

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

RÉPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple- Un But- Une Foi



FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2012-2013

N°...../

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

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le/...../2013

Devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Par

M^{lle} Assitan COULIBALY

Pour obtenir le Grade de **Docteur en Médecine**

(DIPLOME D'ETAT)

Jury

PRESIDENT : Professeur Amadou Dolo

MEMBRES : Docteur Ibrahima Tégoué

Docteur Madani Ly

CO-DIRECTEUR : Docteur Boubacari Ali Touré

DIRECTEUR DE THESE : Professeur Dapa Aly Diallo

DEDICACES

A DIEU LE TOUT PUISSANT

AN- NAS (LES HOMMES)

"Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux"

- Dis : Je cherche protection auprès du Seigneur des Hommes.
- Le Souverain des Hommes.
- Dieux des Hommes.
- Contre le mal du mauvais conseiller furtif,
- Qui souffle le mal dans les poitrines des hommes,
- Qu'il soit un djinn, ou un être humain.

(Sourate 114 du Saint Coran)

Nous te rendons infiniment grâce, de ce que tu nous as accordé tout au long de ces années écoulées : la force, le courage et la santé nécessaire pour accomplir ce travail.

AU PROPHETE MOHAMED (P.S.L)

Nous te rendons grâce, de cette lumière que tu nous as apportée. Que ta maison soit la notre. Amen

REMERCIEMENTS

A MON PERE : SOUNGALO COULIBALY

Mon guide et mon repère, tu as su me donner tout ce qu'un enfant pourrait espérer : l'amour, l'éducation dans les principes de Dieu. Tu as œuvré à chaque moment de ton existence pour que nous ne manquions de rien et tu as réussi. Je demande à Allah de me donner la force de vouer mon existence à te servir. Ce travail est aussi le tien Papa.

A MA MERE : DJENEBA DAGNOKO

Ce jour est spécial pour moi et plus encore pour toi maman parce que plus que moi tu le mérites. Tu as été pour nous ce que veux vraiment dire une mère, rôle que tu as su si bien jouer car à aucun moment nous n'avons manqué d'amour, d'affection ou d'attention. Tu t'es battue nuit et jour pour nous offrir le meilleur. Ce travail est le fruit de tant d'années de sacrifices, il t'est entièrement dédié. Maman, je prie Dieu pour que tant d'autres de tes souhaits se réalisent, et plus que tout qu'il te garde longtemps afin que je puisse te témoigner tout mon amour et ma gratitude. Je t'aime Maman.

A MES ILLUSTRES DISPARUS

**GRANDS PARENTS (NAMAKORO DAGNOKO, DOUKO DIARRA) ET
MA TANTE (SALIMATA COULIBALY)**

Par vous j'ai eu l'honneur immense d'avoir des parents aussi merveilleux qu'extraordinaires. C'est avec une grande fierté que je vous remercie pour ce travail. Que la terre vous soit légère et qu'Allah le tout puissant vous accorde le paradis.

A MA GRANDE SŒUR : AWA COULIBALY

Si chère à mon cœur tu as partagé mes joies et mes peines. Tu es la grande sœur que tout un chacun aimerait avoir dévoué à tes frères et sœurs. Les mots me manquent pour t'exprimer combien de fois je te porte dans mon cœur. Qu'ALLAH te protège et qu'il t'élève au rang de ses élus. Amen.

**A MES PETITS FRERES : BASSEKOU COULIBALY,
BOUBACAR SISSOKO, ABDRAMANE DOUGNON**

Merci pour tous ceux que vous avez fait pendant ce travail. Ce travail est le votre, que Dieu puisse vous donner longue vie une bonne carrière, un bon avenir et vous protéger pendant toute ta vie amen.

**A MES TANTES : AISSATA COULIBALY, AWA DEMBELE
BAOUMOU, TENEBBA, MAIMOUNA, CHITAN, KADIA.**

Mes tantes chéries que j'adore, vous m'avez assisté depuis les premiers jours comme de véritables mères. Je me suis familiarisée avec vous comme si j'ai toujours été en votre sein, et pour cette raison je vous remercie pour toute votre

affection à mon égard et vous en serai éternellement reconnaissante. Cet humble travail vous est dédié. Qu'Allah vous protège.

A MON ONCLE : MAMADOU OUATTARA

Je vous remercie pour votre attention et tout l'amour que vous me portez. Ce travail est le votre, mention spéciale.

A MES GRANDS FRERES : ADAMA, SEYDOU ET CHIAKA

Sachez que vous êtes pour moi un cadeau de la vie ! Je vous aime. Cet humble travail vous est dédié. Qu'Allah vous protège

A MES PETITES SCEURS : FATOUMATA, KADIDIA, MARIAM.

Mes petites princesses adorées, que j'aime de tout mon être. De même qu'on ne peut dénombrer les étoiles, je ne pourrais exprimer l'intensité de l'affection que je vous porte. En témoignage de ceci, je vous offre le fruit de mon travail. Que le tout puissant Allah veille sur vous et vous guide; je vous aime ci seulement vous pouviez savoir !!!

A MES COUSINS : Ousmane, Harouna et Bourama Ouattara

ET MES COUSINES : Sadio, Fatim, Abibata et Salimata Togola

Que ce travail soit le testament de ma tendresse de mon affection particulièrement de ma dévotion pour vous. Qu'Allah vous accorde le bonheur dans la paix, la prospérité, le respect des valeurs humaines et morales Amen.

A Dr GAOUSSOU FANE

Le père de ma petite fille **Souadou dite Coucou.**

Tu as été là lorsque je ressentais le besoin de me confier et tu as toujours su m'écouter, me conseiller et me remonter le moral. Je te dis du fond du cœur un sincère merci. Que Dieu te protège et te donne longue vie. Amen.

A MA MEILLEURE AMIE : FATOUMATA DIALLO

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi durant ce travail. Que Dieu te donne une longue vie.

A tous mes camarades: Dr Coulibaly Damissa, Dr Camara Moussa, El Hadji Abdoulaye Kané, Mamadou Traore, Korotimi Dembélé, Makoni Doumbia. Que Dieu vous protège. Amen.

A PROFESSEUR DAPA ALY DIALLO

Merci de m'avoir aidé dans les moments difficiles et encore merci de m'avoir sauvé la vie .Que Dieu vous protège.

A DOCTEUR DANAYA KONE

Tu m'as aidé à finir ce travail. Merci pour tout, que dieu te bénisse et te guide.

A DOCTEUR ABDRAHAMANE ALOU KONE

On dit que les meilleurs moments de la vie sont ceux passés à la faculté. Les meilleurs moments de ma vie je les ai donc passés avec vous. Je ne pourrai vous effacer de mon esprit. Merci pour tout. Bonne chance à vous.

**A TOUS LE PERSONNEL DU SERVICE D'HEMATOLOGIE
ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU DU POINT G** : je vous dis merci.

A TOUS CEUX QUI NE FIGURENT PAS SUR LA LISTE : excusez-moi pour cette omission involontaire.

A notre maître et Président du jury

Professeur AMADOU DOLO

Professeur titulaire de Gynéco-Obstétrique;

Chef de Département de Gynéco-Obstétrique du CHU Gabriel Touré;

**Président fondateur de la Société Malienne de Gynéco-Obstétrique
(SOMAGO);**

**Président de la cellule malienne du réseau Africain de prévention de la
mortalité maternelle;**

Point focal de la vision 2010 au Mali.

Cher Maître

Nous sommes très honorés que vous soyez le Président de cette thèse. Au cours de votre enseignement de gynécologie dont nous avons bénéficié, nous avons beaucoup apprécié votre rigueur scientifique, votre sens de la perfection et soyez rassuré que nous nous servirons durant toute notre vie de la méthodologie de travail que vous nous avez enseigné.

Trouvez dans ce travail qui est le votre, l'expression de notre admiration et de notre profonde reconnaissance

A notre maître et membre du jury

Docteur Ibrahima TEGUETE,

Gynécologue obstétricien ;

Maître Assistant ;

Secrétaire Général Adjoint de la SAGO.

Votre souci constant du travail bien fait, votre art de transmettre le savoir et votre attachement à la formation correcte de vos élèves font de vous un maître de référence. Votre caractère sociable fait de vous un homme exceptionnel toujours à l'écoute des autres. Vous qui nous avez donné l'engouement pour la gynécologie et l'obstétrique par vos qualités expressives, persuasives et votre leadership.

Vous nous avez toujours considérés comme des jeunes sœurs. Nous avons beaucoup appris à vos côtés, Merci pour la qualité de votre encadrement. Ce travail est le fruit de votre volonté de parfaire, et surtout de votre savoir faire. Recevez ici l'expression de toute ma profonde gratitude et ma haute considération. Que Dieu vous assiste dans toute votre vie.

A notre maitre et Co-directeur

Dr Boubacari Ali TOURE

**Assistant en hématologie à la faculté de médecine et d'odontostomatologie
de Bamako.**

Ce qui frappe de prime abord chez vous, c'est la simplicité avec laquelle vous accueillez les autres. Les échanges qui suivent permettent à toute personne qui vous rencontre de comprendre l'intérêt que vous accordez à la recherche. Vous nous avez montré, à travers ce travail, quel homme de science rigoureux vous êtes. Vous nous avez apporté des contributions qui ont énormément enrichi ce document.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre patience.

A notre maitre et Directeur de thèse

Professeur Dapa Aly DIALLO

Professeur d'Université-Praticien Hospitalier.

Chef du Service d'hématologie-oncologie du CHU du Point G

**Directeur Général du Centre de Recherche et de Lutte contre la
Drépanocytose.**

Chef du laboratoire de biologie clinique à la FMPOS.

Président de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie.

Président de la Société Africaine Francophone d'Hématologie.

Membre correspondant de l'Académie Française de Médecine.

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de diriger ce jury malgré vos multiples occupations.

Homme ouvert et pragmatique, votre compétence, votre rigueur scientifique et votre humilité font de vous un maître émérite, respecté par tous. Nous avons suivi avec intérêt vos enseignements de qualité.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance pour tous les efforts consentis pour une formation de qualité en faveur de plusieurs générations de médecins et pharmaciens du Mali.

Que le tout puissant vous garde longtemps auprès de nous. Amen !

Dr Madani Ly

**Médecin spécialiste en Oncologie médicale au service d'hémato-oncologie
du CHU Point G.**

Cher maître,

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger ce travail. Ceci témoigne de votre constante disponibilité et de votre désir ardent à parfaire la formation des générations futures. Nous sommes très fiers de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de cette thèse.

Soyez rassuré chère maître, de notre profonde admiration.

ABREVIATIONS

TTG: Tumeur trophoblastique gestationnelle
OMS: Organisation mondiale *de la santé*
CHU: Centre hospitalier universitaire
 β hCG: *Fraction β de l'hormone gonadotrophine Chorionique*
PLH: Hormone lactogène placentaire
PS1: Glycoprotéine 1 spécifique de la grossesse
HCG: Hormone gonadotrophine chorionique
MTG: Maladie trophoblastique gestationnelle
TSIP: Tumeur du site d'implantation
RR: Risque relatif
CGH: Hybridation génomique comparative
VIH: Virus de l'immunodéficience humaine
IRM: Imagerie par résonance magnétique
NSIP: Nodule du site d'implantation
TDM: Tomodensitométrie
UIV: Urographie intra veineuse
ADN: Acide désoxyribonucléique
ARN: Acide ribonucléique
MTX: Méthotrexate
BEP: Bléomycine étoposide cisplatine
APE: Actinomycine D cisplatine étoposide
PVB: Cisplatine vinblastine Bléomycine
MAC: Méthotrexate actinomycine cyclophosphamide
EMA-CO: Etoposide Méthotrexate actinomycine cyclophosphamide
FIGO : Fédération internationale des gynécologues et obstétriciens

I - INTRODUCTION

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) sont définies par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme les néoplasies dérivant du trophoblaste et comportant trois types de tumeurs^[1] :

- le choriocarcinome gestationnel
- la tumeur trophoblastique du site placentaire
- la tumeur trophoblastique épithéloïde.

Elles constituent avec la môle hydatiforme les maladies trophoblastiques.

Les fréquences des tumeurs trophoblastiques gestationnelles sont variables d'un continent à un autre.

Ainsi la môle hydatiforme qui se complique fréquemment de choriocarcinome, concerne une grossesse sur 1000 à 2000 en Europe^[2] et aux Etats Unis^[3], tandis qu'en Indonésie cette fréquence^[4] est de 1 cas pour 85 grossesses^[4], au Sénégal 1 cas pour 400 grossesses et en Côte d'Ivoire 1 cas pour 324^[3]. Au Maroc la fréquence est de 3,5 pour 1000 accouchements^[3]. Au Mali une étude réalisée au centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako a retrouvé une grossesse molaire sur 5000 grossesses au cours de l'exploration des hémorragies du premier trimestre et 16 cas pour 234 accouchements^[5].

Le choriocarcinome quant à lui surviendrait une fois sur 160000 grossesses^[6-9] et serait responsable d'un avortement sur 15000. Il est fréquent en Asie, en Afrique et en Amérique Latine (1/500 à 1/1000), rare en Europe et en Australie^[6].

L'âge moyen de survenu est estimé à 25 ans^[7].

La prise en charge thérapeutique de ces tumeurs repose sur la chimiothérapie associée soit à un curetage ou une chirurgie (hystérectomie). Il s'agit de tumeurs de très bon pronostic même aux stades métastatiques lorsque la prise en charge est réalisée par des équipes expérimentées. Le taux de survie dans ces conditions est estimé entre 95 et 97%^[7].

Au Mali, aucune étude n'a jusque là été faite sur la prise en charge thérapeutique des TTG. Il nous a paru nécessaire de décrire l'expérience d'un service de 3^{eme} niveau de référence dans la prise en charge de ces tumeurs vues très souvent à un stade avancé chez les sujets jeunes aux moyens financiers limités et dans un contexte de disponibilité insuffisante en médicaments anti cancéreux.

II- OBJECTIFS

1-Objectif général

Etudier les aspects thérapeutiques des tumeurs trophoblastiques gestationnelles dans le service d'Hématologie-Oncologie-Médicale du CHU du point G.

2-Objectifs spécifiques

- Déterminer le profil sociodémographique des patientes porteuses de tumeurs trophoblastiques gestationnelles,
- Déterminer les aspects cliniques, biologiques et histologiques des tumeurs trophoblastiques gestationnelles,
- Décrire les aspects thérapeutiques des tumeurs trophoblastiques gestationnelles,
- Décrire l'évolution sous traitement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

III- GENERALITES

I-RAPPEL SUR LA MORPHOLOGIE ET LA BIOLOGIE DU TROPHOBLASTE

Le trophoblaste résulte de la couche externe de la masse ovulaire. Il en existe trois types : le trophoblaste vilieux, le trophoblaste extra-vilieux du site d'implantation placentaire ou cellule trophoblastique intermédiaire, le trophoblaste extra-vilieux des membranes libres^[10].

1. Le trophoblaste vilieux

Le trophoblaste vilieux tapisse les villosités et les bourgeons trophoblastiques de croissance. Il comporte une assise proliférative, le cytotrophoblaste reposant sur une membrane basale et une assise fonctionnelle, le syncytiotrophoblaste en contact direct avec le sang maternel. Dans une grossesse normale, le cytotrophoblaste se raréfie à partir du cinquième mois, seuls quelques éléments persistent jusqu'au terme. Parallèlement la couche syncytiotrophoblastique s'amincit, devient un liseré périvilleux^[10].

2. Le trophoblaste extra vilieux du site d'implantation placentaire

Le trophoblaste extra vilieux du site d'implantation placentaire ou cellule trophoblastique intermédiaire provient des vestiges des villosités crampons, ses cellules peuvent migrer dans la plaque basale, le myomètre sous-jacent et les vaisseaux utérins^[10].

3. Le trophoblaste extra vilieux des membranes libres

Il tapisse le versant externe des membranes choriales au contact de la caduque et en dehors de la plaque basale. Il comporte deux sous populations de cellules mononuclées dont le cytoplasme est pourvu ou non de vacuoles^[10].

Les propriétés telles que l'absence d'inhibition de contact cellulaire, le pouvoir prolifératif élevé avec potentialité invasive et la tolérance immunitaire confèrent au trophoblaste toutes les caractéristiques superposables à celles d'une cellule cancéreuse.

Toute aberration de la différenciation des cellules trophoblastiques villeuses et extra villeuses est à l'origine des tumeurs trophoblastiques gestationnelles^[10].

4. biologie :

Le trophoblaste permet la nidation de l'œuf, assure la croissance placentaire en s'interposant entre la circulation maternelle inter villeuse et l'axe conjonctivo-vasculaire fœtal des villosités. Il sécrète la sous unité β de l'hormone gonadotrophine chorionique (β hCG), l'hormone lactogène placentaire (hPL), les hormones stéroïdiennes (œstrogènes, progestérone), des glycoprotéines spécifiques de la grossesse (PS1), divers facteurs de croissance, des substances oncogènes, des protéines d'adhésion telles que E-cadhérine, Mel-CAM ou MUC18 et des intégrines^[10].

De nombreuses molécules secrétées par les cellules placentaires normales sont également secrétées par les TTG. De ce fait le problème est de comment distinguer sur le plan biologique la môle hydatiforme du choriocarcinome^[11].

Il a été démontré que le dosage d'hCG et de β hCG libre apportent des informations capitales^[11].

hCG pour des dosages spécifiques de l'hCG entière : le dosage immunométrique utilise un anticorps dirigé contre la sous-unité α et un deuxième dirige contre la sous unité β .

II-Epidémiologie :

1. Fréquence

La fréquence des pathologies trophoblastiques varie selon les régions géographiques, elle passe de 1 pour 200 à 500 grossesses en Asie du sud-est à 1 pour 500 à 10.000 grossesses en Amérique du sud pour atteindre 1 pour 2500 aux Etats unis et en Europe^[12].

Au Maroc, sur une étude récente menée au CHU de Rabat sur une période de 10 ans (1996-2006), la fréquence est estimée à 1 pour 652 accouchements, le taux de transformation maligne était évalué à 20%^[13].

1-1 La môle invasive :

C'est la TTG la plus fréquente. Six à 10 fois plus que le choriocarcinome ^[11], elle complique 8 à 15 % des môles complètes, 1,5 à 6% des môles partielles, et survient généralement dans un intervalle de 6 mois de grossesse ^[10] ; 2 cas de môles invasives ont été décrites en pré ménopause ^[14]. Ainsi au Maroc dans une série étudiée à Rabat la môle invasive représente 15% des môles hydatiformes ^[13].

Le risque de dégénérescence en choriocarcinome est superposable à celui d'une môle complète ^[11].

1-2 Le choriocarcinome :

La fréquence du choriocarcinome est élevée en Asie, en Afrique et en Amérique Latine, elle est rare en Amérique du nord, en Europe et en Australie ^[15]. L'étude de Rabat a estimé sa fréquence à 0,006 pour 1000 grossesses ^[13].

Il peut compliquer tout état gravidique : grossesse normale (1/160000 ; ce risque extrêmement faible exclut la surveillance biologique des grossesses normales), fausse couche (1/15386), môle hydatiforme (1/40). La transformation possible d'une môle partielle en choriocarcinome vient d'être démontrée par M. Skel et grossesse ectopique (1/5333). ^[16]

Ces données traduites en pourcentage donnent 50% des carcinomes trophoblastiques après un antécédent de môle hydatiforme, 25 % après avortement, 22.5% après grossesse normale et 2.5 % après grossesse ectopique avec un délai moyen de survenu de 6 mois.

Rarement la période de latence dépasse dix ans ou plus après l'hystérectomie.

1-3 La tumeur du site d'implantation : (TSIP)

Cette tumeur rare, se voit essentiellement chez les patientes jeunes, en âge d'activité génitale au moment de la découverte de la tumeur. La plupart des TSIP se développe après une grossesse normale (75%), une fausse couche ou une môle hydatiforme (<5%) ^[11].

2. Facteurs de risque des TTG :

Ils sont intriqués avec ceux des autres MTG avec quelques particularités que nous allons signaler :

2-1. Age :

- Maternel :

Une analyse de 18 études effectuées en Amérique, en Europe, Asie et en Chine a mis en évidence la relation entre l'âge maternel et l'essor du choriocarcinome. Ils ont déterminé que le risque relatif est multiplié par 1,4 chez les femmes de plus de 25 ans et passe à 10,8 au delà de 39 ans. Le bas âge également est un facteur de risque : RR (risque relatif) est multiplié par 1,5 chez les moins de 20 ans^[17].

- Paternel :

Les résultats des études sont divergents, cependant nombreuses études incriminent l'âge paternel avancé^[17].

2-2 Antécédents obstétricaux :

- Parité :

Il a été démontré que le risque de choriocarcinome n'augmente de manière significative qu'à partir de la 4^{ème} gestation avec un risque relatif de 5,2^[12,17].

- Antécédent de môle :

L'existence d'une môle dans les antécédents personnels multiplie par 10 le risque de récurrence de môle. Après deux antécédents le risque augmente de 15 à 28%^[12]. Il semble toutefois exister une prédisposition génétique puisque les récurrences ne sont pas toujours consécutives et ne surviennent pas toujours avec le même partenaire.

A noter que le risque de TTG chez une patiente après deux antécédents de môle ou plus n'est pas trouvé dans la littérature^[17].

- Antécédent d'avortement :

L'antécédent d'avortement augmente le risque de choriocarcinome^[17].

2-3 Autres facteurs de risque :

La relation entre choriocarcinome et groupe sanguin des patientes est discutée, sa survenue semble plus fréquente chez les patientes du groupe A ^[12,17]. La contraception orale ne semble pas avoir de rôle dans l'incidence des choriocarcinomes toutefois une étude américaine a conclu que le risque de cette tumeur passe de 2,2 à 6,4 chez les patientes ayant déjà pris une contraception par rapport à celles qui ne l'ont jamais prise ^[17]. Le niveau socioéconomique faible associé à une malnutrition augmente le risque de TTG ^[12].

L'influence du tabac et de la prise de toxiques est discutée. L'impact de l'infection qu'elle soit sexuellement transmissible ou pas est non encore documenté.

III-Anatomopathologique:

1. La môle invasive :

Elle est appelée aussi môle hydatiforme infiltrante, chorioadénome destruens, môle hydatiforme maligne ou mola destruens.

1-1 Macroscopie:

La môle infiltrante est une masse hémorragique enchâssée dans la paroi utérine ^[10]; elle peut rompre l'utérus, déborder sur le paramètre, et envahir le péritoine. Les métastases à distance sont rares et se localisent essentiellement aux poumons, vagin, vulve et le cerveau ^[18].

1-2 Microscopie optique :

La masse tumorale comporte des vésicules môlaires infiltrant le myomètre. La prolifération trophoblastique des vésicules est de règle. Quelques vésicules peuvent pénétrer dans le plexus veineux utérin ^[11]. La confirmation anatomopathologique de la môle invasive ne peut se faire que sur la pièce opératoire d'hystérectomie, ou sur métastase ^[12]. Certains auteurs tentent d'établir des critères immunomorphologiques permettant de caractériser la môle hydatiforme infiltrant ^[19,20] à l'aide des anticorps Ki67, des anticorps anti-

fraction e, bA et bB inhibine-activine. Cependant ces données sont peu concluantes^[11].

La môle invasive doit être distinguée de la môle complète, du placenta accreta et percreta, du site placentaire exubérant et ses variantes (nodule ou plaque du site placentaire), de la tumeur du site d'implantation et du choriocarcinome^[11]. Le placenta accreta ou percreta et le site placentaire exubérant sont caractérisés par la présence de villosités normales ou involutives au sein du myomètre. La tumeur du site d'implantation placentaire et le choriocarcinome ne comporte ni villosités ni vésicules molaire^[11].

2. Le choriocarcinome gestationnel :

2-1 Macroscopie:

Le choriocarcinome se présente comme une lésion nodulaire hémorragique à centre nécrotique. Cette lésion tranche nettement le myomètre ; elle se développe en intra- cavitaire et/ou intra- mural. Sa taille varie de quelques millimètres à plus de 10cm, pouvant combler entièrement la cavité utérine^[11].

2-2 Microscopie optique :

La lésion microscopique de base est constituée par des lacs sanguins bordés de syncytiotrophoblaste et, plus en dehors, de cytotrophoblaste associé à des cellules intermédiaires^[11].

La proportion de ces différents éléments est variable. Les caractères morphologiques et immunohistologiques permettent de caractériser les différentes cellules trophoblastiques. Les cellules cytotrophoblastiques ont un cytoplasme finement granuleux. Les cellules syncytiotrophoblastiques présentent parfois une invagination de la membrane cellulaire dans le cytoplasme, réalisant des cavités séquestrant des hématies. Les anomalies cytonucléaires sont fréquentes^[11].

Il n'y a pas de chorion, ni autre support conjonctivo-vasculaire. Aucune villosité n'est observée au sein des différentes lésions (excepté l'exceptionnelle observation de choriocarcinome développé à partir d'un placenta normal).

A côté de cette variété biphasique, il existe une variété monophasique où les cellules syncytiotrophoblastiques se font rares. La tumeur est composée surtout d'éléments mononuclés à cytoplasme amphophile, à contour mal limité ressemblant à des trophoblastes intermédiaires. Cette variante, fréquemment décrite chez les patientes soumises à la chimiothérapie pose le problème de diagnostic différentiel avec la tumeur de site d'implantation.

Le choriocarcinome pose le problème de diagnostic différentiel surtout avec les retentions persistantes après aspiration molaire, tumeur de site d'implantation placentaire, ainsi que la tumeur trophoblastique épithélioïde et le carcinome indifférencié. L'étude immunohistochimique permet de typer la tumeur à l'aide des anticorps appropriés.

Les éléments syncytiotrophoblastiques infiltrent le myomètre, colonisent les vaisseaux et migrent à distance. Les sites métastatiques sont par ordre décroissant, les poumons (80%), le vagin (30%), le pelvis (20%), le cerveau (20%) et le foie (10%) ; les autres localisations (gastro-intestinales, rénales, médiastinales et spléniques) sont exceptionnelles^[11]. Exceptionnellement, une grossesse normale coexistante permet aux cellules tumorales maternelles de passer dans la circulation fœtale à travers le placenta, essaimant ainsi des métastases chez le fœtus et démasquant un choriocarcinome parfois non encore diagnostiqué chez la mère. Depuis les années 1950, 33 cas ont été rapportés^[21].

3. Tumeur du site d'implantation placentaire(TSIP)

3-1 Macroscopie :

La lésion est d'aspect variable, mais en général inhabituelle, elle n'évoque ni le carcinome trophoblastique, ni les cancers les plus fréquents du corps utérin, le carcinome endométrial et le sarcome léiomyoblastique. L'utérus est en général

bien reconnaissable et de forme conservée. La lésion peut être nodulaire, infiltrante ou partiellement polyploïde intra cavitaire.

Les tumeurs récidivantes ou évoluées forment une masse unique remplaçant le corps utérin. La couleur jaune domine plus ou moins claire ponctuée du rouge de l'hémorragie et du blanc sale de la nécrose ^[22].

3 - 2 Microscopie optique

Le trophoblaste néoplasique du site placentaire est monomorphe, infiltrant, souvent pseudo décidual, les cellules sont mononuclées, parfois binuclées, rarement multinuclées ou fusiformes. Elles sont disposées en massifs, en cordons ou en amas. Elles détruisent le myomètre, mais les fibres musculaires lisses et les capillaires résiduels du myomètre peuvent aussi persister entre les cellules néoplasiques.

A la périphérie de la tumeur, les cellules néoplasiques infiltrent par cellules isolées l'endomètre, le myomètre et leurs vaisseaux comme dans le site d'implantation. Toutefois, la paroi des vaisseaux est encore bien reconnaissable et la quantité du trophoblaste dans les parois vasculaires n'est pas importante ^[22].

Les mitoses sont rarement nombreuses et n'interviennent pas dans le pronostic.

L'absence de villosités, de vaisseaux utéro-placentaires et de calcs hyalins gravidiques est pratiquement constante et permettent de lever le doute entre le carcinome du site placentaire et un site d'implantation hyperplasique.

En ultra structure, le carcinome du site placentaire contient des faisceaux de filaments intermédiaires dans le cytoplasme, contrairement du carcinome trophoblastique gestationnel ^[22].

IV-Cytogénétique

Les techniques d'étude utilisées sont multiples : analyse cytogénétique en métaphase, utilisation de sonde en génétique moléculaire, cytométrie de flux, hybridation in situ et actuellement la CGH (hybridation génomique comparative) ^[12].

Elles permettent d'étudier la ploïie, l'homozygotie et l'hétérozygotie, l'origine parentale ainsi que différentes transformations chromosomiques et épi chromosomiques.

1 - Môle invasive :

La môle invasive est observée essentiellement dans les suites d'une môle complète, dont elle a les mêmes caractéristiques génétiques (diploïde). Cependant, certains cas d'aneuploïdie sont rapportés^[23].

2 - Choriocarcinome :

Sa carte génétique est très polymorphe^[12].

Il est surtout diploïde, d'origine biparentale et il porte une hétéroploïdie habituelle aux carcinomes sans stigmates particuliers permettant d'établir sa filière paternelle exclusive comme le voudrait l'opinion courante d'une filiation d'une môle complète au carcinome trophoblastique. Le carcinome trophoblastique diploïde n'est pas forcément précédé d'une grossesse diploïde : un cas après môle complète tétraploïde et trois autres après môle partielle triploïde ont été rapportés. On a également souligné des gains et des pertes chromosomiques divers dont certains sont récurrents^[23].

L'analyse de l'ADN permet aussi de déterminer l'origine trophoblastique ou gestationnelle surtout en cas de localisation ovarienne^[12].

3 - Tumeurs du site d'implantation placentaire

Elles sont principalement diploïdes, leur rareté fait que les études et les séries publiées sont courtes^[12].

V-Pathogénie :

Trois questions se posent:

-d'abord quelle est l'étiologie de la môle?

-quelles sont les raisons de la transformation maligne qui ne touche pas toutes les môles ?

-quelles sont les raisons de cette disparité clinique qui va de la guérison relativement aisée sous traitement voir spontanément, à la mort inéluctable?

1 - Etiologie de la môle : phénomène d'empreinte parentale :

Contrairement à certaines plantes ou espèces animales, parthénogenèse et androgenèse aboutissent chez les mammifères et chez l'homme en particulier, à des conceptions hautement pathologiques.

Le phénomène d'empreinte parentale est à l'origine de cette barrière et de l'évolution diamétralement opposée de ces concepts dont les chromosomes ne proviennent que d'un seul de leurs parents^[23].

La comparaison de l'évolution des môles complètes suggère assez clairement que les génomes provenant du père et de la mère jouent un rôle différent dans les premières phases du développement d'un conceptus. Le premier apparaît plus spécifiquement dédié au développement des annexes et le second à celui de l'embryon^[23].

Ainsi dans le cas des môles partielles (les triploïdies ayant deux jeux paternels ou diandries) le déséquilibre dans la contribution chromosomique de chacun des parents perturbe gravement l'orchestration de l'expression des gènes soumis à l'empreinte parentale.

Parmi la soixantaine des gènes actuellement connus pour être soumis à cette empreinte une large majorité présente une fonction importante dans le développement placentaire et fœtal dont les plus classiques sont H19 et IGF2.

Très schématiquement, le déséquilibre génomique en faveur du génome paternel, implique le développement anarchique des annexes. Celles-ci prennent l'aspect molaire caractéristique au détriment de l'embryon. Ce dernier disparaît totalement dans le cas des môles complètes diploïdes où les deux jeux sont d'origine paternelle^[24].

2-Vers l'invasion et vers le cancer

Les môles hydatiformes dont l'évacuation spontanée intervient vers le quatrième mois peuvent devenir invasives, dégénérer en un choriocarcinome.

Plusieurs facteurs sont impliqués dans cette transformation.

2-1 Facteurs génétiques

Comme toute tumeur, la transformation maligne résulte d'une cascade d'événements secondaires à un déséquilibre entre prolifération, différenciation, apoptose et invasion.

On a pu identifier que le déséquilibre des gènes soumis à empreinte, avec expression anarchique de nombreux autres gènes par effet cascade ainsi que l'acquisition et ou la perte secondaire d'oncogène et anti-oncogène sont d'autant éléments pouvant intervenir sur l'évolution cancéreuse.

Les principaux gènes suppresseurs étudiés pour les TTG sont le p53, p21, Rb, GTPase-activating proteins, et le DOC-2.

En ce qui concerne les gènes oncogènes, un nombre limité est identifié jusqu'à présent, essentiellement le c-myc ; c-erb-b-2 ; bcl-2 ; et le mdm-2.

Le rôle du nm23-H1 comme un vrai facteur préducteur d'invasion, a été remis en question après une étude américaine publiée en 2007^[25]. D'autres mécanismes étaient également suggérés 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^[24].

Les résultats divergents témoignent de la complexité de la pathogénie, et impliquent l'identification d'autres mécanismes et molécules pour mieux l'éclaircir, déterminer le pronostic et même guider la thérapeutique.

2-2 Facteurs immunologiques :

Ils ont également leur importance dans la pathogénie.

Les travaux de Markert et al ont suggéré une activité immunosuppressive des choriocarcinomes car les surnagants de leur culture in vitro, inhibent

l'expression des motifs antigéniques CD25, 69, 71, 134, Cd/HLA-Dr sur des lymphocytes stimulés à la PHA [23].

- Le rôle de la molécule HLA-G

La molécule HLA de classe 1 HLA G, spécifiquement exprimée sur les cytotrophoblastes à l'interface fœto-maternelle, joue un rôle dans l'invasion naturelle en permettant aux cellules qui les portent d'échapper aux lymphocytes TCD8 et aux NK. Elles sont largement exprimées sur les mûles. Cette propriété leur semble bien spécifique car aucune expression HLA G n'a été retrouvée dans 75 lignées de tumeurs diverses [23].

- Le rôle des antigènes HLA A-B et d'une éventuelle compatibilité :

On a suggéré qu'une relative compatibilité immunologique HLA entre les deux membres du couple peut intervenir à deux niveaux :

- La facilité de la double fécondation de l'ovocyte,
- le développement de la mûle et du choriocarcinome en minimisant les rejets immunologiques.

Mais le rôle des antigènes HLA, en particulier A et B, n'est pas encore clarifié [24].

-Le rôle d'une éventuelle immunodépression.

Une étude sénégalaise a essayé de trouver une corrélation entre les TTG et les virus endémiques. Elle a conclut qu'il n'y a pas d'évidence pour une prévalence augmentée de choriocarcinome chez les sujets porteurs de VIH, mais en revanche que cet état influt sur le pronostic et le traitement [26].

VI-Etude diagnostique

1. La mûle invasive et le choriocarcinome :

Nous allons aborder le diagnostic de ces deux entités dans le même chapitre, car ils partagent la même sémiologie clinique, radiologique et biologique.

Sur le plan clinique la symptomatologie est très polymorphe [12].

Le signe le plus fréquent est la métrorragie. Généralement c'est au cours de la surveillance clinique d'une môle hydatiforme, ou on peut noter la persistance d'un gros utérus, et ou la persistance ou la réapparition des métrorragies, accompagnées parfois d'une altération progressive de l'état général avec asthénie, anorexie amaigrissement.

La rétention molaire est facilement éliminée par échographie pelvienne de vacuité après 10 jours d'aspiration.

Dans le cadre des symptômes paranéoplasiques, une hyperthyroïdie est notée dans 3 à 5% des cas, elle est sans doute en rapport avec l'effet thyroïdostimulant du β hCG^[16].

Il existe aussi des cas où les métastases inaugurent le tableau clinique. Les patientes se présentent généralement dans un tableau de dyspnée, plus rarement d'hypertension intracrânienne.

Les formes cliniques atypiques ne sont pas exceptionnelles et parfois anecdotiques, comme les quelques cas parus 10 ans ou plus après hystérectomie ou ligature tubaire^[11].

A l'imagerie médicale, l'échographie réalisée en 1^{ère} intention par voie sus-pubienne et vaginale permet de suspecter la malignité en cas d'atteinte concomitante de l'endomètre et du myomètre aux limites irrégulières et à caractère hétérogène^[16]. Le doppler permet de visualiser l'hypervascularisation des tumeurs trophoblastiques et l'étude des spectres des artères utérines retrouve des pics systoliques élevés avec des index de résistance bas^[27]. On a constaté dans une étude prospective que les patientes qui ont un index de pulsatilité diminué en rapport avec un shunt artério-veineux important, ont plus de chance de devenir résistantes à la chimiothérapie. Si ce résultat est confirmé par d'autres études, il sera donc raisonnable d'inclure cet index dans les différents scores des TTG^[27,12]. L'IRM n'est pas un examen de routine dans les TTG, car

généralement ses résultats sont non spécifiques ^[27]. Cependant l'invasion est suspectée si :

- la zone jonctionnelle est interrompue,
- les limites masse-myomètre sont irrégulières, et s'il existe des anomalies de signal intra-myométrial,
- la masse présente des zones de nécrose et d'hémorragie rendant son signal variable en T2,
- l'hypervascularisation est visualisée dans la tumeur, mais également dans le myomètre et les paramètres,
- lors de l'injection du produit de contraste, les portions variables de la tumeur sont rehaussées.

Les choriocarcinomes :

- Présentent des zones de nécrose et d'hémorragie extensive, rendant leur signal très hétérogène et variable tant en T1 que T2,
- leurs contours sont souvent nodulaires et bien définis par rapport aux môles invasives,
- leur rehaussement est beaucoup moins important que dans les môles invasives.

Le protocole d'examen est le même que dans l'évaluation des autres tumeurs malignes gynécologiques.

L'IRM peut également être proposée dans la surveillance sous traitement, sans que l'on dispose de données réelles consensuelles dans la littérature puisqu'une seule étude (Green CL) fait état de l'intérêt de ces examens du traitement ^[12].

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

L'expression des β hCG est moins forte dans la môle infiltrante que dans le choriocarcinome, par contre celle de l'hormone lactogène placentaire (hPL) et de la glycoprotéine 1-spécifique de la grossesse (SP1) est plus marquée ^[11].

Après une grossesse non molaire, une tumeur utérine persistante sécrétant de l'HCG correspond presque toujours à un carcinome trophoblastique. Mais les prélèvements peuvent être négatifs et le diagnostic se base sur les perturbations biologiques ^[12]. Le choriocarcinome est en effet l'un des rares tumeurs pour lesquels l'histologie n'est pas nécessaire car l'association d'une pathologie métastatique pelvienne ou pulmonaire avec un taux élevé de β hCG et un antécédent obstétrical suffit à porter le diagnostic ^[16].

2-La tumeur du site d'implantation :

La majorité des patientes sont jeunes, en âge d'activité génitale au moment de la découverte de la tumeur ^[12].

Si l'hémorragie utérine est le signe le plus fréquent dans le choriocarcinome, une aménorrhée sans signe de grossesse, pouvant aller jusqu' à 2 ans est signalée dans au moins 50% des cas de carcinomes du site placentaire ^[11]. Des perforations au cours du curetage ou d'une aspiration pour interruption volontaire de grossesse sont assez fréquentes.

Des cas révélés par des métrorragies persistantes du post-partum voir des abcès pelviens sont rapportés dans la littérature ^[28]. La découverte fortuite est exceptionnelle ^[12]. Des pathologies associées, sont signalées dans quelques cas : syndrome néphrotique, polycythémie avec angiome stellaire, syndrome virilisant, trouble de la crase sanguine ^[29,30].

Ces pathologies régressent après hystérectomie ou chimiothérapie. L'association avec un dysembryome immature de l'ovaire a été également signalée ^[31].

Le bilan paraclinique doit tenir compte du fait que la tumeur a longtemps une évolution locale, et que les métastases sont rares et tardives ^[12]. Ainsi l'examen clinique et l'échographie endovaginale priment sur tout autre examen.

Cette échographie révèle souvent une masse creusée de cavités kystiques, ces cavités correspondent à l'existence de vaisseaux dilatés confirmée par la résonance magnétique, l'angiographie ou le doppler ^[32,33]. Elles témoignent

d'une hypervascularisation de la tumeur. Près de 20 à 30% des patientes présentent une extension abdominopelvienne, vaginale et des métastases à distance; pulmonaires, éventuellement cérébrales et hépatiques. Les récurrences sont possibles après hystérectomie^[11].

Les éléments néoplasiques produisent surtout de l'hormone lactogène placentaire (hPL), et de façon inégale, en quantité nettement moins importante la fraction β hCG^[11,34]. Ainsi le monitoring par l'hPL devient probablement plus important que celui conduit par la β hCG^[32].

L'immunohistochimie permet un marquage des anticorps anti hPL, phosphatase alcaline placentaire et cytokeratine. Quelques tumeurs du site d'implantation sont marquées par l'anticorps anti CA 125^[16]. Le marquage de la fraction β hCG est souvent focal et limité^[12].

VII-Diagnostic différentiel

1- La môle invasive

Elle pose le problème de diagnostic différentiel avec :

- le placenta perceta
- le site placentaire exubérant et ses variantes (nodules ou plaques du site placentaire)
- la TSIP
- le choriocarcinome

Dans les deux premières entités, les villosités placentaires d'aspect normal, sont mêlés à des dépôts fibrinoïdes. Les TSIP et le choriocarcinome ne comportent ni villosités ni vésicules molaire.

2. Le choriocarcinome

Il fait discuter :

- la rétention molaire

Les métrorragies dues à une rétention molaire posent des problèmes de diagnostic délicat, surtout si elle est minime, très localisée ou au niveau du

myomètre, d'une corne utérine, ou parfois sous forme d'une localisation viscérale.

- le syncytioma : endométrite syncytiale

Il s'agit d'un état inflammatoire réactionnel de l'endomètre au contact du tissu molaire, qui peut se traduire par une métrorragie avec involution utérine.

- l'endométrite infectieuse

Elle peut occasionner des métrorragies, mais les taux de β hCG sont alors normaux

- une nouvelle grossesse

A l'histologie, le NSIP (nodule du site d'implantation) se révèle par un large foyer d'hyalinisation contenant des cellules trophoblastiques intermédiaires.

Nul part, ces éléments cellulaires n'envahissent le myomètre sous jacent.

Les mitoses sont rares ou inexistantes, le tissu conjonctivo-musculaire de voisinage présente une décidualisation.

Le versant cavitaire présente des villosités placentaires.

Le profil immunomorphologique est superposable à celui des TSIP.

Le nodule du site d'implantation est dit exagéré quand les cellules trophoblastiques intermédiaires débordent sur les cellules superficielles du myomètre, cependant l'organisation architecturale reste conservée^[35].

3 -Autres

Le diagnostic différentiel consiste également à écarter des lésions non trophoblastiques : fibrome utérin, polype décidal faisant hernie dans l'orifice cervical, carcinome épidermoïde et sarcome utérin, celles-ci dans le contexte de métrorragies persistantes^[35].

VIII-Critères diagnostiques de TTG :

La distinction anatomopathologique entre ces trois entités histologiques n'est pas nécessaire pour induire le diagnostic de TTG et démarrer le traitement.

Une cinétique des β hCG plasmatique non satisfaisante après l'aspiration suffit pour affirmer le diagnostic de TTG ^[36]. Ceci est vrai dans la mesure où une rétention molaire a été déjà éliminée par l'échographie.

Le dosage radio immunologique permet un diagnostic précis et surtout précoce. Le suivi sera effectué au mieux en reportant les valeurs sur des courbes semi logarithmiques ^[36].

Il faut signaler que la concentration de β hCG d'un échantillon de patient peut varier selon le test pratiqué. Le compte rendu du laboratoire doit toujours préciser la méthode de dosage utilisée. Le taux obtenu à partir de différentes méthodes ou laboratoire ne peut être comparé, ceci pouvant conduire à des erreurs d'interprétation médicale ^[37].

1 - Les critères de la FIGO :

L'unanimité sur la définition d'une évolution anormale des hCG s'est faite depuis le congrès de la FIGO à Washington en septembre 2000, sur la base des critères suivants publiés officiellement par le comité d'oncologie de la FIGO 2002^[36]:

- le premier critère est la réascension de 10% ou plus des hCG sur 3 dosages successifs à une semaine d'intervalle (jour 1,7 et 14),
- le deuxième critère est la stagnation des hCG sur au moins 4 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (jours 1,7, 14 et 21). Une stagnation comme une variation de moins de 10 % du taux d'hCG.

La pratique montre que des accidents de la décroissance des hCG sont fréquents. L'attentisme pendant au moins trois semaines ne fait pas courir de risque à la patiente et évite des chimiothérapies inutiles chez nombre de patientes ce qui négative spontanément ensuite leur taux de hCG ^[36].

- Le troisième critère est la persistance d'hCG positifs 24 semaines après l'évacuation de la môle ;

- il faut rajouter à ces critères biologiques un critère histologique. Le diagnostic de TTG est retenu lorsque l'histologie affirme le choriocarcinome.

Le délai moyen de survenue d'une TTG, dans les suites d'une môle hydatiforme, est de 6 mois. Certaines tumeurs peuvent se développer tardivement, même dans les suites d'une nouvelle grossesse normale. Ce risque justifie de conseiller, à toutes les patientes ayant présenté une môle, de faire un dosage d'hCG 3 mois après leur accouchement et, de façon plus générale, après l'issue de toute nouvelle grossesse^[36].

2 - Critères de la société des obstétriciens et gynécologues de Canada :

Ils sont au nombre de six :

- un pattern de régression anormal des hCG (une hausse de 10/ ou plus de taux de hCG plafonnant à trois valeurs stables en deux semaines),
- un rebond d'hCG,
- un diagnostic histologique de choriocarcinome ou de tumeur trophoblastique placentaire,
- la présence de métastases,
- des taux élevés d'hCG (supérieur à 20 000mUI/ml plus de quatre semaines après l'évacuation),
- des taux constamment élevés d'hCG six mois après l'évacuation^[38].

IX-Bilan initial des tumeurs trophoblastiques :

Les centres de référence français préconisent une harmonisation du bilan d'extension:

1-L'échographie endovaginale avec doppler couleur :

Elle évalue la localisation utérine et l'extension dans l'épaisseur du myomètre, une infiltration jusqu'à la séreuse peut être à l'origine d'un hémopéritoine cataclysmique, secondaire à la perforation, mettant en jeu le pronostic vital.

L'hospitalisation de la patiente est alors préférable. L'IRM pelvienne est facultative mais donne également une information sur la pénétration dans le myomètre ^[36].

2-Le scanner thoracique :

Sur le plan pulmonaire, la tomodensitométrie examen complémentaire utile, permet de déceler les métastases pulmonaires occultes à la radiologie dans 40% des cas ^[38].

3-Le scanner abdomino-pelvien

Quatre vingt quatorze pourcent des femmes présentant des métastases hépatiques ont également des métastases pulmonaires. La présence des métastases hépatiques signe un pronostic péjoratif, même en l'absence de métastases pulmonaires.

4-Le scanner cérébral

La TDM et l'IRM cérébrale remplacent avantageusement la ponction lombaire et le calcul du rapport hCG sérique sur hCG du liquide céphalo-rachidien, l'IRM serait supérieure au scanner ^[36,39].

Pour la société canadienne des gynéco-obstétriciens, si la radiographie pulmonaire est claire on pose un diagnostic présomptif de tumeur non métastatique. En présence de métastases pulmonaires à TDM du cerveau et de l'abdomen est indiquée. En l'absence de métastases pulmonaires à la tomodensitométrie pulmonaire, le SCGO trouve qu'il n'est pas nécessaire de procéder à d'autres recherches, le risque de métastases extra pulmonaires étant très faible (<1%). En présence d'un saignement gastro-intestinal, une endoscopie gastro-intestinale supérieure et inférieure est indiquée. En présence d'une hématurie, une UIV et une cystoscopie sont indiquées ^[38].

En pratique se bilan permet de définir le stade anatomique, de calculer le score et de classer les patientes selon les différents scores.

X-Classification et éléments de pronostic

Plusieurs stigmates morphologiques et biologiques ont été recommandés dans l'évaluation du pronostic des TTG, ce qui explique la diversité des classifications qui ont connu une évolution au fil des années^[40]. Au début le National Cancer Institut a identifié plusieurs facteurs de haut risque qui diminuent le taux de réponse complète à une monochimiothérapie de 81% à 36%.

- hCG > 100000 mUI/l

Durée de la maladie <4 mois depuis le début des symptômes jusqu'au début de la chimiothérapie.

-Présence de métastases hépatiques et /ou du SNC (système nerveux central).-

Led Hammond et Coll en 1973 ont décrit une classification clinique pour les TTG.

Selon cette classification: on observe deux grands types :

1- les TTG non métastatiques

2- les TTG métastatiques :

Quelque soit la localisation on distingue :

A – les TTG M (métastatique) de bon pronostic :

1. courte durée (<4 mois) depuis la dernière grossesse

2. β hCG < 40000 mUI/ml

3. pas de localisation hépatique ou cérébrale

4. pas d'antécédent de grossesse menée à terme

5. pas de chimiothérapie préalable

B- les TTG M de mauvais pronostic :

1. durée >4 mois depuis la dernière grossesse

2. β hCG > 40000 mUI/ml

3. localisation hépatique ou cérébrale

4. antécédent de grossesse menée à terme.

En 1976 Bagshawe a élaboré un score pronostic basé sur l'accumulation d'expériences cliniques sur 1300 patientes traitées entre 1953 et 1973. Il utilise en plus des facteurs cités par Hammond, l'âge, la parité, le groupe sanguin dans le système ABO, l'infiltration lymphocytaire de la tumeur et le statut immunitaire^[35].

En 1983, l'OMS a procédé à des modifications du score de Bagshawe et a établi un score où il y a une corrélation entre le score et la réponse à la chimiothérapie. Les tumeurs du site d'implantation sont exclues de ce score.

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

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

En 1992, la même société savante a procédé à une révision et a inclus deux autres variables cliniques avec impact important sur le devenir de la maladie :

-hCG < 100 000 mUI/ml

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

Stades :

Stade 1 : maladie limitée à l'utérus

Stade 2 : extension de la maladie au delà de l'utérus mais limitée aux structures génitales

Stade 3 : maladie étendue aux poumons avec ou sans atteinte des organes génitaux

Stade 4 : autres sites métastatiques.

Pour chaque stade :

A : pas de facteurs de risque

B : 1 facteur de risque

C : 2 facteurs de risque

Facteurs de risque

1 : hCG > 100000 mUI/ml.

2 : délai entre dernière grossesse et traitement < 6 mois.

La classification OMS a servi à la constitution de la classification FIGO adoptée en septembre 2000, suite au congrès de la FIGO de Washington^[41].

Cette classification regroupe le stade anatomique et le score FIGO.

Stade I : Maladie limitée à l'utérus

Stade II : MTG étendue en dehors de l'utérus, mais limitée aux structures génitales

Stade III : MTG étendue aux poumons avec ou sans atteinte du tractus génital

Stade IV : Tout autre site métastatique

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

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

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

XI-Traitements :

1-Objectifs

- Eviter les complications locales et générales liées à ces tumeurs
- Réduire leur mortalité et leur morbidité
- Guérir la patiente tout en conservant sa fertilité ultérieure.

2- Moyens :

L'utilisation de la chimiothérapie a totalement transformé le pronostic des TTG^[37]. Le taux de survie est passé de 18 % lorsque le traitement n'était que chirurgical à plus de 90% depuis l'introduction de la chimiothérapie dans les moyens thérapeutiques^[36,16]. Cependant les TTG représentent un groupe

hétérogène de maladies aux pronostics différents les uns des autres, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas ^[36].

2-1-La chimiothérapie :

Les premières chimiothérapies reconnues comme efficaces dans les TTG furent celles administrant le méthotrexate ou l'actinomycine D ^[16,36] en monothérapie.

Plusieurs polychimiothérapies se sont ensuite développées, à base de méthotrexate, d'actinomycine D, d'étoposide, de cisplatine, de cyclophosphamide, de vincristine et de bléomycine ^[36].

Un bilan avant traitement est systématiquement réalisé ^[11,36]:

- examen gynécologique et clinique complet,
- une numération formule sanguine complète,
- un ionogramme plasmatique avec créatinémie,
- un bilan hépatique avec bilirubinémie,
- un dosage d'hCG plasmatique et de sous unité β libre,
- un bilan d'extension anatomique,
- examen nécessaire à la prescription de contraception.

a-Descriptif des différentes molécules utilisées :

- Méthotrexate :

C'est un anti métabolite, analogue de l'acide folique agissant comme faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate-réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Il est utilisé dans de très nombreux protocoles anticancéreux.

La toxicité est très réduite ^[42].

Les effets secondaires sont représentés par :

- effets hématopoïétiques : apparition de thrombopénie, leucopénie, anémie et aplasie médullaire,
- troubles digestifs avec ulcération répartie sur l'ensemble du tube digestif accompagnée de nausées, vomissements et de douleurs abdominales,

- troubles hépatorénaux,
- troubles infectieux secondaires à la leucopénie.

Le méthotrexate peut provoquer des pneumopathies interstitielles ou une hépatite toxique.

- **ActinomycineD**

L'actinomycine D (ou Dactinomycine™) est constituée de deux chaînes identiques polypeptidiques rattachées par un noyau phénoxazone, dont la structure plane permet une intercalation au niveau du DNA^[42].

Cet antimétabolite se lie spécifiquement au DNA, notamment la séquence d'ATGCAT, inhibant ainsi fortement la transcription de l'ARN.

Les effets secondaires sont représentés par :

- effets secondaires précoces à type de : nausées, vomissements.....,
- toxicité hématologique fréquente et dose dépendante: thrombopénie, leucopénie, anémie,
- alopécie, éruptions allergiques ou photosensibilisation,
- risque extrêmement important de nécrose en cas d'extravasation.

-**L'étoposide**

Aussi appelé VP16, ce médicament, isolé en 1965, a été longtemps négligé parce qu'il n'était pas administré de la meilleure manière : son usage s'est développé à partir du moment où on a commencé à le donner plusieurs jours de suite, ce qui améliore beaucoup les résultats par rapport à une injection unique^[42]. C'est un dérivé d'hémi synthèse des podophyllines extraites de racines de plantes herbacées voisines de la mandragore. Il inhibe une enzyme indispensable à la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN), la topo-isomérase II et bloque ainsi les reproductions cellulaires.

Les effets secondaires de l'étoposide sont essentiellement l'alopécie. Des études récentes ont aussi identifié des tumeurs secondaires telles des leucémies myéloïdes, des mélanomes, des cancers coliques ou du sein.

En effet le risque au long court de seconds cancers augmente avec l'étoposide et non avec le méthotrexate ou l'actinomycine D utilisés seuls ^[36].

- **Le cisplatine** anticancéreux chef de file d'une des plus récentes familles de médicaments, la seule fondée sur un métal lourd, il a entraîné de nets progrès de la chimiothérapie.

C'est un médicament voisin des alkylants qui, se lie à l'ADN et empêche sa transcription en ARN messager puis la synthèse de protéines.

Les effets secondaires du cisplatine sont nombreux ^[42] :

- Toxicité rénale : le cisplatine peut être responsable de nécrose tubulaire aiguë évoluant généralement favorablement en 4 à 6 semaines, et aussi d'insuffisance rénale chronique dose dépendante.
- Des troubles hydro-électrolytiques, en particulier hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie,
- Toxicité auditive : chez certains sujets traités par une seule dose de 50 mg/m² de cisplatine, il a été observé une toxicité se traduisant par des bourdonnements d'oreille et une perte auditive au niveau des hautes fréquences (4000 à 8000 Hz). Plus rarement, la perte auditive portait sur les fréquences conversationnelles. Uni ou bilatérale, l'ototoxicité devient plus fréquente et plus sévère avec l'intensité et la répétition des doses ; elle est majorée par une hypoacousie préalable et l'association à des médicaments ototoxiques.
- Toxicité hématologique : une myélodépression dose dépendante, cumulative, a été observée chez quelques sujets traités par le cisplatine. Elle se traduit par une leucopénie et/ou une thrombopénie dont le maximum se situe généralement vers la 3^{ème} semaine, la récupération s'effectue le plus souvent vers la 4^{ème} ou la 6^{ème} semaine. Plus fréquente est l'anémie chronique qui est dose dépendante et cumulative notée dans 50% des cas après 300 mg/m² et qui semble liée à un déficit en érythropoïétine.

- Toxicité gastro-intestinale : des troubles digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements sont fréquents. Ils sont dose-dépendants et surviennent une à quatre heures après l'administration du produit. Ils doivent être prévenus par un traitement antiémétique efficace, ils peuvent parfois conduire à l'arrêt du traitement.

Particuliers sont les nausées et les vomissements retardés, de contrôle difficile et associés à des risques de néphrotoxicité retardée.

- Toxicité neurologique : des neuropathies périphériques (surtout sensibles) sont observées ; cette toxicité est cumulative et dose dépendante ; elle débute vers 300mg/m² et est fréquente vers 600 mg/m², avec une intensité variable ; elle récupère lentement et incomplètement dans 30 à 50% des cas et peut conduire à l'arrêt du traitement.

Il faut se méfier des associations du cisplatine avec d'autres produits neurotoxiques ou de leur prescription en cas de neuropathies préexistantes. De rares atteintes neurologiques centrales ont pu être observées avec le cisplatine, en particulier des crises convulsives et une cécité transitoire.

Des réactions de type anaphylactiques peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'injection du produit : œdème facial, dyspnée, tachycardie, hypotension.

Plus rarement, ont été signalés une élévation des transaminases.

- **Bléomycine**

La bléomycine est un peptide non ribosomal produit par la bactérie streptomyces verticillus. Elle agit comme antibiotique glycosylélinéaire, par induction de rupture du brin d'ADN, entraînant ainsi la mort de la cellule. Contrairement aux autres cytotoxiques, la bléomycine n'est pas toxique pour les cellules de la moelle osseuse et du sang. Son injection s'accompagne souvent d'une fièvre et de frissons violents qui doivent être évités par une préparation médicamenteuse. La prolongation du traitement se traduit par des troubles de la peau et des muqueuses : épaissement 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 ^[42].

b- Les différents protocoles :

- En monochimiothérapie :

Pour le méthotrexate

Plusieurs protocoles sont proposés :

Protocole de Hertz :

Une injection de 0,4 mg/ kg/ j en IM pendant cinq jours, en fonction de la tolérance. Le rythme est hebdomadaire ou bimensuel ^[43].

La tolérance est souvent médiocre surtout sur le plan hématologique.

Protocole de Holland :

Une injection de 0,5 à 0,7mg/kg en IM au rythme de deux injections par semaine ^[43]. La toxicité serait moindre que pour le premier protocole.

Protocole de Goldstein : c'est le protocole de référence ^[43].

Le MTX est administré à la dose de 1 à 1,5mg/kg/j à j1, j3, j5, j7, en alternance avec l'acide folinique à la dose de 0,1 à 0,15mg/kg/j à j2, j4, J6, j8.

La toxicité est très réduite.

Pour l'Actinomycine D :

Si le méthotrexate est peu efficace ou la tumeur est résistante, une modification thérapeutique s'impose par Actinomycine-D à la dose de 12ug/kg/j en intraveineuse pendant cinq jours.

L'actinomycine D constitue le traitement primaire des patientes souffrant de maladie hépatique ou rénale ou dans les circonstances où le méthotrexate est contre-indiquée.

Ces cures sont répétées tant que la toxicité le permet toutes les deux semaines.

Pour l'étoposide :

L'étoposide orale à raison de 200 mg/m² tous les jours pendant cinq jours aux 12 à 14 jours s'est révélé hautement efficace et moins toxique. Toutefois les effets secondaires limitent son utilisation.

Protocole CHAMO-CA (WEED, 1984)

J1 -hydroxyurée 500mg per os à 6h, 18h ,00h

-actinomycine D 0,2 mg IV à 19h.

J2 -vincristine 1mg /m² IVD à 7h.

-méthotrexate 100mg /m² IVD à 19h +
200mg/m² perfusion sur 12 h.

J3 -actinomycine D 0,2 IV à 19h.

-cyclophosphamide 500mg/m² IV à 19h.

-acide folinique 14mgIMà19h.

J4 -acide folinique 14mgIMà 1h, 7h, 13h, 19h

-actinomycine D 0,5 IV à 19h

J5 -acide folinique 14mgIMà 1h

-actinomycine D 0,5 IV à 19h

J6-7 -rien

J8 -cyclophosphamide 500mg/m² IV à 19h

-doxorubicine 30mg/m² IV à 19h.

-toxicité vérifié quotidiennement, repérable après 10 j.

Protocole EMA-CO (New land et al, 1986)

1 ère phase : première cure : EMA

J1 :

Actinomycine D : 0,5 mg en IV.

Etoposide 100mg/m² en IV dans 250 cc de sérum salé.

MTX 100mg/m² IV.

MTX 200mg/m² IV en perfusion de 12h.

J2 :

Actinomycine D : 0,5 mg en IV.

Etoposide 100mg/m² en IV dans 250 cc de sérum salé.

Acide folinique 15mg /m² en IM ou per os toutes les 12h à quatre reprise.

5 jours de repos.

2^{ème} phase : seconde cure /CO

J1 :

Vincristine 1mg/m² IV dans du sérum salé.

Cyclophosphamide 600mg/m² dans du sérum salé.

6 jours de repos avant de recommencer.

Protocole BEP

Bléomycine 30 mg intraveineuse directe, j1,j8, j15

Etoposide 100mg/m² perfusion de 2H, j1, j2 j3, j4, j5

Cisplatine 20mg/m² perfusion de 1H, j1, j2, j3, j4, j5

Espacement des cures : 21 jours.

Plusieurs autres protocoles ont été proposés à base de cisplatine (APE : actinomycine D, cisplatine, étoposide) (EP : APE sans actinomycine D), et de bléomycine (le PVB : cisplatine, vinblastine, bléomycine).

La polychimiothérapie doit être instaurée par un personnel expérimenté dans un centre spécialisé dans la maladie trophoblastique gravidique ou par un gynécologue oncologue qualifié.

Les effets secondaires de la polychimiothérapie ne sont pas négligeables. Ils doivent être pris en compte dans le choix thérapeutique retenu. Certains décès des patientes sont imputables non pas à l'évolution de la TTG elle-même mais à la toxicité directe de la chimiothérapie^[36].

2-2 -la chirurgie :

Avant 1956, date de l'introduction par Hertz, de la chimiothérapie pour les TTG, seule l'hystérectomie pouvait diminuer la mortalité de cette pathologie tumorale. Actuellement sa place est réduite^[44].

a-Traitement radicale : l'hystérectomie

La prise en charge chirurgicale des TTG relève classiquement de l'hystérectomie totale. Les TTG ne sont pas hormonodépendantes et les métastases ovariennes étant rares, les ovaires pourraient être conservés selon l'âge des patientes ^[44]. Dans la majorité des cas c'est une hystérectomie abdominale passant au large de la lésion, de préférence extra faciale en minimisant la manipulation de l'utérus afin d'éviter les embolies tumorales vasculaires.

L'hystérectomie dans ce contexte de tumeur hypervascularisée, pouvant s'étendre aux paramètres ou aux organes sous jacents n'est pas simple, les lésions de tissu de voisinage notamment l'uretère est redoutée, son exposition systématique minimise le risque ^[45]. Certains par contre n'excluent pas l'hystérectomie vaginale ou laparoscopique pour les patientes avec un petit utérus, une TTG réduite sur les données de l'imagerie et un taux d'hCG faible ^[16,44].

b-Traitement conservateur

Quelques équipes ont proposé des résections myométriales limitées à la lésion avec des résultats satisfaisants. En fonction de la topographie de la lésion, plusieurs possibilités d'exérèse sont envisageables ^[46] :

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

Du fait du caractère vasculaire des TTG, on a proposé pour minimiser le risque hémorragique :

- injection locale des substances vasopressives,
- application d'un garrot au niveau de l'isthme utérin,
- embolisation artérielle transitoire.

Le résultat de ces différentes méthodes est encore controversé^[45].

c-Chirurgie des métastases

La résection chirurgicale de larges masses tumorales peut être exigée si un saignement important ou une résistance à la chimiothérapie est rencontrée.

2 – 3-La radiothérapie

La radiothérapie a un rôle limité dans les TTG.

3- Indications :

a. De la chimiothérapie :

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

- TTG de faible risque : score FIGO<6

Le traitement de cette catégorie est relativement consensuel sur le fait qu'il faut réaliser une monothérapie de première intention qui vise 100% de rémissions complètes^[10,43]. Le protocole le plus adapté est l'association méthotrexate et acide folinique. Une alternative est représentée par l'actinomycine.

En cas de non réponse au traitement initial, par stagnation ou ré ascension des taux de β hCG, une polychimiothérapie permet presque toujours d'obtenir une réponse complète.

- TTG de risque élevé : score FIGO<7

Pour ce groupe la nécessité d'une polychimiothérapie est reconnue par tous les auteurs .Le traitement de première intention est le protocole EMA-CO dont la toxicité est acceptable. Les chimiothérapies à base de cisplatine sont réservées aux rechutes. Dans les tumeurs du site d'implantation le protocole de première intention est l'EPEMA^[36].

- Chimio prophylaxie

L'utilisation de la chimiothérapie préventive est très controversée: certains auteurs expriment d'une part des réserves sur son utilité et émettent d'autre part l'hypothèse que l'administration de faible dose pourrait être à l'origine d'une chimiorésistance en cas de dégénérescence secondaire du trophoblaste. Par

contre d'autres auteurs pensent que son utilisation réduirait le risque de transformation maligne.

Le protocole de chimioprophylaxie qui a été utilisé est l'Actinomycine-D à la dose de 12ug/kg/j par voie IV pendant 5jours. ^[26]

Le deuxième protocole préconisé est le MTX à la dose de 25 mg 1j/2.

- En cas de métastases cérébrales :

Environ 10% des patientes traitées pour TTG développent des métastases cérébrales, la moitié de ces métastases apparaissent d'emblée, l'autre moitié apparaît au cours de la chimiothérapie ou après réponse initiale ^[36]. Pour les métastases apparues d'emblée, le protocole qui a montré son efficacité est l'EMA-CO à forte dose de méthotrexate associée à du méthotrexate en intrathécale.

En cas de métastases tardives, le délai d'apparition était de 14 mois et le pronostic était très réservé avec le même protocole.

Une Chimioprophylaxie systématique à base de méthotrexate intrathécale est proposée par certains mais l'efficacité n'est pas encore prouvée.

- Durée du traitement et contraception

La majorité des auteurs préconisent de poursuivre 3 cures après négativation, et considèrent un taux négatif à partir de 5 mUI/ml ^[36,38]. La contraception doit être conseillée au cours du traitement, elle peut faire appel à un oestroprogestatif et évitera qu'une grossesse ne vienne interférer avec la surveillance β hCG, généralement elle doit être poursuivie un an après la fin du traitement.

b. De la chirurgie

De principe en fonction du terrain : La chirurgie conserve un intérêt surtout chez les patientes de plus de 40 ans non désireuses de préserver leur fertilité ^[44].

- En cas de chimiorésistance :

Dans les TTG, la chirurgie se justifie encore en cas de survenue d'une chimiorésistance, qui sera affirmée par la stagnation ou la ré ascension des hCG

plasmatiques. L'objectif sera de pratiquer l'exérèse des lésions réfractaires repérées par l'échographie, l'hysteroscopie, le scanner et l'IRM.

-Selon l'histologie :

Pour les tumeurs du site d'implantation, seule l'hystérectomie parfois associée à la poly chimiothérapie permet d'obtenir une rémission.

Chez la femme jeune, une chirurgie partielle peut être envisagée. ^[44]

- En cas de complication :

Les complications propres des TTG induisent parfois une chirurgie de sauvetage en urgence, les formes aiguës hémorragiques spontanées ou induites par perforation utérine peuvent amener à la réalisation des gestes chirurgicaux d'hémostase à type de ligature vasculaire ou d'emblée hystérectomie d'hémostase ^[44,45].

c. De la radiothérapie

Elle trouve une place actuellement, en cas de :

-Métastases cérébrales : 2500-3000 grays sont délivrés en 10 fractions avec du dexametasone pour réduire l'œdème cérébral,

-métastases hépatiques pour réduire le risque hémorragique, également 2000 grays en association avec la chimiothérapie,

-métastases vaginales : surtout en cas de résistance à la chimiothérapie et d'inaccessibilité à la chirurgie, la radiothérapie peut être proposée comme traitement palliatif.

XII - La surveillance :

Sur le plan clinique :

L'examen gynécologique systématique permet de suivre l'évolution des localisations vaginales et d'évaluer dans certains cas la régression du volume utérin.

Sur le plan biologique :

La surveillance est basée sur les dosages répétés d'hCG et de β hCG sériques, au rythme suivant selon le consensus du collège national des gynéco-obstétriciens de France :

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

Sur le plan radiologique, c'est l'échographie pelvienne qui permet mieux de suivre l'évolution au niveau utérin.

Un bilan radiologique est réalisé 2 semaines après la normalisation des β hCG pendant la chimiothérapie, ce bilan n'intéresse que les sites pathologiques mis en évidence avant début de chimiothérapie. ^[36]

XIII -Pronostic :

Le pronostic des TTG est nettement amélioré après l'instauration de la chimiothérapie ^[36]. Cependant en matière de chiffre, la littérature ne rapporte que le pronostic séparé du choriocarcinome et des TSIP.

Pour le choriocarcinome, si le taux de létalité reste élevé dans les pays sous développés ^[26], il est actuellement d'excellent pronostic en Europe et aux Etats-Unis puisque tous stades confondus le taux de survie a 5 ans atteint 97.2% ^[16]. Pour les TSIP, le taux de mortalité est environ de 15 à 20% ^[47].

XIV- Effets secondaires à long terme du traitement :

-Apparition de second cancer

L'apparition de tumeurs secondaires est augmentée surtout en ce qui concerne les leucémies myéloïdes, les cancers coliques les mélanomes et les tumeurs du sein avec un délai moyen variant entre 5 et 25ans ^[36].

Aucun second cancer n'est apparu après monochimiothérapie par méthotrexate ou actinomycine dans le groupe a risque faible ^[36].

Toutes les patientes qui ont développé un cancer secondaire avaient reçu de l'étoposide, du méthotrexate et de l'actinomycine D.

La conclusion était que l'étoposide augmente le risque de cancer secondaire^[36].

XV - Fertilité et grossesse

Les patientes traitées pour TTG sont généralement jeunes d'où l'importance de préserver au maximum les possibilités de grossesse.

Une grossesse est autorisée un an après la fin du traitement pour permettre une surveillance correcte des β hCG et éviter une tératogénicité éventuelle.^[36]

Cependant au cas où une grossesse survient avant ce délai, l'interruption ne doit pas être proposée mais la grossesse étroitement surveillée.

L'avenir obstétrical après TTG était bien étudié, le *New England trophoblaste diseasecenter* a fait une revue de littérature, collectant ainsi 1291 patientes suivies pour grossesse après chimiothérapie, plus de 77% des patientes ont à la naissance un enfant normal, des avortements spontanés ont eu lieu dans 13% des cas, une malformation congénitale dans 2 à 3 % des cas, ce qui ne diffère pas de celle observé pour la population générale.^[36]

XVI-Classification et stadification^[48]

Les facteurs pronostiques utiles pour les décisions de traitement ont été définis dès le début de l'ère chimiothérapeutique dans les TTG. Subséquemment, ces critères ont été précisés par Hammond dans la classification clinique des NIH, largement utilisée en Amérique du Nord. Le groupe à risque élevé (pronostic sombre) est peu susceptible d'être guéri par agents seuls et nécessite un traitement énergique initial par association.

Par la suite, Bagshawe a mis au point un système complexe de cotation des facteurs pronostiques. Adaptée par l'organisation mondiale de la santé(OMS) en 1983, cette classification est devenue le système de cotation pronostique le plus largement utilisé (cf. tableau).Le système de cotation de l'OMS est un système dynamique ; la pondération des scores attribués à certains items, de même que la

définition des sous groupes ont été changées récemment par le Charing Cross Group.

Un système de stadification anatomique a été adopté par la FIGO en 1982 ; deux facteurs de risque s'y sont ajoutés en 1992.

Une analyse multidimensionnelle a révélé que le système de cotation de l'OMS était le meilleur prédicteur des résultats de survie, la classification du NIH étant moins prévisible et la stadification de la FIGO étant la moins prévisible. Toutefois, une étude en cours a conclu que le système révisé de la FIGO est capable d'identifier les patientes qui ne répondront pas bien à une chimiothérapie à agent unique. Une récente proposition faite à la FIGO combine le système de stadification de la FIGO au système de cotation de l'OMS.

XVII - Classification pronostique FIGO 2000 ^[49]

Les spécificités de ces maladies conduisent à proposer des indications thérapeutiques en fonction du score (niveau de risque) et ne tiennent pas compte du stade anatomique.

La classification pronostique FIGO 2000(cf. tableau) est celle adoptée par tous les grands centres pour les TTG :

- tumeur à bas risque : score ≤ 6 avec présence ou non de métastases ;
- tumeur à haut risque : score ≥ 7 avec présence ou non de métastases. La classe des tumeurs à risque intermédiaire a été supprimée.

III - METHODOLOGIE

1- Nature de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive à partir des dossiers de patientes prises en charge pour TTG.

2- Lieu de l'étude

Notre étude s'est déroulée dans le service d'hématologie-oncologie médicale du CHU de Point G appelé le pavillon Bernard Dufflo. Seul service spécialisé dans la prise en charge médicale des cancers de l'adulte au Mali. Le CHU du point G est situé en commune III du district de Bamako à 11 km du centre ville sur la colline du Point G.

3-Description

Le service d'hématologie-oncologie médicale compte un professeur, deux médecins spécialistes : un en hématologie et un en oncologie médicale, un médecin généraliste, trois internes hospitaliers, trois thésards, deux techniciens supérieurs de santé, trois techniciens de santé, cinq techniciens de surface et une secrétaire.

4- Période

Cette étude a concerné les malades pris en charge pour TTG de janvier 2000 à décembre 2010.

5- Critères d'inclusion :

- Les patientes de tout âge, suivies dans le service d'Hématologie-Oncologie Médicale pour tumeur trophoblastique, ayant réalisé le bilan systématique et ayant bénéficié d'un traitement.
- les patientes ayant réalisé le bilan pré thérapeutique.

6- Critères de non inclusion :

- Les patientes atteintes de tumeur trophoblastique mais n'ayant pas réalisé de bilan systématique,

- les patientes atteintes de tumeur trophoblastique mais n'ayant pas réalisé de bilan pré thérapeutique,

-les patientes atteintes de tumeur trophoblastique n'ayant pas reçu de traitement.

7 - Saisie et analyse des données :

Les données ont été recueillies sur des fiches d'enquête réalisée à cet effet. Les données ont été saisies sur la version française du logiciel epiinfo version 6 et analysées sur SPSS version 11 pour Windows. Les graphiques ont été réalisés sur le logiciel Microsoft Excel.

IV -RESULTATS :

En tenant compte des critères d'inclusion et de non inclusion définis dans notre méthodologie, nous avons retenu 55 dossiers de malades ayant présenté une tumeur trophoblastique gestationnelle. Sur la même période 997 cas de cancer ont été répertoriés dans le service. Nous avons noté une augmentation progressive du nombre des cas avec un maximum entre 2008 et 2010.

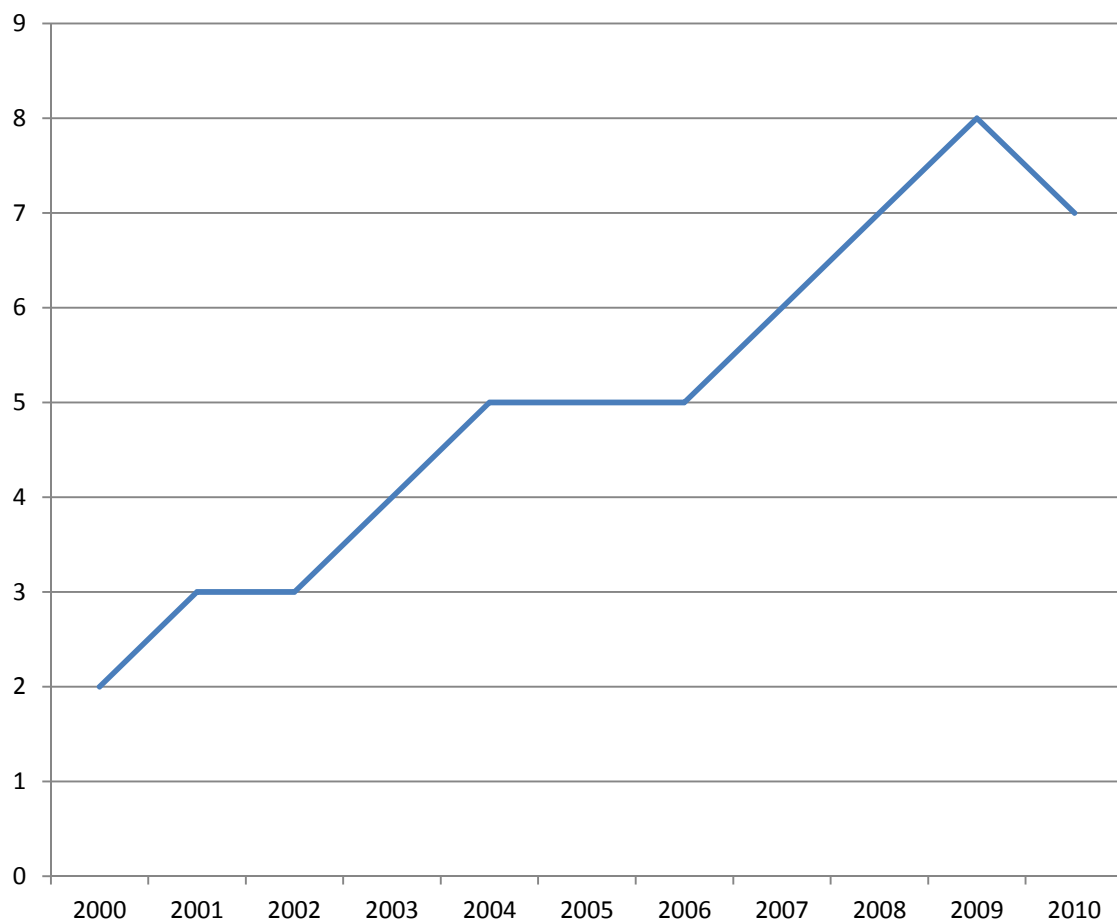


Figure 1 : nombre de patientes selon les années

I - Caractéristiques sociodémographiques

1 - Répartition des patientes par âge

Tableau I : répartition des patientes selon l'âge

Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage
Moins de 20 ans	8	14,5
20-29 ans	32	58,2
30-39 ans	13	23,7
40 ans et plus	2	3,6
Total	55	100

L'âge moyen était $27,07 \pm 8,2$ pour des extrêmes de 15 et 52 ans soit une médiane de 25 ans. La tranche d'âge de 20-29 ans a été la plus représentée avec un taux de 58,2%.

2 - Répartition selon l'ethnie

Tableau II : répartition des patientes selon le groupe ethnique

Groupe ethnique	Effectif	Pourcentage
Bambara	24	43,7
Sarakolé	10	18,2
Malinké	7	12,7
Dogon	4	7,3
Bozo	4	7,3
Kassonga	2	3,6
Peulh	2	3,6
Tamacheck	2	3,6
Total	55	100

Les bambaras étaient les plus représentées avec une fréquence de 43,7%.

3- Répartition selon le statut matrimonial :

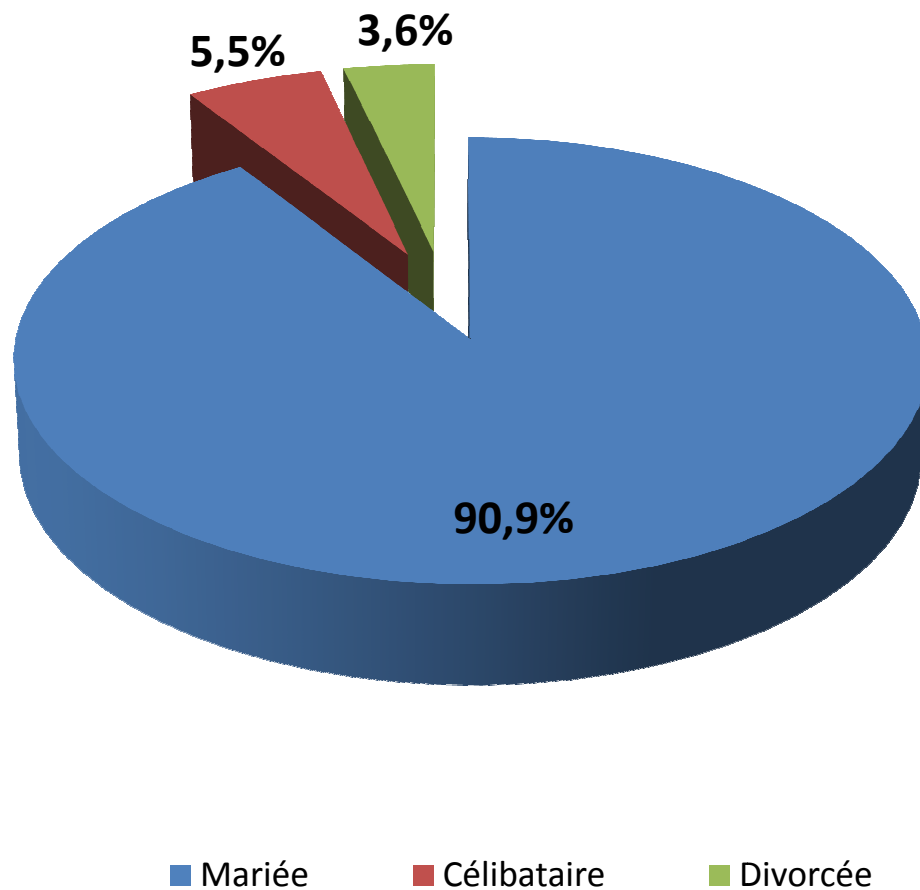


Figure 2 : répartition des patientes selon le statut matrimonial

La grande majorité des femmes était mariée.

4- Répartition selon la résidence

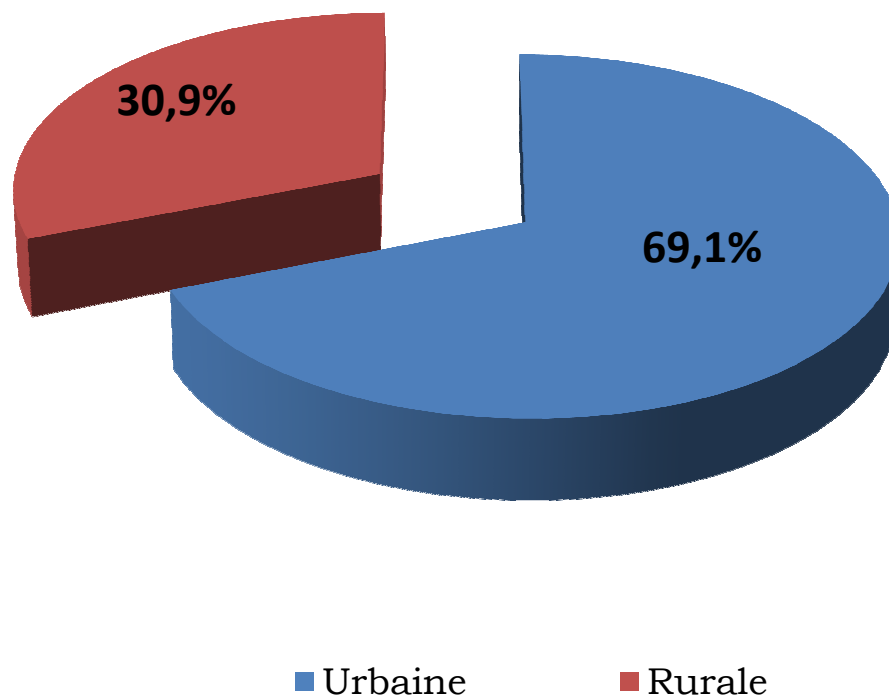


Figure 3 : répartition des patientes selon la résidence

La majorité des patientes vivait en milieu urbain

II - Données cliniques, biologiques et radiologiques

1- Répartition selon la gestité

Tableau III : répartition des patientes selon la gestité

Gestité	Effectif	Pourcentage
Primigeste	2	3,6
Paucigeste	40	72,8
Multigeste	8	14,5
Grande multigeste	5	9,1
Total	55	100

Les paucigestes étaient majoritaires avec un taux de 72,8 %

2- Répartition selon la parité

Tableau IV : répartition des patientes selon la parité

Parité	Effectif	Pourcentage
Nullipare	16	29,2
Paucipare	30	54,5
Multipare	7	12,7
Grande multipare	2	3,6
Total	55	100

Les paucipares étaient majoritaires soit un taux de 54,5%. Mais la multiparité était observée chez pratiquement 1 femme sur 3 de la série étudiée

3- Motif de consultation

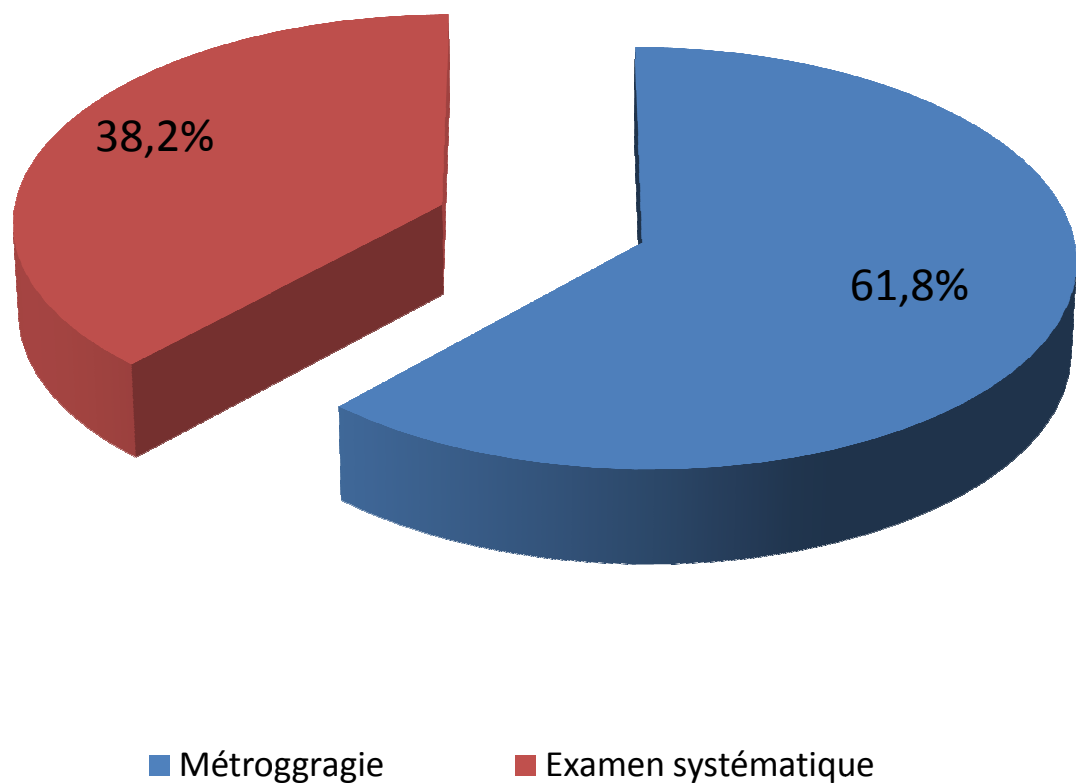


Figure 4 : répartition des patientes selon le motif de consultation
La métrorragie a été le principal motif de consultation avec un taux de 61,8%.

Tableau V : répartition des patientes selon les caractères de l'hémorragie

Caractères de l'hémorragie	Effectif	Pourcentage
Minime	26	76,5
modérée	6	17,6
Abondante	2	5,9
Total	34	100

Les patientes présentant une hémorragie étaient majoritaires avec un taux de 76.5%.

Etat général des patientes à l'admission

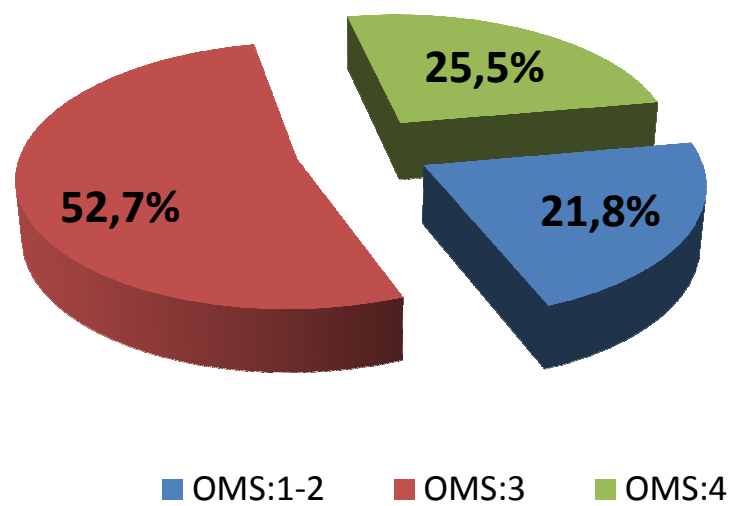


Figure 5 : répartition des patientes selon l'état général à l'admission

L'OMS 3 était majoritaire avec un taux de 52,7%.

6-Taux de β hCG

Tableau VI : répartition selon le taux β hCG

Taux βhCG (UI/L)	Nombre	Pourcentage
$< 10^3$	13	23.64
$10^3 \text{ à } <10^4$	20	36.36
$10^4 \text{ à } <10^5$	19	34.55
$\geq 10^5$	03	05.45
<i>Total</i>	55	100

Le taux de β hCG était élevé à très élevée dans la majorité des cas.

7-Imagerie :

7-1- Echographie pelvienne :

Tableau VII : répartition selon les données échographiques disponibles

Image	Nombre	Pourcentage
Normale	2	03.60
Image typique	35	63.65
Kystes ovariens	3	05.45
Débris molaires	15	27.30
Total	55	100

L'image typique de grossesse molaire a été retrouvée dans 63,65% des cas.

7-2- Radiographie du thorax :

Tableau VIII : répartition selon les données de la graphie du thorax

Résultats	Nombre	Pourcentage
Normal	13	23.64
Métastases	42	76.36
Total	55	100

76,36% des patientes avaient au moins une image de métastase pulmonaire à la radiographie du thorax de face.

III- Données pronostiques :

1- Métastase :

Tableau IX : distribution des malades selon le siège des métastases

Métastases	Nombre	Pourcentage
Pas de métastases	11	20,00
Métastases pulmonaires	42	76,40
Métastases hépatiques	02	03,60
Total	55	100

Les métastases ont été plus souvent pulmonaires.

2- Type de TTG

Tableau X : classification selon type TTG (môle, choriocarcinome)

Type de TTG	Nombre	Pourcentage
Môles invasives	13	23,64
Choriocarcinomes	42	76,36
Total	55	100

La classification pronostique de FIGO 2000 n'a pas été possible faute de certaines données principalement la taille de la tumeur, le nombre de métastases identifiées.

IV-Données thérapeutiques :

1- Traitements reçus avant la prise en charge oncologique :

Tableau X : répartition des patientes en fonction du type de traitement avant la chimiothérapie

Traitement	Effectif	Pourcentage
Curetage	30	54,55
Aspiration	17	30,91
Transfusion	07	12,73
Hystérectomie	01	1,81
Total	55	100

Un curetage a été réalisé chez plus de la moitié des patientes avant la chimiothérapie.

2- Chimiothérapie :

Tableau XI: répartition des patientes selon le protocole de chimiothérapie reçue

Protocole utilisé	Effectif	Pourcentage
DMC	30	54,55
MTX	13	23,63
BEP	7	12,72
EP	5	09,10
Total	55	100

L'association Dactinomycine+méthotrexate+ cyclophosphamide (DMC) a été le plus utilisée suivie de celle du méthotrexate (MTX) seul, et de l'association bléomycine+étoposide+cisplatine (BEP).

3- Evolution sous chimiothérapie :

3-1- Taux de β hCG

Tableau XII : évolution β hCG sous chimiothérapie

N° cure	Taux de β hCG	
	Type de réponse	Nombre de cas
1	Légère baisse	55
2	Forte baisse	12
3	\pm normal	12
4	Normal	12

La quasi totalité des patientes ayant reçu trois cures de chimiothérapie ont normalisé leur taux de β hCG.

3-2- Effets indésirables :

Tableau XIII; répartition selon les effets secondaires hématologiques

Effets indésirables	Nombres	
Anémie	Grade 0	00
	Grade I	13
	Grade II	26
	Grade III	12
	Grade IV	03
	Grade V	01
Neutropénie	Grade 0	10
	Grade I	19
	Grade II	15
	Grade III	09
	Grade IV	02
	Grade V	00
Thrombopénie	Grade 0	12
	Grade I	25
	Grade II	12
	Grade III	06
	Grade IV	00
	Grade V	00

L'anémie a été le principal effet secondaire hématologique. Elle était très souvent de grade II ou III. Trois cas d'anémie sévère ont nécessité une transfusion. La neutropénie et la thrombopénie étaient moins fréquentes que l'anémie.

Tableau XIV : répartition selon les effets secondaires non hématologiques

Effets indésirables		Nombres
Digestifs	Grade 0	00
	Grade I	13
	Grade II	32
	Grade III	07
	Grade IV	02
	Grade V	01
Alopécie	Grade 0	00
	Grade I	13
	Grade II	33
	Grade III	06
	Grade IV	03
	Grade V	00
Mucites	Grade 0	10
	Grade I	07
	Grade II	33
	Grade III	05
	Grade IV	00
	Grade V	00

Les effets indésirables digestifs ont consisté surtout en des nausées/vomissements et de la diarrhée.

L'alopécie posait plus un souci esthétique.

Aucun cas de mucite grade IV n'a été observé.

V- Devenir des patientes :

Tableau XV : devenir des patientes

Devenir	nombre	Pourcentage
Perdues de vue	42	76,36
Vivantes	12	21,82
DCD	01	01,82
Total	55	100

76,36 % des patientes sont perdues de vue avant 2008.

Le pourcentage de la mortalité au cours du traitement est de 1,82.
Une patiente est décédée au cours du traitement.

De 2008 à nos jours, nous n'avons enregistré qu'un seul décès.

Nous enregistrons un taux record de 100% de guérison des patientes suivies pendant un 1an.

VI- Influence de la gratuité sur l'évolution des TTG :

Nombre de patientes

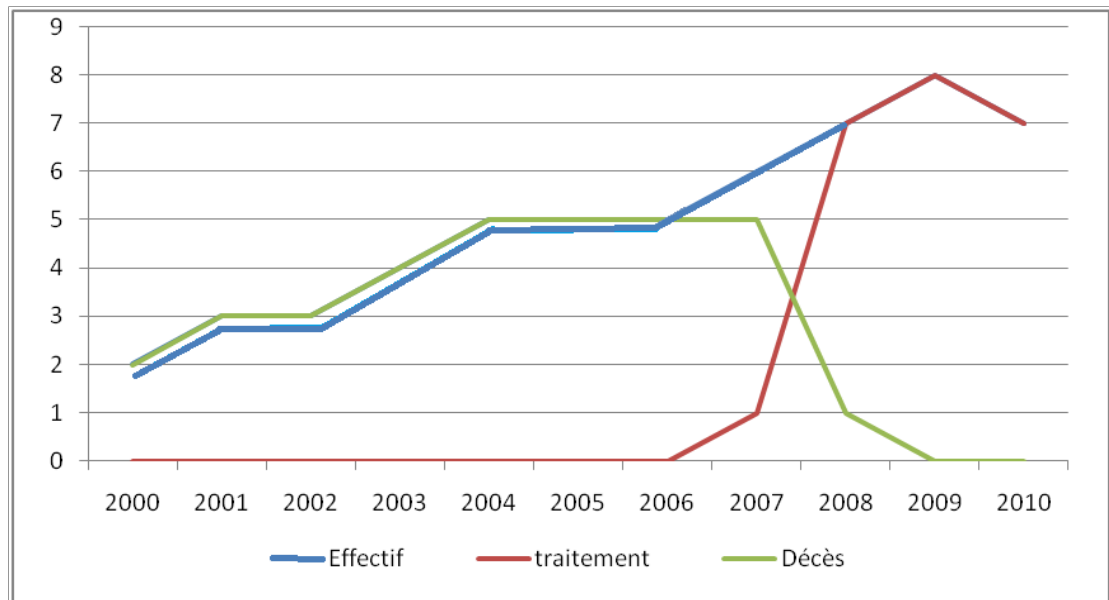


Figure 7: influence de la gratuité du traitement sur la mortalité

Avant 2008, la quasi-totalité des patientes sont décédées faute de traitement.

De 2008 à 2010, la gratuité du traitement anti cancéreux a permis une augmentation considérable du nombre de patientes ayant accédé à un traitement ce qui a eu pour conséquence une diminution significative du nombre de décès.

V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre étude a été fortement limitée à cause de son caractère rétrospectif. La mauvaise tenue de certains dossiers n'a pas permis de recueillir des données parfois essentielles en particulier les données de l'imagerie médicale, certaines données biologiques et thérapeutiques. Les résultats obtenus nous ont permis d'ouvrir la discussion avec les données de la littérature.

1- Données sociodémographiques :

1-1- Age

L'âge moyen de nos patientes était de $27,07 \pm 8,2$ ans avec une médiane de 25 ans et des extrêmes de 15 et 52 ans. Ces résultats sont proches de ceux de la littérature africaine^[17].

1-2- Statut matrimonial

La quasi-totalité des femmes était mariée soit un taux de 91,3%. Ce constat pourrait s'expliquer par les meurs et coutumes dans la population générale du Mali où il est commode que toutes les femmes en âge de procréer vivent dans un milieu conjugal. Selon les résultats de la quatrième édition de l'enquête démographique de santé du Mali (EDSM) près de 60% des femmes au Mali sont mariées.

1-3- Résidence

Plus de la moitié des patientes résidait en milieu urbain soit un taux de 65,2%. Seules 34,8% étaient du milieu rural. Cette grande disparité entre les recrutements selon la résidence serait liée au fait que cette étude se déroule en milieu urbain d'une part, et d'autre par le système de recueil des données dans les dossiers médicaux en général où la résidence du patient au moment de sa consultation est privilégiée. Il faut noter également que les femmes du milieu urbain ont un meilleur accès aux structures sanitaires que les femmes du milieu rural.

L'analphabétisme beaucoup plus accentué en milieu rural fait que ces femmes ont peu accès à l'information et que bon nombre d'entre elles perdent la vie avant même d'accéder à la structure sanitaire la plus proche.

2 -Données cliniques et biologiques

2-1- Données cliniques :

a-Gestité et parité : la majorité de nos patientes représentée par des paucigestes et paucipares. Ces résultats sont proches de ceux de P. Abboud^[50] et de N Saadi^[51] qui retrouvent une gestité moyenne de 4, mais différents de ceux de Seni K en Côte d'Ivoire chez qui 80% des patientes étaient des multipares^[52].

b-Motif de consultation : la métrorragie minime sur aménorrhée a été le principal motif de consultation ce qui est en rapport avec les données de la littérature en général^[16]. La découverte systématique lors d'une échographie de contrôle reste assez faible.

c-Etat général à l'admission : un quart des patientes a été admise dans un mauvais état général. Le retard à la consultation en constitue probablement la principale cause. Ce retard à la consultation en grande partie serait lié au faible niveau socio économique des malades et à leur entourage mais aussi à la sous médicalisation surtout pour celles qui viennent du milieu rural.

2-2- Données biologiques :

Au cours des TTG, le taux de β hCG constitue un facteur pronostic important notamment dans la classification de FIGO 2000 des tumeurs trophoblastiques. Dans notre étude le taux de β hCG était élevé voire très élevé compris entre 1000 et 100.000UI/l chez 75% des patientes. Ces taux sont comparables à ceux décrits dans la littérature africaine^[49]. Le taux élevé associé à d'autres facteurs constitue un marqueur de sévérité de la maladie mais aussi un élément important dans la surveillance après le traitement.

3-Imagerie :

a-Echographie pelvienne : l'image typique de la grossesse molaire a été retrouvée chez 35 patientes, elle constitue un élément d'orientation diagnostique voire même de diagnostic important parfois. Elle permet la mesure de la taille de la tumeur ainsi que celle de l'utérus qui constitue aussi un facteur pronostique dans la classification internationale. En outre elle permet de rechercher des localisations secondaires des organes pleins intra abdominaux. Dans notre étude les données concernant la mensuration de la tumeur n'ont pas été retrouvées, mais l'acte a permis de documenter que deux patientes avaient une localisation secondaire hépatique.

b-Radiographie de thorax de face : la graphie thoracique au cours des TTG permet de rechercher des métastases pulmonaires. Elle était normale chez 13 patientes, 42 patientes présentaient des métastases pulmonaires. Le caractère rétrospectif de notre étude ne nous a pas permis de préciser le nombre de métastases qui constitue aussi un facteur pronostique.

4- Données pronostiques :

a-Métastases : plus de 60% des patientes de notre étude présentaient des métastases. La localisation la plus fréquente était pulmonaire. Nos données sont assez comparables à celles de la littérature en terme de rang. Le site de la métastase et le nombre de métastases sont des critères majeurs dans la classification des TTG. Si dans notre étude les sites ont été précisés, le nombre n'a pu être renseigné. Le retard à la consultation constitue un des facteurs qui expliquerait la présence de ces métastases.

b-Type de TTG : les données de notre étude montrent que le choriocarcinome était plus fréquent (76%) contrairement aux données générales ^[16]. Le choriocarcinome constitue un stade d'évolution tardive des môles hydatiformes. Le retard à la consultation pourrait en être une explication mais peut aussi

soulever l'hypothèse de la présence de facteurs favorisant cette fréquence élevée des choriocarcinomes.

c-Classification FIGO 2000 : la nature (étude rétrospective) de notre étude a été une limite dans l'obtention de toutes les données permettant cette classification des patientes. Le taux élevé de β hCG, la grande fréquence des choriocarcinomes et la présence de métastases constituent des critères de haut risque qu'il s'agisse d'une population jeune ou vieille. Une étude prospective multicentrique permettra à l'avenir d'avoir une classification plus précise.

5-Données thérapeutiques et évolutives

5-1 Données thérapeutiques :

5-1-1-Traitement avant chimiothérapie : 30 patientes sur les 55 ont bénéficié d'un curetage qui reste le premier geste thérapeutique en cas de môle hydatiforme ou de môle invasive. Une hystérectomie a été réalisée chez une patiente multigeste, multipare avec un tableau d'hémorragie persistant malgré le curage. L'hémorragie étant une des premières manifestations de la maladie, l'anémie qu'elle entraîne a nécessité une transfusion chez 7 patientes.

5-1-2-Chimiothérapie : les maladies trophoblastiques gestationnelles sont connues comme étant des pathologies tumorales très chimiosensibles^[36]. Les premières chimiothérapies reconnues comme efficaces furent le méthotrexate et l'actinomycine^[16,18] en monothérapie. Mais plus tard d'autres molécules ont fait l'objet d'essais concluant en association avec celles déjà connues : la cisplatine, l'étoposide, la bléomycine. Le coût de ces molécules a rendu leur accessibilité très difficile dans notre contexte en particulier et dans les pays en voie de développement en général comme la souligné Seni K en Côte d'Ivoire^[52]. Les efforts réalisés au niveau national à partir de l'année 2008 par la mise à disposition des produits anti cancéreux de façon gratuite, ont permis à un grand nombre de malades de recevoir un traitement oncologique^[53]. Les médicaments de prise en charge des tumeurs trophoblastiques sont inclus dans le stock annuel.

Ceci a contribué de façon significative à améliorer la prise en charge thérapeutique des malades cancéreux en général et ceux souffrant d'une tumeur trophoblastique gestationnelle en particulier.

a-Protocoles administrés : les protocoles de chimiothérapie qui ont été utilisés sont les protocoles de référence dont l'efficacité a été reconnue avec des taux de guérison proche de 100% si les produits sont correctement administrés. Des modifications de protocole ont été parfois nécessaires pour palier à la rupture de certaines molécules et réduire certains effets secondaires dont la gestion est rendu difficile du fait du faible niveau du plateau technique. Le protocole le plus utilisé dans notre étude a été l'association Dactinomycine Méthotrexate Cyclophosphamide en une cure toutes les trois semaines (30 patientes/55). Le méthotrexate en association avec l'acide folinique qui est le protocole de référence dans les formes à bas risque a été administré chez 13 patientes. Sept patientes ont été traitées par l'association Bléomycine plus Etoposide plus Cisplatine.

b-Evolution sous traitement :

- **Taux de β hCG :** le dosage de la β hCG constitue un des meilleurs indicateurs de la réponse au traitement au cours des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Le dosage de cette hormone a été réalisé avant chaque cure de chimiothérapie. Nous avons constaté une diminution significative du taux après 2 cures et noté une normalisation après 4 cures. Les patientes ayant normalisé leur taux, ont été suivies pendant deux ans avec un contrôle mensuel. Le dosage des β hCG reste un examen clé dans le suivi thérapeutique des TTG surtout dans notre contexte.

- **Effets indésirables :**

o **Hématologiques :**

- **Anémie :** l'anémie a été le principal effet indésirable observée au cours du traitement. Elle était très souvent de grade II ou III. Trois cas sévères ont nécessité une transfusion.
- **Neutropénie et thrombopénie :** la neutropénie et la thrombopénie étaient très souvent modérées.
- **Non hématologiques :** les effets indésirables non hématologiques étaient dominées par les troubles digestifs avec principalement les nausées associées ou non à des vomissements. Il faut noter que deux patientes ont présentées des troubles ioniques sévères en particulier des hypocalcémies sévères ayant nécessité une réanimation. L'alopecie dans notre contexte posait plus de souci esthétique.

5-2- Données évolutives : quarante deux patientes perdues de vue depuis leurs premières cures n'ont pu être évaluées sur leur devenir. L'absence de données fiables (adresse, numéro de téléphone) pour localiser ces patientes a été notre principal handicap. Des études prospectives bien conduites pourront remédier à cette situation.

Douze patientes encore vivantes sont actuellement suivies dans le service avec deux cas de maternité en post chimiothérapie. Bien conduite la chimiothérapie des TTG peut aboutir à une guérison et surtout à une vie sexuelle normale.

Une seule patiente est décédée en cours de la chimiothérapie.

5-3- L'impact de la gratuité du traitement :

Depuis 2008, le gouvernement de la république du Mali a décidé de mettre à disposition de façon gratuite les produits anti cancéreux pour tous les malades atteints de cancer. Cette décision qui a été mise en application a permis à une majorité de patients atteints de cancer d'accéder au traitement. L'analyse de la courbe de mortalité liée aux TTG montre une nette régression du taux de

mortalité à partir de l'année de mise en application de la décision gouvernementale. Avant cette décision, la mortalité était confondue au nombre de patientes et cela s'expliquait par le coût élevé des produits anti cancéreux (en moyenne 300 à 400.000 F CFA pour une cure) ainsi que faible niveau socio-économique des patientes et de leur famille. Il est alors indispensable que cette action salubre soit pérennisée.

VI - CONCLUSION

Notre étude rétrospective portant sur la prise en charge thérapeutique de 55 patientes atteintes de TTG nous permet de constater que :

- les TTG au Mali surviennent à un âge relativement jeune.
- la prise en charge thérapeutique repose sur la polychimiothérapie dans la mesure où les patientes sont vues en général à un stade métastatique, le plus souvent pulmonaire.
- les effets indésirables étaient à la fois hématologiques et non hématologiques
- la gratuité de la chimiothérapie grâce à un programme national de mise à disposition des produits anticancéreux a permis de réduire significativement la mortalité liée aux TTG.

Nous concluons que la mise à disposition gratuite des produits anti cancéreux a permis de diminuer la mortalité liée aux TTG et d'en améliorer le pronostic dans notre contexte.

VII. RECOMMANDATIONS :

A l'endroit des autorités publiques

- Rendre disponibles les molécules indispensables au traitement.
- Faciliter l'accessibilité financière aux différents bilans : biologiques et d'imagerie médicale.
- Organiser des campagnes de sensibilisation de grande masse sur la maladie trophoblastique.

A l'endroit du personnel de santé

- Faire la référence au moindre doute.
- Encourager les patientes à l'assiduité au traitement.
- Organiser les séances de causeries débats en vue d'informer, d'éduquer pour un changement de comportement favorable.
- Organiser les enseignements post universitaires (EPU) sur la prise en charge des TTG.
- Assurer un diagnostic précoce
- Réaliser des études prospectives en vue de cerner les particularités immunogénétiques et thérapeutiques au Mali.

A l'endroit des patientes et de leur famille

- Respecter les rendez-vous.
- Éviter les traitements traditionnels.
- Formation des histologistes.
- L'accès à l'échographie doit être le plus large que possible.

Résumé

L'étude porte rétrospectivement sur les résultats thérapeutiques de 55 tumeurs trophoblastiques gestationnelles recrutés durant deux périodes dans le service d'hématologie et d'oncologie médicale du CHU du Point G de Bamako au Mali : une période au cours de laquelle la chimiothérapie était peu accessible aux malades (2000 à 2007) et une autre au cours de laquelle l'accès aux médicaments anticancéreux a été rendu gratuit (2008 à 2010).

L'âge moyen des malades était de 27 ans \pm 8 ans. Une augmentation du nombre des cas a été observée sur 10 ans. La métrorragie sur aménorrhée a été le principal motif de consultation. Un score OMS \geq 3 a été noté chez plus de deux malades sur trois au moment de leur admission. Le choriocarcinome était la forme clinique la plus fréquente, la localisation secondaire pulmonaire était prédominante. Le protocole associant la dactinomycine, le méthotrexate et la cyclophosphamide est celui qui a été administré chez plus de 50% des malades avec une bonne réponse clinique et biologique. Les effets secondaires étaient principalement les troubles digestifs et l'anémie. Les courbes de décès et des perdues de vue étaient superposables à celles des recrutements durant la première période de recrutement ; nous avons observé en revanche un taux de guérison de 100% à 1 an pour les malades recrutés durant la deuxième période avec un taux de décès de 1,8% et 0% de perdu de vue.

Nous concluons que les tumeurs trophoblastiques gestationnelles sont sensibles à la chimiothérapie et que la gratuité des médicaments anticancéreux améliore l'accessibilité des malades au traitement et leur adhésion au suivi médical ainsi que les taux de guérisons quels que le stade d'évolution de la tumeur au moment du diagnostic.

Mots clés : tumeurs trophoblastiques gestationnelles, choriocarcinome, chimiothérapie, gratuité, pronostic.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1]JF Michels, A Chevalier, M Piche.

Laboratoire Central d'Anatomie Pathologique CHU de Nice Classification anatomopathologique des tumeurs trophoblastiques gestationnelles, 6^{ème} congrès de gynécologie obstétrique et reproduction de la cote d'Azur2008 ; P 01

[2] HG; ROBERT PALMER.R; HEYLER-BOURY.C; COHEN.I.

Maladies trophoblastiques de la gestation. Précis de gynécologie. 1979 ; 2^e éd Masson ; P289.

[3]-CISSOKO.T.

Etude des maladies trophoblastiques dans les services de 3^e niveau de référence de Bamako. Th. Med: Bamako, 2004-2005; N° 05M138; PO2.

[4] –LANSAC.J; BERGER.C. ; MAGNIN.G.

La maladie trophoblastique-mole et choriocarcinome. Obstétrique pour le praticien.1983, 1997 ; 3^e éd Masson, Paris ; P278.

[5]-KEITA.M.B.

Etude épidémiologique clinique et thérapeutique de la maladie molaire au service de gynéco-obstétrique du centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako : a propos de 87 cas. Th. Med: BAMAKO, 2002-2003; N° 03M46; PO1.

[6]-ANJAR.A; EL IASSAD.K; SEMGAT.K; SAADLN; ALAMI.M.H;BEZAD.R; CHRAIBI.C; ALAOUI.MT.

Carcinome trophoblastique gestationnel. Juin 2009, Médecine du Maghreb N° 167 ; P43.

[7]-MARRET.H;ROUSSEL.E; GOLFIER.F.

Les tumeurs trophoblastiques avec la mole invasive et le carcinome trophoblastique gestationnel ou choriocarcinome. Référentiels de prise en charge des cancers en région centre ; réunion du 19 juin 2009 ; PO4.

[8]-AMIEL.J.L.

Traitement et guérison du choriocarcinome placentaire. Progrès en obstétrique.1970 ; éd médicales Flammarion ; 488.

[9]-MERGER.R; LEVY.J; MELCHIOR.J.

Précis d'obstétrique.2011; 6e éd Masson, Paris ; P269.

[10]- Vuong P N, Guillet J L, Houissa-Vuong S, Lhomme C

Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Gynécologie Obstétrique & fertilité 2000 ; 28 :913-26.

[11]- Dilbert N, Drefus M, Tissier I, Philippe E.

Prise en charge des tumeurs trophoblastiques .J .Gyneco. Obstet. Reprod 2006 ; 14 :140-163.

[12] Drefus M, Tissier I, Philippe E.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques. J. Gyneco. Obstet Biol .Reprod 2000; 29:125-130.

[13]- Abboud P, Brohet A, Mansour G, Kraiem J, Houareau LG, Lorenzato M.

Maladies trophoblastiques gestationnelles : étude rétrospective de 1997 à 2003. J. Gyneco. Obstet. Reprod 2005; 34:148-153.

[14]-Taskin S, Cengiz B.

Invasive môle in post menopausal woman. International journal of gynécologie and obstetrics 2006; 93,156-157.

[15]-DROZ. J.P, Lhomme C.

Choriocarcinome placentaire. Cancers : évaluation, traitement et surveillance. ESTEM, PARIS 1977.

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

Presentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel. Gynécologie Obstétrique & fertilité 34 (2006)716-719.

[17]- Andrea A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J and La Vecchia C.

Epidemiology and etiology of gestational trophoblastic diseases. The Lancet Oncology Volume 4 November 2003. P13-18

[18]- Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Mathian B, Guastalla J P, Trillet-Lenoir V.

Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques : conduite à tenir pratique. Mises à jour en gynécologie et obstétrique 2003, P 53-99.

[19]- Baergen RN.

Gestational choriocarcinome. Gen Diagnpathol 1997, 143:127, 41.

[20]-Vicovac L, Bozic M, Bojic Z, Golubovic.

Carcinoembryonic antigen and related molecules in normal and transformed trophoblast placenta 28 25-32.

[21]- Dumesnil C, EGatbois, GLeverger.

Choriocarcinome infantile .Archives de pédiatrie 12 (2005) 1721-1725.

[22]- Phillipe E, Drefus M.

Maladies trophoblastiques gestationnelles. EMC : 5-070-C-10 2004.

[23]- Coullin P.

Des andro-et parthénogènes humains (môles hydatiformes et teratomes ovariens) au cancer. Gynécologie Obstétrique&fertilité, 33 (2005) 469-482.

[24]- Li H W, Tsao S W and Cheung A N Y.

Current understandings of molecular genetics of gestational trophoblastic diseases. Placenta (2002), 23, 20, 31.

[25]- Xingheng Y, Zhang Z, Yin L and Jiang S.

The relationship between expression of c -ras,c-erbB-2, nm23,and p53 gene products and development of trophoblastic tumor and their predictive significance for the malignant transformation of complete hydatiform mole.

GynecologicOncology85, (2002) 438-444.

[26]- Cisse C T, Lo N, Morceau J C, Diadhiou F.

Choriocarcinome au Sénégal: épidémiologie, pronostic et prévention.

Gynécologie Obstétrique & fertilité (2002) 826-869.

[27]- Allen S D, Lim A K, Seckl M J, Mitchell A W.

Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. Clinical radiology (2006) 61, 301-313.

[28]- Hopkins MP, Drescher C W, Keyser J, Schmidt R.

Malignant placental site trophoblastic tumor associated with placental all abrupt, foetal distress and elevated CA -125. Gynecol Oncol 1992, 47:267-271.

[29]- Denny L A, Dehaeck K, Nevin J, Bloch B.

Placental site trophoblastic tumor: three case reports and literature review. Gynecol Oncol 1995; 59:300-303.

[30]- Fukunaga M, Ushigome S.

Malignant trophoblastic tumors immune- histo chemical and flow cytometric tumors. Hum pathol 1993; 24, 1098-1106.

[31]- Steven M, Sugarman M D, John J, and Kavanagh M.

Breast cancer and gynecologic malignancies, 1998:245-254.

[32]- Berkowitz R S, Goldstein DP, Bernstein MR.

The years experience with méthotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol 1986; 23:111-181.

[33]- Better Court E, Pinto E, Abraul E Denis M.

Placental site trophoblastic tumor: the value of transvaginal colour and pulsed Doppler sonographie in its diagnosis: Case report. Gynecol 1997; 18:461-464.

[34]-Phillipe E.

Maladies trophoblastiques gestationnelles. Ann Pathol 1994 ; 14:11-14.

[35]-Bjorje T, Abeler M, Tropé G.

Gestational trophoblastic tumors in Norway, 1968-1997: patient's characteristics, treatment, and prognosis. *Gynecologic oncology* 87, 71-76 (2002).

[36]- Golfier F, Labrousse C, Frappart L, Mathian B, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, Hajri T, Schott AM, Raudrant D.

Evaluation de la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles enregistrées au centre de référence des maladies trophoblastiques de Lyon de 1999 à 2005. *Gynécologie Obstétrique & fertilité* 2007 , P 06.

[37]- Thomas E, Berger C.

Gonadotrophine chorionique humaine intacte + sous -unité B. Elecsys et modularanalyticsE170. P18-19

[38] - Gerulat A H.

Maladie trophoblastique gravidique. Directives cliniques de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada 2002, P 24.

[39]-Tsatsani V

Placenta humain. EMC: 5-005-A-1 à; 2004.

[40]- Laurence A, Cole, Stephen A, Sahar A, Khanlian G.

Gestational trophoblastic disease: 2. Hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia. *Gynaecologic Oncology* 102(2006) 151-159.

[41] S.khabouse , Erchidi E , Bouchiki C, Chahtane A, Chaoui A.

Les maladies gestationnelles trophoblastiques. A propos de 105 cas.

Gynécol Obstet& Fertilité 2002; 30:42-9.

[42] Gabor Nandor Than.

Trophoblastic diseases, treatment and follow -up In investigations of the diseases in Hungary. *Trophoblast Research* 13: 1999, P189-204.

[43] Fournier LS, BrissaM,Lefort C.

Tumeurs trophoblastiques gestationnelles : cas cliniques et revue de la littérature. Société française de radiologie 2006, P20-21

[44] Chelli M, Bouaziz N, Ladeb H.

Apport de l'IRM dans la pathologie placentaire.

Société française de radiologie 2006, P17-19.

[45] Harriet O .Smith, Robert D, Edward J.

Ethnic differences at risk for gestational trophoblastic. Disease in New Mexico: A 25-year population-based study. Am J Obstet Gynécol 2003; 188/357-66.

[46] Mallotra N, Deeka D, Takka D.

Hydatiform mole with coexisting live foetus in dichorionic twin gestation.

European journal of obstetric and gynécologie and reprodiver biology

94(2001), 301-303.

[47] TsuyoshiTajima, Hioshi Honda, ToshiroK,Kengo Y.

Radiologically identified molar invasion into pelvic arteriovenous shunts.

Journal of clinical imaging 2000, 24, 227-230.

[48]-A.H Gerulath, MD, M Sc, FR CS C, Toronto (Ont).

Maladie trophoblastique gravidique N° 114, Mai 2002, P12-15.

[49]-Pr Veronique Triellet Lenoir-Lyon.

Maladies trophoblastiques gestationnelles : Diagnostique et prise en charge, Avril 2010, P26-29.

[50]-P. Abboud, A. Brohet, G. Mansour, J. Kraiem, L.G. Houaroureau, M. Lorenzato, P. Birembaut

Maladies trophoblastiques gestationnelles : étude rétrospective de 1997 à 2003, Masson, Paris, 2005 ; 34 :148-153.

[51]-N. Saadi, H. Nejjar, A. Anjar, A. Benanane, CH. Chraibi, M.T. Alaoui.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Aspects épidémiologiques et évolutifs à propos de 114 cas. Éd électronique Mars 2008. Médecine du Maghreb N°154.

[52]-Seni k, KonanBle R, Adjoussou S, Toure-Ecra, Koné M.

Aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs des maladies trophoblastiques gestationnelles au CHU de Yopougon, à propos de 50 cas. Médecine d'Afrique Noire, Éd électronique Décembre 2008, P660-664.

[53]- Ministère de la Santé ; Secrétariat Général.

Décision N° 01 /MS-SG du 06 Jan 2009 portant modalités d'acquisition et de mise à disposition des médicaments et consommables médicaux destinés à la chimiothérapie des cancers.

Critères de l'OMS pour la chimiothérapie

SYSTEME DE COTATION DE L'OMS				
	0	1	2	4
Age	≤39	>39		
Grossesse précédente	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Mois d'intervalle depuis la grossesse de référence	4	4-6	7-12	> 12
Prétraitement par hCG (UI /ml)	<10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Taille tumorale la plus grande incluant l'utérus		3-4cm	5 cm	
Site des métastases		rate, rein	tube digestif	cerveau, foie
Nombre de métastases identifiées		1-4	4-8	>8
Chimiothérapie antérieure manquée			médicament unique	Deux médicaments ou plus

Classification pronostique FIGO 2000

Score ^a	0	1	2	4
Age (ans)	< 40	≥40		
Grossesse précédente	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Intervalle ^c : Grossesse précédente-Début de chimiothérapie (mois)	< 4	4-6	7-12	≥ 13
HCG totale sérique (UI /L)	< 10 ³	10 ³ -<10 ⁴	10 ⁴ - < 10 ⁵	≥ 10 ⁵
Taille tumorale la grande incluant l'utérus		3- < 5cm	≥ 5cm	
Site des métastases	poumon	rate, rein	tube digestif	Cerveau, foie
Nombre de métastases identifiées ^d	0	1-4	5-8	>8
Chimiothérapie antérieure	Non		Echec de monochimiothérapie	Echec de polychimiothérapie
Score totale ^b : ≤6 =TTG à bas risque ; ≥7=TTG à haut risque				

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

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

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

^dCompter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur la tomodensitométrie.

Parité : Le nombre d'accouchements chez une femme.

Primipare : Une femme qui a accouché une fois.

Paucipare : 1 à 4 accouchements.

Multipare : 5 à 7accouchements.

Grande multipare : plus de 7 accouchements.

Gestité : Le nombre de grossesses contractés par la femme.

Primigeste : Une femme qui est à sa première grossesse.

Toxicité selon l'OMS

Code	0	1	2	3	4	5
DIGESTIF - Constipation - Naus. et Vomis - Diarrhée		< 3 jours Nausées 1 à 5 selles	> 3 jours <4 Vomis/j +déshydratation	Subocclusion Vomis.incontr. <1j Hémorragies	Occlusion Vomis. Incontr.> 1j Réanimation	
ALOPECIE	N	Minime	Etendue	Complète Reversible	Perte de tous les poils	
ALLERGIE	O	Erythème	Urticaire	Epidermolyse Maladie Sérique Bronchospasme	Choc anaphyl. Broncho-spasme aves réanimation	D
SNC - Post PL	R	Agitation Somnolence Céphalées	Aliment Permanent Céphalées+lit	Traitement Nécessaire Vomissement	TS. Coma, accès maniaque Arrêt PL	E
NEUROLOGIE PERIPHERIQUE	M	ROT diminués Paresthésies	ROT absents Paresthésies Sevères Constipation	ROT abolis. Déf. Douleurs Subocclusion	Paralysies Tr.végétatifs Occlusion	C
PEAU MUQUEUSES BOUCHE MUCITE	A	Erythèmes Muqueuses Sèches Irritation Erythème	Vesicules Ulcerations Minims Erythème Peut absorber des aliments Solides	Ulcerations Dysphagie Ne peut absorber que des aliments liquides	Nécroses Mucite diffuse Ne peut s'alimenter	E
FOIE	L	TGP,TGO, PA, BNC ou Bili 1,25 à 2,5 N	TGP, TGO, PA, BNC ou Bili 2,5 à 5 n	TGP,TGO, PA,BNC Bili 5, 1-10 N Pré-coma Hépatique	TGP,TGO, PA,BNC Bili >10 N coma regressif	S
COEUR		Anomalies ECG Mineures Pouls < 110	Arythmie Sinu. Pouls >110 Non traité	ES Infranodal Tr.vasculaire Péricardite	TV Collapsus Péricardite	
INFECTIONS - Fievre		Fièvre isolée Origine Inconnue >38°c	Foyer mineur 38-40°c	Foyer curable Sepsis ➤ 40°c	Foyer vital Sepsi 40°c+choc	
REIN - Diurèse - Créatinine		Diminution Transitoire 115-180	Diurétiques 181-354	Diurétiques Hautes doses 355-530	Dialyse 531-800	
HEMATOLOGIE - Hb (g/100) - GBx1000 - PNx1000 - PLx1000		9,5-10,9 3-4,5 1,5-1,9 75-99	8-9,4 2-2,9 1-1,4 50-74	6-7,9 1-1,9 0,5-0,9 25-49	4-5,9 0,5-0,9 0,1-0,4 Inf. 25	

Echelle d'activité de "l'Eaqrern Cooperative Oncology Group"

0	Absence de symptom
1	Sujet symptomatique, mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
2	Sujet alité moins de 50p. 100 de la journée
3	Sujet alité plus de 50p. 100 de la journée
4	Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens

QUESTIONNAIRE : TUMEURS TROPHOBLASTIQUES

Identité du malade

Q1 Age - - - ans

Q2 Poids

Q3 Taille

Q4 Surface corporelle - - - m²

Q5 Ethnie

Q6 Profession 1 : Fonctionnaire 2 : Ménagère
3 : Etudiante (élève) 4 : Commerçante
5 : Autres à préciser

Q7 Résidence 1 : Urbaine 2 : Rurale

Q8 Etat matrimonial 1 : Mariée 2 : Célibataire
3 : Divorcée 4 : Autres à préciser

Q9 Mode d'admission 1 : Référée 2 : Adressée
3 : Autres à préciser

Q10 Hospitalisation 1 : 1^{ère} 2 : 2^{ème}
3 : 3^{ème} 4 : Plus

Antécédents

Q11 Gestité 1 : Primigeste 2 : Paucigeste 2 à 4
3 : Multigeste 5 - 6 4 : Grande multigeste ≥7

Q12 Parité 1 : Primipare 2 : Paucipare 2 - 4
3 : Multipare 5 - 6 4 : Grande multipare ≥7

Q13 Avortement 1 : Provoqué
2 : Spontané

Q14 Notion de contraception
1 : Oui 2 : Non

Q15 ATCD médicaux
1 : HTA 3 : Asthme
2 : Diabète 4 : Autres à préciser

Traitement

Q16 Aspiration 1 : Oui 2 : Non
Q17 Curetage 1 : Oui 2 : Non
Q18 Hystérectomie 1 : Oui 2 : Non
Q19 Transfusion 1 : Oui 2 : Non

Etude clinique

Q20 Circonstances de découverte

1 : Avortement molaire
2 : Diagnostic échographique
3 : Signes sympathiques exagérés
4 : Métrorragie
5 : Autres à préciser

Q21 Mode de début

1 : Progressif 2 : brutal

Q22 Notion d'hémorragie

1 : Oui 2 : Non

Q23 Caractère de l'hémorragie

1 : Minime 2 : Moyenne
3 : Abondante

Q24 Etat général

OMS 1 : 0 2 : 1
3 : 2 4 : 3
5 : 4

Q25 Pâleur 1 : Oui 2 : Non

Q26HTA 1 : Oui 2 : Non

Q27OMI 1 : Oui 2 : Non

Q28 Douleur 1 : Oui 2 : Non

Examens complémentaires

Bilan d'orientation

Q29 Donnée de l'échographie

1 : Image typique 2 : débris molaire
3 : kystes ovariens 4 : autres à préciser

Q30 β HCG

1 : Normal 2 : Elevée 3 : Très élevée

Q31 Hb

1 : < 7 2 : 7 – 10 3 : > 10

Q32LDH 1 : Normale 2 : Elevée

Q33Transaminases 1 : Normales 2 : Elevées

Q34 Créatinémie 1 : Normale 2 : Elevée

Bilan radiologique

Q35 Métastases

1 : Oui 2 : Non
Siège 3 : Nbres

Q36 Echo-cœur

Fraction d'éjection ventriculaire

1 : < 60 2 : > 60

Q37 Protocole utilisé

1 : BEP

2 : DMC

3 : EP

4 : MTX

5 : Autres à préciser

Q38 Surveillance par mois (Réponse au traitement)

	1	3	6	12
OMS				
β HCG				
Rx Thorax				
Echo				

Q39 Devenir à 1an

1 : vivante

2 : Décédée

- 1mois
- 3mois
- 6mois
- 1an

3 : Perdue de vue

SERMENT D' HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême 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 n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise 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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !