

ABREVIATIONS

Bcl2	: Bcell lymphoma protein 2
βhCG	: Fraction Beta de l'Hormone Chorionique Gonadotrophique humaine.
CC	: Choriocarcinome
c-MYC	: Cellular myelocytose
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	: Epithelial Membrane Antigen
FIGO	: Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
FSH	: Follicle Stimulating Hormone
HCG	: Human Chorionic Gonadotrophin
HCS	: Hormone chorionique somatotrope
HIV	: Human Immuno deficiency Virus
HLP	: Hormone Lactogène Placentaire
HOP	: Homeodomain Only Protein
HLA	: Human Leukocyte Antigen.
HPL	: Human Placental Lactogen
HRT	: Hystérectomie totale
HRP	: Hystérectomie préventive ou prophylactique
HRE	: Hystérectomie encadrée
HTLV	: Human T-cell Lymphoma Virus
IGCS	: International Gynecologic Cancer Society
IGR	: Institut Gustave ROUSSY
IGF2	: Insulin like growth factor 2.
INSERM	: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
IRM	: Imagerie par Resonance Magnetique
LH	: Luteinizing Hormone
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase
Mel-CAM	: Melanoma Cell Adhesion Molecule
MHC	: Môle Hydatiforme Complète
MHP	: Môle Hydatiforme Partielle
MI	: Môle invasive
MMP	: Matrix metalloproteinase

MTG	: Maladie Trophoblastique Gestationnelle
mUI/ml	: milli unité internationale par millilitre
NECCI	: Not Expression in Choriocarcinoma Clone I
NFS	: Numération formule Sanguine
NLRP7	: Nucléotide binding and oligomerization domain-like receptor protein 7
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
P53	: Protéine 53
P63	: Protéine 63
PLAP	: Phosphatase Alcaline Placentaire
PS1	: Fraction 1 des glycoprotéines spécifiques de la grossesse
SA	: Semaine d'aménorrhée
TCK	: Temps de Céphaline Kaolin
TDM	: Tomodensitométrie
TIMP	: Tissue inhibitor of metalloproteinase
TP	: Temps de Prothrombine
TSH	: Thyréostimuline hormone
TSI	: Tumeur du Site d'Implantation
TTE	: Tumeur Trophoblastiques Epithélioïde
TTG	: Tumeur Trophoblastique Gestationnelle
TTSP	: Tumeur Trophoblastique du Site Placentaire
TTSI	: Tumeur trophoblastique du site d'implantation
VS	: Vitesse de Sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Schéma(A) et coupe histologique d'une villosité placentaire normale (B).....	12
Figure 2 :	Représentation schématique du développement embryonnaire des organes génitaux internes féminins.	20
Figure 3 :	Représentation anatomique des organes génitaux internes féminins (A) et aspects histologiques de l'utérus (B)	23
Figure 4 :	Aspects macroscopiques (A) et microscopiques(B) d'une môle partielle.....	26
Figure 5 :	Aspects macroscopiques et microscopiques d'une môle hydatiforme complète.....	28
Figure 6 :	Aspects macroscopiques et microscopiques d'une môle invasive	29
Figure 7 :	Aspects histopathologiques d'un choriocarcinome.	31
Figure 8 :	Aspects macroscopiques et microscopiques d'une tumeur du site placentaire	32
Figure 9 :	Aspects histologiques d'une tumeur trophoblastiqueépithélioïde.....	34
Figure 10 :	Aspects macroscopiques et microscopiques du nodule du site d'implantation placentaire	36
Figure 11 :	Aspects histologiques du Site placentaire hyperplasique	37
Figure 12 :	Schéma du mécanisme des môles hydatiformes complètes androgéniques	43
Figure 13 :	Résultats d'analyse des taux de méthylation (niveaux d'expression) des gènes soumis à l'empreinte chez les môles hydatiformes complètes androgéniques	45
Figure 14:	Polymorphisme aux microsatellites de l'AND de trois types de choriocarcinomes	47
Figure 15 :	Représentation schématique de l'évolution des môles vers le choriocarcinome	48
Figure 16 :	Aspects échographiques d'une môle complète à six semaines d'aménorrhée.....	60
Figure 17 :	Evolution défavorable de l' hCG sérique au cours du suivi post-molaire	62
Figure 18 :	Aspects échographiques d'un choriocarcinome gestationnel	64
Figure 19.	Métastases pulmonaires sur la radiographie thoracique et sur la TDM thoracique	65
Figure 20 :	Préparation de la malade, vue de dessus du site opératoire	82
Figure 21 :	Répartition des patientes selon l'ethnie	108

Figure 22 :	Répartition des patientes selon de l'origine géographique	109
Figure 23 :	Répartition des patientes selon le nombre d'enfants vivants	111
Figure 24 :	Répartition des patientes selon les résultats de l'échographie abdomino-pelvienne.....	115
Figure 25 :	Répartition selon le devenir des patientes dans le moyen et long terme	118
Figure 26 :	Résultats du génotypage du choriocarcinome M 176 obtenu à partir d'un séquenceur automatique	129
Figure 27 :	Représentation schématique du niveau de méthylation (d'expression) des gènes soumis à l'empreinte IGF2 et H19 de six choriocarcinomes post-môlares	133
Figure 28 :	Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M123	135
Figure 29 :	Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M176	136
Figure 30 :	Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M232	137
Figure 31 :	Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M131	138
Figure 32 :	Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M170	139
Figure 33 :	Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M165	140
Figure 34 :	Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M181	141
Figure 35 :	Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M235	142

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I :	Les différentes expressions immunohistochimiques des cellules trophoblastiques	17
Tableau II.	Récapitulatif des gènes et des anomalies chromosomiques récurrentes des môles hydatiformes complètes et des choriocarcinomes,.....	49
Tableau III:	Score pronostique de la môle hydatiforme utilisé à Dakar.....	66
Tableau IV :	Système de cotation de l’OMS, modifié et adapté par FIGO 2000	68
Tableau V :	Différents protocoles utilisés dans la prise en charge des TTG.....	79
Tableau VI :	Répartition des patientes selon l’âge	107
Tableau VII :	Répartition des patientes en fonctions la gestité	110
Tableau VIII :	Répartition des patientes selon la parité	110
Tableau IX :	Répartition des patientes selon les aspects cliniques.....	113
Tableau X :	Répartition des patientes selon le taux des β h CG plasmatiques à J 45 post-môlaire	114
Tableau XI :	Répartition des patientes selon l’intervalle en mois entre la fin de la grossesse molaire et l’hystérectomie	116
Tableau XII :	Répartition des tumeurs trophoblastiques post-môlares en fonction des stades anatomiques de la FIGO et du taux de létalité	119
Tableau XIII. :	Répartition des patientes en fonction des résultats histologiques des pièces d’hystérectomie	122
Tableau XIV :	Répartition des tumeurs trophoblastiques gestationnelles selon leurs caractéristiques.....	124
Tableau XV :	Résultats de l’analyse cytogénétique par génotypage aux microsatellites des choriocarcinomes post-môlares.....	130
Tableau XVI :	Résultats du niveau de méthylation des gènes soumis à empreinte parentale IGF2 et H19 au niveau de six choriocarcinomes	132
Tableau XVII :	Résultats de l’analyse cytogénétique par hybridation génomique comparative de huit choriocarcinomes	133
Tableau XVIII :	Relation entre l’hystérectomie et les facteurs socio-économiques	143
Tableau XIX :	Relation entre l’hystérectomie et les antécédents gynéco-obstétricaux	144

Tableau XX :	Relation entre l'hystérectomie et les aspects cliniques	144
Tableau XXI :	Relation entre l'hystérectomie et les résultats des examens paracliniques.....	145
Tableaux XXII :	Relation entre l'hystérectomie et les aspects histologiques de la pièce opératoire	146
Tableau XXIII :	Relation entre l'hystérectomie et les modalités évolutives	147
Tableau XXIV :	Relation entre les modalités évolutives et la durée de conservation de l'utérus	148
Tableau XXV :	Relation entre les facteurs socio-démographiques et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles.	149
Tableau XXVI :	Relation entre les antécédents gynéco-obstétricaux et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles.....	150
Tableau XXVII :	Relation entre les signes cliniques et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles	151
Tableau XXVIII :	Relation entre les résultats des examens paracliniques et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles.....	152
Tableau XXIX. :	Relation entre la durée de conservation de l'utérus après l'avortement molaire et la survenue des tumeurs trophoblastiques gestationnelles	157

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
--------------------------	----------

PREMIERE PARTIE : LE POINT SUR LA QUESTION DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES	5
---	----------

1. GENERALITES ET DEFINITIONS.....	5
---	----------

1.1. Mômes hydatiform	5
-----------------------------	---

1.2. Môme invasive	6
--------------------------	---

1.3. Choriocarcinome	6
----------------------------	---

1.4. Tumeur trophoblastique du site d'implantation	6
--	---

1.5. Tumeur trophoblastique épithélioïde.....	7
---	---

2. RAPPELS EMBRYOLOGIQUES, ANATOMIQUES, HISTOLOGIQUES, ET BIOLOGIQUES	7
--	----------

2.1. Rappels embryologiques, histologiques et biologiques du trophoblaste.....	7
--	---

2.1.1. Rappels embryologiques et histologiques du trophoblaste.....	7
---	---

2.1.2. Rappels morphologiques des cellules trophoblastiques.....	9
--	---

2.1.3. Rappels biologiques du trophoblaste.....	13
---	----

2.1.3.1. Marqueurs fonctionnels : les facteurs hormonaux	13
--	----

2.1.3.2. Marqueurs d'activité prolifératrice	15
--	----

2.1.3.3. Marqueurs de la transformation cellulaire	15
--	----

2.1.3.4. Marqueurs de l'adhésion cellulaire	16
---	----

2.1.3.5. Marqueurs de la réactivité antigénique	16
---	----

2.1.3.6. Marqueurs épithéliaux	17
--------------------------------------	----

2.2. Rappels embryologiques, anatomiques et histologiques de l'utérus.....	17
--	----

2.2.2. Rappels embryologiques de l'utérus.....	18
--	----

2.2.3. Rappels anatomiques de l'utérus.....	21
---	----

2.2.4. Rappels histologiques de l'utérus.....	21
---	----

3. CLASSIFICATION CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE.....	24
--	-----------

3.1. Classification clinique	24
------------------------------------	----

3.2. Classification histologique.....	24
---------------------------------------	----

4. ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET IMMUNOHISTOCHEMIE.....	25
---	-----------

4.1. Môme hydatiforme	25
-----------------------------	----

4.1.1. Môme partielle	25
-----------------------------	----

4.1.2.	Môle complète.....	27
4.2.	Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	28
4.2.1.	Môle invasive	28
4.2.2.	Choriocarcinome gestationnel.....	29
4.2.3.	Tumeur trophoblastique du site placentaire	31
4.2.4.	Tumeur trophoblastique épithélioïde	33
4.3.	Lésions trophoblastiques non néoplasiques, non molaire ou lésions pseudo-tumorales trophoblastiques	34
4.3.1.	Nodule ou plaque du site d'implantation placentaire	34
4.3.1.1.	<i>Site placentaire hyperplasique ou réaction exagérée du site d'implantation placentaire</i>	36
5.	PATHOGENIE.....	38
5.1.	Théories immuno-histologiques.....	38
5.2.	Théories cytogénétiques et génétiques	39
5.2.1.	Môles hydatiformes	39
5.2.1.1.	<i>Môle hydatiforme partielle</i>	39
5.2.1.2.	<i>Môle hydatiforme complète</i>	41
5.2.2.	Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	46
5.2.2.1.	<i>Môle invasive</i>	46
5.2.2.2.	<i>Choriocarcinome</i>	46
5.2.2.3.	Tumeur trophoblastique du site placentaire	50
6.	EPIDÉMIOLOGIE	51
6.1.	Fréquence	51
6.2.	Facteurs de risque.....	52
6.2.1.	Age parental	52
6.2.2.	Facteurs reproductifs	53
6.2.2.1.	<i>Gestité et parité</i>	53
6.2.2.2.	<i>Antécédents de grossesse molaire</i>	54
6.2.2.3.	<i>Antécédents d'avortement</i>	54
6.2.3.	Contraceptifs oraux.....	54
6.2.4.	Facteurs raciaux et ethniques	54
6.2.5.	Niveau socio-économique et malnutrition	55
6.2.6.	Facteurs environnementaux	55

6.2.7.	Facteurs saisonniers	56
6.2.8.	Consanguinité.....	56
6.2.9.	Facteurs immunologiques	56
6.2.10.	Facteur infectieux	57
7.	ETUDE CLINIQUE	57
7.1.	Môle hydatiforme	57
7.1.1.	Signes cliniques	57
7.1.2.	Signes paracliniques	59
7.1.2.1.	<i>Signes biologiques</i>	59
7.1.2.1.1.	Dosage plasmatique de l'hormone chorionique gonadotrophique.....	59
7.1.2.1.2.	Dosage de l'hormone chorionique somatotrope	59
7.1.2.2.	<i>Signes échographiques</i>	59
7.1.2.3.	<i>Signes radiologiques</i>	61
7.1.2.4.	<i>Aspects histopathologiques</i>	61
7.2.	Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	61
7.2.1.	Circonstances de découvertes.....	61
7.2.1.1.	<i>Survenue de symptômes gynécologiques</i>	61
7.2.1.2.	<i>Evolution anormale des taux des HCG plasmatiques après avortement molaire</i>	62
7.2.1.3.	<i>Métastases révélatrices</i>	62
7.2.2.	Critères diagnostiques de tumeurs trophoblastiques gestationnelles.....	63
7.2.2.1.	<i>Signes biologiques</i>	63
7.2.2.2.	<i>Signes échographiques</i>	63
7.2.2.3.	<i>Aspects histologiques</i>	64
7.2.3.	Bilan local et bilan d'extension.....	64
8.	CLASSIFICATIONS ET SCORES PRONOSTIQUES.....	66
8.1.	Môles hydatiformes	66
8.2.	Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	67
8.2.1.	Classification anatomique et score pronostique de la FIGO 2000	67
8.2.2.	Autres classifications pronostiques	69
8.2.2.1.	Classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique .	69
8.2.2.2.	Classification d'Hammond	69

8.2.2.3. Classification de l’OMS	69
8.2.2.4. Classification de l’Institut Gustave Roussy.....	70
9. TRAITEMENT.....	70
9.1. Curatif.....	70
9.1.1. Buts.....	70
9.1.2. Moyens et méthodes	70
9.1.2.1. <i>Moyens obstétricaux</i>	70
9.1.2.2. <i>Moyens médicaux</i>	71
9.1.2.3. <i>Moyens de la chimiothérapie</i>	71
9.1.2.3.1. Différentes molécules utilisées.....	72
9.1.2.3.2. Les molécules utilisées en thérapie ciblée ou génique.....	75
9.1.2.3.3. Différents protocoles de chimiothérapie.....	76
9.1.2.4. <i>Moyens chirurgicaux</i>	80
9.1.2.4.1. Traitement radical : hystérectomie	80
9.1.2.4.2. Traitement conservateur.....	83
9.1.2.5. <i>Radiothérapie</i>	84
9.1.3. Indications	84
9.1.3.1. <i>Môles hydatiformes</i>	84
9.1.3.1.1. Dilatation spontanée.....	84
9.1.3.1.2. Dilatation non amorcée	84
9.1.3.1.3. Surveillance et prise en charge après évacuation molaire	85
9.1.3.2. <i>Tumeurs trophoblastiques gestationnelles</i>	87
9.1.3.2.1. Chimiothérapie	87
9.1.3.2.2. Chirurgie	89
9.1.3.2.3. Radiothérapie.....	90
9.1.3.2.4. Surveillance et évolution	91
9.2. Prévention	93
9.2.1 . Prévention primaire	93
9.2.2 . Prévention secondaire	93
9.2.3 Prévention tertiaire	94
10. CONSEQUENCES DU TRAITEMENT	94
10.1. Sur la fertilité et sur les grossesses ultérieures.....	94
10.1.1. Après chirurgie	94

10.1.2. Après chimiothérapie.....	94
10.2. Cancers secondaires.....	95
DEUXIEME PARTIE: NOTRE ETUDE.....	96
1. OBJECTIFS	96
1.1. Objectif général :.....	96
1.2. Objectifs spécifiques :	96
2. CADRE D'ETUDE.....	96
3. MATERIEL ET METHODE.....	97
3.1. Type d'étude	97
3.2. Population d'étude.....	97
3.2.1. Critères de sélection.....	97
3.2.2. Méthodologie	97
3.2.2.1. Outils de collecte.....	97
3.2.2.2. Evacuation utérine	99
3.2.2.3. Echographie pelvienne de contrôle.....	99
3.2.2.4. Dosage des β hCG ou hCG plasmatiques	99
3.2.2.5. Score pronostique utilisé à Dakar	99
3.2.2.6. Surveillance post-molaire et conduite thérapeutique	100
3.2.2.7. Etude anatomo-pathologique de la pièce d'hystérectomie	102
3.2.2.8. Etude cytogénétique	102
3.2.2.8.1. Prélèvements de la tumeur et traitement de la tumeur	103
3.2.2.8.2. Protocole de traitement des prélèvements sanguins	104
3.2.2.8.3. Analyse de génomique de l'ADN tumoral et parental	105
3.2.2.9. Exploitation des données.....	105
4. RESULTATS.....	107
4.1. Résultats Descriptifs.....	107
4.1.1. Aspects épidémiologiques.....	107
4.1.1.1. Fréquence	107
4.1.1.2. Age maternel.....	107
4.1.1.3. Ethnie	108
4.1.1.4. Origine géographique	109
4.1.1.5. Situation matrimoniale	109

4.1.1.6.	<i>Profession et niveau socio-économique</i>	110
4.1.2.	Antécédents obstétricaux	110
4.1.2.1.	<i>Gestité</i>	110
4.1.2.2.	<i>Parité</i>	110
4.1.2.3.	<i>Enfants vivants</i>	111
4.1.2.4.	<i>Avortements antérieurs</i>	111
4.1.3.	Aspects cliniques de la grossesse molaire concernée par l'hystérectomie	111
4.1.3.1.	<i>Age gestationnel</i>	111
4.1.3.2.	<i>Circonstances de découverte</i>	112
4.1.3.3.	<i>Prise en charge</i>	112
4.1.4.	Données de la surveillance post-molaire	112
4.1.4.1.	<i>Résultats de l'examen clinique</i>	113
4.1.4.2.	<i>Résultats des examens biologiques</i>	114
4.1.4.2.1.	Dosage des β h CG plasmatiques	114
4.1.4.2.2.	Groupage sanguin- rhésus.....	114
4.1.4.3.	<i>Résultats de l'échographie abdomino-pelvienne</i>	115
4.1.4.4.	<i>Résultats de la radiologie</i>	115
4.1.4.5.	<i>Aspects pronostiques</i>	116
4.1.5.	Aspects thérapeutiques	116
4.1.5.1.	<i>Chimioprophylaxie</i>	116
4.1.5.2.	<i>Chirurgie</i>	117
4.1.5.3.	<i>Chimiothérapie après l'hystérectomie</i>	117
4.1.5.4.	<i>Radiothérapie</i>	117
4.1.5.5.	<i>Autres traitements</i>	117
4.1.6.	Aspects évolutifs	117
4.1.6.1.	<i>Suites opératoires immédiates</i>	117
4.1.6.2.	<i>Devenir des patientes à moyen et long terme</i>	118
4.1.7.	Classification pronostique.....	119
4.1.8.	Aspects anatomo-pathologiques des pièces d'hystérectomie.	120
4.1.8.1.	<i>Aspects macroscopiques</i>	120
4.1.8.2.	<i>Aspects microscopiques</i>	121

4.1.9.	Aspects épidémio-cliniques, histologiques, pronostiques, thérapeutiques et évolutifs des tumeurs trophoblastiques confirmées à l'histologie.....	124
4.1.10.	<i>Aspects cytogénétiques des tumeurs trophoblastiques gestationnelles.....</i>	127
4.1.10.1.	Résultats de l'analyse cytogénétique par génotypage aux microsatellites.	127
4.1.10.2.	<i>Résultats de l'analyse cytogénétique du niveau de méthylation (d'expression) des gènes soumis à l'empreinte parentale de six choriocarcinomes</i>	132
4.1.10.3.	<i>Résultats de l'analyse cytogénétique par hybridation génomique comparative</i>	133
4.2.	Relation entre l'hystérectomie et les aspects épidémio-cliniques	143
4.2.1.	Relation entre l'hystérectomie et les facteurs socio-démographiques.....	143
4.2.2.	Relation entre l'hystérectomie et les antécédents gynéco- obstétricaux.....	144
4.2.3.	Relation entre l'hystérectomie et les signes cliniques	144
4.2.4.	Relation entre l'hystérectomie et les données des examens paracliniques	145
4.2.5.	Relation entre l'hystérectomie et les aspects histologiques de la pièce opératoire	146
4.3.	Relation entre l'hystérectomie et les aspects pronostiques.....	147
4.3.1.	Relation entre l'hystérectomie et les modalités évolutives.....	147
4.3.2.	Relation entre les modalités évolutives et le délai entre la fin de la grossesse et l'hystérectomie	148
4.4.	Aspects épidémio-cliniques et tumeurs trophoblastiques gestationnelles.....	149
4.4.1.	Facteurs socio-démographiques et tumeurs trophoblastiques gestationnelles	149
4.4.2.	Antécédents gynéco- obstétricaux et tumeurs trophoblastiques gestationnelle	150
4.4.3.	Signes cliniques et tumeurs trophoblastiques gestationnelles.....	151
4.4.4.	Données des examens paracliniques et tumeurs	152
	trophoblastiques gestationnelles	152
4.5.	Conservation de l'utérus après avortement molaire et tumeurs trophoblastiques gestationnelles.	154
5.	DISCUSSION	155
5.1.	Aspects épidémio-cliniques	155
5.1.1.	Fréquence de l'hystérectomie et des tumeurs trophoblastiques gestationnelles	155
5.1.2.	Aucune source spécifiée dans le document actif. Facteurs socio-démographiques.....	160
5.1.2.1	. Age	160

5.1.2.2 . Niveau socio-économique	164
5.1.2.3 . Ethnie et origine géographique	165
5.1.2.4 . Groupe sanguin-rhésus	167
5.1.3. Aspects cliniques	168
5.1.3.1. Gestité et parité	168
5.1.3.2. Contraception orale	170
5.1.3.3. Signes cliniques	170
5.1.3.4. Signes échographiques	171
5.1.3.5. Taux plasmatiques de l'hormone chorionique gonadotrophique.....	174
5.2. Aspects thérapeutiques	177
5.2.1. Môle hydatiforme	178
5.2.2. Tumeurs trophoblastiques gestationnelles	179
5.2.2.1. Chimiothérapie.....	179
5.2.2.2. Chirurgie.....	184
5.2.2.3. Radiothérapie.....	190
5.2.2.4. Prévention.....	190
5.2.2.4.1. Chimio prophylaxie.....	190
5.2.2.4.2. Hystérectomie préventive	192
5.3. Aspects pronostiques et évolutifs.....	194
5.4. Aspects histologiques	198
5.5. Aspects génomiques	207
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	208
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	208
ANNEXES.....	208

INTRODUCTION

Les maladies trophoblastiques gestationnelles ou pathologies molaire sont des affections bénignes ou malignes d'origine placentaire. Elles sont caractérisées par une prolifération anormale des cellules trophoblastiques associée une sécrétion excessive de l'hormone chorionique gonadotrophique [36, 78, 144, 169, 188, 220].

Ce sont des pathologies tumorales liées à une défaillance du système de la gamétogénèse et de la fécondation ayant conduit à une prolifération et une maturation anormales du trophoblaste [70].

Sur le plan immunologique, ces affections sont considérées comme des allogreffes ; car leur tissu tumoral est génétiquement différent de celui de la mère qui l'abrite [156].

Chaque entité pathologique se caractérise par son origine, sa morphologie, sa particularité clinique, son profil immunohistochimique et génétique et surtout par son évolution [213, 220].

Sur le plan anatomo-clinique, plusieurs entités ont été individualisées. Il s'agit des molaes hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles [188, 220].

Les molaes hydatiformes (tumeurs bénignes) proviennent majoritairement d'une erreur du processus gamétogénèse-fécondation et sont susceptibles d'une dérive cancéreuse [70, 158].

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (tumeurs malignes) sont liées à la persistance maligne du tissu trophoblastique actif après une grossesse molaire ou plus rarement après une grossesse normale menée à terme ou avortée. Elles ont un fort potentiel métastatique et sont mortelles en l'absence de traitement [143, 176].

Sur le plan épidémiologique, la fréquence des maladies trophoblastiques gestationnelles est variable de part le monde. Elles sont rares dans les pays développés, et très élevées dans les pays en voie de développement. Dans un

même pays, elles touchent essentiellement les couches à faible niveau socio-économique et surtout malnutries **[2, 32, 69, 188]**.

Sur le plan immunologique et cytogénétique, la découverte de nouveaux marqueurs immunogénétiques impliqués dans l'étiopathogénie de la maladie trophoblastique a permis de mieux comprendre la pathogénie de cette affection et d'avoir un diagnostic précis et de nouvelles stratégies thérapeutiques. Des études cytogénétiques ont démontré, de façon concluante, le rôle inducteur des aberrations chromosomiques dans l'apparition des ces affections **[55, 89, 100, 139, 166, 181, 213, 219, 229]**.

Le diagnostic de la pathologie molaire repose essentiellement sur les éléments de la clinique, de l'échographie pelvienne couplée au Doppler couleur, et surtout sur le dosage plasmatique de l'hormone chorionique gonadotrophique. Ces éléments serviront ultérieurement de moyens de surveillance. Mais il n'en demeure pas moins que la confirmation reste toujours histologique.

Le bilan préthérapeutique d'extension en cas de tumeurs trophoblastes gestationnelles permet de les classer en pathologies à bas risque ou à haut risque selon la gravité **[93, 177]**. Il comportera un examen clinique local et général, un bilan biologique, associés à l'imagerie médicale **[11, 52, 76, 143]**.

Sur le plan thérapeutique, la pathologie molaire nécessite une prise en charge précoce et adéquate afin d'apporter aux patientes un maximum de chance de guérison **[179]**. Ainsi, la môle hydatiforme doit être traitée par évacuation chirurgicale sous contrôle échographique et sous transfusion sanguine **[110, 115]**. Une surveillance échographique et biologique est instituée selon un le protocole de FIGO 2000 **[93, 110, 142, 177]**.

En ce qui concerne les tumeurs trophoblastiques gestationnelles, des progrès considérables ont été réalisés depuis l'avènement de la chimiothérapie **[119]**. Leur prise en charge précoce, par chimiothérapie, a permis aujourd'hui, d'améliorer le pronostic, d'abaisser le taux de mortalité et d'obtenir un taux de guérison avoisinant les 100 % dans les pays développés **[110]**. Ainsi, la

chimiothérapie a réduit considérablement, la place qu'occupait la chirurgie, surtout l'hystérectomie, dans la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles chez des jeunes femmes en âge de procréer [208].

Cependant, dans nos régions, la problématique de la pathologie molaire est liée à la multiplicité des facteurs de risques (jeune âge, niveau socio-économique bas, prise en charge irrégulière et souvent tardive des patientes atteintes), aux moyens de prise en charge chimiothérapique insuffisants ou inexistantes dans nos régions. Ces nombreuses difficultés rendent leur évolution incertaine et parfois redoutable [2, 57, 58, 59, 113] et font que nous préconisons souvent l'hystérectomie comme solution thérapeutique, malgré les succès obtenus dans le traitement de ces tumeurs depuis l'événement de la chimiothérapie [57, 58, 159].

Ce qui explique, l'intérêt que nous accordons à l'hystérectomie, dans notre pratique quotidienne, raison pour laquelle, nous assignons au cours cette étude, les objectifs suivants:

Objectif général :

- évaluer la place de l'hystérectomie dans la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles,

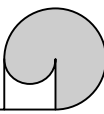

Objectifs spécifiques :

- déterminer la fréquence de l'hystérectomie dans la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles ;
- préciser les aspects épidémio-cliniques, thérapeutiques et pronostiques des patientes ayant subi l'hystérectomie post-molaire ;
- déterminer l'aspect histologique des pièces d'hystérectomies post-molaires ;
- préciser les aspects épidémio-cliniques, thérapeutiques et pronostiques des patientes ayant développé une tumeur trophoblastique gestationnelle confirmée à l'examen histologie ;

- déterminer l'origine et le profil cytogénétique des tumeurs trophoblastiques gestationnelles ;
- déterminer la relation entre le type d'hystérectomie et les aspects épidémio-cliniques;
- déterminer la relation entre les aspects épidémio-cliniques et les tumeurs post-môlaires.

Pour atteindre ces objectifs, nous aborderons:

- dans un premier chapitre, le point de la question sur l'histoire naturelle des maladies trophoblastiques gestationnelles, leurs aspects cliniques, paracliniques, pronostiques, thérapeutiques et évolutifs;
- dans un deuxième chapitre, nous rapporterons les résultats notre étude en les commentant ;
- nous terminerons par tirer nos conclusions de ce travail et faire des recommandations allant dans le sens d'améliorer, dans notre contexte socio-économique, la qualité de la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles.



PREMIERE PARTIE

LE POINT SUR LA QUESTION DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

- 1. GENERALITES ET DEFINITIONS**
- 2. RAPPELS EMBRYOLOGIQUES, ANATOMIQUES,
HISTOLOGIQUES, ET BIOLOGIQUES**
- 3. CLASSIFICATION CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE**
- 4. ANATOMIE PATHOLOGIQUE**
- 5. ETIOPATHOGENIE**
- 6. EPIDÉMIOLOGIE**
- 7. ETUDE CLINIQUE**
- 8. CLASSIFICATIONS ET SCORES PRONOSTIQUES**
- 9. TRAITEMENT**
- 10. CONSEQUENCES DU TRAITEMENT**

1. GENERALITES ET DEFINITIONS

Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) ou maladies molaire regroupent un ensemble d'affections anatomo-cliniques d'origine placentaire. Ces affections comprennent des entités bénignes appelées môles hydatiformes (MH) qui peuvent être la môle hydatiforme partielle (MHP) ou la môle hydatiforme complète (MHC) et des entités malignes regroupées sous le terme de néoplasmes trophoblastiques ou tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) comprenant la môle invasive (MI), le choriocarcinome (CC), la tumeur trophoblastique du site d'implantation (TTSI) et la tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE) [55, 78, 104, 108, 109, 111 , 156 , 162, 179, 188, 208, 220].

1.1. Môles hydatiformes

L'expression « môle hydatiforme » vient du latin « môle » qui signifie «masse » et du grec « hydatide » qui signifie « sac hydrique ». Elles sont des placentas malformés caractérisés par une transformation kystiques de villosités choriales associée à une hyperplasie du trophoblaste, avec sécrétion excessive de l'hormone chorionique gonadotrophique. Elles sont la résultante d'une défaillance du système gamétogenèse-fécondation avec généralement un déséquilibre des jeux chromosomiques parentaux en faveur du père. Les môles hydatiformes peuvent être catégorisées en môle hydatiforme partielle (MHP) et môle hydatiforme complète (MHC), sur des critères histologiques et cytogénétiques.

La môle hydatiforme complète se singularise par une dégénérescence kystique généralisée et totale des villosités placentaires avec une prolifération plus ou moins marquée des cellules trophoblastiques et absence de tissu embryonnaire. Dans la majorité des cas, elle a un caryotype diploïde d'origine paternelle.

La môle partielle est caractérisée par une hyperplasie focalisée et discrète du trophoblaste, une dégénérescence localisée des villosités choriales. Une structure fœtale ou un tissu embryonnaire est identifiable. Dans la majorité des cas, elle possède un caryotype triploïde incluant deux jeux chromosomiques paternels et un jeu chromosomique maternel [78, 103, 122, 149, 200, 202, 203]. Plus rarement, les môles hydatiformes résultent de l'effet délétère maternel d'une mutation du gène NLRP7 chez la patiente [73, 150, 171, 193].

1.2. Môle invasive

La môle invasive encore appelée môle disséquante ou infiltrante ou « chorioadénome destruens » est une tumeur utérine dérivant de la persistance d'une môle hydatiforme complète ou partielle. Elle est caractérisée par la présence des vésicules môlares qui envahissent le myomètre et réalisent une tumeur dissociant la paroi utérine. Elle a la propriété de provoquer des métastases au-delà de l'utérus. Elle comporte la même empreinte génomique que la môle hydatiforme précédente [94, 96, 79, 100, 103, 149, 166, 223].

1.3. Choriocarcinome

Le choriocarcinome ou chorio-épithéliome, est une tumeur maligne de l'épithélium trophoblastique. Il est fait de la juxtaposition d'éléments cellulaires cytotrophoblastiques, syncytiotrophoblastiques et du trophoblaste intermédiaire avec disparition complète des villosités placentaires. Le choriocarcinome peut survenir à la suite de n'importe quelle grossesse ou en dehors d'une grossesse [17, 47, 95, 108, 124, 155, 158, 229].

1.4. Tumeur trophoblastique du site d'implantation

Il s'agit d'une tumeur trophoblastique monophasique à potentiel malin, composée de cellules trophoblastiques intermédiaires de la zone de nidation, sans contingent syncytiotrophoblastique. Elle peut être secondaire à une grossesse normale ou môlaire. Cette tumeur, contrairement aux autres TTG,

est rare, sécrète l'hormone lactogène placentaire et peu d'hCG. Elle est présente une importante chimiorésistance [37, 56, 91, 97, 140, 183, 220, 227].

1.5. Tumeur trophoblastique épithélioïde

C'est une rare tumeur trophoblastique monomorphe à potentiel malin, composée de cellules du trophoblaste intermédiaire de type membranaire (membranes libres). Historiquement dénommée « choriocarcinome atypique », elle doit son nom actuel aux similitudes morphologiques qu'elle présente avec le carcinome épidermoïde. Elle peut faire suite à une grossesse normale ou avortée ou molaire [37, 221, 212, 213].

2. RAPPELS EMBRYOLOGIQUES, ANATOMIQUES, HISTOLOGIQUES, ET BIOLOGIQUES

2.1. Rappels embryologiques, histologiques et biologiques du trophoblaste

2.1.1. Rappels embryologiques et histologiques du trophoblaste

Le trophoblaste est le constituant essentiel du placenta humain. Il provient de la couche externe du blastocyste entourant la masse cellulaire interne, l'*embryoblaste* et la cavité du blastocyste, le *blastocèle*. Le trophoblaste évolue pour donner deux couches cellulaires, une interne monomorphe et mononucléée, le *cytotrophoblaste* et une couche externe multinucléée sans limitation cellulaire distincte, le *syncytiotrophoblaste*. Ces deux structures évoluent pour donner le placenta, à la troisième semaine du développement. A ce stade il est composé de trois types de trophoblastes : le trophoblaste vilieux, le trophoblaste intermédiaire extravilleux du site d'implantation placentaire et le trophoblaste extravilleux des membranes libres [49, 87, 106, 201, 220].

Les *villosités choriales* présentent leurs structures définitives au cours de la troisième semaine du développement embryonnaire. Elles se ramifient selon

leur axe de prolifération. Elles sont centrées par un *axe mésenchymateux* contenant les vaisseaux fœtaux. Elles sont revêtues d'une assise continue de cellules germinatives, le *cytotrophoblaste*. Ces cellules se différencient et fusionnent pour donner une couche externe, le *syncytiotrophoblaste*. L'évolution de leur pôle prolifératif est fonction de leur localisation [212].

Les *villosités flottantes* sont coiffées par des amas de croissance constitués de *trophoblastes intermédiaires* et revêtues en surface d'une couche de syncytiotrophoblastes.

Les villosités *crampons* de la zone de nidation sont également prolongées par des amas de croissance constitués de trophoblastes intermédiaires et sont dépourvues à leur extrémité de revêtement syncytial. Ces cellules entrent directement en contact avec la caduque maternelle, puis migrent au sein du chorion endométrial et constituent le *trophoblaste intermédiaire extravilleux* ou du *site d'implantation*. Sous l'effet des hormones oestroprogestatives, les cellules de ce chorion subissent une transformation morpho-fonctionnelle et deviennent des cellules déciduales [148].

Les cellules trophoblastiques vont migrer entre ces cellules décidualisées principalement vers les vaisseaux maternels et notamment les artérioles spiralées, franchissant leur paroi pour remplacer les cellules endothéliales et oblitérer largement leur lumière jusqu'à la fin du premier trimestre. Elles régulent ainsi l'afflux sanguin dans la chambre intervillieuse contribuant ainsi à établir une pression partielle en oxygène aux environs de 18 mm Hg. Cette pression est optimale pour assurer une prolifération normale des pôles prolifératifs villositaires par interférence avec les récepteurs spécifiques situés sur les cellules trophoblastiques.

Les cellules qui restent au sein de la caduque entrent en contact principalement avec les éléments lymphocytaires. Elles sont plus particulièrement reconnues par les lymphocytes natural killer (NK) spécifiques

de l'endomètre. Elles établissent une relation spécifique avec eux par l'intermédiaire de leur molécule de reconnaissance immunitaire l'HLA-G [106, 141].

Les villosités crampons initialement ébauchées en dehors de la zone de nidation et situées en regard de la caduque réfléchie, vont rapidement involuer. Les trophoblastes de leurs pôles prolifératifs infiltrent le chorion des membranes libres sans avoir subi une maturation complète. Ces cellules constituent le trophoblaste intermédiaire de type chorionique, individualisé par Shih et Kurman [212].

L'implantation et le développement de l'embryon dans la cavité utérine peut être considérée comme une allogreffe qui implique une tolérance de la part des tissus maternels. Les acteurs principaux de cette tolérance sont le trophoblaste fœtal et le chorion utérin. Le système HLA de type G au niveau des cellules du trophoblaste et les cellules natural killer (NK) de phénotype CD56+CD16(-) interagissent pour maintenir cette tolérance modulée par les nombreuses cytokines libérées aussi bien par les cellules déciduales que par les cellules du trophoblaste [141].

2.1.2. Rappels morphologiques des cellules trophoblastiques

Les cellules cytotrophoblastiques sont des cellules à cytoplasme basophile riche en glycogène avec un noyau vésiculeux. Elles ont un fort potentiel prolifératif.

Les cellules syncytiotrophoblastiques sont des cellules multinucléées dont les contours sont hérissés de microvillosités. Elles forment le syncytiotrophoblaste qui est une couche continue de cellules plurinucléées, à cytoplasme abondant bordé au pôle apical de microvillosités. Ces cellules occupent la position et assurent les fonctions de cellules endothéliales en bordure des lacs sanguins maternels de la chambre intervillieuse.

Les trophoblastes intermédiaires villeux « matures » se présentent comme un épithélium stratifié avec des éléments éosinophiles qui subissent progressivement une augmentation et une clarification de leur cytoplasme. Les noyaux deviennent polyédriques. Ils perdent progressivement leur potentiel prolifératif. Leurs structures de prolifération sont infiltrantes **[148]**.

Les trophoblastes intermédiaires du site d'implantation possèdent un cytoplasme abondant et éosinophile. Ils présentent des noyaux polymorphes, hyperchromatiques et sont parfois plurinucléés. Ils ont perdu leur potentiel prolifératif **[55, 148]**.

Les trophoblastes intermédiaires de type chorionique réalisent une couche cohésive de cellules présentant les caractéristiques des trophoblastes intermédiaires villeux incomplètement différenciés avec un cytoplasme clair ou éosinophile et des noyaux ronds ou polyédriques **[55, 148]**.

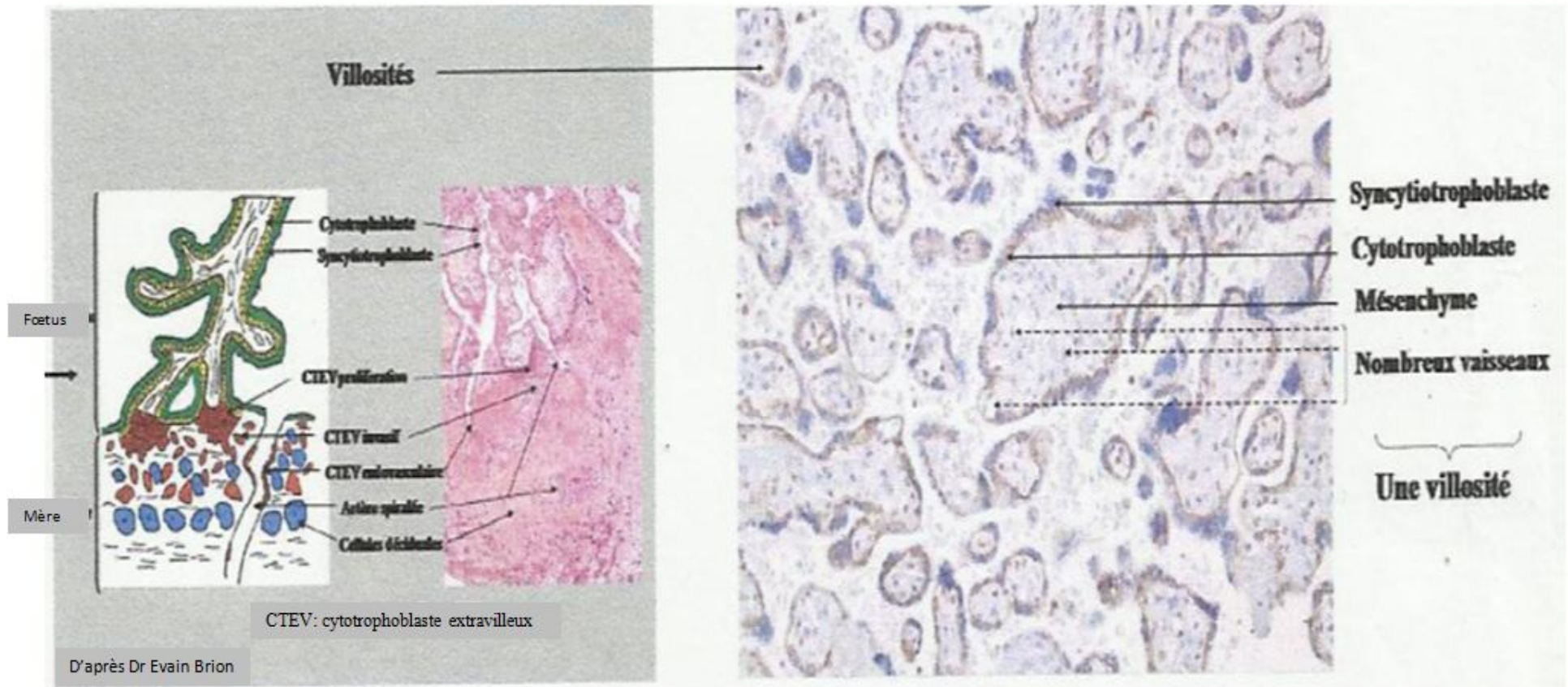
Le trophoblaste extravilleux des membranes libres, quant à lui, tapisse le versant externe des membranes choriales au contact de la caduque et en dehors de la plaque basale. Il comporte deux sous-populations de cellules mononucléées dont le cytoplasme est pourvu ou non de vacuoles. Il permet la nidation de l'œuf, assure la croissance placentaire s'interposant entre la circulation sanguine maternelle intervillieuse et l'axe conjonctivo-vasculaire fœtal des villosités **[49, 106, 126, 220]**.

Dans une grossesse normale, le cytotrophoblaste se raréfie à partir du cinquième mois, seuls quelques éléments persistent jusqu'à terme. Parallèlement, la couche syncytiotrophoblaste s'amincit, devient un liseré périvilleux. A partir du huitième mois, la réduction du volume des villosités entraîne une rétraction de ce liseré avec rapprochement des noyaux, réalisation des amas nucléaires trophoblastiques **[87, 220]**.

Le trophoblaste sécrète des substances qui participent à l'interaction du trophoblaste et de la paroi utérine et à la croissance de l'embryon ou du fœtus. Les propriétés telles que l'absence d'inhibition de contact cellulaire, le pouvoir

prolifératif élevé avec potentialité invasive et la tolérance immunitaire confère au trophoblaste toutes les caractéristiques superposables à celle d'une cellule cancéreuse [30, 106, 126, 141, 201, 220].

Les aberrations de la différenciation des cellules trophoblastiques villeuses et extravilleuses sont à l'origine des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Toutes ces lésions prolifératives placentaires proviennent de l'épithélium chorial ou trophoblastique. Elles ont la particularité d'appartenir à un organisme étranger; le fœtus et non à celle qu'elles menacent de la mère. Appartenant au fœtus, ces lésions se greffent sur l'organisme maternel. Elles ne sont en cela que l'exagération ou la déviation de la prolifération et de la fonction physiologique du trophoblaste [170, 200].



A: Schéma d'une villosité et du pôle maternel placentaire B: Coupe histologique d'une villosité placentaire

Figure 1 : Schéma(A) et coupe histologique d'une villosité placentaire normale (B), montrant un pôle fœtal et maternel (A) d'après Evain Brion cité par Candellier (modifié) [46].

2.1.3. Rappels biologiques du trophoblaste

2.1.3.1. Marqueurs fonctionnels : les facteurs hormonaux

- L'hormone chorionique gonadotrophique(HCG)

Elle est sécrétée très précocement par le trophoblaste de la blastula [13, 30, 198, 221]. Sa sécrétion se produit dès que le blastocyste éclot hors de sa membrane pellucide et que débute l'implantation de l'œuf fécondé. Cette sécrétion fut d'abord attribuée aux cellules cytotrophoblastiques, mais il semble qu'elle revienne aux cellules syncytiotrophoblastes. Elle augmente de façon exponentielle avec l'âge de la grossesse et pour atteindre sa valeur maximale aux 12^{ème}- 14^{ème} semaines, aux alentours du 70^{ème} jour. Au-delà de cette période, la concentration de l'hCG diminue et tombe à un niveau très bas au 80^{ème} jour puis reste stable et s'annule complètement quelques jours après l'accouchement. L'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) est de nature glycoprotéique. Elle est détectable dans le plasma et les urines de la femme enceinte. Elle est composée de deux sous unités structurales alpha et bêta. La sous-unité alpha présente des similitudes avec les hormones antéhypophysaires : la LH, la FSH, la TSH, alors que la sous-unité bêta lui est spécifique. Au cours de la maladie trophoblastique gestationnelle, l'hormone chorionique gonadotrophique est sécrétée à une quantité très élevée par rapport à celle obtenue pendant la grossesse normale [13, 30].

Pendant les trois premiers mois de la grossesse, presque toutes les hormones stéroïdes sont sécrétées par le corps jaune. Cette fonctionnalité du corps jaune, liée à l'hormone chorionique gonadotrophique transforme le corps jaune en corps jaune gravidique, qui a pour fonction, la production des hormones œstroprogestatives. Donc, le premier rôle de l'hormone chorionique gonadotrophique est de stimuler le corps jaune lutéinique, provoquant ainsi, une forte sécrétion des hormones stéroïdes progestatives pour le maintien et la

croissance harmonieuse de la grossesse. Elle entraîne aussi, une transformation structurale du tissu germinatif inactif en tissu germinatif actif, avec production d'ovocytes ou de spermatocytes ainsi que la différenciation du tissu interstitiel glandulaire capable de sécréter des hormones.

On suppose, entre autres, que cette hormone intervient dans la différenciation sexuelle du fœtus par stimulation du testicule fœtal. Elle jouerait également un rôle important dans le mécanisme de l'acceptation immunologique de l'embryon en modifiant le pouvoir de reconnaissance des lymphocytes vis-à-vis du conceptus [13].

Sur le plan biologique, deux méthodes de dosage sont aujourd'hui utilisées pour la quantification de l'hormone chorionique gonadotrophique. Il s'agit de la méthode immuno-enzymologique et radio-immunologique. Ces deux méthodes permettent de déceler des taux extrêmement bas de hCG dans le plasma sanguin [198].

- **L'hormone lactogène placentaire (hLP) ou somatomammotrophine**

Elle est également exprimée par les cellules syncytiotrophoblastes et trophoblastes intermédiaires du site d'implantation en contact avec le sang maternel.

- **La phosphatase alcaline placentaire (PLAP)**

Elle apparaît spécifiquement exprimée par les trophoblastes intermédiaires villositaires de type chorionique.

- **L'alpha inhibine**

Elle est une glycoprotéine hormonale produite par les cellules de la granulosa des follicules ovariens et par les cellules de Sertoli des tubes séminifères du testicule. Elle agit en combinaison avec l'activine pour réguler la sécrétion de FSH (follicle stimulating hormone), mais sa présence dans des tissus non gonadiques indique que ses peptides possèdent d'autres fonctions. Elle a été associée à l'ensemble des cellules trophoblastiques de type

intermédiaire. Elle est fortement exprimée par les cellules syncytiales des choriocarcinomes.

- **Les hormones stéroïdes placentaires (œstrogènes, progestérones).**

Vers la fin de la fin du 4^{ème} mois les cellules syncytiotrophoblastiques sécrètent les hormones œstro-progestative en quantité suffisante pour maintenir la grossesse en l'absence du corps jaune.

2.1.3.2. Marqueurs d'activité prolifératrice

Le **Ki 67** identifie les cellules en phase de synthèse et apparait positif dans 25 à 50% des cytotrophoblastes, et dans plus de 90% des trophoblastes extravilleux prolifératifs des villosités d'ancrage. Ce marquage reste négatif dans les cellules différenciées que représentent les syncytiotrophoblastes et les trophoblastes du site d'implantation. Il ne marque qu'un faible pourcentage (3 à 5%) de cellules intermédiaires de type chorionique observées dans l'épaisseur des membranes libres [181, 212].

2.1.3.3. Marqueurs de la transformation cellulaire

L'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) est un facteur de croissance qui est associé au développement des TTG post-môlaires [3, 55, 219]. Il est normalement exprimé dans le trophoblaste intermédiaire proximal et disparaît dans les éléments distaux au niveau des villosités crampons [3, 219]. Une surexpression de C-erb-B2 a été notée dans les môles complètes et les choriocarcinomes [3, 106, 228], mais la relation entre C-erbB-2 et une maladie trophoblastique gestationnelle persistante reste discutée [219].

2.1.3.4. Marqueurs de l'adhésion cellulaire

La **Melanoma Cell Adhesion Molecule (Mel-CAM)** est une molécule d'adhésion de la superfamille des gènes d'immunoglobuline. Elle est fortement exprimée par les trophoblastes intermédiaires extravilleux, incluant les cellules plurinucléées, au niveau du site d'implantation normal [211, 213]. Il marque également les cellules envahissant les artérioles spiralées de la caduque maternelle. Son expression est constamment corrélée à l'absence du marqueur de prolifération, le Ki 67[49, 212].

La **fibronectine oncofœtale** est une forme spécifique de fibronectine à distribution limitée dans les tissus humains et qui est exprimée dans les trophoblastes du site d'implantation.

La **Cadhérine E** à l'instar de l'**uvomoruline** est une protéine transmembranaire appartenant à la famille des molécules d'adhésion. Elle intervient dans la compaction de la morula en assurant les liaisons intercellulaires des cellules épithéliales (micromères) et macromères. Elle concentre le récepteur de l'EGF au niveau des zones de contact cellulaire. La diminution de son expression dans les processus carcinomateux est associée à une évolution métastatique. Elle est exprimée par les trophoblastes intermédiaires et elle est remplacée par la VE-Cadhérine lors de l'invasion vasculaire [49].

2.1.3.5. Marqueurs de la réactivité antigénique

La tolérance de l'organisme maternel vis-à-vis du produit de conception, représentant une greffe semi-allogène, a longtemps été attribuée à une absence d'expression des molécules du système majeur d'histocompatibilité au niveau des cellules trophoblastiques. Il est actuellement démontré que les cellules trophoblastiques de type intermédiaire expriment une molécule non classique de classe I, l'HLA-G, et faiblement les HLA-E et F. Son expression est

restreinte aux types intermédiaires, ces cellules étant destinées à entrer en contact avec les tissus maternels. Elle est observée dans toutes les MTG [214].

Tableau I : Les différentes expressions immunohistochimiques des cellules trophoblastiques [220]

	Cytotrophoblaste	TI Villeux	TI du site d'implantation	TI chorionique	Syncytiotrophoblaste
HLA-G	-	++++	++++	+++	-
β hCG	-	-	-	-/+	++++
hPL	-	-/++	++++	-/+	++++
Mel-CAM	-	-/++++	++++	-/+	-
PLAP	-	-	-	+++	-
Ki-67	20-50 %	>90 %	0	3-10 %	0

TI : trophoblaste intermédiaire

2.1.3.6. Marqueurs épithéliaux

Ils sont exprimés par les trophoblastes intermédiaires et extravilleux. Les **cytokératines** constituent une famille de 20 polypeptides différents qui sont exprimés en fonction du type épithélial et du degré de maturation cellulaire. L'**EMA (Epithelial Membrane Antigen)** appartient à un groupe hétérogène de protéines fortement glycosylées qui sont présentes dans de nombreux épithéliums normaux particulièrement glandulaires et néoplasiques [220].

2.2. Rappels embryologiques, anatomiques et histologiques de l'utérus

L'utérus est organe musculaire creux impair en forme de poire aplatie situé dans le petit bassin. Il constitue avec le vagin, les trompes et les ovaires, les organes génitaux internes de la femme (*Figure 3A et 3B*). L'utérus reçoit l'œuf fécondé (blastocyste) et assure son développement et sa protection jusqu'à l'accouchement.

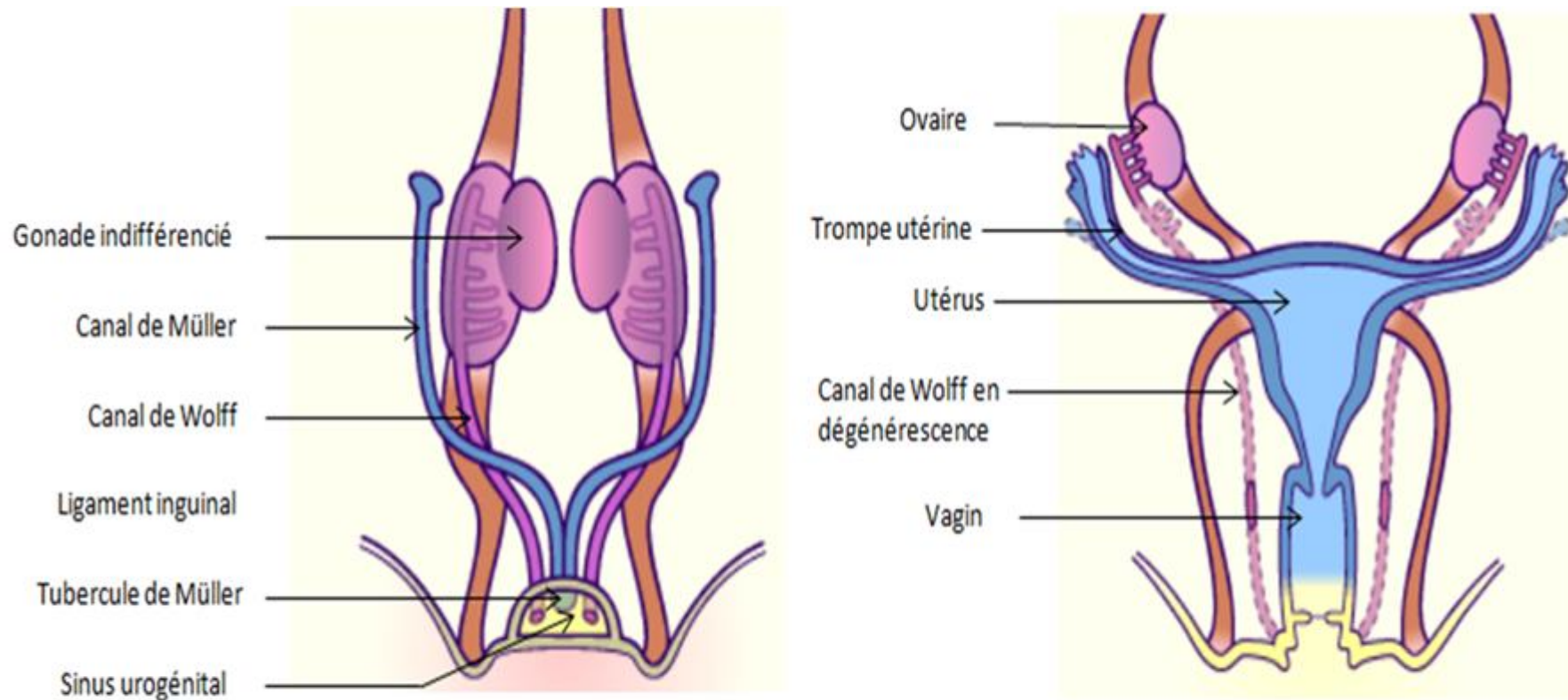
2.2.2. Rappels embryologiques de l'utérus

Le développement du système génital débute dès la fin de la 4^e semaine du développement intra-utérin. Son développement a des rapports étroits avec le système urinaire et dérive comme ce dernier du mésoblaste intermédiaire, du sinus urogénital, avec la participation des cellules germinales primordiales d'origine épiblastique. Son passage du stade indifférencié au stade différencié est sous la dépendance du sexe génétique et du système hormonal.

Jusqu'à la 7^e semaine, les voies génitales sont représentées par deux systèmes de canaux pairs ayant le même aspect quelque soit le sexe. Les **canaux de Wolff ou les canaux mésonéphrotiques** qui se développent sur le versant dorsal du cordon néphrogène. Les canaux de Muller qui se forment au pôle supérieur du mésonéphros, par invagination en doigt de gant de l'épithélium coelomique à la fin de la 4^e et au début de la 5^e semaine du développement embryonnaire.

Les canaux de Muller s'enfoncent dans le mésonéphros latéralement des canaux de Wolff, progressent en direction caudale et vont croiser le canal de Wolff et se diriger vers la ligne médiane ou ils fusionnent pour former un **canal impair** faisant saillie à l'intérieur du sinus urogénital en donnant le tubercule de Müller. Au début de la 8^e semaine du développement, les voies génitales chez l'embryon de sexe féminin se différencient. En l'absence d'hormone antimüllérienne et de la testostérone, les canaux mésonéphrotiques ou canaux de Wolff régressent. Tandis que les conduits paramésonéphrotiques ou **canaux de Muller**, se développent et donnent naissance à leur partie supérieure non fusionnée aux **trompes utérines** et à **leurs pavillons**. Dans leur partie inférieure au-dessous de leur croisement avec le ligament inguinal, ils fusionnent et donnent naissance au **canal utero-vaginal**, lequel donnera naissance à l'**utérus** et la partie supérieure du **vagin**. La cloison médiane se résorbe à la fin du 3^{ème} mois.

Une masse épithéliale pleine se forme à la partie basse du canal utero-vaginal : la lame épithéliale vaginale. La perméation de cette lame vaginale ouvre le canal utérin vers l'extérieur. Les 3/4 supérieurs du vagin seraient d'origine mésoblastique alors que le 1/4 inférieur serait d'origine endoblastique. Le vagin est séparé du sinus urogénital par l'hymen.



A: Organes génitaux internes au stade indifférencié

B: Organes génitaux internes féminins au stade différencié

Figure 2 : Représentation schématique du développement embryonnaire des organes génitaux internes

A : au stade indifférencié et B : au stade différencié de type féminin.[230]

2.2.3. Rappels anatomiques de l'utérus

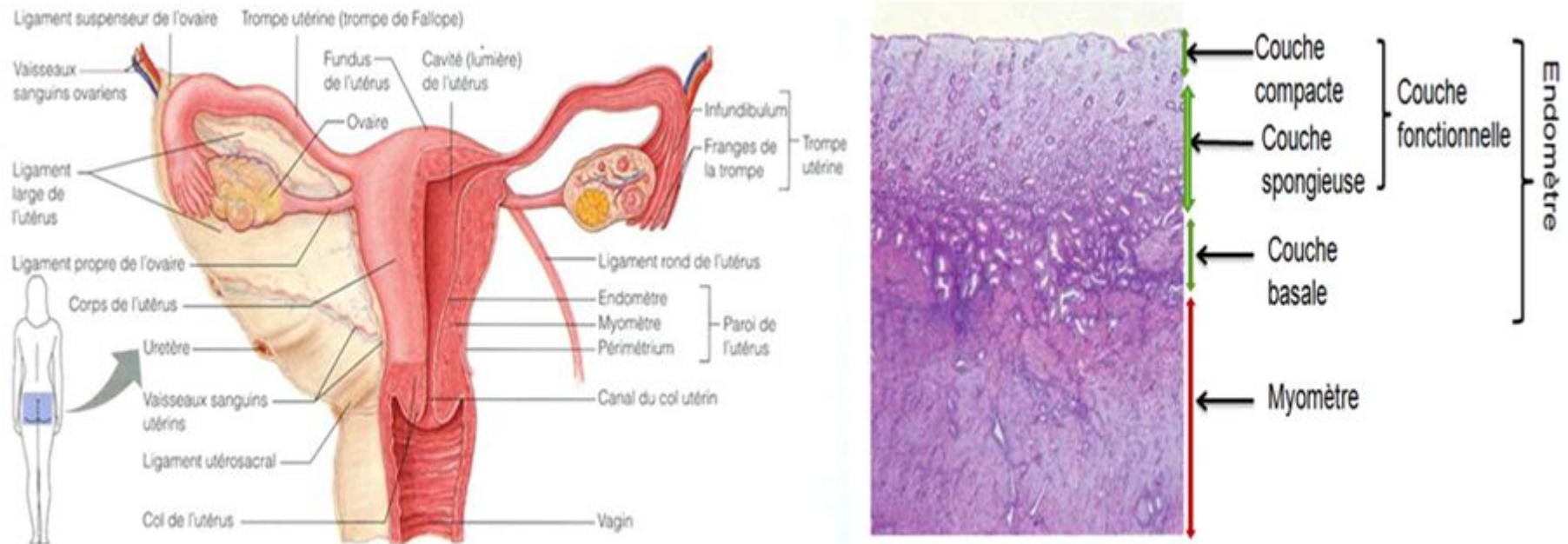
On distingue trois parties à l'utérus. Le corps, triangulaire dont la base se continue avec les trompes utérines. Le col plus étroit et cylindrique fait sailli dans le vagin. L'isthme unit les ligaments larges, ronds et utéro-sacrés. L'utérus est à la fois basculé en avant (antéversé) et plié au niveau de l'isthme (ante fléchi).

2.2.4. Rappels histologiques de l'utérus

La paroi utérine épaisse d'environ 2 cm environ, se divise en trois parties. On distingue de dehors en dedans :

- la tunique séreuse ou péritonéale ;
- la tunique musculaire ou myomètre est la couche la plus importante. Elle est composée de faisceaux entrelacés de cellules musculaires lisses disposées en couches mal définies. Dans le muscle, il y a un riche réseau artériel et veineux qui est supporté par un tissu conjonctif dense. Durant la grossesse, sous l'influence des œstrogènes, le myomètre augmente énormément de volume à la fois par division et croissance cellulaires ;
- la tunique muqueuse ou endomètre ; cette dernière sous la dépendance des fluctuations hormonales du cycle menstruel est en constant remaniement. Elle est constituée par un épithélium cylindrique simple. Cet épithélium repose sur un épais stroma de tissu conjonctif très cellulaire, contenant de nombreuses glandes tubuleuses simples. Sous l'influence des hormones œstrogènes et progestérone, sécrétées par l'ovaire durant le cycle ovarien, l'endomètre subi des changements réguliers cycliques afin de constituer un milieu favorable à l'implantation de l'ovule fécondé. L'endomètre est divisé en trois couches histo-physiologiques. La couche la plus profonde ou couche basale, en contact avec le myomètre, la couche intermédiaire ou couche spongieuse et la couche superficielle ou compacte la «couche

spongieuse et compacte sont regroupée-s sous le terme de « couche fonctionnelle », car subissent d'importantes modifications au cours de cycle et disparaissent pendant la menstruation.



A: Aspects anatomiques des organes génitaux internes féminins B: Aspects histologiques de l'utérus

Figure 3 : Représentation anatomique des organes génitaux internes féminins (A) et aspects histologiques de l'utérus (B)

3. CLASSIFICATION CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE

L'OMS a classé la MTG selon deux types : clinique et histologique [55, 104, 133, 162, 187, 221]

3.1. Classification clinique

Elle distingue :

- la maladie trophoblastique persistante non métastatique la plus fréquemment rencontrée et de définition purement biologique,
- la maladie trophoblastique persistante métastatique à bas risque avec des métastases génitales ou pulmonaires et à haut risque avec des métastases en dehors de l'appareil génital et pulmonaire pouvant engager le pronostic vital de la patiente [176].

3.2. Classification histologique

Une classification histologique de la MTG a été proposée par l'OMS en 1983 [221] et remise à jour en 2003 [222]. Elle comprend : les grossesses molaire, les néoplasmes trophoblastiques, les lésions trophoblastiques non néoplasiques, non molaire, bénignes et les lésions intermédiaires de pronostic incertain représentées par les grossesses molaire [12, 36, 41, 55, 78, 86, 104, 170, 178, 188, 220, 221, 222].

Les grossesses molaire comprennent la môle hydatiforme complète (MHC) et la môle hydatiforme partielle (MHP).

Les néoplasmes trophoblastiques regroupent, la môle invasive (MI) ou chorioadenoma destruens, le choriocarcinome gestationnel (CG) ou chorioépithélioma, la tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE) et la tumeur trophoblastique du site placentaire (TTSP).

Les lésions trophoblastiques non néoplasiques, non molaire, sont : le nodule ou plaque du site placentaire et le site hyperplasique ou réaction

exagérée du site d'implantation placentaire. Lésions trophoblastiques inclassées [222].

4. ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET IMMUNOHISTOCHEMIE

Les principales entités anatomo-pathologiques entrant dans le cadre de la maladie trophoblastique sont les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles [12, 37, 55, 86, 162].

4.1. Môle hydatiforme

La môle hydatiforme correspond à une involution kystique du placenta qui envahit l'endomètre. La môle peut être complète, en l'absence de fœtus ou partielle avec le développement d'un fœtus, normal ou non.

4.1.1. Môle partielle

a. Caractères macroscopiques [55, 188, 204, 222]

On retrouve une cavité amniotique avec des membranes, un cordon ombilical, parfois un embryon généralement mort in utero ou bien même un fœtus plus ou moins malformé avec un placenta dont les villosités sont pour certaines normales et pour d'autres de type môlares [55, 162, 188, 200, 222].

Il est fréquent de rencontrer des arbres villositaires à partir desquels se séparent des vésicules. Ces villosités de l'ordre de 3 à 5 mm parfois visibles à l'œil nu, sont boursouflées mais vascularisées dans l'immense majorité des cas. Le trophoblaste qui les borde est plus souvent en dystrophie bulleuse [200].

b. Caractères microscopiques [12, 55, 188, 204, 220]

L'examen microscopique montre une alternance des villosités d'aspect pathologique et d'aspect normal. On décrit trois groupements lésionnels souvent associés ou isolés, dont un seul est déjà très évocateur :

- le gonflement hydropique du chorion villositaire, atteignant volontiers 2 à 3 mm de diamètre et qui aboutit à la formation de citerne et de méandre.

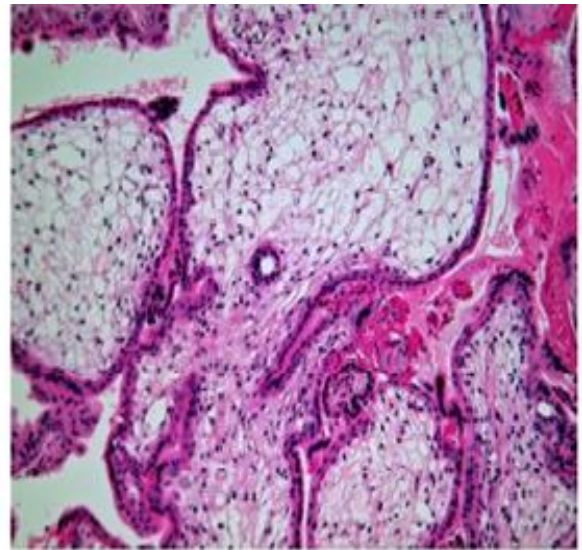
Dans le chorion, on peut trouver des vaisseaux fœtaux résiduels, à paroi

- bien étoffée et à lumière contenant éventuellement des érythrocytes et érythroblastes (ce qui permet d'éliminer le môle hydatiforme classique) ;
- l'aspect très festonné des contours de certaines villosités avec fjords et microkystes trophoblastiques intrachoriaux dans un contexte hydrops villositaire ;
 - hyperplasie discrète, harmonieuse, partielle, inconstante du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste s'épuisant assez rapidement et apparaissant comme une dystrophie bulleuse du syncytiotrophoblaste périvillositaire [188].



A

Aspects macroscopiques d'une môle partielle montrant un placenta partiellement molaire et un foetus mort [148]



B

Aspects microscopiques d'une môle partielle montrant des villosités normales et des villosités molaire hydriques et hyperplasiques [148]

Figure 4 : Aspects macroscopiques (A) et microscopiques(B) d'une môle partielle[148]

4.1.2. Môle complète

a. Aspects macroscopiques [55, 70, 102, 173, 188, 220]

La môle complète se caractérise par un état vésiculaire généralisé des villosités placentaires réalisant l'aspect typique en grappe de raisin, par l'absence de sac amniotique, de cordon et d'embryon.

b. Aspects histologiques et immunohistochimiques [12,55, 188, 220]

L'examen histologique d'une môle hydatiforme complète (MHC) retrouve des villosités de très grande taille avec un œdème central. Il existe une kystisation et une hyperplasie du trophoblaste périvillositaire composé de syncytiotrophoblastes, de cytotrophoblastes 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 observés dans les segments villositaires non ou peu œdémateux.

Sur le plan immunohistochimique, la mise en évidence de la protéine p57 [103], qui est exprimée par le gène maternel permet d'éliminer une MHC. A l'opposée, le produit du gène Bcl-2, qui bloque l'apoptose, semble surexprimé dans les MHC.

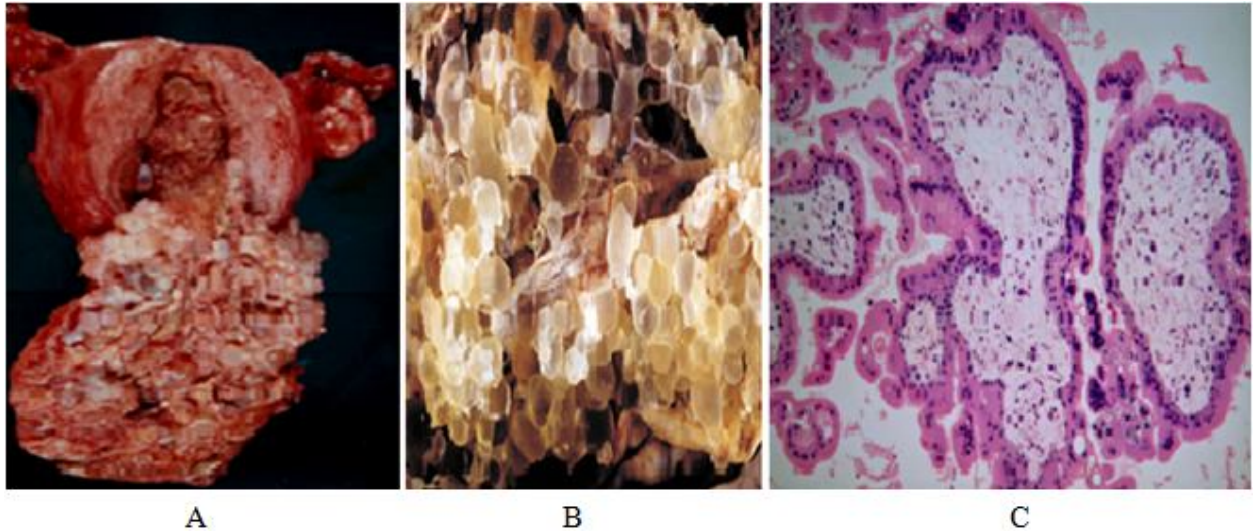


Figure 5 : Aspects macroscopiques et microscopiques d'une môle hydatiforme complète :

5A. À l'ouverture de la pièce opératoire [148].

5B. Vésicules molaire en suspension dans du liquide physiologique [55].

5C. Coupe histologique [148] (HE)

4.2. Tumeurs trophoblastiques gestationnelles

4.2.1. Môle invasive

a. Aspects macroscopiques

La môle invasive présente les mêmes caractéristiques anatomopathologiques que la môle hydatiforme qui lui a donné naissance. Cependant, on note un envahissement du myomètre sous forme d'un ou de plusieurs hématomes arrondis ou sous forme de fentes vasculaires élargies. Les villosités molaires sont présentes dans le myomètre le plus souvent dans la lumière de volumineux vaisseaux utérins, au contact direct de l'endothélium vasculaire [55, 162, 188, 200].

b. Aspects microscopiques

L'hyperplasie trophoblastique périvillositaire invasive montre typiquement une structure en cocarde centrée par un chorion villositaire, hydropique et avasculaire, entouré de trophoblaste en excès, bimorphe

cytotrophoblastique et syncytiotrophoblastique et bordée à la périphérie par du trophoblaste monomorphe [55, 162, 188, 200].

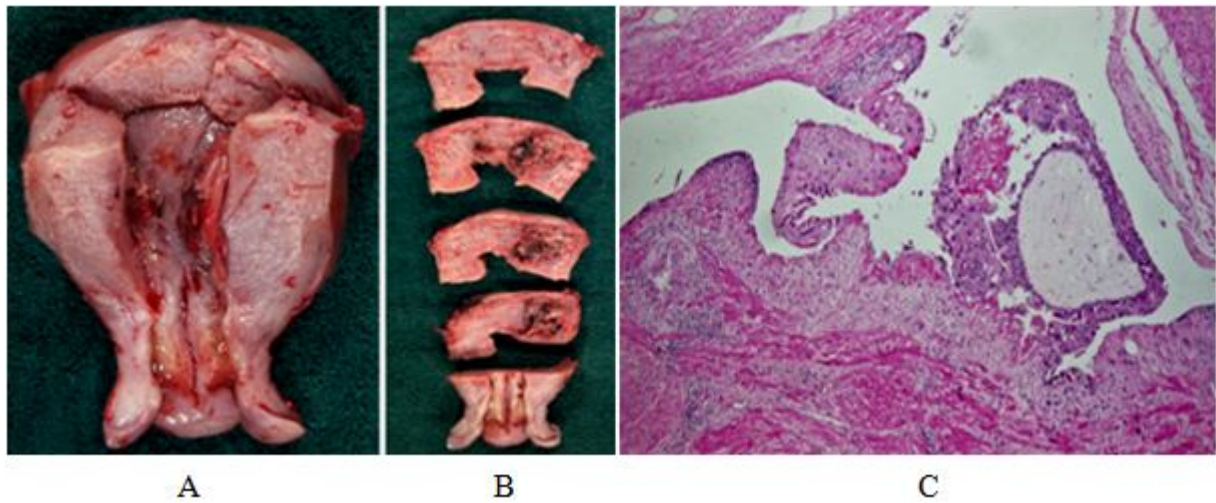


Figure 6 : Aspects macroscopiques et microscopiques d'une môle invasive

6A et 6B. Aspects macroscopiques sur des coupes d'une pièce d'hystérectomie pénétrées par des vésicules molaire et

6C. Aspects microscopiques montrant des vésicules molaire disséquant le myomètre [148] (HES).

4.2.2. Choriocarcinome gestationnel

Il s'agit d'une tumeur à haute malignité, purement épithéliale faite de la juxtaposition d'éléments cellulaires cytotrophoblastiques et de syncytiotrophoblastiques (trophoblaste vilieux) et du trophoblaste intermédiaire, avec disparition complète des villosités chorales et des vésicules molaire. Elle est toujours envahissante du myomètre et des vaisseaux sanguins de façon extensive. Elle est très métastatique [156, 162, 188].

a. Aspects macroscopiques

Sur une pièce opératoire, le choriocarcinome trophoblastique se présente sous forme de masse nodulaire, bien circonscrite, de taille variable de 0,5 à plus de 10 cm de diamètre, pouvant combler toute la cavité utérine [12, 37, 55, 86, 220]. Sa couleur est variable selon la quantité de la tumeur, de l'hémorragie et de l'âge de l'hématome [188]. En général, il s'agit d'une tumeur pourpre,

nécrotique, hémorragique, bourgeonnante, molle et friable [170, 200] et tranchant nettement sur le myomètre [220]. Le choriocarcinome siège sur la face du myomètre, détruit l'endomètre et se développe en profondeur, dépasse le myomètre, perfore l'utérus et se développe à distance de ce dernier [12, 86, 170].

b. Aspects microscopiques et immunohistochimiques [12, 55, 86, 162, 204, 205, 220].

Il s'agit d'une tumeur, souvent dissociée par des plages de nécroses et de raptus hémorragiques [55, 220]. Elle possède une population cellulaire biphasique atypique composée de cellules mononucléées (de type cytotrophoblaste et trophoblaste intermédiaire) et de cellules multinucléées de type syncytiotrophoblaste, envahissant le myomètre et les vaisseaux par des larges travées [55, 86, 188, 203, 205, 220]. Les cellules cytotrophoblastiques ont un cytoplasme pâle finement granuleux. Les cellules syncytiotrophoblastiques présentent parfois des invaginations de la membrane cellulaire dans le cytoplasme, réalisant une cavité séquestrant les hématies. Les cellules cytotrophoblastiques sont des cellules rondes, bien limitées, à noyaux central arrondi, contenant des vacuoles riches en glycogène et lipide ; cellules de Langhans [170, 220]. Les atypies cellulaires sont très variables. Les dyscaryoses sont plus ou moins marquées ; la chromatine nucléaire granuleuse, nucléoles multiples, plusieurs noyaux géants [188].

Sur le plan immunohistochimique, l'index de prolifération évalué sur le Ki-67 est très élevé, $69\% \pm 20\%$ (toujours $> 50\%$) dans les cellules mononucléées. Les cellules trophoblastiques expriment la pancytokératine et la cytokératine 18. Les cellules syncytiotrophoblastiques sont Beta hCG et inhibine positives. Les cellules du trophoblaste intermédiaires sont hPL (hormone placentaire lactogène), inhibine, Mel- CAM, (CD146) HLA-G

positives. Les cellules cytotrophoblastiques montrent un marquage nucléaire avec p63 [212].

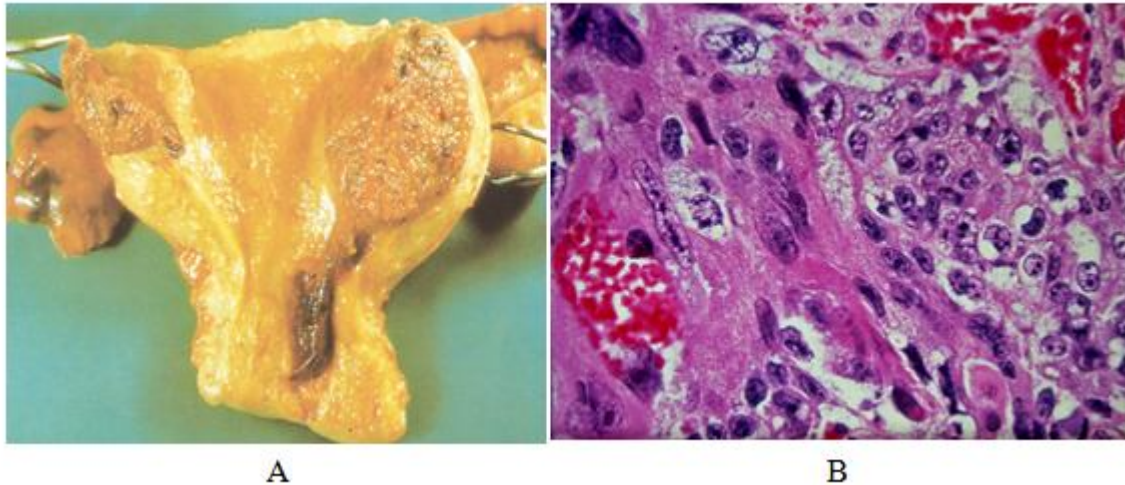


Figure 7 : Aspects histopathologiques d'un choriocarcinome.

- 7.A.** Aspects macroscopiques de choriocarcinome dans une pièce d'hystérectomie [12],
- 7.B.** Aspects microscopiques choriocarcinome montrant de larges travées biphasiques composés de cellules atypiques mononucléées cytotrophoblastiques et multinucléées syncytiotrophoblastiques infiltrant le myomètre et les vaisseaux sanguins [148](HE) modifiée.

4.2.3. Tumeur trophoblastique du site placentaire

Elle résulte d'une prolifération des cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses suite à une môle hydatiforme ou à une grossesse normale [8, 37, 55, 97, 117, 162, 188].

a. Aspects macroscopiques

Elle réalise une masse jaunâtre bien conscrée, bien limitée, enchâssée dans la paroi utérine ou polyploïde et dont le diamètre peut dépasser 10 cm. Elle est de consistance molle, plus ou moins nécrotique et hémorragique à la coupe.

b. Aspects microscopiques et immunohistochimiques

Sur le plan histologique, la prolifération est faite de cellules géantes monomorphes, trophoblastiques intermédiaires extravilleuses (cytotrophoblaste extravilleux de type intermédiaire), sans villosités chorales. Les cellules sont

habituellement mononucléées plutôt que syncytiales, mais elles sont plus grandes et ont un cytoplasme plus abondant que le cytotrophoblaste habituel avec un important pléomorphisme nucléaire. Elles s'agencent en amas ou en cordons infiltrant le myomètre en disséquant et séparant les faisceaux et les fibres musculaires les uns des autres. L'infiltration des vaisseaux est caractéristique. De la périphérie au centre, la paroi vasculaire est remplacée de façon extensive par les cellules trophoblastiques et de matériel fibrinoïde. L'index mitotique est variable, en général inférieur à 2 mitoses pour 10 champs au fort grossissement [37].

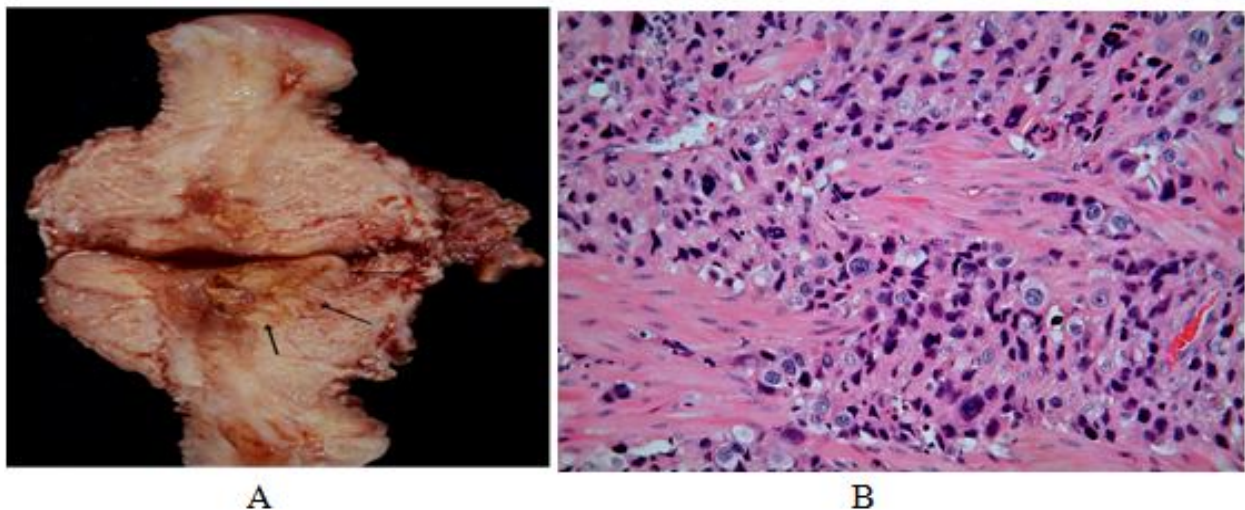


Figure 8 : Aspects macroscopiques et microscopiques d'une tumeur du site placentaire :

8. A. Tumeur infiltrant la paroi utérine sur les tranches de section d'une pièce d'hystérectomie et **8. B.** Aspect histologique montrant des plages de cellules tumorales de grande taille, mononucléées, à cytoplasme éosinophile, envahissant le myomètre en dissociant les faisceaux musculaires lisses [148] (HES) modifiée.

Sur le plan immunohistochimique, les éléments cellulaires se présentent comme des cellules épithéliales avec expression des cytokératines AE1-AE3 et 18, ainsi que l' α -inhibine associée aux trophoblastes intermédiaires. Ils expriment la molécule d'adhésion Mel-CAM et également la molécule d'histocompatibilité HLA-G caractéristique des éléments trophoblastiques invasifs. L'expression des marqueurs hormonaux est en rapport avec le type

cellulaire impliqué dans cette lésion : le plus souvent une forte expression de l'hPL, une absence quasi complète d'expression de la PLAP qui caractérise les trophoblastes intermédiaires de type chorionique des membranes libres et une expression focale d'hCG.

La faible proportion de syncytiotrophoblastes explique la faible sécrétion d'hCG [147].

4.2.4. Tumeur trophoblastique épithélioïde

a. Aspects macroscopiques

C'est une lésion nodulaire, pouvant parfois atteindre 5 cm et apparaître prolabée dans la cavité utérine. Elle est localisée au niveau du fond utérin, du segment inférieur de l'utérus ou de l'endocol. A la coupe elle est hétérogène, solide ou kystique. Les territoires solides apparaissent jaunes ou bruns et sont remaniés par des zones de nécrose et des foyers hémorragiques [37, 55, 162, 176, 188, 220].

b. Aspects microscopiques et immunohistochimiques [37, 209, 220, 213]

Histologiquement, la tumeur est bien limitée et possède une bordure expansive. Elle se compose d'une population uniforme de cellules mononucléées, agencées en nids, cordons ou massifs. Elles ont une taille supérieure à celle des cellules cytotrophoblastiques mais inférieure à celle des cellules trophoblastiques intermédiaires de la tumeur du site d'implantation. L'index mitotique moyen est faible, de 2 mitoses pour 10 champs au fort grossissement. Au centre ou en périphérie des massifs cellulaires tumoraux, on note des plages de nécrose éosinophile ou dépôts hyalins, à contours nets, en carte géographique et un infiltrat lymphocytaire.

Sur le plan immunohistochimique, des marqueurs épithéliaux sont présents : AE1/AE3, EMA. L' α -inhibine est faible dans les cellules mononucléées. L'expression des marqueurs hormonaux est superposable à celles des trophoblastes intermédiaires de type chorionique avec notamment

l'expression de la Placenta Like Alkaline Phosphatase (PLAP), relativement spécifique de ce type cellulaire. Ces cellules qui dérivent de la partie involutive du parenchyme placentaire ne sont pas impliquées dans la production hormonale et les marquages pour l'hormone lactogène placentaire (hPL) et pour l'hCG sont irréguliers et discrets. L'expression de l'hCG, lorsqu'elle existe est faible (10 à 170 mUI/ml) et au niveau des cellules mononucléées et au niveau des cellules multinucléées comme dans les choriocarcinomes. Les marqueurs de l'adhésion cellulaire, E-cadhérine et Mel-CAM, sont peu marqués. L'HLA-G est fortement exprimé comme dans toutes les cellules qui entrent en contact étroit avec l'organisme maternel [209].

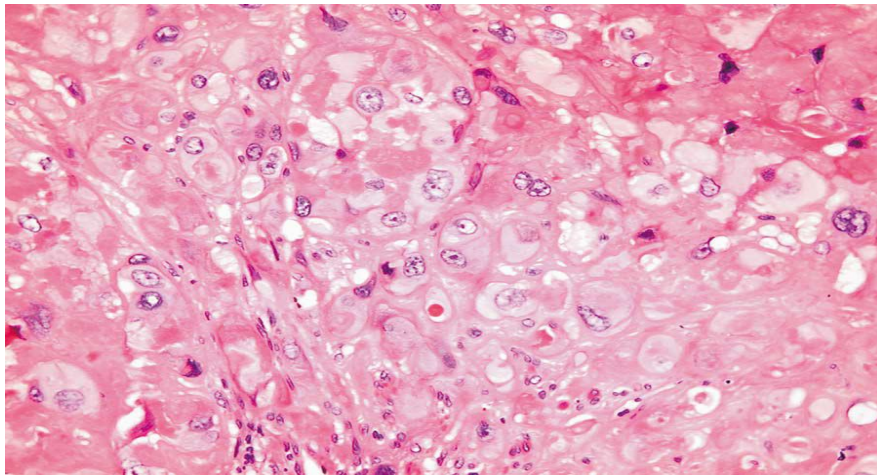


Figure 9 :Aspects histologiques d'une tumeur trophoblastiqueépithélioïde, montrant des ilots ,nids de cellules trophoblastiques mononucléées entourés de plages de dégénérescence éosinophile hyaline et nécrose fibrinoïde (HE)[55]

4.3. Lésions trophoblastiques non néoplasiques, non môleuses ou lésions pseudo-tumorales trophoblastiques

4.3.1. Nodule ou plaque du site d'implantation placentaire

C'est une lésion de découverte fortuite au sein d'un curetage pour saignements anormaux, sur une biopsie cervicale ou sur une pièce d'hystérectomie, chez une femme en période d'activité génitale. Elle est préférentiellement retrouvée au niveau de l'endomètre, mais également de

l'endocol (40% des cas) [210]. La dernière grossesse peut précéder de plusieurs années sa mise en évidence [120]. Il existe fréquemment des antécédents de césarienne ou de ligature tubaire [120, 210].

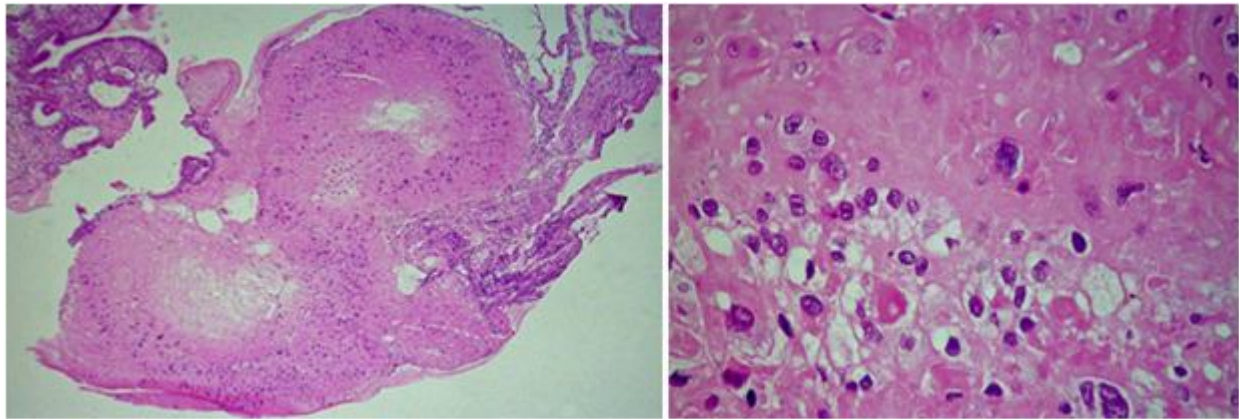
a. Aspects macroscopiques

Le nodule du site d'implantation se présente sous forme de lésion nodulaire unique bien circonscrite, ou rarement multiple, d'environ 2 mm (1 à 14 mm), de couleur jaune ou marron [55].

b. Aspects microscopiques et immunohistochimiques

Cette lésion nodulaire, bien limitée, est entourée d'éléments inflammatoires et de cellules déciduales. Elle est caractérisée par une substance fibrinoïde ou hyaline conservant des trophoblastes intermédiaires de type chorionique [210]. Ces éléments possèdent des noyaux petits et uniformes ou irréguliers et hyperchromatiques. Le cytoplasme est abondant, éosinophile ou amphophile ou pâle et peu abondant. On peut observer quelques éléments multinucléés. Ces cellules sont organisées en petits amas ou travées et peuvent parfois être associés à de rares villosités involuées comme au niveau des membranes.

L'approche immunohistochimique caractérise les éléments cellulaires comme étant des trophoblastes intermédiaires de type chorionique. Leur caractère épithélial est démontré par la présence des cytokératines AE1-AE3 et de l'EMA. Leur nature trophoblastique intermédiaire est confirmée par l'expression de l'alpha inhibine et de la cytokératine 18. Leur type, cellules chorioniques, est suggéré par une forte positivité pour la PLAP. La positivité de l'hPL, du Mel-CAM et de l'oncofoeto-fibronectine est limitée à de rares cellules. L'indice de prolifération est identique à celui normalement observé au niveau des cellules du chorion et ne dépasse pas 5%. [55, 212, 213].



A : Faible grossissement

B : fort grossissement

Figure 10 : Aspects macroscopiques et microscopiques du nodule du site d'implantation placentaire, montrant des cellules du trophoblaste intermédiaire organisées en petites amas à cytoplasme éosinophile et noyaux petits et uniformes ou irréguliers et hyperchromatiques [146] (HES)

4.3.1.1. Site placentaire hyperplasique ou réaction exagérée du site d'implantation placentaire

Cette lésion, appelée autrefois « endométrite syncytiale » représente l'exagération du processus physiologique de l'implantation, avec lequel il peut être difficile d'établir une limite nette, l'extension normale de la zone d'implantation n'étant pas elle-même codifiée [55]. Elle peut être observée après une grossesse normale, mais pourrait être plus fréquente après un avortement spontané ou provoqué. Elle accompagne régulièrement les mûles hydatiformes complète [55, 188, 211].

a. Aspects macroscopiques

L'aspect macroscopique ne diffère en rien d'une zone d'implantation normale. Il s'agit d'une lésion mal limitée et infiltrante [55, 147, 148, 221].

b. Aspects microscopiques et immunohistochimiques

L'architecture et le polymorphisme cellulaire physiologique sont conservés mais l'extension de l'infiltration cellulaire du trophoblaste intermédiaire est majeure et étendue notamment au niveau du myomètre et des vaisseaux par des éléments isolés ou groupés en amas. Elle se fait sans nécrose

associée, sans atypies et sans activité mitotique notable. Les cellules contiennent un cytoplasme éosinophile abondant avec des noyaux irréguliers et hyperchromatiques. Il existe de nombreuses cellules multinucléées. Dans le cadre d'une grossesse molaire, les éléments sont plus dystrophiques et l'index de prolifération peut apparaître légèrement majoré. L'architecture de l'endomètre et du myomètre est conservée. Sur le plan immunohistochimique, les cellules conservent les caractéristiques des trophoblastes intermédiaires d'un site d'implantation normal : cytokératine 18, inhibine et HLA-G +, hPL +++, Mel-CAM +++ et p63, Ki-67 : 0% [55,147, 148, 221].

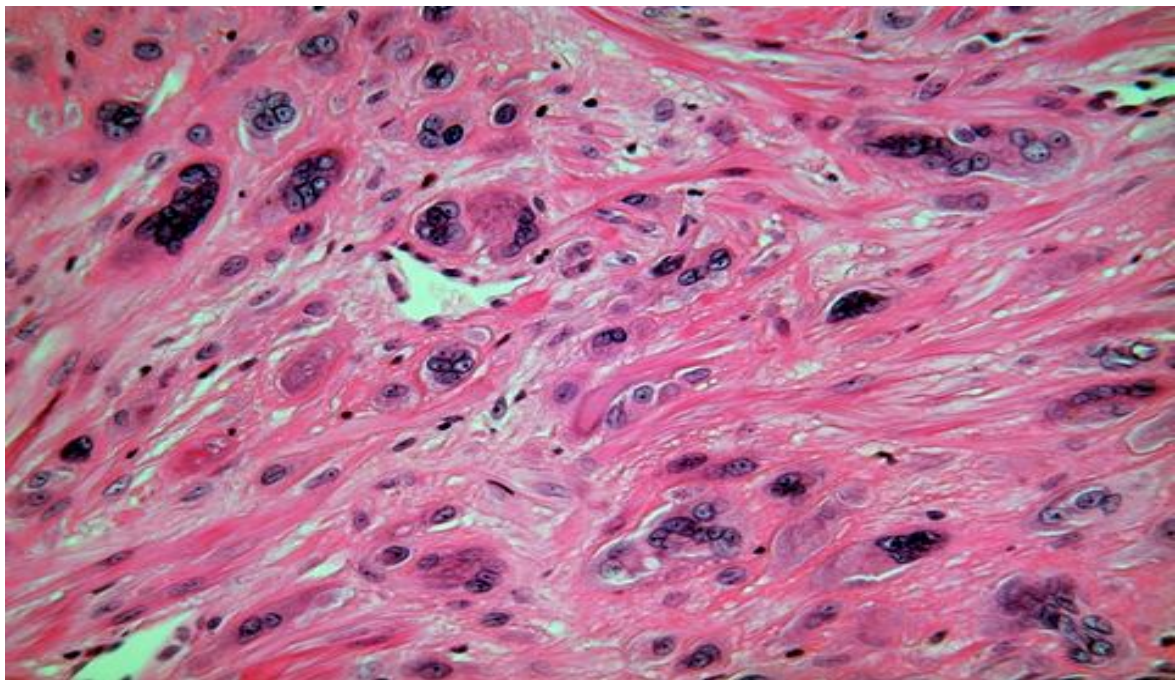


Figure 11 : Aspects histologiques du Site placentaire hyperplasique ou endométrite syncytiale, montrant une infiltration profonde cellulaire du trophoblaste intermédiaire, accompagnée de nombreuses cellules inflammatoires [148]

5. PATHOGENIE

Les maladies trophoblastiques gestationnelles sont considérées par certains auteurs comme des affections résultantes des aberrations chromosomiques consécutives à un dysfonctionnement du système gamétogenèse-fécondation [156]. Ces anomalies pourraient à priori être favorisées par des facteurs épidémiologiques, environnementaux, agro-climatiques, immunologiques et génétiques [68].

De nombreuses théories ont été évoquées dans la pathogénie de la maladie trophoblastique gestationnelle ; mais les plus récemment décrites sont d'ordre génétique et immunologique [6, 12, 55, 67, 89, 184, 185, 186, 187, 188, 200, 213].

5.1. Théories immuno-histologiques

Certains auteurs parlent de l'existence d'un parallélisme entre les tumeurs trophoblastes et le comportement du trophoblaste normal pendant la grossesse (invasion locale-métastase à distance). Ils ont évoqué l'absence d'une réponse immunitaire maternelle au trophoblaste normal qui a l'unique propriété importante d'envahir le tissu hôte maternel comme un cancer. L'existence d'une perturbation mal définie de la défense immunologique contre le trophoblaste est à l'origine de la maladie trophoblastique [116].

Selon Hertig [118], la pathogénie de la môle serait d'ordre vasculaire et résulterait d'une insuffisance vasculaire du placenta suite à la mort de l'embryon. L'hyperplasie du trophoblaste implique toujours une prolifération dimorphe au niveau villositaire que dans les îlots isolés. C'est le syncytiotrophoblaste qui se développe activement. Cette hyperplasie d'un trophoblaste serait réactionnelle à la mise en tension œdémateuse des villosités. Toutefois, les infiltrations hydropiques villositaires se rencontrent indépendamment de la môle dans 30 à 40 % des avortements et 11% des avortements avec embryons normaux.

D'après Park [187], l'anomalie du trophoblaste est primitive et peut être considérée comme une hyperplasie, une dysplasie ou anaplasie. Cette thèse semble être étayée par un degré croissant d'aberrations chromosomiques rencontrées de la môle au choriocarcinome. Le système HLA et les similitudes antigéniques des conjoints sont des facteurs favorisant la genèse des môles, leur rétention et leur implantation [66,70].

5.2. Théories cytogénétiques et génétiques

La gamétogenèse normale aboutit à la formation des gamètes haploïdes dans les deux sexes : un des ovules 23, X chromosomes et des spermatozoïdes 23, X ou 23, Y chromosomes. La fécondation qui est l'union des deux gamètes rétablit la diploïdie caractéristique essentielle de la cellule eucaryote humaine, porteuse de patrimoine génétique fait de 46, XX ou 46, XY chromosomes. C'est ainsi qu'il en survient la formation d'un zygote, qui donnera un embryon, annexes, puis fœtus caractérisant les trois étapes du développement (zygote, embryon, fœtus). Les maladies trophoblastiques gestationnelles peuvent résulter de la perturbation du mécanisme intime de la gamétogenèse-fécondation entraînant, ainsi, un support génétique différent pour chaque type de grossesse molaire et par conséquent un déséquilibre particulier entre les génomes maternels et paternels. Ce déséquilibre reflète bien les aspects morphologiques et le comportement clinique des deux types de grossesses molaires [6, 56, 66, 67, 68, 78, 94, 121, 122, 128, 129, 180, 199, 204, 212]

5.2.1. Môles hydatiformes

5.2.1.1. *Môle hydatiforme partielle*

Les MHP sont essentiellement associées à un œuf triploïde qui conserve un jeu normal de chromosomes maternels mais avec deux jeux de chromosomes paternels [66, 68, 100, 103, 122, 154 166, 178, 204, 223]. Elles résultent de la

fertilisation d'un ovule apparemment normal par deux spermatozoïdes [4, 6, 100, 122, 154, 204].

L'ADN mitochondrial reste d'origine maternelle. Cet œuf est caractérisé par un caryogramme triploïde ($3n$) chromosomes, habituellement, la formule chromosomique est donc 69, XXX, 69, XXY ou 69, XYY avec une probabilité également plus faible d'un double YY : 70% 69, XXY ; 27% 69, XXX ; 3% 69, XYY (ce dernier rarement observé car probablement moins viable).

L'étude des marqueurs chromosomiques a montré que 85 % des triploïdies ont un jeu supplémentaire chromosomique, d'origine paternelle et 15% d'origine maternelle [96, 168, 223]. Il est rapporté dans la littérature que trois mécanismes entrent dans le cadre de la physiopathologie **des triploïdies** [12, 78, 108, 122, 154, 168, 204]. Ces mécanismes peuvent être liés à un défaut de la gamétogénèse et ou de la fécondation. C'est ainsi, qu'il peut s'agir de :

- la fécondation d'un ovocyte normal haploïde par deux spermatozoïdes haploïdes normaux : c'est la dispermie [204];
- la fécondation d'un ovocyte normal haploïde par un spermatozoïde anormal diploïde ($2n$ chromosomes) : c'est la diandrie qui aboutit à la formation d'un œuf triploïdique diandrique ;
- de la fécondation d'un ovocyte anormal diploïde, par un spermatozoïde normal haploïde : c'est la digynie.

Dans le cas de la diandrie ou de la digynie, l'état de la diploïdie du gamète résulte d'un accident lors de la première ou de la deuxième division méiotique. Pour certains auteurs, ce mécanisme est lié au vieillissement ou l'immaturité des gamètes [67, 122].

En 1978, Couillin P et collaborateurs [67] ont démontré, en utilisant le polymorphisme des antigènes HLA, que la dispermie est le mécanisme le plus fréquemment rencontré ; il correspond à 75% des triploïdies étudiées.

Afoutou et collaborateurs [5] ont également noté, que les variétés cytogénétiques triploïdes sont observées dans un ordre décroissant de fréquence :

69, XXY ; 69, XXX ; 69XYY parmi les avortements spontanés du premier trimestre.

Selon McFadden et al. [168], l'existence de deux jeux chromosomiques maternels (digynie), favorise le développement d'un fœtus anormal associé à un trophoblaste sans aspect molaire. A l'inverse, l'existence de deux jeux chromosomiques paternels (diandrie) aboutit à la formation d'un fœtus normal et un placenta d'aspect molaire.

Dans les môles hydatiformes partielles (MHP), ayant deux jeux paternels (diandrie), le déséquilibre dans la contribution chromosomique de chacun des parents perturbe gravement l'orchestration de l'expression des gènes soumis à empreinte parentale [121,128]. Ce déséquilibre génomique en faveur du génome paternel, entraîne ainsi, une surexpression des gènes paternels, qui se traduit, morphologiquement, par un développement excessif et anarchique des annexes, qui prennent un aspect molaire caractéristique, au détriment de l'embryon. Ce dernier disparaît totalement dans le cas des môles hydatiformes complètes diploïdes où les deux jeux sont d'origine paternelle [70, 121]. Ce type de MHP est généralement sporadique. Plus rarement, il existe des MHP à déterminisme génétiques qui de ce fait peuvent être récurrentes et ou familiales. Elles peuvent être diploïdes et posséder un jeu chromosomique de chaque parents. On parlera de bi-PHM, qui résulte de mutations chez la patiente au sein du gène NLRP7 [73,150].

5.2.1.2. Môle hydatiforme complète

Les môles hydatiformes complètes (MHC) ont une formule chromosomique se répartissant dans 80 à 90% des cas homozygotes 46, XX [98, 129, 180] et 10 % hétérozygote 46, XY [98, 180]. Elles sont donc, à priori, diploïdes, le plus généralement pour les cas sporadiques, sans participation du génome maternel [5, 12, 70, 100, 166, 178, 188, 220].

En toute logique, il devrait également y avoir des mûles 46, YY, mais très peu « viable ». Elles n'ont jamais été observées [166]. Les MHC sont le produit d'une fécondation d'un ovocyte dont le pronucléus maternel est inactif ou absent, dépourvu de génome maternel par un spermatozo ide normal. La mère donne uniquement le cytoplasme et l'acide désoxyribonucléique mitochondrial de son ovocyte [100, 129, 166].

Plus rarement, une m le complète peut découler de la fécondation d'un ovocyte qui a conservé son ADN maternel. On parle de m le complète biparentale (bi-MHC par opposition aux an-MHC pour m les hydatiformes complètes androgéniques) [94, 95, 145].

Ainsi, trois mécanismes physiopathologiques peuvent être à l'origine de la m le complète androgénique [12, 55, 66, 68, 70, 95, 100, 121, 129, 154, 166, 178].

- La monospermie où le matériel chromosomique paternel du spermatozo ide se duplique après la fécondation l'ovocyte anucl   aboutissant à la formation d'une m le hydatiforme complète androgénique homozygote (46, XX). On peut parler à d'homodiplo die [58, 121, 129, 154]. L'éviction du pronucléus de l'ovocyte maternel et le dédoublement du pronucléus paternel expliquent ce mécanisme.
- La dispermie dans laquelle l'ovocyte anucl   reçoit deux spermatozo ides haplo ides homozygotes ou hétérozygotes donnant une m le hydatiforme complète androgénique hétérozygote (46, XX ou 46, XY) [95, 98, 180]. La formule XY étant observée à hauteur de 10%, on peut l'extrapoler à 20% de la fréquence des mâles « dispermiques » [68].
- La diandrie est la fécondation d'un ovocyte vide par un spermatozo ide diplo ide par non-disjonction méiotique des chromosomes [42, 168].

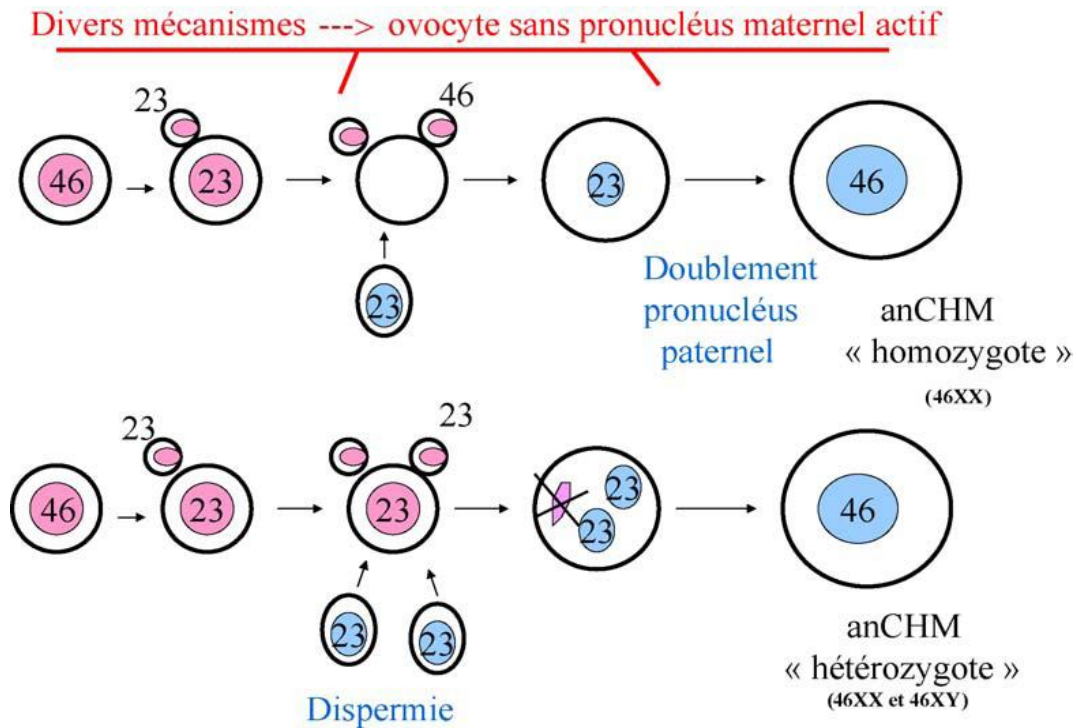


Figure 12 : Schéma du mécanisme de formation des môles hydatiformes complètes androgéniques (anCHM) [70]

Parmi l'ensemble des mécanismes possibles induisant *in fine* un conceptus sans chromosome maternel actif sont illustrés. Un échec de deuxième division méiotique qui emporte l'ensemble du matériel féminin dans le deuxième globule polaire (*Figure 12*) et la destruction du pronucléus maternel (*Figure 12*). La pseudo-diploïdie peut, entre autres, être obtenue par doublement du pronucléus paternel (schématisé sur l'hypothèse du haut) et dans ces cas, tous les marqueurs sont homozygotes ou bien par dispermie (*schématisé sur l'hypothèse du bas*). Dans ce dernier cas, certains marqueurs peuvent être hétérozygotes. Les anCHM hétérozygotes représenteraient 20 % des cas [70].

Kajii et Ohama [129], en 1977, en explorant certains polymorphismes fluorescents des chromosomes et le polymorphisme HLA, avaient démontré que les môles hydatiformes complètes 46, XX étaient composées exclusivement de chromosomes paternels. Cette découverte leur a valu la précision de môle complète androgénique (*anCHM*).

L'analyse effectuée en 2003, par El Maari et coll, [85] de l'expression de quatre gènes soumis à empreinte (*PGM3*, *SNRPN* d'expression paternelle et *NESP55* et *H19* d'expression maternelle) sur des villosités placentaires ont montré que ces gènes, dans les villosités choriales normales ont un taux de méthylation proche de 50 % témoignant d'une expression mono-allélique. Chez les anCHM les deux gènes testés à expression paternelle *PGM3* et *SNRPN* sont hypométhylés, ce qui suggère l'expression des deux allèles. Inversement les deux gènes à expression maternelle (*NESP55* et *H19*) sont hyperméthylés ce qui induit la répression des deux allèles. Il existe donc chez les anCHM un double déséquilibre parmi les gènes soumis à empreinte. Seulement les gènes d'expression paternelle sont exprimés et de plus surexprimés car les deux allèles sont actifs, alors que les gènes d'expression maternelle totalement (ou presque) inactifs.

Selon Fischer [94, 95] et Judson [128], les MHC aussi peuvent être observées en association avec un œuf diploïde, mais porteur des deux génomes maternel et paternel (bi-MHC). Par suite d'une anomalie globale de l'empreinte du génome maternel, celui-ci n'est pas exprimé. Le génome maternel est donc présent mais silencieux et seul le génome paternel est exprimé, voir surexprimé. Ce mécanisme, a été démontré par d'autres auteurs [68, 121, 145] qui ont rapporté dans leurs études des cas de môles hydatiformes complètes d'origine biparentale (biCHM). El Maari et coll, [85] ont rapporté que les môles hydatiformes complètes biparentales (biCHM) présentaient un état de méthylation de type paternelle assez voisine de celle des anCHMs mais plus nuancée en intensité, en fonction des gènes et en fonction des cas.

Ces travaux font état d'une hyperméthylation de type paternel pour les gènes analysés : *PGM3* et *SNRPN*, d'expression paternelle, *NESP55* et *H19* d'expression maternelle. La convergence phénotypique avec les anCHM et cette empreinte de type paternel ne peuvent plus être expliquées par un déséquilibre dans l'origine des chromosomes. Il faut émettre l'hypothèse d'un dérèglement

du mécanisme de l’empreinte lui-même. Judson H et coll, [128] ont rapporté, à la suite de l’étude de la méthylation des gènes H19 (d’expression maternelle) et PEG1, PEG3, SNRPN, KCNQ10T1 (d’expression paternelle), que le problème proviendrait de l’incapacité de la mère à méthyler les gènes à expression paternelle d’où l’expression de deux allèles chez le zygote. El-Maari et al, [85] ont rapporté, dans leur série un cas similaire où PMG3 et SNRPN étaient hypométhylés, alors que H19 et NESP55 avaient un profil de méthylation normale.

% de méthylation			(El-Maarri et al 2003)				
Gènes à expression		Villosités normales	Môles Androgéniques			Méthylation	Expression
Paternelle	PGM3	38	0	0	0	HYPO	2 allèles actifs
	SNRPN	45	20	10	15		
Maternelle	NESP55	37	90	80	85	HYPER	2 allèles réprimés
	H19	40	100	100	100		
---> Empreinte allélique 100% de type paternelle							

Figure 13 : Résultats d’analyse des taux de méthylation des gènes soumis à empreinte chez les môles hydatiformes complètes androgéniques avec les gènes à expression paternelle hypométhylés exprimés de façon biallélique et ceux à expression maternelle hyperméthylés réprimés [85]

5.2.2. Tumeurs trophoblastiques gestationnelles

5.2.2.1. Môle invasive

La môle invasive fait suite à une môle hydatiforme, le plus souvent complète, dont elle a les mêmes caractéristiques génétiques (diploïde). Cependant, certains cas d'aneuploïdies ont été rapportés dans la littérature [196].

5.2.2.2. Choriocarcinome

Le choriocarcinome est une tumeur hautement maligne faite de la juxtaposition d'éléments cellulaires du cytotrophoblaste, du syncytiotrophoblaste et du trophoblaste intermédiaire avec une disparition complète des villosités chorales. Le choriocarcinome est le plus souvent métastatique. Il fait suite dans la majorité des cas à une môle hydatiforme (50 % des cas), mais aussi à une fausse-couche spontanée (25 % des cas) ou à une grossesse normale menée à terme (22,5 % des cas) et rarement à une grossesse ectopique tubaire notamment tubaire [79]. Des cas ont été rapportés en péri-ménopause [31, 155]. Le choriocarcinome peut survenir aussi indépendamment de la grossesse. Dans ce cas, il est appelé choriocarcinome non-gestationnel ou parthénogénétique (absence d'allèle paternel) [17, 47, 70, 97, 124, 155, 158, 166, 226, 229].

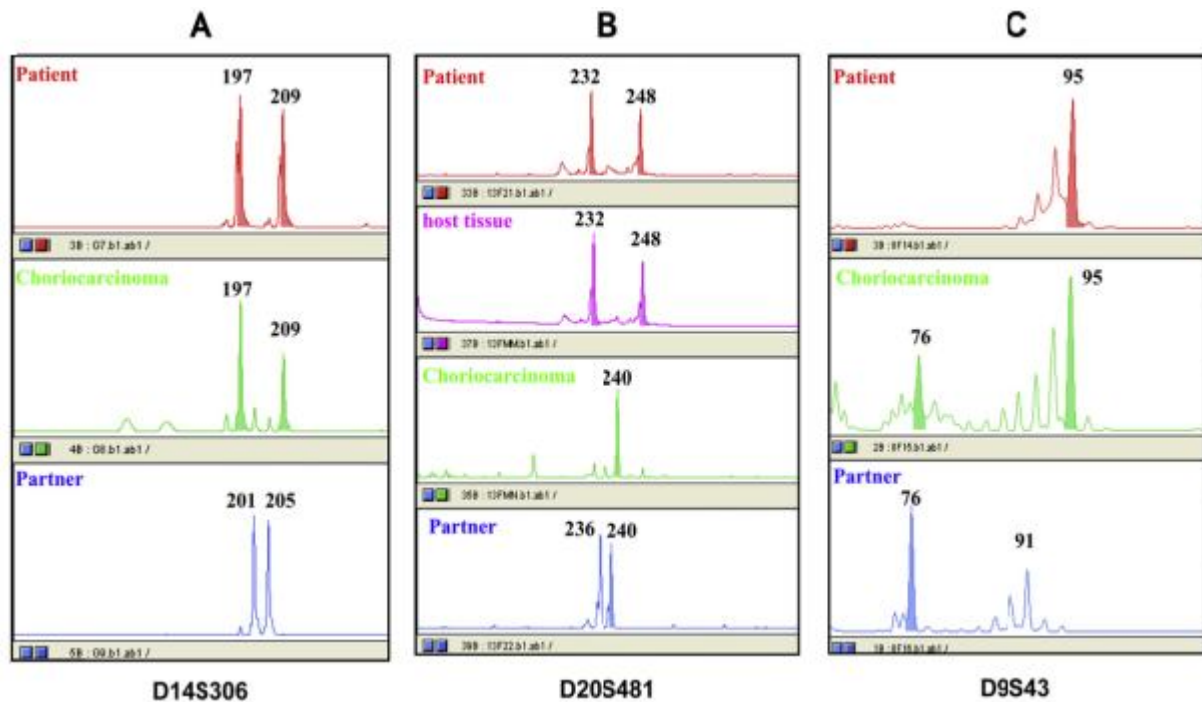


Figure 14: Polymorphisme au microsatellite de l'ADN de trois choriocarcinomes. Les résultats de la PCR de l'ADN des patientes sont représentés par la couleur rouge, ceux des choriocarcinomes en vert, ceux du conjoint en bleu. **A : D14S306** correspond à un choriocarcinome non gestationnel, car ne comporte que deux allèles d'origine maternelle de 197 pb et 209 pb. **B : D20S481**, ce choriocarcinome a un seul allèle d'origine paternelle de 240 pb. Il s'agit d'un choriocarcinome androgénique monospermique (homozygote). **C : D9S43** correspond à un choriocarcinome gestationnel portant deux allèles des deux parents (76 pb et 95 bp). Il s'agit d'un choriocarcinome issu d'une grossesse normale.

Sur le plan génétique, certains auteurs [7, 12, 47, 55, 70, 166, 196, 226, 229], ont rapporté, que le choriocarcinome présente de nombreuses anomalies génétiques ; hétérozygotie, aneuploïdie, délétions, translocations, duplications rendant difficile l'étude de l'origine parentale des chromosomes. L'analyse du polymorphisme de l'ADN permet de déterminer l'origine germinale ou gestationnelle des cancers trophoblastiques [95, 96, 196]. Il faut reconnaître que la pathogénie des choriocarcinomes est très complexe et implique plusieurs facteurs socio-économiques, environnementaux, alimentaires, génétiques et immunologiques [7, 70].

Pour les choriocarcinomes post-môlares, au commencement du conceptus molaire, il y a un déséquilibre total dans l'expression des gènes soumis à

empreinte qui par effet cascade négatif entraîne celui de nombreux autres gènes. La disparité de cet effet cascade serait responsable de la disparité évolutive. Initialement, les mûles ont un caryotype diploïde. Durant le développement anarchique et intense des cellules qui la composent, il y aurait fortuitement des gains d'oncogènes ou des pertes d'anti-oncogènes, qui seraient comme pour beaucoup de cancers, signés par des anomalies chromosomiques.

Enfin, le choriocarcinome étant en quelque sorte un cancer greffé contenant parfois que des chromosomes paternels, les composantes du système immunologique ont également leur importance dans l'évolution cancéreuse des mûles [70]. Des cas de choriocarcinomes triploïdiques avec deux allèles paternels et un seul allèle maternel ont été rapportés dans la littérature. Ces choriocarcinomes se sont développés à partir d'une mûle hydatiforme partielle [204].

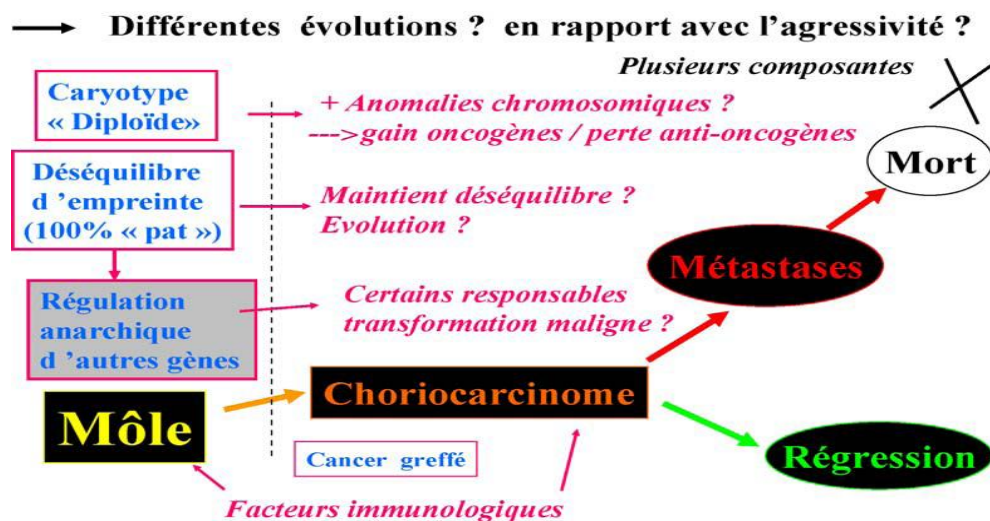


Figure 15 : Représentation schématique de l'évolution des mûles vers les choriocarcinomes [70].

L'ensemble des gènes (excepté ceux soumis à empreinte) et des anomalies chromosomiques récurrentes à propos des mûles hydatiformes complètes et des choriocarcinomes, chromosome par chromosome, obtenus par la cytogénétique ont été résumés sur le tableau II [70].

Tableau II : Récapitulatif des gènes (excepté ceux soumis à empreinte) et des anomalies chromosomiques récurrentes à propos des môles hydatiformes complètes et des choriocarcinomes [70]

Chromosomes	Gènes	Môles	Choriocarcinomes
1q32	Kiss 1		(---) lignées
5p13	Doc-2	(---)	(---)
5q32-ter			Gain chromosomique lignées
5q33	c-FMS	(+++) Trophoblaste invasif	
7			Anti-oncogène
7p15	HOX A 11	(++)	(---)
7p12-q21			Microdélétions
7q21			Gain chromosomique
7q31	p21	(+++)	(+++)
8p21			Perte chromosomique
9p21			Perte chromosomique
9p21	p16	(-)	(---)
9q24	INSL4		(---) (lignées)
12p			Gain chromosomiques (lignées)
12q13	HOX C6	(++)	(---)
12q14	MDM2	(+++)	
16p22	e-CAD	(-)	(---)
17		Trisomie clonale	
17p13	HIC 1	(---)	(---)
17p13	p53	(+++)	(+++)
17q21	HOX B6	(++)	(---)
17qter	c-erbB-2	(+++) (Trophoblaste invasif	(+++)
19p13	Kiss ir		(---) (lignées)
22q11	Timp3	(-)	(---)

Les sigles (+++) et (---) indiquent respectivement la surexpression ou la sous-expression des gènes par rapport au placenta normal.

Les principaux gènes suppresseurs étudiés pour les TTG sont les protéines p53, p21, Rb, GTPase-activating proteins, EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) et le *DOC-2/h Dab2*) [99, 101]; dont l'expression est altérée en cas de choriocarcinome [213].

En ce qui concerne les oncogènes, un nombre limités a été identifié jusqu'à présent, essentiellement le c-MYC proto-oncogène, c-ERB-2, c-FMS, Bcl-2 ; et

le MDM-2 [99, 100, 101, 106, 213, 213, 228]. Le rôle du NM23-H1 comme un vrai facteur préducteur d'invasion, a été remis en question après une étude américaine publiée en 2007 [213]. Le Ki67 est un marqueur de prolifération cellulaire dont l'expression dans les cellules trophoblastiques diminue avec le vieillissement placentaire normal mais reste élevé dans les MTG [181, 212].

D'autres mécanismes ont été également avancés dans la transformation maligne des môles essentiellement le rôle de la télomerase, l'activité et l'expression de certaines molécules d'adhésion et des métalloprotéinases [213]. Les résultats divergents témoignent de la complexité de la pathogénie, et impliquent l'identification d'autres mécanismes et molécules pour mieux éclaircir la pathogénie, déterminer le pronostic et même guider la mise en route de nouvelles méthodes thérapeutiques comme l'immunothérapie et la thérapie génique [213].

5.2.2.3. Tumeur trophoblastique du site placentaire

Les études portent sur des séries limitées (2 à 10 lésions) mais, elles apparaissent concordantes montrant le caractère en règle diploïde de ces tumeurs [149, 223] y compris dans deux cas de tumeurs malignes avec métastases pulmonaires et extension ovarienne [227]. Un seul cas de tétraploïde a été rapporté [149, 223]. Il apparaît que la contribution génomique parentale au niveau de la tumeur est comparable à celle observée au niveau de la grossesse qui l'a précédée. Les grossesses normales sont suivies d'une tumeur du site avec expression des deux génomes dont un paternel et un maternel. Les tumeurs survenues après une MHC sont d'origine exclusivement androgénique [95, 96, 98, 183]. L'évolution d'une môle partielle vers une tumeur du site placentaire n'a pas été décrite [183].

6. EPIDÉMIOLOGIE

La maladie trophoblastique est une pathologie connue dans le monde, mais qui touche essentiellement les couches sociales défavorisées. C'est ainsi qu'elle est appelée la maladie des pauvres [197].

6.1. Fréquence

Elle varie considérablement selon les pays et serait entre autre liée aux facteurs socio-économiques, géographiques et environnementaux [12, 23, 78, 188].

Dans les pays développés (Europe et Amérique du Nord), l'incidence des môles hydatiformes varie de 0,6 à 1.1/1000 grossesses [12, 20, 23, 78, 176, 206] et celle du choriocarcinome dans ce même pays est estimée entre 1/10 000 et 1/ 70 000 grossesses [133, 188].

Par contre, dans les pays en voie de développement, l'incidence reste élevée [2, 63, 78, 121, 144]. Elle varie de 3,2 à 9.9 pour 1000 grossesses en Asie du Sud [176] et 1/250 à 1/6000 pour le choriocarcinome [169] : Chine (1/200), Japon (2/1000 grossesses), Indonésie (9,93/1000 grossesses) [56, 78, 206].

En Arabie Saoudite, Khashoggi TY [135], a rapporté dans une étude réalisée sur une période de 10 ans de Janvier 1988 à décembre 1998, à King Khalid University Hospital of King Saud University, Riyadh, portant sur 64762 grossesses enregistrées 59 môles hydatiformes, 3 tumeurs trophoblastiques gestationnelles dont 2 choriocarcinomes et 1 môle invasive. L'incidence de l'ensemble des maladies trophoblastiques gestationnelles dans cette étude, s'évalue à 0,94 pour 1000 grossesses. L'auteur a conclu que l'incidence des maladies trophoblastiques gestationnelles a considérablement diminué avec le développement rapide du niveau socio-économique et sanitaire du Royaume de l'Arabie Saoudite et celle-ci est comparable à celles des pays développés.

En Amérique du Sud (Brésil, Mexique), elle était de 1/500 à 1/1000 grossesses pour les mûles [78, 206]. Cependant, il a été rapporté, dans une étude récemment réalisée par Belfort Paulo et collaborateurs [29], portant sur 4 290 patientes suivies au Centre de Référence des tumeurs trophoblastiques gestationnelles de Rio de Janeiro de Brésil entre janvier 1960 en décembre 2008, que l'évolution de la grossesse mûlaire vers une tumeur trophoblastique maligne était de 19,1 % des cas et celle-ci a diminué jusqu'à atteindre 11,6 % dans les neuf dernières années.

Au Sénégal, Corr  a et collaborateurs [63, 64] ont rapporté en 1974, une fréquence de 1/391 grossesses ou 1/372 accouchements et de 1/19 avortements pour les mâles. En 1999, Cissé [59] rapportait une incidence du choriocarcinome de 1/10 avortements m  laire, alors que Gassama [102] en 2000, a rapporté une fréquence de 1/66 accouchements et 1/13 avortements.

Au Burkina Faso, Koné [144], en 1993, a rapporté une Incidence de 5.6/1000 grossesses.

A Rabat, Khabouze [133] a rapporté, dans sa série de 1990 à 1997, une de 1/660 accouchements pour les mâles et 1/2000 accouchements pour le choriocarcinome, alors que Saadi [199] a rapporté une incidence de 3,5/1000 accouchements pour les grossesses m  laire dans sa série, de 1994 à 2001.

En Afrique du Sud, Moodley et al, [172] ont rapporté respectivement dans leur série de 1994 à 2000 une incidence de grossesses m  laire et de choriocarcinome de 1,2/1000 et 0,5/1000 accouchements.

6.2. Facteurs de risque

6.2.1. Age parental

Une analyse de 18 études effectuées en Amérique, en Europe, en Asie, ont mis en évidence la relation entre l'âge maternel et la survenue de choriocarcinome [12]. Ce facteur est indépendant de l'ethnie et du pays. La

fréquence de maladies trophoblastiques est élevée aux âges extrêmes de l'activité génitale (avant 20 ans et après 40 ans) [23, 186]. Dans cette même étude, il a été déterminé que le risque relatif est multiplié par 1,5 chez les patientes âgées de moins de 20 ans, par 1,4 pour les femmes de plus de 25 ans et passe 10,8 après 39 ans [12, 23].

Cissé et coll., [57, 58] ont rapporté, dans une étude réalisée en 1999, 4 fois plus de risque chez les femmes sénégalaises âgées de plus de 40 ans et 2,5 chez les moins de 20 ans. Semer [206] a rapporté en 1995 que le risque relatif est multiplié par 8 chez les femmes âgées de plus de 40 ans et par 2,5 chez les patientes de moins de 20 ans. Cette incidence importante aux âges extrêmes de la vie génitale serait liée au dysfonctionnement ovarien qui peut être évoqué comme facteur étiologique chez les femmes dont les ménarches sont récentes et chez les femmes proche de la ménopause [23, 78, 83].

Dans ces deux cas, une histoire de dysfonctionnement ovarien existe. Il peut être physiologique ou induit par la contraception orale [184]. Atrash et al, 1986 [20] ont confirmé l'influence de l'âge maternel dans la genèse de la maladie trophoblastique gestationnelle en rapportant une fréquence élevée chez la femme âgée de moins de 14 ans et de plus de 45 ans.

Quant à l'âge paternel, il ne semble pas avoir une influence dans la genèse des mûles. Cependant, pour Parazzini et al, [186] l'âge paternel est impliqué dans la genèse des mûles hydatiformes. Les auteurs rapportent que l'incidence de la maladie trophoblastique augmente après l'âge de 54 ans [186].

6.2.2. Facteurs reproductifs

6.2.2.1. Gestité et parité

Les études faites à Dakar par Corr  a et coll, 1974 [63], ont montré que la m  le est l'apanage de la nullipare, de la primipare et de la multipare [2, 57, 58, 102, 159, 173]. Les mêmes données ont été rapportées au Burkina Faso en 1998 par Koné et coll. [144], qui stipulaient que les maladies trophoblastiques

se rencontraient plus fréquemment chez les nullipares (20%) et chez les paucipares (30%). La nulliparité ainsi que la pauciparité seraient donc des facteurs favorisant de la survenue des MTG [144]. Quant au choriocarcinome, il a été démontré que le risque n'augmente de manière significative qu'à partir de la 4^{ème} grossesse avec un risque relatif de 5,2. [12, 78].

6.2.2.2. Antécédents de grossesse molaire

Un antécédent de môle hydatiforme semble être le second facteur de risque bien identifié. On peut situer le risque de récurrence autour de 1% après une môle hydatiforme et autour de 25% après un antécédent de plus d'une môle [12, 98, 202].

Il semble toutefois exister une prédisposition génétique puisque les récurrences ne sont pas toujours consécutives et ne surviennent pas toujours avec le même partenaire [78].

6.2.2.3. Antécédents d'avortement

Un antécédent d'avortement augmente faiblement le risque de choriocarcinome [12].

6.2.3. Contraceptifs oraux

L'utilisation des contraceptifs oraux a généralement été retrouvée associée à une augmentation du risque de môle hydatiforme, avec un risque relatif variant de 1,1 à 2,1. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation [12]. Cependant, il est intéressant de noter que le taux d'incidence des môles hydatiformes n'est pas particulièrement plus élevé dans les pays où l'usage des contraceptifs oraux est plus courant [184].

6.2.4. Facteurs raciaux et ethniques

Dans les différentes études réalisées dans le monde, les auteurs ont rapporté que la maladie trophoblastique est plus fréquente chez les femmes noires et asiatiques [172]. Dans certaines études réalisées au CHU de Dakar, les

auteurs [2, 57, 58, 59, 63, 75, 102, 159, 173] ont noté une fréquence importante de la môle chez les Ouolof et les Sérères [59].

Pour le choriocarcinome, Cissé et coll, 1997 [58, 59] ont rapporté, que le profil épidémiologique était celui d'une grande multipare âgée de plus de 40 ans et d'ethnie sérère (60%).

En Afrique du Sud, Moodley 2003 [172] a noté, dans une étude réalisée sur une série de 112 patientes, une nette prédominance de la maladie trophoblastique chez les femmes noires (94,4%). Les asiatiques et les blanches représentaient respectivement que 4,4% et 1 % des cas.

6.2.5. Niveau socio-économique et malnutrition

Le niveau socio-économique est défavorable chez la majorité des patientes. La MTG est fréquente en zones défavorisées où sévissent la pauvreté et la malnutrition [12, 23, 38,51, 69, 173, 197]. C'est ainsi que Rivière M. [197] la considère comme la maladie des pauvres. Une alimentation pauvre en carotène, en vitamine A, en protéines et en graisses animales semble majorer le risque de la maladie trophoblastique gestationnelle [78, 185]. Selon Acosta-Sison [4], le faible niveau socio-économique et la malnutrition sont responsables de la distribution géographique de la maladie trophoblastique gestationnelle. Les carences en vitamines A et/ou B9 ont été suspectées [185].

6.2.6. Facteurs environnementaux

Dans l'étude faite par Jacobs et al, 1982 [121], en 1980 à Hawaï, l'importance des facteurs environnementaux a été démontrée. Ainsi, les auteurs ont noté une fréquence élevée des môles chez des immigrées récentes nées à Philippines, contrairement aux Japonaises nées à Hawaï qui présentaient une incidence plus basse que celle observée chez les femmes nées au Japon [12,121].

6.2.7. Facteurs saisonniers

Les études faites à Dakar ont montré que les maladies trophoblastiques (môle) surviennent de façon maximale au mois de juin et juillet [54, 173].

6.2.8. Consanguinité

La fréquence de la maladie trophoblastique gestationnelle est importante dans certaines communautés tribales [116]. Ainsi, elle pourrait jouer un rôle important dans nos régions où l'endogamie reste forte [2, 57, 58, 59, 90, 173].

6.2.9. Facteurs immunologiques

Selon Bagshawe [23, 24], les femmes de groupe A ont un plus grand risque de développer un choriocarcinome que celles de groupe O, 5 à 10 fois plus exposées que dans le cas où le mari est du même groupe. Le pronostic, en cas de groupe AB, donnerait lieu à des tumeurs trophoblastiques chimiorésistantes.

En 2002, dans une série de 105 cas de maladies trophoblastiques gestationnelles, Khabouze et coll, [133] ont rapporté que 53 % des patientes ayant développé un choriocarcinome sont du groupe sanguin A⁺, 40 % O⁺, 7 % sont du groupe AB⁺.

Certains auteurs [66, 68, 89, 214] ont évoqué l'intervention de l'antigène HLA surtout A et B dans la survenue des grossesses molaire. En effet, les antigènes HLA exprimés chez les parents ayant engendré une triploïdie ou une grossesse molaire, montrent que les spécificités pourraient être associées soit à une déficience du système gamétogenèse-fécondation soit à une similitude antigénique des conjoints favorisant ainsi, la genèse de tels conceptus, leur rétention et leur implantation. Les antigènes HLA joueraient un rôle significatif dans le processus de la fécondation et de l'élimination naturelle des conceptions pathologiques [66, 70].

6.2.10. Facteur infectieux

Dans certains pays où l'incidence des MHC est élevée, des auteurs [38, 59, 63, 69, 75, 144, 197] ont rapporté que ce sont les classes socio-économiques les plus défavorisées qui sont les plus exposées aux grossesses môleires. L'état général de ces populations est médiocre et l'on y note parfois une relative immunodépression en relation avec un multiparasitisme endémique. A l'image des autres anomalies chromosomiques, on pourrait imaginer que les môles seraient conçues avec la même fréquence pour tous, cependant, les différences d'incidence proviendraient principalement de l'incapacité de ces populations à éliminer très rapidement les conceptus pathologiques. Cette hypothèse est peut-être partiellement vraie, mais dans une étude sénégalaise, aucune corrélation n'a été retrouvée entre les MHC et le virus HTLV I endémique à cette zone [153]. Ashley [19], dans sa revue a conclu qu'il n'y a pas d'évidence pour une prévalence augmentée des choriocarcinomes chez les sujets porteurs du VIH, mais, en revanche, cet état influe sur le pronostic et le traitement [19, 153].

7. ETUDE CLINIQUE

7.1. Môle hydatiforme

Le diagnostic de la môle hydatiforme avant expulsion peut être évoqué devant les signes cliniques, échographiques et biologiques notamment le dosage des prolans. Cependant, le diagnostic de certitude est porté par l'examen histopathologique du produit de conception.

7.1.1. Signes cliniques

Les métrorragies représentent dans 90 % des cas les symptômes initiaux [116, 136, 170, 188, 196]. Elles surviennent le plus souvent sans cause apparente dans un contexte d'aménorrhée, allant d'un à quatre mois. Elles sont d'abondances variables, croissantes, récidivantes, capricieuses, irrégulières. Elles sont faites de sang rouge mêlé d'écoulement séreux et des vésicules

môlares [156, 170], réalisant un état d'anémie et d'asthénie très prononcé. En somme, c'est une femme enceinte d'environ un à quatre mois qui saigne [170]. Le plus souvent ces métrorragies sont indolores. Cependant, elles peuvent être accompagnées des douleurs abdomino-pelviennes à type de pesanteurs pelviennes.

Les signes sympathiques sont exagérés :

- troubles digestifs : nausées, hypersialorrhées, vomissements, subictère ;
- troubles nerveux : insomnie, crampes, troubles psychiques, agitations ;
- troubles rénaux : œdèmes des membres inférieurs, protéinurie, hypertension artérielle dont l'apparition précoce peut être liée à la présence d'une grossesse molaire.

Parfois apparaissent des signes d'hyperthyroïdie à type thermophobie, tachycardie, de tremblement, agitation.

L'examen clinique, révèle un utérus dont le volume est nettement supérieur à l'âge de la grossesse. Sa taille peut augmenter ou régresser d'un examen à l'autre en fonction du volume des saignements extériorisés réalisant ainsi l'**utérus-accordéon de Jeannin**. La présence de kystes ovariens bilatéraux est inconstante. Il n'existe aucun ballotement fœtal à la palpation, ni des bruits du cœur fœtal à l'auscultation. L'examen au spéculum confirme l'origine endo-utérine de l'hémorragie. Le toucher vaginal retrouve un utérus augmenté de volume, de consistance molle avec un col ramolli et parfois béant. Le segment inférieur paraît trop rempli, trop bombant, mou. Au niveau des culs-de-sac latéraux, on perçoit de façon inconstante des ovaires kystiques à surface lisse ou bosselée. Ces kystes ovariens apparaissent précocement et peuvent augmenter ou diminuer rapidement de volume [151, 156, 159, 170, 188, 196].

En résumé, les métrorragies, l'altération de l'état général, l'utérus trop gros et mou, présence de kystes ovariens sont la tétrade classique significative de la môle [170]. Cependant, il faut reconnaître que la môle hydatiforme reste déroutante par son polymorphisme clinique. En effet, à côté de la forme à

symptomatologie complète, assez explicite, la môle empreinte des masques variés pouvant tromper le praticien [102].

7.1.2. Signes paracliniques

7.1.2.1. Signes biologiques

7.1.2.1.1. Dosage plasmatique de l'hormone chorionique gonadotrophique (HCG)

C'est un examen capital pour le diagnostic de la grossesse molaire et le suivi post-molaire [2, 13, 15, 30, 79, 90, 102, 196, 198]. Les résultats dosage sérique de l'hormone chorionique gonadotrophique totale sont exprimés en mUI/ml et ceux de β hCG en libre en ng/ml. Par ailleurs, le pourcentage de β hCG libre (rapport β hCG/ hCG dimérique) est le reflet du degré d'atypies cellulaires et de la prolifération anormale du trophoblaste. Ce rapport est compris entre 0,05 et 1% au cours de la grossesse normale, 1 et 5 % en cas de môle et supérieur à 5% en cas de choriocarcinome [156]. Après l'avortement molaire, on observe une chute brutale et profonde des taux des β hCG sériques [198].

7.1.2.1.2. Dosage de l'hormone chorionique somatotrope (HCS)

Pour certains auteurs [116], un taux sérique de HCS inférieur au 1/10^{ème} de la valeur attendue après la 8^{ème} semaine de grossesse, s'accompagnant d'une sécrétion normale ou augmentée de l'hCG est quasiment pathognomonique d'une grossesse molaire.

7.1.2.2. Signes échographiques

L'échographie est d'un grand apport dans le diagnostic de la môle hydatiforme. Elle élimine une grossesse normale, recherche les images typiques d'une môle [130]. Elle est utilisée comme moyen de surveillance après l'évacuation utérine [11, 110, 125, 130, 156, 170, 196, 203].

En cas de môle complète, l'échographie montre, une cavité utérine de grande dimension pour l'âge gestationnel, qui paraît aplatie et remplie d'échos fins et multiples correspondants aux vésicules môleaires. En modifiant le gain, les vésicules apparaissent plus nombreuses et floues, réalisant l'aspect typique en « **tempête de neige ou flocon de neige** ». Aucun écho fœtal ne peut être mis en évidence (pas de mouvements cardiaques fœtaux), pas de sac gestationnel. Des kystes ovariens multiloculaires peuvent être observés et mesurés.

Pour la môle partielle, l'échographie montre la coexistence d'un sac gestationnel et d'un placenta molaire qui est parfois moins net. Le sac gestationnel contient un embryon souvent mort ou plus tardivement un fœtus encore vivant, présentant des malformations. Les deux ovaires sont volumineux et polykystiques [196].



Figure 16 : Aspects échographiques d'une môle complète à six semaines d'aménorrhée montrant une image en « flocon de neige » **Golfier et al., 2010 [110]**

7.1.2.3. *Signes radiologiques*

La radiographie du thorax sera faite pour rechercher des métastases pulmonaires [11].

7.1.2.4. *Aspects histopathologiques*

L'examen histologique est nécessaire pour confirmer le diagnostic de la môle hydatiforme. La môle hydatiforme complète est caractérisée par [86, 170, 188, 220] :

- l'hyperplasie diffuse cytotrophoblastique et syncytiotrophoblastique périvillositaire ;
- la dystrophie bulleuse excessive syncytiotrophoblastique ;
- la dégénérescence hydropique de l'axe conjonctif des villosités;
- l'absence de vaisseaux dans le chorion des villosités placentaires.

7.2. Tumeurs trophoblastiques gestationnelles

7.2.1. Circonstances de découvertes

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) peuvent survenir après n'importe quelle grossesse ou en dehors de celle-ci. Elles peuvent être évoquées devant : les symptômes gynécologiques, l'évolution insatisfaisante des HCG plasmatiques ou les complications métastatiques.

7.2.1.1. *Survenue de symptômes gynécologiques*

Le diagnostic d'une TTG peut être évoqué devant des symptômes gynécologiques à type de **métrorragies** récidivantes, capricieuses, de **douleurs pelviennes**, d'**utérus augmenté de volume** de consistance molle, présence de **kystes ovariens**, une infection utérine voire perforation utérine en cas de môles invasives ou de choriocarcinome. Ces tumeurs peuvent survenir dans 50% des cas à distance d'une grossesse normale, d'une grossesse ectopique, d'un avortement spontané ou provoqué et dans 50% de cas, à la suite d'une grossesse molaire [63, 75, 156, 188, 196].

7.2.1.2. Evolution anormale des taux des HCG plasmatiques après avortement molaire

Le diagnostic d'une tumeur post-molaire peut également être évoqué devant une **stabilisation**, une **élévation** ou une **réascension** secondaire des taux des hCG totales sériques au cours de la surveillance post-molaire. Dans ce cas, trois hypothèses sont possibles : môle invasive, choriocarcinome ou tumeur du site placentaire [80, 92, 167, 177, 198].

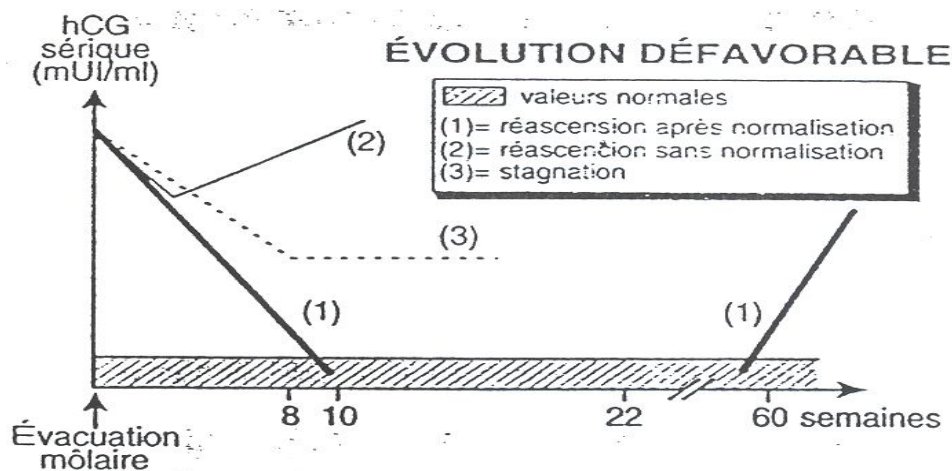


Figure 17 : Evolution défavorable de l' hCG sérique au cours du suivi post-molaire [80,196].

7.2.1.3. Métastases révélatrices

Différents sites métastatiques peuvent révéler les tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Il peut s'agir des métastases pulmonaires dans 80 % des cas, vulvo-vaginales, pelviennes, cérébrales, hépatiques, intestinales, spléniques et autres [156]. Ces métastases se manifestent souvent par hémorragies accompagnées d'une altération de l'état général à type d'amaigrissement, d'anémie sévère, d'asthénie intense, de dyspnée et des signes fonctionnels et physiques des organes concernés.

7.2.2. Critères diagnostiques de tumeurs trophoblastiques gestationnelles

7.2.2.1. *Signes biologiques*

En dehors des données de l'examen clinique, le dosage de l'hCG plasmatique par la méthode radio-immunologique est impératif devant toute suspicion d'une TTG. Il permet d'établir le diagnostic et de procéder à la surveillance pendant et après traitement d'une TTG. Le diagnostic d'une tumeur trophoblastique gestationnelle porte sur l'un des critères suivants, définis par le consensus par le « FIGO Oncology Committee » en 2000 [92, 93, 142, 156, 164, 177, 196]:

- une stabilisation des taux de l'hCG plasmatique sur trois semaines ou plus, soit 4 dosages à J1, J7, J14, J21 ;
- une augmentation des taux plasmatiques de l'hCG sur deux semaines ou plus (soit J1, J7, J14) ;
- un taux de l'hCG plasmatique élevé pendant 24 semaines ou plus ;
- un diagnostic histologique de **choriocarcinome**.

Ces différentes cinétiques des taux de l'hCG plasmatique, doivent faire craindre l'existence d'une tumeur trophoblastique gestationnelle post-molaire ou l'apparition de métastases. En dehors du dosage des hCG plasmatiques, un bilan biologique complémentaire préthérapeutique doit être fait. Il comportera : un groupage sanguin rhésus, un bilan de coagulation (NFS, TP, TCK), une évaluation de la fonction rénale (créatininémie, azotémie, uricémie, ionogramme sanguin), un bilan hépatique (ALAT, ASAT, PAL, Gama GT, bilirubinémie).

7.2.2.2. *Signes échographiques*

L'échographie abdominopelvienne sera réalisée et recherchera une image endo-utérine suspecte, des localisations secondaires pelviennes et abdominales. Le doppler couleur mettra en évidence une image intra-myométriale

vascularisée, passée inaperçue à l'échographie simple. Ces différents aspects échographiques seront interprétés en fonction des résultats de l'hCG.

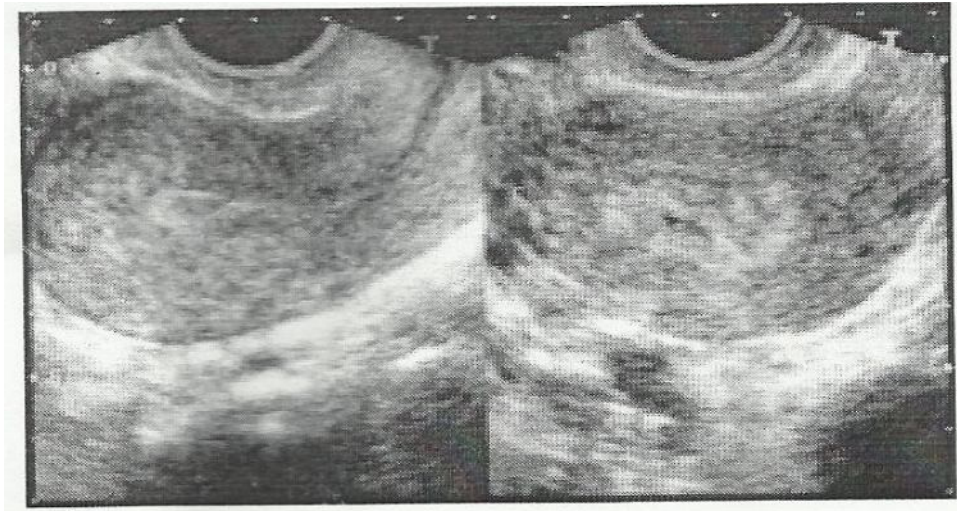


Figure 18 : Aspects échographiques de choriocarcinome gestationnel sous formes de masse nodulaire endométriale s'étendant au myomètre Diouf et al. 2005 [76]

7.2.2.3. Aspects histologiques

L'étude histologique est l'examen de certitude. Elle se fait soit sur une pièce d'hystérectomie, soit sur une biopsie de métastases (cas exceptionnel). Elle va préciser la nature histologique de la tumeur. Il peut s'agir d'une môle invasive ou d'un choriocarcinome ou d'une tumeur du site placentaire ou d'une tumeur trophoblastique épithélioïde [55, 203, 204].

7.2.3. Bilan local et bilan d'extension

Il porte sur l'examen clinique et paraclinique de l'appareil gynécologique, digestif, pulmonaire et neurologique. L'évaluation locorégionale par une échographie endovaginale associée à un Doppler couleur ou une IRM pelvienne permet de déterminer la localisation utérine de la tumeur, ainsi que le degré d'envahissement du myomètre. Le bilan d'extension à distance comprend une radiographie ou un scanner thoracique qui a une plus grande sensibilité que la radiographie standard pour la détection des métastases pulmonaires sous

d'image en « lâchées de ballon ». En effet, 40 % des métastases pulmonaires ne sont pas retrouvées sur la radiographie de thorax. On réalise également un scanner abdominal à la recherche de métastases hépatiques (mauvais pronostic) ainsi qu'une imagerie cérébrale, préférentiellement par IRM qui est plus sensible pour la détection précoce des métastases cérébrales [11, 52, 110].

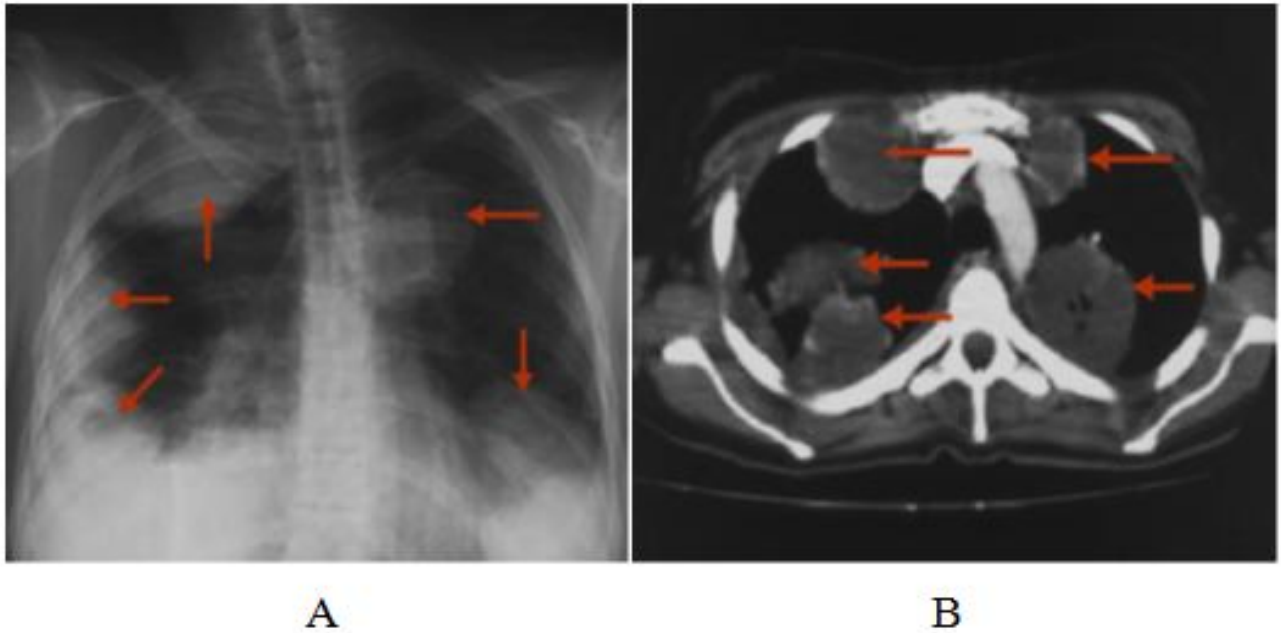


Figure 19 : Métastases pulmonaires sur la radiographie thoracique (A) et sur laTDM thoracique (B) Golfier et coll, 2010 [110]

En présence d'hémorragies digestives, une fibroscopie haute et basse est indiquée. En cas d'hématurie, une urographie intraveineuse et cystoscopie sont indiquées.

Au terme de ce bilan d'extension, une évaluation et une classification pronostiques doivent être établies en vue d'apprécier la gravité de la maladie. Le bilan préthérapeutique avant la chimiothérapie comprend une NFS plaquettes, un ionogramme sanguin avec créatinémie, un bilan hépatique complet avec bilirubinémie [196].

8. CLASSIFICATIONS ET SCORES PRONOSTIQUES

Les principaux facteurs pronostiques pris en considération sont : les âges extrêmes de la vie génitale, les parités extrêmes, les groupes sanguins A, O, AB, la tolérance molaire au-delà de 4 mois et le taux élevé de β hCG supérieure à 40 000 mUI/ml. Plusieurs scores pronostiques ont été proposés. Il s'agit du score pronostic de Dakar, du score pronostic de l'OMS [221], du score pronostic de la FIGO, du score pronostic de Bagshawe [23].

8.1. Mômes hydatiformes

Tableau III : Score pronostique de la môle hydatiforme utilisé à Dakar [2, 57,58, 159]

Facteurs pronostiques	1	2	3	4
Age	20-29 ans	30-39 ans	<20 ans	≥ 40 ans
Parité	II-III	IV-V	0-I	$\geq VI$
Tolérance molaire	< 2 mois	2-3 mois	> 3 mois	-
Caractère molaire/ taille des vésicules môlares	Môle partielle	Môle totale macrovésicules	Môle totale microvésicules	-
3 dosages plasmatiques des β hCG	-	Décroissance lente	Courbe en plateau	Courbe ascendante
Niveau de revenu	Moyen	faible	Sans Revenu	-
Zone de résidence	Dakar	proche de Dakar ≤ 100 km	éloignée de Dakar > 100 km	-
Groupe Sanguin	A	B	AB	-
Antécédents de môle	-	-	Oui	-

- Si le score < 8, le risque est faible : la surveillance classique est préconisée.
- Si le score est entre 8 et 15, le risque est moyen et la chimioprophylaxie instaurée.
- Si le score ≥ 16 , le risque est élevé et l'hystérectomie est préconisée.

8.2. Tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles ont vu leur pronostic global transformé depuis l'avènement de la chimiothérapie. Cependant, il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs à pronostic très différent. Certains facteurs pronostiques sont connus de longues dates. Différentes études multifactorielles ont tenté de déterminer l'importance relative de chaque facteur pronostique, afin d'adapter le traitement. De nombreuses classifications ont été utilisées auparavant, mais la plus utilisée de nos jours est la classification pronostique de la FIGO 2000 [93].

8.2.1. Classification anatomique et score pronostique de la FIGO 2000

La multiplication des classifications pronostiques rendait difficile l'interprétation des résultats des différents protocoles de traitement publiés dans la littérature. A l'initiative de plusieurs sociétés internationales, un consensus sur une seule classification a été adopté par la FIGO, à Washington en septembre 2000 [93, 142, 176, 177].

La classification de la FIGO 2000 [1, 2, 92, 93, 142, 156, 176, 177] en stades anatomiques a été conservée, mais les sous groupes en fonction des facteurs pronostiques ont été supprimés. Il existe donc quatre stades anatomiques (**Tableau IV**).

La classification pronostique de l'OMS a été modifiée (**Tableau IV**). Le score de chaque facteur pronostique est compris entre 0 et 4. Les groupes sanguins ABO de la patiente et du conjoint ont été supprimés, leur signification pronostique n'ayant jamais été confirmée. Les métastases hépatiques sont considérées comme étant de plus mauvais pronostic et leur présence fait attribuer un score de quatre : il était de 2 aux préalables. Quant aux métastases pulmonaires, elles ne doivent être prise en compte que si elles mesurent plus de 3 cm de diamètre. Le choriocarcinome n'apparaît pas dans cette classification, car cette tumeur est d'emblée de mauvais pronostic.

Les TSI n'entrent pas dans cette classification. Leurs manifestations cliniques, leur prise en charge et leur pronostic étant différents des autres TTG.

Dans cette classification de FIGO 2000 [92, 93], seuls deux groupes pronostiques au lieu de trois sont individualisés. Il s'agit :

- du groupe pronostic des tumeurs à faible risque, si le score est inférieur ou égal à 6 ;
- du groupe pronostic des tumeurs à haut risque, si le score est supérieur ou égale à 7.

La classification anatomo-clinique des TTG comporte le stade anatomique FIGO en chiffre romain (I à IV) et le score en chiffre arabe (0, 1, 2, 4). Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique [93].

Tableau IV : Système de cotation de l'OMS, modifié et adapté par FIGO 2000 in [92, 93, 142, 177]

Système de cotation de l'OMS modifié et adapte par la FIGO 2000				
Stade anatomique de FIGO 2000				
Stade I	Maladie strictement confinée à l'utérus.			
Stade II	Maladie étendue au delà de l'utérus mais limitée aux structures génitales (annexe, vagin, ligament large).			
Stade III	Métastases pulmonaires avec ou sans localisation au niveau des organes génitaux			
Stade IV	Autres sites métastatiques			
Score pronostique	0	1	2	4
Age	≤ 40 ans	> 40 ans	-	-
Grossesse précédente	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	-
Intervalle entre grossesse précédente et début chimiothérapie	< 4 mois	4-6 mois	7-12 mois	> 12 mois
hCG plasmatiques avant traitement mUI/ ml	<10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Taille tumorale la plus grande incluant l'utérus	< 3 cm	3 - < 5 cm	≥ 5 cm	-
Sites métastatiques	Poumon, vagin	rate, rein	tube digestif	Cerveau - foie
Nombres de métastases identifiées	0	1- 4	5-8	> 8
Chimiothérapie antérieure	0	0	Echec de monochimiothérapie	Echec de polychimiothérapie
score total ≤ 6 : bas risque ; score total ≥ 7 : haut risque				

Si un score est inférieur ou égal à 6, la patiente est à faible risque d'échec du traitement. Une monochimiothérapie lui est généralement proposée. Par contre, si le score est supérieur ou égal à 7, la patiente est haut risque d'échec de traitement et une polychimiothérapie lui est instaurée d'emblée.

8.2.2. Autres classifications pronostiques

8.2.2.1. Classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique

Elle tenait compte de l'extension anatomique de la maladie. Quatre stades (I, II, III, IV) étaient décrits et dans chaque stade un sous-groupe pronostique (A, B, C) était défini selon le taux de l'hCG initial et le délai entre le diagnostic de la TTG et la dernière grossesse.

8.2.2.2. Classification d'Hammond

Elle est souvent utilisée aux Etats-Unis et ne s'adressait qu'aux maladies métastatiques. La présence d'un des cinq facteurs suivants faisait classer d'emblée la TTG comme étant de mauvais pronostic. L'intervalle depuis la dernière grossesse supérieure à quatre mois, taux de β hCG supérieure à 40.000 mUI/ml, métastase hépatique ou cérébrale, antécédents de grossesse menée à terme, chimiothérapie préalable [114, 156].

8.2.2.3. Classification de l'OMS

Cette classification dérive de celle qui était établie par Bagshawe, en 1976, [23] et qui est fréquemment utilisée. Un score de 0, 1, 2, 4 était attribué à chacun des neuf facteurs étudiés suivants. Il s'agit : de l'âge de la patiente, de l'âge la grossesse précédente, de l'intervalle écoulé entre la dernière grossesse et la mise en route de la chimiothérapie, du taux β hCG, de la taille de la tumeur, du groupe sanguin ABO de la patiente et du conjoint, du nombre de métastases connues, des sites métastatiques, du diamètre de la plus grande métastase en (cm), de la chimiothérapie préalable. Le risque était déterminé en additionnant les 9 scores pronostiques. Les tumeurs étaient séparées en tumeurs de bon

pronostic, de faible risque si le score est < 6 , de pronostic intermédiaire, de risque modéré si le score est compris entre 6 et 9 et de mauvais pronostic, de haut risque si le score est > 9 [156, 196, 221].

8.2.2.4. Classification de l'Institut Gustave Roussy

Dans cette classification [21, 196], la présence d'un seul des ces quatre facteurs suivants, fait classer la maladie comme étant de mauvais pronostic :

- diagnostic histologique de choriocarcinome,
- antécédent de grossesse non molaire à terme,
- présentation initiale avec plus d'un site métastatique,
- résistance à première ligne de mono ou polychimiothérapie.

9. TRAITEMENT

9.1. Curatif.

9.1.1. Buts

Le traitement des MTG a double objectif : guérir les patientes et conserver leur fertilité.

9.1.2. Moyens et méthodes

9.1.2.1. Moyens obstétricaux

Le diagnostic de la môle étant posé, il convient de hâter l'évacuation de l'utérus afin de prévenir, dans la mesure du possible, l'effraction du myomètre ou la survenue d'une dégénérescence maligne. L'aspiration se fait sous contrôle échographique afin d'assurer une évacuation complète de l'utérus la plus complète possible et de diminuer le risque de perforation [179].

- Evacuation molaire

Les lamineaires ou bougies permettent la dilatation du col utérin et le plus souvent, l'œuf est évacué par curage digital, à l'exclusion de toute tentative d'évacuation instrumentale par curetage. L'évacuation de la môle hydatiforme est le plus souvent réalisée par aspiration-curetage [10, 115, 217]. La majorité

du tissu trophoblastique est aspirée par simple rotation de la canule permettant l'involution concomitante de l'utérus. Un massage utérin par la main abdominale pendant l'aspiration permet de contrôler l'involution de l'utérus. L'aspiration permet, sans aucun doute, d'extraire une quantité plus importante de vésicules de la cavité utérine [217].

9.1.2.2. Moyens médicaux

- Prostaglandines

Les prostaglandines sont utilisées pour la première fois, en 1973, dans l'expulsion de la môle hydatiforme. Devant le succès de la méthode, beaucoup d'auteurs ont emboité le pas, de sorte que les prostaglandines représentent aujourd'hui une des méthodes préconisées dans l'expulsion de la môle. Elles restent tout de même moins utilisées par rapport aux autres méthodes d'évacuation utérine. Il s'agit des prostaglandines E2 et F2 qui ont un effet contractile sur le myomètre. Elles présentent cependant, certains inconvénients à type d'hypertonie utérine pouvant aller jusqu'à la rupture utérine.

- Les ocytociques utérotoniques sont utilisés une fois l'évacuation terminée est recommandée en cas de risque hémorragique important.
- Les antibiotiques, les solutés de remplissage, les produits sanguins et les antianémiques, les pansements gastriques sont aussi utilisés.
- Une injection d'Ig anti-D doit être effectuée chez les femmes Rhésus négatif.
- L'acide folinique est administré pour lutter contre la toxicité du méthotrexate.

9.1.2.3. Moyens de la chimiothérapie

La chimiothérapie a complètement révolutionné le traitement des TTG. Le taux de rémission complète à 5 ans était de 19 % lorsque le traitement n'était que chirurgical. Il est passé à 85 voire 100 % avec l'avènement de la chimiothérapie [25, 119, 162, 188, 216].

Un bilan avant traitement est systématiquement réalisé. Il comprend :

- un examen gynécologique et clinique complet,
- une numération formule sanguine complète,
- un ionogramme plasmatique avec créatinine,
- un bilan hépatique avec bilirubinémie,
- un dosage de d' hCG plasmatique,
- un bilan d'extension.

Au cours de traitement, une surveillance clinique, hématologique, rénale, hépatique et un dosage des hCG doivent être réalisés.

Différentes drogues ou agents cytotoxiques sont utilisés dans le traitement des TTG.

9.1.2.3.1. Différentes molécules utilisées

- Méthotrexate (M) ou Acide amino-4-méthyl 10 folique

Les méthotrexate est un antimétabolite antagoniste de l'acide folique. Il bloque la synthèse de l'ADN et des protéines et est actif sur les cellules en phase S. Il inhibe la transformation de l'acide folique inactif en acide folinique, actif en bloquant le système enzymatique des dihydrofolates réductases. Le méthotrexate est utilisé par voie intramusculaire (IM) ou en perfusion dans 500 ml de sérum glucosé isotonique à la dose de 20 mg/m² de surface corporelle ou 0,4 mg/kg de poids, soit 10 à 30 mg/j en cures quotidiennes de 5 jours [2]. Le protocole de Dakar propose une posologie de 40 mg/m² de la surface corporelle. Les contre-indications sont : l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, la leucopénie inférieure à 3000, la thrombopénie inférieure à 100000 et l'anémie sévère constituent des risques majeurs de toxicité.

Les effets secondaires sont représentés par [2, 173] :

- les troubles hématopoïétiques qui apparaissent progressivement avec une thrombopénie, leucopénie, anémie et aplasie médullaire ;
- les troubles digestifs : ulcérations réparties sur l'ensemble du tube digestif ;

- les troubles hépatorénaux : d'où la nécessité d'un bilan rénal avant le traitement au MTX ;
- les infections consécutives à la leucopénie et à l'immunodépression, d'où la nécessité d'une antibiothérapie prophylactique ou curatif ;
- les effets tératogènes sur la grossesse ;
- les troubles cutanéophanériens : dermatoses pigmentaires, exfoliatives, toxidermie, pyodermite, alopecies ;
- les troubles auditifs : hémorragies de l'oreille interne et surdité.

- **Actinomycine D ou Dactinomycine (A) in [2, 159]**

C'est un antibiotique isolé extrait d'un Streptomyces. Son action principale est le blocage de la synthèse protéique en formant un complexe avec l'ADN qui par conséquence, n'est plus utilisable pour la transcription de l'ARN messenger d'où l'absence de synthèse protéique. L'actinomycine D est donnée par voie intraveineuse à la dose 0,5 mg/j ou 0,01 mg/kg/j pendant 5 jours. L'actinomycine D peut être utilisée en cas d'insuffisance rénale et hépatique modérée. D'où sa préférence au méthotrexate, mais son action est moins rapide que celle du méthotrexate. Les cas de résistance au méthotrexate peuvent connaître une rémission en cas d'utilisation de l'actinomycine D.

Les effets secondaires sont sensiblement identiques à ceux du méthotrexate, plus particulièrement les troubles digestifs (nausées, vomissements) et hématopoïétiques (anémie, leucopénie, thrombopénie). Les troubles cutanés sont plus fréquents (alopecies, éruptions cutanées allergiques ou par photosensibilisation, nécroses).

- **Cyclophosphamide ou Endoxan*(C)**

Le cyclophosphamide est un cytostatique alkylant. Il empêche la séparation et la réplication de l'ADN en formant des « ponts » alcoyles entre ces deux chaînes. Cette action est cycle dépendant et respecte les cellules en phase de repos G0. Son activité a lieu au niveau du foie et son élimination est

essentiellement urinaire. La posologie est variable selon les protocoles (300-800 mg/m²). Dans le protocole de l'Ecole Dakaroise, il est administré en raison de 600 mg/m² de la surface corporelle. Ses effets secondaires et ses contre-indications sont superposables à ceux du méthotrexate. Il s'agit des troubles hématologiques, digestifs, allergiques, cystite hémorragique, alopecie, cardiotoxicité. Une hydratation abondante est recommandée pour réduire ces effets secondaires au cours du traitement.

- **Etoposide(E) [159, 188]**

Aussi appelée VP16, l'étoposide est une molécule cytotoxique inhibitrice des topo-isomérases II, enzyme indispensable à la réplication de l'acide désoxyribonucléique(ADN), bloquant ainsi la reproduction cellulaire. Elle est administré en raison de 50 à 150 mg/ m². Le produit doit être dilué dans un flacon de 250 ml isotonique de sérum glucosé ou salé et administré en perfusion lente avec une durée supérieure à 1 heure.

Les effets secondaires sont dose-dépendants. Ils sont essentiellement d'ordre hématologique (leucemies myéloïdes), digestifs (cancers coliques), cutanéophanériens (mélanomes, nécrose cutanée, alopecie réversible à l'arrêt du traitement).

- **Vincristine ou Oncovin*(O)**

La vincristine est un alcaloïde extraite de la pervenche. Elle est antinéoplasique cytotatique de la classe des vinca alcaloïdes. Elle entraîne un arrêt en métaphase de la division mitotique des cellules.

Posologie : elle est de 1,4 mg/m² sans dépasser 2 mg en injection intraveineuse stricte une fois par semaine.

Effets secondaires : ils sont surtout hématologiques, inconstants et peu significatifs sur les plaquettes, les hématies et les leucocytes.

- **Cisplatine (P)**

La cisplatine est anticancéreux voisin des alkylants qui se lie à l'ADN et empêche sa transcription en ARN et par conséquence la synthèse des protéines.

Ces effets secondaires sont nombreux. Il entraîne une toxicité rénale (nécrose tubulaire aiguë, insuffisance rénale chronique), des troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie), une toxicité auditive (hypoacousie voire surdité bilatérale), toxicité hématologique (dépression médullaire, pancytopenie), toxicité digestive (nausées, vomissements, anorexie), toxicité neurologiques (neuropathies périphériques sensitivomotrices), des réactions anaphylactiques (œdème facial, dyspnée, tachycardie, hypotension).

- **Bléomycine :**

La bléomycine est un cancéreux peptide non ribosomal produit par la bactérie *Streptomyces verticillus*. Elle agit comme un antibiotique glycolsylé linéaire, par induction de rupture du brin d'ADN, entraînant ainsi la mort cellulaire. La bléomycine n'est pas toxique pour la cellule 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 cutanéomuqueux : épaississements et pigmentation aux coudes, aux genoux et sur les paumes des mains et les plantes des pieds, rougeurs diffuses, irritation de la bouche (stomatite) et des muqueuses digestives gênant l'alimentation.

- **Autres agents anticancéreux**

D'autres agents sont utilisés dans le traitement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Il s'agit de l'Hydroxurée, de la Doxorubicine et des molécules de la thérapie génique

9.1.2.3.2. Les molécules utilisées en thérapie ciblée ou génique.

Des nouvelles molécules basées sur la thérapie ciblée sur les récepteurs des proto-oncogènes sont utilisées de nos jours dans le traitement des TTG. Le ciblage des voies des récepteurs des proto-oncogènes ont permis le développement de la thérapie ciblée, améliorant ainsi, la prise en charge des

patientes atteintes des TTG réfractaires à la chimiothérapie conventionnelle ou aux stades avancés de la maladie, contre-indiquant l'utilisation de la chimiothérapie conventionnelle [213].

- Les inhibiteurs de la MYC proto-oncogène (les oligonucléotides antisense) ont été proposés depuis ces dernières années, comme nouveaux anti-cancéreux.
- Les inhibiteurs de l'Epidermal Growth Factor Receptor ou anti-EGFR (cétuximab, gefitinib, erlotinib). Ils sont devenus les prototypes de la thérapie ciblée des cancers.
- Les inhibiteurs de la Mitogen-activated protein kinase ou anti-MAPK, préviennent l'activation de la MAPK en réduisant la mobilité, l'invasion et le potentiel métastatiques des cellules trophoblastiques.
- Les inhibiteurs de la Matrix metalloprotéinase (MMP) à l'image de la marimastat sont efficaces pour le traitement des choriocarcinomes métastatiques, résistants à la chimiothérapie conventionnelle.
- Les inhibiteurs de mammalian target-of-rapamycin (anti-mTOR) ; leur utilisation est prometteuse dans le traitement des patientes atteintes des TTG.

9.1.2.3.3. Différents protocoles de chimiothérapie

Différents protocoles sont proposés dans la littérature, soit en monochimiothérapie ou en polychimiothérapie [25, 26, 28, 34, 35, 136, 159, 160, 174, 188, 196].

- Protocoles utilisés en monochimiothérapie

Plusieurs schémas thérapeutiques sont utilisés par les praticiens :

• Schéma de l'école Dakaroise [2, 59]

Le méthotrexate est utilisé par voie intramusculaire (IM) ou en perfusion dans 500 ml de sérum glucosé isotonique à la dose de 20 mg/m² de surface

corporelle ou 0,4 mg / kg de poids par jour, soit 10 à 30 mg /j, en cure quotidienne de 5 jours, en fonction de la tolérance, le rythme est hebdomadaire ou bimensuel [2].

- **Protocole de Goldstein [107]**

C'est le protocole de référence. Le MTX est administré à la dose de 1 à 1,5 mg/kg/j à j1, j3, j5, j7, en alternance avec l'acide folinique à la dose de 0,1 à 0,15 mg/kg/j à j2, j4, j6, j8.

- **Protocole de Holland**

Le schéma intermittent bihebdomadaire de Holland cité par Hartman 1975 [116], American cancer society in Holland] repris par Amiel [14] et Mathe [165] utilise le méthotrexate à la dose de 0,6 mg/kg en IM, deux fois par semaine, jusqu'au total 6 injections et pendant 6 semaines.

- **Mode massif de Schwarzenberg décrit par Mathe [165]**

Il consiste à injecter du méthotrexate par voie intramusculaire, en raison de 75 mg par m² de surface corporelle, toutes les 8 h durant 48 h, suivi d'acide folinique 8 h après la dernière injection du méthotrexate, à la dose de 25 mg / m² de surface corporelle, toutes les 6 h, durant 48 h.

- **Schéma de Bagshawe [25]**

Il utilise des cures de 7 jours à raison de 25 mg/j de méthotrexate par voie intraveineuse.

- **Schéma d'Hertz et LI [119]**

Cinq cures intermittentes de MTX sont en raison de 25 mg/ j, espacées de 10 à 20 jours, sans dépasser 125 mg par cure. La majorité des rémissions surviennent entre 5 et 6 cures en moyenne.

- **Protocole utilisant l'étoposide [224]**

Dans ce schéma, l'étoposide est administré par voie orale en raison de 50 à 200 mg/m²/jour le plus souvent pendant 1 à 3 jours, voir 5 jours entre

12 à 14 jours, s'est avéré efficace et moins toxique. Toutes fois ses effets secondaires limitent son utilisation.

- **Protocole utilisant l'actinomycine D [92, 143]**

L'actinomycine peut être administré aussi à la dose de 12 ug/kg/j en intraveineuse pendant cinq jours. Ce protocole est répété tous les 15 jours jusqu'à normalisation du taux des β hCG. Il est souvent utilisé en cas de résistance ou de contre indications au méthotrexate, en cas de maladie hépatique ou rénale. Les cures sont répétées toutes les deux semaines.

- **Protocoles utilisés en polychimiothérapie**

Les plus fréquemment utilisés dans la prise en charge des TTG sont : EMA-CO, CHAMOCA, MAC, APE, EP-EMA. La polychimiothérapie doit être instaurée par un personnel qualifié et expérimenté dans un centre spécialisé dans la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles. Les effets secondaires ne sont pas négligeables. Ils doivent être pris en compte dans les choix thérapeutiques en fonction du terrain. Car, certains décès des patientes sont imputables, non pas à l'évolution de la TTG elle-même, mais à la toxicité directe de la chimiothérapie [110]. Les différents protocoles sont regroupés et détaillés dans le **tableau V**.

**Tableau V: Différents protocoles utilisés dans la prise en charge des
TTG [188]**

<p>Protocole EMA/CO: in Bagshawe, 1984 [26], Newlands, 1991[174]</p> <p><u>Première cure: EMA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ J1 : Actinomycine D 0,5 mg IVD bolus + Etoposide 100 mg/m² IV dans 200 ml en 30 minutes + Méthotrexate 100 mg/m² IVD suivi de 200 mg/m² en IV 12 heures ; ○ J2 : Actinomycine D 0,5 mg IVD + Etoposide 100 mg/m² IV dans 200 ml en 30 minutes + Acide folinique 15 mg, 4 doses en 12 h d'intervalle à partir de 24 h après le début du méthotrexate. ○ J3-7: Pas de drogues <p><u>Deuxième cure: CO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ J8 : Vincristine 1 mg/m² IVD + Cyclophosphamide 600 mg/m² IV en 20 mn, <p>NB : Observer un intervalle libre 6 j avant de recommencer les cures.</p>
<p>Protocole CHAMOCA in Begent and Bagshawe, 1982[28]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ J1 : Hydroxurée 500 mg per os à 6h, 12h, 18h, 24h + Actinomycine D 0,2 mg en IV à 19 h ; ○ J2 : Vincristine 1 mg/ m² IVD à 7 h + Méthotrexate 100 mg /m² à 19 h + 200 mg/m² en perfusion sur 12h ; ○ J3 : Actinomycine D 0,2 mg IV 19 h + Cyclophosphamide 500 mg/m² à 19 h + Acide 14 mg IM à 19 h ; ○ J4 : Acide folinique 14 mg IM à 1 h, 7 h, 13 h, 19 h + Actinomycine D 0,5 mg IV à 19 h ; ○ J5 : Acide folinique 14 mg IM à 1 h + Actinomycine 0,5 mg IV à 19 h ; ○ J6-J7 : Arrêt ○ J8 : Cyclophosphamide 500 mg/ m² à 19 h + Doxorubicine 30 mg / m² à 19 h ; <p>NB : Toxicité vérifiée quotidiennement, réparable après 10 jours.</p>
<p>Protocole MAC : Berkowitz 2000 [35]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ J1 : Méthotrexate 1 mg/ kg IV + Actinomycine D 12 µg / kg IV + Cyclophosphamide 3 mg / kg IV. ○ J2 : Acide folinique 0,1 mg / kg IM + Actinomycine 12 µg / kg IV+ Cyclophosphamide 3 mg / kg IV. ○ J3 : Même traitement que j1 / j4 : Même traitement que J2 / J5 : Même traitement que j1. ○ J6 : Acide folinique 0,1 mg / kg IM à domicile / J7 : Méthotrexate IM à domicile. ○ J8 : Acide folinique 0,1 mg / kg IM à domicile. <p>NB : observer un intervalle libre 14 à 17 j, puis reprendre le même cycle de à J8.</p>
<p>Protocole APE in Droz et Lhommé 1992[80]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ J1, J2, J3, J14, J15, J16 : Actinomycine D 0,3 mg/m² + Etoposide 100 mg/ m² IV ou 200 mg per os ○ J1 : Cisplatine 100 mg/ m² IV <p>NB : cycle de 28 jours.</p>
<p>Protocole EP-EMA [175]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ J1 : EP : Etoposide(E) 150 mg/m² en perfusion de 30 minutes +Cisplatine(P) 75 mg/m² en perfusion de 12 heures. ○ J8 : EMA : Etoposide(E) 100 mg/m² en perfusion de 30 minutes+Méthotrexate(M) 300 mg/m² en perfusion de 12 heures + Actinomycine(A) D 0,5 mg DT IV bolus. ○ J9 Acide folinique 15 mg Per Os ou IM 2fois /jour pendant 2 jours, débuté 24 heures après le début de méthotrexate. <p>NB : Cycles alternés tous les 14 jours (J1=j14)</p>

L'école de Dakar utilise le plus souvent une polychimiothérapie au méthotrexate en raison de 40 mg/m² et au cyclophosphamide 600 mg/m². Les deux drogues sont administrées au J1, J8, J21 [57, 58, 159].

9.1.2.4. Moyens chirurgicaux

Avant 1956, année de l'introduction de la chimiothérapie dans le traitement des TTG par Hertz et collaborateurs, [119] seule l'hystérectomie pouvait diminuer la mortalité de cette pathologie tumorale. L'émergence d'une chimiothérapie efficace a diminué la place de la chirurgie dans la prise en charge des patientes atteintes de TTG malignes. Cependant le traitement chirurgical conserve une place non négligeable dans le traitement des maladies trophoblastiques gestationnelles [33].

9.1.2.4.1. Traitement radical : hystérectomie

- Principes et buts

La prise en charge chirurgicale des TTG relève classiquement de l'hystérectomie totale [14, 156, 159, 189, 196, 216, 217]. Dans la majorité des cas, c'est une hystérectomie par abord abdominal avec ou sans conservation annexielle, passant au large de la lésion, de préférence extrafaciale en minimisant la manipulation de l'utérus afin d'éviter les embolies tumorales vasculaires [114]. Elle peut être réalisée aussi par voie vaginale ou laparoscopique pour les patientes avec un petit utérus. Elle permet soit d'éviter la chimiothérapie chez certaines malades âgées ne désirant plus d'enfants et présentant une lésion tumorale isolée, localisée à l'utérus, soit de réduire la masse tumorale et donc de diminuer le nombre de cycles de chimiothérapie [15, 114, 225]. Elle permet également d'avoir un diagnostic histologique précis.

L'hystérectomie peut être pratiquée en première intention associée à la chimiothérapie ou entre des cures de chimiothérapie ou secondairement à une complication hémostatique. Elle peut être pratiquée dans le cadre de la prévention des TTG.

- Techniques opératoires

Les techniques opératoires passent par plusieurs étapes [152] : la préparation de la patiente, des instruments et matériels nécessaires à l'intervention chirurgicale, de l'équipe opératoire, de l'intervention chirurgicale et de la surveillance per et postopératoire.

La préparation de la patiente doit être, à la fois physique et psychologique. La préparation psychologique passe par une bonne information de la femme et de son partenaire. L'intervention sera d'autant mieux vécue qu'elle sera bien acceptée et bien comprise.

En ce qui concerne la préparation physique, une consultation avec l'anesthésiste est organisée. L'arrêt de certains médicaments (anticoagulants, hypotenseurs) et la prescription d'exploration fonctionnelle respiratoire peuvent être indispensables. L'intervention est programmée, si possible en phase pré-ovulatoire chez une femme en période d'activité génitale. Une sonde urinaire à ballonnet est placée dans l'urètre pour maintenir la vessie vide. La patiente est placée en décubitus dorsal. La mise en position gynécologique, jambes légèrement fléchies peut être utile si une intervention de l'incontinence urinaire est prévue. Un discret Trendelenburg, aide à éviter que les anses intestinales refoulées vers le haut ne retombent dans le champ. La peau de l'abdomen, du pubis, de la vulve et des membres inférieurs jusqu'aux genoux de même que le vagin sont badigeonnés avec une solution iodée à la Bétadine*.

• Instrumentation

Les matériels nécessaires pour la réalisation d'une hystérectomie abdominale sont les écarteurs, des bistouris, des dissecteurs, de trois porte-aiguilles, de six pinces à disséquer, de huit ciseaux, de dix pinces de traction, de vingt huit pinces d'hémostase, une table et une lampe chirurgicales, champ opératoire, compresses stériles. Les fils de suture synthétiques résorbables sont utilisés.

L'équipe nécessaire pour une intervention est composée d'un opérateur, de deux aides opérateurs, d'un anesthésiste.

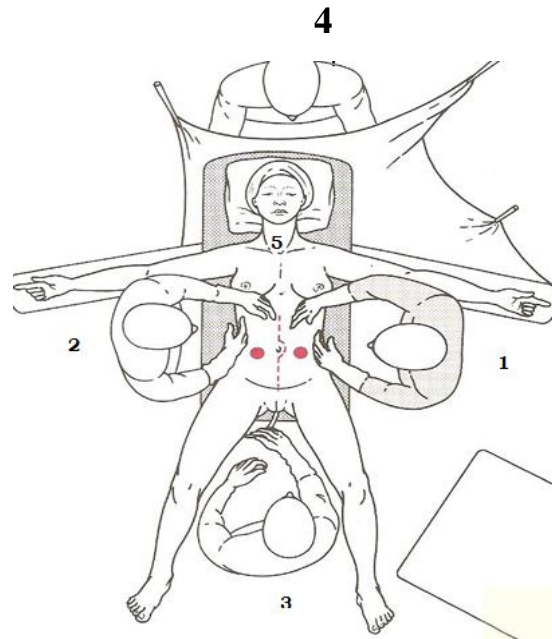


Figure 20 : Préparation de la malade, vue de dessus du site opératoire [152]

1 : opérateur ; 2 : 1^{er} aide opérateur ; 3 : 2^{ème} aide opérateur ; 4 : anesthésiste ; 5 : patiente.

- Technique de réalisation [152]

On procède à une incision pariétale. L'abdomen étant ouvert, l'exploration correcte est un temps essentiel pour une bonne chirurgie. On commence par l'ouverture du ligament large droit, suivi de la ligature-section du ligament rond droit. On ouvre le ligament large puis le cul-de-sac vésico-utérin suivi de la ligature-section du ligament utéro-ovarien droit. La même opération est faite ensuite du côté gauche. Le clivage vésico-utérin permet de bien refouler la vessie et d'éviter de la blesser lors de la section du vagin. La section du péritoine postérieur est réalisée. On procède à la ligature des artères utérines puis à la section de la partie des ligaments utéro sacrés. Il s'en suit l'ouverture du vagin permettant l'ablation de la pièce opératoire. La fermeture du vagin est faite suivi de celle du péritoine viscéral et des différents plans de la paroi abdominale, à l'aide du fils de suture résorbable. On termine par un

pansement occlusif de la plaie opératoire. La surveillance post-opératoire doit être de rigueur pour dépister et traiter d'éventuelles complications postopératoires qui peuvent être fatales à la patiente.

- **Complications [152]**

Les complications sont multiples. Elles doivent être recherchées et traitées précocement de façon efficace. Elles peuvent survenir pendant et ou après l'acte chirurgicale.

- **Complications per-opératoires**

Elles sont dominées par les complications hémorragiques, les complications urologiques (plaie vésicale et urétérale, la ligature de l'uretère) et les plaies intestinales.

- **Complications postopératoires**

Elles comprennent des complications infectieuses, les hématomes pariétaux, les hémorragies vaginales, les occlusions post-opératoires fonctionnelles ou sous bride souvent tardives et la ligature de l'uretère. Les fistules vésico-vaginales ou urétéro vaginales seront évoquées devant une fuite d'urine par le vagin. Les complications thromboemboliques sont rares ; de même que la paralysie du nerf crural.

9.1.2.4.2. Traitement conservateur

Quelques équipes ont proposées des résections myométriales limitées à la lésion avec des résultats satisfaisants **[88, 131, 136, 156, 188, 216]**.

En fonction de la topographie de la lésion, plusieurs possibilités d'exérèse sont envisageables :

- résection cunéiforme de la paroi utérine concernée avec des marges saines,
- hystérotomie, énucléation, curetage et vaporisation laser des berges en cas de petites tumeurs trophoblastiques enchâssées dans le myomètre,
- résection hystéroscopique en cas de TTG à développement intracavitaire.

Du fait du caractère vasculaire des TTG, on a proposé, pour minimiser le risque hémorragique, l'injection locale des substances vasopressines, l'application d'un garrot au niveau de l'isthme utérin, l'embolisation artérielle transitoire.

Le résultat de ces différentes méthodes est actuellement encore controversé. [188].

9.1.2.5. Radiothérapie

Selon certains auteurs [116, 119], la sensibilité du choriocarcinome aux radiations ionisantes est faible. Son rôle est limité dans la prise en charge des TTG. Cependant, la radiothérapie peut être utile dans les localisations secondaires hépatiques et cérébrales. Cependant, l'association radiothérapie et chimiothérapie peut réduire de façon importante le risque d'hémorragie spontanée des métastases cérébrales [33, 114, 116, 119, 176, 216].

9.1.3. Indications

9.1.3.1. Mômes hydatiformes

9.1.3.1.1. Dilatation spontanée

L'avortement molaire est en cours, avec des éliminations par vomiques des paquets de vésicules. Il faut en abrégier la durée en procédant, sous anesthésie générale et perfusion ocytocique, au curage digital très doux ou alors à l'aspiration manuelle intra-utérine (AMIU) sous anesthésie locale. Le produit d'avortement est envoyé en histologie pour l'examen de certitude [2].

9.1.3.1.2. Dilatation non amorcée

Dans ce cas, il faut procéder d'emblée à une aspiration manuelle intra-utérine (AMIU) ou à une aspiration électrique après pose de lamineaires, sous perfusion d'ocytociques [53].

9.1.3.1.3. Surveillance et prise en charge après évacuation molaire

Une surveillance stricte s'impose avec correction de l'anémie par du fer, de l'acide folinique, voire même transfusion sanguine si nécessaire [92, 93, 133, 164, 170, 216]. Une fois l'utérus est vide, il faut administrer les utérotoniques pour favoriser la rétraction et l'involution utérine. L'utilisation d'antibiotique permet de prévenir l'endométrite post-abortum. Le sérum anti-D est obligatoire si la patiente est du rhésus négatif. Huit jours après, une aspiration secondaire sera faite et permet d'évacuer la totalité des derniers vésicules : c'est la secondaire de Bret [44]. Dès lors, le taux de β hCG va s'effondrer voir s'annuler [53, 63].

Une surveillance simple (clinique, biologique, échographique) ou chimio prophylaxie ou une hystérectomie préventive est faite en fonction des facteurs de risque et du score pronostic évalués chez la patiente.

La surveillance clinique va s'intéresser aux aspects et à l'importance de pertes sanguines, à l'involution utérine, aux signes de métastases pulmonaires, urogénitales ou cérébrales.

La surveillance radiologique surtout l'échographie abdomino-pelvienne se fait par voie endovaginale et suspubienne 15 jours après l'évacuation initiale pour éliminer une rétention molaire. Une seconde évacuation est nécessaire s'il existe une rétention molaire avérée (image avec diamètre antéropostérieur supérieure à 17 mm). L'échographie pelvienne endovaginale est nécessaire dans le suivi post-molaire. Elle est indiquée en cas de saignements, d'involution utérine insatisfaisantes et ou en cas d'évolution anormale de l'hCG [76, 130]. La radiographie du thorax et ou du poumon est réalisée au besoin.

La surveillance biologique par dosage de l'hCG plasmatique est la clef du suivi post-molaire. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'évacuation molaire (négativation des hCG plasmatiques sur 3 dosages successifs inférieurs à 5 mUI/ml) et de dépister et traiter une éventuelle évolution vers une tumeur

trophoblastique gestationnelle (15 % des mûles complètes et 3 % des mûles partielles), en cas d'évolution anormale des hCG plasmatiques [110]. Le rythme de la surveillance par dosage des hCG totales et ou β hCG sériques varie selon les écoles. Mais, en général, elle est initialement réalisée de façon hebdomadaire jusqu'à négativation confirmée sur trois dosages successifs. Après négativation, un dosage mensuel des β hCG est effectué pendant 6 mois pour la MHP et la MHC qui se négative en moins de 8 semaines et pendant 12 mois pour les MHC.

L'école Dakaroise, pour des raisons socio-économiques, préconise un dosage radio immunologique des β hCG tous les 6 semaines jusqu'à négativation, puis tous les 3 mois pendant un an, et enfin tous les 6 mois pendant un an [57, 58, 102, 159, 167].

Une contraception aux oestroprogestatifs ou progestatifs est obligatoire pendant toute la durée du traitement et durant au moins deux ans après la normalisation des β hCG. Elle a pour but d'éviter la survenue d'une grossesse intercurrente posant les difficiles problèmes de diagnostics avec les récides de maladie trophoblastiques qui impose une chimiothérapie. Ces oestroprogestatifs, outre leur rôle anticonceptionnel, bloquent la sécrétion hypophysaire de LH et augmente la précision des dosages hormonaux.

Une nouvelle grossesse est autorisée deux ans après négativation de β hCG [133, 170]. Trois mois après chaque nouvelle grossesse et dans le post-partum, il faut procéder au dosage de la β hCG. Après l'accouchement, le placenta fera systématiquement l'objet d'un examen hystopathologique [15].

Chez les femmes âgées ayant accompli leur projet parental, une hystérectomie préventive peut leur être proposée. Elle est pratiquée dans le but de diminuer le risque de survenue de tumeur trophoblastique gestationnelle sans l'annuler [15, 27, 57, 58, 59, 71, 84, 91, 114, 189]. La fréquence des TTG après hystérectomie étant comprise entre 3,5 et 10%, une surveillance post-chirurgicale de la décroissance du taux d'hCG est préconisée [27, 71].

9.1.3.2. Tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Le traitement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles post-môlaires se base sur le score pronostique de FIGO 2000 et sur le désir ou non de conserver la fertilité des patientes [32].

9.1.3.2.1. Chimiothérapie

- **Tumeurs trophoblastiques gestationnelles à bas risque de bon pronostic [10, 136, 156, 159, 160, 161, 162, 176, 188]**

De nombreux protocoles ont été utilisés en monochimiothérapie (Méthotrexate, Actinomycine D, Etoposide) associés ou non à l'hystérectomie chez les patientes qui ne désirent plus de grossesses. Du fait d'une efficacité similaire et d'une moindre toxicité, à court et long terme, lors des recommandations récentes de FIGO and IGCS 2006 [92], il a été préconisé chez ces patientes, l'utilisation de monochimiothérapie, du méthotrexate de préférence à l'actinomycine D [107, 175].

Un taux de 88 % a été observé avec ce protocole. Il faut tout de même souligner que le taux d'échec (et donc de résistance) au méthotrexate utilisé seul peut aller jusqu'à 40 %. Dans de telles situations, il est préconisé soit l'utilisation de l'Actinomycine D, soit des protocoles de chimiothérapie plus agressive ; la tumeur passant d'emblée dans le groupe de tumeurs trophoblastiques de mauvais pronostic. Quels que soient les protocoles utilisés, la chimiothérapie est poursuivie jusqu'à normalisation des marqueurs puis un ou plusieurs cycles de consolidation doivent être administrés. Le nombre de cycles de consolidation dépend des modalités de traitement et du laps de temps nécessaire pour obtenir la normalisation du taux sérique de l'hCG. Pour la FIGO 2000 [93], deux cures de consolidation suffisent, après normalisation des hCG plasmatiques. Si une hystérectomie est réalisée, une chimiothérapie adjuvante est parfois proposée, dans le but de diminuer le risque de

dissémination lors de la chirurgie et de détruire d'éventuelles micro-métastases [33, 156].

- **Tumeurs trophoblastiques gestationnelles à haut risque à mauvais pronostic [88, 136, 156, 176, 188, 196]**

Il est recommandé d'utiliser une polychimiothérapie contenant souvent du méthotrexate (M), actinomycine D (A), Etoposide (E), cyclophosphamide (C) et vincristine (O). Le protocole le plus souvent utilisé actuellement est celui du Charing Cross Hôpital de Londres : le protocole **EMA-CO** [40, 92, 112, 160, 174, 175, 179]. Ce protocole consiste à administrer de façon hebdomadaire et alternée des cycles d'EMA (Etoposide, Méthotrexate, Actinomycine D) administrés sur deux jours et des cycles de CO (Cyclophosphamide, Vincristine sur 1 jour). Il permet des guérisons de 75 à 80 % des cas [89, 90, 112], 78 % des cas avec un taux de survie à 5 ans de 86,2 % [40]. La chimiothérapie est réalisée jusqu'à normalisation des marqueurs sériques et deux cures de consolidation sont recommandées après normalisation des β hCG sériques.

En cas de résistance de la tumeur à ce protocole ou de rechute ou de TSI métastatique, on remplace au 8^{ème} jour du cycle, le cyclophosphamide et la vincristine par l'étoposide(E) et la cisplatine (P). Ce protocole devient **EP-EMA** [40, 92, 112, 156, 175, 179, 188]. Il est réalisé jusqu'à normalisation des marqueurs sériques et poursuivi ensuite pendant 6 à 8 semaines. Des réponses complètes ont été observées dans 74 % des cas résistants au protocole EMA/CO [62, 96, 188].

D'autres protocoles, comme le protocole **CHAMOCA** (cyclophosphamide, hydroxyurée, actinomycine D, méthotrexate avec acide folinique, vincristine et doxorubicine) [28, 82], **CHAMOMA** (cyclophosphamide, hydroxyurée, actinomycine D, méthotrexate, melaphalan, vincristine méthotrexate et doxorubicine) [82, 224] et **APE** (Actinomycine D, Cisplatine, Etoposide) ont été proposés par certaines écoles. Un autre traitement de remplacement avec

cisplatine, vinblastine et bléomycine peut être utile lorsque la tumeur est chimiorésistance. Ainsi, une guérison a été obtenue 5 fois sur 8 par Azab et al. [21], 4 fois sur 7 et 21 sur 22 patientes par [175]. Ces protocoles peuvent être associés à la chirurgie et/ou à la radiothérapie en cas de métastases cérébrales ou hépatiques, permettant ainsi de réduire la masse tumorale.

- **Métastases**

- **Métastases cérébrales [40, 112]**

En cas de métastases cérébrales, la dose de méthotrexate dans le protocole EMA/CO est augmentée en raison de 1000 mg/m^2 au lieu de 300 mg/m^2 . Cette augmentation aboutit à la concentration maximale du méthotrexate dans le liquide céphalorachidienne. Les doses et la durée de l'administration de l'acide folinique sont adaptées à la posologie du méthotrexate. Cette attitude est préférée au méthotrexate intrathécal et à la radiothérapie encéphalique. Il existe un risque neurologique important par œdème cérébral et du fait des caractères hémorragiques et nécrotiques de ces lésions. Une corticothérapie est nécessaire [40, 112].

Une intervention neurochirurgicale peut être indiquée pour décompression et résection d'une métastase réfractaire à la chimiothérapie [40, 112].

- **Métastases hépatiques**

Le problème est ici aussi lié à un caractère hémorragique de ces tumeurs pouvant être à l'origine d'une hémorragie abdominale qui nécessite soit une intervention en urgence, soit une embolisation tumorale.

9.1.3.2.2. Chirurgie

- **L'hystérectomie de première intention ou de principe**

Elle peut être indiquée avant ou après chimiothérapie pour contrôler localement la maladie. Elle permet soit d'éviter la chimiothérapie chez certaines malades âgées ne désirant plus d'enfants et présentant une lésion tumorale

isolée et localisée à l'utérus, soit de réduire la masse tumorale et donc de diminuer le nombre de cycles de chimiothérapie [15, 114, 225].

- **Hystérectomie pour le traitement des complications**

L'hystérectomie d'hémostase est pratiquée en urgence chez les patientes présentant des saignements abondants génitaux ou intra-abdominaux et perforation utérine [45, 136, 156, 189, 216].

- **Hystérectomie en cas de chimiorésistance**

Une hystérectomie de sauvetage ou de seconde intention est le plus souvent efficace chez des tumeurs chimiorésistantes en cas de maladie non métastatique ou métastatique à faible risque [45, 88, 114, 188, 208].

- **Hystérectomie selon l'histologie**

Pour la tumeur du site d'implantation placentaire, seule l'hystérectomie parfois associée à une chimiothérapie en cas de localisations secondaires permet d'obtenir une rémission [72, 175, 208].

En cas de maladie métastatique, la chimiothérapie par le protocole EP-EMA est actuellement recommandée ainsi que la résection chirurgicale des sites métastatiques, lorsqu'elle est réalisable [175].

- **Chirurgie conservatrice**

Elle est indiquée chez les jeunes patientes qui désirent conserver leur fertilité [131, 208, 216].

9.1.3.2.3. Radiothérapie

Elle trouve une place actuelle, en cas de métastases cérébrales, hépatiques pour réduire le risque hémorragique, en association avec la chimiothérapie et de métastases vaginales, surtout en cas de résistance à la chimiothérapie et d'inaccessibilité à la chirurgie.

9.1.3.2.4. Surveillance et évolution

L'objectif de la surveillance thérapeutique est d'évaluer l'efficacité du traitement et de dépister et traiter d'éventuelles complications secondaires à la chimiothérapie.

Sur le plan clinique un examen général et gynécologique est effectué tous les 15 à 30 jours. Il permet de suivre l'évolution des localisations vaginales et d'évaluer dans certains cas, la régression du volume utérin et de recherche des signes de métastases et des signes secondaires à la chimiothérapie. Il s'intéresse à l'appareil urogénital, pleuro-pulmonaire, neurologique, digestif, locomoteur.

Sur le plan biologique, la surveillance est basée essentiellement sur les dosages répétés d'hCG ou des β hCG sériques, hebdomadaires pendant la chimiothérapie. Le rythme varie ensuite selon l'évolution du marqueur, le pronostic de la maladie et les équipes.

Par exemple, en France, à l'Institut National du Cancer [110, 164, 179], un dosage hebdomadaire est effectué pendant la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes, puis tous les 15 jours pendant 8 semaines suivantes, puis tous les mois au-delà de la 16^{ème} semaine après traitement pendant 12 mois pour les tumeurs de bon pronostic et pendant 18 mois voire 2 ans pour les TTG de mauvais pronostic. Ensuite, cette surveillance est maintenue tous les 6 mois, puis tous les ans.

L'équipe du Charing Cross Hospital propose quant à elle un suivi basé sur la surveillance exclusive du taux d'hCG urinaire au-delà du 6ème mois de suivi [205].

- La première année : suivi hebdomadaire des taux d'hCG totales sériques et urinaires durant 6 semaines, puis tous les 15 jours jusqu'à 6 mois après le traitement, puis suivi uniquement urinaire tous les 15 jours jusqu'à 1 an après le traitement.
- suivi du taux d'hCG urinaires tous les mois pendant la deuxième année,
- suivi du taux d'hCG urinaires tous les 2 mois pendant la troisième année,

- suivi du taux d'hCG urinaires tous les 3 mois pendant la quatrième année,
- suivi du taux d'hCG urinaires tous les 4 mois pendant la cinquième année,
- et enfin, suivi du taux d'hCG urinaires tous les 6 mois pendant toute la vie au-delà de la cinquième année.

L'équipe de Dakar préconise un dosage des β hCG plasmatiques tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois les deux années suivantes.

En plus dosage des hCG plasmatiques, un hémogramme est nécessaire pour éliminer les anomalies sanguines secondaires à la chimiothérapie.

Sur le plan de l'imagerie, l'échographie pelvienne et endovaginale permet de suivre au mieux l'évolution du volume utérin. L'IRM n'est pas utile à cette étape de la maladie si les marqueurs sont normaux. Néanmoins, un bilan radiologique (poumons, du crâne), peut être réalisé deux semaines après la normalisation de l'hCG et ou de la β hCG pendant la chimiothérapie. Ce bilan n'intéresse que les sites pathologiques mis en évidence avant le début de la chimiothérapie.

En cas d'anomalies radiologiques persistantes malgré la normalisation des marqueurs sous chimiothérapie, il n'y a pas d'indication à la résection chirurgicale de ces lésions (utérines et/ou métastatiques) ; ces images régressant ultérieurement sans traitement.

La contraception est obligatoire pour toutes les patientes jusqu'à 12 mois après normalisation des hCG pour les TTG à bas risque et 18 mois pour les TTG à haut risque délais au bout desquels la patiente peut initier une nouvelle grossesse, afin de ne pas confondre cette grossesse avec les récives tumorales. Il est recommandé d'utiliser les oestroprogestatifs fortement dosés en œstrogènes. Lors des grossesses ultérieures, aucune surveillance particulière n'est recommandée, hormis un dosage des hCG trois mois après chaque accouchement et la réalisation systématique de l'examen anatomo-pathologique du placenta pour éliminer une TTG [71, 110, 179].

9.2. Prévention

9.2.1. Prévention primaire

Elle consiste à lutter contre les facteurs étiologiques impliqués dans la survenue de la grossesse molaire. Il s'agit des facteurs nutritionnels, des facteurs reproductifs (les grossesses précoces et tardives), socio-économiques, et le mariage consanguin.

9.2.2. Prévention secondaire

Elle pour objectif d'éviter la survenue d'une TTG à la suite d'une grossesse molaire. Elle se base sur une surveillance clinique surtout gynécologique, biologique (hCG plasmatique) et échographique abdominopelvienne régulière et les données du score pronostic de Dakar. A partir de ce score pronostique, trois situations peuvent déterminer la conduite à tenir après l'évacuation molaire. Si le score pronostique est inférieur à 8, une surveillance simple est préconisée. Si le score est compris entre 8 et 15 ; une chimioprophylaxie est instituée. Si le score est supérieur à 15 ; une hystérectomie préventive est réalisée, après discussion avec la patiente. Elle doit être suivie d'une surveillance biologique.

- Hystérectomie prophylactique

Réalisée par voie abdominale ou par voie vaginale coelioassistée, l'hystérectomie totale interannexielle de principe peut être évoquée et discutée avec certaines patientes après accomplissement du projet parental ou proche de la ménopause. Elle est pratiquée dans le but de diminuer le risque de survenue de tumeur trophoblastique gestationnelle. Mais elle n'annule pas le risque de TTG Son intérêt est d'autant plus marqué chez la femme plus âgée que le risque de TTG est augmenté [15, 27, 58, 59, 71, 84, 91, 114, 159, 189].

La fréquence de TTG comprise entre 3,5 et 10% [27, 71] justifie la surveillance post-chirurgicale de la décroissance du taux d'hCG après hystérectomie.

9.2.3 Prévention tertiaire

Elle a pour but de réduire la mortalité et la morbidité liées aux TTG. Elle passe par un dépistage et traitement précoces et efficaces des tumeurs post-môlaires. Le raccourcissement du délai entre la grossesse causale et la prise en charge de la TTG a une influence favorable sur l'évolution des TTG, en minimisant le risque de décès. Lurain et coll. [161, 162] ont rapporté que 58 % des patientes décédées de tumeur trophoblastique avaient un délai de diagnostic supérieur à 4 mois alors que cet intervalle supérieur à 4 mois n'est retrouvé que chez 20 % des patientes guéries ($p < 0,001$). La prise en charge précoce des TTG permet d'améliorer le pronostic, d'augmenter la chance de guérison, de réduire la morbidité et la mortalité liées aux TTG [108].

10. CONSEQUENCES DU TRAITEMENT

10.1. Sur la fertilité et sur les grossesses ultérieures

10.1.1. Après chirurgie

En cas d'hystérectomie totale, la fertilité ultérieure est compromise. Quant aux curetages, elles peuvent être responsables de synéchies utérines avec retentissement sur la fertilité ultérieure. Il est donc impératif d'éviter le curetage à répétition, ce d'autant qu'ils sont le plus souvent inutiles et dangereux [156].

Les possibilités de grossesses ultérieures sont donc le plus souvent conservées en cas de guérison après hystérectomie partielle pour TTG de mauvais pronostic. Couder et al, [65] ont rapporté dans une étude récente, un cas de naissance après hystérectomie partielle pour choriocarcinome gestationnel.

10.1.2. Après chimiothérapie

La toxicité de la chimiothérapie sur les ovaires dépend de l'âge de la patiente et des médicaments utilisés, de leur dose, durée d'administration et composition. Une aménorrhée le plus souvent transitoire peut être observée initialement, mais d'autres facteurs peuvent intervenir, notamment

psychologiques. La fertilité est donc le plus souvent conservée en cas de guérison après polychimiothérapie pour TTG. Cependant, Berkowitz et al. 2000 [35] ont rapporté que le taux de stérilité en cas de polychimiothérapie est compris entre 3,2 et 7 %.

Des cas de fausses couches ont été rapportés dans la littérature. Ainsi, d'après Berkowitz et al. 2000 [35], sur 2598 grossesses débutées après chimiothérapie pour TTG, un taux de 13,9 % de fausse-couches a été rapporté.

Il n'a pas été rapporté dans la littérature d'excès de malformations, ni d'anomalie de croissance ou du développement, ni d'excès d'anomalies chromosomiques, ni d'augmentation d'incidence des cancers chez les enfants nés de mères ayant été traitées au préalable pour une MTG [35].

Pour l'âge de survenue de la ménopause, l'équipe du Charing Cross Hospital [39] a rapporté qu'il existe une différence statistiquement significative ($p=0,0004$) de l'âge moyen de la survenue de la ménopause entre patientes traitées pour MTG avec (médiane : 50 ans ; extrême 25-56) ou sans chimiothérapie (médiane : 53 ans ; extrême ; 40-57).

10.2. Cancers secondaires

L'augmentation de l'incidence des cancers secondaires chez les patientes traitées par polychimiothérapie a été rapportée dans la littérature. Ce risque est significativement augmenté avec l'utilisation de l'étoposide pour les leucémies myéloïdes (RR : 64,81), les cancers coliques (RR : 9,5), les mélanomes (RR : 11,22) et les cancers du sein (RR : 5,79) était augmentée de façon significative. L'augmentation du risque de tumeurs solides n'a été retrouvée que chez les patientes ayant reçu une polychimiothérapie séquentielle ou combinée. Elle n'a pas été retrouvée après méthotrexate seule.

Ces données confirment la nécessité d'un long suivi, surtout pour les patientes traitées pour MGT par polychimiothérapie.

A decorative scroll frame with a light gray background and a dark gray border. The frame has a scroll-like shape on the left side and a small circular element on the right side.

DEUXIEME PARTIE

NOTRE ETUDE

1. OBJECTIFS

2. CADRE D'ETUDE

3. MATERIEL ET METHODE

4. RESULTATS

5. DISCUSSION

1. OBJECTIFS

1.1. Objectif général :

- évaluer la place de l'hystérectomie dans la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles,

1.2. Objectifs spécifiques :

- déterminer la fréquence de l'hystérectomie dans la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles ;
- préciser les aspects épidémio-cliniques, thérapeutiques et pronostiques des patientes ayant subi l'hystérectomie post-molaire ;
- déterminer l'aspect histologique des pièces d'hystérectomies post-môlaires ;
- préciser les aspects épidémio-cliniques, thérapeutiques et pronostiques des patientes ayant développé une tumeur trophoblastique gestationnelle confirmée à l'examen histologie ;
- déterminer l'origine et le profil cytogénétique des tumeurs trophoblastiques gestationnelles ;
- déterminer la relation entre le type d'hystérectomie et les aspects épidémio-cliniques;
- déterminer la relation entre les aspects épidémio-cliniques et les tumeurs post-môlaires.

2. CADRE D'ETUDE

Pour atteindre ces objectifs, nous avons réalisé, notre étude, au niveau de la Clinique Gynécologique et Obstétricale du C.H.U Aristide Le Dantec de Dakar, la maternité du Centre de santé Roi Baudouin de Guédiawaye, du laboratoire de Cytologie Clinique, Cytogénétique et Biologie de la Reproduction et du Développement humains, du laboratoire d'Anatomie et Cytologie pathologiques du Centre Hospitalier et Universitaire de Dakar en collaboration avec le

laboratoire d'Endocrinologie et Génétique de la Reproduction et du Développement de l'INSERM U **782** de Clamart France.

3. MATERIEL ET METHODE

3.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective portant 58 femmes suivies pour un avortement molaire et ayant subi une hystérectomie post-molaire au service de Gynécologie et d'Obstétrique de l'hôpital Aristide Le Dantec et au centre de santé Roi Baudouin. Cette étude s'est déroulée durant la période allant du mois de juillet 2004 au mois de Décembre 2006, soit 2 ans 6 mois.

3.2. Population d'étude

3.2.1. Critères de sélection

- Critères d'inclusion

Il s'agit d'une patiente admise et suivie pour avortement molaire confirmé à l'histologie et ayant subi une hystérectomie post-molaire.

- Critères de non inclusion :

Il s'agit des patientes n'ayant pas eu une confirmation histologique de produit de conception molaire et des patientes n'ayant pas subi une hystérectomie à la suite de l'avortement molaire.

3.2.2. Méthodologie

Le protocole de la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles plus précisément celle de la môle hydatiforme se déroule en plusieurs étapes [2, 57, 58].

3.2.2.1. Outils de collecte

La fiche signalétique était établie à partir de données des dossiers des patientes, des registres de la salle des môles, des fiches de liaison et de l'interrogatoire des patientes.

Différents paramètres étaient étudiés :

- l'identité de la patiente et du conjoint (âge, lieu de naissance et de résidence, ethnie),
- le niveau socio-économique (profession de la patiente et du conjoint),
- le statut matrimonial et la notion de consanguinité,
- les antécédents gynécologiques et obstétricaux (gestité, parité, nombre d'enfant vivant, nombre d'avortement antérieur, notion de contraception),
- la notion de maladies génétiques familiales,
- les habitudes alimentaires (consommation d'alcool, tabac, drogue, aliments habituellement consommés et surtout pendant la grossesse),
- l'histoire naturelle de la grossesse molaire causale :
 - l'âge gestationnelle au moment de la prise en charge,
 - les données des examens cliniques, et paracliniques,
 - les données de la prise en charge (mode d'évacuation de la grossesse molaire et toilette de Bret),
 - les aspects histologiques de la môle (aspects macroscopiques du produit de conception, môle hydatiforme complète ou partielle),
 - les données de la surveillance clinique, biologique, échographique et radiologique,
 - les aspects pronostiques de la maladie selon le score pronostique utilisé à Dakar,
 - les aspects thérapeutiques (chimio prophylaxie antérieure, hystérectomie préventive, hystérectomie encadrée par mono ou polychimiothérapie, nombre de cure),
 - le délai entre avortement et hystérectomie,
 - les aspects de la surveillance post-hystérectomie (cliniques, biologiques),
 - les modalités évolutives (guérison, complication métastatiques, décès (délai, causes)).

3.2.2.2. *Evacuation utérine*

Dès que le diagnostic de la môle est posé à l'examen clinique, comme à l'échographie, un bilan hématologique et de coagulation est réalisée. L'évacuation utérine est ensuite réalisée par aspiration électrique ou manuelle intra-utérine. Elle se déroule sous perfusion d'ocytociques avec à disposition des produits sanguins en vue d'une transfusion sanguine. Après l'évacuation, il faut préciser la quantité de débris recueillie et l'aspect macroscopique des vésicules. La patiente est mise sous utérotoniques, antibiotiques, et transfusion sanguine si cela est nécessaire. Un prélèvement du produit évacué est fait en vue d'une étude histologique qui confirme le type de maladie trophoblastique gestationnelle. Une toilette secondaire de Bret est systématiquement effectuée au huitième jour après l'évacuation par les mêmes procédés.

3.2.2.3. *Echographie pelvienne de contrôle*

Elle est effectuée au quinzième jour après l'évacuation utérine. Cette échographie a l'avantage de vérifier la vacuité utérine mais également de rechercher des signes présomptifs de tumeurs post-môlares (choriocarcinome, môle invasive...). Le taux de rétention est proche de 25 %. Une rétention est admise si l'épaisseur antéropostérieure de l'image intra-cavitaire est supérieure à 17mm. Dans ce cas, une seconde évacuation est recommandée [110].

3.2.2.4. *Dosage des β hCG ou hCG plasmatiques*

Les dosages des β hCG plasmatiques se font au 45^{ème} jour après la fin de la grossesse molaire pour des raisons économiques.

3.2.2.5. *Score pronostique utilisé à Dakar (Tableau III)*

Le score pronostique est établi en fonction de certains facteurs de risques retenus dans la littérature et adaptés aux réalités de Dakar. Il est basé sur l'âge, la parité de la patiente, la tolérance molaire (âge gestationnel), les caractères de la môle (taille des vésicules môlares), le niveau de revenu (niveau socio-

économique), la zone de résidence, le groupe sanguin, les antécédents éventuels d'une môle. Chaque élément est coté de 1 à 4.

Ce score permet de classer en trois groupes à risques différents de développer une maladie trophoblastique persistante ou maligne et d'adopter une attitude thérapeutique en fonction du risque évalué.

Dans le groupe I, le score est inférieur à 8, le risque est faible, la surveillance simple clinique, échographique et biologique (dosage plasmatique de la β hCG) est préconisée sous contraception pendant au moins 2 ans.

Dans le groupe II, le score évalué est entre 8 et 15 : le risque est moyen et une mono- chimio prophylaxie au méthotrexate est préconisée en raison 20 mg par m^2 de surface corporelle est administré par voie intramusculaire pendant 5 jours successifs.

Dans le groupe III, le score est supérieur à 15 : le risque est élevé, l'hystérectomie préventive et annexectomie totale bilatérale est faite dans les quatre premières semaines suivant l'évacuation utérine. Mais en cas de suspicion clinique et ou échographique et ou biologique d'une tumeur post-molaire, l'hystérectomie encadrée par mono ou bichimiothérapie au méthotrexate en raison de 40 mg/ m^2 et cyclophosphamide 600 mg/ m^2 est réalisée. Elle est associée à une annexectomie totale bilatérale.

3.2.2.6. Surveillance post-molaire et conduite thérapeutique

La surveillance post-molaire est une étape importante dans la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles. Elle est clinique, échographique, radiologique, surtout biologique.

Sur le plan clinique, la surveillance consiste à réaliser des examens cliniques réguliers à la recherche d'une hémorragie génitale, d'une augmentation du volume utérin, de métastases pulmonaires, vulvo-vaginales, cérébrales, hépatiques.

Sur le plan de l'imagerie, une échographie pelvienne et abdominale est nécessaire à la recherche d'une tumeur post-molaire et des métastases abdominales. Les radiographies du thorax et du crâne sont demandées en fonction des signes cliniques évocateurs et des résultats de l'échographie abdomino-pelvienne à la recherche des métastases pulmonaires et cérébrales.

Sur le plan biologique, la surveillance se fait par le dosage des β hCG plasmatiques. Le protocole de Dakar préconise un dosage des β hCG au 30^{ème} jour ou au 45^{ème} jour après l'évacuation ou l'avortement molaire, puis chaque mois pendant trois mois successifs. Si ces 3 dosages successifs sont négatifs (taux des β hCG plasmatique < 5 mUI /ml), on parle de rémission.

Dans ce cas, la surveillance clinique et biologique se fera, d'abord avec un dosage tous les trois mois pendant 6 mois, puis tous les 6 mois pendant un an. La grossesse était autorisée après deux années de guérison, synonyme d'une guérison. L'élévation ou la stagnation des β hCG plasmatiques évoque la présence d'une maladie trophoblastique gestationnelle persistante ou d'une tumeur trophoblastique post-molaire.

Dans ce cas, la prise en charge nécessite d'emblée une hystérectomie encadrée associant à une mono ou bichimiothérapie (méthotrexate et cyclophosphamide), après un bilan clinique, radiologique et biologique. Une cure de deux séances séparées d'une semaine (1^{er} jour et 8^{ème} jour) est instituée avec un dosage des β hCG plasmatiques au 15^{ème} jour après la première séance.

Les mêmes cures seront répétées tous les 21 jours jusqu'à l'obtention d'une négativation de trois dosages successifs avec un taux de β hCG < 5 mUI /ml. Dans ce cas, la surveillance classique mensuelle pendant trois mois consécutifs, puis trimestrielle pendant 6 mois et semestrielle pendant 12 mois était réalisée.

3.2.2.7. Etude anatomo-pathologique de la pièce d'hystérectomie

Une fois l'hystérectomie est réalisée, la pièce opératoire est pesée, puis ouverte à la recherche d'une tumeur macroscopique. Deux à trois prélèvements par biopsie ont été systématiquement effectuées sur la tumeur pour l'analyse génétique et immuno-histologique.

La pièce opératoire ouverte a été fixée dans un récipient contenant du formol 10 % en raison de 5 fois le volume de la pièce opératoire puis acheminée au laboratoire d'Anatomie Pathologique en vue d'une étude histologique.

Une fois au laboratoire d'Anatomie Pathologique, huit à dix prélèvements macroscopiques sont effectués et ont subi successivement ; une fixation et inclusion dans la paraffine, des coupes au microtome 5 micron, montage sur lame, coloration à l'hématoxyline - éosine, montage lamelle et analyse au microscope optique en vue de l'identification de la lésion histologique correspondante.

3.2.2.8. Etude cytogénétique

L'étude cytogénétique par microsatellite a été réalisée sur 17 pièces d'hystérectomie post-molaire, confirmées histologiquement tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Des prélèvements sanguins ont été effectués chez les patientes et si possible chez leurs conjoints. Ces prélèvements ont permis, après extraction de l'ADN des cellules tumorales et de l'ADN parental provenant des lymphocytes sanguins, de déterminer l'origine de chaque choriocarcinome par génotypage aux microsatellites après amplification génique par PCR.

Les résultats de l'analyse génomique sont identifiés et analysés à partir du séquenceur génétique automatique et sont estimés en paire de base (pd). Le génotypage du tissu tumoral (allèles) est comparé à celui de la patiente (mère) et du conjoint (père), afin de mettre en évidence le type d'allèle parental présent dans le génome de la tumeur.

Après identification de l'origine androgénique de certains choriocarcinomes dont l'ADN n'était contaminé par l'ADN maternel, nous avons procédé aussi à l'analyse génomique du niveau de méthylation ou d'expression de deux gènes (H19, IGF2) soumis à l'empreinte parentale de 6 choriocarcinomes grâce à la technique du bisulfite et du pyroséquençage.

L'analyse cytogénétique par l'hybridation génomique comparative concerné 8 choriocarcinomes post-môlaires. Elle a pour but de rechercher les déséquilibres génétiques gains et pertes de matériel génétique des choriocarcinomes. La méthode est fondée sur l'utilisation de l'ADN génomique à tester isolé à partir de cellules tumorales, mélangé en proportions équivalentes avec l'ADN témoin normal, puis hybridés in situ sur des chromosomes métaphasiques normaux, ou par l'aide de micropuces. L'ADN tumoral et témoin sont respectivement marqués par des fluorochromes verts et rouges. Les différentes étapes ont été utilisées durant cette analyse. Il s'agit de :

- la préparation des chromosomes métaphasiques normaux,
- l'extraction et purification des ADN normaux et tumoraux,
- la quantification et contrôle de qualité des ADNs,
- la préparation des sondes,
- l'hybridation sur chromosomes métaphasiques normaux (mélange des sondes, dénaturation des chromosomes métaphasiques, hybridation),
- révélation des sondes,
- estimation de la balance rouge/ vert (perte, équilibre ou gain).
- analyse informatique des gains et pertes du matériel génétique.

3.2.2.8.1. Prélèvements de la tumeur et traitement de la tumeur

La pièce d'hystérectomie a été immédiatement ouverte après l'intervention chirurgicale à la recherche d'une tumeur post-môlaire.

Une fois que la tumeur est localisée, deux à trois biopsies de 0,5 à 2 cm ont été effectuées et lavées au PBS 1X pour enlever le sang, puis conservées dans

des tubes plastiques de 15 cm³ remplis d'une solution d'alcool 70 %. Ces tubes étaient ensuite fermées et identifiées (nom et prénom, date d'intervention, délai entre l'opération et la conservation), transportés et stockés à la température ambiante. Un lavage des prélèvements au sérum physiologique a été réalisé, suivi, de la confection de micro dissections inférieures à 5 micromètres confirmation histologique de la TTG après coloration standard à l'hématoxyline-éosine, de l'extraction de l'ADN et traitement au bisulfite, séquençage primaire, pyroséquençage.

3.2.2.8.2. Protocole de traitement des prélèvements sanguins [81]

A la suite des prélèvements sanguins effectués chez les patientes et ou chez leurs conjoints, le principe est de séparer les cellules blanches des hématies par décantation au sein d'une solution de plasmagel et de les conserver dans de l'alcool pour le stockage et le transport.

Des prélèvements sanguins ont été effectués chez les patientes opérées, et si possible chez leurs conjoints, en raison de 10 cm³ recueillis dans tube héparines. Ce tube était retourné plusieurs fois pour bien mélanger le sang et l'héparine. Le contenu du tube était transféré dans un tube à centrifugation où 0,5 ml de plasmagel par 2ml de sang ont été ajoutés, soit 2,5 ml pour 10 ml de sang prélevés.

Nous avons procédé au mélange du tube par retournement à plusieurs reprises, puis à la décantation pendant 50 minutes dans un réfrigérateur. La récupération du surnageant jusqu'à la limite avec le culot rouge en évitant de prendre des globules rouges a été effectuée, puis transféré dans un tube 15 ml et complété par du PBS 1 X. Le tube est centrifugé pendant 15 minutes à 1500 tours / minutes. Après centrifugation, nous avons procédé aux étapes suivantes :

- récupération du surnageant en ne conservant que le culot de cellules blanches,

- remplissage tout le tube avec de l'alcool 70% et fermeture hermétique du tube,
- identification (nom, prénom, date de prélèvement),
- stockage et transport à la température ambiante,
- lavage au sérum physiologique,
- extraction et traitement de l'ADN au bisulfite, suivis de l'analyse génomique par pyroséquençage.

3.2.2.8.3. Analyse de génomique de l'ADN tumoral et parental

- Identification de la carte génomique maternelle, paternelle et tumorale, par génotypage au microsatellite, par hybridation génomique comparative (HGC), par l'étude du niveau de méthylation des gènes soumis à empreinte,
- Amplification par PCR de l'ADN extrait des prélèvements et identification par polymorphisme aux microsatellites afin de déterminer l'origine génétique des TTG.
- Détection et analyse des résultats de l'amplification génique sur séquenceur automatique sous forme de tracé.
- Etude du niveau de l'expression de gènes soumis à empreinte H19 et IGF2 soumis des choriocarcinomes androgéniques
- Hybridation génomique comparative pour identifier les anomalies génétiques des choriocarcinomes à type de gains et ou de pertes de matériel génétique.

3.2.2.9. Exploitation des données

Les données des fiches signalétiques sont collectées et saisies dans une base de données Excel puis analysées à Epi info 6. Cette analyse nous a permis d'obtenir les fréquences et les moyennes des variables étudiées. Elle nous a permis aussi de déterminer la relation entre l'hystérectomie et les facteurs épidémiologiques et cliniques d'une part et d'autre part entre les tumeurs

trophoblastiques gestationnelles et facteurs épidémiologiques et cliniques. La relation est statistiquement significative si le p-value de Fischer est $< 0,05$ et une association positive si le risque relatif est supérieur à 1.

Les figures et tableaux des résultats sont élaborés dans Excel, tandis que les interprétations et commentaires de nos résultats ont été saisis au logiciel Word.

4. RESULTATS

4.1. Résultats Descriptifs

4.1.1. Aspects épidémiologiques

4.1.1.1. Fréquence

Durant la période d'étude, allant du mois de juillet 2004 à décembre 2006, 58 femmes ont subi une hystérectomie sur 290 patientes suivies pour avortement molaire. La fréquence de l'hystérectomie était de 20 % des avortements molaire, soit une hystérectomie pour 5 avortements molaire. Trente huit femmes (38) soit 65,5 % ont été opérées à l'hôpital Le DANTEC durant les années 2004 et 2005 et vingt (20) femmes, soit 34,5 % au centre de santé Roi Baudouin de Guédiawaye en 2006. Parmi ces 58 cas, 29 patientes avaient subi une hystérectomie encadrée et l'autre moitié avait eu une hystérectomie préventive.

4.1.1.2. Age maternel

Tableau VI : Répartition des patientes ayant subi une hystérectomie selon l'âge

Tranche d'âge en année	Nombre	Pourcentage
≤ 20 ans	3	5,2
21- 29 ans	7	12
30 – 39 ans	19	32,8
≥ 40 ans	29	50
Total	58	100

L'âge moyen global des patientes ayant subi l'hystérectomie était de 38 ans avec des extrêmes de 19 et 55 ans. Les patientes âgées de 40 ans et plus représentaient 50 % des cas (n=29 cas) et de 20 ans et moins 5,2 % des cas (n=3 cas).

Quant à l'âge moyen des femmes ayant subi une hystérectomie encadrée, il était de 35 ans avec des extrêmes de 19 et 55 ans. La majorité des patientes (n=23 ; 79,3 %) concernées par l'hystérectomie à visée curatrice étaient âgées de moins de 40 ans.

Pour les femmes ayant subi une hystérectomie préventive, l'âge moyen était de 41 ans avec des extrêmes de 31 et 54 ans. L'hystérectomie préventive était plus fréquemment réalisée chez les femmes âgées de 40 ans et plus (n=23 cas ; 79,3 %) et 6 femmes (20,7 %) étaient âgées de moins de 40 ans.

L'âge paternel n'a été recueilli que chez 10 personnes raison pour laquelle, il n'a pas été pris en compte dans l'analyse de nos résultats.

4.1.1.3. *Ethnie*

Près de la moitié de l'effectif de nos patientes soit 48,3 % (n=28 cas) était d'ethnie Ouolof. Les sérères représentaient 27,6 % (16 cas). Les autres ethnies représentaient 24,1 % des cas (n=14).

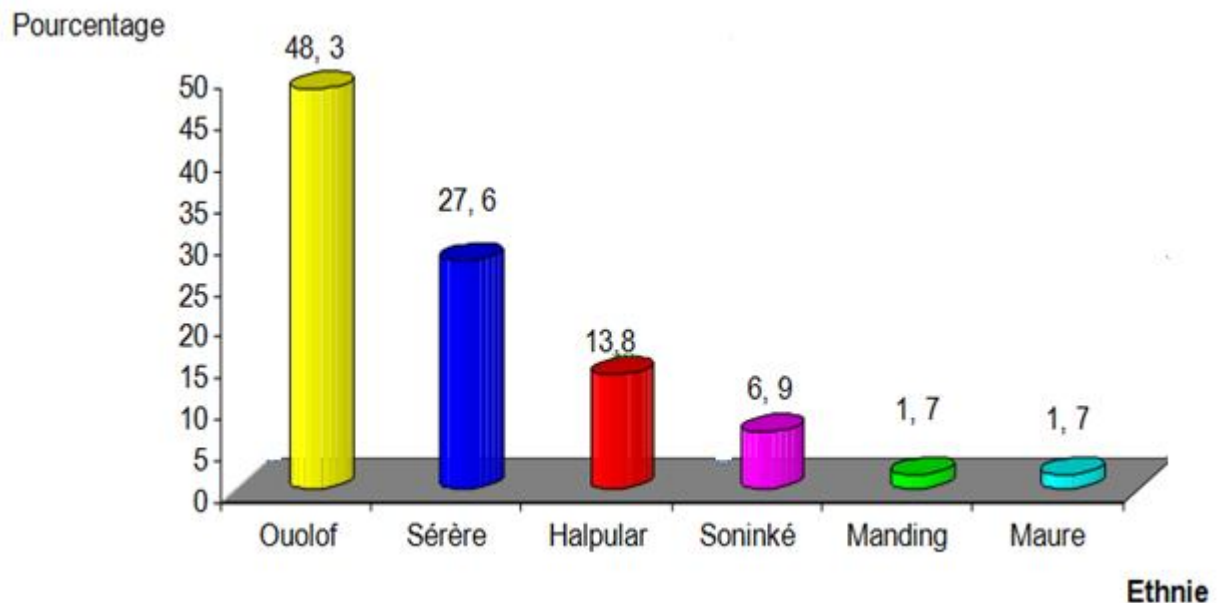


Figure 21 : Répartition des patientes selon l'ethnie

4.1.1.4. Origine géographique

La majorité de nos patientes 82,7 % (n= 48) vivaient hors de la région de Dakar, dont 62,1 % des cas (n= 36) dans la zone Centrale regroupant les régions de Diourbel, Fatick, Kaolack, Louga, Thiès et correspondant au bassin arachidier. Six patientes, soit 10,3 % vivaient dans la zone Nord (région de Matam, et Saint Louis) et 8,6 %(5 cas) dans la zone Est (Kaye, Tambacounda) et 1,7 % dans la zone Sud (Ziguinchor, Kolda). Dix femmes, soit 17,7 % résidaient dans la zone Ouest (région de Dakar).

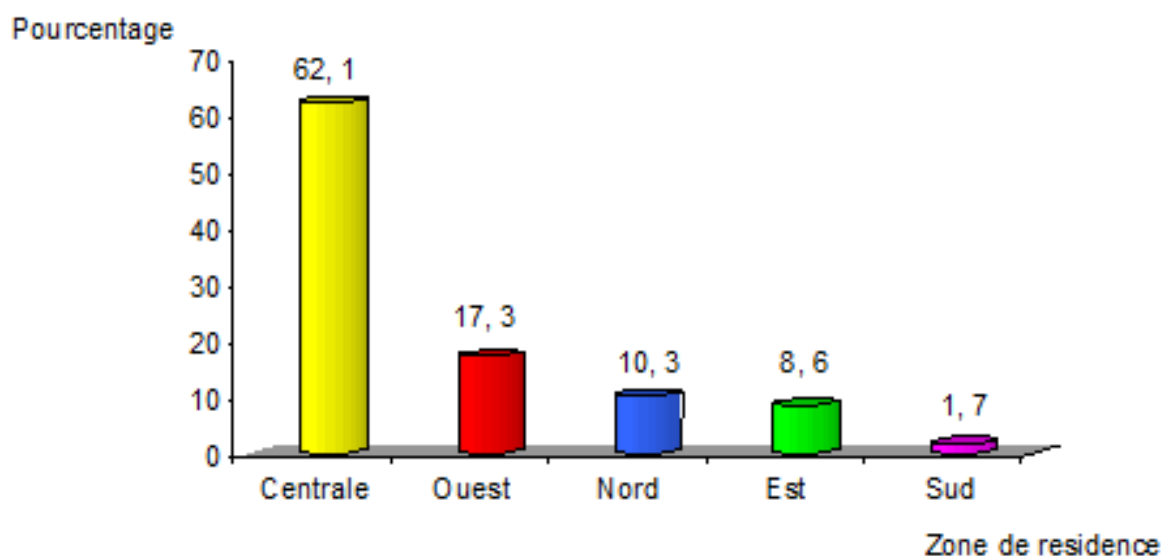


Figure 22 : Répartition des patientes selon la zone de résidence

4.1.1.5. Situation matrimoniale

Toutes les patientes étaient mariées dont 46,6 % dans un régime monogame et 53,4 % dans un régime polygame.

La consanguinité a été retrouvée chez 55,2 % des cas (32 cas), dont 34,5 % (20 cas) de 2^{ème} degré, 20,7 % (12 cas) de 1^{ère} degré et 3,4 % (2 cas) de 3^{ème} degré.

4.1.1.6. Profession et niveau socio-économique

Cinquante patientes, soit 86,2% étaient des ménagères. Elles étaient issues des familles avec un faible niveau socio-économique. Seulement 13,8 % (8 cas) avaient un revenu moyen et menaient une activité commerciale. Quatre-vingt pourcent (80 %) des époux n'avaient pas d'emploi.

4.1.2. Antécédents obstétricaux

4.1.2.1. Gestité

Tableau VII: Répartition des patientes en fonctions de la gestité

Gestité	Nombre	Pourcentage
1	1	1,7
2-3	8	13,8
4-5	6	10,4
≥ 6	43	74,1
Total	58	100

La gestité moyenne était de 8 avec des extrêmes de 1 et de 16 grossesses. Les paucigestes représentaient 13,8 % (8 cas) et les multigestes représentaient 84,5 % (49 cas), dont 74,1 % (43 cas) étaient des grandes multigestes.

4.1.2.2. Parité

Tableau VIII: Répartition des patientes selon la parité

Parité	Nombre	Pourcentage
0	1	1,7
1	5	8,6
2-3	5	8,6
4-5	9	15,5
≥ 6	38	65,5
Total	58	100

La parité moyenne était d'environ de 6 avec des extrêmes de 0 et 13 accouchements. Les grandes multipares représentaient 65,5 % des cas (n= 38).

4.1.2.3. Enfants vivants

Le nombre moyen d'enfants vivants chez nos patientes était de 5 avec des extrêmes de 0 et 11 enfants. Quarante trois femmes soit 74,1 % avaient plus de trois enfants vivants, dont 53,4 % (n= 31) avaient plus de 6 enfants vivants. Celles qui avaient un à 3 enfants vivants représentaient 26,5 % (n= 15).

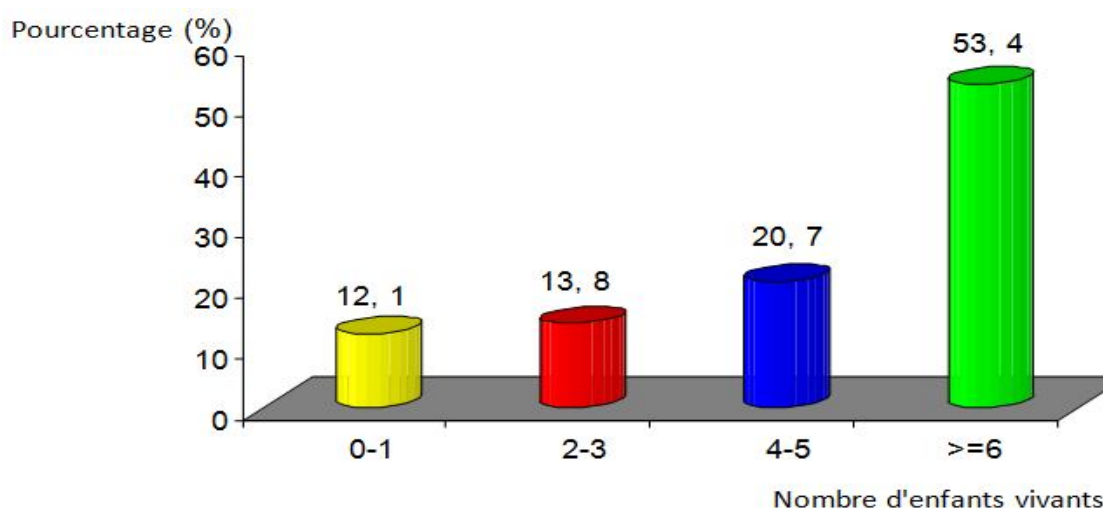


Figure 23 : Répartition des patientes selon le nombre d'enfants vivants

4.1.2.4. Avortements antérieurs

La notion d'avortement antérieur n'a été retrouvée que chez 22 patientes, soit 37,9 % des cas dont un cas d'avortement molaire à répétition.

La prise de contraception antérieure aux œstroprogestatifs a été retrouvée chez 12 patientes, soit 20,7 % des cas.

4.1.3. Aspects cliniques de la grossesse molaire concernée par l'hystérectomie

4.1.3.1. Age gestationnel

Trente neuf patientes, soit 67,2 % des cas, présentaient une aménorrhée de 3 à 4 mois, 19 %, (11cas) entre 1 à 3 mois et 13,8 % (8 cas) entre 5-6 mois d'aménorrhée. La durée moyenne de l'aménorrhée était de 3,5 mois avec extrêmes de 1 et 6 mois.

4.1.3.2. Circonstances de découverte

Cinquante cinq (55) patientes, soit 94,8 %, présentaient des grossesses en cours d'avortement avec métrorragies. Seul 3 cas, soit 5,2 %, avaient des grossesses molaïres découvertes à l'échographie pelvienne.

4.1.3.3. Prise en charge

a. Modalités de l'évacuation utérine

L'évacuation utérine était faite par aspiration manuelle intra-utérine dans 75, 9 % des cas (44 cas), et par aspiration électrique dans 20,7 %. La toilette secondaire de Bret a été effectuée chez 57 patientes sur les 58 cas, soit 98,3 %.

b. Examen anatomo-pathologique des produits de conception

Le produit évacué était mixte dans 88 % des cas (n= 51), associant microvésicules et macrovésicules. La quantité évacuée était inférieure à 500 cm³ dans 58,6 % cas, mesurait entre 500 à 1000 cm³ dans 29,2 % des cas (n= 17). Elle était supérieure à 1000 cm³, dans 12,2 % des cas (7cas).

L'aspect histologique était dans 89,7 % cas (n= 52), une môle hydatiforme complète et une môle partielle dans 10, 3 % des cas (n= 6).

4.1.4. Données de la surveillance post-molaire

Toutes les patientes ont bénéficié d'une surveillance clinique, biologique et échographique. Il faut noter que la radiographie du crâne n'a été effectuée que chez 34 patientes, soit 58,6 % des cas.

4.1.4.1. Résultats de l'examen clinique

Tableau IX : Répartition des patientes selon les signes cliniques

Aspects cliniques	Nombre	Pourcentage
Hémorragies génitales		
+ algies pelviennes	47	81
+ signes pulmonaires	4	6,9
+ signes neurologiques	2	3,5
Normal	5	8,6
Total	58	100

Au cours de la surveillance post-môlaire, nous avons noté la survenue d'une hémorragie génitale chez 91,4 % des cas (n= 53). Ces métrorragies étaient associées à :

- des douleurs pelviennes dans 81 % des cas (n=47),
- un utérus augmenté de volume dans 82,8 % (n=48) des cas,
- des signes d'atteinte pleuro-pulmonaire à type de toux, dyspnée, hémoptysie dans 6,9 % cas (n= 4),
- des signes d'atteinte neurologique (céphalées, hémiparésies) chez 2 patientes, soit 3,4 %.

Nous n'avons pas noté une organomégalie à l'examen abdominal.

4.1.4.2. Résultats des examens biologiques

4.1.4.2.1. Dosage des β h CG plasmatiques

Tableau X : Répartition des patientes selon le taux β h CG plasmatique à J 45 post-môlaire

Taux des β hCG plasmatiques mUI/ml	Nombre	Pourcentage
[0 -5[5	8,6
[5- 1000 [22	37,9
[1000- 10.000 [7	12,1
[10'000- 100.000 [21	36,2
>100.0000	3	5,2
Total	58	100

Le taux des β hCG plasmatiques mesuré au 45^{ème} jour était négatif dans 8,6 % des cas (n=5). Il était anormalement élevé dans 91,4 % (n = 53), dont une augmentation chez 41,4 % des cas (n=24), une stagnation entre 1000 et 10.000 mUI/ml chez 12,1 % cas, une baisse sans négativation chez 37,9% (n=22) patientes, mais supérieure à 5mUI/ml. La moyenne était de 22 430,9 mUI/ml avec des extrêmes de 0,05 et 173400 mUI/ml.

Cinquante quatre patientes, soit 91,4 % étaient anémiées, dont 13 ,8 % (n = 8) d'anémie sévère avec taux d'hémoglobine inférieur à 7 g / l.

Les fonctions hépatiques et rénales étaient normales chez toutes les patientes.

4.1.4.2.2. Groupage sanguin- rhésus

Le groupage sanguin effectué chez toutes les patientes avait révélé une prédominance du groupe O Rhésus positif avec trente cas soit 51,7 % (n = 30), suivi du groupe B+ ; 24,2 % des cas. Le groupe A représentait 17,2 % des cas (n = 10) et le groupe AB 6,9 % des cas.

4.1.4.3. Résultats de l'échographie abdomino-pelvienne

L'échographie abdomino-pelvienne était réalisée chez toutes les patientes. Elle avait évoquée un utérus augmentait volume dans 79,3 % (n=46) avec processus tumoral intra-utérin suspect dans 63,8 % (n=37) des cas, endocavitaire infiltrant le myomètre et la séreuse à limites irrégulière et d'aspect hétérogène dans 43,1% (n=25). Dix cas étaient d'aspect nodulaire, homogène à limites régulières, de siège myométriale, faisant sailli dans la cavité utérine. Dans 93,1% des cas (n=54), l'échographie avait retrouvé des kystes ovariens fonctionnels. L'échographie abdominale était normale chez toutes les patientes. Aucune métastase abdominale n'a été révélée à l'échographie.

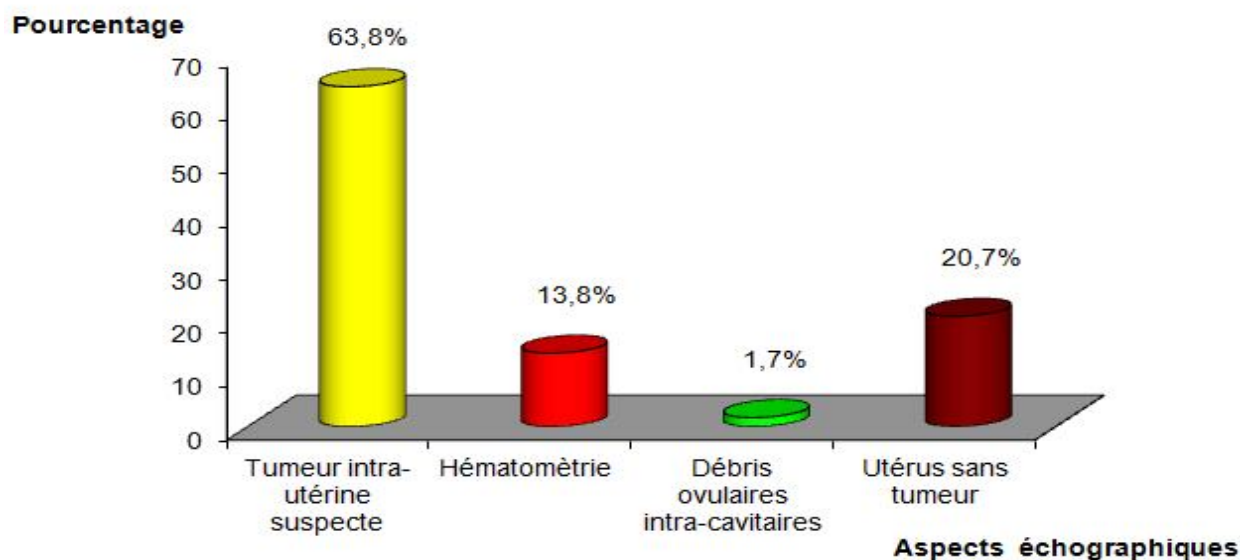


Figure 24 : Répartition des patientes selon les résultats de l'échographie abdomino-pelvienne

4.1.4.4. Résultats de la radiologie

La radiographie du thorax et du crâne était réalisée chez 37 patientes (63,8 %). Elle avait suspectée quatre cas de métastases pulmonaires, soit 6,8 % et 2 métastases cérébrales soit 3,4%, confirmée au scanner cérébral.

4.1.4.5. Aspects pronostiques

a. Score pronostique utilisé à Dakar

Toutes nos patientes avaient un score pronostique supérieur à 15. Le score pronostique moyen était de 17,4 avec des extrêmes de 16 et 22. Donc toutes les malades étaient dans la zone d'hystérectomie selon le score pronostique de Dakar.

b. Délai entre la fin de la grossesse molaire et l'hystérectomie

Tableau XI : Répartition des patientes selon le délai entre la fin de la grossesse molaire et l'hystérectomie

Délai entre la fin de la grossesse molaire et l'hystérectomie	Nombre	Pourcentage
1-2 mois	19	32,8
3-4 mois	27	46,5
5-6 mois	4	6,9
≥ 7 mois	8	13,8
Total	58	100

Quarante et six (46) patientes, soit 79,3 % ont été opérées entre un(1) et quatre(4) mois après l'avortement molaire et neuf patientes soit 12 % après six mois. Le délai moyen entre la fin de la grossesse molaire et l'hystérectomie était de quatre(4) mois avec des extrêmes de 1 et 20 mois.

4.1.5. Aspects thérapeutiques

4.1.5.1. Chimio prophylaxie

La chimio prophylaxie au méthotrexate était réalisée antérieurement chez 7 patientes paucipares avec moins de 3 enfants vivants dans 6 cas (85,8 %). Ces patientes n'étaient pas assidues à leur rendez-vous pour la chimio prophylaxie. Elles ont développé par la suite une TTG métastatique.

4.1.5.2. Chirurgie

L'hystérectomie totale associée à l'annexectomie bilatérale était réalisée chez toutes les patientes, dont 29 cas d'hystérectomies préventives, soit 50 % de cas et 29 cas d'hystérectomies encadrées, soit 50 %. Parmi les hystérectomies encadrées (n=29), la monochimiothérapie au méthotrexate était effectuée chez 89,7 % des cas (n=26) et la bichimiothérapie à l'endoxan et méthotrexate chez 10,3 % des cas (n=3). Nous n'avons effectué aucune chirurgie des métastases dans notre série.

4.1.5.3. Chimiothérapie après l'hystérectomie

Une chimiothérapie adjuvante postopératoire était effectuée chez 38 patientes sur les 58 cas, soit 65,5 % des cas, dont 8 cas par bichimiothérapie l'endoxan et méthotrexate et 30 cas par monochimiothérapie méthotrexate. Le nombre de cure moyen était 6 avec des extrêmes de 3 et 8 cures.

4.1.5.4. Radiothérapie

La radiothérapie n'a pas été utilisée dans la prise en charge de nos patientes.

4.1.5.5. Autres traitements

Toutes les patientes avaient bénéficié d'un traitement antianémique, dont 17,3 % des cas (n = 10) ont bénéficié d'une transfusion sanguine pour anémie sévère. Le traitement à l'acide folinique était institué chez les 38 patientes ayant subi une chimiothérapie postopératoire.

4.1.6. Aspects évolutifs

4.1.6.1. Suites opératoires immédiates

A la suite de l'hystérectomie, 46 cas (79,3 %) avaient des suites opératoires simples. Douze cas, soit 20,7 % présentaient des complications dans les suites opératoires ; à type d'anémie sévère 10 cas (17,3 %), de suppurations pariétales avec lâchage des sutures 2 cas (3,4 %).

4.1.6.2. Devenir des patientes à moyen et long terme

Le devenir des patientes était marqué par une évolution favorable dans 82,8% des cas (n= 48). Par contre, nous avons enregistré 8 décès, soit 13,8 % des cas et 2 patientes perdues de vue sans résultats de l'histologie, soit 3,4 %. Il s'agit d'un cas d'hystérectomie préventive et 1 cas d'hystérectomie encadrée ayant reçu 4 cures de bichimiothérapie à l'endoxan et au méthotrexate perdu de vue après négativation.

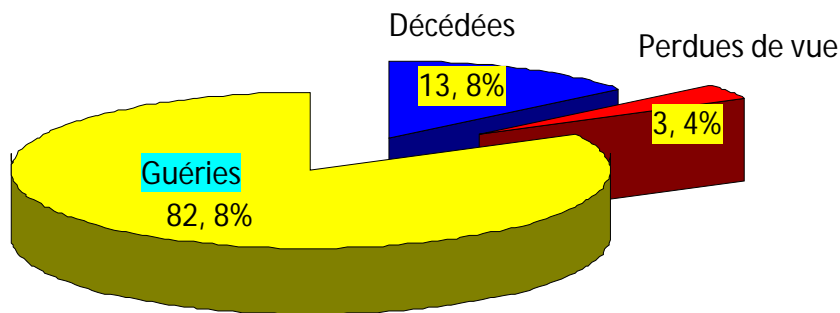


Figure 25: Répartition selon le devenir des patientes dans le moyen et long terme

a. Létalité

Au cours de la période d'étude, nous avons enregistré 8 décès parmi les 58 femmes opérées, soit 13,8 % des hystérectomies, 30 % (8/26) des TTG histologiquement confirmée et 2,8 % (8/290) des femmes suivies pour avortement molaire durant la même période.

b. Causes de décès.

Parmi les huit décès, les causes étaient en rapport avec des métastases pulmonaires 62,5 % (n = 5), avec des métastases cérébrales 25 % (n= 2) et avec une hémorragie massive de métastases vaginales 12,5 % des cas (n= 1). Les femmes décédées pour métastases étaient âgées en moyenne de 25 ans avec des extrêmes de 19 et 39 ans. Sept femmes sur les 8 soit 87,5 %, étaient âgées de moins de 30 ans.

Leur gestité et parité moyenne étaient respectivement de trois(3) gestes et d'une (1) pare avec des extrêmes de 3 et 7 gestes et 0 -3 pares. Elles vivaient dans 87,5 % (7 cas) hors de Dakar et elles étaient d'un bas niveau socio-économique dans 100 %. Le taux moyen de bêta hCG chez ces femmes étaient de 42 601,4 mUI/ l avec des extrêmes de 10 836 et 170 000 mUI/ l. Le délai moyen entre la fin de la grossesse molaire et l'hystérectomie était de 10 mois environ chez ces patientes avec des extrêmes de 5 et 19 mois.

Sept parmi les cas de décès avaient préalablement reçu une chimioprophylaxie au méthotrexate. Elles ne respectaient leur rendez-vous et elles sont revenues avec des métastases. Il s'agissait d'un cas de métastases pulmonaires, de deux cas de métastases cérébrales.

Le délai moyen entre la date de l'avortement molaire et le décès était de 13 mois avec des extrêmes de 6 et 26 mois.

4.1.7. Classification pronostique

Tableau XII : Répartition des tumeurs trophoblastiques post-môlares (n= 26) en fonction des stades anatomiques de la FIGO et du taux de létalité

Classification selon les stades anatomiques de la FIGO			et létalité de TTG	
Stades de FIGO	Nombre TTG	Pourcentage (%)	Nombre décès	Pourcentage
stade I	18	69,2	0	0
stade II	1	3,9	1	100
stade III	5	19,2	5	100
stade IV	2	7,7	2	100
Total	26	100 %	8	30,8 %

A la suite de l'étude histologique de la pièce d'hystérectomie, sur un effectif de 26 tumeurs post-môlares, 18 cas (69,2 %) étaient classées stade I de la FIGO, 1 cas (3,9 %) stade II, 5 cas soit 19,2 % stade III et 2 cas (7,7 %) Stade IV.

Selon le score pronostique de la FIGO, 18 TTG parmi les 26 confirmées histologiquement, soit 69,2 % des cas étaient classées dans la zone à bas risque, avec 100 % de rémission complète. Huit tumeurs trophoblastiques (30,8 %) étaient dans la zone des tumeurs à haut risque métastatique avec une mortalité de 100 %.

Nous avons observé un taux de mortalité de 2,8 % (8 décès parmi 290 mûles) par rapport aux grossesses mûlières suivies pendant la même période, 13,8 % (8 décès pour 58 cas d'hystérectomies) par rapport aux hystérectomies post-mûlières. La létalité spécifique pour les tumeurs trophoblastiques histologiquement confirmées était de 30,8 % (8 décès pour 26 TTG). Il s'agissait des choriocarcinomes métastatiques à haut risque prise en charge de façon tardive.

4.1.8. Aspects anatomo-pathologiques des pièces d'hystérectomie.

4.1.8.1. Aspects macroscopiques

Trente huit (38) pièces opératoires, soit 65,5 % des cas, présentaient une tumeur intra-utérine suspecte, infiltrant le myomètre à la coupe avec une nécrose et hémorragie. Dans 34,5% (n=20), la pièce d'hystérectomie ne présentait aucune tumeur intra-utérine à l'examen macroscopique. Les kystes fonctionnels ovariens bilatéraux étaient présents dans 93, 1% des cas (n = 54).

Parmi les 38 pièces d'hystérectomies où il existait une tumeur intra-utérine suspecte, nous avons différents cas de figures :

- vingt(20) pièces opératoires présentaient une tumeur nécrotique-hémorragique, infiltrant la paroi utérine à la coupe ;
- sept (7) cas avaient un aspect bourgeonnant, hémorragique, enchâssé dans la paroi utérine avec parfois des vésicules mûlières évoquant probablement une mûle invasive ;
- dix (10) cas avec une forme nodulaire à surface irrégulière, bourgeonnante, friable, hémorragique exulcérée d'aspects villeux ;

- un seul cas présentait une volumineuse tumeur nécrosée occupant toute la cavité utérine avec perforation de la séreuse ;
- l'atteinte de la séreuse utérine a été constatée sur 7 pièces d'hystérectomies.

4.1.8.2. Aspects microscopiques

L'étude histologique n'a été réalisée que sur 56 pièces d'hystérectomie.

- sur 17 pièces d'hystérectomies, l'examen histologique a révélé la présence au sein du myomètre, des espaces lacunaires bordés de syncytiotrophoblastes, plus en dehors de cytotrophoblastes et de cellules intermédiaires. Ces éléments cellulaires comportaient des anomalies cytonucléaires marquées, associées à des figures mitotiques atypiques et types fréquentes. L'envahissement des vaisseaux sanguins utérins est important. Il a été associé à une hémorragie et à une nécrose importante. Une perforation de la séreuse a été notée chez 7 pièces d'hystérectomie évoquant une tumeur métastatique. Il n'a pas été noté une présence de villosité chorale. Ces lésions évoquent un choriocarcinome gestationnel.
- sur 9 pièces d'hystérectomies la présence de villosités molaires au sein du myomètre et dans la lumière de volumineux vaisseaux utérins dilatés, au contact direct de l'endothélium vasculaire avec parfois des hémorragies par endroit a été notée, évoquant ainsi, la présence d'une môle invasive.
- sur 9 cas, il a été noté une prolifération bénigne focale de cellules du trophoblaste intermédiaire à cytoplasme éosinophile et à noyaux irréguliers, pénétrant profondément l'endomètre et le myomètre de façon isolée ou parfois groupés en amas. Cette prolifération avec la prédominance de cellules trophoblastiques mononucléées et la persistance de nombreuses cellules trophoblastiques géantes était associée à de nombreuses cellules inflammatoires et des villosités chorales dystrophiques et à des vaisseaux sanguins utéroplacentaires. Il n'a pas été noté de nécrose, ni d'envahissement vasculaire, ni d'activité mitotique intense. Cette lésion évoque une hyperplasie

trophoblastique biphasique du site placentaire ou endométrite syncytiale suivant un avortement molaire.

- sur 5 cas, l'examen microscopique a révélé la présence du tissu et de glandes endométriaux au sein de myomètre utérin hyperplasique et hypertrophique évoquant une adénomyose utérine.
- sur 5 pièces d'hystérectomies, il a été noté une prolifération de cellules fusiformes agencées en faisceaux à développement endocavitaire et intramurales. Leurs noyaux sont allongés, sans atypies nucléaires, sans figures mitotiques et leur cytoplasme est éosinophile. Il existe une fibrose entre les cellules fusiformes. Cette lésion évoque un léiomyome utérin.
- les 11 cas restants ne présentaient aucune lésion microscopique anormale évoquant ainsi, des utérus histologiquement à la limite du normal.

Tableau XIII : Répartition des patientes selon les résultats histologiques des pièces d'hystérectomie

Aspects microscopiques	Nombre	Pourcentage (%)
Choriocarcinome	17	30,4
Môle invasive	9	16,1
Endométrite syncytiale	9	16,1
Endométriose et adénomyose intra murale	5	8,9
Léiomyome utérine	5	8,9
Utérus à limite du normal (subnormal)	11	19,6
Total	56	100

Cinquante six (56) pièces d'hystérectomies sur 58 soit 96,6 % ont bénéficié d'une étude histopathologique. Les résultats se répartissaient ainsi : les tumeurs trophoblastiques gestationnelles représentaient 46,5 % parmi lesquelles il y avait 17 des choriocarcinomes et 9 môles invasives post-môlaires.

Nous n'avons pas retrouvé dans notre série des cas de tumeur épithélioïde, ni de tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire.

Les lésions trophoblastiques bénignes à type d'endométrite syncytiale représentaient 16,1 % des cas. Les tumeurs bénignes non trophoblastiques (adénomyose, léiomyomes utérins) représentaient 17,8 % des cas (n= 10 cas). Les pièces d'hystérectomies étaient subnormales dans 19,6 % (n=11 cas).

Les caractéristiques épidémiocliniques, modalités thérapeutiques et évolutives des tumeurs trophoblastiques gestationnelles sont notés dans le tableau XIV.

4.1.9. Aspects épidémio-cliniques, histologiques, pronostiques, thérapeutiques et évolutifs des tumeurs trophoblastiques confirmées à l'histologie.

Tableau XIV : Répartition des tumeurs trophoblastiques gestationnelles selon les caractéristiques épidémio-cliniques, histologiques, pronostiques, thérapeutiques et évolutifs

Caractéristiques des tumeurs trophoblastiques gestationnelles		Nombre (n=26)	Pourcentage (%)
Origine géographique ou zone de résidence			
	Centrale	15	57,7
	Ouest	6	23,1
	Nord	2	7,7
	Est	2	7,7
	Sud	1	3,8
Ethnie			
	Ouolof	14	53,9
	Sérère	7	26,9
	Halpular	2	7,7
	Soninké	2	7,7
	Maure	1	3,8
	Manding	0	0
Tranche d'âge			
	≤20 ans	2	7,7
	21 - 29 ans	6	23,1
	30 - 39 ans	9	34,6
	≥40 ans	9	34,6
Niveau socio-économique			
	Faible	25	96,2
	Moyen	1	3,8
Gestité			
	1	1	3,8
	2 - 3	7	26,9
	4 - 5	0	0
	≥6	18	69,2
Parité			
	0	1	3,8
	1	4	15,4
	2 - 3	4	15,4
	4 - 5	1	3,8
	≥ 6	16	61,6
Nombre d'enfants vivants			
	0 - 1	6	23,1
	2 - 3	4	15,4
	4 - 5	3	11,5
	≥ 6	13	50
Age gestationnel en mois d'aménorrhée			
	1-2	5	19,2
	3 - 4	16	61,6
	5 -6	5	19,2

Aspects histologiques de la grossesse molaire en cause		
Môles hydatiformes complètes	23	88,5
Môles hydatiforme partielles	3	11,5
Signes cliniques		
Métrorragies	26	100
Douleurs pelviennes	26	100
Gros utérus d'allure tumorale	26	100
Signes de métastases	8	30,8
Aspects échographiques		
Images suspectes de TTG	24	92,3
Aspects normaux	2	7,7
Taux des β h CG mUI/ml		
[0 - 5[0	0
[5 - 1000[0	0
[1000 - 10 000[2	7,7
[10 000 - 100 000[21	80,8
$\geq 100\ 000$	3	11,5
Groupes sanguins ABO		
AA	4	15,4
AB	3	11,5
BB	5	19,2
OO	14	53,9
Aspects histologiques des tumeurs trophoblastiques		
Môles invasives	9	34,6
Choriocarcinomes	17	65,4
Intervalles en mois entre avortement et hystérectomie		
1 - 3	3	11,5
4 - 6	17	65,4
≥ 7	6	23,1
Classification selon les stades de la FIGO		
stade I	18	69,2
stade II	1	3,8
stades III	5	19,2
stade IV	2	7,8
Score pronostique de la FIGO		
bas risque (score 0 - 6)	18	69,2
haut risque (score ≥ 7)	8	30,8
Modalités thérapeutiques		
Hystérectomie encadrée	25	96,2
Hystérectomie préventive	1	3,8
Modalités évolutives		
Evolution favorable (guérison)	18	69,2
Evolution défavorable (décès)	8	30,8

A la suite de l'étude histologique des pièces d'hystérectomies, 26 tumeurs trophoblastiques gestationnelles ont été identifiées. Le profil épidémiologique était celui d'une femme :

- âgée en moyenne de 36 ans avec des extrêmes de 19 ans et 54 ans avec. Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles étaient plus fréquemment rencontrées dans la tranche d'âge de moins de 40 ans (65,4% cas) ;
- de bas niveau socio-économique dans 96,2 % (n=25), d'ethnie ouolof dans 53,8 % (n=14cas) et vivant dans la zone centrale correspondant au bassin arachidier dans 57,7 % des cas (n=15) ;
- d'une gestité moyenne de 7 avec des extrêmes de 2 et 16 et d'une parité moyenne de 6, avec des extrêmes de 0 et 13;
- ayant fait un avortement d'une môle hydatiforme complète dans 88,5 % (n=23) et une môle partielle dans 11,5 % (n=3) et dont l'utérus a été conservé au delà de 3 mois après l'avortement molaire dans 88,5% (n=23) ;
- de groupe sanguin O Rhésus positif dans 53,8 % (n=14) ;
- présentant, au cours de suivi post-molaire, dans 100 % des cas, des métrorragies, des douleurs pelviennes et une augmentation d'un volume utérin à l'examen clinique ;
- chez qui l'échographie pelvienne a révélé une image intra-utérine suspecte de TTG dans 92,3 % des cas (n=24) et le dosage des béta hCG plasmatique était en moyenne de 49 118 mUI/ml avec des extrêmes de 5 500 mUI/ml et 170 000 mUI/ml.

4.1.10. Aspects cytogénétiques des tumeurs trophoblastiques gestationnelles

4.1.10.1. Résultats de l'analyse cytogénétique par génotypage aux microsatellites.

L'analyse cytogénétique par génotypage aux microsatellites a été réalisée sur 17 choriocarcinomes soit (65,4%) des tumeurs trophoblastiques post-môlaires. Seize (16) cas ont eu un ADN informatif. Un cas d'échec a été noté du fait de la nécrose du tissu tumoral, rendant impossible l'extraction de l'ADN de bonne qualité pouvant servir à l'amplification génique et l'analyse cytogénétique. Parmi les seize tumeurs trophoblastiques gestationnelles, 7cas (43,8 %) étaient des choriocarcinomes d'origine androgénique monospermique portant que des allèles d'origine paternelle. Il s'agissait des choriocarcinomes (M131, M165, M170, M176, M181, M232, M235).

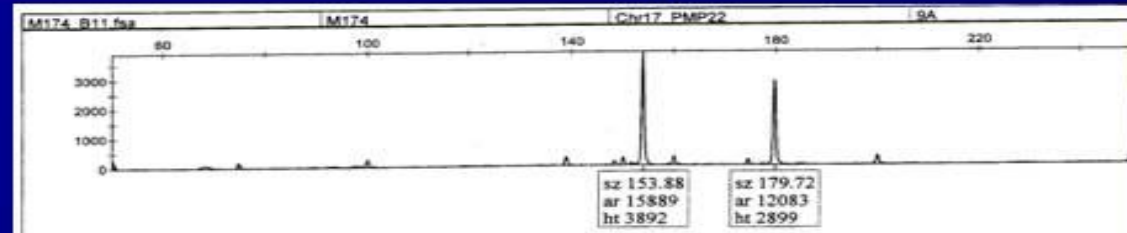
Dans 18,7 % des cas (n=3), il s'agissait de choriocarcinome hétérozygote d'origine biparentale ou dispermique avec allèle partagé (M168, M187, M221). Six (6) choriocarcinomes soit 37,5 % présentaient du tissu maternel majoritaire (M123, M124, M138, M222, M224, M230) comme des choriocarcinomes non-gestationnels, mêmes si ces tumeurs faisaient suite à une grossesse molaire complète.

Les résultats de l'analyse génomique par génotypage aux microsatellites du choriocarcinome M176 obtenus à partir d'un séquenceur automatique avec le microsatellite 9 A du chromosome 17p locus PMP22 a mis en évidence deux allèles maternels (M174) de 154-180 paires de bases (pb), deux allèles paternels(M175) 159-169pb et un seul de type paternel chez le choriocarcinome (M176) de 159pb. L'absence d'allèle maternel et la présence d'un seul allèle paternel chez cette tumeur M176 permet de conclure qu'il s'agit d'un choriocarcinome androgénique monospermique.

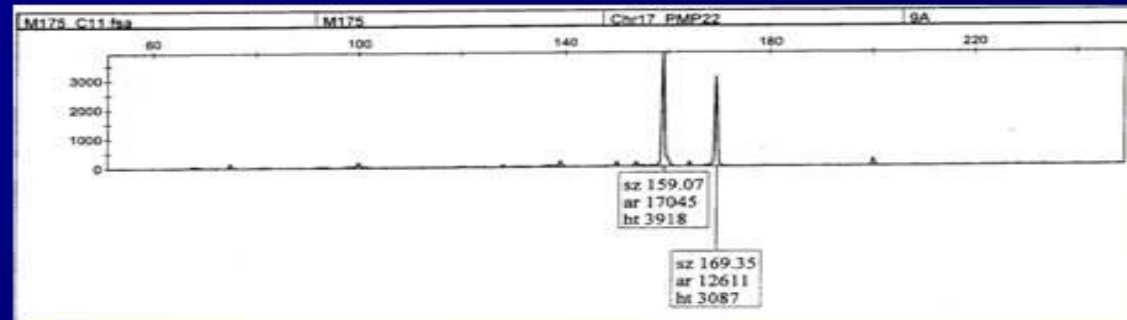
L'ensemble des résultats du génotypage aux microsatellites des 17 choriocarcinomes est mentionné sur le Tableau XV (page 130)

Génotypage Choriocarcinome M176

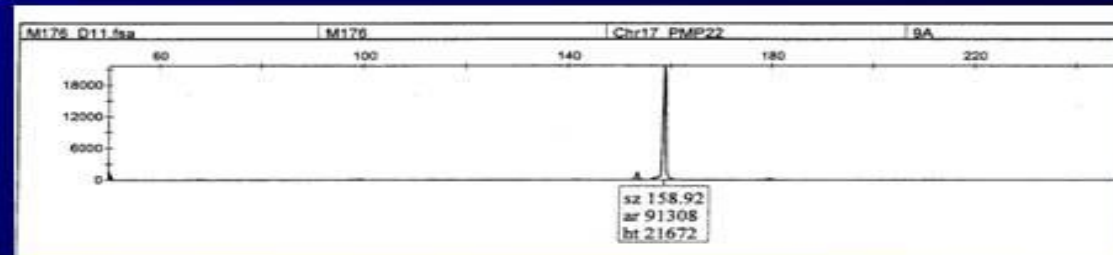
M174
Patiente



M175
Conjoint



M176
Tumeur



Androgénèse monospermique

Figure n° 26 : Résultats du génotypage obtenu à partir d'un séquenceur automatique du choriocarcinome M 176 avec le microsatellite 9 A du chromosome 17p locus PMP22.

Tableau XV : Résultats de l'analyse cytogénétique par génotypage aux microsatellites de 17 choriocarcinomes post-môlares.

Localisation chromosomique 17p12					6p22-23	12q24-1	14q32.1	12p1					Origine génétique du choriocarcinome	Grossesse Précedente
Nom du micro-satellite		4A	9a	9B	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6	SCA17	DRPLA	GF	WH		
N° Paris / Dakar	Type de chromosome													
M126/ 03A M 123/ 03T	mère choriocarcinome	118-122 118-122	147-168 147-168	102-117 102* -117	210-228 210 * 228	117-120 117- 120*	238 238*-(244)	121 echec	219-225 echec	123 echec	249-263 249- 263	124-130 124-130	Tissus maternels majoritaire	Môle partielle
M 127/ 04A M 124/ 04T	mère choriocarcinome	118-126 118-126	164-169 163 * 168	90-105 90-105	219-222 219*-222- (231)	117 117	244-250 244 * 250	121-124 121* 124	219-225 219 * 225	129 129	266-278 (252) -266-278	133-157 (121)-133-157*	Tissu maternel majoritaires	Môle complète
M130/ 06A M131/ 06T	mère choriocarcinome	116-130 126	163-189 159	102-120 109									Choriocarcinome Andromono spermique	Môle complète
M136/ 09A M138/ 09T	mère choriocarcinome	116-118 116-118	159-164 159-164	113 113									Tissus maternels majoritaires	Môle complète
M163/ 11A M164/ 11B M165/ 11T	mère père choriocarcinome	116 122-126 126	164 169 137-164 137	109-121 113-121 121									Choriocarcinome andromono spermique	Môle complète
M167/ 13A M168/ 13T	mère choriocarcinome	118-122 118-122-126 126= 1/2	164 164-164-174 174=1/2	90-101 89-101-109 109= ½									Choriocarcinome hétérozygote depuis 3 n (trois allèles) maternel-maternel-paternel)	Môle complète
M169/ 14A M170/ 14T	mère choriocarcinome	116-122 116	160-165 174	105-109 105									Choriocarcinome andro mono spermique	Môle complète
M174/ 18A M175/ 18B M176/ 18T	mère père choriocarcinome	122 116-126 126	154-180 159-169 159	90-105 102-109 102									Choriocarcinome andro mono spermique	Môle complète

M180/ 21A M181/ 21T	mère choriocarcinome	122 122	152-168 164	109-121 89									Choriocarcinome andromono- spermique	Môle complète
M185/ 25A M186/ 25B M187/ 25T	mère père Choriocarcinome	126 116-122 116-122-126	164 159 159-164	117 117-121 117*-121	219-222 219-225 219 * 225	117-120 117 117* ((120))	244-283 252 -280 244-252-28	121 121 121	213-228 219-225 (213)-219-225-228	123-129 126-129 123-126-129	237-261 237-261 237-261	115-137 115 115-137	Choriocarcinome hétérozygote (trois allèles) paternel-partenel- maternel	Môle partielle
M220/ 38T	choriocarcinome	echec	echec	Echec									Tissus nécrosés : extraction de l'ADN impossible	Môle complète
M221/ 40T	choriocarcinome	126-126-130	158-158-168	90-105-108									choriocarcinome depuis 3 n (trois allèles)	Môle partielle
M223/ 41B M222 /41T	père choriocarcinome	116-118 105-116	169-174 153-164-(174)	97-105 105-109									Tissus maternels très majoritaires	Môle complète
M225/ 43A M224/43T	mère choriocarcinome	116-122 116-122	159-179 159-179	101 101									Tissus maternels très majoritaires	Môle Complète
M229/ 47A M230 /47T	mère choriocarcinome	116-130 116-130	163-189 163*-189	101-120 101-120									Tissus maternels majoritaires	Môle complète
M231/ 48A M232/ 48T	mère choriocarcinome	122 122-126-*	158 158-163*	105-121 105-109*-121									Choroicarcinome andromonospermi que 60 % contaminé par ADN maternelle 40 %	Môle complète
M 233/ 49A M234/ 49B M235/ 49T	mère père choriocarcinome	118-126 115-126 126	158-169 169 169	105-121 109-117 109									Choriocarcinome andro mono spermique	Môle complète

4.1.10.2. Résultats de l'analyse cytogénétique du niveau de méthylation (d'expression) des gènes soumis à l'empreinte parentale de six choriocarcinomes

L'analyse du niveau de méthylation des gènes soumis à l'empreinte parentale, a été portée sur six (6) choriocarcinomes dont l'AND tumoral n'était pas contaminé par de l'ADN maternel. Il s'agissait des choriocarcinomes M131 (06T), M165 (11T), M170 (14 T), M176 (18 T), M181 (21T), M235(49T).

Deux gènes ont été testés ; il s'agissait de l'**IGF2** (insulin –like growth factor) d'expression paternelle exprimé quand ses **DMR** (differentially methylated regions) sont méthylées et de **H19** d'expression maternelle, exprimé quand ses DMR ne sont pas méthylées.

Tableau XVI : Résultats du niveau de méthylation des gènes soumis à l'empreinte parentale IGF2 et H19 au niveau de six choriocarcinomes androgéniques

Choriocarcinome numéro Paris / Dakar	Niveau de méthylation des gènes soumis à l'empreinte	
	IGF2 (expression paternelle)	H19 (expression maternelle)
CK M131 / 06 T	Hyperméthylé (surexprimé)	Hyperméthylé (non exprimé)
CK M165 / 11T	Hyperméthylé (surexprimé)	Hyperméthylé (non exprimé)
CK M170 / 14 T	Hyperméthylé (exprimé)	Hyperméthylé (non exprimé)
CK M176 /18 T	Hyperméthylé (surexprimé)	Hyperméthylé (non exprimé)
CK M181 / 21 T	Hypométhylé (non exprimé)	Hyperméthylé (non exprimé)
CK M235 / 49 T	Hyperméthylé (exprimé)	Hyperméthylé (non exprimé)

Le gène IGF2 d'expression paternelle était méthylé donc surexprimé pour 5 choriocarcinomes (M131, 165, 170, 176,235) sur les 6 choriocarcinomes testés, soit 83,3 % des cas. Le gène H19 d'expression maternelle était méthylé donc réprimé (non exprimé) chez tous les 6 choriocarcinomes testés, soit 100 % des cas. Donc le profil paternel des choriocarcinomes est total chez ce gène H19.

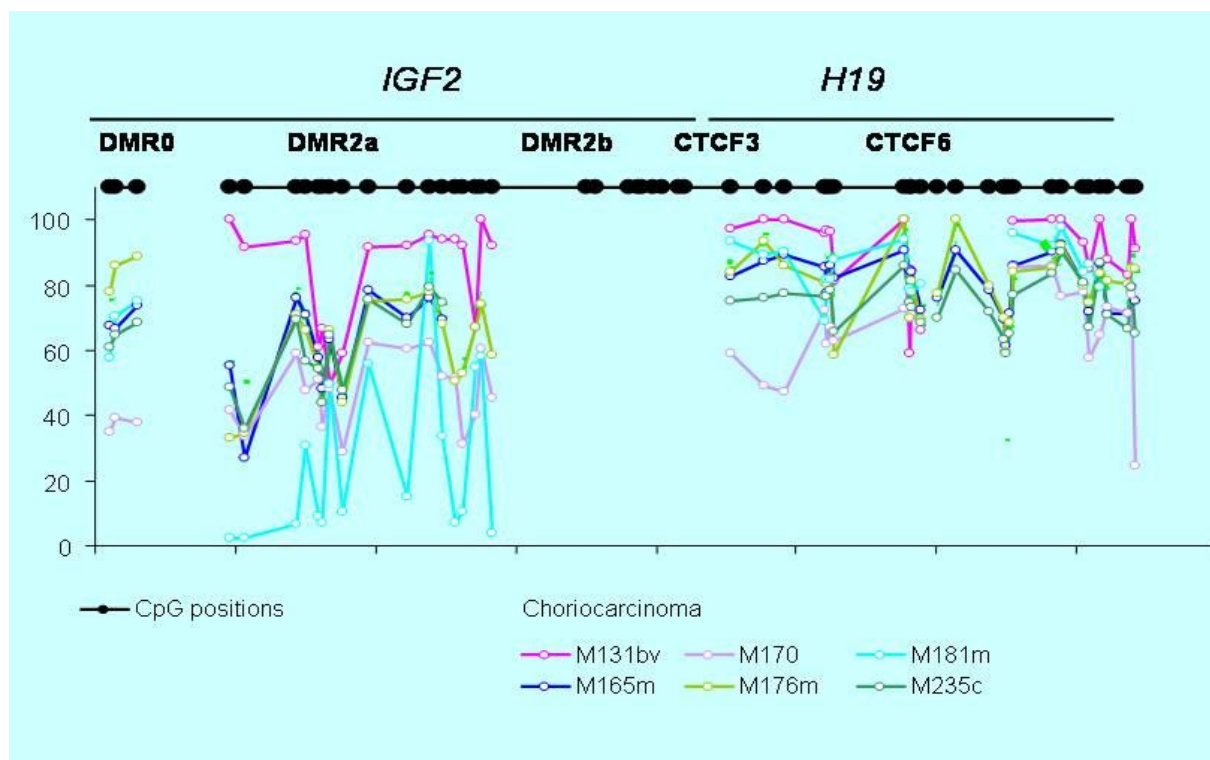


Figure 27 : Représentation schématique du niveau de méthylation (d'expression) des gènes IGF2 et H19 de six choriocarcinomes post-môlares (n= 6)

4.1.10.3. Résultats de l'analyse cytogénétique par hybridation génomique comparative

Tableau XVII : Résultats de l'analyse cytogénétique par hybridation génomique comparative de huit choriocarcinomes (n= 8)

Choriocarcinome n° Paris / Dakar	Profil de l'hybridation génomique comparative
M123 / 03 T	Gains : en 1p, 7q21, X
M131/ 14 T	Deux délétions ponctuelles en 1p30 et 1q31
M165 / 11 T	Délétions : en 16q23-1, locus du gène TIMP3
M170 / 14 T	Profil génomique normal
M176 / 18 T	Gains : en 1p, 14q ; TIMP délété
M181 / 21 T	Profil génomique normal
M232 / 48 T	Absence complète du chromosome X
M235 / 49 T	Anomalies importantes sur le chromosome X

Au total, six choriocarcinomes parmi les huit analysés, soit 75 % des cas présentaient un profil génomique anormal à l'hybridation génomique comparative (M123, M131, M165, M176, M232, M235). Deux choriocarcinomes, soit 25 % (M170, 181), ne présentaient aucune anomalie. Des anomalies ponctuelles à type de pertes ou délétions de gènes étaient observées chez cinq (5) choriocarcinomes soit 62,5 % au niveau des chromosomes 1p30, 1q31(M131), 7q 21(M123) ,16q23-1(M165), locus du gène Timp3 (M165, M176).

Une absence complète du chromosome X a été notée chez un (1) seul cas (M232). Des gains étaient observés sur 2 choriocarcinomes parmi les 8 choriocarcinomes analysés, soit 25 %. Il s'agissait des chromosomes : 1p (M123, M176), 7q21et X du M123 et 14q du M176.

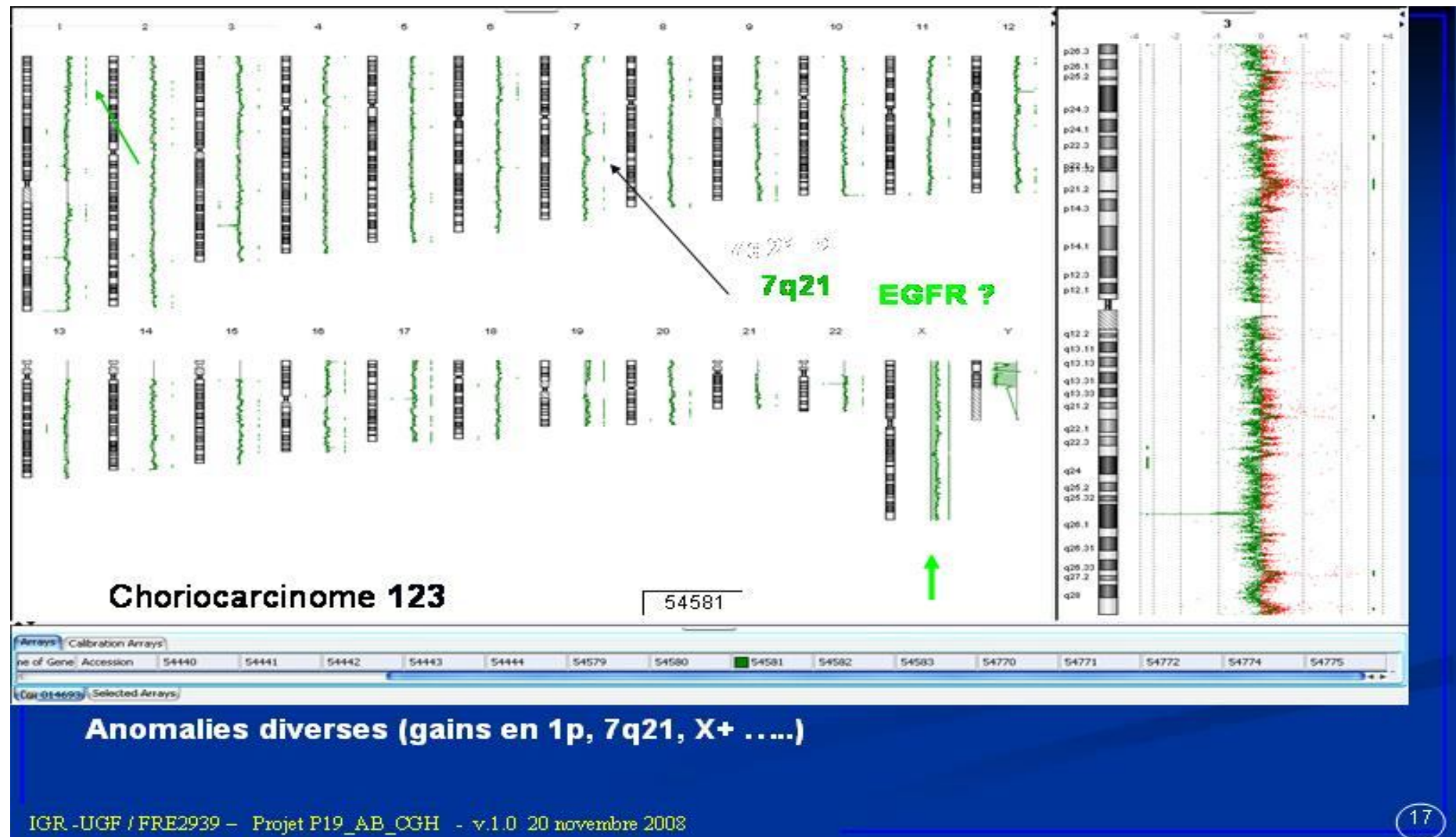


Figure 28 : Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M123 montrant de nombreuses anomalies (gains 1p et en 7q21 et en X).

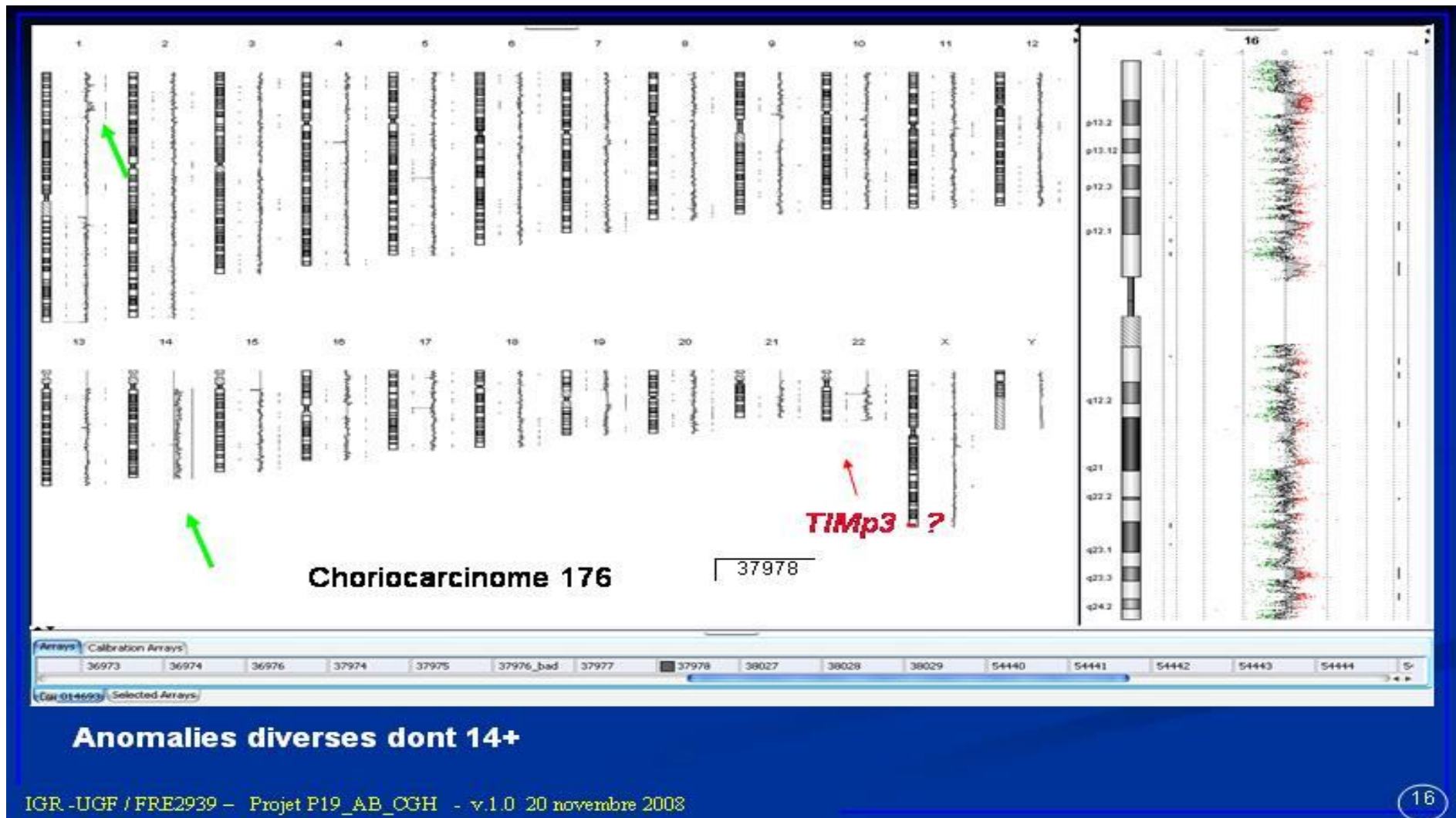


Figure 29 : Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M176 montrant des anomalies à type de gains ponctuels sur le chromosome 1p 14 mais également sur le TIMP3.

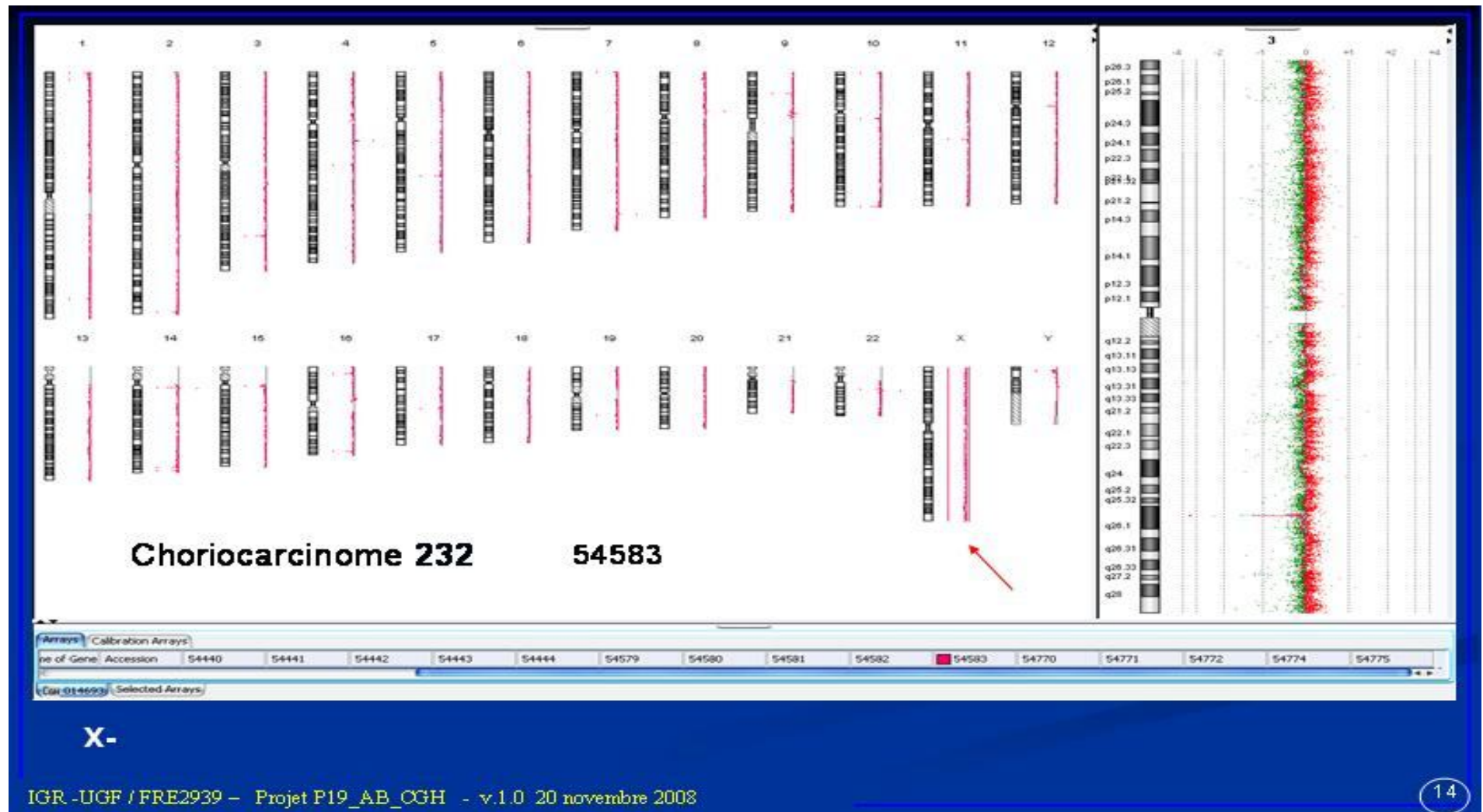


Figure 30 : Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M232, montrant une perte totale du chromosome X.

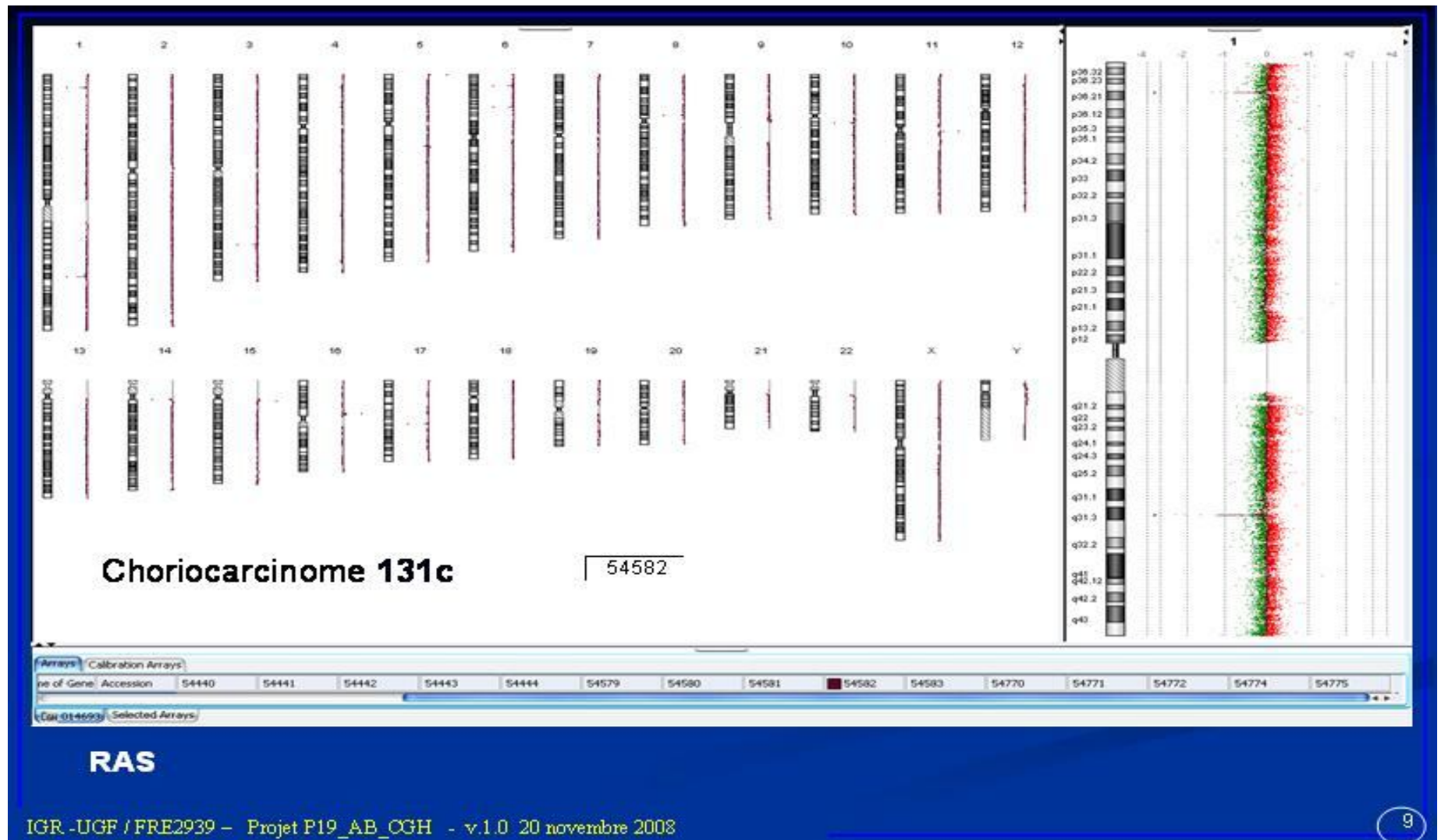


Figure 31 : Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M131, montrant un profil génomique normal.

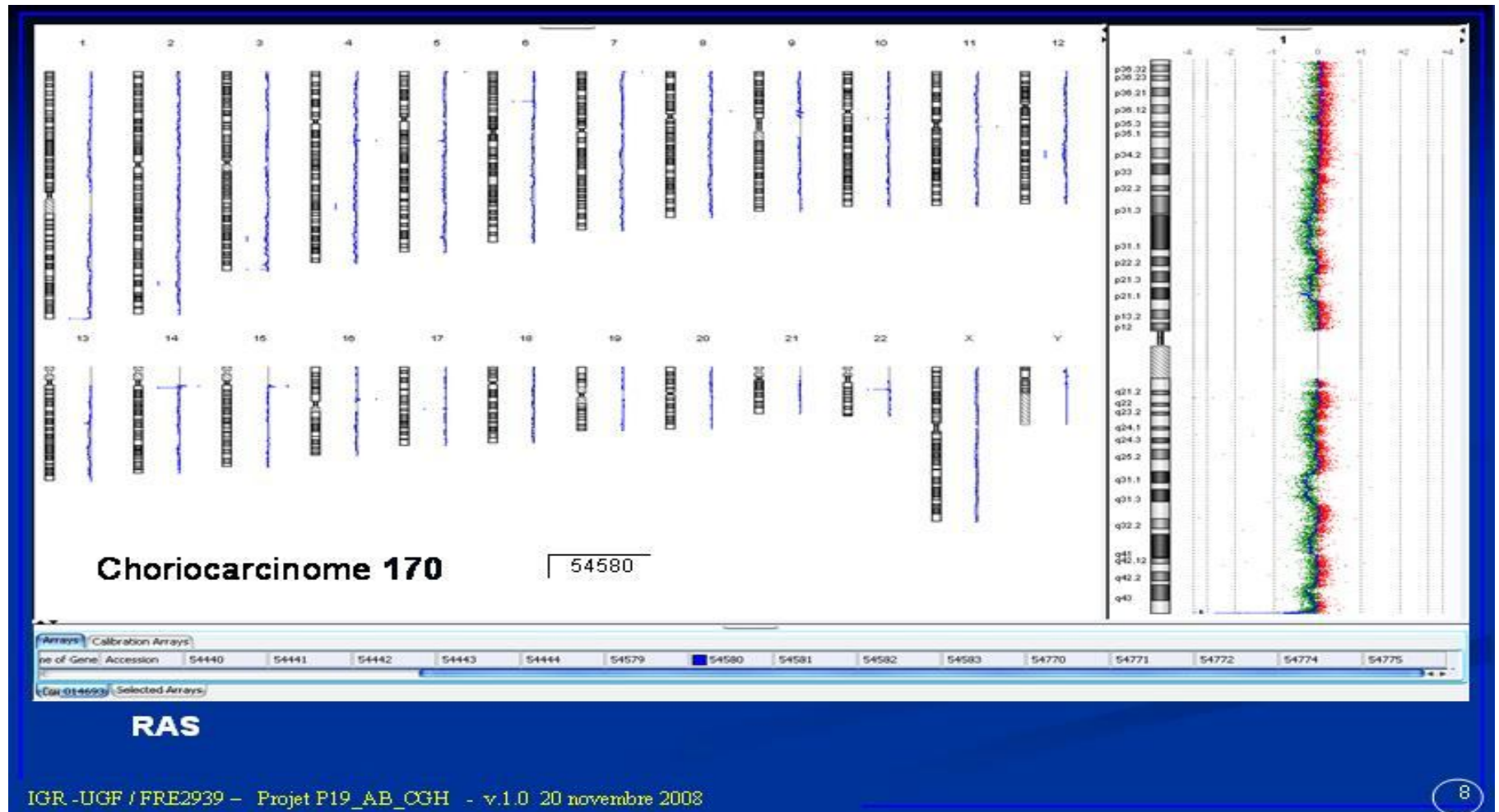


Figure 32 : Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M170, montrant un profil génomique normal.

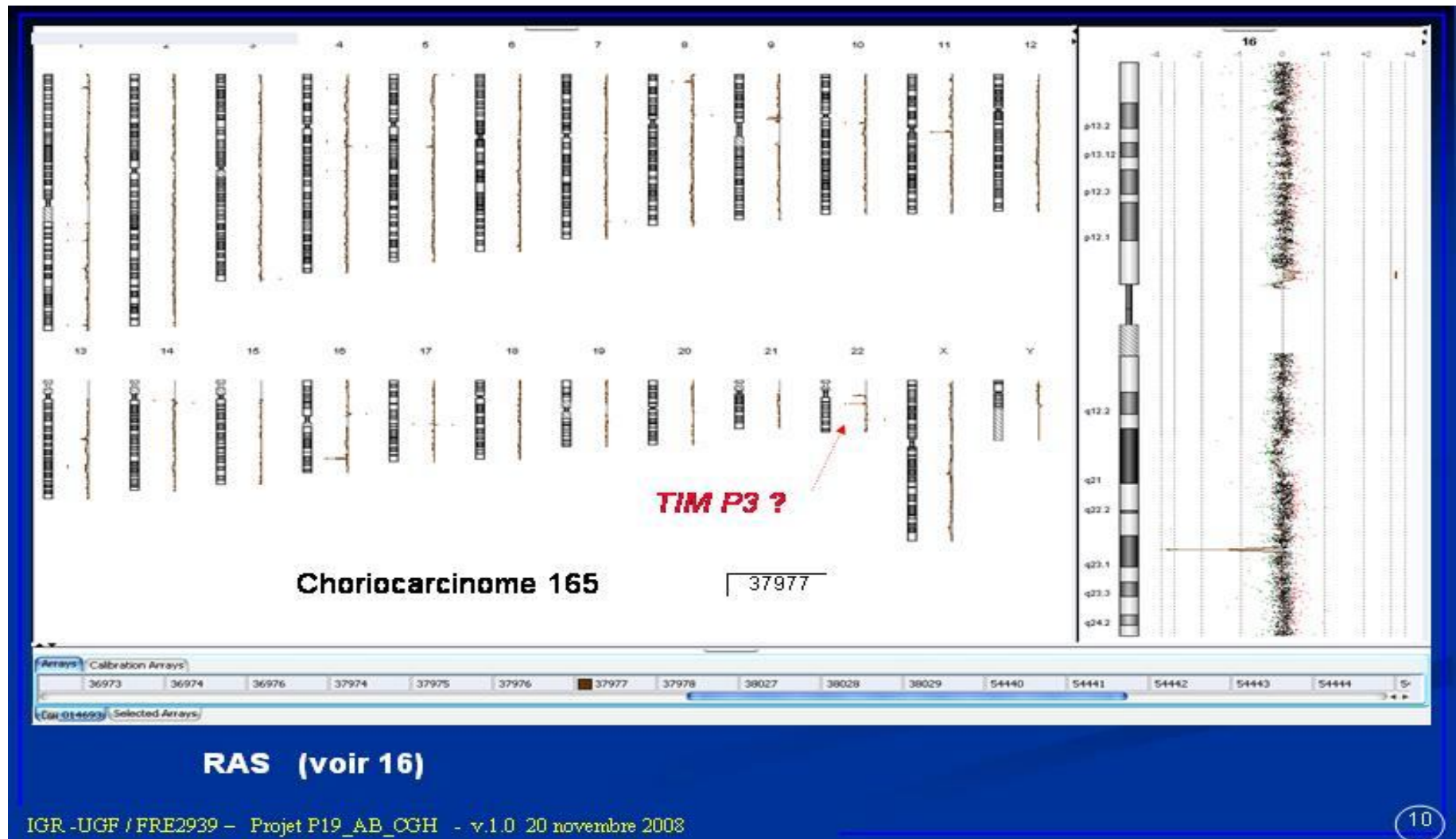


Figure 33 : Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome 165, mettant en évidence une délétion au niveau du chromosome 16q23-1 et du locus du TIM P3.

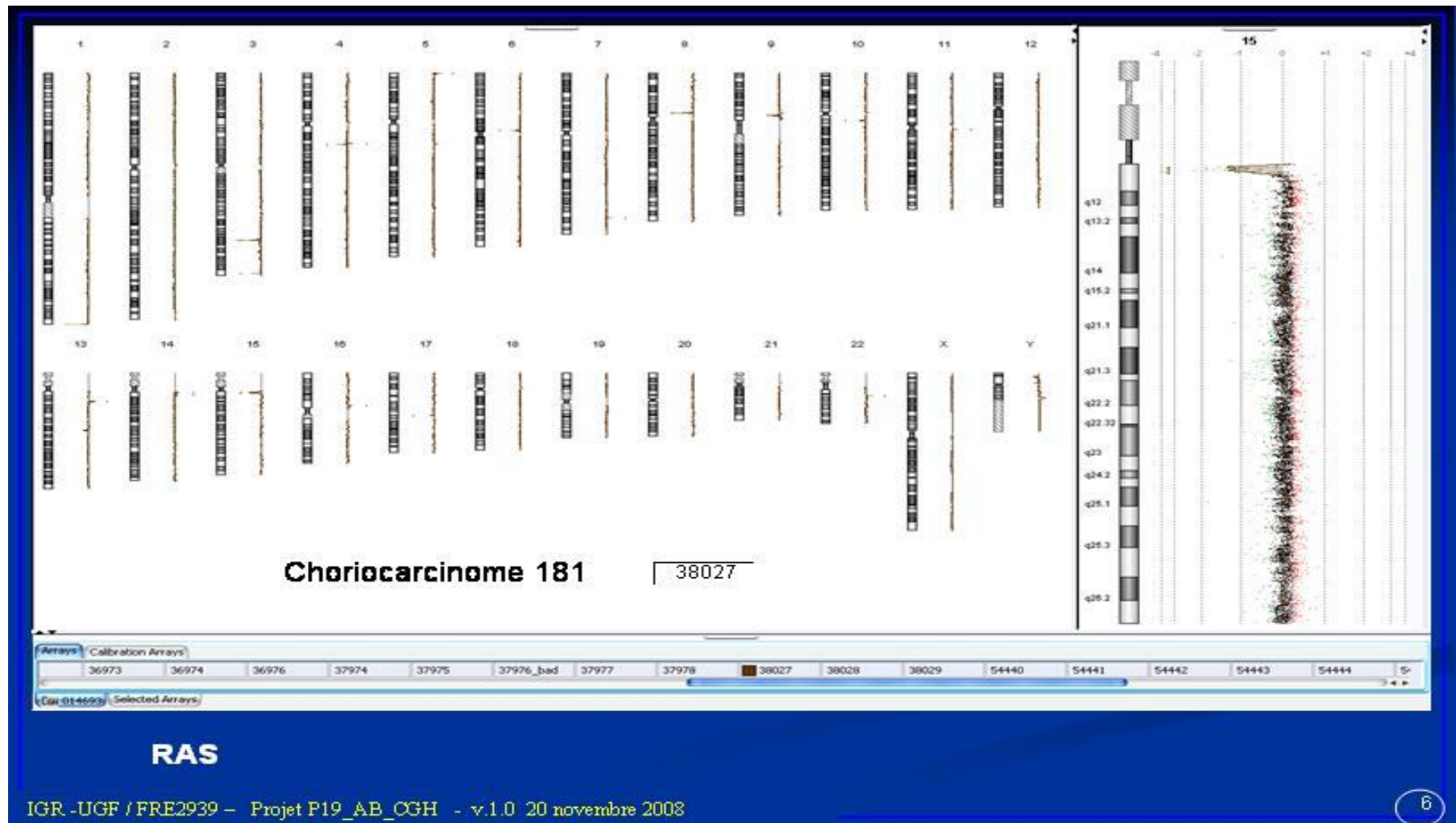
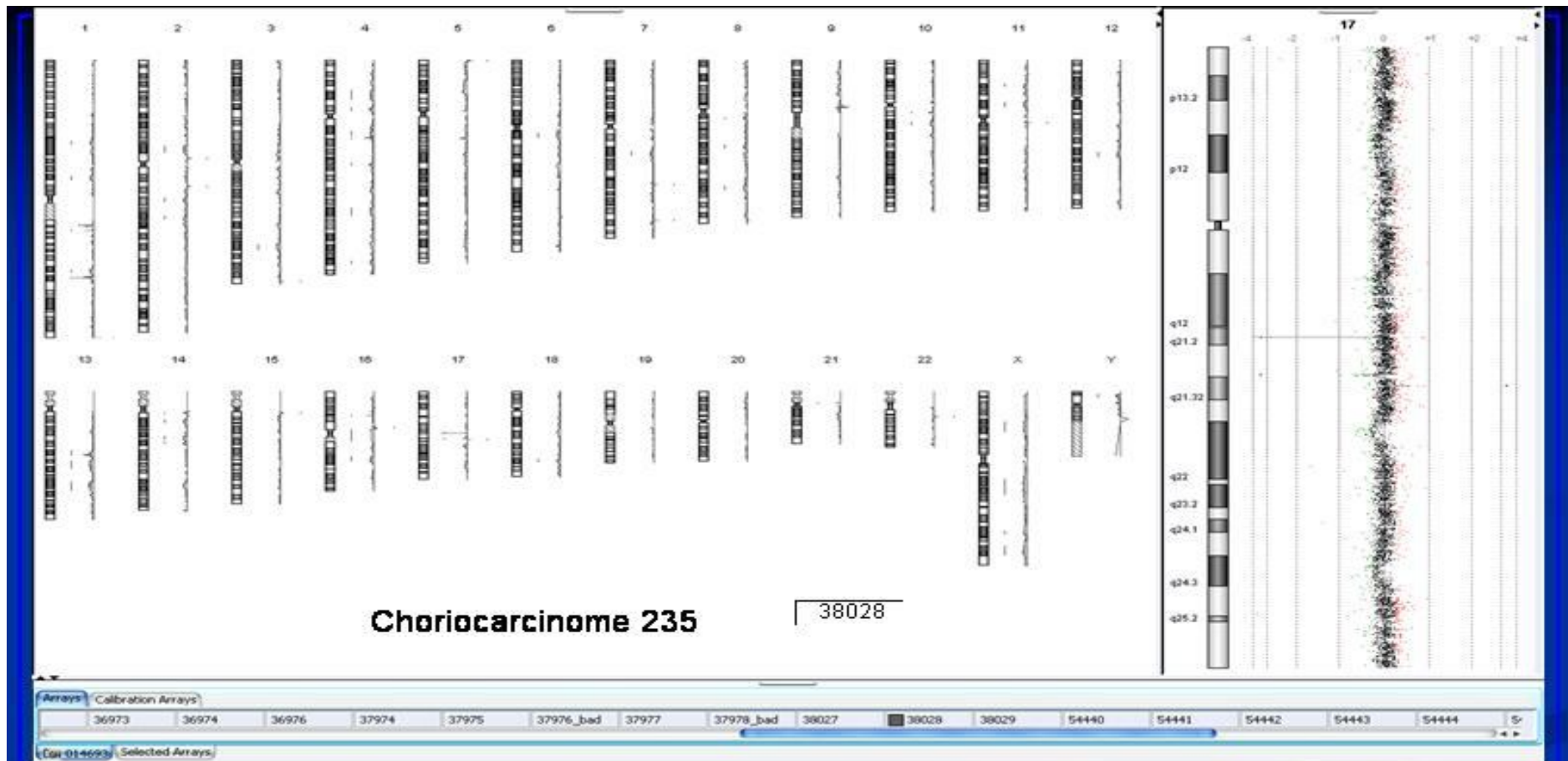


Figure 34 : Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M181, montrant un profil génomique normal.



Profil légèrement bruité (waves)

IGR -UGF / FRE2939 – Projet P19_AB_OGH - v.1.0 20 novembre 2008

Figure 35 : Résultats de l'hybridation génomique comparative du choriocarcinome M235, montrant un profil génomique normal.

4.2. Relation entre l'hystérectomie et les aspects épidémio-cliniques

4.2.1. Relation entre l'hystérectomie et les facteurs socio-démographiques

Tableau XVIII : Relation entre l'hystérectomie et les facteurs socio-démographiques

Facteurs socio-démographiques	Hystérectomie			Total	Tests statistiques	
		Préventive (n=29)	Encadrée (n=29)	Nombre (n =58)	p-value	risque relatif
Age	≥ 40 ans	23 (79,3%))	6 (20,7%)	29 (100%)	p = 0,0014	rr = 3,8
	< 40 ans	6 (20,7%)	23 (79,3 %)	29 (100%)		
Origine géographique	Zone centrale	17(47,2 %)	19 (52,8 %)	36 (100%)	p = 0,786	rr = 0,87
	Autres zones	12 (54,6 %)	10 (45,4%)	22 (100 %)		
	Faible	28 (56%)	22 (44 %)	50 (100 %)		
Niveau socio-économique					p*= 0,025	rr = 4,5
	Moyen	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)	8 (100 %)		

p* : test de Fischer

L'analyse de nos résultats a montré une relation statistiquement significative entre l'âge supérieur ou égale à 40 ans et l'hystérectomie préventive ($p = 0,0014$). Le risque pour une femme âgée de 40 ans et plus de subir une hystérectomie prophylactique post-molaire était 3,8 fois de plus celui de la femme âgée de moins de 40 ans.

Il en est de même pour le niveau économique faible où le risque de subir une hystérectomie préventive est de 4,5 fois celui d'une femme à niveau socio-économique moyen avec $p^* = 0.025$.

Cependant, nous n'avons pas retrouvé une association statistiquement significative entre l'hystérectomie préventive et le fait de résider dans la zone centrale correspondant au bassin arachidier.

4.2.2. Relation entre l'hystérectomie et les antécédents gynéco-obstétricaux

Tableau XIX : Relation entre l'hystérectomie et les antécédents gynéco-obstétricaux

Antécédents gynéco-obstétricaux		Hystérectomie		Total (N=58)	Tests statistiques	
		Préventive (n=29)	Encadrée (n=29)		p-value	risque relatif
Parité	> 3	27(57,4%)	20(42,6%)	47(100%)	p* = 0,044	rr = 3,16
	≤ 3	2(18,2 %)	9(81,8%)	11(100%)		
Enfants vivants	>3	24(55,8%)	19(44,2%)	43(100%)	p* = 0,002	rr = 4,71
	≤ 3	5(33,3%)	10(66,7%)	15(100%)		

p* : test de Fischer

Un lien statistiquement significatif existe entre la parité (p* = 0,044), le nombre d'enfants vivants (p* = 0,002) et le type d'hystérectomie. Le risque de subir une hystérectomie préventive était plus élevé que la patiente avait fait plus de 3 accouchements (rr = 3,16) ou avait plus de trois enfants vivants (rr = 4,71)

4.2.3. Relation entre l'hystérectomie et les signes cliniques

Tableau XX : Relation entre l'hystérectomie et les signes cliniques

Signes cliniques		Hystérectomie		Total (N=58)	Tests statistiques	
		Préventive (n=29)	Encadrée (n=29)		p-value	risque relatif
Présence métrorragies	Oui	24 (45,3 %)	29 (52,7%)	53 (100%)	p* = 0,025	rr = ND
	Non	5(100%)	0(0%)	5 (100%)		
Augmentation du volume utérin	Oui	22 (45,8, %)	26 (54,2%)	48 (100%)	p* = 0,164	rr = 1,81
	Non	7(70%)	3(30%)	10(100%)		

p* : test de Fischer ; rr =ND : risques relatif non défini

L'analyse de la relation entre les métrorragies et le type d'hystérectomie a montré un lien statistiquement significatif avec un $p = 0,025$. Le risque de subir une hystérectomie encadrée est plus élevé que la patiente présentait des métrorragies. L'hystérectomie encadrée représentait 52,8 % ($n=29$) des cas contre 47,2 % pour l'hystérectomie préventive.

Par contre, aucun lien statistiquement significatif entre l'augmentation du volume de l'utérus à l'examen clinique et le type d'hystérectomie n'a été retrouvé ($p=0,164$).

4.2.4. Relation entre l'hystérectomie et les données des examens paracliniques

Tableau XXI : Relation entre l'hystérectomie et les résultats des examens paracliniques

Résultats des examens paracliniques		Hystérectomie		Total	Tests statistiques	
		Préventive ($n=29$)	Encadrée ($n=29$)	($N=58$)	p-value	risque relatif
Aspect échographique	Suspect	10 (27 %)	27 (73 %)	37(100%)	$p^*=0,0001$	$rr = 7,66$
	Normal	19 (90,5%)	2 (9,5 %)	21 (100%)		
Taux des β hCG mUI/l	>5	24 (45,3 %)	29 (54,7 %)	53 (100%)	$p^* = 0,025$	$rr = nd$
	≤5	5 (100 %)	0 (0%)	5 (100 %)		
Groupe sanguin-Rhésus	OO+	14 (46,7%)	16 (53,3 %)	30 (100 %)	$p = 0,792$	$rr = 0,87$
	Autres	15 (53,6 %)	13 (46,4 %)	28 (100 %)		

p^* : test de Fischer ; $rr = nd$: risque relatif non défini

L'analyse de relation entre les résultats de l'échographie, le taux des β hCG plasmatiques et le type d'hystérectomie a montré un lien statistiquement significatif avec respectivement un $p^* = 0,00001$ et $p^* = 0,025$.

Le risque pour une femme de subir une hystérectomie encadrée est d'autant plus élevé que l'échographie pelvienne est suspecte et que le taux des β hCG plasmatique est supérieure à 5 mUI/l. Par contre, nous n'avons pas observé une association statistiquement significative entre le groupe sanguin rhésus et le type d'hystérectomie ($p=0,792$).

4.2.5. Relation entre l'hystérectomie et les aspects histologiques de la pièce opératoire

Tableaux XXII : Relation entre l'hystérectomie et les aspects histologiques

Aspects histologiques de la pièce d'hystérectomie		Hystérectomie		Total	Tests statistiques	
		Encadrée (n=29)	Préventive (n=29)	(N=58)	p- value	risque relatif
Pièce d'hystérectomie avec une tumeur intra-utérine suspecte	Oui	26(68,4%)	12(31,6%)	38(100 %)	$p^*= 0,0003$	rr =4,6
	Non	3(15 %)	17(85 %)	20(100 %)		
	Oui	25(96,2%)	1(3,8%)	26 (100 %)	$p^*=0,0001$	rr=9,6
Tumeur trophoblastique gestationnelle	Non	3(30%)	27 (90%)	30 (100%)		

p^* : test de Fischer

Pour le type d'hystérectomie utilisée, il y a une différence statistiquement significative selon qu'il existe ou non une tumeur intra-utérine suspecte avec $p^*= 0,0003$. L'hystérectomie encadrée a été fréquemment réalisée lorsqu'il y a présence d'une tumeur sur la pièce d'hystérectomie et que cette tumeur soit une tumeur trophoblastique post-molaire à l'histologie ($p^*= 0,0001$, rr=9,6). Le risque pour une femme présentant une tumeur trophoblastique de subir une hystérectomie encadrée était de 9,6 fois celle qui n'en présentait pas à l'examen histologique.

4.3. Relation entre l'hystérectomie et les aspects pronostiques

4.3.1. Relation entre l'hystérectomie et les modalités évolutives

Tableau XXIII : Relation entre l'hystérectomie et les modalités évolutives

Modalités Evolutives		Hystérectomie		Total	Tests statistiques	
		Préventive (n=28)	Encadrée (n=28)	Nombre (n=56)	p-value	Chance de guérison
Evolution favorable	oui	27 (56,2%)	21 (43,8%)	48 (100%)	p* = 0,025	Cg = 4,5
	non	1 (12,5 %)	7 (87,5%)	8 (100%)		

p* : test de Fischer ; Cg : chance de guérison

Il existe une différence statistiquement significative entre les modalités évolutives et le type d'hystérectomie ($p^*=0,025$). Nous avons noté que la majorité des décès, 7 sur les 8 cas soit 87,5 % était des cas hystérectomies encadrées, contre 12,5 % ($n=1$) d'hystérectomie préventive. Par contre, une évolution favorable était souvent rencontrée chez les patientes qui avaient subi une hystérectomie préventive (56,2 %). La chance de guérison chez les femmes ayant subi une hystérectomie préventive était 4,5 fois plus élevée que celle des femmes ayant subi l'hystérectomie encadrée.

4.3.2. Relation entre les modalités évolutives et le délai entre la fin de la grossesse et l'hystérectomie

Tableau XXIV : Relation entre les modalités évolutives et la durée de conservation de l'utérus

		Durée de conservation de l'utérus après avortement molaire		Total (N=56)	Tests statistiques	
		≤4 mois (n=45)	> 4mois (n=11)		p-value	Chance de guérison
Evolution favorable	Oui	42 (87,5%)	6 (12,5%)	48 (100%)	p*= 0,005	Cg =2,33
	Non	3 (37,5 %)	5 (62,5%)	8 (100%)		

Cg= chance de guérison

L'analyse nous a permis de noter une différence statistiquement significative entre les modalités évolutives et le délai entre la fin de la grossesse molaire et l'hystérectomie ($p^*=0,005$). L'évolution était d'autant plus favorable que l'hystérectomie était réalisée dans les quatre mois suivant la fin de la grossesse molaire. Elle était de 87,5 % pour les hystérectomies réalisées dans quatre mois suivant l'avortement molaire.

Par contre, parmi les 8 cas dont l'évolution était défavorable, 62,5 % des cas d'hystérectomies ont été réalisées après un délai de 4 mois suivant la fin de la grossesse molaire.

4.4. Aspects épidémio-cliniques et tumeurs trophoblastiques gestationnelles

4.4.1. Facteurs socio-démographiques et tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Tableau XXV : Relation entre les facteurs socio-démographiques et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Facteurs socio-démographiques		Tumeurs trophoblastiques gestationnelles		Total	Tests statistiques	
		Oui (n=26)	Non (n=30)	(N=56)	p-value	risque relatif
Tranche d'âge	< 40 ans	17 (60,7 %)	11 (39,3 %)	28 (100%)	p = 0,021	rr = 2
	≥ 40 ans	9 (32,1%)	19 (67,9 %)	28 (100%)		
Origine géographique	Zone centrale	15 (44,1 %)	19 (55,9 %)	34 (100%)	p = 0,785	rr = 0,88
	Autres zones	11 (50 %)	11 (50 %)	22 (100 %)		
Niveau socio-économique	faible	25 (52,1%)	23 (47,9 %)	48 (100 %)	p* = 0,031	rr = 4,17
	moyen	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)	8 (100 %)		

L'analyse nous a permis de mettre en évidence un lien statistiquement significatif entre l'âge et la survenue d'une tumeur trophoblastique postmolaire avec un $p = 0,021$.

Ainsi, le risque pour une femme d'âge inférieur à 40 ans de développer une tumeur trophoblastique à la suite d'une grossesse molaire était 2 fois plus que celui de la femme âgée 40 ans et plus.

Nous avons noté aussi une association statistiquement significative entre le faible niveau socio-économique et la survenue de tumeurs trophoblastiques postmolaires avec un ($p^* = 0,031 < 0,05$) et un risque qui était quatre celui des femmes à revenu moyen. Parmi les femmes ayant développé une TTGPM, 25 cas soit 96,2 % étaient d'un bas niveau socio-économique.

Parmi les 26 femmes ayant développé une TTG postmolaire, 15 (57,7%) étaient de la zone centrale (bassin arachidier). Mais l'analyse de nos résultats n'a pas montré une association statistiquement significative entre l'appartenance à la zone géographique centrale et la survenue de tumeur trophoblastique postmolaire ($p=0,87>0,05$).

4.4.2. Antécédents gynéco- obstétricaux et tumeurs trophoblastiques gestationnelle

Tableau XXVI : Relation entre les antécédents gynéco-obstétricaux et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Antécédents gynéco-obstétricaux		Tumeurs Trophoblastiques gestationnelles		Total (N=56)	Tests statistiques	
		Oui (n=26)	Non (n=30)		p-value	risque relatif
Gestité	≤ 3	8(88,9 %)	1(11,1%)	9(100%)	$p^*= 0,006$	$rr = 2,32$
	>3	18(38,3%)	29(61,7%)	47(100%)		
Parité	≤ 3	9(81,9 %)	2(18,2 %)	11(100%)	$p^* = 0,022$	$rr = 1$
	>3	17(37,3%)	28(62,2 %)	45 (100%)		
Age gestationnel en mois	>3	13(61,9%)	8(38,1 %)	21 (100%)	$p = 0,128$	$rr = 1,67$
	≤ 3	13(37,1%)	22(62,9%)	35(100%)		
Aspect histologique de la grossesse molaire	Môle complète	23(45,1%)	28(54,1%)	51(100%)	$p^*= 0,430$	$rr=0,75$
	Môle partielle	3(60%)	2(40%)	5(100%)		

p^* : test de Fischer, rr =risque relatif

L'analyse de la relation d'une part entre la gestité et les tumeurs trophoblastiques post-molaire et d'autre part entre la parité et les tumeurs trophoblastiques post-môlaires a montré un lien statistiquement significatif ; avec respectivement un $p^*= 0,006$ et $p^*=0,022$. Cette analyse nous a permis de noter que les femmes ayant une gestité ou une parité inférieure ou égale à trois

présentaient deux fois plus de risque de développer une tumeur post-molaire que les femmes ayant fait plus de trois gestes ou trois pares.

Par contre, nous n'avons pas retrouvé une association statistiquement significative entre la survenue d'une tumeur trophoblastique post-molaire et l'âge gestationnel d'une part et d'autre part entre l'aspect histologique de la grossesse molaire en cause. Les valeurs de p étaient respectivement $p = 0,128$ et $p^* = 0,430$. Mais nous avons constaté que vingt trois (23) cas parmi les 26 TTG font suite à une môle hydatiforme complète contre 3 cas qui étaient des môles partielles.

4.4.3. Signes cliniques et tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

Tableau XXVII : Relation entre les signes cliniques et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Signes cliniques	Tumeurs trophoblastiques gestationnelles		Total (N=56)	Tests statistiques	
	Oui (n=26)	Non (n=30)		p-value	risque relatif
Métrorragies	Oui	26 (51 %)	25 (49%)	51(100%)	$p^* = 0,037$ rr = non défini
	Non	0 (0%)	5 (100%)	5 (100%)	
Augmentation du volume Utérin	Oui	24 (51,1 %)	23 (48,9%)	47 (100%)	$p = 0,109$ rr = 2,30
	Non	2 (22,2 %)	7 (77,8 %)	9 (100 %)	

p^* : test de Fischer

L'analyse de nos résultats nous a permis de noter un lien statistiquement significatif entre les signes d'appels à type de métrorragies et l'existence d'une tumeur trophoblastique post-molaires avec $p^* = 0,037$. Le jugement clinique était sensible dans 100 % pour les métrorragies et de 92,3 % pour un utérus augmenté de volume. Il n'existe pas un lien statistiquement significatif entre

l'augmentation du volume utérin à l'examen clinique et la présence de tumeur post-molaire ($p^* = 0,109 > 0,05$).

Cependant, nous avons noté que 24 femmes soit 51,1 % ayant développé une tumeur trophoblastique post-molaire avaient présenté à l'examen clinique un utérus augmenté de volume, contre 2 qui avaient un utérus subnormal malgré la présence de tumeur à l'histologie.

4.4.4. Données des examens paracliniques et tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Tableau XXVIII : Relation entre les résultats des examens paracliniques et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Examens paracliniques	Tumeurs trophoblastiques gestationnelles		Total	Tests statistiques	
	Oui (n=26)	Non (n=30)	Nombre (N=56)	p-value	risque relatif
Echographie pelvienne Suspecte	Oui	24 (66,7%)	12 (33,3%)	36 (100%)	$P^* = 0,0001$ rr = 6,7
	Non	2 (10%)	18 (90%)	20 (100%)	
β hCG sérique > 5 mUI / ml	Oui	26 (51 %)	25 (49%)	51 (100%)	$P^* = 0,037$ rr = nd
	Non	0 (0 %)	5 (100 %)	5 (100 %)	
Groupe Sanguin OO	Oui	14 (46,7%)	16 (53,3%)	30 (100%)	$p = 0,817$ rr = 1,01
	non	12 (46,2%)	14 (53,8%)	26 (100%)	
Pièce d'hystérectomie avec une tumeur suspecte	oui	25 (65,8%)	13 (34,2%)	38 (100%)	$p^* = 0,0008$ rr = 11,84
	non	1 (5,6%)	17 (94,4%)	18 (100%)	

p^* : test de Fischer, rr=nd : risque relatif non défini

L'analyse de la relation entre les résultats de l'échographie et la présence d'une tumeur trophoblastique gestationnelle, a montré une association statistiquement significative avec un $p^* = 0,0001$. L'échographie endopelvienne a établi le diagnostic de tumeur trophoblastique dans 24 cas parmi les 26, soit

une sensibilité de 92,3%. Sa spécificité était de 60 % (18 sur 30), sa valeur prédictive positive de 66,7% (24/36) et sa valeur prédictive négative de 90 % (18 sur 20).

Cependant, nous avons noté 33,3 % (n=12) de faux positifs qui correspondaient à des tumeurs bénignes (9 cas d'hyperplasie trophoblastique biphasique du site placentaire ou endométrite syncytiale et 3 adénomyoses) et 10 % (n=2) de faux négatif qui étaient de véritables tumeurs trophoblastiques à l'histologie.

Il existe aussi une association statistiquement significative entre l'augmentation de taux des β hCG plasmatiques et la présence d'une tumeur trophoblastique post-molaire ($p^* = 0,037$). Toutes les 26 femmes ayant développé une tumeur trophoblastique gestationnelle confirmée à l'histologie avaient un taux des β hCG plasmatiques élevé et supérieur à 5 mUI/ml). Donc, la sensibilité des β hCG plasmatiques était de 100 %. Toute fois, il est important de souligner que toutes les tumeurs trophoblastiques gestationnelles présentaient des taux de β hCG compris entre 5 500 et 170 000 mUI/ml.

Nous avons noté que parmi les 51 cas présentant un taux anormalement élevé supérieur à 5 mUI/ml), 25 cas n'étaient des tumeurs trophoblastiques gestationnelles, soit 49 % de faux positif. Il s'agissait de 9 cas d'endométrites syncytiales, 5 cas d'adénomyoses intramurales, 5 cas léiomyomes utérines et 6 cas histologiquement à la limite de la normale.

Nous n'avons pas noté une association statistiquement significative entre le groupe sanguin rhésus OO+ et la survenue de tumeurs trophoblastiques gestationnelles post-molaires ($p=0,81$), même si 14 cas parmi les 26 TTG PM étaient de groupe sanguin OO+.

L'analyse de la relation entre aspect macroscopique tumoral de la pièce d'hystérectomie et l'existence de tumeurs trophoblastiques gestationnelles histologiquement confirmée, a montré une association statistiquement significative avec un $p^* = 0,0008$. La sensibilité de l'examen macroscopique des pièces

d'hystérectomie était de 96,2 %. Cependant, nous avons constaté à l'examen histologique que 34,2 % (n= 13) parmi les 38 cas suspects à l'examen macroscopique étaient de fausses tumeurs trophoblastiques et 5,6 % (n=1) de faux négatifs.

4.5. Conservation de l'utérus après avortement molaire et tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

Tableau XXIX : Relation entre la durée de conservation de l'utérus après l'avortement molaire et la survenue des tumeurs trophoblastiques gestationnelles

		Tumeurs trophoblastiques gestationnelles		Total	Tests statistiques	
		Oui (n=26)	Non (n=30)	Nombre (N=56)	p-value	risque relatif
Délai entre la fin de la grossesse molaire et l'hystérectomie	>3 mois	23(62,2%)	14(37,3%)	37(100%)	P* =0,0025	rr= 4
	≤3 mois	3(15,8%)	16(84,2%)	19(100%)		

p* : test de Fischer

L'analyse de la relation entre la survenue de tumeurs trophoblastiques gestationnelles et le délai entre la fin de la grossesse molaire et hystérectomie a montré une relation statistiquement significative ($p^* = 0,0025$). Ainsi, le risque de survenue d'une tumeur trophoblastique post-molaire chez les femmes hystérectomisées après trois mois est environ 4 fois plus celui des femmes opérées dans les trois mois après l'avortement molaire. La conservation de l'utérus après avortement molaire au delà de 3 mois serait un facteur de risque de développement de tumeur trophoblastique post-molaire.

5. DISCUSSION

5.1. Aspects épidémio-cliniques

5.1.1. Fréquence de l'hystérectomie et des tumeurs trophoblastiques gestationnelles

La place de l'hystérectomie dans la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles est variable selon les pays. Depuis l'avènement de la chimiothérapie, cette pratique est devenue de plus en plus rare dans les pays développés, mais reste fréquente dans les pays en voie de développement.

Durant notre étude, nous avons réalisé l'hystérectomie chez 58 femmes parmi une population de 290 patientes suivies au même moment pour un avortement molaire, soit une fréquence de 20 % en raison d'une hystérectomie pour 5 mûles.

Nos résultats rejoignent les fréquences antérieurement rapportées dans les séries sénégalaises par de Gassama (1998 à 1999) [102] et Abdou (2000 à 2003) [2] où elles étaient respectivement de 18, 35 % et 21,7 % et celles des pays asiatiques où Ngan et collaborateurs [176] avaient rapporté une fréquence de 21,3 %.

Cependant, d'autres auteurs avaient rapporté dans leurs séries des fréquences plus élevées que celle de notre étude.

En Egypte, dans une étude réalisée sur une période de 6 ans (de 1992 à 1998), El Lamie et collaborateurs [84], avaient pratiqué 42 hystérectomies parmi 120 TTG, soit une fréquence de 35 %.

Au Sénégal, Cissé et collaborateurs [57, 58] ont rapporté, dans leur étude réalisée au CHU de Dakar entre 1992 et 2000, que 34 hystérectomies ont été pratiquées parmi 61 choriocarcinomes, soit une fréquence de 64 %.

Par contre, la fréquence d'hystérectomie dans notre étude reste très élevée par rapport à celles rapportées par les séries d'Afrique du Nord [16, 38, 51, 84, 133, 199], d'Afrique du Sud [172] et d'Europe [9, 109, 111, 189] et des USA

[134, 216]. Dans ces pays l'incidence de l'hystérectomie est comprise entre 0,3 et 7 %.

Au Maroc, Boufettal et collaborateurs **[38]** ont rapporté dans une étude récente (2000-2009), avoir réalisé qu'une seule hystérectomie à visée hémostatique parmi 254 môles complètes suivies, soit une fréquence de 0,4 %.

En Afrique du Sud, Moodley et al, **[172]** ont rapporté dans leur série (1994-2000), une fréquence de 5% (4 hystérectomies pour 112 MTG).

En France, Golfier et collaborateurs **[109]** ont rapporté que l'hystérectomie isolée a été pratiquée 10 fois parmi 144 tumeurs trophoblastiques à bas risques, entre 1999 et 2005, soit une fréquence de 7 %, sur une période de 6 ans.

Au Royaume-Uni, sur une période de quatorze ans (de 1986 à 2000), Pisal et collaborateurs **[189]** n'ont pratiqué que quarante (40) hystérectomies sur 5976 TTG ont été réalisées, soit 0,66 % des cas en raison d'une hystérectomie pour 150 TTG. Dans ce même pays, Alazzam et collaborateurs **[9]** ont effectué sur une période de 21 ans (1986- 2007), que 62 hystérectomies sur 8860 TTG, soit une prévalence d' 1 hystérectomie pour 140 TTG en raison d'une fréquence de 0,71%. Tidy et collaborateurs **[217]** avaient réalisé sur 10 ans (année 1986-1996) 13 hystérectomies pour 4257 TTG, soit 0,3 %.

Nous avons constaté à travers cette comparaison que la fréquence des hystérectomies dans notre étude est classée parmi les pays où l'hystérectomie est fréquemment réalisée dans la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Il s'agit des pays asiatiques et d'Afrique noire.

La fréquence d'hystérectomie élevée dans notre étude, peut être en rapport avec :

- l'application effective de protocole de prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles établi par l'école de Dakar [58, 59]. Ce protocole préconise une hystérectomie d'emblée devant un score pronostique élevé (supérieur à 15) **[59]** et une hystérectomie encadrée à

visée curative en cas de forte suspicion d'une tumeur trophoblastique gestationnelle localisée à l'utérus chez les femmes âgées et non désireuses d'enfants. Dans notre série où 100 % de nos patientes dont 50% d'hystérectomies encadrée et 50 % d'hystérectomies prophylactiques avec score pronostique moyen de 17,4 et des extrémités de 16 à 22.

- le fait que certaines patientes ayant fait un avortement molaire étaient suivies dans d'autres centres de santé de la place ou dans d'autres services de chirurgie de Le DANTEC (Institut de curie de Dantec). Ce qui constitue un biais de sélection, car ces patientes ne sont pas prises en compte de notre étude.
- l'influence de certains facteurs épidémio-cliniques déterminant l'hystérectomie dont l'analyse a montré une relation statistiquement significative avec un $p\text{-value} < 0,05$. Ces facteurs augmentent le risque de subir l'hystérectomie. Il s'agit :

- de l'âge ≥ 40 ans pour les hystérectomies préventives (23 cas sur 29) ($p = 0,0014$, $rr = 3,8$), le faible niveau socio-économique ($p = 0,025$, $rr = 4,4$).
- de la parité > 3 ($p = 0,044$, $rr = 3,16$), le nombre d'enfants vivants supérieur à 3 ($p = 0,002$, $rr = 4,7$).
- de la présence de métrorragie à l'examen ($p = 0,025$).
- de la présence d'une tumeur intra-utérine à l'échographie pelvienne ($p = 0,0001$, $rr = 7,66$).
- du taux des βhCG plasmatiques supérieur $\beta hCG > 5$ mUI/ml ($p = 0,025$).

La fréquence des hystérectomies généralement élevée dans les pays en voie de développement se justifierait par les difficultés d'assurer une surveillance régulière à terme et une chimiothérapie adéquate en de tumeur trophoblastique gestationnelle [54, 59, 133].

En effet, dans les pays en voie de développement où l'incidence des tumeurs trophoblastiques gestationnelles est très élevée, associée aux problèmes

liés à la prise en charge post-molaire et à la chimiothérapie, l'hystérectomie est préconisée comme solution. Les arguments en sa faveur, sont :

- les problèmes financiers (coût élevé des médicaments de la chimiothérapie), le niveau socio-économique bas de la majorité de nos patientes (86,2 %),
- l'éloignement de nos patientes des centres de référence du traitement (82,7 %),
- le taux élevé des pertues de vues au cours du suivi post-molaire (3,4 %),
- le manque d'assiduité des patientes au cours du suivi post-molaire, rendant la surveillance irrégulière.
- les difficultés dans l'approvisionnement des produits anticancéreux du fait de leur rareté au niveau des structures pharmaceutiques et hospitalières [2, 57, 58, 59, 159, 64].

Cependant, il faut reconnaître que l'hystérectomie n'est pas une arme absolue contre l'évolution cancéreuse des môles hydatiformes, mais réduit le risque de survenue des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. La survenue de néoplasie trophoblastique reste toujours possible au cours de l'évolution, après une hystérectomie préventive [71, 216]. D'où la nécessité de réaliser une surveillance clinique et biologique par dosage des β HCG plasmatiques après toute hystérectomie post-molaire [27, 71].

Dans notre étude, une patiente a développé un choriocarcinome avec des métastases pulmonaires 8 mois après l'hystérectomie préventive pour une môle complète. Des cas similaires ont été rapportés par l'équipe de Bahar et collaborateurs [27] qui dans leur série, ont constaté que 10 % des femmes âgées de plus de 35 ans ont développé des TTG après une hystérectomie post-

molaire primaire, contre 33% des cas parmi les femmes ayant bénéficié uniquement d'une évacuation utérine par dilatation et aspiration.

Tow [218] a rapporté, dans son étude, un cas similaire. Il s'agissait d'une patiente malaisienne âgée de 40 ans, qui avait bénéficié d'une hystérectomie préventive, et qui a été admise 10 ans après, dans un tableau de choriocarcinome avec de métastases cérébrales, hépatiques et pulmonaires.

Par-contre, les faibles incidences rapportées dans les séries occidentales en raison d'une hystérectomie pour 150 cas) [9, 189] par rapport à celle de notre série (1 hystérectomie pour 5 avortements molaire, peut se justifier, par le fait que dans les pays développés, la chimiothérapie a supplanté l'hystérectomie [32, 109, 111, 188, 196, 208, 216]. Dans ces pays, l'hystérectomie ne se réalise que dans des circonstances particulières [161, 216]:

- en cas de tumeur du site d'implantation,
- en cas de maladie trophoblastique résistante à la chimiothérapie,
- en cas de maladie trophoblastique à haut risque métastatique isolée et localisée à l'utérus et en cas d'hémorragie abondante non contrôlable,
- au cas où la patiente a accompli son projet parental et où elle ne veut plus conserver sa fertilité.

En ce qui concerne la fréquence des tumeurs trophoblastiques gestationnelles de notre étude, elle était de 9 % (26 TTG /290 avortements molaire) des avortements molaire soit une prévalence d'1 TTG pour 11 avortements molaire. Notre taux de dégénérescence maligne est légèrement inférieure à celle des études antérieurement faites au Sénégal dans lesquelles la fréquence était de 11 à 12 % [57, 58, 59, 63, 75]. Cette légère amélioration notée de nos résultats par rapport aux études précédentes est le fruit de l'amélioration de nos conditions de travail dans la prise en charge de la maladie trophoblastique gestationnelle au CHU de Dakar.

Dans d'autres pays, des incidences supérieures à celle de notre série ont été rapportées. Il s'agit de la Côte-D'Ivoire où Seni et coll, 2008 [207] ont rapporté une incidence de 18 % parmi 50 cas maladies trophoblastiques gestationnelles dont 16 % de choriocarcinome et 2 % de mûles invasives.

Par contre, dans les études réalisées en Afrique du Nord [1, 199], en Europe [78, 109, 111, 189], en Amérique du Nord [216, 217] des incidences inférieures à celle de notre série de l'ordre de 0,3 % -0,7 % ont été rapportées.

Ainsi, dans notre série, nous constatons que la fréquence des TTG, nous classe dans la zone à haute prévalence de TTG à coté des pays de l'Afrique noire, des pays asiatiques, malgré une légère amélioration par rapport aux études antérieurement réalisées au Sénégal [57, 58, 59, 63, 75, 159].

Cette différence des incidences entre les pays développés et les pays en voie de développement serait liée aux facteurs épidémio-cliniques ; à l'âge avancé de la femme mûlaire et aux carences nutritionnelles en carotène, en vitamine A, en protéines animales [23, 56, 69, 78, 185, 206].

5.1.2. Aucune source spécifiée dans le document actif. Facteurs socio-démographiques

5.1.2.1 . Age

Dans notre étude, l'âge moyen des patientes concernées par l'hystérectomie post-mûlaire était de 38 ans, les âges extrêmes de 19 et 55 ans. L'âge moyen de notre série est proche à celui rapporté par Pissal et al, [189] qui était de 36 ans. La tranche d'âge de 40 ans et plus représentait 50 % des cas. La tranche d'âge de moins de 20 ans (5,2 %) était peu concernée par l'hystérectomie. L'augmentation du nombre d'hystérectomie avec l'âge a été rapportée par certains auteurs qui ont préconisé l'hystérectomie chez la femme âgée de plus de 40 ans afin d'éviter la survenue de tumeurs post-mûlares et leurs éventuelles complications thérapeutiques [57, 58, 74, 102, 108, 133, 159, 208].

La faible fréquence d'hystérectomie dans la tranche d'âge de moins de 20 ans s'explique par le souci de préserver la fertilité ultérieure chez ces jeunes femmes [57, 58]. Mais aussi, par le fait que l'hystérectomie se réalise dans cette tranche d'âge que dans des situations exceptionnelles comme :

- la présence d'une tumeur trophoblastique maligne à haut risque métastatique, chez une multipare ne désirant plus d'enfants ou devant les difficultés d'approvisionnement d'anticancéreux. De notre série les patientes âgées de moins de 20 ans représentaient 5,2 % (n=3),
- l'échec à la chimiothérapie. Dans notre série, sept patientes présentaient une tumeur métastatique ne répondant de façon effective la chimiothérapie, ce qui nous a obligé à effectuer l'hystérectomie, sans pourtant sauver ces patientes.

La relation entre l'âge et le type d'hystérectomie a été confirmée par une différence statistiquement significative avec un $p = 0,0014$. Nous avons constaté que l'hystérectomie préventive était fréquemment réalisée chez les femmes âgées de 40 ans et plus. Cette augmentation de la fréquence de l'hystérectomie dans cette tranche d'âge de 40 ans et plus montre l'influence de l'âge sur l'hystérectomie post-molaire [58, 59, 48]. Pour Xiang Yang [225], l'hystérectomie offre une alternative à la chimiothérapie avec une efficacité équivalente en cas de tumeur trophoblastique localisée à l'utérus. Elle limite également les récives, en particulier pour les TTG à haut risques métastatiques [169].

En ce qui concerne les tumeurs trophoblastiques post-môlaires de notre série, contrairement à ce qui est souvent rapporté dans la littérature, nous avons constaté qu'elles étaient plus fréquemment rencontrées dans la tranche d'âge de moins de 40 ans. Sur les 26 tumeurs trophoblastiques gestationnelles confirmées histologiquement, 17 tumeurs, soit 65,4 %, étaient survenues chez des jeunes femmes âgées de moins de 40 ans. C'est ainsi que l'analyse de nos résultats a montré un lien statistiquement significatif entre l'âge inférieur à 40 ans et les

TTG avec ($p = 0,021$ $rr = 1,9$). Dans notre étude, le risque pour une femme âgée de moins de 40 ans, de développer une tumeur post-molaire était 2 fois plus élevé que celui d'une femme âgée de 40 ans et plus. Nos résultats sont proches de ceux rapportés par certains auteurs [144,199]. Pour Saadi [199] et Koné [144] les tranches d'âge la plus concernées, étaient respectivement celle de 26-30 ans, et de 21-25 ans.

Nos résultats sont différents de ceux généralement rapportés dans la littérature où les tumeurs trophoblastiques se rencontrent plus fréquemment aux âges extrêmes de la vie génitale surtout chez les femmes âgées plus de 40 ans [55, 56, 57, 58, 59, 78, 144, 172, 184, 188].

C'est ainsi que Cissé et collaborateurs [57, 58] ont rapporté dans leur série, que les tumeurs trophoblastiques post-molaires sont plus fréquemment rencontrées dans la tranche d'âge de 40 ans et plus.

Le pic de fréquence des tumeurs trophoblastiques gestationnelles chez les jeunes femmes dans notre série serait lié à la conservation de leur utérus dans le souci de préserver leur fertilité après l'avortement molaire.

Des hypothèses ont été évoquées dans la littérature pour expliquer la dérive cancéreuse des môles hydatiformes. Les facteurs génétiques par vieillissement ou immaturation de l'ovocyte, les carences en carotène et en vitamine, en protéines animales, en acide folique et en fer. Ces facteurs favoriseraient les anomalies de la gamétogénèse et de la fécondation pouvant entraîner la formation d'ovocytes et de zygotes de mauvaise qualité prédisposés à développer une grossesse molaire et une tumeur trophoblastique [12, 56, 69, 70].

Pour Coullin [70] le processus qui conduit à la genèse d'une môle, à son développement et à sa transformation maligne, représente une suite d'événements dont la survenue à tous les niveaux est relativement complexe et hétérogène. L'association des déficiences naturelles du système gamétogénèse-fécondation humaine, des traits génétiques particuliers et ou des facteurs

environnementaux en est la cause [69]. Le déséquilibre des gènes soumis à l’empreinte entraîne, associé à l’expression anarchique de nombreux autres gènes par effet cascade, ainsi que l’acquisition et ou la perte secondaire d’oncogènes et d’anti- oncogènes sont d’autant d’éléments pouvant intervenir sur l’évolution cancéreuse des môles hydatiformes [70]. Les principaux gènes suppresseurs étudiés pour les TTG sont les protéines p53, p21, Rb, GTPase-activating proteins, et le Doc-2 ; dont l’expression est altérée en cas de choriocarcinome [99].

En ce qui concerne les oncogènes, un nombre limité est identifié jusqu’à présent, il s’agit essentiellement de c-MYC proto-oncogène, de c-erb-B-2, de bcl-2 et de mdm-2 qui sont surexprimés dans les môles complètes et les choriocarcinomes [219]. Le rôle de NM23-H1 comme un vrai facteur préducteur d’invasion, a été remis en question par certains auteurs [213, 228].

Dans les travaux de Xue et coll, 2004 [226], étudiant l’expression des différents gènes sur une série de 54 môles, on peut remarquer que 15 d’entre elles, soit 28 % sont devenues néoplasiques. Ces auteurs ont avancé que l’hyperméthylation des gènes E-cad et p16, chez les môles peuvent être à l’origine de la dérive néoplasique de ces môles. Ils ont proposé à ce que ces gènes soient des marqueurs prédictifs de cette évolution néoplasique.

Par contre, dans les travaux de Candelier et coll, 2010 [46] les résultats semblent contredire les travaux précédents de Xue et Coll, 2004 [226]. Les auteurs rapportent que les promoteurs de p16 et E Cadherine seraient globalement hyperméthylés, et les gènes sous-exprimés, dans la majorité des cas de choriocarcinome et de môle complète prédestinée à une dérive néoplasique.

Ces auteurs [46] ont rapporté que les résultats histologiques obtenus pendant le développement des môles invasives suggèrent une complexité plus intime des phénomènes qui induisent la môle complète à régresser ou à devenir invasive. Dans notre série, les gènes E-cadhérine et p16 n’ont pas fait l’objet d’une étude.

Dans une étude récente, effectuée par Rima Slim et collaborateurs [215], sur 43 choriocarcinomes post-môlares sénégalaises, la mutation du gène NLRP7 (Nucléotide binding and oligomerization domain-like receptor protein 7) responsable majeure des môles hydatiformes récurrentes était incriminée dans la dégénérescence maligne des môles hydatiformes.

D'autres mécanismes ont été également avancés dans la pathogénie de la transformation maligne essentiellement le rôle de la télomerase, l'activité et l'expression de certaines molécules d'adhésion et des métalloprotéinases [213].

La divergence des résultats témoigne de la complexité de la pathogénie, et impliquent l'identification d'autres mécanismes moléculaires pour mieux élucider l'étiopathogénie, et déterminer le pronostic et guider la thérapeutique [213].

5.1.2.2 . Niveau socio-économique

La majeure partie de nos patientes 86,2 % ayant subi une hystérectomie post-molaire était d'un bas niveau socio-économique. Ce profil rejoint celui rapporté dans d'autres études africaines [2, 38, 57, 58, 133, 159]. Dans notre contexte, le bas niveau socio-économique influencerait la pratique de l'hystérectomie au cours du suivi post-molaire dans le souci de diminuer le risque de survenue de TTG. Cette influence est confirmée par le lien statistiquement significatif entre le bas niveau socio-économique et l'hystérectomie préventive ($p=0,02$).

Il en est de même pour la relation statistiquement significative retrouvée entre le bas niveau socio-économique et la survenue de tumeur trophoblastique gestationnelle ($p=0,041<0,05$). Parmi les tumeurs trophoblastiques, 25 cas soit 96,2 % étaient d'un faible niveau socio-économique, seul 1 cas était d'un moyen niveau socio-économique.

Ainsi, le risque pour une femme de bas niveau socio-économique de développer une tumeur post-molaire était 4 fois celui d'une femme à revenu moyenne.

Nos résultats rejoignent ceux rapportés dans la littérature où le faible niveau socio-économique, associé à une malnutrition, essentiellement les carences en vitamines A et B9, en protéines étaient considérés comme facteurs de risques des tumeurs trophoblastiques gestationnelles [2, 12, 57, 58, 59, 62, 69, 78, 185, 197].

5.1.2.3 . Ethnie et origine géographique

Dans notre étude, la majorité de nos patientes 75,9 % étaient d'ethnies Ouolof et sérère. Ces deux ethnies représentaient respectivement 48,3 % et 27,6 %. Nos résultats sont superposables à ceux rapportés par les auteurs sénégalais qui ont observé une prédominance de la maladie trophoblastique gestationnelle chez les ethnies Ouolof et sérère, vivant dans la zone centrale correspondant au bassin arachidier [2, 57, 58, 59, 63, 69, 75, 102, 159, 167, 173].

En Afrique du sud, Moodley et al. [172] ont noté dans leur étude, une prédominance de la MTG chez les femmes noires (94,6 %) et les femmes asiatiques (4,4%). Les femmes blanches ne représentaient qu'un pour cent (1%) des cas

En ce qui concerne la résidence, 82,7 % des nos patientes ayant subi une hystérectomie vivaient hors de Dakar, parmi lesquelles 58,6 %(n=34) résidaient de la zone centrale correspondant au bassin arachidier.

Cette prédominance des patientes provenant dans la zone centrale a été rapportée dans les études précédentes [63, 57, 58, 75, 102, 159]. Elle s'expliquerait par le fait que ces deux ethnies sont majoritaires au Sénégal et surtout majoritaires au centre du Sénégal d'où provenaient la majorité des nos patientes. Mais, elle peut être en rapport avec le taux de consanguinité élevée dans ces ethnies.

D'autres facteurs nutritionnels [69, 189] pourraient également avoir un impact dans la fréquence élevée de la MTG dans cette zone où la population est grande consommatrice d'huile de « Ségol » extraite de mauvaises graines d'arachides contenant de l'aflatoxine B [102], dont le caractère génotoxique (mutation génétique et aberrations chromosomiques) aussi est maintenant bien connu [146].

Dans la littérature, en plus de l'influence du milieu évoquée par certains auteurs [4, 51, 56, 69 170], d'autres facteurs ont été évoqués. Il s'agit : des facteurs environnementaux (tabac, alcool), alimentaires (carence en carotène en vitamine A et B9, en protéines animales)[189] et génétiques comme la perte d'anti-oncogènes (p53, p21, RB) et le gain d'oncogènes (mdm2, c-erbB2, BCL2), immunologiques (complexe HLA) [3, 68, 101, 213, 214] et infectieux (HPV16, HPV18, AAV) [137,182]. Ces facteurs favoriseraient la survenue des mûles et leur évolution leur cancéreuse.

Pour Coullin et collaborateurs [69], l'excès des conceptions mûlières dans les « Pays du sud » et leur dérive cancéreuse peuvent être attribués à priori à des facteurs génétiques et ou exogènes intervenant sur la génération précédente.

Le Sénégal, où il existe une variation cyclique importante du nombre des conceptions humaines en fonction des saisons et des périodes des travaux agraires, constitue un premier modèle pour étudier une éventuelle incidence de ces derniers. La courbe annuelle des conceptions des grossesses mûlières est parfaitement parallèle à celle des conceptions normales. Ce qui suggère qu'aucun facteur saisonnier n'interviendrait directement sur leur survenue. Par contre, la courbe des conceptions des patientes futures « mères des mûles » est significativement décalée par rapport aux deux autres et montre qu'une majorité de ces femmes ont effectué leur vie embryonnaire et fœtale, pendant la période la plus défavorable pour leurs mères, car correspondant à la période de soudure alimentaire, avant les récoltes.

Au Maroc, on observe également une diminution sensible des conceptions normales qui se situe entre le mois d'avril et juin. Par contre, la quasi totalité des patientes de la cohorte étudiée ont conçues à cette période et ont donc effectué leur vie embryonnaire au moment où leurs mères étaient soumises à la période la plus chaude et aride de l'année.

Les deux séries de patientes majoritairement d'origine rurale ont différencié leur ovaire et ont débuté leur gamétogenèse à la période de l'année ou leurs mères en gestation, étaient soumises à des carences en produits alimentaires frais, riches, entre autres, en vitamine A et B9, cette dernière étant impliquée dans la biosynthèse des acides nucléiques.

Dans ce travail, une hypothèse a été émise selon laquelle, ces patientes auraient produit davantage d'ovocytes immatures, cause d'un risque accru de conceptions molaire durant leur vie génitale. Aucun effet saisonnier n'a été observé sur une cohorte témoin de patientes françaises nées en France. L'incidence « occidentale » correspondrait vraisemblablement au taux « basal » dû aux déficiences chroniques du système gamétogenèse-fécondation dans l'espèce humaine. Les molaire, dans ces pays à haute incidence, représentent un nouvel exemple d'effet épigénétique délétère trans-générationnel [69].

5.1.2.4 . Groupe sanguin-rhésus

Dans notre série, la moitié des patientes était du groupe sanguin O dans 50 % (n=29) des cas. Nos résultats concordent avec ceux qui ont été rapportés dans plusieurs études effectuées au Sénégal, en Afrique et dans le monde [2, 51, 59, 133, 202] où le groupe sanguin O a été retrouvé chez plus de la moitié des patients.

Par contre, d'autres auteurs comme Khabouze [133] et Bagshawe [24] ont rapporté une prédominance des tumeurs post-molaire chez les patientes du groupe sanguin A avec 53 % des cas. Pour certains auteurs [56, 68, 78, 89, 169, 173], l'incompatibilité sanguine ABO entre la patiente et son conjoint se fait par

le biais des facteurs immunologiques (système HLA) et des facteurs consanguins. Ces facteurs contribueraient à la genèse de la maladie trophoblastique gestationnelle [56, 68, 78, 89, 169, 173]. Dans notre étude, la consanguinité a été retrouvée chez 32 cas soit 55,2 % des cas.

5.1.3. Aspects cliniques

5.1.3.1. Gestité et parité

Dans notre série, la gestité moyenne des hystérectomies était de 5 grossesses. Les extrêmes étaient de 2 et 16 grossesses. Les multigestes représentaient 84,5 % dont 69 % avaient plus de 6 grossesses.

Quant à la parité, elle était en moyenne de 6 pares, avec des extrêmes de 0 et 13 accouchements. Les multipares représentaient 81 % des hystérectomies.

L'augmentation de la fréquence des hystérectomies observée avec la gestité et la parité dans notre étude, a été rapportée dans certaines études africaines [2, 57, 58, 102, 159].

Nous avons constaté dans notre série, que la multigestité et multiparité étaient des facteurs influençant l'hystérectomie. Cette relation était confirmée par la différence statistiquement significative entre d'une part l'hystérectomie et gestité ($p=0,002$, $rr=4,7$) et d'autre part entre l'hystérectomie et la parité ($p^*=0,04$, $rr=3,2$). Cette fréquence élevée de l'hystérectomie chez les grandes multipares pourrait s'expliquer par le souci de prévenir la survenue de tumeurs post-môlaires, car il a été rapporté dans la littérature, que le risque de développer une tumeur trophoblastique gestationnelle augmente avec la parité [2, 57, 58, 59, 78, 102, 133, 159, 173, 188].

Pour Cissé et al, [57, 58] les patientes môlaires grandes multipares (parité \geq 6) présentent 3 fois plus de risque de développer un choriocarcinome que celles dont la parité est inférieure ou égale à 5.

Alteri et al, [12] abondent dans le même sens en rapportant qu'il existe une augmentation significative du risque de survenue de choriocarcinome avec la parité. Ils estiment que le risque est multiplié par 5,2 après la quatrième parité.

Dans notre étude, parmi les 26 femmes ayant développé une TTG, nous avons constaté une prédominance des grandes multipares (parité ≥ 6 , n =16).

Ces données rejoignent celles rapportées en générale dans la littérature où la grande multiparité est considérée comme un facteur de risque majeur pour les TTG.

Dans notre série, la pauciparité (parité ≤ 3) a été identifiée comme étant un facteur de risque car nous avons noté 9 cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles parmi les 11 femmes paucipares concernées par notre étude, soit 81,8 % des paucipares. Cette relation est confirmée par l'association statistiquement significative entre la parité inférieure à 3 et le développement d'une tumeur trophoblastique post-molaire avec un degré de signification $p < 0,05$ (Tableau XIV, XXV).

Dans notre série, même si nous avons noté un pic de fréquence d'hystérectomie chez les grandes multipares (parité ≥ 6), les nullipares et primipares n'étaient pas à l'abri de cet acte chirurgical. Elles représentaient 10,3 % des cas (6/58). Elles étaient toutes des hystérectomies encadrées pour tumeur trophoblastique gestationnelle secondaire à une môle.

Certains auteurs [74, 78, 133] ont évoqué que l'existence d'antécédents de grossesse molaire augmenterait le risque de survenue de tumeurs trophoblastiques gestationnelles de 20 à 40 fois par rapport à la population générale. Dans notre étude, nous avons noté un seul cas d'antécédent de grossesse molaire et qui a développé un choriocarcinome à la suite de l'avortement de la deuxième grossesse molaire.

Nous avons enregistré, dans notre étude, 22 cas d'avortements spontanés antérieurs à la grossesse molaire causale soit 37,9 % des cas. Il a été rapporté dans la littérature qu'un antécédent d'avortement banal multiplie 2 à 3 fois le

risque de survenue d'une môle hydatiforme. C'est ainsi qu'au Sénégal, Abdou [2] et Diadhiou [74] ont rapporté respectivement dans leur série 28,83 % et 21,4% d'antécédents des avortements spontanés chez les patientes porteuses de tumeur trophoblastique gestationnelle.

En Tunisie, dans la série de Chechia et coll, 2001 [51], le risque d'avoir une grossesse molaire est multipliée par 3 après un seul avortement spontané et par 32 après 2 avortements consécutifs. Dans ces cas, on peut maintenant se poser le problème : cette femme a-t-elle été davantage exposée à des facteurs externes délétères, qui font qu'un pourcentage important de ses ovocytes sont aptes à donner une conception androgénique [69] ou bien, ne s'agit-t-il pas de cas de môles familiale avec mutation maternelle du gène *NLRP7* [73, 150, 171, 193, 215].

5.1.3.2. Contraception orale

La contraception orale à forte dose de stéroïde, chez les patientes qui ont fait un avortement molaire, a été incriminée par certains auteurs. Ils ont rapporté que 25 % des patientes utilisant les contraceptifs œstroprogestatifs, à la suite d'un avortement molaire ont développé un choriocarcinome. Pour cette raison, ils préconisent une contraception locale ou au progestatif en cas d'avortement molaire [23,184].

Dans notre série, cette notion de contraception a été retrouvée dans 20,7 % (n= 12).

5.1.3.3. Signes cliniques

Au cours de la surveillance post-molaire, les principaux symptômes rencontrés chez nos patientes étaient l'hémorragie génitale dans 91,4 % des cas (n=53) et les douleurs pelviennes dans 81 % des cas (n=47).

L'examen gynécologique a retrouvé un utérus augmenté de volume d'allure tumorale dans 82,8% des cas (n= 48).

Nos résultats rejoignent ceux rapportés dans la littérature [16, 38, 63, 75, 79, 80, 102, 116, 133, 188] où il a été noté dans plus de 80 % des cas, qu'au

cours de la surveillance post-molaire que la triade symptomatique composée de métrorragies, des algies pelviennes, de gros utérus à l'examen est évocatrice d'une tumeur trophoblastique gestationnelle.

Dans les pays en développement, l'hémorragie génitale post-molaire était le plus souvent un motif de l'hystérectomie, surtout chez les femmes âgées, quand celle-ci est associée à un utérus augmenté de volume, à une échographie suspecte et à un taux des β hCG plasmatiques anormalement élevé [133, 208], évoquant une TTG. Ce fut le cas dans notre étude, où 53 femmes ont subi une hystérectomie du fait de métrorragies associées à gros utérus et élévation anormale de β hCG plasmatique. Cette hystérectomie était d'autant justifiée que toutes les 26 femmes ayant développé une TTG histologiquement confirmée dans notre étude ont présenté des métrorragies, un gros utérus à l'examen, un taux des β hCG sériques élevé et supérieur à 5000 mUI/ml.

L'analyse de nos résultats a montré une association statistiquement significative entre d'une part les métrorragies et la présence d'une TTG ($p=0,03$) et d'autre part entre les métrorragies et l'hystérectomie ($p=0,023$). Dans nos régions, le diagnostic d'une tumeur post-molaire n'est pas toujours aisé. La symptomatologie était certes toujours dominée par l'hémorragie utérine, mais, elle doit motiver le dosage des β hCG plasmatiques [15, 30, 59], et la réalisation de l'échographie pelvienne à la recherche d'une tumeur post-molaire suspecte. [77, 102, 130, 202].

5.1.3.4. Signes échographiques

Dans notre étude, toutes nos patientes ont bénéficiée d'une échographie abdominopelvienne. Notre taux de réalisation de 100% est plus important que celui rapporté dans les séries antérieures à Dakar par Gassama 2000 [102] et Abdou 2003 [2] où il était respectivement de 88,6 et 86,7 %. . Ce taux de réalisation élevé dans notre série est en rapport avec l'accessibilité et la généralisation de l'échographie, dans le cadre du suivi post-molaire au CHU de

Dakar et dans certains centres hospitaliers régionaux. Ce qui prouve les nombreux progrès consentis, ces dernières années, dans la prise en charge des affections gynécologiques en général et de la pathologie molaire en particulier, par l'école de Dakar [2, 5, 57, 58, 59, 69, 76, 89, 102, 113, 173].

Dans notre étude, la sensibilité de l'échographie était de 92,3% (24 cas positifs sur les 26 TTG). Elle a révélé dans 63,8 % des cas (n=37) une image évocatrice d'une invasion du myomètre avec des aspects en faveur d'une tumeur maligne post-molaire. Cependant, seulement 36 pièces d'hystérectomies ont bénéficié d'une étude histologique. Le diagnostic d'une tumeur trophoblastique a été confirmé pour 24 cas (66,7 %) cas. Dans 12 cas sur les 36, soit 33,3 %, l'échographie utérine a évoqué faussement une tumeur trophoblastique. Dans 2 cas sur 20, soit 10 %, l'échographie est passée à coté d'une tumeur trophoblastique maligne (Tableaux XIV, XXVII). Ces faux cas positifs étaient des tumeurs bénignes dont 3 adénomyoses, 9 cas d'endométrites syncytiales ou hyperplasies trophoblastiques biphasiques du site placentaire (Tableau XIII).

Notre taux de sensibilité est comparable à celui rapporté dans la littérature par certains auteurs où elle varie entre 80 à 95 % [77, 130, 188, 202]. Elle reste supérieure à celui rapporté en 2000 par Gassama [102] 73 ,33 % et en 2003 par Abdou [2] 70,1 %.

Cette disparité entre l'échographie et le diagnostic histologique d'une tumeur trophoblastique gestationnelle pourrait s'expliquer par le polymorphisme échographique des TTG surtout du choriocarcinome. Il s'agit d'une part d'images nodulaires, endocavitaires, lacunaires, marécageux, mitées [76] ou d'images avec des zones hypoéchogènes dans l'endomètre (lacunes vasculaires) entourées de zones hyperéchogènes (nodules trophoblastiques), et y ajoute la présence de nombreux signaux intra-myométriaux (shunts vasculaires) [125] et d'autre part, par la présence d'images pièges en rapport avec des

pathologies utérines et ou trophoblastiques bénignes, comme la rétention trophoblastique, myomes ou malignes (sarcome) [76].

Dans notre série d'hystérectomie, 3 cas d'adénomyoses intramurales et 9 cas d'hyperplasie trophoblastique biphasique du site placentaire (endométrites syncytiales) faisant suite à une môle [188], étaient prises, à l'échographie, pour des tumeurs trophoblastiques post-môlares.

Pour certains auteurs [11, 50, 125], l'apport de l'échographie pelvienne couplée au doppler couleur est déterminant dans le diagnostic des tumeurs post-môlares. Elle permet, non seulement, de détecter un envahissement utérin massif et l'invasion myométriale, mais aussi d'avoir une cartographie vasculaire qualitative, et une évaluation hémodynamique quantitative des flux circulants. Le doppler couleur permet la localisation plus facile des vaisseaux, donnant l'accès à la quantification de la vascularisation de l'utérus et à la mesure d'index vasculaire.

Une hypervascularisation avec présence de vaisseaux anormaux ou néovascularisation avec de nombreux shunts de certaines zones échographiquement hétérogènes du myomètre contribue à la localisation et au diagnostic d'une TTG. Les nodules des TTG sont entourés et pénétrés par des vaisseaux. Les anastomoses artério-veineuses sont fréquentes. Les images les plus typiques sont des zones hypoéchogènes avasculaires entourées de zones plus échogènes parsemées de vaisseaux sanguins ou de shunt.

Durant notre étude, l'échographie doppler couleur n'était pas disponible, ce qui pourrait expliquer la présence élevée de cas faux positifs (n=12, 33,3 %) (Tableau XXVII). Néanmoins, nous avons noté une relation statistiquement significative d'une part entre les résultats de l'échographie pelvienne et le diagnostic histologique d'une tumeur trophoblastique gestationnelle ($p=0,0001$) et d'autre part entre la présence d'une tumeur suspecte à l'échographie et le type d'hystérectomie ($p=0,0001$) (Tableau XX, XXVII).

Pour certains auteurs [50, 125], il est possible d'établir une relation positive entre l'anatomopathologie, le doppler couleur, le taux d'hCG et voire même la réponse probable à la chimiothérapie.

Pour la FIGO 2006 [92], dans environ 30% cas, l'échographie pelvienne couplée au dosage d'hCG sérique permettent d'en établir le diagnostic d'une tumeur trophoblastique gestationnelle. D'où l'intérêt, dans un contexte clinique évocateur de tumeurs trophoblastiques, d'interpréter tout aspect échomorphologique évocateur de malignité en fonction des résultats des dosages des β hCG sériques pour optimiser le diagnostic [143, 203].

5.1.3.5. Taux plasmatiques de l'hormone chorionique gonadotrophique

Malgré la forte présomption échographique, la FIGO et l'IGCS [92] recommandent le dosage systématique des β hCG sériques devant toute suspicion clinique ou échographique d'une TTG [92]. Le diagnostic d'une TTG est porté sur l'évolution non satisfaisante de l'hCG totale sérique et ou à l'histologie [93].

L'école de Dakar, a recommandé, pour des raisons économiques, de faire un dosage des β hCG plasmatiques tous les 45 jours jusqu'à négativation, puis tous les trois mois pendant un an et en fin tous les six mois pendant un an. L'évolution était jugée favorable s'il existait une négativation β hCG plasmatique à trois dosages successifs, c'est-à-dire un taux de β hCG plasmatiques < 5 mUI/ml [2, 59, 167].

Dans notre série, toutes les patientes avaient bénéficié du dosage des β hCG plasmatiques avant la pratique de l'hystérectomie. L'appréciation de l'évolution des β hCG plasmatiques était jugée favorable avec négativation dans 8,6 % (5 cas). Notre taux de négativation de 8,6 % est faible par rapport à celui rapporté par Abdou [2] (46,8 %), Gassama [102] (53,8 %) Cissé [59] (75,5 %) Cherbonnel [53, 54] 80 % et Bagshawe 1963 [25] (97,6 %).

Cependant, l'évolution des β hCG plasmatiques était jugée défavorable dans 91,4 % (n=53) avec une stagnation dans 40 % (n=23) et une ascension dans 51,4 % (n= 30).

Ce taux d'évolution défavorable dans 91,4 % de nos cas, était largement supérieur aux taux différemment rapportés par les auteurs sénégalais.

Cissé et collaborateurs [59] ont rapporté dans leur série un taux de 25 %, Gassama [102] un taux de 46,8 % et Abdou [2] de 3,9 %. Notre taux élevé pourrait s'expliquer par la taille de notre échantillon par rapport à celle des études précédentes réalisées au Sénégal [2, 57, 58, 59, 102, 113, 167], mais aussi par les progrès consentis dans la prise en charge de la pathologie molaire, par l'équipe de Dakar depuis ces 10 dernières années.

Le taux anormalement élevé des β hCG plasmatiques durant le suivi post-molaire doit toujours faire craindre la présence d'une tumeur trophoblastique gestationnelle [15, 53]. C'est ainsi que Cherbonnel [53], dans une étude intitulée « Notre expérience thérapeutique des tumeurs trophoblastiques à Dakar » a considéré qu'à l'absence de toute confirmation histologique de malignité, toute môle qui « parle encore un mois après son expulsion est à caractère maligne ».

Dans notre série, nous avons observé une association significative d'une part entre le taux élevé des β hCG plasmatiques et la présence d'une tumeur post-molaire (p=0,037), et d'autre part entre le taux des β hCG plasmatiques et le type d'hystérectomie (p=0,025). Cependant, nous avons constaté à l'analyse de nos résultats, que 25 cas parmi les 51 cas ayant présenté un taux des β hCG plasmatiques positifs compris entre 5 et 1000 mUI/ml étaient des cas faux positifs. Il s'agissait de 9 cas d'endométrites syncytiales, 5 cas d'adénomyoses intramurales, 5 cas léiomyomes utérins et 6 cas histologiquement à la limite de la normale (Tableaux XIII, XXVII).

Ce résultat remet en question la relation de toute positivité des β hCG plasmatiques au cours du suivi post-molaire avec la présence d'une TTG, comme l'ont souligné Braunstein [43] et Cole [61] dans leurs études. Pour ces

auteurs [43,61], il existe beaucoup de cas faux positifs quand le taux des β hCG plasmatiques est compris entre 5 mUI/ml et 1000 mUI/ml, qui sont soit en rapport avec des tumeurs trophoblastiques bénignes [43, 61] ou en interférence avec les hormones hypophysaires [43]. En 2006, Cole et coll. [61] ont recensé le plus grand nombre de cas documentés par le "USA hCG Référence Service. Dans cette étude, portant sur 170 cas présentant des taux de hCG positif compris entre 6,1 et 900 mUI/ml, 157 cas (92,4 %) étaient de fausses tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

D'où la prudence sur la conduite à tenir chez une patiente post-molaire qui présente un taux d'hCG plasmatique est inférieure à 1000 mUI/ml.

Dans notre contexte, le dosage des β hCG plasmatiques n'est pas toujours à la portée de toutes les patientes du fait leur bas niveau socio-économique et de leurs résidences géographiques éloignées du centre de référence des MTG du CHU de Dakar [2, 58, 59].

Le dosage plasmatique de la fraction bêta de l'hormone chorionique gonadotrophique (β hCG) présente un intérêt capital dans le diagnostic et le suivi des tumeurs post-môlares. Sa spécificité et sa sensibilité font d'elle la clef dans le diagnostic et la surveillance des tumeurs post-môlares [30, 61, 80, 115]. Son dosage doit se faire chaque semaine après évacuation molaire, afin d'établir une courbe d'évolution semi-logarithmique [15, 79, 80, 188]. Après évacuation utérine, le taux des β hCG plasmatiques chute dans les 48 h et devient normal entre 10 et 70 jours en moyenne 60 jours après l'intervention [15, 188]. Le diagnostic de tumeur trophoblastique peut être uniquement affirmé sur la seule cinétique des hCG, en l'absence de preuve histologique qu'il ne faut pas s'acharner à obtenir [108].

Ces anomalies de la cinétique des hCG ont fait l'objet d'un consensus international en 2000 [93]. Elles sont définies par :

- la réascension de 10 % ou plus des hCG sur trois dosages successifs à une semaine d'intervalle (J1, J7, J14) ;

- la stagnation des hCG, variation de moins de 10 %, sur 4 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (J1, J7, J14, J21),
- la positivité des hCG 24 semaines après l'évacuation de la grossesse molaire [93, 142, 176, 177].

L'évolution de toute môle doit être étroitement surveillée. Cette surveillance de suite des môles est basée sur la clinique, la radiologie et surtout la biologie par dosage des β hCG sériques, en vue d'une meilleure prise en charge thérapeutique. Le principe de base du traitement des maladies trophoblastiques est :

- d'établir la courbe du taux sérique des hCG ;
- d'apprécier son évolution pour s'assurer qu'il s'agit bien de la maladie trophoblastique [188].
- d'évaluer le stade et le score pronostique pour permettre un choix thérapeutique approprié, en fonction de l'importance du risque. Dans notre contexte, les difficultés économiques que rencontrent nos patientes et l'éloignement de leurs résidences de Dakar, rendent cette surveillance difficile et irrégulière, voire même inexistante, la rupture de drogues font que la pratique chirurgicale garde toujours une place de choix dans la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

5.2.Aspects thérapeutiques

La prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles, ainsi que leur pronostic ont beaucoup évolué depuis l'événement de la chimiothérapie. La môle hydatiforme doit être traitée par évacuation utérine sous contrôle échographique et les tumeurs trophoblastique par chimiothérapie et associée ou non à la chirurgie selon le terrain.

5.2.1. Môle hydatiforme

Une fois le diagnostic est posé, le traitement de la môle hydatiforme consiste à une évacuation utérine par aspiration sous contrôle échographique [10, 110, 115, 179].

Dans notre série, toutes les patientes ont pu bénéficier d'une évacuation utérine. Dans 75,9 % par aspiration manuelle intra-utérine(AMIU), suivie d'une aspiration électrique 20,7 % et 3,4 % curage. Aucune aspiration par curetage n'a été effectuée dans notre série. L'évacuation utérine par AMIU est la technique la plus utilisée dans notre contexte, conformément aux recommandations de la FIGO 2000 [93].

Après l'évacuation utérine, une échographie de contrôle est recommandée dans les deux semaines suivantes afin de contrôler de la vacuité utérine et écarter une rétention intra-utérine. En cas de rétention une seconde évacuation s'impose.

Dans notre étude, 57 patientes (98,3 %) ont bénéficié d'une échographie de contrôle et d'une seconde évacuation des rétentions môleires.

La surveillance de l'évolution des hCG plasmatiques est impérative pour déceler une éventuelle évolution de la môle vers une tumeur trophoblastique gestationnelle [102, 167]. Cette surveillance est variable selon les écoles. Mais, la FIGO 2000 [93], préconise une surveillance hebdomadaire jusqu'à négativation des hCG plasmatiques (taux des hCG < 5 mUI/l), puis mensuelle.

Dans notre pratique, compte tenu des irrégularités et des absences souvent constatées dans le suivi post-môleire des patientes, l'école de Dakar, préconise un schéma de surveillance plus adapté à notre contexte socio-économique: premier dosage 45^{ème} jour après avortement môleire, puis tous les 3 mois pendant une année, et enfin tous les 6 mois la deuxième année. Pour les malades à risque (score ≥ 16 , Tableau III), un traitement prophylactique sera institué sans attendre un délai de 24 semaines [2, 57, 58, 59, 113, 159, 167]. Dans notre

série, 29 femmes ont subi une hystérectomie préventive parmi lesquels, cinq patientes l'ont eu après négativation de taux des β hCG. Compte tenu de leur âge supérieur à 40 ans, de leur parité supérieure à 6, du nombre d'enfant supérieur à 3, de leur faible niveau socio-économique, considérés comme facteurs de risque pour les TTG [57, 58, 159] une hystérectomie prophylactique leur a été proposée et réalisée, pour prévenir la survenue d'une TTG. L'hystérectomie a été suivie de la surveillance biologique des β hCG plasmatiques, selon le protocole de Dakar.

5.2.2. Tumeurs trophoblastiques gestationnelles

5.2.2.1. Chimiothérapie

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles, sont des tumeurs chimiosensibles, qu'il faut traiter par chimiothérapie. Depuis l'événement de la chimiothérapie, leur pronostic a beaucoup évolué, avec une augmentation du taux de guérison. Plusieurs molécules utilisées en monochimiothérapie ou en polychimiothérapie en fonction du score pronostique. Il s'agit du méthotrexate, de l'actinomycine D, de l'étoposide, de la fluorouracile. En cas de maladie réfractaire, des associations ont été développées, utilisant selon diverses modalités méthotrexate, actinomycine D, étoposide, cisplatine, cyclophosphamide, vincristine et bléomycine [10, 82, 112, 161, 162].

Le type de chimiothérapie dépend du degré d'extension de la maladie mesuré par le score pronostique de la FIGO2000 [93, 162]. Le groupe à faible risque est traité par le méthotrexate ou l'actinomycine D et le groupe à haut risque par l'association EMA/CO [26, 105, 134, 160, 161, 162].

Dans notre série, une chimiothérapie adjuvante après l'hystérectomie, a été effectuée chez 38 patientes sur les 58 cas ; soit 65,5 % des cas, dont 8 cas par bichimiothérapie à l'endoxan et au méthotrexate et 30 cas par monochimiothérapie méthotrexate. Le nombre moyen des cures était 6 avec au minimum de 3 cures et un maximum de 8 cures.

Nos résultats rejoignent la littérature où il a été rapporté que le méthotrexate en monochimiothérapie associé à l'acide folinique reste le traitement de base pour les TTG à bas risque, du fait son efficacité et de sa faible toxicité. Il permet une rémission de 85 à 100 % [58, 91, 109, 110, 111, 112, 134, 162, 179, 188].

Pour Felmate et al, 2001 [91], l'intervalle entre l'hystérectomie et la chimiothérapie est d'une importance capitale. Les auteurs ont démontré que le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est réel, à condition que celle-ci soit initiée rapidement après la chirurgie. Ainsi, sur 8 cas de tumeurs, Felmate et al,[91] n'ont observé qu'une seule récurrence sur 4 patientes qui ont eu la chimiothérapie dans la semaine suivant la chirurgie, versus 4 récurrences sur 4 patientes traitées par chimiothérapie après une semaine postopératoire [91] .

Dans notre étude le taux de rémission globale est de 69,2% (18 TTG/26). Ces 18 tumeurs trophoblastiques étaient classées tumeurs trophoblastiques gestationnelles stade 1 et à bas risque et ont été traitée par le méthotrexate en monothérapie.

Dans notre service, le méthotrexate est administré un jour sur deux pendant 4 jours (J1, J3, J5, J7) dans la semaine. Cette administration se fait en perfusion avec solution glucosée 5% tous les 14 jours (J1=J14) en raison $40\text{mg}/\text{m}^2$ de surface corporelle en alternative avec acide folinique (J2, J4, J6, J8) jusqu'à négativation de l'hCG, suivie de deux cures de consolidation. L'intérêt d'associer l'acide folinique au méthotrexate est qu'il permet une meilleure tolérance du méthotrexate (diminution des effets secondaires). L'efficacité de cette association est prouvée pour des doses modérées et élevées de méthotrexate.

Dans la littérature, d'autres schémas ont été utilisés dans la prise en charge des TTG à bas risque. Pour certains auteurs, l'actinomycine D seule est le meilleur traitement en première ligne chez les femmes présentant une TTG à bas risque. Il a une efficacité supérieure à celle de méthotrexate [10]. Cependant,

le méthotrexate en monochimiothérapie demeure le traitement de référence en première ligne des formes à bas risque du fait de son taux d'activité et de sa faible toxicité [82, 112].

En 2006, la FIGO [92] a recommandé la réalisation d'un bilan biologique avant chaque cure comportant numération formule sanguine et plaquettes, transaminases (ASAT ou SGOT), urée et créatinine sanguines. Dans notre contexte, le bilan biologique de contrôle est effectué à j 21 après monochimiothérapie au méthotrexate.

En cas d'échec de la monothérapie au méthotrexate, ce qui aggrave le pronostic, il est préférable de recourir à la polychimiothérapie à l'EMA/CO [26, 40, 110, 112, 160]. Celle-ci permet une rémission complète. Cependant, dans certains cas favorables, dont le taux des hCG est inférieur à 300 UI/l l'actinomycine D seule permet une rémission complète après échec du méthotrexate sans recours à une polychimiothérapie [10, 79, 105, 112, 179].

Par contre pour les tumeurs dont le taux des β hCG est supérieur à 300 mUI/ml la polychimiothérapie est recommandée.

Dans notre série, nous n'avons noté aucune résistance au méthotrexate utilisé en monochimiothérapie dans la prise en charge des tumeurs à bas risque, non métastatiques. Nous avons obtenu 100 % de rémission complète (18 cas /18 TT classées stade I et score FIGO bas risque) pour les TTG à bas risque. Notre taux est comparable au taux de rémission de 85-100 % rapporté dans la littérature [58, 105, 109, 111, 188].

En cas d'une **TTG à haut risque (score FIGO ≥ 7)**, la polychimiothérapie s'impose. Plusieurs schémas sont proposés dans la littérature [26, 40, 110, 112, 162]. La polychimiothérapie de référence en première ligne est le protocole EMA/CO (Etoposide, Méthotrexate, Actinomycine, Cyclophosphamide, Vincristine(Oncovin)) qui a démontré son efficacité sur plusieurs séries rétrospectives avec des taux de guérison aux alentours de 80 à 86 % [40, 160, 161, 175, 179, 216]. La chimiothérapie est administrée jusqu'à négativation des

hCG plasmatiques. Il est recommandé de réaliser deux cures de consolidation [179].

Dans notre contexte économique faible, nous utilisons souvent deux molécules de ce protocole à savoir le méthotrexate et l'endoxan en J1, J8, J21 en raison de $40\text{mg}/\text{m}^2$ pour le méthotrexate et $600\text{mg}/\text{m}^2$ de surface corporelle.

Dans notre série, 8 patientes ont bénéficié d'une polychimiothérapie (méthotrexate, endoxan) avant et après hystérectomie du fait que ces patientes présentaient des TTG à haut risque avec des métastases pulmonaires (5 cas) , des métastases cérébrales (2 cas) et des métastases vaginales très hémorragiques (1 cas). Malheureusement ces patientes étaient toutes décédées du fait de leur prise en charge tardive et de la résistance à la chimiothérapie. Le retard de la prise et au même titre que la résistance à la polychimiothérapie aggravent le pronostic des tumeurs trophoblastiques gestationnelles [91].

En cas d'échec du protocole EMA/CO et chez les patientes présentant des métastases dues aux tumeurs trophoblastiques du site placentaires, certaines équipes, préconisent un traitement de seconde ligne à l'EP/EMA ce qui permet d'obtenir 95 % de rémission [175].

En cas de métastases cérébrales, certains auteurs préconisent le protocole EMA/CO en utilisant de fortes doses de méthotrexate ($1\text{mg}/\text{m}^2$) en association avec méthotrexate en intrathécal ($12,5\text{mg}$ à chaque cycle CO). Une réponse durable est obtenue dans 72 % des cas avec ce protocole [112, 179].

D'autres auteurs préconisent l'utilisation de l'irradiation cérébrale en même temps que la chimiothérapie. Celle-ci entraîne une rémission complète dans 75 à 86 % des cas contre 22% pour les patientes avec métastases cérébrales traitées par chimiothérapie seulement [82, 175, 189]

Dans notre série, malgré la présence de deux cas métastases cérébrales, cette technique n'a pas été utilisée. Nous signalons que seulement deux drogues étaient à notre disposition durant la période d'étude. Il s'agissait du méthotrexate et de l'endoxan.

Dans la littérature, le protocole EMA/CO est le traitement de référence de traitement des TTG à haut risque à la suite de travaux de Charing Cross Hospital de 1979 à 1995. Un taux de guérison de 83 % lorsque ce protocole est administré en première ligne [175]. Certains auteurs ont énuméré les bénéfices de l'EMA/CO : meilleurs taux de réponse, meilleure survie à long terme, minimum de toxicité à court et à long terme [40, 109, 111, 160]

En cas de résistance au traitement définie par [92] : une réascension hCG au cours du traitement contrôlée à huit jours ; ou une stagnation hCG (variation <10 %) en cours de traitement sur deux cures ou davantage ; il est recommandé d'utiliser le protocole EP/EMA qui entraîne d'après Newlands [175] une guérison de 95 %. C'est pour cette raison, que le protocole EP/EMA est recommandé en première ligne car son efficacité serait supérieure à celle des autres protocoles dans le traitement des TTG à haut risque [105, 175].

Ghaemmaghami et coll, [105] abondent dans le même sens, en rapportant, dans une étude portant sur l'évaluation de la prise en charge de 38 patientes avec des TTG métastatiques que 21 ont bénéficié du protocole EP/EMA:

- dont 14 cas en première ligne avec une rémission complète pour 13(92,9%) et 1 cas de décès par hémorragie cérébrale;
- en deuxième ligne après l'échec du protocole MAC (2 cas), MTX(3) avec rémission complète de 100 %(5 cas / 5), soit 100 % des cas ;
- en troisième ligne après échec de MAC et BEP (1cas de rémission complète sur 1) et après échec de l'EMA-CO et BEP 1cas de décès sur 1, il s'agissait TSP.

Ces auteurs [105] ont tiré de cette étude, la conclusion selon laquelle, le méthotrexate en monochimiothérapie est le traitement en première ligne pour les TTG à bas risque métastatique, alors que les TTG au risque métastatique doivent être traitées par polychimiothérapie et en première ligne comme en deuxième ligne et troisième par le protocole EP/MAC car son efficacité est supérieure à celles des autres protocoles utilisées dans cette étude.

D'autres auteurs [127] ont obtenu une rémission en utilisant le paclitaxel (Taxol^R) chez un petit groupe de patientes souffrant de résistance.

De nouvelles approches thérapeutiques par thérapie génique et immunothérapie grâce l'utilisation des anti-proto-oncogènes, comme le G-CSF, les anti-EGFR(Cetuximab), les antimitotiques (CI-1040, PD590889) et une chimiothérapie à forte dose avec soutien autologue de moelle osseuse, ont été utilisées, en cas de maladie réfractaire [175, 213]. Le cisplatine, la vinblastine et la bléomycine peuvent être aussi efficaces comme traitement de deuxième intention [21].

Dans notre série, l'étoposide, la cisplatine, la vinblastine et la bléomycine n'ont pas été utilisées du fait qu'ils n'étaient pas disponibles dans notre kit de traitement au moment de l'étude. Mais aux dernières nouvelles, ces deux drogues (étoposide, cisplatine) sont souvent disponibles dans notre service depuis 2010, au même titre que l'actinomycine D. Mais ces molécules sont souvent en rupture, remettant ainsi, l'équipe de Dakar dans ses lots de difficultés dans la prise en charge des TTG. Ce qui nous oblige à pratiquer l'hystérectomie, comme solution dans le traitement des néoplasmes gestationnelles, compromettant ainsi l'avenir obstétricale des nombreuses jeunes femmes atteintes de cette affection et qui auraient parfaitement guéri « in toto » par la seule chimiothérapie [15].

5.2.2.2. Chirurgie

En ce qui concerne, l'hystérectomie de première intention à visée curatrice, elle n'occupe qu'une place limitée, depuis l'introduction de la chimiothérapie, dans la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Dans les pays développés, la chirurgie des TTG est rarement pratiquée et ne concerne surtout que les femmes âgées de plus de 40 ans qui ne désirent plus de grossesse. Elle ne dispense à aucun cas de la surveillance des hCG [115].

La chirurgie des masses résiduelles est inutile dès lors que les hCG sont négatifs.

Enfin, on peut avoir recours à la chirurgie pour les tumeurs chimiorésistantes en cas des métastases peu nombreuses [34, 104, 115, 179, 208, 216, 225].

Dans notre contexte, le risque de mortalité pour une TTG est aggravé par la prise en charge tardive et par l'accès limité aux drogues antimitotiques en raison de leur coût élevé [59] et aussi de leur rupture fréquente dans notre service. Cette pénurie en antimitotiques, explique l'importance de la place de la chirurgie dans la prise des TTG dans de notre service.

Au cours de la période d'étude, nous avons réalisé 58 cas d'hystérectomie post-molaire, dont 29 hystérectomies encadrée par la chimiothérapie.

Nos résultats rejoignent ceux rapportés par certains auteurs qui préconisent que l'hystérectomie comme traitement primaire chez les patientes souffrant de tumeurs trophoblastiques non métastatiques ayant accompli leur projet parental ou qui ne désirent plus conserver leur fertilité [32, 57, 58, 60, 84, 115, 189 208, 225].

En cas de lésion volumineuse et ou métastatique, la chirurgie est pratiquée après une seule cure de chimiothérapie, en vue de favoriser le geste chirurgical et d'éradiquer toutes métastases occultes, de diminuer la possibilité de dissémination de la maladie [32, 60].

La chimiothérapie doit être poursuivie jusqu'à négativation des hCG plasmatiques. Cette hystérectomie est également largement défendue par l'école Américaine, en cas de maladie trophoblastique persistante après chimiothérapie [60, 115, 161, 169].

Mais, d'une manière générale, la chimiothérapie a supplanté la chirurgie dans la prise en charge des TTG, car elle a permis d'obtenir une rémission allant de 80 à 100 %, même en cas de TTG métastatiques [32, 58, 60, 109, 111, 188].

Dans notre étude, 18 femmes présentaient une TTG non métastatique et ne désiraient plus faire d'enfant. Elles avaient toutes bénéficié d'une hystérectomie encadrée par monochimiothérapie au méthotrexate, avec 100 % de rémission complète.

Nos résultats sont similaires à ceux rapportés par Golfier et coll, [109] où l'hystérectomie isolée a suffi au traitement d'une tumeur trophoblastique à bas risque chez 10 femmes des 144 patientes âgées de plus de 45 ans avec une rémission complète chez tous les cas au bout de six mois.

Pour Cissé et coll, [57, 58, 59] l'hystérectomie doit être réalisée chez les femmes âgées et multipares ne désirant plus d'enfants. Par contre chez les patientes jeunes et paucipares dans le souci de conserver leur fertilité ultérieure, il est préférable d'utiliser la chimiothérapie en première intention comme traitement.

Cette chimiothérapie est souvent difficile à administrer correctement du fait de manque de moyen financier de la plus part des patientes, de la déperdition des malades, de la rupture fréquente des anticancéreux. Dans ce contexte, l'indication de l'hystérectomie est d'emblée élargie à cette catégorie de jeunes femmes.

Dans notre étude, parmi les femmes ayant développé une TTG (n=26) et qui ont bénéficié d'une hystérectomie encadrée (n=25, Tableau XIV, XX, XXI), 17 patientes étaient âgées de moins de 40 ans (Tableau XIV, XXIV). Ces 17 femmes avaient une parité supérieure à 3 (Tableau XIV, XXV) et plus de trois enfants vivants, et 25 étaient d'un niveau socio-économique faible (Tableau XIV, XXIV).

La multiparité, et le faible niveau socio-économique ont motivé la pratique de l'hystérectomie élargie chez jeunes femmes multipares, ayant déjà plus de 3 enfants au moment de l'étude.

Par contre, 8 femmes paucipares qui avaient moins de 3 enfants et chez qui l'utérus était conservé par souci de fertilité ont malheureusement développé

une tumeur trophoblastique métastatique ayant entraîné à leur décès après hystérectomie. Ces femmes n'étaient pas régulières dans leur suivi post-molaire. Elles ont développé par la suite une chimiorésistance malgré la polychimiothérapie au méthotrexate et endoxan.

Un cas parmi les 8 avait subi une hystérectomie préventive et c'est l'histologie à posteriori qui a confirmé la présence d'un choriocarcinome. Ce qui remet en cause, l'efficacité de l'hystérectomie isolée dans la prise en charge des TTG. Ce cas devrait être suivi d'une chimiothérapie adjuvante si l'examen histologique a été réalisé à temps et que la surveillance biologique soit régulière. Ce qui prouve encore, nos difficultés dans la prise en charge des jeunes femmes à revenu faible vivant loin de Dakar et présentant des TTG.

Ces mêmes difficultés ont été, déjà évoquées dans les études antérieurement réalisées par les auteurs sénégalais [2, 57, 58, 59, 102, 113, 159, 167].

Dans notre étude, les femmes décédées pour métastases étaient âgées en moyenne de 25 ans avec des extrêmes de 19 et 39 ans. Sept femmes sur les 8 soit 87,5 %, étaient âgées de moins de 30 ans. Leur gestité et parité moyenne étaient respectivement de trois(3) gestes et d'une (1) pare avec des extrêmes de 3 et 7 gestes et 0 et 3 pares. Elles vivaient dans 87,5 % (7 cas) hors de Dakar et elles étaient d'un bas niveau socio-économique dans 100 %. L'hystérectomie secondaire à la chimiorésistance était réalisée tardivement par souci de conserver la fertilité chez 7 patientes sans succès.

Il est rapporté dans la littérature que l'hystérectomie est moins active sur la tumeur trophoblastique quand elle est pratiquée, non pas en première intention, mais secondairement après échec de la chimiothérapie [225]. Sur cette même série, Xiang et al, [225] ont relevé un taux de rémission de 95 % lorsque l'hystérectomie a été réalisée en première intention. Ce taux n'est que 71 % lorsque l'hystérectomie intervient après l'échec de la chimiothérapie. Dans la même série, en cas de recours à une chimiothérapie, le nombre de cures de

chimiothérapie nécessaires à l'obtention d'une rémission complète est plus faible chez les hystérectomisées en première intention que chez celles hystérectomisées secondairement (4,2 pour 9,4).

L'hystérectomie est réalisée dans le cas où la tumeur trophoblastique est isolée ou localisée dans l'utérus chez des patientes âgées de plus de 40 ans ne désirant plus préserver leur fertilité et dans le but d'éviter une possible évolution vers une TTG métastatique et les conséquences thérapeutiques liées à la chimiothérapie [109, 111, 208, 225].

Dans notre série, 29 (50%) patientes étaient âgées de 40 ans et plus, parmi lesquelles 9 (32,1 %) femmes présentaient une tumeur localisée à l'utérus et qui répondaient à cette indication (Tableau XIV, XXIV). Elles avaient bénéficié d'une chimiothérapie complémentaire après hystérectomie, sans complications notables.

Dans un contexte d'hémorragie utérine et ou intra-abdominale abondante et incontrôlable médicalement, l'hystérectomie d'homostasie peut être d'emblée réalisée [60, 189, 208].

Dans notre série, nous n'avons pas réalisé une hystérectomie à visée homéostatique.

Par contre, certains auteurs [65] recommandent une hystérectomie partielle en cas de choriocarcinome résistante à la chimiothérapie et localisée à l'utérus chez la jeune femme désirant conservée sa fertilité. Pour ces auteurs, l'hystérectomie partielle par résection utérine partielle d'un choriocarcinome intramyométrial, a permis une naissance vivante deux ans après, chez une patiente âgée 31 ans.

Ainsi, dans le but de préserver la fertilité, la chirurgie utérine conservatrice est une alternative à l'hystérectomie pour certaines tumeurs trophoblastiques gestationnelles chimiorésistantes sélectionnées. Cette méthode n'a pas été réalisée dans notre série même si elle pouvait servir d'indication chez nos neuf jeunes patientes âgées de moins de 30 ans ayant subi une hystérectomie totale.

L'hystérectomie en première intention peut être réalisée en cas de tumeur trophoblastique du site placentaire, mais elle doit être suivie d'une polychimiothérapie selon les protocoles de prise en charge des TTG à haut risque. Le traitement de référence est la polychimiothérapie par le protocole EP-EMA [82, 117, 175]. Elle doit être débutée dans les deux ou trois semaines après la chirurgie. Elle permet d'obtenir une rémission complète [8, 175, 189, 208].

Aucune tumeur trophoblastique du site placentaire n'a été retrouvée dans notre série.

Parmi les 26 tumeurs trophoblastiques gestationnelles histologiquement confirmées, 18 cas ont eu une évolution favorable, soit 69,2 % des cas. Il s'agit dans 100 % des cas des choriocarcinomes classés stade I FIGO 2000 [93]. Notre taux de rémission est supérieur à ceux rapportés antérieurement par les séries sénégalaises [57, 58, 64].

CISSE et coll, [57, 58] ont rapporté dans leur série un taux de rémission de 38 % parmi 61 choriocarcinomes pris en charge entre 1999-2000. Mais notre taux de rémission global, reste de très loin inférieur à ceux rapporté dans certaines séries de l'Afrique du nord, de l'Européenne, et de l'Amérique du nord, où il est de 85 à 100 % des cas, y compris dans les cas métastatiques [48, 84, 188, 34, 35, 189].

Les TTG étant chimiosensibles, il est nécessaire pour l'école de Dakar de fournir encore des efforts dans la prise en charge de tumeurs, surtout sur le domaine de la chimiothérapie, et plus particulièrement dans la mise place du protocole EMA/CO, afin de préserver la fertilité des ces jeunes femmes mûlaires, qui n'ont pas encore accompli leur projet parental.

5.2.2.3. Radiothérapie

Elle garde une place limitée dans la prise en charge des TTG. Elle est utilisée comme traitement palliatif en cas de métastases cérébrales, hépatiques et vaginales résistantes à la chimiothérapie [33, 114, 116, 176, 216].

Dans notre étude malgré la présence des deux cas de métastases cérébrales, la radiothérapie n'a pas été utilisée dans la prise en charge des TTG.

5.2.2.4. Prévention

5.2.2.4.1. Chimio prophylaxie

La chimio prophylaxie au méthotrexate était réalisée, avant l'hystérectomie, chez 7 patientes (12,1%) paucipares ayant moins de 3 enfants vivants, dont 6 vivaient hors de Dakar.

L'école de Dakar est depuis très longtemps favorable à cette chimio prophylaxie « à la carte » chez les patientes à risque [53, 54, 58, 59].

Pour Cissé et coll, [59] la chimiothérapie préventive doit être sélective, surtout en direction des femmes à risque (âges extrêmes, multiparité, tolérance molaire supérieure à 4 mois, antécédent de môle, groupe sanguin A et AB, décroissance lente des β hCG). Cette chimio prophylaxie doit être élargie aux jeunes femmes, paucipares, qui désirent encore faire des enfants pour prévenir la survenue de TTG, car, celle-ci, serait plus agressive et évoluerait plus vite, chez la jeune paucipare par une tolérance immunologique exagérée [132].

L'utilisation de la chimiothérapie préventive est très controversée.

Pour certains auteurs, son utilisation réduirait significativement l'incidence des tumeurs post-molaires. De ce fait, cette chimio prophylaxie est préconisée d'emblée après tout avortement molaire ou de façon sélective à partir l'évaluation des facteurs de risque [57, 58, 59, 132, 137, 159]. L'équipe de Kim, 1986 [138] a conduit une étude prospective randomisée sur 71 patientes présentant une môle complète et traitées soit, par aspiration puis méthotrexate avec acide folinique (39 patientes) soit, par aspiration seule (32 patientes). Dans

cette étude, la chimiothérapie prophylactique a réduit l'incidence des tumeurs post-môlaires de 47% à 14% chez les patients à haut risque alors qu'elle n'a aucun effet chez les patients à faible risque.

Limpongsanurak [157] abonde dans le même sens dans une étude prospective randomisée en double aveugle évaluant l'administration d'actinomycine D en prophylaxie versus un groupe contrôle. Toutes les 60 patientes incluses dans cet essai présentaient une môle complète à haut risque. L'auteur rapporte que la fréquence des tumeurs post-môlaires était de 13,8% dans le groupe ayant bénéficié d'une chimioprophylaxie à l'actinomycine et contre de 50% dans le groupe contrôle, sans chimioprophylaxie.

D'autres auteurs, par contre, ont exprimé des réserves sur son utilité et ont émis l'hypothèse selon laquelle, l'administration de faible dose d'antimitotique pourrait être à l'origine d'une chimiorésistance du tissu trophoblastique, en cas de dégénérescence maligne secondaire [34, 48, 107, 170, 188].

Durant notre étude, 12,1 % (7cas) de nos patientes ont développé des TTG métastatiques, résistantes à la polychimiothérapie au cyclophosphamide et au méthotrexate. Ces patientes étaient, au paravent, sous chimiothérapie préventive au méthotrexate et elles ne respectaient leur rendez-vous pour des raisons financières. Ce qui prouve les difficultés que nous rencontrons dans le suivi post-molaire surtout chez les patientes sans ressource financière.

En raison du risque présumé de la résistance à la chimiothérapie ultérieure, les centres de référence américains des maladies trophoblastiques gestationnelles ne recommandent plus l'utilisation de la chimiothérapie prophylactique depuis l'an 2009 [34].

Dans notre contexte d'exercice en pays sous médicalisé, où les antimitotiques ne sont pas toujours disponibles et où la plus souvent, nos patientes sont d'un bas niveau socio-économique pour effectuer correctement cette chimioprophylaxie, l'hystérectomie préventive est pratiquée comme une solution alternative dans la prévention des TTG [57, 58]

5.2.2.4.2. Hystérectomie préventive

L'indication d'une hystérectomie préventive est une option qui peut être évoquée et discutée avec certaines patientes après accomplissement de leur projet parental. Son intérêt est d'autant plus marqué chez la femme plus âgée que le risque de TTG est augmenté [27, 57, 58, 71, 84, 115, 189].

Dans les pays en voie développement où l'incidence de la môle hydatiforme est élevée, ainsi que ses complications néoplasiques, dont l'évolution est souvent redoutable, l'hystérectomie occupe une place importante dans la prévention des tumeurs trophoblastiques chez les patientes à haut risque [32, 57, 58, 59, 162]. Cette pratique semble aller à contre courant des progrès importants enregistrés dans la prise en charge des tumeurs trophoblastiques.

Cependant, dans notre contexte, cette attitude traduit une adaptation face aux contraintes majeures et durables telles que les difficultés de la surveillance post-molaire liées au manque d'assiduité des patientes, au coût élevé des antimitotiques, au bas niveau socio-économique et la faible accessibilité aux antimitotiques du fait de leur rupture fréquente dans notre service [57, 58, 59, 159].

Au cours de la période d'étude, 29 hystérectomies prophylactiques ont été réalisées. Les patientes concernées étaient âgées en moyenne de 41 ans, avec des extrêmes de 31-55 ans et avaient un âge médian de 41 ans. La majorité des patientes concernées étaient âgées de 40 ans et plus dans 70 % des cas (n=20). Vingt et sept (93,1%) avaient une parité supérieure à trois dont 69 % (n=20) plus de 6 paires. La parité moyenne était de 7 paires.

Dans 82,8 % (n=24) des cas, elles avaient plus de 3 enfants vivants et une moyenne de 6 enfants. Elles étaient d'un bas niveau socio-économique dans 96,6% des cas (n=28) et vivaient hors de Dakar dans 82,8 % (n= 24) surtout dans la zone centrale dans 58,6 %(n=17). L'analyse de nos résultats a montré une relation statistiquement significative entre l'âge supérieur ou égale à 40 ans

et l'hystérectomie préventive ($p = 0,0014$). Le risque pour une femme âgée de 40 ans et plus de subir une hystérectomie prophylactique post-molaire était 3,8 fois de plus celui de la femme âgée de moins de 40 ans.

Nos résultats rejoignent ceux rapportés par certains auteurs Sénégalais [2, 57, 58, 159] où le profil de la patiente concernée par l'hystérectomie préventive était celle âgée en moyenne de 45 ans, ayant une parité moyenne de 7, sans revenu (100 %) et vivant hors de Dakar.

Malgré son intérêt dans la prévention des tumeurs trophoblastiques, il est important de reconnaître que l'hystérectomie diminue, mais n'annule pas le risque de TTG. La survenue d'une TTG est toujours possible après hystérectomie prophylactique [27, 71, 84, 110, 189, 218]. La fréquence de TTG après hystérectomie est comprise entre 3,5 et 10% [27, 71]. Ce qui justifie une surveillance post-chirurgicale de la décroissance du taux d'hCG après hystérectomie [111].

Dans une étude, portant sur 34 patientes âgées de plus de 35 ans présentant une MHC à risque, Bahar [27] a rapporté que 10 d'entre elles ont subi une hystérectomie totale. Ce groupe a été comparé aux 24 femmes ayant eu uniquement une aspiration-curetage. L'auteur [27] a observé un taux de TTG de 10% après hystérectomie contre 33% après aspiration-curetage. Il en est de même pour Tow [218] qui a noté, la survenue d'un choriocarcinome avec de métastases cérébrales, hépatiques et pulmonaires, chez une patiente Malaisienne âgée de 40 ans, 10 années après hystérectomie préventive.

Dans notre série, une seule patiente nous est revenue, avec une TTG métastatique, 8 mois après hystérectomie préventive. En effet, il s'agissait d'une TTG méconnue à l'examen clinique, biologique et macroscopique de la pièce opératoire et dont la confirmation histologique était apportée 6 mois après l'intervention chirurgicale. Cette patiente vivait au Mali (Kaye), était sans moyen financier, ce qui rendait difficile et irrégulière sa surveillance après hystérectomie.

L'analyse de nos résultats a montré que 27 patientes, soit 93,1% parmi les 29 femmes ayant bénéficié de cette méthode préventive ont eu des suites favorables. Une femme avait développé un choriocarcinome métastatique 8 mois après hystérectomie préventive et une autre patiente était perdue de vue après cicatrisation de la plaie opératoire et négativation des β hCG plasmatiques, sans les résultats de l'examen histologique de la pièce opératoire. Ce qui remet, dans notre contexte, la question des difficultés dans le diagnostic des tumeurs trophoblastiques et de la surveillance post-molaire chez les femmes sans ressources financières, vivant loin de Dakar, retard des résultats histologiques [2, 57, 58, 113].

Certains auteurs [27, 57, 58, 71, 84, 115, 189] ont noté, un bénéfice de l'hystérectomie dans la prévention des TTG avec des suites favorables après un recul de 1 à 5 ans.

Cissé et coll [57, 58], ont rapporté que le risque de développer un choriocarcinome est 22 fois plus élevé chez les grandes multipares âgées de plus de 40 ans et ayant conservé leur utérus après avortement molaire. A la suite de cette étude, ils ont recommandé l'hystérectomie prophylactique chez ces patientes dont le risque est élevé (score pronostic de Dakar >15).

5.3. Aspects pronostiques et évolutifs

Le pronostic des tumeurs trophoblastiques s'est nettement amélioré depuis l'introduction de la chimiothérapie dans la prise en charge de ces affections [119].

Après hystérectomie, nous avons noté une évolution favorable dans 82,8 % des cas (n=48), 3,4% (n=2) de perdus de vue après cicatrisation et négativation des β hCG et 13,8 % (n=8) de décès pour TTG métastatiques.

L'analyse de notre travail, nous a permis de constater une nette amélioration dans l'ensemble de nos résultats comparés aux études réalisées antérieurement au Sénégal. Allant d'une mortalité de 100 % avant les années

60, puis de 85 % entre 1960-1974 [53, 63, 75], en passant par 32,8 % entre 1992-2000 [57, 58, 159], l'école de Dakar est arrivée, entre l'année 2004 -2006, à un taux de mortalité de 13,8 %.

Cependant, nos résultats restent largement inférieurs à ceux des pays occidentaux et d'Afrique du nord où la mortalité pour un TTG est très faible à l'exemple de l'Egypte [84], 5 % (6 décès sur 120 TTG), de l'Angleterre [9] 0,05 % (4 décès pour 8 860 TTG) entre l'année 1986 et 2007. Ainsi, l'école de Dakar doit s'améliorer, d'avantage, dans la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles, pour atteindre un taux de mortalité faible proche de celui de l'Afrique du Nord et de l'Occident.

Alors que toutes les publications s'accordent à démontrer que la guérison sous traitement optimal peut être espérée dans presque tous les cas de stade I à III. Dans les stades IV, la guérison s'observe dans certaines séries j' jusqu'à 90 % [32, 48]

Parmi les 48 cas (82,8 %) ayant une évolution favorable, 18 étaient des TTG diagnostiquées et traitées dans les 3 mois après l'avortement molaire, au stade I et risque faible de FIGO, avec 100 % de rémission complète.

L'analyse de nos résultats, nous a permis de constater que l'évolution est d'autant plus favorable que l'hystérectomie est réalisée dans un délai de moins de 4 mois après l'avortement avec ($p^*=0,005$, Tableau XIV, XXIV).

Ainsi, le risque de survenue d'une tumeur trophoblastique post-molaire chez les femmes ayant bénéficié d'une hystérectomie après trois mois ($n=23/26$ TTG, Tableau XIV, XXIX) est environ 4 fois plus celui des femmes opérées dans les trois mois après l'avortement molaire. Cette relation entre la conservation de l'utérus au delà de trois mois après avortement et le développement d'une TTG est confirmée par un lien statistiquement significatif avec ($P^*=0,0025$, Tableau XXIX).

Nos résultats rejoignent ceux des travaux de Cissé et collaborateurs [57, 58] et Lo [159], où il est rapporté que dans une même tranche d'âge, le risque

de développer une TTG était 11 fois plus élevé chez la femme post-molaire non opérée par rapport à celle ayant bénéficié d'une hystérectomie préventive ($p=0,00137$). Ce risque était 22 fois plus élevé si la patiente est âgée de plus de 40 ans, grandes multipares, ayant conservé leur utérus après un avortement molaire ($p=0,001$).

Dans notre contexte socio-économique et du fait du risque majeur des TTG induit par la conservation de l'utérus après avortement molaire ($p=0,00117$; $OR=22$), les auteurs [57, 58, 159] ont préconisé que l'hystérectomie dans le cadre de la prévention ou du traitement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles soit réalisée, au mieux, dans les trois et 6 mois au maximum. Celle-ci permet d'éviter une évolution péjorative de ces affections, qui est souvent fatale pour les patientes.

C'était le cas des 8 patientes décédées durant notre étude et dont la prise en charge par hystérectomie a été faite au-delà 4 mois de l'avortement molaire. Il s'agissait d'un cas hystérectomie préventive dont le diagnostic de choriocarcinome a été apporté à posteriori à l'examen histologique et de 7 hystérectomies encadrées perdues de vue, qui nous sont revenues aux stades avancés de la FIGO (II, III, IV et Tableau XII, XIV), avec une mortalité de 100 %.

Le même constat a été fait par Cissé [57, 58], et Lo [159] qui ont rapporté que tous les cas de décès enregistrés dans leur étude, concernaient des choriocarcinomes diagnostiqués tardivement (en moyenne 8 mois après l'avortement molaire), à un stade métastatique dont 90 % de stade III, IV.

Dans cette même étude, l'analyse des facteurs pronostiques de survie des choriocarcinomes faite par Cissé et coll, [57, 58] et Lo [159] a montré que le risque de décès était plus élevé chez les malades dont le stade évolutif était avancé et lorsque la maladie survenait avant 40 ans et avant la sixième parité.

Ces auteurs [57, 58, 159] ont démontré que le stade évolutif du choriocarcinome était le plus important parmi tous les facteurs pronostiques

étudiés dans la survie des patientes. Ainsi, la comparaison de la survie était, pour le stade évolutif du choriocarcinome $p < 0.0001$, contre $p = 0.005$ pour l'âge et $p = 0.02$ pour la parité.

Dans notre série, toutes les patientes décédées étaient âgées de moins de 40 ans. Elles avaient une parité de 0 à 3 et avaient développé un choriocarcinome à haut risque métastatique dans 100% des cas, avec un stade II (12,5%, 1 cas), stade III (62,5%, 5 cas) stade IV (25%, 2 cas).

L'évolution péjorative et rapide des tumeurs trophoblastiques gestationnelles chez les jeunes femmes paucigestes et paucipares peut être liée à la conservation de l'utérus après avortement dans le souci de conserver la fertilité chez ces jeunes femmes désireuses d'enfants [58, 159].

Cependant, d'autres auteurs [70, 141] ont évoqué que l'agressivité de la TTG serait liée à des facteurs immunogénétiques (système HLA, gènes suppresseurs, oncogènes) induisant une absence de réaction appropriée contre les cellules tumorales, facilitant ainsi, le développement et l'invasion des cellules choriocarcinomateuses.

C'est ainsi que Janneau et coll, [123] dans une étude réalisée sur des placentas précoces et tardifs, des mûles et les lignées de choriocarcinome, ont suggéré le rôle important joué par les gènes suppresseurs de métastase *Kiss1* (*Metastasis suppressor*) (1q32), *Kiss ir* (19p13) et de l'oncogène *INSL4* (*insulin-like 4*) (9q24-1) dans le contrôle des propriétés migratoires et invasives des cellules trophoblastiques [70, 141].

Le véritable problème de la maladie trophoblastique, dans notre contexte, est d'assurer une surveillance régulière et une chimiothérapie adéquate, efficace et accessible à la population. D'où la nécessité d'améliorer les conditions socio-économiques et sanitaires de la population afin de régler le problème en amont et de diminuer la pratique de l'hystérectomie pour conserver la fertilité chez les jeunes femmes atteintes de TTG.

5.4. Aspects histologiques

Le diagnostic de tumeur trophoblastique repose sur l'évolution anormale de l'hCG plasmatique à la suite d'une môle ou plus rarement sur l'histologie de choriocarcinome. Cependant, il est important de souligner que l'histologie occupe une place non négligeable dans la prise en charge des tumeurs trophoblastiques et surtout dans les suites opératoires. L'avantage de l'analyse histologique est qu'il est un examen reproductible qui permet non seulement de confirmer l'existence d'une tumeur trophoblastique et d'en préciser le type histologique, de corriger le diagnostic bioclinique en éliminant les cas de faux positifs et en redressant la prise en charge de la MTG.

Dans notre série, l'examen histologique était porté sur 56 pièces opératoires parmi les 58 cas d'hystérectomie post-molaire. Trente huit (38) pièces d'hystérectomie soit 65,5 % présentaient des tumeurs macroscopiquement suspectes de malignité. Il s'agissait d'un utérus augmenté de volume avec présence d'une tumeur intra-cavitaire, intra-myéométriale et des ovaires polykystiques. Ces aspects macroscopiques sont souvent rapportés dans la littérature [55, 188].

D'après Philippe E [188], la présence d'une tumeur utérine persistante après une grossesse molaire, correspondait presque toujours à une tumeur trophoblastique, surtout quand celle-ci est accompagnée d'une sécrétion abondante de l'hormone chorionique gonadotrophique.

Dans notre étude, la présence d'un utérus tumoral était significativement liée à la présence d'une tumeur post-molaire ($p=0,0008$, Tableau XXVIII).

Parmi les 38 cas de tumeurs suspectes, 20 cas, soit 52,7 % étaient des tumeurs nécrotiques et hémorragiques par endroit, infiltrant profondément la paroi utérine à la coupe. Cette forme nécrotique et hémorragique a été souvent rapportée dans la littérature.

Certains auteurs [55, 86, 188] faisaient cas, d'une tumeur nodulaire bien circonscrite, arrondie, de taille variant de 0,5 à 5 cm voire plus, à centre

nécrotique et hémorragique. Ces nodules pouvaient être uniques ou multiples profondément situées dans le myomètre et faisant saillie dans la cavité utérine.

D'autres auteurs [170, 220] ont rapporté des cas de tumeurs nécrotiques, hémorragiques tranchant nettement sur le myomètre dont la taille variait de quelques millimètres à plus de 10 cm et peuvent combler toute la cavité utérine en la distendant. Cette forme de TTG est rarement rencontrée aujourd'hui dans la pratique du fait de la prise en charge précoce des tumeurs trophoblastiques par la chimiothérapie.

Un seul cas similaire soit 2,6 % a été retrouvé dans notre série chez une jeune femme âgée de 19 ans, chez qui le suivi post-molaire n'était pas effectué. Ce cas présentait une volumineuse tumeur nécrotique, de couleur nacré, occupant, entièrement la cavité utérine et perforant la paroi utérine.

L'aspect bourgeonnant, hémorragique, enchâssé dans la paroi utérine sous forme de larges fentes vasculaires hémorragiques s'étendant profondément dans le myomètre avec des vésicules molaire était rapporté par certains auteurs [56, 86, 188, 220,]. Cette forme a été retrouvée dans notre série sur 7 pièces opératoires soit 18,4 % (7 / 38) cas.

D'autres auteurs [86, 170, 188] parlaient d'une forme nodulaire, à surface irrégulière, bourgeonnante, friable, hémorragique, parfois exulcérée, d'aspect vilieux, de couleur violacée, de consistance molle, s'enfonçant dans l'épaisseur du myomètre ou faisant saillie dans la cavité utérine.

Dans notre étude, cette forme était présente dans 26,3 % (n= 10 / 38) des cas. Elle est la forme la plus fréquemment rencontrée chez le choriocarcinome débutant [170].

Les autres 20 cas restants étaient des utérus sans anomalies macroscopiquement identifiables. Leur taille était à la limite de la normale et sans tumeurs endocavitaires, ni intramyométriales à la coupe.

L'analyse macroscopique est une étape importante dans l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Cependant, vu le polymorphisme

macroscopique des tumeurs trophoblastiques, une confirmation histologique est nécessaire, afin de confirmer la présence d'une tumeur trophoblastique et d'en distinguer les différents types (môle invasive, choriocarcinome, tumeur du site placentaire, tumeur épithélioïde) des autres tumeurs utérines trophoblastiques et non trophoblastiques.

Donc le diagnostic d'une tumeur post-molaire est essentiellement histologique.

Dans notre étude, la confirmation histologique d'une tumeur trophoblastique gestationnelle a été conclue sur 26 pièces opératoires parmi les 38 cas suspectés à l'examen macroscopique. Il s'agissait des 17 choriocarcinomes gestationnels et de 9 môles invasives. Aucune tumeur du site d'implantation et tumeur trophoblastique épithélioïde, n'a été retrouvée, par contre 9 cas endométrites syncytiales, ont été diagnostiqués.

Il est rapporté dans la littérature que le choriocarcinome est la pathologie la plus fréquente des tumeurs trophoblastiques gestationnelles, suivi de la môle invasive et plus rarement de la tumeur du site d'implantation et de la tumeur trophoblastique épithélioïde.

Dans la série publiée par Alazzam et al. 2008 [9], l'examen histologique des 62 pièces d'hystérectomies post-molaires a identifié entre autres, 23 choriocarcinomes, 10 môles invasives et 9 tumeurs trophoblastiques du site placentaire.

Par contre, dans l'étude de Pisal et al, 2002 [189], les auteurs ont rapporté que l'examen histologique de 42 pièces d'hystérectomies a retrouvé entre autres, 13 choriocarcinomes, 3 môles invasives, 6 tumeurs du site d'implantation.

Le choriocarcinome est la tumeur trophoblastique la plus fréquente et la plus agressive en l'absence traitement, avec un potentiel métastatique élevé en particulier au niveau pulmonaire, cérébral et hépatique. Il s'observe le plus souvent à la suite d'une môle hydatiforme. Comme, ce fut le cas, pour tous les choriocarcinomes retrouvés de notre étude. D'autres formes ont été décrites

après un avortement ou une grossesse ectopique ou grossesse à terme et péri-ménopause et en ménopause [30, 108, 111, 155]. Dans 20 % des cas, la grossesse précédente n'est pas celle en cause [108].

Sur le plan microscopique, le choriocarcinome est constitué de contingents cellulaires syncytiotrophoblastiques, trophoblastiques intermédiaires et cytotrophoblastiques associés à de nombreux lacs sanguins et ne comporte pas de villosités placentaires [75, 188].

Dans notre étude, cet aspect a été identifié 17 fois, parmi les 26 tumeurs trophoblastiques confirmées à l'examen histologique.

Pour Cheung ANY [55], ces éléments syncytio-cytotrophoblastiques bordent des lacs sanguins et détruisent les parois vasculaires, ce qui rend compte des remaniements hémorragiques et nécrotiques majeurs, essentiellement centraux. La nécrose et l'hémorragie sont presque constantes.

L'immunohistochimie retrouve une positivité des cellules tumorales avec les cytokératines, ainsi qu'une positivité du syncytiotrophoblaste avec β hCG. L'expression des hPL est faible. Ce test n'a pas été réalisé dans notre étude. L'activité mitotique et l'indice de prolifération sont élevés mais n'apparaissent pas comme des facteurs pronostiques [55].

Le diagnostic différentiel se pose sur produit de curetage avec les amas trophoblastiques périvillositaires des grossesses précoces, les grossesses molaire, les tumeurs du site d'implantation, les carcinomes utérins indifférenciés et l'hyperplasie trophoblastique biphasique du site placentaire [188].

Une forme histologique de choriocarcinome monophasique faite en majorité de cellules cytotrophoblastiques atypiques organisées en cordons à contours mal limités avec de légères infiltrations vasculaires sans phénomène de nécrose et avec de rares cellules syncytiotrophoblastiques a été décrite dans la littérature.

D'après Vuong et al, [220] cette variante histopathologique est fréquemment décrite chez les patientes déjà soumises à une chimiothérapie, qu'il faut distinguer de la tumeur trophoblastique du site placentaire.

Dans notre étude cette variante histopathologique n'a pas été identifiée.

La tumeur trophoblastique du site placentaire [12, 37, 56, 188, 203, 220] est une tumeur monophasique constituée de trophoblaste intermédiaire et de cytotrophoblaste, sans contingent significatif de syncytiotrophoblaste. Il s'agit d'une lésion rare observée dans plus de 3/4 des cas au décours d'une grossesse normale et 5% seulement sont décrites après grossesse molaire. Macroscopiquement, la tumeur se présente comme un nodule du myomètre le plus souvent bien limité et moins hémorragique que le choriocarcinome.

Histologiquement, on retrouve une prolifération de cellules à cytoplasme abondant et éosinophile. Les cellules syncytiotrophoblastiques sont rares ou absentes. La tumeur infiltre le myomètre en séparant en disséquant les faisceaux et fibres musculaires les uns des autres. Il peut envahir les vaisseaux sanguins à des degrés divers. Un abondant dépôt fibrinoïde et des cellules trophoblastiques sont présents dans la paroi des vaisseaux.

Sur le plan immunohistochimique on retrouve une expression importante des cytokératines et des hPL et quelques rares cellules positives avec β hCG [55, 188, 220].

Le pronostic est variable avec un potentiel de rechute ou métastatique corrélé dans certaines études à l'index mitotique et au délai entre grossesse et survenue de la tumeur. Le diagnostic différentiel se pose avec les nodules du site d'implantation, le site d'implantation exagéré et le choriocarcinome à prédominance cytotrophoblastique ou monophasique.

Aucune tumeur trophoblastique du site placentaire n'a pas été retrouvée dans notre série. Ce qui prouve sa rareté, comme on le rapportait dans la littérature [55, 109, 111, 188, 211, 220]. En France en 2007, dans une série de 134 tumeurs trophoblastiques gestationnelles diagnostiquées [109, 111], la

tumeur trophoblastique du site d'implantation ne représentait que 2,2 % des cas (3/134). Pour Khoo [136], son incidence globale est de 0,14 % parmi toutes les maladies liées à la grossesse.

La tumeur trophoblastique épithélioïde correspond à une prolifération du trophoblaste intermédiaire. Histologiquement, elle est constituée des éléments cellulaires réguliers épithélioïdes en amas dans un stroma hyalin. Ces lésions se localisent au niveau du myomètre ou du col posant alors un problème de diagnostic différentiel avec les carcinomes. Les profils immunohistochimiques et évolutifs sont superposables à celui des tumeurs trophoblastiques du site placentaire. La tumeur trophoblastique épithélioïde n'a pas été retrouvée dans notre étude.

De pseudotumeurs gestationnelles ont été identifiées à l'histologie. Il s'agissait de 9 cas d'hyperplasie trophoblastique biphasique du site placentaire ou endométrite syncytiale, 5 cas d'adénomyoses, 5 cas léiomyomes utérins, pris cliniquement (métrorragies+ utérus tumoral), biologiquement (hCG positif compris entre 5 et 1000 mUI/ml) (Tableau XIV, XXVIII) tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Ces différents cas posent un problème de diagnostic différentiel avec les TTG, qu'il faut identifier et distinguer des TTG à l'examen histologique.

C'est le cas d'endométrite syncytiale qui pose un problème de diagnostic surtout sur du matériel de curetage. Cette exagération de la zone de nidation survient d'ailleurs fréquemment sur une grossesse molaire. A l'examen histologique, on note dans cette lésion une absence de mitoses. L'infiltration de l'endomètre et du myomètre, par le tissu trophoblastique, paraît exagérée avec prédominance des cellules mononuclées et persistance de nombreuses cellules trophoblastiques géantes. Elle est associée à des nombreuses cellules inflammatoires et des villosités choriales dystrophiques et vaisseaux sanguins utéroplacentaires. Il n'existe pas de nécrose, ni d'envahissement vasculaire, ni d'activité mitotique intense.

L'architecture générale des glandes et des artérioles spiralées est bien conservée. La présence de villosités et ou des vaisseaux utéroplacentaires confirme le diagnostic. L'involution utérine est de règle après la fin de grossesse, mais la survenue d'anomalies cytologiques peut faire craindre la malignité. Il peut faire suite à grossesse normale ou molaire complète ou partielle [55, 188].

Pour Kurman, [147] la pseudotumeur trophoblastique de l'utérus est une forme exagérée de «l'endométrite syncytiale» qui peut simuler une tumeur maligne à l'examen histologique du fait des caractéristiques de la population dimorphe de cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste qui lui composent. C'était le cas, des neuf endométrites syncytiales retrouvées dans notre série, qui faisaient suite à des grossesses molaire et prises comme TTG maligne à la clinique et à la biologie, ayant bénéficié d'une chimiothérapie post-chirurgicale à l'absence d'une preuve histologique.

Il a été évoqué dans la littérature, que le nodule d'hyperplasie trophoblastique monophasique peut aussi poser un problème de diagnostic histologique lorsqu'on ne connaît pas son existence. Souvent intramyométrial, de taille inférieur à 1cm et d'évolution bénigne, il est de découverte fortuite lors du curetage pour fausse couche. Elle est presque toujours associée à des villosités, à des vaisseaux utéroplacentaires et du trophoblaste du site placentaire [188]. Ce nodule est unique, sans cellules syncytiales ni géantes, et ces cellules sont immunomarquées comme celles des cellules du site placentaire, notamment par hPL. Il peut évoquer un carcinome in situ du site placentaire.

Le nodule du site placentaire peut être évoqué comme diagnostic différentiel car il est une formation nodulaire à localisation endomyométriale contenant aussi des cellules trophoblastiques isolées à chromatine souvent granuleuse et à cytoplasme assez abondant mal défini. Il est parfois entouré de lymphocyte.

Certains carcinomes indifférenciés de l'utérus peuvent renfermer un contingent syncytiotrophoblastique, confirmé par l'expression des β hCG, peuvent faire penser à un choriocarcinome. Cependant, la mise en évidence des marqueurs trophoblastiques dans la tumeur comme un marquage diffus avec HLA-G, un marquage membranaire avec le Mel-Cam permet d'établir la nature trophoblastique de la prolifération.

Le choriocarcinome non gestationnel est de site extra-utérin, notamment ovarien. Il est rarement retrouvé sous une forme pure. La présence d'autres contingents de tumeurs germinales et l'absence de lésion intra utérine et l'histoire clinique permettent de redresser le diagnostic [155].

Quant à la môle invasive, son diagnostic est aisé sur une pièce d'hystérectomie. Macroscopiquement, elle présente les mêmes caractéristiques anatomopathologiques que la môle hydatiforme avec un envahissement profond du myomètre sous forme d'un ou de plusieurs hématomes arrondis ou sous forme de fentes vasculaires élargies. Les villosités molaire sont présentes au sein du myomètre le plus souvent dans la lumière de volumineux vaisseaux utérins, au contact direct de l'endothélium vasculaire.

A l'histologie, l'hyperplasie trophoblastique périvillositaire invasive montre typiquement une structure en cocarde centrée par un chorion villositaire, hydropique et avasculaire, entouré de trophoblaste en excès, bimorphe cytotrophoblastique et syncytiotrophoblastique et bordée à la périphérie par du trophoblaste monomorphe [188]. Cette tumeur a été diagnostiquée 9 fois sur 26 cas de TTG, faisant état de la présence de villosités molaire au sein du myomètre et dans la lumière de volumineux vaisseaux utérins dilatés, au contact direct de l'endothélium vasculaire avec parfois des hémorragies par endroit.

Le diagnostic différentiel se pose avec la môle hydatiforme complète non invasive persistante où les villosités sont molaire, mais, ne sont pas dans des

lumières vasculaires, ni dans l'épaisseur du myomètre ou en dehors de l'utérus lui-même.

Le placenta accreta peut être évoqué comme diagnostic différentiel, du fait que les villosités placentaires envahissent plus ou moins profondément le myomètre, mais elles sont normales.

Le site exubérant et ses variantes (présence de villosités normales ou involutives au sein de myomètre) peuvent être évoqué comme diagnostic différentiel pour la môle invasive [188].

D'autres lésions histologiques non trophoblastiques ont été identifiées à l'analyse histologique. Il s'agissait de 5 adénomyoses et 5 léiomyomes utérins. Ces tumeurs faisaient penser à un choriocarcinome devant les signes cliniques à type de métrorragies, de gros utérus d'allure tumorale, devant la présence d'une image intra-utérine hétérogène suspecte à l'échographie endopelvienne et devant des taux de β hCG positifs. Mais l'examen histologique a éliminé la présence de TTG devant les critères évoqués au chapitre portant sur l'examen histologique (page 28).

Au total, l'examen histologique a permis de confirmer, à postériori, le diagnostic d'une tumeur trophoblastique gestationnelle et à éliminer les faux cas de tumeurs trophoblastiques malignes évoquées à la clinique, l'échographie et à la biologie. Cependant, nous avons noté un retard d'au moins 3 mois dans la confirmation histologique des pièces opératoires. Raison pour laquelle, nous avons traité par chimiothérapie, ces 12 cas de tumeurs bénignes prises comme TTG sur la base des preuves cliniques, biologique et échographiques, à l'absence d'une confirmation histologique. Cette chimiothérapie excessive pourrait être évitée si l'examen histologique a été fait dans les 3 à 4 semaines suivant l'intervention chirurgicale.

Même si le diagnostic d'une TTG se fasse le plus souvent sur l'évolution anormale de β hCG, la preuve histologique est d'importance capitale, car, il permet, de confirmer la présence d'une TTG, d'en préciser sa nature

histologique, d'éliminer les fausses TTG, mais aussi de permettre ultérieurement l'analyse histo-génomique. Vue son importance, nous préconisons, la réduction du prix et du délai de l'examen histologique afin de nous permettre prendre la bonne attitude thérapeutique après hystérectomie.

5.5. Aspects génomiques

Le choriocarcinome gestationnel est une tumeur épithéliale hautement maligne résultant de la transformation maligne du tissu trophoblastique. Il peut se développer après n'importe quelle grossesse. Mais, la majorité des cas survient après une grossesse molaire surtout complète [226]. Cependant, l'analyse cytogénétique et génomique du polymorphisme génétique de l'ADN des choriocarcinomes, a permis, aujourd'hui, d'identifier, des cas de choriocarcinomes indépendants de la grossesse, appelés choriocarcinomes non-gestationnels ou primitifs [17, 95, 155, 166].

Dans notre étude, l'analyse cytogénétique par génotypage aux microsatellites effectuée sur l'ADN informatif extrait de 16 choriocarcinomes et l'ADN extrait des lymphocytes maternels et paternels a permis d'identifier, 7 choriocarcinomes, soit 43,8 %, d'origine androgénique homozygote portant que des allèles d'origine paternelle. Il s'agit des choriocarcinomes M131, M165, M170, M176, M181, M232, M235. Ces choriocarcinomes faisaient suite à des môles hydatiformes complètes. Trois 3 choriocarcinomes soit 18,7 % des cas présentaient un profil hétérozygotes d'origine biparentale avec des allèles partagés maternel-maternel-paternel (M168), paternel-paternel-paternel (M187, M221).

Ces deux derniers cas (M187, M221) présentant 1 seul allèle maternel et 2 allèles paternels peuvent être considérés comme des choriocarcinomes androgéniques dispermiques. Ces choriocarcinomes biparentaux font suite à des grossesses molaire partielles prises en charge durant notre étude. Six choriocarcinomes présentaient que des allèles de type maternel, génétiquement

similaire à des choriocarcinomes non-gestationnels (M123, M124, M138, M222, M224, M230), même si ces cas étaient précédés d'une grossesse molaire.

Dans la littérature, trois modes d'origines génétiques des TTG ont été identifiés, grâce aux progrès récents des outils des analyses génétiques et cytogénétiques de l'ADN des choriocarcinomes [17, 22, 47, 129, 166, 190, 191, 229].

La première catégorie d'origine, est le choriocarcinome androgénique qui survient après une môle hydatiforme complète androgénique homozygote (monospermique) et hétérozygote (dispermique) présentant respectivement qu'un allèle de type paternel et deux allèles d'origine paternelle. L'allèle maternel est absent du génome du choriocarcinome [70, 121, 129, 180]. Dans notre étude, 6 choriocarcinomes (M131, M165, M170, M176, M181, M232, M235) étaient génétiquement compatible avec ce mécanisme, car, ils ne présentaient que des allèles paternels et ils faisaient suite à une môle hydatiforme complète.

Dans 0,5 % des cas, le choriocarcinome gestationnel se développe après une môle partielle [26]. Dans ce cas, le polymorphisme génétique présente une triploïdie, avec 2 allèles paternels et 1 allèle maternel ou rarement soit 1 allèle paternel et 2 allèles maternels [204].

Dans notre étude, l'analyse génomique des choriocarcinomes a révélé que 18,7 % des cas des choriocarcinomes (3 cas) présentaient un profil hétérozygote d'origine biparentale avec des allèles partagés maternel-maternel-paternel (M168), paternel-paternel-paternel (M187, M221). Ces choriocarcinomes se sont développés après une môle partielle, confirmant ainsi, la filiation génétique et l'aspect histopathologique de la grossesse molaire précédente.

Des cas similaires de choriocarcinomes triploïdes, faisant suite à des môles partielles, ont été rapportés par Seckl et collaborateurs [204, 205]. Ces

choriocarcinomes présentait deux allèles d'origine paternelle et un seul allèle maternel.

Le second mode d'origine est le choriocarcinome qui se développe après une naissance d'une grossesse normale à terme ou après un avortement non molaire. Dans ce cas, le polymorphisme génétique présente deux allèles dont un d'origine paternelle et l'autre d'origine maternelle [17]. Ces choriocarcinomes d'origine biparentale n'ont pas été retrouvés dans notre étude.

Le troisième mécanisme d'origine est celui d'un choriocarcinome qui se développe indépendamment de la grossesse. Dans ce cas, l'analyse cytogénétique présente un polymorphisme génétique qui ne contient que des allèles maternels. L'absence de la contribution de l'allèle paternel suggère une origine parthénogénétique de ce type de choriocarcinome non gestationnel [17, 22, 70, 158, 166, 229].

Dans notre étude, 37,5 % des cas des choriocarcinomes (6 cas) (M123, M124, M138, M222, M224, M230) ne contenaient que des allèles maternels à l'analyse cytogénétique. Ces aspects génétiques ne sont pas conformes à l'histoire naturelle de la grossesse précédente qui normalement était une môle hydatiforme complète à l'histologie.

Selon Linder [158] et Fisher [95], ces tumeurs avaient pour origine le développement parthénogénétique (absence de chromosomes d'origine paternelle) d'une cellule germinale maternelle. L'analyse des marqueurs informatifs (hétérozygotes chez la patiente) a montré, que les deux mécanismes ; défaut de la première division méiotique (marqueurs centromériques hétérozygotes) et défaut de la deuxième division méiotique (marqueurs centromériques homozygotes), représentaient respectivement un tiers et deux tiers des cas. La duplication du pronucléus d'un ovocyte mature est également possible (marqueurs tous homozygotes) mais ne représenterait qu'un phénomène minoritaire [158].

D'autres auteurs ont évoqué la possibilité d'une perte totale du matériel génétique paternel au cours de la deuxième division méiotique qui survient après la fécondation d'un ovocyte normal, laissant seul le pronucléus femelle continuer le développement intra-utérin d'un œuf ayant abouti à la formation d'un choriocarcinome parthénogénétique. [17].

Pour Coullin [70], les mûles, comme les parthénogénotes peuvent avoir une dérivation cancéreuse. L'incidence de cet événement serait d'environ 2 % [70]. La présence d'allèles uniquement d'origine maternelle, dans 6 choriocarcinomes retrouvés dans notre étude, font penser à des choriocarcinomes non-gestationnels, même s'ils ont été précédés de grossesses mûlaires complètes, histologiquement confirmées.

Cette discordance entre l'aspect histologique de la grossesse mûlaire précédente (mûle hydatiforme complète) et les résultats de l'analyse cytogénétique pourrait provenir d'un défaut de qualité des biopsies tumorales ayant servi à cet examen. Les biopsies peuvent être effectuées que sur tissu maternel en lieu et place du tissu tumoral. C'est pour cette raison, que l'ADN tumoral est très faiblement représenté sur les échantillons des choriocarcinomes M123, M124, M222. Dans ce cas, un mélange important de tissu maternel peut influencer les résultats de l'analyse génomique en masquant les allèles d'une tumeur normalement androgénique et identifiant que les allèles de type maternel. Cependant nous ne pouvons évidemment exclure l'hypothèse selon laquelle ces tumeurs étaient des véritables choriocarcinomes non gestationnels. Car, il a été rapporté dans la littérature, que dans 20 % des cas, la grossesse précédente n'est pas celle qui a donné naissance à la TTG [108, 155].

Ces formes des choriocarcinomes non gestationnels ou primitifs sont exceptionnelles dans la littérature. Elles sont décrites de façon sporadique au niveau utérin, mais aussi au niveau de l'ovaire [195], de l'estomac, intestin, [124], du cœur [210], de la vulve, du sein [155]. Cependant, Anfir et coll., 2010

[16], en ont rapporté dans une étude récente, 6 cas de choriocarcinomes primaires parmi 26 tumeurs post-môlaires.

Leur origine s'explique par [155] :

- la dégénérescence des cellules germinales, soit au niveau des gonades ou tractus génital (ovaire, trompe, col, vagin...), soit le long du trajet de migration des cellules au cours de la vie embryonnaire, soit sur un trajet ectopique de migration. Ces formes « germinales » expliquent l'existence de choriocarcinome chez l'enfant et l'homme ;
- la dégénérescence de cellules somatiques recevant un message de « dédifférenciation » : c'est la théorie du complexe de la dédifférenciation qui repose sur une métaplasie maligne de l'épithélium préexistante sous l'influence d'oncogène, non définis à l'heure actuelle. Cette théorie explique les choriocarcinomes primitifs pulmonaires, gastriques, digestifs, cardiaques.

Ces formes primitives surviennent en général chez des patientes âgées. Elles paraissent avoir une pathogénie plus agressive et un pronostic plus sombre que les formes gestationnelles. Les formes utérines décrites ne sont jamais isolées. On les retrouve associées le plus souvent à des adénocarcinomes mais aussi à des carcinosarcomes.

Dans notre travail, les choriocarcinomes n'étaient associés à ces tumeurs [155].

Selon Coullin [70], les môles hydatiformes complètes dont 80 % sont d'origines androgéniques (diploïdes dont tous les chromosomes sont d'origines paternelle) sont caractérisées par l'absence d'embryon et la dégénérescence hydropiques complètes des villosités placentaires. Du fait de l'origine monoparentale des chromosomes ou d'une mutation dans les cas des môles hydatiformes complète biparentales (biCHM) [145], le profil des gènes soumis à une empreinte est de type paternel. Ce double déséquilibre (gènes d'expression paternelle exprimés par les deux allèles et gènes maternels

réprimés), puis par l'effet cascade, la régulation anarchique d'un grand nombre de gènes, sont à l'origine du phénotype molaire. Une part importante des môles hydatiformes peut devenir invasives et évoluer en choriocarcinome [70].

Ainsi, Arima et al, 1995 [17] ont rapporté dans leur étude, portant sur 24 tumeurs trophoblastiques malignes, 9 cas de tumeurs post-molaires, 12 tumeurs faisant suite à un accouchement normal ou avortement et 3 tumeurs non-gestationnelles. Parmi les 9 tumeurs post-molaires 8 étaient d'origine androgénétique dont 6 compatibles avec une môle hydatiforme complète androgénique homozygote avec présence d'un seul allèle paternel et absence d'allèle maternel et 2 tumeurs compatibles à une môle hydatiforme complète hétérozygote dispermique. Un cas était d'origine biparentale hétérozygote (1 allèle maternel et 1 allèle paternel).

Dans l'étude de Zhao et al. [229], 8 cas de choriocarcinomes gestationnels sur 12 ont identifiés parmi lesquels 6 étaient compatibles avec une môle hydatiforme complète androgénique (anCHM). Deux choriocarcinomes avaient des allèles des deux parents en rapport avec une grossesse normale. Les quatre choriocarcinomes restants étaient d'origine non gestationnelle, car ne contenaient que des allèles de type maternel.

A l'analyse de ces résultats, nous constatons que le môle hydatiforme complète androgénique présente un risque majeur de transformation maligne choriocarcinomateuse.

Certains auteurs [46, 69, 190, 191, 192] soulignent que les processus de modifications et l'évolution des môles hydatiformes en môles invasives et en choriocarcinomes, tout comme son étiologie sont des phénomènes complexes et hétérogènes qui ne peuvent se résumer qu'à une simple réduction globale de l'expression de des certains gènes soumis à empreinte parentale.

C'est ainsi, que pour El-Maarri et al. [85], le dérèglement des gènes soumis à l'empreinte parentale pourrait être un élément initiateur de la dérive cancéreuse des môles hydatiformes. Ce dérèglement est amplifié ou relayé par

l'acquisition et ou la perte secondaire d'oncogènes ou d'anti-oncogènes et le dérèglement des autres gènes ou l'émergence de mutations et d'anomalies chromosomiques durant la phase de développement anarchique et de la prolifération intense du « conceptus ».

Quant à Xue Wei-Cheng et al. [226], l'hyperméthylation de multiples gènes suppresseurs de tumeurs, spécialement celle de la protéine 16 (p16) et d'E-cadhérine (molécule d'adhésion membranaire) est corrélée au développement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Les promoteurs de p16 et E-cadhérine seraient globalement hyperméthylés, et les gènes sous-exprimés, dans la majorité des cas de choriocarcinomes et des môles hydatiformes complètes prédestinées à une dérive néoplasique.

Selon, certains auteurs, [18, 85, 163] l'hyperméthylation des gènes H19 et IGF2 est impliquée dans le développement du choriocarcinomes. Lustig Yariv O [163] et Rachmilewitz [194] ont rapporté que les pertes ou les changements de l'expression des gènes soumis à empreinte H19 et IGF2 impliqués dans la survenue des choriocarcinomes sont localisés au niveau du chromosome 11 p15.5 des choriocarcinomes étudiés.

Nous avons retrouvé dans notre étude, des cas similaires à ces données, où l'expression des gènes soumis à l'empreinte parentale (IGF2 et H19) a été testée sur six choriocarcinomes post-môlares androgéniques (M131, M165, M170, M176, M181, M235). Le gène IGF2, d'expression paternelle, était hyperméthylé donc surexprimé chez 5 les choriocarcinomes à l'exception du choriocarcinome M181 qui était hypométhylé (donc non exprimé). Par contre, le gène H19 d'expression maternelle était hypométhylé donc réprimé chez tous les 6 choriocarcinomes testés. A travers ces résultats, nous constatons que l'expression des gènes de type paternel est totale sur 5 choriocarcinomes post-môlares.

Pour certains auteurs [46, 70, 190, 191], le profil de méthylation de « type paternel » de certains gènes soumis à l'empreinte parentale n'est pas conservé

d'une façon homogène chez les choriocarcinomes, ainsi que chez les lignées cellulaires (BeWo, JEG et JAR). C'est le cas du choriocarcinome M181 chez qui, nous avons noté une hypométhylation donc une répression du gène IGF2 d'expression paternelle, malgré que le choriocarcinome soit d'origine androgénique monospermique à l'analyse cytogénétique par microsatellite, donc, développé à partir d'une môle hydatiforme complète androgénique monospermique.

Le choriocarcinome étant en quelque sorte un cancer greffé contenant le plus souvent que des chromosomes paternels (androgénèse), les composantes du système immunologique, joueraient également un rôle important dans l'évolution cancéreuse des môles hydatiformes. Ce système perdrait son rôle de contrôle, de protection et de défense contre l'invasion anarchique des cellules tumorales qui expriment HLA-G. Cette expression HLA-G empêchent ainsi, la lyse induite par les cellules Natural Killer (NK), les lymphocytes T et la modulation de la prolifération, de la différenciation et de la migration trophoblastique induites par les cytokines IFN γ (interférons gama) et TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha). Ces phénomènes constituent un mécanisme d'échappement de certaines tumeurs vis-à-vis de l'immuno-surveillance [66, 67, 68, 89, 141, 214].

D'autres auteurs [7, 12, 47, 55, 166, 196, 226, 229] abondent dans le même sens, en rapportant dans leurs études, que le choriocarcinome présente de nombreuses anomalies génétiques ; hétérozygoties, aneuploïdies, délétions, translocations, duplications qui rendent difficile l'étude de l'origine parentale des chromosomes. L'analyse de l'ADN permet de déterminer l'origine germinale ou gestationnelle des cancers trophoblastiques [95]. Il faut reconnaître que la pathogénie des choriocarcinomes est très complexe et implique plusieurs facteurs ; génétiques et immunologiques.

Les principaux gènes suppresseurs étudiés chez les TTG sont les protéines p53, p21, Rb, GTPase-activating proteins, et le Doc-2 ; dont l'expression est altérée en cas de choriocarcinome [99, 228].

En ce qui concerne les gènes oncogènes un nombre limité est identifié jusqu'à présent, essentiellement le c-MYC proto-oncogène, c-ERB-2, BCL-2 ; et le Mdm-2, c-FMS/CSF-1R, EGF-R, semblent jouer un rôle important dans la pathogénie des choriocarcinomes. Le rôle du Nm23-H1 comme un vrai facteur préducteur d'invasion [3, 99, 101, 211, 228] a été remis en cause après une étude américaine publiée en 2007. [213].

Par ailleurs, Janneau et al [123], ont suggéré que la répression d'une part des suppresseurs de métastase Kiss1 (*Metastasis suppressor*) (1q32) et Kiss ir (19p13) et de l'activation de l'oncogène INSL4 (*insulin-like 4*) (9q24-1) [226] d'autre part, pourraient être spécifiques de l'évolution maligne des môles, car elles contribuent à la migration et à l'invasion des cellules trophoblastiques.

Yang Xingheng et al. [228], ont rapporté qu'il existe une relation entre l'expression des gènes c-ras, c-erbB2, nm23, et la protéine p 23 et le développement tumoral du trophoblaste et la dégénérescence maligne de la môle hydatiforme complète.

D'autres mécanismes étaient également avancés dans la pathogénie de la transformation maligne des môles hydatiformes, surtout le rôle joué par la télomerase, l'activité et l'expression de certaines molécules d'adhésion et des inhibiteurs de la métalloprotéinase [213].

Dans une autre étude récente, réalisée sur 43 patientes sénégalaises présentant des choriocarcinomes post-môlares, Rima Slim et al.[215] ont suspecté les mutations génétiques survenues sur le gène NLRP7 responsables des môles hydatiformes récurrentes familiales [72, 150, 171, 193, 215] dans la dégénérescence maligne des môles hydatiformes.

Cette divergence constatée des résultats des analyses génétiques, témoignent de la complexité de la pathogénie de la maladie trophoblastique

gestationnelle. Pour cela, elle implique, l'identification d'autres mécanismes et molécules pour mieux éclaircir la pathogénie, déterminer le pronostic et guider la recherche et la mise en œuvre de nouvelles stratégies thérapeutiques en fonction de la physiopathogénie [213].

Dans notre étude, l'analyse pan-génomique de 8 choriocarcinomes post-môlares par Hybridation Génomique Comparative Array (aCGH) à haute résolution a montré des anomalies de gains d'oncogènes et ou des pertes de gènes suppresseurs de chez 6 choriocarcinomes. Deux choriocarcinomes (M170, 181) n'ont présenté aucune anomalie au test.

Les pertes de gènes suppresseurs étaient identifiées au niveau des chromosomes 1p30, 1q31 du choriocarcinome M131, 7q 21 du choriocarcinome M123, du chromosome 16q23-1 du choriocarcinome M165, du locus du gène Timp3 de chromosome M165, M176. Une absence complète du chromosome X a été notée chez un choriocarcinome M232.

Des gains d'oncogènes étaient notés chez deux choriocarcinomes sur les 8 choriocarcinomes. Il s'agissait des chromosomes : 1p des choriocarcinomes M123 et M176 du 7q21 et X des choriocarcinomes M123 et 14 du M176.

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus dans la série de Poaty et al, [191, 192] où 11 choriocarcinomes post-môlares ont été analysés par CGH métaphasique, puis par CGH array pan génomique. Cette analyse a permis à ces auteurs d'observer un certains nombres de remaniements chromosomiques sur les tumeurs, et d'avantage sur les lignées des choriocarcinomes. Le constat est que plusieurs chromosomes (1, 5, 8, 14, 18, 20, X) sont impliqués à des divers degrés.

Pour chaque bande chromosomique d'intérêt, une région minimale critique (MCR) a été définie et des gènes candidats susceptibles de jouer un rôle dans l'oncogénèse du choriocarcinome ont été recherchés. Les auteurs avançaient que dans le processus de cancérisation des môles, les dérèglements géniques

conséquences d'anomalies chromosomes se superposeraient aux déséquilibres initiaux d'expression des gènes soumis à l'empreinte parentale [190, 191, 192].

Les mêmes auteurs [190, 191, 192] ont observé la présence, dans les MCR, de nombreuses régions de clusters de mARN, dont l'expression de certains est modulée par l'empreinte parentale, ont été observés comme par exemple en 14q32 ou en 19q13.4. Cela suggère que, dans les choriocarcinomes gestationnels, se superposeraient les dérèglements géniques liés directement aux anomalies chromosomiques acquises et ceux des gènes soumis à empreinte altérés dès la fécondation.

Venant à l'appui et complément de l'histologie, dans le diagnostic des TTG, les outils d'analyse génétique et cytogénétique ont permis de mieux comprendre l'étiopathogénie de ces tumeurs à travers :

- l'analyse de la composition du génome tumoral permettant, ainsi, de déterminer leur origine gestationnelle ou non gestationnelle,
- l'analyse du niveau d'expression des gènes impliqués dans la survenue des tumeurs trophoblastiques,
- l'analyse et l'estimation du déséquilibre génétiques gains et pertes de matériel génétique.

Ainsi, l'analyse cytogénétiques des choriocarcinomes a un intérêt capital dans la recherche de leur étiopathogénie génétique. Elle permet, non seulement, d'établir la relation de causes à effets entre les variations détectées et la situation pathologiques, mais également, d'identifier de nouvelles cibles et stratégies thérapeutiques afin d'améliorer le pronostic et la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring a rolled-up edge effect.

CONCLUSION ET RECOMMENDATIONS

Les maladies trophoblastiques gestationnelles correspondent à un ensemble de lésions placentaires caractérisées par une prolifération et une maturation anormale du trophoblaste et aux cancers dérivés du trophoblaste. Il s'agit des môles hydatiformes partielles (MHP) et complètes (MHC) et des formes malignes trophoblastiques dénommées tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) ou néoplasmes trophoblastiques gestationnelles (NTG). Ces tumeurs comprennent les môles invasives (MI), les choriocarcinomes gestationnels (CC), les tumeurs des tumeurs trophoblastiques du site d'implantation (TTSI) et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes (TTE).

Dans ces pays en développement, les véritables problèmes des TTG sont liés :

- aux moyens diagnostiques et thérapeutiques limités dans certaines structures de la place et leur prise en charge souvent tardives,
- aux manques d'infrastructures sanitaires et de personnel qualifiés habilités à prendre en charge correctement la pathologie,
- aux contraintes socio-économiques comme la pauvreté et aussi aux difficultés rencontrées dans l'information et la sensibilisation des patientes atteintes de cette pathologie.

L'hystérectomie est une des stratégies thérapeutiques adaptées dans nos pays en développement contrairement aux pays développés.

Ce travail avait pour :

Objectif général :

- évaluer la place de l'hystérectomie dans la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles,

Objectifs spécifiques :

- déterminer la fréquence de l'hystérectomie dans la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles ;

- préciser les aspects épidémio-cliniques, thérapeutiques et pronostiques des patientes ayant subi l'hystérectomie post-molaire ;
- déterminer l'aspect histologique des pièces d'hystérectomies post-môlaires ;
- préciser les aspects épidémio-cliniques, thérapeutiques et pronostiques des patientes ayant développé une tumeur trophoblastique gestationnelle confirmée à l'examen histologie ;
- déterminer l'origine et le profil cytogénétique des tumeurs trophoblastiques gestationnelles ;
- déterminer la relation entre le type d'hystérectomie et les aspects épidémio-cliniques;
- déterminer la relation entre les aspects épidémio-cliniques et les tumeurs post-môlaires.

Il s'agissait d'une étude prospective portant sur les patientes suivies pour un avortement molaire confirmé histologiquement et ayant bénéficié d'une hystérectomie à la Clinique Gynécologique et Obstétricale du CHU Aristide Le Dantec de Dakar et de la maternité du Centre de santé Roi Baudouin de Guédiawaye. L'examen histologique des pièces opératoires a été effectué au laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du Centre Hospitalier et Universitaire de Dakar. La préparation des pièces opératoires et le conditionnement des prélèvements pour l'analyse génomique ont été effectués au laboratoire de Cytologie Clinique, Cytogénétique et Biologie de la Reproduction et du Développement Humains, en collaboration avec le laboratoire d'Endocrinologie et Génétique de la Reproduction et du Développement de l'INSERM U **782** de Clamart France.

Cette étude s'est déroulée pendant deux ans et demi allant du mois de juillet 2004 au mois de Décembre 2006.

Au terme de notre étude portant sur 58 femmes ayant subi l'hystérectomie parmi 290 patientes suivies pour un avortement, durant la même période, nous avons obtenu les résultants suivants :

- **Sur le plan épidémiologique et clinique :**

La fréquence de l'hystérectomie est de 20 % des avortements molaire, soit une hystérectomie pour 5 avortements molaire.

Le profil épidémiologique des femmes ayant subi une hystérectomie était de celui d'une femme :

- âgée en moyenne de 38 ans, avec des extrêmes de 19-55 ans. Plus de 80 % des cas (n= 46) étaient des femmes âgées de plus de 30 ans. Dans 5,2 % des cas (n=3) elles étaient âgées au plus de 20 ans. Nous avons noté une relation statistiquement significative entre l'âge et la fréquence de l'hystérectomie et la survenue d'une tumeur trophoblastique gestationnelle. Cette relation est confirmée respectivement par un p-value=0,014 de et un risque relatif de 2,34.
- de bas niveau socio-économique dans 86,2 % des cas (p= 0,025).
- multigestes (84,5 % avaient fait plus de 4 grossesses), multipares (81,2 % avaient une parité ≥ 4), ayant au moins 3 enfants vivants et bien portants dans 74,1 % des cas.
- ayant présenté à l'examen des métrorragies dans 81,2% (n= 47) des cas et un utérus augmenté de volume dans 82,8 % des cas, un taux de Béta hCG supérieur à 5 mUI/L dans 91,4% des cas, à l'échographique utérine une tumeur intra-utérine suspecte chez 63,8 % des cas.

Pour les 26 tumeurs trophoblastiques gestationnelles, le profil épidémio-clinique était celui d'une femme d'ethnie ouolof (53,9 %), vivant hors de Dakar 76,9 % des cas, dont 57,7 % des cas dans le bassin arachidier, âgée au plus de 35 ans (53,8%), de faible niveau socio-économique (96,2%), grande multigeste dans 69,2 % , grande multipare dans 61,6 % des cas, de

groupe sanguin OO dans 53,5 % et dont la grossesse molaire précédente était une môle hydatiforme complète dans 88,5 % des cas et le délai entre la fin de la grossesse molaire et l'hystérectomie était supérieur à 3 mois dans 88,5 %.

Les circonstances de découverte de la TTG post-molaire étaient principalement :

- les métrorragies dans 100 % des cas,
- l'augmentation du volume utérin à l'examen clinique 92,2 % des cas,
- l'élévation au delà de 5 mUI/ml du taux des β hCG 100 % des cas,
- les images échographiques suspectes dans 92,3 %.

- **Sur le plan histologique :**

Vingt et six (26) cas étaient confirmés tumeurs trophoblastiques gestationnelles soit 46, 4 % des hystérectomies ayant subi un examen histologique et 9 % des avortements molaire suivis durant la même période. Il s'agit de 17 choriocarcinomes et 9 môles invasives. Elles avaient présenté, à l'examen biologique, un taux des β hCG comprise entre 5 500 et 170 000 mUI/ml avec une moyenne de 49 181 mUI/ml.

L'examen histologique a permis d'éliminer des fausses tumeurs trophoblastiques suspectées à la clinique, l'échographie et à la biologie. Il s'agissait de :

- neuf (9) cas d'endométrite syncytiales,
- cinq (5) cas de léiomyomes utérins,
- cinq (5) cas d'adénomyoses intramurales et d'endométrioses.

Onze (11) cas étaient des utérus subnormaux.

- **Sur le plan cytogénétique :**

L'étude génomique par génotypage aux microsatellites a été réalisée sur 17 choriocarcinomes. Elle avait révélé la composition du génome de 16 choriocarcinomes ayant eu un ADN informatif. Un (1) cas d'échec a été noté, il

s'agit du choriocarcinome 220 dont l'extraction de l'ADN était impossible du fait d'une forte nécrose tissulaire.

Parmi les 16 tumeurs trophoblastiques gestationnelles ayant eu un ADN informatif :

- sept (7) cas soit 43,8 % étaient des choriocarcinomes d'origine androgénique monospermique portant que des allèles d'origine paternelle avec absence d'allèle maternel (M131, 165, 170, 176, 181, 232, 235),
- trois (3) de choriocarcinome soit 18,7 % étaient hétérozygote d'origine biparentale ou androdispermique avec allèle partagé (M168, 187, 221),
- six (6) cas, soit 37,5 % de choriocarcinomes présentaient de tissu maternel majoritaire avec des allèles uniquement d'origine maternelle (M123, M124, M138, M222, M224, M230) considérés comme des choriocarcinomes non-gestationnels, malgré qu'ils soient précédés de môles hydatiformes complètes pour les choriocarcinome M124, M138, M222, M224, M230 et d'une môle partielle pour le choriocarcinome M123.

L'étude *cytogénétique par hybridation génomique comparative* concernait 8 choriocarcinomes post-môlares. Elle avait révélé que six choriocarcinomes, soit 75 % des cas présentaient un profil cytogénétique anormal (M123, M131, M165, M176, M232, M235).

Nous avons noté sur ces choriocarcinomes :

- des anomalies ponctuelles à types de perte ou délétions de gènes étaient constatés chez cinq (5) choriocarcinomes soit 62,5 % au niveau des chromosomes 1p30, 1q31(M131), 7q 21(M123) ,16q23-1(M165), locus du gène Timp3 (M165, M176).
- une absence complète du chromosome X a été notée chez un (1) seul choriocarcinome (M232).

- des gains étaient constatés chez deux(2) choriocarcinomes soit 25 % des cas. Il s'agissait des chromosomes : 1p (M123, M176), 7q21 et X du M123 et 14 du M176.

Deux (2) choriocarcinomes, soit 25 % présentaient un profil génomique normal (M170, M181).

A travers ces résultats, nous pouvons retenir que l'étude des choriocarcinomes par hybridation génomique comparative métagénomique aux micropuces a permis d'observer un certain nombre de remaniements chromosomiques sur les tumeurs(gains d'oncogènes et perte de gènes suppresseurs), et d'avantage sur la les lignées. Les chromosomes 1, 5, 8, 12, 14, 18, 20, X sont impliqués à divers degrés.

Ainsi, dans le processus de cancérisation des môles, des dérèglements géniques conséquences d'anomalies chromosomiques se superposeraient aux déséquilibres initiaux d'expression des gènes soumis à empreinte.

L'étude du **niveau de niveau d'expression des gènes soumis à l'empreinte parental (IGF2, H19)** était portée sur 6 choriocarcinomes post-môlaire. Elle a montré dans 83,33 % des cas un profil génomique d'expression purement paternel chez 5 choriocarcinomes (M131, M165, M170, M176, M235) où le gène Igf2 d'expression paternelle était méthylé donc surexprimé. Par contre le gène H19 d'expression maternelle était méthylé donc réprimé ; c'est à dire non exprimé chez tous les 6 choriocarcinomes testés. A travers ces résultats, l'expression de type maternelle était totale chez les 6 choriocarcinomes confirmant l'origine androgénique de ces 6 choriocarcinomes.

- **Sur le plan thérapeutique :**

Après l'évacuation molaire par l'aspiration manuelle intra-utérine dans 75,9 % des cas et aspiration électrique dans 20,7 % des cas, l'hystérectomie était réalisée dans un délai moyen de quatre mois avec des extrêmes de 1 à 20 mois. La majorité des patientes soit 81,1 % ont été opérées entre un(1) et

quatre(4) mois après l'avortement molaire et neuf patientes soit 12 % après six mois. Une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale dont 50 % d'hystérectomies préventives et 50 % d'hystérectomies encadrées, parmi lesquelles 10,3% ont bénéficié d'une monochimiothérapie au méthotrexate et 89,7 % d'une bichimiothérapie à l'endoxan et méthotrexate.

La chimiothérapie adjuvante postopératoire au méthotrexate et à l'endoxan, était effectuée chez 38 patientes sur les 58 cas ; soit 65,5 % des cas. Le nombre moyen des cures était 6 avec au minimum de 2 cures et un maximum de 8 cures. Douze patientes ont subi par excès une chimiothérapie avant la confirmation histologique. Il s'agissait de 12 tumeurs bénignes prises comme TTG à l'examen clinique, biologique et échographique.

- **Sur le plan pronostic et évolutif :**

A la suite de l'hystérectomie, nous avons noté une évolution favorable dans 82,8 % (n= 48), 2 cas perdus de vue, 8 cas de décès dont 5 cas par métastases pulmonaires (62,5 %), 2 cas métastases cérébrales (25%), 1 cas de métastases vaginales hémorragiques (12,5 %).

Chez les 26 femmes ayant développé une tumeur trophoblastique gestationnelle, nous avons noté une rémission complète dans 69,2 %(n=18). Ces tumeurs trophoblastiques gestationnelles étaient traitées au stade I de la FIGO.

Par contre, les 8 cas de décès étaient des tumeurs prises en charge tardivement au stade II (1 cas), stade III (5 cas), stade IV (2 cas). Parmi les cas décès, un était une hystérectomie préventive, ayant développé des métastases cérébrales dans les suites opératoires et 7 des hystérectomies encadrées prise en charge tardivement. Le taux de létalité spécifique au TTG est de 30,8 %. Elles étaient de jeunes femmes qui vivaient hors de Dakar dans 87,5 % des cas, d'un bas niveau socio-économique, âgées de 17à 39 ans avec une moyenne de 21 ans, paucigestes à 87,5 % paucipares dans 100 % des cas, opérées au moins 5 mois après l'avortement molaire, dans le souci de préserver leur fertilité ultérieure.

L'évolution était d'autant plus favorable que si la TTG est diagnostiquée au stade I de la FIGO et prise en charge dans les trois qui suivent l'avortement molaire ($p= 0,005$).

A la suite de cette étude plusieurs recommandations s'imposent.

- **A l'endroit des patientes :**

- assurer une information, une éducation, une communication pour un changement de comportement vis-à-vis de la maladie molaire, tant sur son diagnostic, sa prise en charge et surtout son suivi.

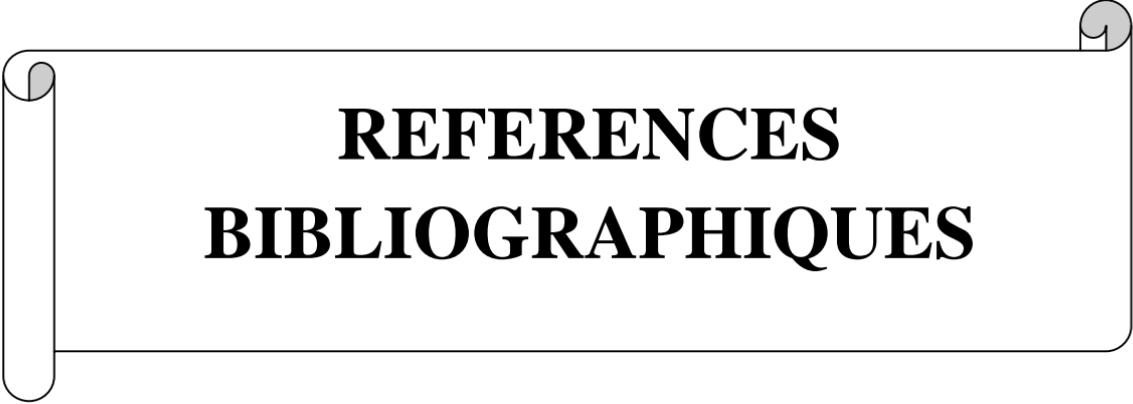
- **A l'endroit des prestataires de santé :**

- intégrer le couple échographie Doppler couleur et dosage plasmatique de l'hormone chorionique gonadotrophique,
- rendre effectif l'examen histopathologique dans un court délai dans le suivi post-molaire et postopératoire,
- intégrer l'hystérectomie post-molaire selon les critères et indications bien définis,
- assurer une formation continue pour mieux comprendre l'étiopathogénie et les nouvelles modalités de la prise en charge de la maladie molaire,
- sensibiliser les prestataires de santé aux métiers de cyto-histopathologiste, de cytogénétique,
- maintenir les études de surveillance et d'évaluation de la prise en charge de MTG,
- assurer autres recherches (implications des facteurs environnementaux, nutritionnels, climatiques, consanguins) dans le développement de la maladie molaire au Sénégal,

- **A l'endroit des autorités politiques :**

- rendre accessible le coût des examens complémentaires (Echo-doppler pelvienne, dosage des β hCG plasmatiques, histopathologie) et des drogues au niveau des centres hospitaliers nationaux et régionaux,

- rendre disponible les protocoles adaptés de chimiothérapie (EMA/CO, EMA/EP) pour permettre de réduire le taux de mortalité et l'incidence de l'hystérectomie surtout chez les jeunes femmes désireuses de conserver leur fertilité,
- créer des filières de formation de techniciens supérieurs en histopathologie et cytogénétique,
- doter et renforcer les laboratoires d'anatomie pathologique, d'histologie, embryologie et cytogénétique, d'équipements modernes et de spécialiste en permettant un examen rapide des produits pathologiques et de faire les examens immunohistochimiques, cytogénétiques et génétiques au Sénégal,
- pérenniser la collaboration multidisciplinaires Nord- Sud à l'exemple de l'Université de Dakar et l'INSERM, CNRS, IGR Paris,
- assurer le transfert des compétences et d'équipements en matière de recherche aux équipes sénégalaises.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Abboud P, Brohet A, Mansour G, Kraiem J, Houareau LG et al.**
Maladies trophoblastiques gestationnelles, études rétrospective de 1997 à 2003. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; **34**: 148-153.
2. **Abdou N.**
Qualité du suivi post-môlaire à la clinique gynécologique et obstétricale de l'hôpital Aristide Le Dantec.
Thèse méd. Dakar : Université Cheikh Anta Diop ; 2004, 25.
3. **Aboagye-Mathiesen G, Zdravkovic M, Toth FD, Ebbesen P.**
Effects of human trophoblast-induced interferons on the expression of protooncogenes c-fms/CSF-1R, EGF-R and c-erbB2 in invasive and non-invasive trophoblast. *Placenta* 1997;**18**:155–61 (Mar-Apr).
4. **Acosta Sison H.**
Observations which may indicate the etiology of hydatidiform mole and explain its high incidence in the Philippines and Asiatic countries. *Philippines journal of surgery and surgical specialities* 1959, **14**: 290-293.
5. **Afoutou JM, Moreau JC, Coullin P, Correa P.**
Le point de la question sur la maladie trophoblastique gestationnelle bénigne: notre opinion sur la physiopathologie des trophoblastome bénin. *Médecine Digest* 1990 ; 15: 102-108.
6. **Afoutou JM.**
Aspects morphologiques et cytogénétiques des maladies trophoblastiques gestationnelles: Cas particulier des moles hydatiformes et triploïde.
Mémoire d'Attestation D'Etude Approfondie de Biologie de Développement Paris, *U.E.R Necker*, 1980, 18.
7. **Ahmed NM, Kim K, Haddad B, Berchuck A, Qumsihey MB.**
Comparative Genomic Hybridization Studies in Hydatidiform Moles and Choriocarcinoma: Amplification of 7q21-q31 and Loss of 8p12-p21 in Choriocarcinoma.
Cancer Genet Cytogenet 2000; **116**: 10-15.
8. **Ajithkumar TV, Abraham EK, Rejnishumar R, Minimole AL.**
Placental site trophoblastic tumor.
Obstet gynecol surv 2003; **58**: 484-488.
9. **Alazzam M, Hancock BW, Tidy J.**
Role of Hysterectomy in Managing Persistent Gestational Trophoblastic Disease.
J Reprod Med 2008; **53**(7): 519-524.

- 10. Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R, Lawrie TA .**
First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia.
Cochrane Database Syst Rev 2012 Jul 11;7:CD007102.
- 11. Allen SD, Lim AK, Seckl MJ, Blunt DM, Mitchell AW.**
Radiology of gestational trophoblastic neoplasia.
Clinical pathology 2006; **61**: 301-313.
- 12. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C.**
Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases.
Lancet Oncol 2003; **4**: 670-78.
- 13. Amanda KML, Laben, CJ, Ramey J, Bedows E and Ruddon RW.**
Human Chorionic Gonadotropin- β Gene Expression in First Trimester Placenta. *Endocrinology* 1997; **138** :5459-5465.
- 14. Amiel JL, Droz JP, Tursz T.**
Les chimiothérapies et les traitements des tumeurs placentaires.
Concours Med 1978 ; **100** :1489-1492.
- 15. AMIEL JL, ROGER M.**
Pour un meilleur contrôle des tumeurs placentaires.
La Nouvelle Presse médicale, 27 mars 1976 ; **5**(13) : 856-861.
- 16. Anfir A, Masmoudi A, Toumi N, Slimi Kallel L, Guermazi M et al.**
Maladies trophoblastiques gestationnelles persistantes: une étude de 26 cas. *Journal africain du cancer* 2010 ; **2** (2) : 82-87.
- 17. Arima T, Imamura T, Sakuragi N, Higashi M, Kamura T, Fujimoto S et al.**
Malignant trophoblastic neoplasia with different modes of origin.
Cancer Genet Cytogenet 1995; **85**: 5-15 .
- 18. Arima T, Matsuda T, Takagi N, Wake N.**
Association of IGF2 and H19 imprinting with choriocarcinoma development.
Cancer Genet Cytogenet 1997, **93**:39-47.
- 19. Ashley I.**
Choriocarcinoma in a patient with human immunodeficiency virus: case presentation and review of the literature.
Mt Sinai J Med 2002; **69**:334-337.
- 20. Atrash HK, Hogue CJ, Grimes DA.**
Epidemiology of hydatiform mole during early gestation.
Am J Obstet Gynecol 1986; **154**: 906-9.

21. **Azab M, Droz JP, Theodore C, Wolf JP, Amiel JL.**
Cisplatin, vinblastine and bleomycin combination in treatment of resistant high-risk gestational trophoblastic tumors.
Cancer 1980; **64**: 1829-32.
22. **Azuma C, Saji F, Nobunaga T, Kamiura S, Kimura T, Tokugawa Y et al.**
Studies on pathogenesis of choriocarcinoma by analysis of restriction fragment length polymorphisms.
Cancer Res 1990 ; **50**: 488–91.
23. **Bagshawe KD.**
Risk and prognosis factors in trophoblastic neoplasia.
Cancer 1976 ; **38** : 1373-1385
24. **Bagshawe KD.**
The ABO blood group in trophoblastic neoplasia.
Cancer 1971 ; **1** : 553-557
25. **Bagshawe KD.**
Trophoblastic Tumors. Chemotherapy and Developments.
Brit Med J 1963; **2**: 1303 -1307
26. **Bagshawe KD.**
Treatment of high risk choriocarcinoma.
J Reprod Med 1984 ; **29** : 813-20.
27. **Bahar AM, El Ashnuehi MS, Senthilseve A.**
Hydatiform mole in the elderly: hysterectomy or evacuation?
Int J Gynaecol Obstet 1989; **29**(3): 233-238.
28. **Begent RH, Bagshaw KD.**
The management of high-risk choriocarcinoma.
Semin Oncol 1982; **9**: 198-203.
29. **Belfort, Baptista AM, Cardoso VO, Berkowitz RS.**
Gestational Trophoblastic Disease: Regional Perspective in Rio de Janeiro, Brazil.
J Reprod Med 2010; **55**(5-6): 258-260.
30. **Bellet D.**
Biologie du tissu trophoblastique et des tumeurs placentaires
Rev Prat 1992 ; **42** : 811-816.
31. **Benabu-Saada L, Roussel E, Body G, Marret H.**
Maladie trophoblastique persistante chez une patiente ménopausée : apport de l'échographie-Doppler.
Gynecol Obstet Fertil 2008 ; **36** : 403–406

32. **Berkowitz RS, Goldstein DP.**
Chorionic tumors.
N Engl J Med 1996; **335**(23): 1740-1748.
33. **Berkowitz RS, Goldstein DP.**
Gestational Trophoblastic Disease.
In HOLLAND-FREI Cancer Medicine 5th édition.
American Cancer Society (www.BCDecker.com).
34. **Berkowitz RS, Goldstein DP.**
Presentation and management of molar pregnancy In Gestational Trophoblastic Disease third edition 3eme edition par Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA, 2009: 249-76.
35. **Berkowitz RS, Tuncer DP, Bernstein MR, Goldstein DP.**
Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy Experience. *Semin Oncol* 2000; **27** (6): 678-685.
36. **Block S, Dabacourt M C.**
La maladie trophoblastique, une pathologie de malignité variée
Deux observations avec revue de littérature.
Semin Hôp Paris 1997 ; **17-18** : 556-559.
37. **Bouchet-Mishellany F, Ledoux-Pilon A, Darcha C, Dechelotte P.**
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles : à propos d'un cas de tumeur trophoblastique du site placentaire et d'une tumeur trophoblastique épithélioïde.
Ann Pathol 2004 ; **24** : 167-71.
38. **Boufettal H, Coullin P, Mahdaoui S, Noum M, Hermas S, Samouh N.**
La môle hydatiforme complète au Maroc: étude épidémiologique et clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011 ; **40** : 419-429.
39. **Bower M, Dustin GJ, Newlands ES et al.**
Chemotherapy for gestational trophoblastic tumours hastens menopause by 3 years. *Eur J Cancer* 1998; **34** (8): 1204-1207.
40. **Bower M, Newlands ES, Holden L et al.**
EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997; **12** (7): 2636-2643.
41. **Bower M, Paradinas FJ, Fisher RA, Nicholson SK, Rustin GJ, Begent RH et al.**
Placental site trophoblastic tumor: molecular analysis and clinical experience. *Clin Cancer Res* 1996; **2**: 897-902.

42. **Brackert M.**
Genetics of hydatiform moles(Zur Genetik der Blasenmelen).
Geburtshilfe Frauenheilk 1983; **43**:461-8.
43. **Braunstein Glenn D.**
False-positive serum human chorionic gonadotropin results: Causes, characteristics, and recognition.
Am J Obstet Gynecol 2002; **187**(1):217-224.
44. **Bret AJ.**
Môle suspecte, chorio-épithélioma et méthotrexate.
Bull Fedl Soc Gyn Obst 1963 ; **5** : 595- 598
45. **Cagayan MA, Stephanie FAYS, Maria S, Berkowitz RS, Goldstein DP.**
The Role of Adjuvant Surgery in the Management of Gestational Trophoblastic.
Neoplasia. Journal of reproductive medicine 2008; **53**(7): 513-518.
46. **Candelier JJ, Frappart L, Yadaden T, Diatta AL, Faye O, Aldaz-Carrol L, Picard JY, Prevot S, Coullin P.**
Etude immunodéveloppement de l'expression des antigènes E-cadhérine et p16 au cours de la formation des môles hydatiformes invasives.
5^{ème} assises de génétique humaine et médicale 28-30-Janvier, Strasbourg, France. Poster I 049, Résumé : P049,M/S, janvier 2010, hors série n°1, Vol. **26**, p 49.
47. **Chaganti RSK, Koduru Prasad RK, Ranajit Chakraborty et al.**
Genetic Origin of a Trophoblastic Choriocarcinoma.
Cancers Res 1990 ; **50** : 6330-6333.
48. **Chahtane A, Rhrab B, Brahmi, Chaoui A.**
La môle hydatiforme et ses évolutions perturbées.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1992; **21**:221-6.
49. **Challier JC.**
Molécules d'adhérences dans l'implantation et la placentation.
Implantation et Placentation Ed Masson 2001 : 51-60.
50. **Chan F Y, Pun TC, Chau MT, Lam C, Ngan HY and Wong R.**
The role of Doppler sonography in assessment of malignant trophoblastic disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 ; **68** : 123-8.

51. **Cechia A, Kouba A, Makhlouf T, Anis B, Terras K, Hamouda B, Mezni F.**
Les grossesses molaire. Etude rétrospective de 60 cas en Tunisie.
Tunis Med 2001; **79** : 441-446.
52. **Chelli D, Dimassi K, Bouaziz M, Ghaffari C, Zouaoui B, Sfar E, Chelli H et al.**
Imagerie des maladies trophoblastiques gestationnelles.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 ; **37**(6) : 559-567.
53. **Cherbonnel GM, Diadhiou F, Diop PM, Chignara PA, Correa P.**
Notre expérience thérapeutique des tumeurs trophoblastiques à Dakar : point de vue de l'accoucheur.
Bull Soc Méd Afr Noire Lang Franç 1974 ; **19** (3) : 326-332.
54. **Cherbonnel GM.**
La môle hydatiforme à Dakar : étude clinique, thérapeutique et pronostique.
Thèse méd Montpellier, 1973, n°235
55. **Cheung ANY.**
Pathology of gestational trophoblastic diseases.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; **17**(6):849-868.
56. **Chung TKH, Cheung TH, Lam SK and Chang AMZ.**
Epidemiology and aetiology of trophoblastic disease.
Current Obstetrics and Gynaecology 1995; **5**: 2-5
57. **Cisse CT, Lo N, Fall-Gaye MC, Moreau JC, Mendez V.**
Épidémiologie, pronostic et prévention du choriocarcinome au CHU de Dakar. *Dakar Médical* 2004 ; **49**(2): 143-149.
58. **Cisse CT, Lo N, Moreau JC, Fall-Gaye C, Mendez V, Diadhiou F.**
Choriocarcinome au Sénégal: épidémiologie, pronostic et prévention.
Gynécol Obstet Fertil 2002; **30**: 862-869.
59. **Cisse CT, Tahri JH, Sow S, Fall Gaye C, Moreau JC, Mendez V, Diadhiou F.**
Tumeurs trophoblastiques gestationnelles: épidémiologie et pronostic au CHU de Dakar.
Contracept Fertil Sex 1999; **27**(1): 65-72.
60. **Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, Goldstein DP, Berkowitz RS.**
The Evolving Role of Hysterectomy in Gestational Trophoblastic Neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center.
J Reprod Med 2010; **55** (5-6): 194-198.

61. **Cole LA, Khanlian SA, Giddings A, Bulter SA, Muller CY, Hammond CB, Kohorn E.**
Gestational trophoblastic diseases : 4. Presentation With persistent low positive human chorionic gonadotrophin test results.
Gynecologic Oncology 2006 ; **102** : 165-172.
62. **Corréa P, Cohrrbic LJ, Charbonnel GM, Bah MD, Diadhiou F.**
Chimiothérapie et Choriocarcinome en milieu africain.
Afr Med 1978 ; **17** : 441-443.
63. **Correa P, Diadhiou F, Diop PM, Chignara PA, Cherbonnel GM.**
Aspects cliniques des tumeurs trophoblastiques à Dakar
Bull Soc Afr Noir Lang Française 1974; **19**: 315-321.
64. **Correa P, Lauroy J, Diop PM, Diadhiou F, Farah F, Cherbonnel GM.**
Le chorio-épithéliome en milieu africain.
Afr Med 1971; **10** (89): 313-333.
65. **Couder F, Golfier F, Vaudoyer F, Massardier J, Guastalla JP, Hajri T et al.**
Naissance vivante après hystérectomie partielle pour choriocarcinome gestationnel chimiorésistant.
Gynécol Obstet Fertil 2012 ; **40** (6) : 376- 378.
66. **Couillin P, Afoutou JM, Faye O, Ravise N, Correa P, Boue A.**
Androgenetic origin of African complete hydatidiform moles demonstrated by HLA markers.
Hum Genet 1985; **71**: 113-6.
67. **Couillin P, Hors J, Boue J, Boue A.**
Identification of the origin of triploidies by HLA markers.
Hum Genet, 1978; **41**:35-34.
68. **Couillin P, Ravise N, Afoutou JM, Chaïbi R, Azoulay M, Hors J et al.**
HLA et grossesses molaires (triploïdies, moles hydatiforme, choriocarcinome)
Etude étiologique et épidémiologique.
Ann Génét 1987 ; **30** (4) :197-208.
69. **Couillin P, Diatta A L, Boufettal H et al.**
Mise en évidence d'un facteur exogène intervenant sur la génération précédente, impliqué dans l'incidence élevée des môles hydatiformes en Afrique. 5^{ème} assises de génétique humaine et médicale 28-29-30-Janvier, Strasbourg, France. Poster I 048, Résumé : P048, *M/S hors série no 1, vol. 26, page 48-49, janvier 2010.*

- 70. Coullin P.**
Des andro- et parthénogénètes humains. (môles hydatiformes et tératomes ovariens) au cancer.
Gynécol Obstet Fertil 2005 ; **33**:469-482.
- 71. Curry AL, Hammond CB, Tyrey L et al.**
Hydatiform mole. Diagnosis, management and long-term follow-up of 347 patients.
Obstetrics and Gynecology 1975; **45**:1-8
- 72. Dessau R, Dustin GJ, Dent J et al.**
Surgery and chemotherapy in the management of placental site tumor.
Gyn Oncol 1990: **39**: 56-59.
- 73. Deveault C, Quian JH, Cherbaro W, Ao A, Gilbert L et al.**
NLRP7 mutations in women with diploid androgenetic and triploid moles: a propos for mechanism for mole formation.
Human Mol Genet 2009; **18**:888-897.
- 74. Diadhiou F, Cherbonnel GM, Fall M, Diop PM, Correa P.**
Môle hydatiforme avec produit de conception coexistant.
Dakar Méd 1975; **20**: 228-236.
- 75. Diadhiou F, Diop PM, Chignara PA, Cherbonnel GM, Correa P.**
Les tumeurs trophoblastiques malignes.
Bull Soc Afr Noir Lang Française 1974; **19** : 322-325
- 76. Diouf A, Cisse ML, Laïco A, Moreau JC, Diadhiou F.**
Aspects échographiques du choriocarcinome gestationnel.
Résultats préliminaires à propos de 13 cas.
J Radiol 2005 ; **86** :469-73.
- 77. Do Danh T, Ta Thi T, Nguyen HT, Blache G.**
Hydatiform mole in Vietnam. The contribution of ultrasonography.
Rev Fr Gynecol Obst 1995; **90**(1): 48-9.
- 78. Dreyfus M, Tissier I, Philippe EB.**
Les maladies trophoblastiques classification, épidémiologie et bases génétiques.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000 ; **29**(2) : 125-130.
- 79. Droz JP, Lhomme C.**
Choriocarcinome placentaire et surveillance. Document Medespace-1999.
Source : Cancers : évaluation, traitement et surveillance.
Andrew JM, Colonna PE. A ESTEM, Paris, 1997

- 80. Droz JP, Lhomme C.**
Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles.
Rev Prat 1992 ; **42**(7) : 817-822.
- 81. Dupont JM, Tost Jörg, Jamme S H, Gut Glynne I.**
De novo quantitative bisulfite sequencing using the pyrosequencing technology.
Analytical Biochemistry 2004 ; **333** : 119-127.
- 82. El-Helw LM, Hancock BW.**
Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia.
Lancet Oncol 2007 ; **8**: 717-24.
- 83. Elias KM, Shoni M, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS.**
Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years.
J Reprod Med 2012 ; **57**(5-6): 254-8.
- 84. El-Lamie IK, Shehata NA, Abou-Loz SK, El-Lamie KI.**
Experience of the Gynecologic Oncology Unit at Ain Shams University in the treatment of gestational trophoblastic tumors.
Int J Gynecol Cancer 2000 ; **10** :488-496.
- 85. El-Maari O, Seoud M, Coullin P, Herbinaux U, Odelburg G R, Slim R.**
Maternal alleles acquiring paternal methylation patterns in bi-pariental complète hydatiforme mole.
Hum Mol Genet 2003;**12**: 1405-13.
- 86. Elston CW.**
The histopathology of trophoblastic tumors.
J clin Path 1976; **29**(10), Suppl (Roy. Coll.Path.): 111-131.
- 87. Evain-Brion D.**
Les deux voies de différenciation du trophoblaste humain.
Gynécol Obstet Fertil 2001 ; **29** : 497-502
- 88. Fang J, Wang S, Han X, An R, Wang W, Xue Y.**
Role of adjuvant hysterectomy in management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia.
Int J Gynecol Cancer 2012; **22**(3):509-14.
- 89. Faye O.**
Complexe majeur d'histocompatibilité : application à l'étude du mécanisme génétique de formation des môles hydatiformes sénégalaises.
Thèse Méd Dakar 1984, n°17.

- 90. Fayemi Calixte Gerard Adelanwa.**
Intérêt du dosage radio- immunologique de l'hormone chorionique gonadotrophique dans le chimio prophylaxie de la maladie trophoblastique.
Thèse Méd Dakar 1981, n°62.
- 91. Feltmate CM, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS.**
Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center:
Gynecol Oncol 2001 ; **82** :415-9.
- 92. FIGO and IGCS 2006.**
Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers. A collaboration between FIGO and IGCS. 3rd ed. London: FIGO; 2006.
[http://www.ginecologia.unipd.it/Assistenza-Documenti/Unitaoperative/Ginecologia Oncologica/staging_booklet.pdf](http://www.ginecologia.unipd.it/Assistenza-Documenti/Unitaoperative/GinecologiaOncologica/staging_booklet.pdf) (consulté le 27 décembre 2012)
- 93. FIGO Committee Report.**
FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000.
FIGO Oncology committee.
Int J Gynecol Obstet 2002; **77**: 285-287.
- 94. Fisher RA, Khatoon R, Paradinas FJ, Roberts AP, Newlands ES.**
Repetitive complete hydatidiform mole can be biparental in origin and either male or female.
Hum Reprod 2000 ; **15**: 594-8.
- 95. Fisher RA, Newlands ES, Jeffreys AJ, BOXER GM, Begent RH, Rustin GJ et al.**
Gestational and nongestational trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis.
Cancer 1992; **69**:839-45.
- 96. Fisher RA, Newlands ES.**
Gestational trophoblastic disease. Molecular and genetic studies.
J Reprod Med 1998; **43**:87-97.
- 97. Fisher RA, Paradinas FJ, Newlands ES.**
Genetic evidence that placental site trophoblastic tumors can originate from a hydatiform mole or a normal conceptus.
Br J Cancer 1992; **65**: 355-8.
- 98. Fisher RA, Pove YS, Jeffreys AJ.**
Frequency of heterozygous complete hydatidiform moles, estimated by locus specific minisatellite and Y chromosome-specific probes.
Hum Genet 1989; **82**: 259-263.

- 99. Fulop V, Colitti CV, Genest D, Berkowitz RS, Yiu GK et al.**
DOC-2/hDab2, a candidate tumor suppressor gene involved in the development of gestational trophoblastic diseases.
Oncogene 1998;**17**:419-24.
- 100. Fulop V, Mok SC, Gati I, Berkowitz RZ.**
Recent advances in molecular biology of gestational trophoblastic diseases.
J Reprod Med 2002; **47**: 369-79.
- 101. Fulop V, Mok SC, Genest DR, Gati I, Doszpod J, Berkowitz RS.**
p53, p21, Rb and mdm2 oncoproteins. Expression in normal placenta, partial and complete mole, and choriocarcinoma.
J Reprod Med 1998; **43**:119-27.
- 102. Gassama A.**
Profil épidémiologique, biologique et suivi thérapeutique des maladies gestationnelles trophoblastiques au CHU Aristide Le Dantec.
Thèse méd Dakar **2000**, n° 85.
- 103. Genest DR, Dorfman DM, Castrillon DH.**
Ploidy and imprinting in hydatidiform moles. Complementary use of flow cytometry and immunohistochemistry of the imprinted gene product p57KIP2 to assist molar classification.
J Reprod Med 2002; **47**:342–6.
- 104. Gerulath AH, Ehlen TG, Bessette P, Jolicoeur L, Savoie R.**
Maladie trophoblastique gravidique. Directives cliniques de la SOGC. n°114, mai 2002. *J Obstet Gynecol Can* 2002; **24**(5): 441-6
- 105. Ghaemmaghami F, Behtash N, Soleimani K, Hanjani P.**
Management patients with metastatic gestational trophoblastic tumor.
Gynecol Oncol 2004; **94**: 187-190.
- 106. Goffin F et Foidart JM.**
Bases immunologiques de l'implantation.
Implantation et placentation Ed Masson ; 2001 : 95-110.
- 107. Goldstein DP, Berkowitz RS.**
Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy.
Sem Oncol 1995; **22**: 157 – 160.
- 108. Golfier F, Frappart L, Schott AM, Raudrant D.**
Plaidoyer pour la création de centres de références des maladies trophoblastiques en France.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ; **29**: 538-547.

- 109. Golfier F, Labrousse C, Frappart L, Mathian B, Guastalla JP et al.**
Evaluation de la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles enregistrées au Centre de référence des maladies trophoblastique de Lyon de 1999 à 2005.
Gynécol Obstet Fertil 2007 ; **35** :205-215.
- 110. Golfier F, Massardier J, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, Frappart L et al.**
Prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010 ; **39S** : F25-F32.
- 111. Golfier F, Raudrant D, Frappart L et al.**
First epidemiological data from the French Trophoblastic Disease Reference Center.
Am J Obstet Gynecol 2007 ; **196** :(172).e1-172.e5.
- 112. Guastalla JP, Pavic M, You B, TREDANS O et al.**
Quelle chimiothérapie pour les tumeurs trophoblastiques gestationnelles ? *Réalités en gynécologie-obstétrique*, n° **27**, janvier 2008.
- 113. Gueye SMK, Diouf A, Abdou N, Cisse CT, Gassama SS, Mendes V et al.**
La môle hydatiforme au Sénégal : difficulté du suivi post- molaire au CHU de DAKAR.
Dakar Médical 2009 ; **54(1)** : 29-39.
- 114. Hammond CB, JC Weed JR and Currie JL.**
The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease.
Am J Obstet Gynecol. 1980; **136**: 844-58.
- 115. Hanna RK, Soper JT.**
The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease.
Oncologist 2010; **15(6)**:593-600.
- 116. Hartman J M, Philippe E, Dellenbach P.**
Maladie du chorion, tumeurs trophoblastiques
Enc Med Chir Obstet, Paris Editions Techniques. ; **6** : 1975 , 5070 C.

- 117. Hassadia A, Gillepsie A, Tidy J, Everad RGNJ, Wells M, Coleman R, Hancock B.**
Placental site trophoblastic tumor: clinical features and management.
Gynecol Oncol 2005 ; **99** : 603-07.
- 118. Hertig AT, Edmons HW.**
Genes of hydatiform mole.
Archives of Pathology 1940; **30**: 260-261.
- 119. Hertz R, Li MC, Spencer DB.**
Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc soc exp boil med* 1956; **93**:361-366.
- 120. Huettner PC, Gersell DJ.**
Placental site nodule: A clinicopathologic study of 38 cases.
Int J Gynecol Pathol 1994 ; **13**: 191-198.
- 121. Jacobs PA, Hunt PA, Matsura J, Wilson CC.**
Complete and partial hydatidiform mole in Hawaii: cytogenetics, morphology and epidemiology.
Br J Obstet Gynaecol 1982; **89**:258–66.
- 122. Jambon AC, Tillouche N, Valat AS, Guionnet B, Puech F.**
Les triploïdies.
J Gynecol Obst Biol Reprod 1998; **27**: 35-43.
- 123. Janneau JI, Maldonado E, Tachdjian G, Miran I, Motte N, et al.**
Transcriptional expression of genes involved in cell invasion and migration by normal and tumoral trophoblast cells.
J Clin Endocrinol Metab 2002;**87**: 5336–9.
- 124. Jaswal TS, Sen R, Singh S, Punia RS, Ravi B, Arora B.**
Non-gestational choriocarcinoma in small intestine.
Indian J Gastroenterol 2002;**21**:232-3.
- 125. Jauniaux E.**
Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease:
Ultrasound Obstet Gynecol 1998; **11**: 367-77.
- 126. Jones CJP, Haigh T, Aplin JD, Vicovac I.**
Migration cellulaire à partir des villosités crampons lors du développement du placenta humain.
Repro Hum Horm 1998 ; **11**:402-6

127. **Jones WB, Scheider I, Shapiro F, Lewis JL JR.**
 Traitment of resistant gestational choriocarcinoma with taxol: a report of two cases.
Gynecol Oncol 1996; **61**:126-30
128. **Judson H, Hayward BE, Sheridan E, Bonthron DT.**
 A global disorder of imprinting in the human female germ line.
Nature 2002; **416**:539-42.
129. **Kajii K, Ohama K.**
 Andogenetic origin of hydatidiform mole
Nature 1977; **268**:633-634.
130. **KAMAL TOUFIC ABD-ALI.**
 Apport de l'échographie au diagnostic de la mole hydatiforme
Thèse Méd Dakar 1986, n° 67.
131. **Kanazawa K, Sasagawa M, Suzuki T, and Takeuchi S.**
 Clinical evaluation of focal excision of myometrial lesion for treatment of invasive hydatidiform mole.
Acta Obstet Gynecol Scand 1988 ; **67** : 487-92.
132. **Kashimira Y, Kashimira M, Sugumori H.**
 Prophylactic chemotherapy for hydatiform mole: five to 15 years follow-up.
Cancer 1986 ; **58** : 624-9.
133. **Khabouze S, Erchidi IE, Bouchikhi C, Chahtane A, Kharbach A, Chaoui A.**
 Les maladies gestationnelles trophoblastiques à propos de 105 cas.
Gynecol Obstet Fertil 2002; **30**: 42-9.
134. **Khan F, Everard J, Ahmed S, Coleman RE, Aitken M, Hancock BW.**
 Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects.
Br J Cancer 2003, **89** (12): 2197-2201.
135. **Khashoggi TY.**
 Prevalence of gestational trophoblastic disease. A single institution experience.
Saudi Med J 2003; **24**(12):1329-33.
136. **Khoo SK.**
 Clinical aspects of gestational trophoblastic disease: A review based partly on 25- years' experience of a statewide registry.
Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003;**43**:280-9.

137. **Kiehl K, Schlehofer JR, SCHULTZ R, et al.**
Adeno-associated virus DNA in human gestational trophoblastic disease. *Placenta* 2002; **23**:410–15.
138. **Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY.**
Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patients with complete hydatidiform mole:
Obstet Gynecol 1986; **67**: 690-4.
139. **Kim SJ, Park SE, Lee C, Lee SY, Kim IH, An HJ, Oh YK.**
Altered imprinting, promoter usage, and expression of insulin-like growth factor-II gene in gestational trophoblastic diseases.
Gynecol Oncol 2003; **88**: 411-418.
140. **Kim SJ.**
Placental site trophoblastic tumour.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003 ; **17** : 969-84.
141. **Kohler C, Kolopp-Sarda MN.**
La tolérance immunologique foeto-placentaire.
Revue Francophone des Laboratoires - Mai 2008 - n°402.
142. **Kohorn EI, Goldsten DP, Hancock B W et al.**
Workshop Report: Combining the staging system of the international federation Report: Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the world health organization for trophoblastic neoplasia. Report of the working committee of the international society for the study of trophoblastic disease and the international gynaecologic cancer society.
Int J Gynecol Cancer 2000; **10**: 84-88.
143. **Kohorn EI, McCarthy SM, Taylor KJ.**
Nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. Role of ultrasonography and magnetic resonance imaging.
J Reprod Med 1998 ; **43** : 14-20.
144. **Kone B, Millogo FT, Akotionga M et al.**
Les maladies trophoblastiques gestationnelles en milieu africain: description cliniques, biologique, anatomopathologique et difficultés thérapeutiques.
Rev Fr Gynecol Obstét 1998; **93** (6): 428-432.
145. **Kovacks BW, Shahbahrani B, Tast DE, Curtin JP.**
Molecular genetic analysis of complete hydatidiform moles.
Cancer Genet Cytogenet 1991; **54**:143–52.
146. **Krivokok S, Seigle-Murandi F, Steiman R.**
Aflatoxines et moisissures toxiques.
Lyon Pharmaceutique 1986 ; **37** : 289-296.

147. **Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ.**
Trophoblastic pseudotumor of the uterus: an exaggerated form of "syncytial endometritis" simulating a malignant tumor.
Cancer 1976 ; **38**(3):1214-1226.
148. **Kurman RJ.**
The morphology, histology, biology and pathology of intermediate: A look back to the present.
Hum Pathol 1991 ; **22**: 847-855.
149. **Lage JM, Sheikh SS.**
Genetic aspects of gestational trophoblastic diseases: a general overview with emphasis on new approaches in determining genetic composition. *Gen Diagn Pathol* 1997 ; **143**: 109-115.
150. **Landolsi H, Rittore C, Gribaa M, Tahar Yacoubi M, Touitou I.**
Identification d'une mutation du gène NLRP7 associée aux môles hydatiformes récurrentes familiales. 5^{ème} assise de génétique humaine et médicale. Résumé : P050, M/S hors série no 1, vol. 26, page 49, janvier 2010
151. **Lansac J, Berger C, Magnin G.**
Diagnostic et conduite à tenir devant une grossesse qui saigne au premier trimestre. *In Obstetrique pour le praticien* 1983 ; 189-197
152. **Lansac J, Body G, Magnin G.**
Pratique chirurgicale en gynécologie obstétrique.
Paris, édition Massons, 1998 : pages 24-43.
153. **Larouze B, Schaffar DL, Blesonski S, Gaudebout C, Afoutou JM, Couillin P et al.**
Antibodies to HTLV-I p24 in African and Portuguese populations.
Cancer Res 1985; **45**(9):4630s-4632s.
154. **Lawler S, Fisher R, Dent J.**
A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1270-1277.
155. **Le Bret T, Tranbaloc P, Benbunan JL, Salet-Lizee d, Villet R.**
Choriocarcinome utérin en péri – ménopause.
J Gynécol Obstet Biol Reprod 2005 ; **34**(1) : 85-89.
156. **Lhomme C, Pautier P, Morice P, Bidart JM, Duvillard P.**
Môles et autres tumeurs trophoblastiques gestationnelles.
In Traité de gynécologie p. 449-457. Hervé Fernandez, *Médecine – Science Flammarion* année 2005.

157. **Limpongsanurak S.**
Prophylactic actinomycin D for high-risk complete hydatidiform mole:
J Reprod Med 2001; **46**: 110-6.
158. **Linder D, Mccaw Bk, Hecht F.**
Parthenogenic origin of benign ovarian teratomas.
N Engl J Med 1975; **292**:63-6.
159. **Lo N.**
Contribution à l'étude du choriocarcinome gestationnel au Sénégal :
épidémiologie, pronostic et prévention.
Thèse Méd Dakar, 2001, n° 32.
160. **Lok CAR, Van Der Houwen C, Ten Kate-Booij MJ, Van Eijkeren MA, Ansink AC.** Pregnancy after EMA/ CO for gestational trophoblastic disease: a report from the Netherlands.
Br J gynaecol 2003; **110**: 560 -566.
161. **Lurain JR, Singh DK, Schink JC, Berkovitz RS, Kohorn EI et al.**
Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia.
J Reprod Med 2006; **51**(10); 773-776.
162. **Lurain JR.**
Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia.
Am J Obstet Gynecol 2011; **204**(1): 11-8.
163. **Lustig- Yariv O, Schulze E, Komitowski D, Erdmann V et al.**
The expression of the imprinted genes H19 and IFG-2 in choriocarcinoma cell lines. Is H19 a tumor suppressor gene?
Oncogene 1997; **15**: 169-177.
164. **Maladies Trophoblastiques Gestationnelles**
Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010. www.e-cancer.fr.
(consulté le 27décembre 2012)
165. **Mathe G, Schwartzenberg L, Amiel JC et al.**
La recherche opérationnelle en chimiothérapie anticancéreuse et stratégie du traitement des cancers.
Bull Mém Soc Méd Hop Paris 1968 ; **119**(2) : 133-58.
166. **Matsuda T, Wake N.**
Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; **17**(6): 827-836.

167. **Mbodj M, Ndoye O, Diarra M, Diallo AS, Mbaye G, Mbaye ND, Gassama SS.**
Intérêt du dosage radio-immunologique de la Beta HCG : Dans le suivi des maladies gestationnelles trophoblastiques au CHU de Dakar.
Médecine d'Afrique Noire 2004, **51**(4) ; 211-215.
168. **Mcfadden D, Pantzar JT.**
Placental pathology of triploidy.
Hum Genet 1993; **92**: 465-9.
169. **Mellier G, Dargent D.**
Maladies trophoblastiques gestationnelles.
In *Cancers gynécologiques et mammaires. Paris : Flammarion ; 1986.*
p. 226- 49.
170. **Merger R, Levy J, Mechior J.**
Lésions trophoblastiques, dystrophiques et prolifératives.
In : *Précis d'obstétriques, Masson, Paris, 5ème Edition, 1993 ; 245-266.*
171. **Messaed C, Chebaro W, Di Roberto RB, Rittore C, Cheung A, Arseneau J.**
NLRP7 in the spectrum of reproductive wastage: rare nonsynonymous variants confer genetic susceptibility to recurrent reproductive wastage.
J Med Genet 2011; **48**: 540-548.
172. **Moodley M, Tunkyi K, Moodley J.**
Gestational trophoblastic syndrome: an audit of 112 patients. A south african experience
Int J Gynecol Cancer 2003; **13**: 234-239.
173. **Moreau JC.**
Contribution à l'étude bioclinique des moles hydatiformes en milieu africain au Sénégal.
Thèse médecine, Dakar 1984 ; n°159.
174. **Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, Rustin GJ, Holden L.**
Result with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine) regim in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989.
Br J Obstet Gynecol 1991 ; **98** :550-57.

- 175. Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJS.**
Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D.
(EP-EMA) chemotherapy and patients with high-risk gestational
trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and
vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic
placental site trophoblastic tumor.
J Clin Oncol 2000; **18** (4): 854-859.
- 176. Ngan HYS, Chan KKL, Kar-Fai T.**
Gestational trophoblastic disease.
Curr Obstet Gynaecol 2006; **16**: 93-99
- 177. Ngan HYS.**
The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic
neoplasia.
Int J Gynecol Cancer 2004; **14**: 202-205.
- 178. Niemann I, Hansen ES, Sunde L.**
The risk of persistent trophoblastic disease after hydatiform mole
classified by morphology and ploidy.
Gynecol Oncol 2007; **104**: 411-415.
- 179. Noal S, Joly F, Leblanc E.**
Prise en charge d'une tumeur trophoblastique gestationnelle.
Gynecol Obstet Fertil 2010 ; **38** : 193–198.
- 180. Ohama K, Kajii T, Okamoto E, Fukada Y, Imaizuma K,
Tsukahara M et al.**
Dispermic origin of XY hydatiform moles.
Nature 1981; **292**: 551-2.
- 181. Olvera M, Harris S, Amezcua CA, Mccourty A, Rezk S, Koo C,
Felix JC, Brynes RK.** Immunohistochemical expression of cell cycle
proteins E2F-1, Cdk-2, Cyclin E, p27^{kip1}, and Ki-67 in normal placenta
and gestational trophoblastic disease.
Mod Pathol 2001; **14**: 1036-42.
- 182. Pao CC, Hor JJ, Wu CJ, et al.**
Human papillomavirus type 18 DNA in gestational trophoblastic
tissues and choriocarcinomas.
Int J Cancer 1995; **63**: 505-09.
- 183. Papadopoulos AJ, Foscett M, Seckl MJ, Mcneish I, Paradinas FJ
et al.**
Twenty five years' clinical experience with placenta site trophoblastic
tumors.
J Reprod Med 2002; **47**: 460-464.

- 184. Parazzini F, Cipriani S, Mangili G, Garavaglia E, Guarnerio P, Ricci E et al.**
Oral contraceptives and risk of gestational trophoblastic disease.
Contraception 2002 ; **65** : 425-427.
- 185. Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G et al.**
Dietary factors and risk of trophoblastic disease.
Am J Obstet Gynecol 1988; **158**:93-99.
- 186. Parazzini F, La Vecchia C, Pampallona S.**
Parental age and risk of complete and partial hydatiform mole.
Br J Obstet Gynaecol 1986; **93**: 582-5.
- 187. Park WW, Lees JC.**
Choriocarcinome: a general review with analysis of 516 cases.
Arch Path 1950; **49**: 73-77.
- 188. Philippe E et Dreyfus M.**
Maladies trophoblastiques gestationnelles.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Obstétrique, 5-070-C-10, 1998,12p.
- 189. Pisal N, North C, Tidy J, Hancock B.**
Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2002; **87**:190-192.
- 190. Poaty H, Coullin P, Leguern E, Dessen P, Valent A, Afoutou JM, Peko JF, Candelier JJ, Gombé-Mbalawa C, Picard JY, Bernheim A.** Etude cytogénomique de la môle hydatiforme et du choriocarcinome gestationnel. *Bull Cancer* 2012 ; **99**(9):827-43.
- 191. Poaty H, Coullin P, Peko JF, Dessen P, Diatta AL, Chebaro W, et al.**Genome-Wide High-Resolution aCGH Analyse of Gestational Choriocarcinomas. *PLoS One* 2012, **7**(1) e29426.doi :10.1371/journal.pone.0029426.
- 192. Poaty H, Coullin P, Peko JF, Gombe C, Diatta AL, Afoutou JM et al.** Analyse pan-génomique des choriocarcinomes post-môlaires par CGH-ARRAY haute résolution. 5^{ème} assises de génétique humaine et médicale 28-29-30-Janvier, Strasbourg, France. Poster H 204, Résumé : P048, Médecine Science, janvier 2010, Hors série n°1, Volume 26, P95.
- 193. Qian J, Cheng Q, Murdoch S, Xu C, Jin F, Chebaro W et al.**
The genetics of recurrent hydatidiform moles in China: correlations between NLRP7 mutations, molar genotypes, and reproductive outcomes. *Mol Hum Reprod* 2011; \doi:10.1093.

- 194. Rachmilewitz J, Elkin M, Rosensaft J, Gelmankohan Z, Ariel I, Lustig O et al.**
H19 expression and tumorigenicity of choriocarcinoma derived cells lines. *Oncogene* 1995; **11**: 863-870.
- 195. Radotra BD.**
Pure non gestational choriocarcinoma of ovary a case report with autopsy findings.
Indian J Pathol Microbiol 2001; **44**: 503-5.
- 196. Raudrant D, Besnard-Charvet C.**
Les maladies gestationnelles trophoblastiques persistantes : môle et choriocarcinome.
In : Ellipses, ed. Obstétrique. Paris, 1995 : 283-295
- 197. Riviere M, Chastrusse L.**
Diagnostic, pronostic et traitement du chorio-épithéliome de l'utérus.
Bordeaux Chir 1953 ; **1** : 31-39
- 198. Roger M, Feinstein- Soldat MC, Emmanuel J, Scholler R.**
Les critères biologiques de surveillance des môles hydatiformes et des choriocarcinomes.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997 ; **6**(2), 207-225.
- 199. Saadi N, Nejjar H, Anjar A, Benanane A, Cheraibi CH, Alaoui MT.**
Les maladies trophoblastiques gestationnelles : aspects épidémiologiques et évolutifs.
Maghreb Médical 2004 ; **24** (368) :18-20.
- 200. Schaaps JP, Hustin J, Thoumsin HJ et Foidart JM.**
Physiopathologie placentaire.-Editions Techniques-Encycl.Méd.Chir. (Paris-France), Obstétrique, 5037 A¹⁰, 10,-1990.18p.
- 201. Schaaps JP, Thoumsin H, Hustin J, Foidart JM.**
Physiologie placentaire.
Editions Thechniques-Encycl. Méd. Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie /Obstétrique 5-005-A-10 ; 1998 :20 p.
- 202. Sebire Nj, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES.**
Risk of recurrent hydatiforme mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatiforme molar pregnancy.
Int J Obstet Gynecol 2003 ; **110** : 22 – 26
- 203. Sebire NJ, Lindsay I, Fisher RA.**
Recent advances in gestational trophoblastic neoplasia. *Current Diagnostic Pathology* 2007; **13**: 210-221.

- 204. Seckl MJ, Fisher RA, Salermo G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, Newlands E.**
 Choriocarcinoma and partial hydatiform moles.
Lancet 2000 ; **356** :36-39.
- 205. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS.**
 Gestational trophoblastic disease.
Lancet 2010; **376**:717–729.
- 206. Semer DA, Macfee MS.**
 Gestational trophoblastic disease: epidemiology.
Semin Oncol 1995;**22**.109-12
- 207. Seni K, Konan Ble R, Adjoussou S, Toure-Ecra F, Kone M.**
 Aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs des maladies trophoblastiques gestationnelles au CHU de Yopougon : A propos de 50 cas.
Médecine d'Afrique Noire 2008, **55** (12) : 660-664.
- 208. Sergent F, Verspyck E, Lemoine JP, Marpeau L.**
 Place de la chirurgie dans la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles.
Gynécol Obstet Fert 2006 ; **34** : 233-238.
- 209. Shen DH, Khoo US, Ngan Hy, Ng TY, Chau MT, Xue WC, Cheung AN.**
 Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and choriocarcinoma of the uterus following a chemoresistant hydatidiform mole.
Arch Pathol Lab Med 2003 ; **127** : 291-3.
- 210. Shen HH, Zhang GS, Xu F.**
 Primary choriocarcinoma in the anterior mediastinum in a man: a case report and review of the literatures.
Chin Med J 2004; **117**:1743-5.
- 211. Shih IM, Kurman RJ.**
 The Pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions.
Int J Gynecol Pathol 2001 ; **20**: 31-47.
- 212. Shih IM, Kurman RJ.**
 Ki-67 labelling 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.
Hum Pathol 1998;**29**:27-33.

- 213. Shih IM.**
Gestational trophoblastic neoplasia- pathogenesis and potential therapeutic targets.
Lancet Oncol 2007; **8**: 642-50.
- 214. Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shih IM.**
HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis.
Am J Surg Pathol 2002; **26**: 914-20.
- 215. Slim R, Coullin P, Diatta AL, Cherbaro W, Courtin D, Abbelhak S, Garcia A.**
NLRP7 and the genetics of post-molar choriocarcinomas in Senegal.
Mol Hum Reprod 2012 ; **18**(1) : 52–56.
- 216. Soper JT.**
Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; **17**(6):943-957.
- 217. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW.**
Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy.
Gynecol Oncol 2000; **78**: 309-312.
- 218. Tow WS.**
The place of hysterotomy in the treatment of hydatidiform mole:
Aust N Z J Obstet Gynaecol 1967 ; **7**: 97-8
- 219. Tuncer ZS, Vegh GL, Fulop V, Genest DR, Mok SC, Berkowitz RS.**
Expression of epidermal growth factor receptor-related family products in gestational trophoblastic diseases and normal placenta and its relationship with development of postmolar tumor.
Gynecol Oncol 2000; **77**: 389-93.
- 220. Vuong PN, Guillet JL, Houissa-Vuong S, Lhomme C, Proust A, Cristalli B.**
Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles.
Gynecol Obstet Fertil 2000 ; **28** : 913-926.
- 221. WHO Report of a Scientific Group**
Gestational trophoblastic disease
WHO Tech Rep Ser 1983; 651- 692.

222.WHO.

Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs: Gestational trophoblastic diseases. World Health Organ
Tavassoli F.A, Devilee P. editor. Lyon, France: IARC Press, 2003: 250-54.

223.Wolf NG, Lage JM.

Genetic analysis of gestational trophoblastic disease:
A review Semin Oncol 1995; **22**:113-20.

224.Wong LC, Choo YC, Ma HK.

Modified Bagshawe's regim in high-risk gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1986; **23**: 87-93.

225. Xiang Y, Yang X, Du J, Song H.

The role of hysterectomy in the therapy of gestational trophoblastic tumor. *Chin med sci J* 2000; **15**: 45- 48.

226. Xue WC, Chan KYK, Feng HC, Chiu PM, Ngan HYS, Tsao SW, Cheung ANY.

Promoter Hypermethylation of Multiple Genes in Hydatidiform Mole and Choriocarcinoma.
Journal of Molecular Diagnostics November 2004; **6 (4)**: 326 – 334.

227. Xue W C, Guan XY, Shen DH, Khoo US, Cheung AN.

Malignant placental site trophoblastic tumor: a cytogenetic study using comparative genomic hybridization and chromosome in situ hybridization. *Cancer* 2002 ; **94(8)**: 2288-94.

228.Yang X, Zhang Z, Jia C, Li J, Yin L, Jiang S.

The relationship between expression of c-ras, c erbB-2, nm23, abd p53 geneproducts and development of tropholastic tumor and their predictive significance for the malignant transformation of complete hydatidiform mole.
Gynecol Oncol 2002; **85**: 438-44.

229. Zhao J, Xiang Y, Wan XR, Feng FZ, Cui QC, Yang XY.

Molecular Genetic Analyses of Choriocarcinoma.
Placenta 2009 ; **30** : 816-820.

230. Le developpement des voies genitales internes

<http://www.embryology.ch/francais/ugenital/genitinterne01.html>



ANNEXES

ANNEXE 1

QUESTIONNAIRE MEDICAL

HYSTERECTOMIE ET MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES ASPECTS EPIDEMIO-CLINIQUES, HISTOLOGIQUES, CYTOGENOMIQUES, THERAPEUTIQUES ET PRONOSTIQUES

IDENTIFICATION DE LA PATIENTE ET DU CONJOINT.

LA PATIENTE.....

Date

d'entrée :/ /

N° Dossier : Maternité / HALD

Identification codée :

Nom : Prénoms :

Date de naissance : Age : ans.

Lieu de naissance : Ville ☐ / Village ☐ / ☐ Dakar ☐ Région ☐ ≤ 100 Km ☐ >100Km ☐

Lieu de résidence : Ville ☐ / Village ☐ / ☐ Dakar ☐ Région ☐ ≤ 100 Km ☐ >100Km ☐

Ethnie : Nationalité :

Profession : sans ☐ /avec ☐ niveau de revenu Elevé ☐ moyen ☐ Faible ☐

Consanguinité : Non ☐ /Oui ☐ /Degré : 1 ☐ /2 ☐ /3 ☐

LE CONJOINT

Date de naissance : Age : ans

Lieu de naissance : Ville ☐ / Village ☐ / ☐ Dakar ☐ Région ☐ ≤ 100 Km ☐ >100Km ☐

Lieu de résidence : Ville ☐ / Village ☐ / ☐ Dakar ☐ Région ☐ ≤ 100 Km ☐ >100Km ☐

Ethnie : Nationalité :

Profession : sans ☐ /avec ☐ niveau de revenu Elevé ☐ moyen ☐ Faible ☐

Situation matrimoniale : Mariée ☐ /monogamie ☐ polygamie ☐ nombre d'épouses

Ethnie : Nationalité

Situation matrimoniale : 1 : Mariée ☐ /2 : Célibataire ☐ /3 : Divorcée ☐

ANTECEDENTS :

GYNECO-OBSTETRICAUX

Gestité : /Parité /Enfants vivants /Décédés / Avortements :

Grossesse molaire / SA/Avortée / Aspirée Histologie/ MHC☐ /MHP ☐

Surveillance ☐ / β hCG plasmatique ☐ / Taux : 1 / 2 /3

Complication ☐ / Traitement

Notion de contraception : 1 : oui ☐ /2 : non ☐ / nature durée

MEDICO-CHIRURGICAUX

1 : HTA : ☐ / 2 : Diabète ☐ /3 : Asthme ☐ /4 : Autres ☐ 5 : RAS ☐

Césarienne : 1☐ Oui ☐ / 2 : Non ☐ /3 : Nature :

Autres ATCD chirurgicaux ☐

NOTION D'AFFECTION GENETIQUE OU FAMILIALE

Observation :

HABITUDES ET ALIMENTATION

1 : Tabac ☐ 2 : Alcool ☐ / 3 : Drogue ☐ / 4 : Alimentation ☐

LA PATHOLOGIE TROPHOBLASTIQUE

MOLE HYDATIFORME

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES

1 : Métrorragies ☐ /2 : Algies pelviennes ☐ /3 : échographie ☐ /4: Histologie

DIAGNOSTIC

- DDR Age gestationnel SA/
- Clinique ☐ 1 : Métrorragies /2 : Algies pelviennes / 3 : Gros utérus ☐ /autres ☐
- Echographie : ☐
- Biologie ☐ : β hCG ☐ taux NFS ☐ / GSRH ☐ /TP-TCK/ ☐ ☐ autres
- Histologie : ☐ 1 : Microvésicules ☐ /2 : Microvésicule ☐ / 3 : Mixte☐ / 4 : Autres☐
1 : Môle complète ☐ /2 : môle partielle☐ /3 : Autres ☐

PRONOSTIC

FACTEURS PRONOSTIQUES

Age ☐ / Parité ☐ / Tolérance molaire ☐ / Caractère vésicules molaire ☐ /

β hCG plasmatique ☐ / Niveau de revenu ☐ / Zone de résidence ☐ /

Groupe Sanguin ☐ / Antécédents de môle ☐

SCORE PRONOSTIQUE DE DAKAR ☐ / faible / ☐ / moyen ☐ / élevé ☐

TRAITEMENT

1 : Curetage ☐ / 2 : AMIU ☐ / 3 : Curage ☐ / 4 : Aspiration électrique ☐ /

5 : Toilette de Bret ☐ / 6 : Chimiothérapie ☐ / 7 : Chimio prophylaxie ☐ /

Drogues : 1 : Méthotrexate ☐ / 2 : Cyclophosphamide. ☐ ./ 3 : Autre ☐

Nombres de Cures :

Hystérectomie ☐ / 1 : Préventive ☐ / 2 : Encadrée ☐

SURVEILLANCE

- Clinique : 1 : Métrorragies ☐ / 2 : Douleurs pelviennes ☐

3 : Gros utérus ☐ / 4 : Tumorale ☐ / 5 : Normale ☐

- Biologie ☐ : β hCG ☐ / 1 : Négativation ☐ / 2 : Décroissance lente ☐

3 : Plateau ☐ / 3 : Ascension ☐ / indéterminé ☐

- Imagerie : ☐

- Radiographique ☐ / 1 : Normale ☐ 2 : tumeur ☐

- Echographie : ☐ / 1 : Normale ☐ / 2 : tumeur ☐

COMPLICATIONS : ☐

1 : Hémorragiques ☐ / 2 douleurs ☐ / 3 : Infectieuses ☐ TTG ☐

4 : Tumeurs trophoblastiques ☐ / 4 : Métastases ☐ / 5 : Autres ☐

Observations

TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

DIAGNOSTIC

- Clinique ☐ 1 : métrorragies ☐ 2 : algies pelviennes ☐ 3 : utérus volumineux ☐
4 : normal ☐
- Biologie : ☐ 1 : β hCG ☐ Taux / 2 : Autres ☐
- Imagerie ☐
 - Echographie : ☐ / 1 Normale ☐ / 2 : Image suspecte ☐
 - Radiographique ☐ / Aspects : 1 Normale ☐ / 2 : Image suspecte ☐
 - Scanner ☐ / Aspects : 1 Normale ☐ / 2 : Image suspecte ☐
 - IRM ☐ / Aspects : 1 Normale ☐ / 2 : Image suspecte ☐
- Histopathologie : ☐ / 1 Macroscopie ☐ 1 normale ☐ / 1 : tumeur ☐
/ 2 Histologie ☐
 - 1 : Môle invasive ☐ / 2 : Choriocarcinome ☐
 - / 3 : TTE ☐ / 4 : TTSP ☐ / 5 : Autres ☐
 - / 6 : Normale ☐

BILAN D'EXTENSION

- Clinique : ☐ 1 : Normal ☐ / 2 : anormal ☐
- Imagerie ☐ 1 : Normal ☐ / 2 : images suspectes ☐
- Biologie ☐ 1 : Normal ☐ / anormal ☐

PRONOSTIC

Classification anatomique FIGO 2000 : Stade / Score pronostique de la FIGO 2000

1 : Bas risque ☐ / 2 : Haut risque ☐

Délai entre l'avortement molaire et hystérectomie

TRAITEMENT

1 : Chimiothérapie ☐ /

Drogues : 1 : Méthotrexate ☐ / 2 : Cyclophosphamide / ☐

3 : Autres ☐ Nombres de Cures : Durée du traitement

2 : Hystérectomie ☐ / 1 : Préventive ☐ 2 : Encadrée ☐

SURVEILLANCE

Clinique : ☐

Biologie : ☐

Imagerie : ☐

EVOLUTION

- Rémission complète/ Guérison ☐ / Délai ☐
- Complications ☐
 - Hémorragiques ☐
 - Métastases ☐
 - Chimiothérapie : ☐
 - Décès : ☐ / 1 : Causes / 2 : Délai entre décès et avortement
- Avenir obstétrical ☐ / ☐ :
Grossesse après traitement : oui ☐ / non ☐ / Délais

Autres observations

ANALYSES CYTOGENOMIQUES

Préparation :

Extraction de l'ADN des Cellules tumorales ☐

Extraction de l'ADN Lymphocytes maternelles ☐

Extraction de l'ADN Lymphocytes paternelles ☐

ANALYSE GENOMIQUE PAR GENOTYPAGE AUX MICROSATELLITES

Choriocarcinome gestationnel ☐

Androgénique ☐ monospermique ☐ / dispermique ☐ nombre paire de base

Suite à môle ☐ partielle ☐ complète ☐ autres ☐

Hétérozygote ☐ / allèle paternel / allèle maternel nombre de Pb

Suite d'une grossesse normale ☐ / allèle nombre de Pb

Choriocarcinome non gestationnel ☐ /allèles

/ nombre de Pb

Analyse cytogénétiques par Hybridation génomique comparative

Perte du matériel gène ☐ Gains ☐ normale ☐ chromosomes concerné

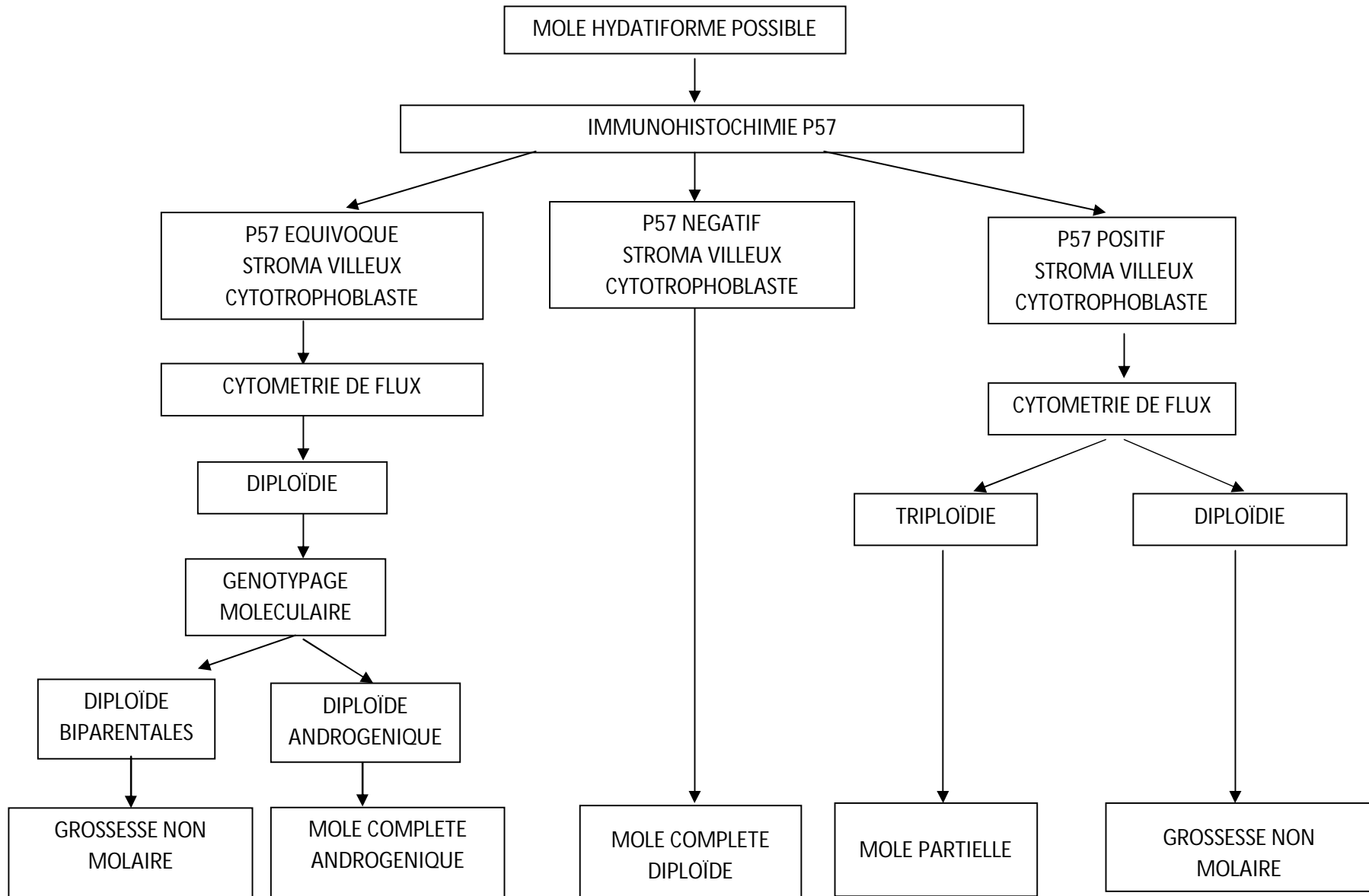
Analyse génétique du niveau d'expression des gènes soumis à empreinte (H19 et IGF2

Expression paternelle ☐ / Maternelle ☐ normale ☐

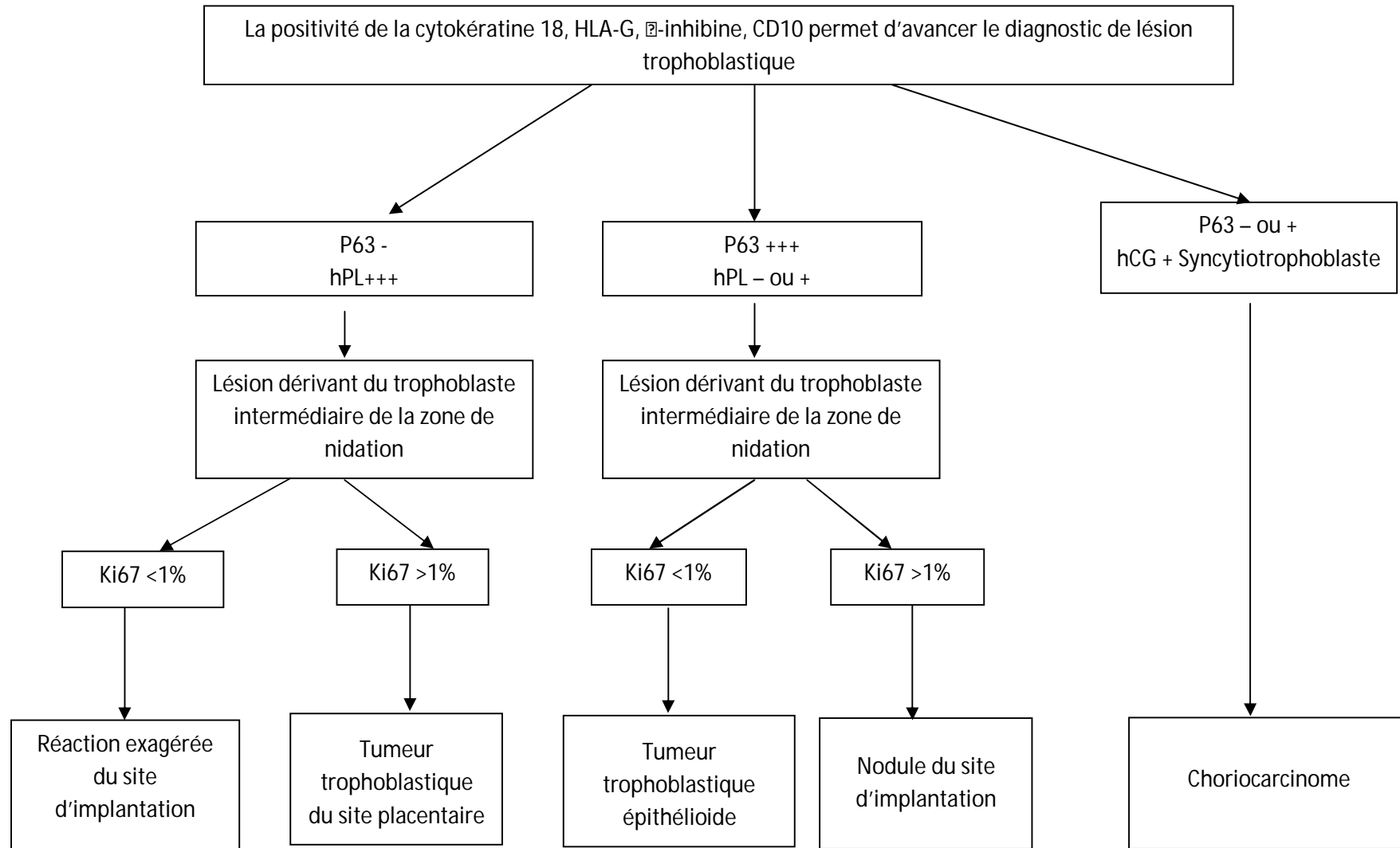
Surexprimé ☐ non exprimé ☐ normal ☐

Observations :

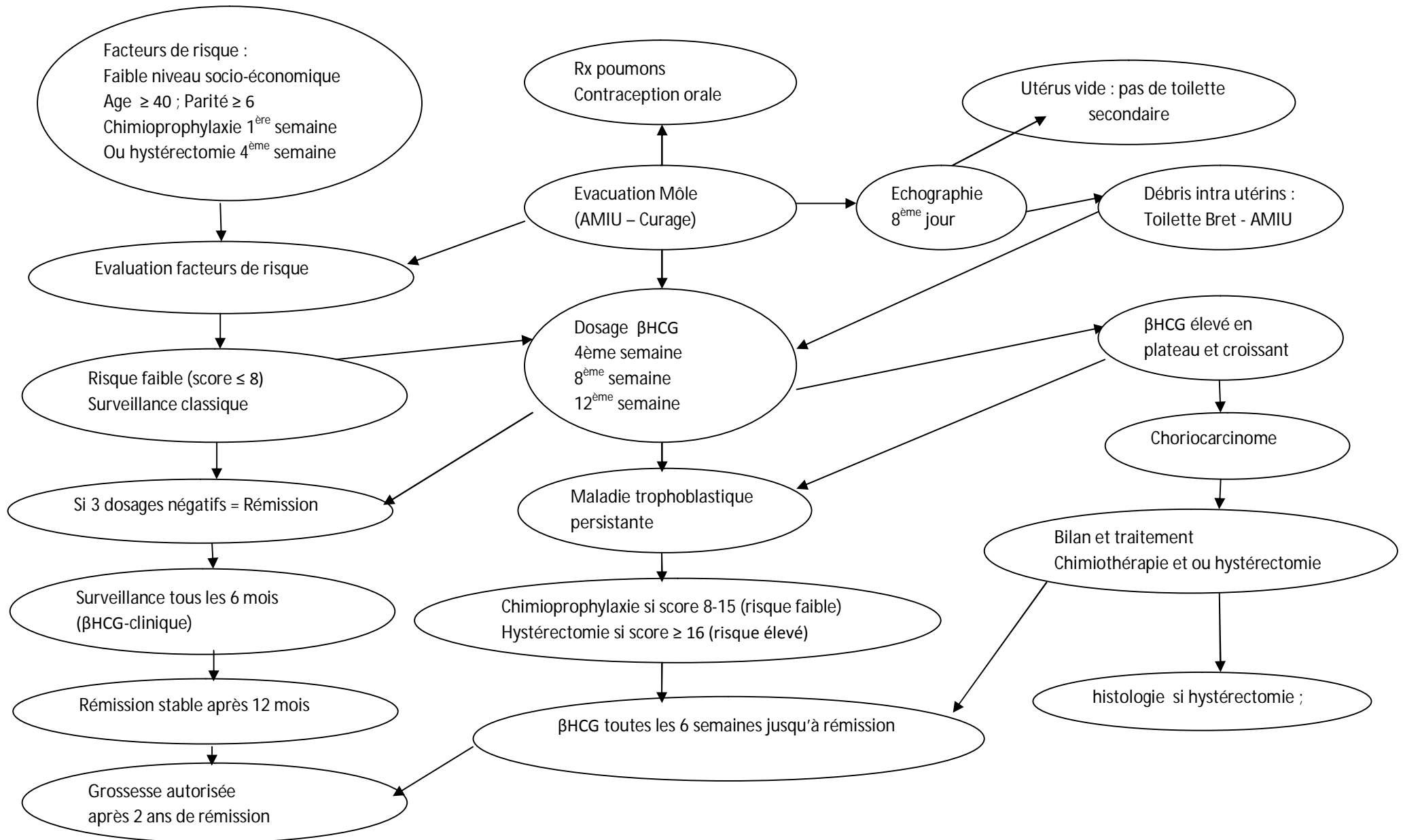
ANNEXE 2 : Algorithme du diagnostic immunohistogénétique de la môle hydatiforme



ANNEXE 3 : Algorithme du diagnostic différentiel des lésions trophoblastiques



ANNEXE 4 : Arbre décisionnel devant une tumeur trophoblastique gestationnelle au CHU de DAKAR





SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

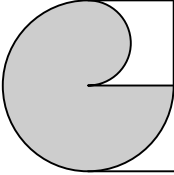
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et je n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque ! »



PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le Président du jury

Vu :

Le Doyen de.....

Vu et Permis d'imprimer

Pour le Recteur, Président de l'Assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar

et par délégation

Le Doyen

Ange Lucien DIATTA

Titre : « Hystérectomie et Maladies trophoblastiques gestationnelles : Aspects épidémio-cliniques, histologiques, génomiques, thérapeutiques et pronostiques ».

Thèse : Méd. : Dakar 2013, n°76

Rubrique de classement : Gynécologie et Obstétrique
Histologie, Embryologie, Cytogénétique

Mots clés : Maladies trophoblastiques gestationnelles,
Hystérectomie, épidémiologie, clinique
Histologie, cytogénétique
Choriocarcinome androgénique

MeSH : Gestational trophoblastic disease
Hysterectomy, epidemiology, clinical
Histology , cytogenetic
Androgenic choriocarcinoma

Introduction : De nos jours, le traitement des maladies trophoblastiques gestationnelles se fait essentiellement par chimiothérapie, reléguant ainsi, au second plan la pratique de la chirurgie radicale. Cependant, dans notre contexte socio-économique précaire, l'hystérectomie est fréquemment utilisée comme moyen thérapeutique.

Objectif : l'objectif est de déterminer la place de l'hystérectomie dans la prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles : d'évaluer sa fréquence et de déterminer le profil épidémio-clinique, thérapeutique, pronostique des femmes ayant subi une hystérectomie à la suite d'un avortement molaire ; de déterminer les aspects histologiques des pièces opératoires et les aspects cytogénétiques des tumeurs trophoblastiques gestationnelles confirmées à l'histologie.

Matériel et méthode : C'est une étude prospective allant de Juillet 2004 à décembre 2006 portant sur 58 patientes ayant subi l'hystérectomie post-molaire parmi 290 femmes suivies pour un avortement molaire au CHU Aristide Le Dantec, au Centre de santé Roi Baudouin de Dakar(Guédiawaye) en avec la collaboration scientifique et technique de l'INSERM de Paris. L'examen histologique a été réalisé sur 56 pièces d'hystérectomie, selon la méthode hématoxyline -éosine. L'analyse cytogénétique aux microsatellites a été réalisée sur 17 choriocarcinomes, l'analyse cytogénétique par Hybridation génomique comparative aux micropuces sur 8 choriocarcinomes. L'analyse génétique du niveau d'expression des gènes soumis à l'empreinte parentale a été effectuée sur 6 choriocarcinomes.

Résultats : La fréquence de l'hystérectomie était de 20 % des avortements mœlaires, soit une hystérectomie pour 5 avortements mœlaires. Le profil épidémio-clinique était celui d'une femme âgée en moyenne de 38 ans, d'un bas niveau socio-économique (86,2%), vivant hors de Dakar (82,7 %), multipares (81%), mère de plus de 3 enfants vivants (74,1%), ayant présenté une symptomatologie bioclinique (91,4 %). Cette femme était opérée, soit pour suspicion d'une tumeur trophoblastique gestationnelle (50 %), soit pour la prévention de celle-ci.

Après l'hystérectomie, nous avons noté dans 82,8 % des cas, une évolution favorable ; 3,5 % de pertues de vues ; 13,8 % de cas de décès, suite à des complications métastatiques..

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles ont été confirmées à l'histologie dans 46,4 % des cas dont 30,4 % (17cas) de choriocarcinomes et 16,1% (9 cas) de mœles invasives. Sur le plan cytogénétique, 16 choriocarcinomes avaient un ADN informatif à l'analyse cytogénétique aux microsatellites, parmi lesquels 43,8 % (7cas) étaient des choriocarcinomes d'origine androgénique monospermique ; 18,7 % (3 cas) des choriocarcinomes hétérozygotes d'origine biparentale ou dispermique et 37,5 % (6 cas) portant que des allèles maternels pouvant être des choriocarcinomes non gestationnels. L'analyse cytogénétique par Hybridation génomique comparative aux micropuces des 8 choriocarcinomes a montré une perte de matériel génétique dans 62,5 % des cas, dont une perte totale du chromosome X sur un cas et des gains dans 25 % des cas. L'analyse du niveau d'expression des gènes soumis à l'empreinte parentale, portant sur 6 choriocarcinomes androgéniques a montré une surexpression purement paternelle dans 83,3 % des cas et une absence totale d'expression maternelle dans 100 % des cas.

Conclusion : L'hystérectomie garde une place importante dans notre pratique quotidienne, mais elle pourrait être évitée chez les jeunes femmes désireuses de conserver leur fertilité, par la mise en place des protocoles de chimiothérapie adéquate et adaptés aux recommandations de FIGO 2000. Ces protocoles permettront de diminuer l'incidence de l'hystérectomie et le taux de mortalité liés aux tumeurs trophoblastiques gestationnelles. L'examen histologique des pièces d'hystérectomie, dans un délai raisonnable, permet de confirmer la présence de TTG, d'éliminer les faux cas positifs à l'examen bioclinique, permettant ainsi, une bonne conduite thérapeutique après hystérectomie. Quant aux analyses génomiques, elles permettent de mieux comprendre l'étiopathogénie des MTG et d'assoir des thérapies ciblées inhibant les voies essentielles de l'oncogénèse et d'améliorer leur pronostic..

PRESIDENT: Mme Gisèle WOTO
MEMBRES : M. Madieng
DIRECTEUR DE THESE : M. Mamadou Lamine
M. Oumar
CO-DIRECTEUR DE THESE : M. Philippe

GAYE Professeur
DIENG Professeur
CISSE Maître de Conférences Agrégé
FAYE Maître de Conférences Agrégé
COULLIN Docteur d'Etat ès Sciences
Chargé de Recherche 1 INSERM

Adresse : Sicap Liberté 3 – Villa 1855 B – DAKAR/SENEGAL
Email : diattangelucien@yahoo.fr