective ;
- La taille de l'échantillon, trois cents patientes ont été prise en charge dans notre série, sur trois cent patiente, deux cent soixante-dix-neuf (279), ont été prise en charge depuis le stade de môle jusqu'à guérison ou au passage au stade de TTG.
- La prise en charge est réalisée par la même équipe, la candidate et une équipe de résidentes ainsi que leur disponibilité.
- Un taux de lecture anatomopathologique élevé à 78% pour les MHC.
- Le taux de guérison des TTG à bas risque à 98%.
- Le respect strict des protocoles de chimiothérapie.
- La toxicité grade 2 et 3 des deux lignes (érythrocytes et leucocytes)

CHAPITRE VIII

RECOMMANDATIONS

En Algérie, comme partout dans le monde, la maladie trophoblastique gestationnelle est une entité rare et par conséquent peu connue, sa prise en charge dépend des habitudes des gynécologues et de leur propre expérience. L'amélioration de cette situation ne saurait se faire sans l'élaboration de recommandations qui soient adaptées à la réalité du terrain en tenant compte de nos moyens à savoir nos points forts et nos limites.

La prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles, ne saurait être calquée sur celle qui régit en France et suivre les recommandations Françaises de 2011 constitue sur le terrain un véritable défi.

Pour cela, nos propres recommandations doivent être établies sous l'égide des sociétés savantes algérienne à savoir le collège national de gynécologues obstétriciens algériens (CNGOAL) et la société algérienne des gynécologues obstétriciens (SAGO).

Au terme de notre étude nous recommandons ce qui suit :

8.1-PRISE EN CHARGE DES MOLES HYDATIFORMES

- Les métrorragies inexplicées du premier trimestre de la grossesse doivent faire évoquer le diagnostic de la môle hydatiforme (MH).
- Au cours du premier trimestre de la grossesse, l'échographie endovaginale est recommandée pour établir le diagnostic de MH.
- Au cours du deuxième trimestre, une échographie sus pubienne est recommandée pour établir le diagnostic de MH.
- Devant la suspicion échographique de MH, il est recommandé de réaliser le dosage de B HCG sérique.

- Tous les produits de conception obtenus après évacuation (grossesse arrêtée ou fausse couche) donneront lieu à un examen histologique.
- Il n'y a pas d'indication à réaliser un bilan d'extension dans la môle hydatiforme.
- L'évacuation utérine doit être programmée dans le bref délai par aspiration et sous contrôle échographique.
- Dans l'éventualité d'un utérus volumineux de 16 SA ou plus, la prise en charge devrait être réalisée dans un centre de référence il est utile de prévoir au moins deux culots globulaires.
- Nous recommandons un déclenchement par du misoprostol pour les MHP de 12SA ou plus. Pour les MHP de moins de 12SA, une maturité du col par des œstrogènes locaux est envisagée en premier, en absence d'expulsion spontanée au bout d'un mois ou apparition de saignement, on recommande un curetage aspiratif aidé par un curetage à la grosse curette si difficulté à l'évacuation.
- L'induction du travail et l'hystérotomie ne sont pas recommandées vu le risque augmenté de l'incidence des tumeurs trophoblastiques gestationnelles nécessitant une chimiothérapie.
- On recommande l'hystérectomie chez les patientes présentant une môle avérée de plus de 40 ans, ne souhaitant plus d'enfant, ou en cas d'hémorragie menaçant la vie de la femme.
- Les kystes lutéiniques associés au MH ne justifieront aucune intervention sauf en cas de complication (rupture hémorragique, torsion).
- Le suivi après évacuation utérine est basé sur l'échographie pelvienne et sur le dosage des BHCG sérique.
- Il est souhaitable que le suivi après évacuation de la môle soit réalisé soit au niveau du centre de référence ou en collaboration avec celui-ci.
- On recommande un dosage hebdomadaire d'HCG total sérique jusqu'à négativation. Suivi de trois dosages hebdomadaires successifs pour la môle partielle et six dosages mensuels successifs pour la môle complète.
- Il est indispensable que les dosages soient réalisés par la même technique et si possible dans le même laboratoire.
- Une contraception à type d'oestroprogestative sera prescrite après aspiration utérine.

8.2-PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLES

- Nous recommandons une fois le diagnostic de TTG posé d'abord un téléthorax, en cas de métastase au téléthorax supérieur ou égale à 1cm, scanner thoraco-abdominal, scanner cérébral et IRM pelvienne seront demandés.
- Si la patiente présente un choriocarcinome ou TTG sur grossesse non molaire, nous recommandons une imagerie non restrictive incluant un scanner thoraco abdominal, une IRM cérébrale et pelvienne car ces tumeurs sont agressives. Le PET /scanner peut être utile chez de rares cas de maladies récurrentes pour laquelle la résection chirurgicale est envisagée.
- L'hystérectomie est recommandée pour les patientes ne souhaitant pas maintenir la fertilité en cas de TTG à bas risque sans métastase.
- Le méthotrexate (MTX) en monochimiothérapie est recommandé en première intention. Le protocole recommandé est : MTX 1mg /kg J1 J3 J5 J7 en intramusculaire (IM) et folinate de calcium (acide folinique) 0,1mg/kg en IM ou 10mg 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 est le traitement de choix. En cas d'échec du traitement avec le MTX : lorsque le taux d'HCG totale sérique est inférieur ou égal à 300UI/L au moment de la mise en route du traitement, l'utilisation de l'actinomycine D en monothérapie est recommandée, lorsque le taux d'HCG total sérique est supérieur à 300UI/L, recours à la polychimiothérapie.
- La prise en charge des TTG à haut risque repose sur la polychimiothérapie.

Deux types de protocoles sont recommandés :

- On recommande une thérapie d'induction douce à type EP low dose pour les TTG à très haut risque.
- On recommande de réaliser un dosage mensuel d'HCG totale sérique pendant 12 mois pour les TTG à bas risque après négativation des BHCG.
- Pour les TTG à haut risque, le dosage mensuel doit se poursuivre durant 18 mois.

CHAPITRE IX

PERSPECTIVES

- ❖ Au vu de la rareté de ces pathologies, la prise en charge des MTG doit être gérée par des recommandations qui soient adaptées au terrain et tenir compte de nos moyens parfois limités.
- ❖ Ces recommandations ont pour objectifs d'harmoniser les critères du diagnostic et les modalités du traitement et de préciser les facteurs pronostiques des TTG afin d'adapter les traitements en conséquence.
- ❖ L'amélioration de la prise en charge ne saurait se faire sans atteindre les perspectives, qui vont nous permettre de mettre à niveau notre centre par rapport au centre des MTG réputé dans le monde.
- ❖ Devant la difficulté histopathologique de ces tumeurs, une relecture centralisée des lames histologiques permettra de modifier le diagnostic initial essentiellement dans les mûles partielles et permettra aussi de reconnaître les tumeurs rares à faible sécrétion des BHCG comme les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation dont la prise en charge reste l'hystérectomie.
- ❖ Tous les cas de MH et de TTG doivent être déclarés au niveau du centre de Mitidja et un formulaire doit être rempli. La déclaration des cas de MH et de TTG permet aux médecins qui le désirent d'obtenir des conseils sur la prise en charge de leurs patientes. La déclaration permet aussi d'établir un registre national des MTG ce qui va nous servir par la suite à une base de données nécessaire pour entreprendre des études sur les MTG et mieux maîtriser cette pathologie.

- ❖ Travailler en réseau en collaboration avec les gynécologues exerçant en dehors du centre, essentiellement pour les patientes habitant loin de notre zone d'exercice. Ces gynécologues nous envoient les taux de BHCG, la courbe semi logarithmique sera réalisée à notre niveau, puis renvoyer au médecin traitant. La surveillance sera poursuivie à leur niveau sauf en cas de détection d'une anomalie de la cinétique des BHCG. Cette surveillance étroite nous permettra de réduire la charge au niveau du centre, d'impliquer ces médecins dans la prise en charge de leurs patientes et aussi de diminuer le nombre de perdu de vue. Cette démarche est déjà appliquée au niveau des centres de référence réputée à savoir le centre lyonnais français et le centre anglais de Charing Cross Hospital.
- ❖ La courbe semi-logarithmique de surveillance de la cinétique des BHCG doit être informatisée grâce à un logiciel permettant ainsi d'éviter les erreurs dans la surveillance des mûles et dans le diagnostic des TTG.
- ❖ La prise en charge des MTG dans un centre de référence nécessite une approche multidisciplinaire, c'est pour cela qu'il faut prévoir un laboratoire d'analyses au niveau du centre afin de réaliser nos prélèvements de BHCG, et aussi contribuer à l'amélioration du service de radiologie du CHU Frantz Fanon. Y compris la radiologie interventionnelle, l'embolisation afin d'éviter les hystérectomies hémostasés, et de collaborer avec l'équipe de radiologie du centre (Alger).
- ❖ Participer à des réunions de concertation pluridisciplinaire, surtout dans la prise en charge des cas difficiles.
- ❖ La création d'un site internet destiné aux médecins et aux patientes hébergeant des informations sur les maladies trophoblastiques gestationnelles ainsi qu'un forum de discussions seront utiles et répondront aux soucis des patientes et des médecins prenants en charge les MTG.

- ❖ L'instauration de centres régionaux de proximité collaborant en réseau avec le centre de la plaine de Mitidja permettra une meilleure appropriation des recommandations de pratique élaborées par les médecins experts de toute Algérie.

CHAPITRE X

CONCLUSION

La création d'un centre de référence des maladies trophoblastiques gestationnelles à la plaine de Mitidja en 2015 avait pour but particulier d'améliorer la prise en charge thérapeutique des môles hydatiformes et des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. L'objectif de notre travail a été, à partir de l'analyse prospective des 300 patientes de môles hydatiformes et de tumeurs trophoblastiques gestationnelles enregistrées au centre depuis deux ans et demi, d'évaluer l'apport du centre de référence dans la prise en charge des MTG et de déterminer la fréquence enregistrée pendant cette période, la morbidité et la mortalité.

L'apport du centre de référence dans la prise en charge des MTG a été analysé par les critères suivants : la lecture systématique par des anatomopathologistes, le recours aux gestes invasifs et chirurgicaux, la surveillance post-molaire, le bilan d'extension en cas de tumeur trophoblastique, adéquation des traitements des TTG au score FIGO, suivi des tumeurs trophoblastiques gestationnelles après traitement.

La lecture systématique par les anatomopathologistes de l'hôpital Frantz-Fanon a été observée dans 79% des MHC, et de 52% des MHP. 96% des môles ont bénéficié d'un curetage par voie basse, avec un seul curetage dans 81% des cas, la surveillance post molaire était dominée par le passage au stade de TTG dans 18% des MHC et 2% des MHP, avec 10 patientes perdues de vue, et un décès pour les môles hydatiformes. Sur 60 TTG rencontrés dans notre série, 55 /60 TTG sont post molaire et le diagnostic est fait selon l'évolution anormale des BHCG chez 54 patientes, et une preuve histologique de choriocarcinome. 5/60 TTG surviennent après grossesse non molaire, 4 patientes avec preuve histologique de choriocarcinome. Sur 60 TTG, nous avons 5 choriocarcinomes, 4 après grossesses non molaire et 1 après grossesse molaire.

Les soixante TTG ont bénéficié d'une échographie endovaginale avec doppler couleur et d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et un scanner cérébral. Nous

avons classé les TTG en deux catégories, 55/60 TTG à bas risque et 5/60TTG à haut risque.

La chimiothérapie est apparue adaptée au score FIGO dans 95% (57) des cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles, 5% (3) des TTG ont été sous-traiter. L'évolution des TTG à bas risque est caractérisée par 98% de guérison, un décès et aucune perdue de vue. Les TTG à haut risque, trois guérisons sur cinq TTG à haut risque, une forme réfractaire et une perdue de vue.

La fréquence des maladies trophoblastiques gestationnelles est de 1,6 pour 1000 grossesses. La morbidité des MHC dépend de son installation par rapport au curetage, avant le curetage nous avons rencontré en première position les signes sympathiques exagérés (n=7) suivi par deux cas d'hyperstimulation, un cas de hellp syndrome et cas de pré éclampsie. Pendant et après le curetage, la morbidité est dominée par les transfusions au nombre de (22) et un cas d'AVC ischémique. La morbidité des MHP est marquée par un cas de pré éclampsie maligne avant le curetage et deux cas de perforation utérine pendant le curetage. La morbidité des TTG était liée essentiellement aux effets secondaires de la chimiothérapie peu importante dans notre série. Sur soixante TTG, nous avons noté un décès, une forme réfractaire, et une perdue de vue.

Notre travail d'évaluation contribue à l'amélioration de la qualité de prise en charge des patientes atteintes de môle hydatiforme et de tumeur trophoblastique gestationnelle. L'expérience acquise par quatre ans de travail multidisciplinaire et le nombre conséquent de cas traités nous ont appris que le respect des recommandations était indispensable pour éviter les sur traitements et les sous traitements. Le crédit du centre ne peut que s'en trouver renforcé comme en témoigne l'augmentation constante des cas enregistrés.

Au vu de la rareté de ces pathologies, la centralisation des cas et la récolte des données via le centre, permettront d'établir une recherche épidémiologique au niveau algérien et de mieux connaître ces pathologies. Par la mise en commun de ces informations avec les différents centres internationaux, il sera possible d'optimiser les lignes de conduite pour la prise en charge et le traitement des patientes. En effet, les centres sont plus volontiers sollicités en cas de présentation inhabituelle ou d'évolution péjorative. D'ailleurs nous avons pris en charge des

patientes avec présentations inhabituelle et peu décrite dans la littérature à savoir un cas de môle hydatiforme complète de 32 SA compliqués d'un hellp syndrome, deux autres cas d'ascites exsudatives et un choriocarcinome découvert après salpingectomie pour GEU.

Bibliographie

1. *Gestational trophoblastic disease*. **Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS**. s.l. : ESMO Clinical, Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2010, Lancet, Vol. Ann Oncol. Oct;24 Suppl 6:vi39-50. doi: 10.1093/annonc/mdt345. Epub 2013 Sep 1. PubMed PMID: 23999759., pp. 376:717-729.
2. *Les grossesses molaires* . **Massardier J, ShottAM,Hajri et AL**. 2011, Rev Med Perinat3, pp. 163-71.
3. *Contribution of referant pathologists to quality of trophoblastic diseases diagnosis*. **Golfier F, ClercJ ,HajriT,et AL**. 2011, Hum reprod26, pp. 2651-7.
4. . *Maladies trophoblastiques gestationnelles*. **Mellier G, Dargent D**. 1994, Cancers gynécologiques, pp. 1994 : 226-49.
5. *FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000.Committee., FIGO Oncology*. **Ngan, H.Y.S**. 2002 Jun, Int J Gynaecol Obstet., pp. 77(3):285-287.
6. *the new FIGO2000 staging and risk factor scoring systemfor gestational trophoblastic disease:description and critical assessment* . **EI, Kohorn**. 2001, Inter J Gynecol Cancer, pp. 11:73-7.
7. *Gestational trophoblastic disease*. **Genest DR, Berkowitz RS, Fisher RA, Newlands ES, Fehr M**. 2003;, Edited by Tavassoli FA, Devilee P. Lyon : IARC Press, pp. 250-4.
8. *Epidemiology and etiology og gestational trophoblastic diseases.Lancet Oncol*. **AltieriA, FranceschiS,FerlayJ, et AL**. 2003, .Lancet Oncol, pp. 4(11):670-8.10.1016/S1470-2045(03)01245-2.
9. *A plea for the creation of trophoblastic disease reference centers in France*. **Golfier F, Frappart L, Schott AM, Raudrant D**. s.l. : J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2000 Oct;29(6):538-47. Review. French. PubMed PMID: 11084460., 2000, J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) ;29:538-47., pp. 29:538-47.
10. *les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques*. **F Golfier, D Raudrant**. s.l. : extrait des mises à jour en gynécologie obstétrique, CNGOF, publié le 27 .11 . 2003.
11. *The diagnosis and prognosis of molar pregnancy,The experience of the national referral centre in london*. **Paradinas, FJ**. 1998Apr, Int J Gynecol Obstet, pp. 60 suppl 1:S57-S64.
12. . *Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy*. . **Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, et L**. 2003, . BJOG 6, pp. 110:22-6.
13. *The risk of persistent trophoblastic disease after hydatidiform mole classified by morphology and ploidy*. **Niemann I, Hansen ES, Sunde L. T**. s.l. : ESMO Clinical, Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, l 2007, . Gynecol Oncol , Vol. Ann Oncol. Oct;24 Suppl 6:vi39-50. doi: 10.1093/annonc/mdt345. Epub 2013 Sep 1., pp. ;104:411-5.
14. *First epidemio- logical data from The French Trophoblastic Disease Reference Centre*. . **Golfier F, Raudrant D, Frappart L.** , 2007., Am J Obstet Gynecol, , pp. , 196, 1-5.

15. *Influence of hydatiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes : a cohort study.* . **Dantas PR, Maesta I, Cortes-Charry R, et al.** 2012, J Reprod Med, pp. 57, 305- 309.
16. *Maladies trophoblastiques gestationnelles.* **M., PHILIPPE E. ET DREYFUS.** 1998, E.M.C. 5-070-C-10 , pp. 5-070-C-10.
17. *Historical notes in gestational trophoblastic disease.* **Ober WB, Fass RO,.** 1987.
18. *Les maladies trophoblastiques gestationnelles .* **Philippe E., Boué J., Boué A.** 1980, Ann Anat Pathol , pp. 25 : 13-38.
19. *Über Die Sogennanten 'Decidualen Geschwülste' Im Anschluss An Normale Geburten, Abort, Blasemol, Und Extrauterin Schwangerschaft.* *Monatschrts Geburtshilfe.* **MARCHAND, F.** 1985, Monatschrts Geburtshilfe Gynaekol., pp. 1:417–41.
20. *Androgenic origin of hydatidiform mole.* *Nature* 1977; 268:. **Kaji iT, Ohama K.** 1977, p. Ohama K.
21. *Pathology of gestational trophoblastic diseases.* **AN, Cheung Guillet JL, Houissa-Vuong S, Lhommé C, Proust A, Cristalli B. s.l.** s.l. : Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. . s.l. : Dec;17(6):849-68. Review. PubMed PMID: 14614885., 2000, Gynecol Obstet Fertil, pp. Dec;28(12):913-26. French. PubMed PMID: 11192198.
22. *Molar pregnancy.* **Berkowitz RS, Goldstein DP. s.l.** 2009 Apr, Clinical practice. : N Engl J Med., pp. 360(16):1639-45.
23. *Choriocarcinome au sénégal:épidemiology,prognosis and prevention .* **Cisse CT, Lo N,Moreau JC,Fall GayeC,Mendez V.** 2002, Gynecol Obstet Fertil, pp. 30:862-9.
24. *Partial hydatidiform mole in Morocco: an epidemiological and clinical study.* **Boufettal H, Coullin P, Mahdaoui S, Noun M, Hermas S, .** 2012jul, an East Mediterr Health J, pp. 18(7):755-61.
25. *Gynecol Oncol.,* pp. 144(1):200-207.
26. *Gestational trophoblastic disease.* **HancockBW, M Seckl. s.l.** 2015, 4th edn.ISSTD website,2015.Available at .<http://test.registraid.com/gtd-book.html>.
27. *15years of progress in gestationaltrophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage.* **Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. s.l.** 2017jan, Gynecol Oncol. , pp. 144(1):200-207.
28. *Expectant Management of a Twin Pregnancy with Complete Hydatidiform Mole and Coexistent Normal FetusHindaw,Case Reports.* **CJohnson J, C Davitt, R Harrison, M Cruz.** 2019, Case Reports in Obstetrics and Gynecology, pp. Article ID 8737080, 3 pages.
29. *Familial recurrent hydatidiform mole. : Familial a review.* **Fisher RA, Hodges MD, Newlands ES. s.l.** 2004 Aug, J Reprod Med. 2004 Aug;49(8):595-601. Review. PubMed PMID: 15457849., pp. (8):595-601. Review. PubMed PMID: 15457849.

30. *Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans.* **Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, Seoud M, Khan R, Kuick R, Bagga R, Kircheisen R, Ao A, Ratti B, Hanash S, Rouleau GA, Slim R. s.l.** 2006 Mar, *Nature Genetics research journal*, pp. 38(3):300-2.
31. *The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome.* **P Savage, ASLumsden,S Dickson, I Iyer.** Mai 2013, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, pp. 33(4):406-11.
32. *Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age..* **Sebire NJ, Foksett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. .** 2002Janvier, : *BJOG. ,* pp. 109(1):99-102. .
33. *Understanding and management of gestational trophoblastic.* **Fen Ning, Houmei Hou, Abraham N. Morse,Gendie E. Lash.** 2019, *F1000 Faculty Rev*, p. :428.
34. *Gestational Trophoblastic Disease.* *Stat Pearls Publishing.* **Bruce S, Sorosky J.** 2017, *Stat Pearls Publishing.*
35. *Risk factors for gestationa ltrophoblastic disease: a separate analysis of complete and partial hydatidiform moles.* *Obstet Gynecol. 1991; 78(6): 1039–45.* **Parazzini F, Mangili G, La Vecchia C, et al.** 1991, . *Obstet Gynecol. ,* pp. 78(6): 1039–45. .
36. *SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017).* **A. Santaballa, corresponding author1 Y. García,2 A. Herrero,3 N. Laínez,4 J. Fuentes,5 A. De Juan, Rodriguez Freixinós, J. Aparicio,A. Casado, and E. García-Martinez.** 2018, *Clin Transl Oncol.*, pp. 20(1): 38–46.
37. *Characteristics of molar pregnancy in a 12 year old. .* **Chapman.GW.** 1996 Dec, *J Natl Med Assoc.*, pp. 88(12):806-7.
38. *Long-dormant invasive mole associated with multiple malignancies. .* **Sato H, Matsuda M, Ikuta M, Hada Y, Kusumoto G, Kirimoto K. s.l.** 1985Oct, *Gynecol Oncol. ,* pp. 22(2):240-3. .
39. *Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole.* **Lurain, John R.** December 2010, *American journal of obstetrics and gynecology*, pp. 203(6):531-9.
40. *Hydatidiform mole: Recognition and managemen.* **John R. Lurain, MD.** March 13, 2019, *contopemrary OB/Gyneco.*
41. *pathology of the placenta Case1.Early complète hydatiforme.* **PatrierS.** 2010, *Ann Pathol*, pp. 30;296-300.
42. *Histopathological diagnosis of partial and complete hydatidiform mole in the first trimester of pregnancy. .* **Sebire NJ, Fisher RA, Rees HC.** 2003, *Pediatr Dev Pathol ,* pp. 6:69-77.
43. *Pathology of gestational trophoblastic diseases.* **AN, Cheung.** 2003, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol ,* pp. 17:849-68.
44. *hydatiform mole :Recognition and managment.* **Lurain, JR.** march,2019, *Contemporary OB/GYN,* p. Vol:64.

45. *Placental pathology of triploidy*. **McFadden DE, Pantzar JT. s.l.** 1996 Oct, : Hum Pathol. , pp. ;27(10):1018-20. .
46. *Genetic analysis of gestational trophoblastic disease à review*. **Wolf NG, Lage JM. s.l.** 1995 Apr1., . Semin Oncol., pp. 1995 Apr;22(2):113-20. .
47. *Partial mole in 18 weeks of gestation*. **Markov D, Ivanov S, Dimitrova V, Diabolov V, Bosev D, Markov P. s.l.** 2007, 44. Partial mole in 18 weeks of gestation. Markov D, Ivanov S, Dimitrova V, Akush Ginekol (sofiia)., pp. 46(7):39-45.Bulgarian. PubMed PMID:18335606.
48. *Pathology of the placenta.case 5 .Partial hydatiform mole*. **Patrier, S.** 2010, Ann Pathol, pp. 30,296-300.
49. *Aclinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions*. **Paradinas FJ, Browne P, Fisher.** 1996Feb, histopathological and flow, pp. 28(2):101-10.
50. *Gestational trop Recent advances in histopathologic diagnosis and related genetic aspects*. *Adv Anat Pathol* 2005;12:116-25. **Hui P, Martel M, Parkash V.** 2005, Adv Anat Pathol , pp. 12:116-25.
51. *The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy*. **Hoffner L, Surti U.** 2012, Cancer Genet., pp. ;205:63–77.
52. *Chorionic tumors*. **Berkowitz RS, Goldstein DP. s.l..** 1996 Dec, N Engl J Med. , pp. 335(23):1740-8. .
53. *Complete hydatidiform mole with a coexistent embryo*. **Baergen RN, Kelly T, McGinniss MJ, Jones OW, Benirschke K. s.l.** 1996 Jul, Hum Pathol. , pp. 27(7):731-4.
54. *The changing clinical presentation of complete molar pregnancy*. . **Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. s.l.** 1995 Nov, Obstet Gynecol , pp. 86(5):775-9. .
55. *Gestational trophoblastic disease: an overview*. **Monchek R, Wiedaseck S.** 2012, J Midwifery Womens Health; , pp. 57(3): 255–9. .
56. *Recent advances in gestational trophoblastic disease*. **Berkowitz RS, Goldstein DP. s.l.** 1998, Curr Opin Obstet Gynecol., pp. 10(1):61-4.
57. *Very early complete hydatiform mole*. **KeepD, ZaragozaMV,HassoldT,Redline RW.** 1996Jul, Hum Pathol, pp. 27(7):708-3.
58. *Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles*. . **Benson CB, Genest DR, Bernstein MR, Soto-Wright V, Goldstein DP, Berkowitz RS. s.l.** 2000August, Ultrasound Obstet Gynecol., pp. 16(2):188-91.
59. *Sonographic diagnosis of partial hydatiform mole* . **Fine C, BundyAL,Berkowitz RS,et Al.** 1989, Obstet Gynecol, pp. 74,212-216.
60. *The natural history of theca lutein cysts*. **Montz FJ, Schlaerth JB, Morrow CP. s.l.** 1988 Aug, Obstet Gynecol., pp. 72(2):247-51.

61. *Changes in clinical features in hydatiform mole: analysis of 113 cases.* **Hou JL, WanXR, Xiang Y et AL.** 2008, *J Reprod Med*, pp. 53,629-633.
62. *Immunohistochemical staining for diagnosis and prognostic assessment of hydatidiform moles: current evidence and future directions.* . **Sebire NJ, Seckl MJ.** 2010, *J Reprod Med.*, pp. 55:236–246.
63. *P57KIP2 immunostaining and molecular cytogenetics: combined approach aids in diagnosis of morphologically challenging cases with molar phenotype and in detecting androgenetic cell lines in mosaic/chimeric conceptions.* **Hoffner L, Dunn J, Esposito N, Macpherson T, Surti U.** 2008 , *Hum Pathol*, pp. 39(1):63-72. .
64. *Human placental growth hormone: a potential new biomarker in gestational trophoblastic disease.* . **Hübener C, Bidlingmaier M, Wu Z, Diebold J, Delius M, Friese K, Strasburger CJ, Hasbargen U. s.I.** 2015, *Gynecol Oncol.* , pp. 136(2):264-8.
65. *Update on the diagnosis and management of gestational, FIGO CANCER REPORT.* **Hextan Y.S. Ngan, Michael J. Seckl, Ross S. Berkowitz c, Yang Xiang.** 2015, *International Journal of Gology and Obstetrics*, pp. 131 S 123–S126.
66. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease.* **Soper JT, Mutch DG, Schink JC. s.I.** 2004 Jun, *Gynecol Oncol.*, pp. 93(3):575-85.
67. *Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease.* **Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger..** 2018 Oct, *Int J Gynaecol Obstet*, pp. 143 Suppl 2:79-85.
68. *Prevention of fetomaternal rhesus-D allo-immunization.* **Cortey A, Brossard Y.** 2006 Feb, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* , pp. 35(1Suppl):1S123-1S130.
69. *The management of gestational trophoblastic neoplasia.* **RCOG.** 38, s.I. : Clinical guideline, 2006, *Clinical guideline*, Vol. 18, pp. , V.n 18;38.
70. *Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome.* **Hyman DM, Bakios L, Gualtiere G, Carr C, Grisham RN, Makker V, Sonoda Y, Aghajanian C, Jewell EL. s.I.** 2013 Apr, *Gynecol Oncol*, pp. 129(1):58-62.
71. *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.* **Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M, Ngan HY, Golfier F, Sekharan PK, Charry RC, Poveda A, Kim JW, Xiang Y, Berkowitz R, Seckl MJ.** 2014 Nov, *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Nov, p. 24(9 Suppl 3).
72. *Long-dormant invasive mole associated with multiple malignancies..* **Sato H, Matsuda M, Ikuta M, Hada Y, Kusumoto G, Kirimoto K. s.I.** 1985 Oct, *Gynecol Oncol.*, pp. 22(2):240-3.
73. *Second curettage in persistent trophoblastic disease (PTD): the need for univocal definition of PTD.* **van Trommel NE, Thomas CM, Massuger LF, Sweep FC. s.I.** .99(1), *Gynecol Oncol.*, pp. :250-1; author reply 251.

74. *The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey.* **Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS.** s.l. 99(1), *Gynecol Oncol.*, pp. :3-5. .
75. *Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles.* . **Eagles N, Sebire NJ, Short D, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA.** s.l. 2015 Sep., *Hum Reprod.*, pp. 30(9):2055-63.
76. *Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease.* **Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR.** s.l. 2015, Oct, *Int J Gynaeco*, pp. 131 Suppl 2:S123-6.
77. *Human chromosome 7 carries a putative tumor suppressor gene(s) involved in choriocarcinoma.* **Matsuda T, Sasaki M, Kato H, Yamada H, Cohen M, Barrett JC, Oshimura M, Wake N.** s.l. 1997 Dec, *Oncogene*, p. 4;15(23):.
78. *Predictors of persistent disease in women with complete hydatidiform mole.* 4. **Ayhan A, Tuncer ZS, Halilzade H, Küçükali T.** s.l. 1996 Aug, *J Reprod Med.* , pp. 41(8):591-4.
79. *Management of gestational trophoblastic diseases : subsequent pregnancy experience.* . **Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP.** s.l. 2000 Dec, *Semin Oncol* , pp. 27(6):678-85.
80. *Evaluation of treatment relating to gestational trophoblastic tumor registered to the French Trophoblastic Disease Reference Center (TDRC).* **Golfier F, Labrousse C, Frappart L, Mathian B, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, Hajri T, Schott AM, Raudrant D.** 2007 Mar, *Gynecol Obstet Fertil.*, pp. ;35(3):205-15.
81. *Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia.* **FIGO et s.l.** 2009, *Int J Gynaecol Obstet*, pp. 105(1):3-4.
82. *Pathology of gestational trophoblastic tumors.* . **Vuong PN, Guillet JL, Houissa-Vuong S, Lhomme C, Proust A, Cristalli B.** s.l. . 2000 Dec, *Gynecol Obstet Fertil.* , pp. ;28(12):913-26. .
83. **M .Dreyfus, I.tissier.** s.l. Avril 2000., *journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* ., pp. vol 29,N 2 .
84. *Trends in gestational choriocarcinoma: a 27-year perspective.* *Obstet Gynecol.* 2003; 102(5 Pt 1): 978–87. **Smith HO, Qualls CR, Prairie BA, et al.** 2003, *Obstet Gynecol.* 2003; 102(5 Pt 1): 978–87, pp. 102(5 Pt 1): 978–87.
85. *tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities.* **Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS.** 2017 , *Gynecol Oncol.* , pp. 144(1): 208–14. .
86. *Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study.* **Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, et al.** 2009; , *Lancet*, pp. 374(9683): 48–55.
87. *The morphology, biology, and pathology of intermediate trophoblast: a look back to the present.* **RJ., Kurman.** s.l. . 1991 Sep, *Hum Pathol.* , pp. 22(9):847-55. .

88. *Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies.* **Shih IM, Kurman RJ. s.l.** 1998 Jan, Hum Pathol. 1998 Jan;29(1):27-33. PubMed PMID:9445130., pp. 29(1):27-33.
89. *Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center.* . **Feltmate CM, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. s.l.** 2001 Sep, Gynecol Oncol, pp. 82(3):415-9.
90. *Role of adjuvant hysterectomy in management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia.* .;22(3):509-14. . **Fang J, Wang S, Han X, An R, Wang W, Xue Y.** mars 2012, Int J Gynecol Cancer, pp. 22(3):509-14. .
91. *Gestational trophoblastic disease. Molecular and genetic studies.* **Fisher RA, Newlands ES. s.l.** 1998 Jan, pp. 43(1):87-97.
92. *Metastasizing placental site trophoblastic tumor: immunohistochemical and DNA analysis. 2 case reports and a review of the literature.* **Remadi S, Lifschitz-Mercer B, Ben-Hur H, Dgani R, Czernobilsky B. s.l.** 1997, Arch Gynecol Obstet, pp. 259(2):97-103.
93. *Malignant placental site trophoblastic tumor: a cytogenetic study using comparative genomic hybridization and chromosome in situ hybridization.* . **Xue WC, Guan XY, Ngan HY, Shen DH, Khoo US, Cheung AN. s.l.** 2002 Apr, Cancer, pp. 15;94(8):2288-94. .
94. *FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification.* . **Ngan H, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montruccoli GC. Pecorelli, S.** 2003, Int J Gynaecol Obstet, pp. 83(Suppl 1):175–177.
95. *recommandations de bonne pratique maladies trophoblastiques gestationnelles diagnostic et prise en charge.* **cngof.** avril 2010.
96. *Staging and classification of gestational trophoblastic disease .* **BW, Hancock. s.l.** 2003 Dec , Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol , pp. 17(6):869-83. Review. .
97. *The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia.* . **HY, Ngan. s.l. . .** 2004 Mar-Apr, Int J Gynecol Cancer., pp. 14(2):202-5.
98. *Transvaginal ultrasonography in persistent trophoblastic tumor.* **Mangili G, Spagnolo D, Valsecchi L, Maggi R. s.l.** 1993 Nov, Am J Obstet Gynecol, pp. 169(5):1218-23.
99. *choriocarcinoma presenting with brain metastases:Case report:.* **Flam F, Holtz A. s.l.** 1994 Oct, Neurol Res, pp. 16(5):403-4.
100. *Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease.* **s.l., Jauniaux.** 1998 May, Ultrasound Obstet Gynecol, pp. 11(5):367-77. Review.
101. *Renal metastasis from choriocarcinoma: MRI appearance.* **s.l, Ngan HY.** 1998 Sep-Oct, Abdom Imaging, pp. 23(5):536-8.

102. *Chimiothérapie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles*. **Paric M, Ligneau B.** s.l. décembre 2002, Lettre du gynécologue, p. N277.
103. *Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease*. **Goldstein DP, Bernstein MR.** s.l. 1986 Jan, Gynecol Oncol, pp. 23(1):111-8.
104. *Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT—25 years experiences of KRI-TRD*. **Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, Jung JK.** s.l. 99. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT—25 years experiences of KRI-TRD. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, Jung JK. s.l. : Int J Gynaecol Obstet. 1998 Apr;60 Suppl 1:S85-96 : Int J Gynaecol Obstet, 1998 Apr, Vol. 60 Suppl 1:S85-96.
105. *Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors*. **Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM, Holden L, Bagshawe KD, Hiscox JG, Foskett M, Fuller S, Short D.** s.l. 14(10):2769-73, s.l. : J Clin Oncol, 1996 Oct.
106. *Comparison of chemotherapies with methotrexate, VP-16 and actinomycin-D in low-risk gestational trophoblastic disease. Remission rates and drug toxicities.* . **Matsui H, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S.** s.l. 46(1):5-8., s.l. : Gynecol Obstet Invest, 1998 .
107. *IMMUNOTHERAPY MAY BE NEW TREATMENT OPTION FOR PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY RESISTANT GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA*. **ESMO.** 20 Oct 2018, s.l. : Oncology news.
108. *pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia*. **Ghorani, Ehsan.** 10110, s.l. : THE LANCET, nov 25 ,2017, Vol. 390,.
109. *Current management of gestational trophoblastic* *Obstet Gynaecol Reprod Med*. **Parker VL, Tidy JA.** 2017, pp. 27(11): 338–45.
110. *Second Curettage for Low-Risk Nonmetastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia*. **Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC, et al.** 2016, Obstet Gynecol., pp. 128(3): 535–42.
111. *Challenges in the Routine Praxis Diagnosis of Hydatidiform Mole: a Tertiary Health Center Experienc*. **Melisa Lelic, 1 Zlatan Fatusic, 2 Ermina Iljazovic, 3 Suada Ramic, 1 Sergije Markovic, 1 and Selma Alicelebic 4.** 2017 Aug;, Med Archive, pp. 71(4): 256–260.
112. *Current management of gestational trophoblastic neoplasia*. **Goldstein DP, Berkowitz RS.** s.l. s.l. : Hematol Oncol Clin North Am, 2011, Vol. hoc..10.007.
113. *EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis*. **Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, Savage PM, Seckl MJ.** s. s.l. : J Clin Oncol. 2013, 2013, Vol. 10;31(2):280-6.
114. *Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia*. **JR, Lurain.** s.l. : Am J Obstet Gynecol. , 2011 Jan, Vol. 204(1):11-8. .
115. *Advances in management of high-risk gestational trophoblastic tumors*. **JR, Lurain.** s.l. : J Reprod Med. 2002 Jun, Vol. 47(6):451-9.

116. *epidemiology, Gestational trophoblastic Disease*. **Min C Choi, Hancock, MJ Seckl, RS Berkowitz**. s.l. : 4th edition, edited by BW, 2015.
117. *The epidemiology of molar pregnancy and choriocarcinoma*. **Buckley. sl.** s.l. : Obstet Gynecol, Vol. 27 : 153-9, 1984.
118. *Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years?2*. **Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, Gentile C, Scarfone G, Rabaiotti E.** s.l. s.l. : Am J Obstet Gynecol., 2008 Mar, Vol. 198(3):302.
119. *Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia?* **Sue Yazaki Sun, Alexander Melamed , Donald P Goldstein , Marilyn R Bernstein , Neil S Horowitz , Antonio Fernandes Moron , Izildinha Maestá , Antonio Braga , Ross S Berkowitz.** 2015 Jul, Gynecol Oncol, pp. 138(1):46-9.
120. *Gestational trophoblastic neoplasia and evidence-based medicine*. **Kohorn.s.l.** 2002 Jun, J Reprod Med., pp. 47(6):427-32.
121. *Magnetic resonance imaging and hydatidiform mole*. **Powell, M. C., J. Buckley, B. S. Worthington, and E. M. Symonds.** s.l. s.l. : Br J Radiol., 1986, Vol. v. 59, p. 561-4. , 1986.
122. *Gestational trophoblastic disease. Molecular and genetic studies*. **Fisher RA, Newlands ES.** s.l. 43(1):87-97., s.l. : J Reprod Med, Vol. 1998 Jan.
123. *The diagnosis of molar pregnancy by sonography and gross morphology.* . **Lindholm H, Flam F. .** 1999, Acta Obstet Gynecol Scand. , pp. 78(1):6–9.
124. *Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy*. **Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW.** s.l. s.l. : Gynecol Oncol, 2000 Sep, Vol. 78(3 Pt 1):309-12.
125. *Les môles hydatiformes complètes au Maroc : étude épidémiologique et clinique*. **H. Boufettal, P. Coullin, S. Mahdaoui, M. Noun, S. Hermas.** s.l. : journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2011, Vol. 02.08.
126. *trophoblastic diseases ,treatment and followup ,investigations of the diseases in hungry*. **than, Gabor Nandor.** s.l. : ttrophoblastic reserach . departement of obstetrics aand gynecology university medical school of peccs H-7624 Pecs,Hung, 1999,, Vol. 130.13.189- 204 .
127. *Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term followup of 347 patients: Obstet Gynecol., v. 45, p. 1-8. ,. 1975.* **Curry, S. L., C. B. Hammond, L. Tyrey, W. T. Creasman, and R. T. Parke.** s.l. : Obstet Gyneco, v. 45, p. 1-8. ,. 1975.
128. *Initial management of hydatidiform mole*. **Schlaerth, J. B., C. P. MorrowJ. Montz, and G. d'Ablaing.** s.l. : Am J Obstet Gynecol, 1988, Vol. V.158 p. 1299-306., 1988.
- 129.

130. . *Clinico-epidemiological profile of molar pregnancies in a tertiary care centre of Eastern Nepal: a retrospective review of medical records.* s.l. **Nimisha Agrawal Reshu Agrawal Sagtani, Shyam Sundar Budhathoki, and Hanoon P. Pokharel.** 2015, *Gynecol Oncol Res Pract.*
131. *Hydatidiform mole: A Review of Management Outcomes in a Tertiary Hospital in South-East Nigeria.* s.l. **Eleje, AO Igwegbe and GU.** . 2013 Apr-Jun, *Ann Med Health Sci Res*, pp. ; 3(2): 210–214.
132. [*Clinical significance of centralized surveillance of hydatidiform mole*]. s.l. . **jiao LZ, Wang YP, Jiang JY, Zhang WQ, Wang XY, Zhu CG, Zhang YW.** 2018 Jun 25. , : *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, pp. 53(6):390-395. .
133. *Color Doppler studies in trophoblastic tumors.* **Al., Flam F et.** s.l. 1(5):349-52., s.l. : *Ultrasound Obstet Gynecol* , 1991.
134. *Transvaginal ultrasound after first-trimester uterine evacuation reduces the incidence of retained products of conception.* . **Debby A, Malinger G, Harow E, Golan A, Glezerman M.** 27(1):61-4, s.l. : *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006 Jan.
135. *The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: à retrospective cohort survey.* **Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS.** 99(1):3-5, s.l. : *Gynecol Oncol*, 2005 Oct.
136. *Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri.* **Schenker, J. G.** v. 65, p. 109-13, s.l. : *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1996.
137. *Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease.* **Pisal N, North C, Tidy J, Hancock B.** 87(2), 2002 Nov.
138. *Hydatidiform mole in the elderly: hysterectomy or evacuation?.* **Bahar AM, el-Ashnehi MS, Senthilselvan A.** s.l. : *Int J Gynaecol Obstet.* 1989 Jul;29(3):233-8. *PubMed PMID: 2569420.* **Bahar AM, el-Ashnehi MS, Senthilselvan A.** s.l. 29(3):233-8. *PubMed PMID: 2569420.*, s.l. : *Int J Gynaecol Obstet.*, 1989 Jul.
139. *Role of Surgery in the Management of Hydatidiform Mole in Elderly Patients: A Single-Center Clinical Experience.* **Giorgione V, Bergamini A, Cioffi R, Pella F, Rabaiotti E, Petrone, M, Candiani M, Mangili G.** s.l. s.l. : *Int J Gynecol Cancer*, 2017 Mar, Vol. 27(3):550-553.
140. *Complete hydatidiform mole in women older than age 50.* **Elias KM, Goldstein DP, Berkowitz RS.** s.l. : *J Reprod Med*, 2010, Vol. 55:208-212.
141. *The prophylactic hysterectomy for patients with hydatidiform mole who were at least 40 years old.* **You D, Hong S, Xin G.** 141-2, s.l. : 1996, Vol. *Xian Dai Fu Ke Xue Jin Zhan.*
142. *Comparison of different therapeutic strategies for complete hydatidiform mole in women at least 40 years old.* **Zhao P, Chen Q, Lu W.** s.l. : *BMC Cancer*, 2017, Vol. 10.1186/s12885-017-3749-8., 17(1):733.
143. *Outcomes of hysterectomy versus evacuation in elderly hydatidiform mole.* **Lertkhachonsuk R, Lertkhachonsuk AA.** s.l. : *Int J Gynecol Cancer*, 2016, Vol. 26(Supplement 3):539.

144. *Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years.* **Elias KM, Shoni M, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS.** s.l. : J Reprod Med., 2012 , Vol. 57:254–258.
145. *Total hysterectomy versus uterine evacuation for preventing post-molar gestational trophoblastic neoplasia in patients who are at least 40 years old: a systematic review and meta-analysis.* **Zhao P1, Lu Y1, Huang W1, Tong B1, Lu W2.** 2019 Jan.
146. *Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease.* **B., Hancock.** ;87(2):190-2. PubMed PMID: 12477450., s.l. : Gynecol Oncol., 2002 Nov.
147. *Initial management of hydatidiform mole.* **Schlaerth JB, Morrow CP, Montz FJ, d'Ablaing G.** 158(6 Pt 1):1299-306. , 1988 Jun.
148. **jiao LZ, Wang YP, Jiang JY, Zhang WQ, Wang XY, Zhu CG, Zhang YW.** 2018 Jun .
149. *Transarterial embolization for the treatment of massive bleeding in gynecologic and obstetric emergencies: a single center experience.* **Hongsakul K, Songjamrat A, Rookkapan S.** . . août 2014, Emerg Radiol., pp. ;21(4):333-9.
150. *LES MOLES INVASIVES :PRESENTATIONS CLINIQUES ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE. (A PROPOS DE 2 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE).* **M.Rahaoui, H.Zizi et .Mamouni, N.** March 2020, International Journal of Advanced Research, pp. 8(3):129-145.
151. *Gestational Trophoblastic Neoplasia After Human Chorionic Gonadotropin Normalization Following Molar Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis.* **Albright, B.J M. Shorter,S. Mastroyannis,E M. Ko.** Dec 2019, Obstetrics and Gynecology, p. 135(1):1.
152. *Duration of human chorionic gonadotrophin surveillance for partial hydatiform moles . .* **Lavie, LRao G.G ,Diervo NC et al. s.l.** 2005., : Am J Obstet Gynecol , pp. 192;1362-4.
153. *Risk of gestational trophoblastic neoplasia after HCG normalisation according to hydatiform mole type . .* **Schmitt C, Doret M ,Massardier et al.** 2013., Gynecol Oncol , pp. 130 ,86 -9. .
154. *Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation.* **Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V, Goldstein DP, Doszpod J, Berkowitz RS.** 101(4):732-6, 2003 Apr.
155. *How long should patients be followed after molar pregnancy? Analysis of serum hCG follow-up data.* **Batorfi J, Vegh G, Szepesi J, Szigetvari I, Doszpod J, Fulop V.** 112(1):95-7. , s.l. : Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio, 2004 Jan .
156. *Clinicopathologic characteristics and subsequent pregnancy outcome in 139 complete hydatiform moles* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006. **Horn L.C., Kowalzik J., Bilek K., Richter C.E., Einkenkel J.** 12, 2006.
157. *A multivariate analysis of prognostic indicators in complete hydatiform moles (CHM).* **Balaram P., John M., Rajalekshmy T.N., Mathew A., Enose S., Gangadharan V.P.** A multivariate analysis of prognostic indicators in complete hydatiform moles (CHM). Balaram P., John M., Rajalekshmy T87 : 69-75, 1999 .

158. *Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole.* **JR., Lurain.** 203(6):531-9. doi:10.1016/j.aj, 2010 Dec.
159. *Treatment of persistent trophoblastic disease later than 6 months after diagnosis of molar pregnancy.* **Gillespie AM, Kumar S, Hancock BV.** 82 (8) : 1393-5, 2000 .
160. *Management of patients with metastatic gestational trophoblastic tumor.* **Ghaemmaghami F., Behtash N., Soleimani K., s.l.**
161. *Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia .* **J.R., Lurain.** 204 : 11, s.l. : Am J Obstet Gynecol , 2011.
162. *the management of molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors ,in gynecologic oncology,2edi.* **Berkowitz RS, Goldstein DP.**
163. *Trophoblastic neoplasia.* **Bagshawe.** 1691-1968, s.l. : 3 rd ed cancer medicine, 1993.
164. *management of gestational trophoblastic disease,resultat of cooperative study.**Obstet gynecol.* **M, Fasoli et al.** 60,205-9,1982, s.l. : Obstet Gynecol, 1982.
165. *The diagnosis and management of molar pregnancy,in gestational trophoblastic neoplasma.Clinical,principles of diagnosis and managment,sauders,philadelphia.* **GoldsteinDP et BerkowitzRS.** ch7pp 143-75, 1982.
166. *Natural history of hydatiform mole after primary evacuation.* **LurainJR, BrewerJT et al.** 145,591-5, s.l. : Am J Obstet Gynecol, 1983.
167. *Clinical and Laboratory correlates of molar pregnancy and trophoblastic disease.* **MorrowCP, KletzkyOA,et al.** 424-30, s.l. : Am J Obstet Gynecol, 1977, Vol. 128.
168. *hydatiform mole and gestational trophoblastic disease in Southern Connecticut.* **Al, Kohorn el et.** 59, s.l. : Obste Gynecol, 1982, Vol. 78 -84 .
169. *Hydatiform mole:two entites.Amorphologic and cytogenetic study with some clinical consideration.* **VassilakosP, RiottonG et al.** s.l. : Am J Obstet Gynecol, 1977 jan, Vol. 15;127 (2) 167-70.
170. *Partial moles;clinicopathology study of 25 cases.* **CzernobilskyB, BarashB et al.** s.l. : Obstet Gynecol, 1982, Vol. 59,587-602.
171. *the clinico pathologic profile of partial hydatiform mole.* **SzulmannAE, Surti et al.** 59,597-602,1982, s.l. : Obstet Gynecol, 1982.
172. *the syndrome partial mole.* **WongLC, MA et HK.** 234-161-6,1984, s.l. : Arch Gynecol, 1984.
173. *Analysis of 309 cases after hydatiform mole ;differnts followup program according to biologic behavior ,tumori.* **BolisG, BelloniC,et al.** 1988.
174. *Choriocarcinoma and partial hydatiformes moles.* **SeckIMJ, FisherRA et al.** s.l. : Lancet, 2000, Vol. 356,36-9,2000.

175. *Clinical characteristics of persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatiform molar pregnancy.* **FelmateCM, GrowdonWB, et Al.** s.l. : J Reprod Med, 2006, Vol. 51,902-6.
176. *development of post molar trophoblastic disease after partial molar pregnancy.* **GotoS, YamadaA et al.** 48, s.l. : Gynecol Oncol, 1993, Vol. 165-70.
177. *persistant trophoblastic neoplasia after partial hydatiform moles, incidences outcome.* **HancockBW, NazirK et al.** s.l. : JReproMed, 2006, Vol. 51- 764- 6.
178. *persitent trophoblastic disease following partial molar pregnancy.* **WilsmaS, Kermeijer et al.** 46, s.l. : J Obstet Gyneco, 2006, Vol. 119-23.
179. *Clinical Presentation of Complete Hydatidiform Mole and Partial Hydatidiform Mole at a Regional Trophoblastic Disease Center in the United States Over the Past 2 Decades.* **Sue Yazaki Sun MD, Alexander Melamed, Naima T Joseph, Allison Ann Gockley, Donald Peter Goldstein, Marilyn R Bernstein, Neil S Horowitz, Ross Stuart Berkowitz.** 2016 Feb, Int J Gynecol Cancer, pp. 26(2):367-70.
180. *Promoter Hypermethylation of multiple genes in hydatiform moles and choriocarcinoma.* **XueW.C, Chan K.Y et al.** s.l. : J Mol Diagn, 2004.
181. *Natural history of twin pregnancy with complete hydatiform mole and coexisting fetus.* **steller, M.A., Genest , M.R.Bernstein , J.M.Lage , D.P.Goldstein , and R.S.Berkowitz.** 3542, s.l. : Obstet Gynecol, 1994, Vol. V:83.
182. *hydatiform mole coexistent with a twin live fetus: a national collaborative study in japan.* **Matsui, H., S.Sekiya, T. Hando , N. Wake, and Y. Tomoda.** 60811, 2000, Vol. V:15.
183. *TWIN PREGNANCY WITH COMPLETE HYDATIFORM MOLE AND COEXISTENT FETUS:obstetrical and oncological outcomes in a series of 14 cases.* **Massardier J, Golfier F , Journet D et Al.** 2009.
184. *UPDATE on UK outcomes for women with twin pregnancies comprising a complete hydatiform mole and normal co-twin XVII world congress on gestational trophoblastic disease.* **Niemann L, Fisher , R,SebireNJ et al.** 2013.
185. *managment of twin pregnancies comprising a complete hydatiform mole and normal cotwin.* **Fishman DA, Padilla LA et al, et.** s.l. : Worldcongress on gestational trophoblastic Disease , 1998.
186. *Gestational Trophoblastic Tumors in Norway 1968-1997,patient characteristics treatment ,and Prognosis.* **BjorgeT, AbeleVM,et al.** s.l. : GynecolOncol, 2002, pp. 87(1).71-76.
187. *les tumeurs trophoblastiques gestationnelles à propos de 62 cas .* **B, Bennani.** Fes : these en doctorat en medecine,Fes, 2016.
188. *Prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles ,expérience du CHU Mohamed VI Marrakech.* **Meriem, Nafidi.** 2018.
189. *Non metastatic gestational trophoblastic neoplasia.role of ultrasonography and magnetic resonance imaging.* **KohornEL, Mc carthy.** 14 -20, s.l. : J Reprod Med , 1998jan, Vol. 43(1).

190. *significative of chest computed tomography findings in evaluation and treatment of persistent gestational trophoblastic neoplasia.* **Gamer EI, Garret A et al.** 411-4, s.l. : JReprodMed, 2004, Vol. 49.
191. *Treatment outcomes for 618 Women with gestational trophoblastic tumors following a molar pregnancy at the charing cross hospital 2000 -2009.* **ASita-Lumsden, DShort et al.** 1810-1814, s.l. : British Journal of cancer , 2012, Vol. 107.
192. *can the FIGO 2000 scoring system for gestational trophoblastic neoplasia simplified, A new retrospective analysis from a nationwide dataset.* **Y.KEysbouts, P.B.Ottevanger et al.** 1856-1861, s.l. : Annal Onco , 2017August, Vol. 28 (8).
193. *Gestational Trophoblastic Neoplasia: A 6 year Retrospective Study .* **SShrivastava, AChandra kataka et al.** 33-7, s.l. : South Asian J Cancer 2014, 2014Jan, Vol. 3 (1).
194. *gestational trophoblastic neoplasia: experience at salah azaiez institue.* **Rim Batti, H rachdi.** 121, s.l. : Pan Afri Med J, 2019JUN, Vol. 33.
195. *recommandations de bonne pratique maladies trophoblastiques gestationnelles diagnostic et prise en charge.* **CNGOF.** avril 2010, cngof.
196. *gestational trophoblastic disease: treatment results at the brewer trophoblastic disease center .* **Lurain JR, Brewer J et al.** 354-60, s.l. : Obstet Gyneco, 1982, Vol. 60.
197. *What a difference an egg makes.* **Fisher RA, Lavery SA , Carby A.** s.l. : the lancet, 2011.
198. *Hysterectomy in case of low-risk gestational trophoblastic neoplasia .* **Massardier, M.MATHE.** 285, s.l. : Oncologie volume, 2014.
199. *Methotrexate for 2000 FIGO low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: efficacy and toxicity.* **Chalouhi GE, Golfier F, Soignon P.** s.l. : Am J Obstet Gynecol, 2009.
200. *Causes of treatment failure in gestational trophoblastic disease.* **Lurain JR.** 1987 Sep, J Reprod Med., pp. 32(9):675-9.
201. *Gestational trophoblastic disease.* **Genest, D. R., Berkowitz, R. S. et Fisher, R. A.** s.l. : In: Tavassoli, F. A.; Deville, P. (ed.). Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2003. , 2003, : In: Tavassoli, F. A.; Deville, P. (ed.). Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC Press. , Vol. Press, ..., Vol. Press, 2003. p. 250-4, pp. p. 250-4.
202. *Classification and staging of gestational trophoblastic tumors. .* **Miller DS, Lurain JR.** s.l. 1988 Sep, Obstet Gynecol Clin North Am, pp. ;15(3):477-90. .
203. *hCG , its free subunits and its metabolites . Roles in pregnancy and trophoblastic disease.* **LA., Cole.**
204. *spontaneous regression in choriocarcinoma and relates gestational trophoblastic neoplasms.* **R., Hertz.** 59-60, s.l. : natl cancer inst Monogr, 1976.

205. *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.* **Sala FG, Del Moral P-M, Pizzato N.**
206. *Spontaneous regression of gestational trophoblastic neoplasia.* **Niimi K, Yamamoto E.** 550-553, s.l. : Int J Gynecol Cancer, 2017 Mars, Vol. 21,98.
207. *Influence of oral contraceptives in the development of post molar trophoblastic neoplasia-a systematic review.* **Costa HL, Doyle P et al.** 597-585,2006, s.l. : Gynecol Oncol , 2006, Vol. 100(3).
208. *Gestational trophoblastic disease:current management of hydatiform mole.* **Sehire NJ, Seckl MJ et al.** 337/a1193, s.l. : BMJ, 2008.
209. *Belgian register and reference centers for gestational trophoblastic diseases.* **Delcominette S, Timmermans M, Delbecq K, Delvenne P, Marbaix E, Noel JC, Moerman P, Golfier F, Kridelka F, Nisolle M, Vergote I, Goffin F.** 2015 Nov, Rev Med Liege. , pp. 70(11):550-6. .
210. *Maladies trophoblastiques, une prise en charge multidisciplinaire, un premier centre suisse.* **Rougemont AL, Pelte MF et al.** 1496-1501, suisse : Rev Med Suisse, 2011, Vol. volume 7.
211. *Administration of moderate and high doses of gonadotropins to female rats increases ovarian vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-2 expression that is associated to vascular hyperpermeability.* **Gomez R, Simon C et al.** 2164-71, s.l. : Biolo Reprod, 2003 jun, Vol. 68(6).
212. *Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term followup of 347 patients.* **S L Curry, C B Hammond, L Tyrey, W T Creasman, R T Parker.** 1975 Jan, Obstet Gynecol, pp. 45(1):1-8.
213. *pregnancy related mortality from preeclampsia.* **MacKay AP, Berg CI et al.** 533-8, s.l. : obstet Gynecol, 2001 Apr, Vol. 97 (4).
214. *Partial mole with fetal triploidy as a cause for imminent HELLP-syndrome at 16 weeks of gestation.* **Falkert A, Yildiz A.** s.l. : Arch Gynecol Obstet, 2009 Mar, Vol. 279(3):423-5.
215. *A HELLP syndrome complicates a gestational trophoblastic neoplasia in a perimenopausal woman: a case report.* **Vogin, Guillaume.** s.l. : BMC Cancer, 2016, Vol. 16: 5730.
216. *LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES ,(Étude rétrospective réalisée au service de Gynécologie Obstétrique II, CHU Hassan II, Fès (A propos de 58 cas).* **FAHD, IDIR.** s.l. 2012.
217. *Immediate complications of surgical abortion.* **Soulat C, Gelly M.** Paris : JGynecolo Obstet Biolo Reprod, 2006, Vol. 35(2):157-62.
218. *Hydatidiform mole: clinical analysis of 310 patients..* **Mungan T1, Kuşçu E, Dabakoğlu T, Senöz S, Uğur M, Cobanoğlu O.** s.l. s.l. : Int J Gynaecol Obstet, 1996 Mar, Vol. 52(3):233-6.
219. *Methotrexate for 2000 FIGO low risk gestational trophoblastic neoplasia patients: efficacy and toxicity.* **GE, Chalouhi.** s.l. 200(6), s.l. : Am J Obstet Gynecol , 2009, Vol. 643.el-643.e6, 2009.
220. *Fiche pratique infirmière ,les effets hématologiques liés a la chimiothérapie.* Version validée le 24/01/2015, BPA-FPI1501HEMATO.

221. *Fatal gestational trophoblastic neoplasia: An analysis of treatment failures at the brewer trophoblastic disease center from 1997-2002 compared 1962-1978.* **Nikki L, Neubauer et al.** 339-342, s.l. : revue gynecol oncology, 2015, Vol. 138.

222. *Fatal cases of gestational trophoblastic neoplasia over four decades in the Netherlands: retrospective cohort study.* **C Lybol, a, b, DW Centen, a, CMG Thomasb, * MJ ten Kate-Booij, e, * RHM Verheijen, d, * FCGJ Sweep, b, * PB Ottevanger, c, * LFAG Massuger.** 1417-0528, s.l. : Gynecol Oncology, 2012, Vol. 0348.

223. *Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with FIGO score of 13.* **Bolze PA, Riedel C et al.** 390-e1, s.l. : Am J Obstet Gynecol, 2016, Vol. 214(3).

224. *Analysis of Death Causes of Gestational Trophoblastic Neoplasia Patients.* **Jun-jun Yang 1, Yang Xiang, Xi-run Wan, Qin Li, Feng-quan He, Xiu-yu Yang.** s.l. : Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2007 Jan, Vol. 42(1):26-8., 2006.

225. *Recurrent hydatidiform moles.* **Williams D, Hodgetts V, Gupta J.** 2010; , . Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, pp. ; 150:3-7. .

LISTES DES ANNEXES

ANNEXE A : FICHE TECHNIQUE

Fiche technique

IDENTIFICATION

Année :

Âge de la patiente :

Groupage de la patiente :

Mari :

Résidence :

rurale

urbaine

Profession :

Femme au foyer

Condition socioéconomique :

Mode d'admission :

venue d'elle même

référée

Motif :

Métrorragie

Douleur pelvienne

Fausse couche

Môle hydatiforme

TTG

ETAT DE CHOC

Altération de état général

ANTECEDENTS

MédicauX :

HTA

Chirurgicaux :

- *Opérée*
- *Non opérée*

Ménarche :

Gestite :

Parité :

- *Primipare*
- *Paucipare (2-4)*
- *Multipare (5-6)*
- *Grande multipare*

Avortement :

- *Oui*
- *Non*

Si oui :

- *Non molaire*
- *Molaire*

Type de môle :

Notion de contraception :

Si oui le type

ETUDE CLINIQUE

Circonstance de découverte :

- *Métrorragie*
- *Etat de choc*
- *Echographie*
- *Signes sympathiques exagérés*

Autres à préciser

.....
.....

Mode de début

Notion d'aménorrhée

Si oui : SA

Notion hémorragie :

- *Oui*
- *Non*

Si oui :

- *Minime*
- *Moyenne*
- *Abondante*

Période de consultation

- *Avant l'avortement*
- *Avortement molaire*
- *A distance d'avortement*

EXAMEN GENERAL

Etat général :

- *Bon*
- *Passable*
- *Altéré*

TA :

- *Hypotension*
- *Normale*
- *Hypertension*

OMI :

- *Oui*
- *Non*

LABSTIX :

- *Négatif*
- *Positif*

EXAMEN GYNECOLOGIQUE

TV :

- *Utérus de taille normale*
- *Utérus augmente de volume*
- *Masse latéro utérine*

Speculum :

Vagin :

- *Normal*
- *Présence de lésion*

EXAMEN PARACLINIQUE

Echographie pelvienne :

- *Image de rétention*
- *Image typique de môle*
- *Envahissement loco régional*
- *Kystes lutéiniques uni ou bilatéral*

BHCG initial :

- *Oui*
- *Non*

Si oui : < 100 000 > 100 000

Radiographie du poumon :

- *Normale*
- *Anormale*

DIAGNOSTIC DE MOLE HYDATIFORME RETENUE

TRAITEMENT

Curetage aspiratif échoguidé :

- *Oui*
- *Non*

Date du curetage :

Nombre de curetage :

- Une fois
- 2 fois

Délais entre la 1^{ère} évacuation utérine et l'échographie

- < 7 jours
- >7 jours

Transfusion :

- Oui
- Non

Anapath :

- Môle complète
- Môle partielle
- Choriocarcinome
- Tumeur du site d'implantation

SURVEILLANCE

Clinique :

- Signes Sympathiques
- Persistance De Métrorragie
- Ictère
- Apparition De Métastases
- Signes Neurologiques
- Signes Pulmonaires

Echographie pelvienne :

Faite à : j

- ≤ 15
- ≥ 15
- Non faite

Biologique :

- Dosage des HCG
- Même labo
- Labo différent
- Hebdomadaire

Si négativation

- *Mole partielle :*
- *3 dosages hebdomadaires successifs négatifs*
- *Môle complète :*
- *Surveillance mensuelle pendant 6 mois*

Courbe semi-logarithmique

Contraception :

- *Non*
- *Oui*
- *Le type :*
- *Durée :*

Perdu de vue :

Grossesse ultérieure :

- *Normale*
- *Ectopique*
- *Molaire*

EN CAS DE TTG

CRITERES DE DIAGNOSTIQUES DES TTG

TTG post molaire :

- *Oui*
- *Non*

Si oui :

- *Existence d'un plateau (variation inf. à 10%) des valeurs de BHCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs*
- *Existence d'une augmentation (variation supérieure à 10%) des valeurs de BHCG sur au moins 3 dosages successifs*
- *Persistance de BHCG détectable plus de 6 mois après évacuation*

Diagnostic histologique de choriocarcinome

TTG dans les suites d'une grossesse non molaire :

- *Oui*
- *Non*

Oui :

- *Métrorragies persistantes au-delà de 6 sem. dans les suites d'une grossesse connue*
- *Fortement suspectée*

Métastases sans cancer primitif connue de BHC

Taux élève de BHCG (nouvelle grossesse exclu)

Diagnostic histologique de choriocarcinome

BILAN D'EXTENSION

Extension locale :

- *Echo pelvienne endovaginale*
- *Echodoppler*

Extension locorégionale :

- *IRM pelvien*

Extension à distance :

- *TDM thoracique*
- *TDM cérébral*
- *TDM abdominale*

Métastase :

- *Pulmonaire*
- *Hépatique*
- *Cérébrale*
- *Aucune*

Score FIGO :

- ≤ 6
- ≥ 7

TRAITEMENT

Chimiothérapie :

- *Mono chimio*
- *Polychimio*

Si mono :

- *MTX en alternance avec acide folinique*
- *Actinomycine*
- *Nombre de cure*
- *Délai de négativation*

Polychimio :

- *EMACO*
- *EPEMA*
- *Autres*

Nombre de cure :

Délai de négativation :

Effets :

- *Hémorragies*
- *Alopécie*
- *Cardiotoxicité*
- *Hépatotoxicité*
- *Néphrotoxicité Neurotoxicité*
- *Trb digestifs*
- *Autres à préciser*

Hystérectomie :

Surveillance :

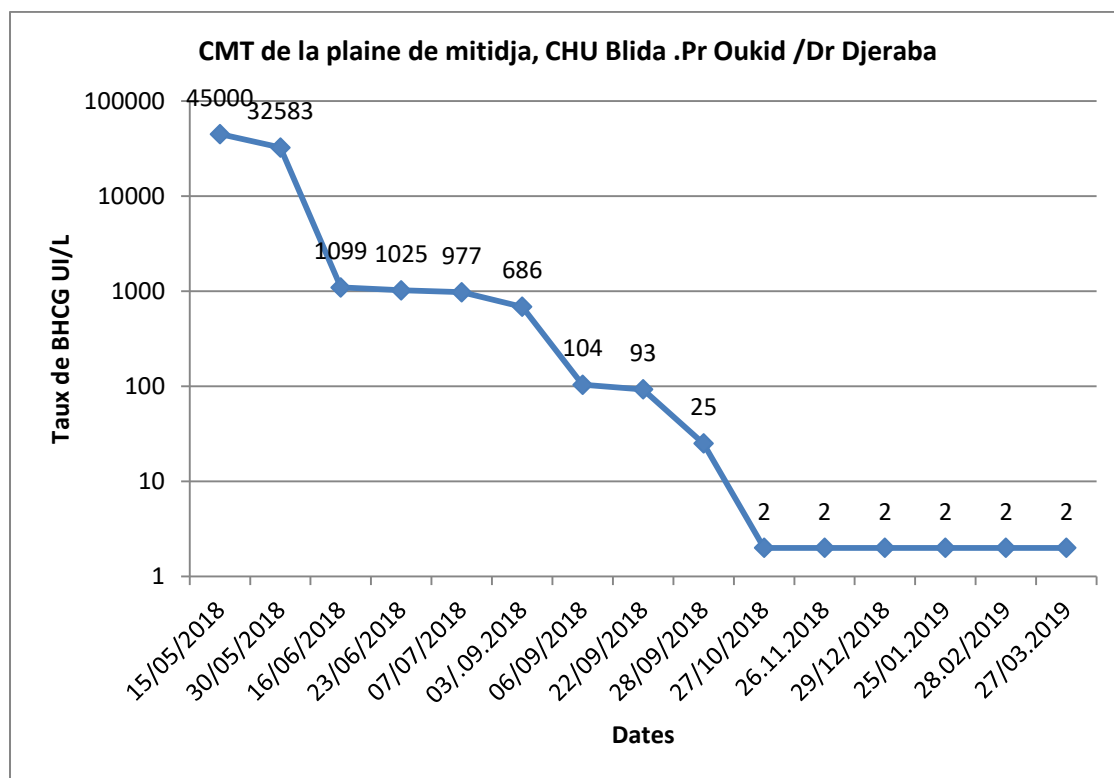
Dosage des BHCG :

- *Dosage hebdomadaire de BHCG pdt 8 sem.*
- *Tous les 15 jours pdt 8 sem.*
- *Au-delà de 16 SA dosage des BHCG MENSUEL jusqu'à 12 mois TTG a bas risque*
- *18 mois pour les TTG A HAUT RISQUE*

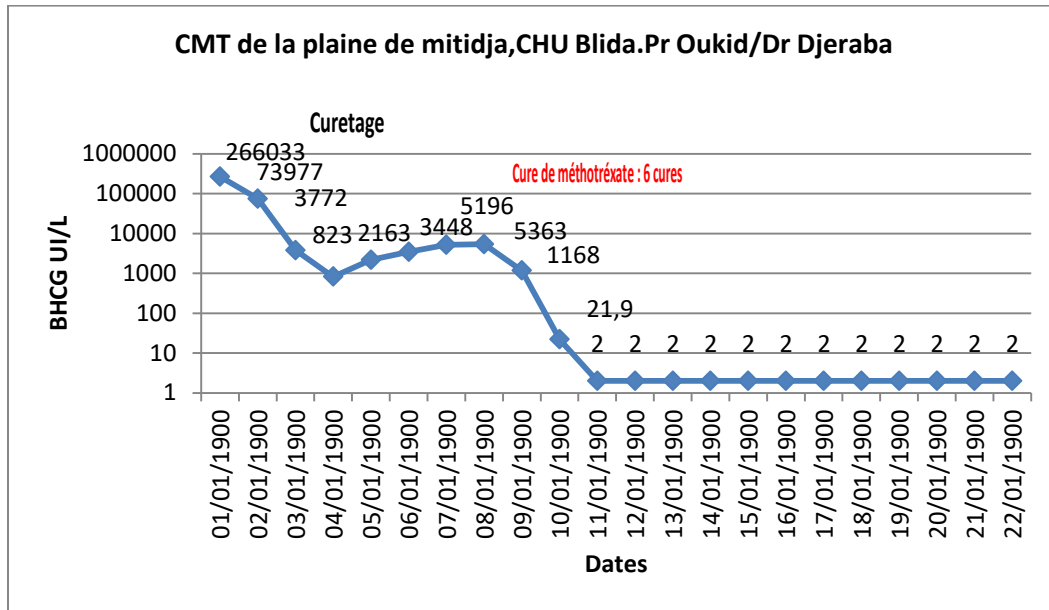
RESULTAT :

- *Guérison*
- *Perdu de vu*
- *Décès*

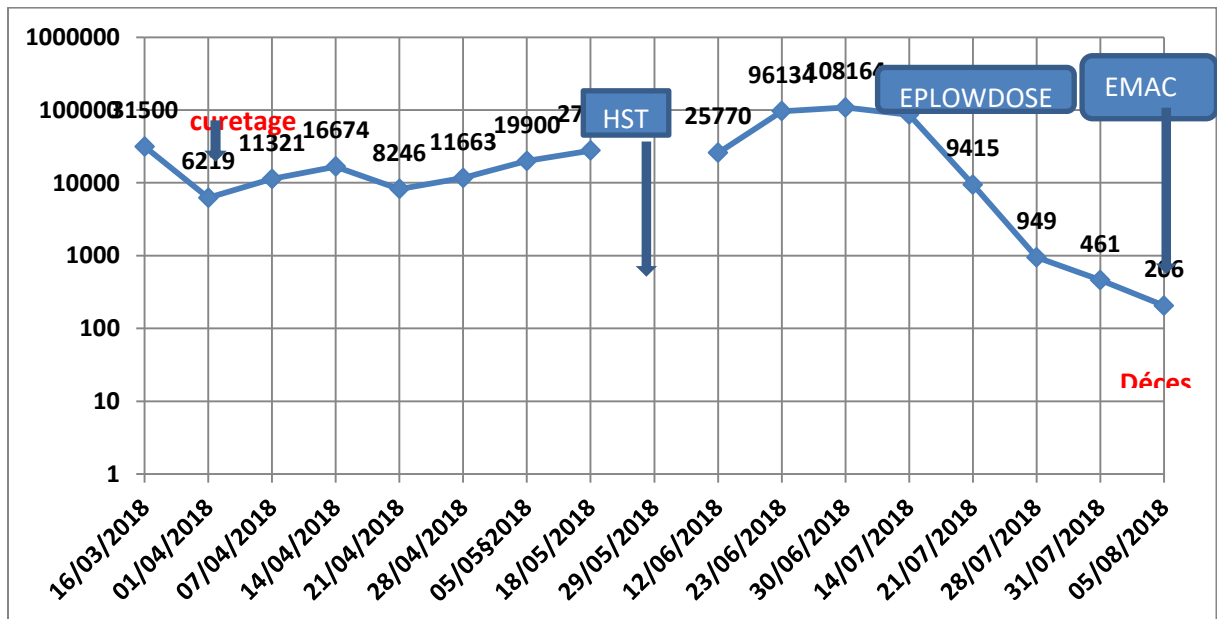
ANNEXE B : COURBE SEMI-LOGARITHMIQUE



ANNEXE C : COURBE SEMI LOGARITHMIQUE



*Décès secondaire à une TTG à bas risque (KJ) suite à une MHC



ANNEXE D : SCORE FIGO2000

Score	0	1	2	4
Age (années)	< 39	> 39		
Grossesses précédentes	Môle	Avortement	Accouchement	
Intervalle ; grossesses précédente, début de la chimiothérapie	< 4	4-6	7-12	> 12
HCG plasmatique UI/L	< 10 ³	10 ³ à 10 ⁴	10 ⁴ à 10 ⁵	> 10 ⁵
Nombres de métastases identifiées	0	1-4	5-8	> 8
Sites métastatiques		Rate / Rein	Tube digestif	Cerveau / Foie

	Grade 0	Grade1	Grade2	Grade 3	Grade4
Hb VN=13à17g/dl	>11	<LIN- 10,0g /dl			
Leucocytes VN= 4000 à 10000	>4000				
Polynucléaires Neutrophiles VN=40à80%	>2000				
Plaquettes VN=15000à400000	>100000				
Hémorragies	Absences	Pétéchies	Modérées	Moyennes	Importante

ANNEXE E : PROTOCOLE METHOTREXATE [117-118]

Méthotrexate	J1, J3, J5, J7 1 mg/kg en IM
Acide folinique*	J2, J4, J6, J8 10 mg per os
Espacement des J1 = 14 jours autant de cycles que nécessaire pour normaliser les hCG puis deux cures de consolidation supplémentaires.	
* L'acide folinique (ou folinate de calcium) est à ne pas confondre avec l'acide folique	

Annexe F : Protocole actinomycine D ^[119]

Le protocole actinomycine D est utilisé en cas d'échec du MTX avec hCG (< 500 UI/l)
0,5 mg dose totale à J1, J2, J3, J4, J5
2 cures de consolidation

Annexe G : Protocole EMACO ^[119]

EMA	J1	Actinomycine D	Actinomycine 0,5 mg DT IV bolus
		Étoposide	Étoposide 100 mg/m ² en perfusion de 30 minutes
		Méthotrexate	Méthotrexate 100 mg/m ² IV puis 200 mg/m ² en perfusion de 12 heures
	J2	Actinomycine D	0,5 mg DT IV bolus 100 mg/m ² en perfusion de 30 minutes
		Étoposide	15 mg PO ou IM 2 fois/j pendant 2 jours débuté 24 heures après le début du méthotrexate
		Acide folinique	
CO	J8	Vincristine	1 mg/m ² IV bolus (maximum 2 mg)
		Cyclophosphamide	600 mg/m ² en perfusion de 30 minutes
Espacement des J1 = 14 jours			

Annexe H : Protocole EPEMA ^[120]

EMA	J1	Actinomycine D Étoposide Méthotrexate	ActinomycineD 0,5 mg DT IV bolus Étoposide 100 mg/m ² en perfusion de 30 minutes Méthotrexate 100 mg/m ² IV puis 200 mg/m ² en perfusion de 12 heures
	J2	Actinomycine D Étoposide Acide folinique	0,5 mg DT IV bolus 100 mg/m ² en perfusion de 30 minutes 15 mg PO ou IM 2 fois/j pendant 2 jours débuté 24 heures après le début du méthotrexate
EP	J8		1 mg/m ² IV bolus (maximum 2 mg) 600 mg/m ² en perfusion de 30 minutes
Espacement des J1 = 14 jours			

Annexe I : photo du DR Djeraba sur les maladies trophoblastiques gestationnelles

Annexe G : photo du DR Djeraba sur les maladies trophoblastiques gestationnelles



Figure 1-GG associant MHC et fœtus d'allure normal atteignant 18SA (Photo du Dr Djeraba, 2019)



Figure 2 : Aspect macroscopique d'une MHC chez une patiente de 28 ans réfère au centre (Photo du Dr Djeraba, 2017)



Figure 3/Nous avons suivi dans le centre un cas de môle partielle évoluée avec présence de malformation faciale à type de bec de lièvre et d'hydrocéphalie.



Figure 4 : Aspect échographique d'une MHP de 21SA (Photo du Dr Djeraba, 2017)



Figure 5 : Môle hydatiforme complète de 28SA (Photo du Dr Djeraba.,2017)



Figure 6 : Môle hydatiforme complète de 08SA(Photo du Dr Djeraba.M,2017)

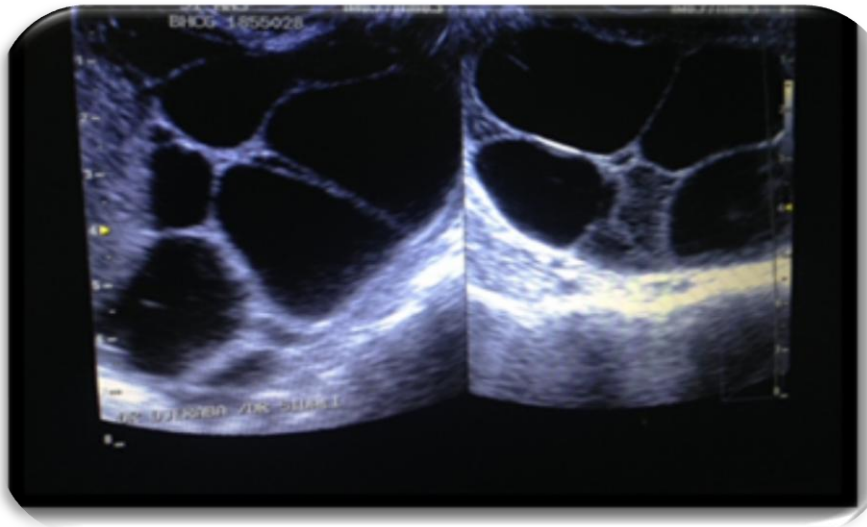


Figure 7 : kystes lutéiniques bilatéraux aux cours d'une MHC compliqué d'une TTG (Photo du Dr Djeraba,2019)



Figure 8 : Môle hydatiforme partielle de 16 SA(Photo du Dr Djeraba.,2017)



Figure 9 : Môle hydatiforme partielle de 21 SA avec fœtus malformé (Photo du Dr Djeraba, 2019)



Figure 10 : Grossesse gémellaire de 18SA associant fœtus vivant et môle hydatiforme complète(Photo du Dr Djeraba, 2019)



Figure 11 : Grossesse gémellaire de 20 SA associant fœtus vivant et môle hydatiforme complète (Photo du Dr Djeraba , 2019).



Figure 12 : GG évoluant à 32 SA ,suivie par la candidate(c'est photos ont été prise après accord de la patiente (Photo du Dr Djeraba.M, 2017)



Figure 13 : Rupture de la séreuse de l'utérus chez une patiente présentant une môle invasive à j4 du curetage (Photo du Dr Djeraba, 2019)



Figure 14 : Hystérectomie réalisé après rupture de la séreuse pour môle invasive (Photo du Dr Djeraba , 2019)

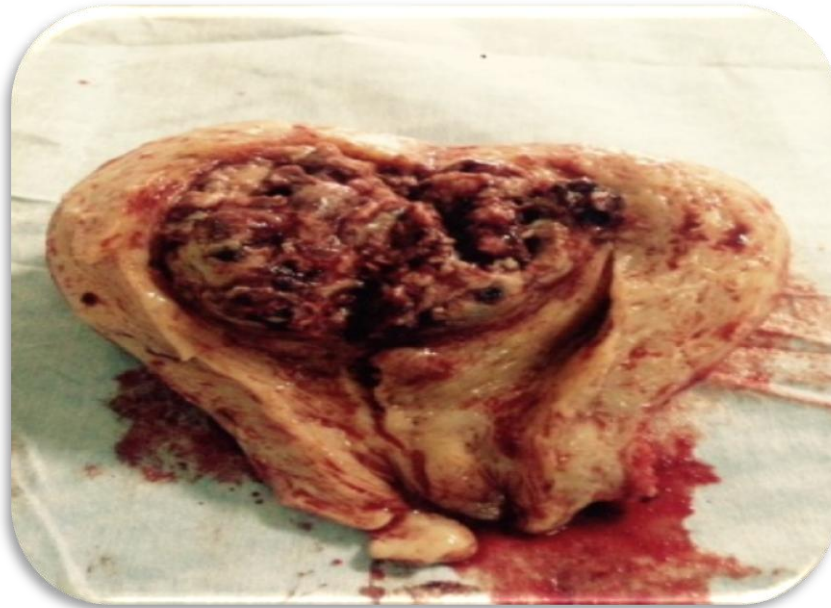


Figure 15 :Patiente de 48 ans ayant subi une hystérectomie par voie basse au service par la candidate, pour môle invasive (Photo du Dr Djeraba,2019)



Figure 16 : Aspect échographique d'un choriocarcinome suivie au service (Photo du Dr Djeraba ,2018)

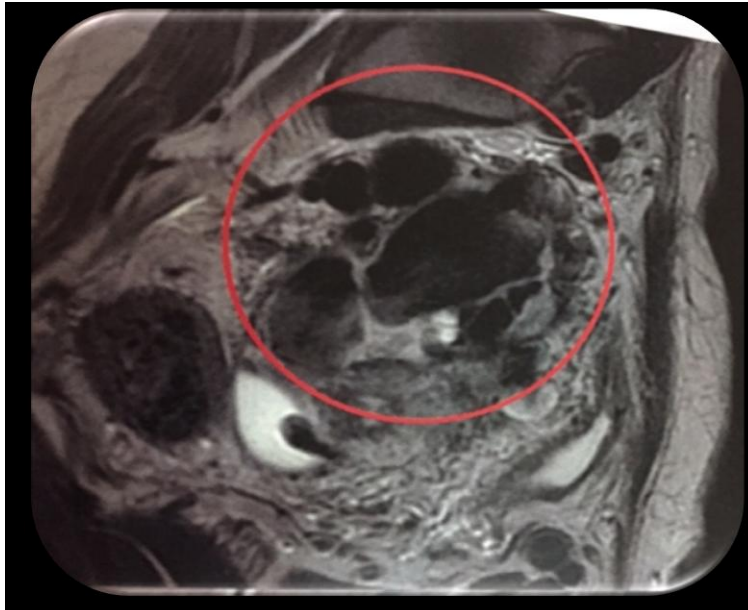


Figure 17 :Aspect IRM d'un choriocarcinome (Image précédente)

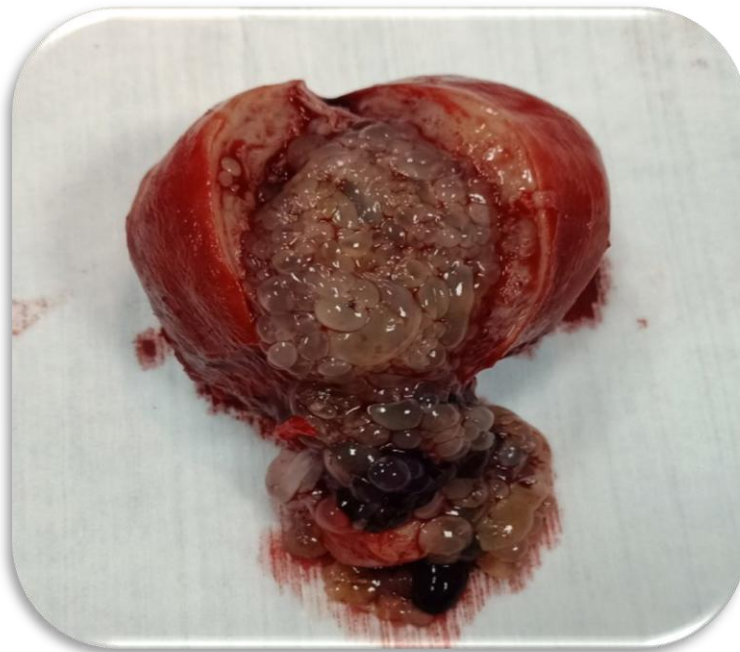


Figure 18 ; hystérectomie d'hémostase pour môle invasive suivie au service, (photo du DR Djeraba mai 2020)

هدف: الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقييم مساهمة هذا المركز في رعايتهم على مجموعات MTG المسجلة في المركز المرجعي في سهل متيجة.

المرضى والطريقة: هذه دراسة وصفية استباقية على 300 مريض من مايو 2017 حتى نهاية أغسطس 2019 في المركز المرجعي بسهل متيجة على مستوى قسم أمراض النساء في وحدة حسيبة بن. بوعلي من مستشفى جامعة البليدة.

النتائج: لوحظت قراءة منهجية من قبل لجنة خبراء في 79% من MHC و 52% (85/44) من MHP. خضع 96% من MHC و 98% (83) من MHP لعملية كشط منخفضة للشفت ، مع كشط واحد في 82% من حالات MHC. سيطر الانتقال إلى TTG في 18% من MHC و 2% من MHP على تقدم ما بعد الضرس. تبلغ نسبة المرضى الذين يعانون من HD الخاضع للمراقبة الجيدة 82% ، ونلاحظ فقد 4% للمتابعة ، و وفاة واحدة بسبب HD. يبدو أن العلاج الكيميائي يتكيف مع درجة FIGO في 95% من TTG ، حيث تم علاج ثلاثة أورام عالية الخطورة بالعلاج الكيميائي الأحادي. تطور علاج TTG في خطر منخفض (98%) وموت واحد. نلاحظ بالنسبة لـ TTG الخمسة عالية الخطورة ، و 3 علاجات ، وفقد واحد للمتابعة وشكل حراري واحد.

المناقشة والاستنتاج: سمحت لنا مساهمة المركز المرجعي لسهل متيجة بالحصول على معدل يقارب 80% من القراءة النسيجية لـ MHC ، و 98% من علاج TTG منخفضة الخطورة وموت واحد من بين الجميع سلسلة من 300 مريض من خلال احترام التوصيات الفرنسية لعام 2011.

الكلمات المفتاحية: MTG ، المركز المرجعي لسهل Mitidja ، التوصيات الفرنسية من

FIGO Score ، 2011

Nom et Prénom :Djeraba Mejda

Titre : Apport d'un centre de référence dans la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles

Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en

Sciences Médicales en gynécologie obstétrique

Résumé

Objectif : l'objectif principal de cette étude est d'évaluer, sur les MTG enregistrées au centre de référence de la plaine de Mitidja, l'apport de ce centre dans leur prise en charge.

Patientes et méthode : Il s'agit d'une étude descriptive, prospective, portant sur 300 patientes de mai 2017 jusqu'à fin août 2019 au centre de référence de la plaine de Mitidja au niveau du service de gynécologie de l'Unité Hassiba Ben Bouali du CHU de Blida.

Résultats : La lecture systématique par un panel d'experts a été observée dans 79% des MHC, et 52% (44/85) des MHP. 96% des MHC et 98% (83) des MHP ont bénéficié d'un curetage aspiratif par voie basse, avec un seul curetage dans 82% des cas des MHC. L'évolution post molaire était dominée par le passage au stade de TTG dans 18% des MHC et 2% des MHP. Les patientes avec MH bien suivi sont à 82%, nous notons 4% de perdu de vue, et un décès pour les MH. La chimiothérapie est apparue adaptée au score FIGO dans 95% des TTG, Trois tumeurs à haut risque ont été sous-traitées par une monochimiothérapie. L'évolution des TTG à bas risque (98%) guérisons et un décès. Nous notons pour les cinq TTG à haut risque, 3 guérisons, une perdue de vue et une forme réfractaire.

Discussion et conclusion : l'apport du centre de référence de la plaine de Mitidja nous a permis d'avoir un taux de près de 80% de lecture histologique pour les MHC, 98% de guérison des TTG à bas risque et 1 décès sur toute la série de 300 patientes par le respect des recommandations françaises de 2011.

Mots clés : MTG, centre de référence de la plaine de Mitidja, recommandations françaises de 2011, Score FIGO

Abstract

Objective: the main objective of this study is to assess, on the MTGs registered at the reference center in the Mitidja plain, the contribution of this center in their care.

Patients and method: This is a descriptive, prospective study on 300 patients from May 2017 until the end of August 2019 at the reference center of the Mitidja plain at the level of the gynecology department of the Hassiba Ben Unit. Bouali from the University Hospital of Blida.

Results: Systematic reading by an expert panel was observed in 79% of MHCs, and 52% (44/85) of MHPs. 96% of MHCs and 98% (83) of MHPs underwent low-end suction curettage, with a single curettage in 82% of MHC cases. Post-molar progression was dominated by the transition to TTG in 18% of MHCs and 2% of MHPs. Patients with well-monitored HD are 82%, we note 4% lost to follow-up, and one death for HD. Chemotherapy appeared to be adapted to the FIGO score in 95% of TTGs. Three high-risk tumors were under-treated with monochemotherapy. The evolution of TTG at low risk (98%) cures and one death. We note for the five high-risk TTGs, 3 cures, one lost to follow-up and one refractory form.

Discussion and conclusion: the contribution of the reference center of the Mitidja plain allowed us to have a rate of nearly 80% of histological reading for MHC, 98% of cure of low-risk TTGs and 1 death out of all the series of 300 patients by respecting the French recommendations of 2011.

Keywords :GTD, Reference center from plain of mitidja, French guideline of 2011, FIGO Score

Directeur de thèse :Oukid Mohammed Said-Université Blida1