

REGISTRE BELGE ET CENTRES DE RÉFÉRENCE POUR LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

S. DELCOMINETTE (1), M. TIMMERMANS (2), K. DELBECQUE (3), P. DELVENNE (4), E. MARBAIX (5), J.C. NOEL (6), P. MOERMAN (7), F. GOLFIER (8), F. KRIDELKA (9), M. NISOLLE (10), I. VERGOTE (11), F. GOFFIN (12)

RÉSUMÉ : Les maladies trophoblastiques gestationnelles constituent une variété de pathologies placentaires comprenant des anomalies de la fécondation (môles hydatiformes) et des lésions cancéreuses (choriocarcinome, tumeur du site d'implantation placentaire et tumeur trophoblastique épithélioïde). Leur diagnostic, prise en charge et traitement sont malaisés du fait de leur faible incidence et de leur hétérogénéité. A l'instar d'autres pays européens, un registre national belge et deux centres de référence, l'un francophone, l'autre néerlandophone, ont été créés afin d'apporter un soutien aux médecins et aux patientes et d'harmoniser les prises en charge personnalisées. Tout cas de maladie trophoblastique fait l'objet d'une relecture anatomopathologique systématique par un panel d'experts. Le centre de référence dresse une courbe d'évolution des taux d'hCG. En cas de néoplasie trophoblastique gestationnelle, un bilan d'extension est réalisé et permet d'établir un stade et un score FIGO dont dépend le choix du traitement. L'approche multidisciplinaire, en partenariat étroit avec le médecin référent, constitue le fondement de l'expertise des centres de référence. Un site internet (www.mole-chorio-bgog.eu) héberge les informations utiles aux médecins et aux patientes, ainsi qu'un forum d'échange.

MOTS-CLÉS : *Maladie trophoblastique gestationnelle - Môle - Choriocarcinome - Registre*

BELGIAN REGISTER AND REFERENCE CENTERS FOR GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASES

SUMMARY : Gestational trophoblastic diseases include placental pathologies comprising fertilization abnormalities (hydatidiform moles) and malignant lesions (choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor). Due to their low incidence and heterogeneity, their diagnosis, management and treatment are not always optimal. Following the example of other European countries, a national registration system with two reference centers has been set up to guide physicians and patients and to propose individualized management. The centers offer their expertise through a systematic centralised pathology review by a panel of experts. HCG values are plotted in regression curves. In case of gestational trophoblastic neoplasia, an imaging work-up is proposed, from which the FIGO score and stage are derived and will guide the choice of treatment. Belgian centers offer a multidisciplinary approach, in partnership with the referent physician. More information for practitioners and patients is available on a web site: www.mole-chorio-bgog.eu, which also harbours a forum of discussion.

KEYWORDS : *Gestational trophoblastic disease - Molar pregnancy - Choriocarcinoma - Register*

INTRODUCTION

Les Maladies Trophoblastiques Gestationnelles (MTG) constituent une variété d'anomalies placentaires comprenant des anomalies de la fécondation (môle hydatiforme partielle et complète, môle invasive) et des néoplasies

malignes (choriocarcinome, tumeur du site d'implantation placentaire, tumeur trophoblastique épithélioïde) (1).

En Europe, l'incidence des môles complètes et partielles est estimée à, respectivement, 1 et 3 pour mille grossesses. L'évolution vers une néoplasie maligne s'observe dans 10 à 15 % des cas de môle complète et moins de 1 % des môles partielles (2, 3).

Ces pathologies rares posent des difficultés aux étapes-clés du diagnostic, de la mise au point et du traitement.

Les bénéfices d'une centralisation de la prise en charge des MTG ont été clairement établis dans les pays ayant développé des centres de référence (Royaume Uni, France, Pays-Bas, Suisse, Etats Unis), en termes d'aide au diagnostic, à la prise en charge et au traitement des patientes (4, 5).

En 2012, sous l'égide du BGOG (Belgian Gynaecological Oncology Group), un registre belge et deux centres de référence pour les maladies trophoblastiques ont vu le jour, avec le soutien du GGOLFB (Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Fran-

(1) Chef de Clinique adjoint, (2) Data Manager, (10) Chef de Service et de Département, (12) Chef de Clinique, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège.

(3) Chef de clinique, (4) Chef de Service, Service d'Anatomopathologie, CHU de Liège.

(5) Chef de Clinique, Service d'Anatomopathologie, Université Catholique de Louvain, Clinique universitaire Saint-Luc, Bruxelles.

(6) Chef de Clinique, Service d'Anatomopathologie, Université Libre de Bruxelles, Hôpital Erasme, Bruxelles.

(7) Chef de Clinique, Service d'Anatomopathologie, Katholieke Universiteit Leuven, Gasthuisberg, Leuven.

(8) Chef de Service, Service de Chirurgie Gynécologique et Oncologique-Obstétrique, Université de Lyon Sud, CHU Lyon, France.

(9) Chef de Service, Service de Gynécologie-Obstétrique, Site NDB, CHU de Liège.

(11) Chef de Département, Service de Gynécologie-Obstétrique, Katholieke Universiteit Leuven, Gasthuisberg, Leuven.

çaise de Belgique), du VVOG (Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie), et de l'EOTTD (European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Diseases).

Le registre et les centres s'adressent tant aux gynécologues, qu'aux pathologistes, oncologues médicaux, médecins traitants, mais également aux patientes qui souhaitent des informations en relation avec les MTG. Un site internet hébergeant des informations destinées aux médecins et aux patientes ainsi qu'un forum de discussion (www.mole-chorio-bgog.eu) ont été mis en place. Deux points d'enregistrement centraux ont été créés, l'un francophone, l'autre néerlandophone, situés respectivement dans le Département universitaire de Gynécologie-Obstétrique de l'Université de Liège, et dans le Département universitaire de Gynécologie-Obstétrique de la Katholieke Universiteit Leuven.

LES DIFFÉRENTES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

La classification des MTG a été revue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2003 (1). Elle distingue les Mômes Hydatiformes (MH), les Néoplasies Trophoblastiques Gestationnelles (NTG) et les lésions trophoblastiques bénignes non molaïres (Tableau I).

Certaines de ces différentes entités anatomopathologiques sont caractérisées par une hypersécrétion de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) liée à un trophoblaste prolifératif (6).

Les aspects cliniques, morphologiques, cytogénétiques et biologiques caractérisent chacune de ces maladies. Il est essentiel de poser d'em-

blée un diagnostic précis et de proposer un suivi adéquat et une prise en charge adaptée, compte tenu des conséquences potentiellement sévères d'une incertitude dans ces étapes-clés pour une patiente confrontée à une «double peine» : celle d'une grossesse non évolutive et celle d'un diagnostic possible de néoplasie.

RATIONNEL JUSTIFIANT UN REGISTRE ET DEUX CENTRES DE RÉFÉRENCE POUR LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES EN BELGIQUE

Le registre belge et les centres de référence pour les maladies trophoblastiques proposent aux médecins une aide à la gestion des MTG permettant une harmonisation de leur prise en charge.

Ils souhaitent également informer les patientes, au moyen du site web (www.mole-chorio-bgog.eu) et de brochures éducatives.

Une équipe pluridisciplinaire permet de conseiller au mieux le médecin référant, de l'aider dans le suivi et de suggérer une prise en charge individualisée basée sur les données les plus récentes.

Les difficultés les plus fréquemment rencontrées à chaque étape-clé ainsi que les lignes directrices proposées par le centre sont détaillées ci-dessous.

1. RELECTURE SYSTÉMATIQUE PAR UN PANEL D'EXPERTS EN ANATOMOPATHOLOGIE

Les môles hydatiformes complètes et partielles se manifestent, le plus souvent, par un arrêt de développement de la grossesse ou un avortement spontané incomplet. Bien que souvent suggéré par l'échographie gynécologique, le diagnostic de certitude de MTG ne peut être posé que par l'analyse histologique d'un produit d'évacuation utérin.

Préalablement à l'enregistrement d'un cas de MTG, une relecture centralisée des lames histologiques est systématiquement réalisée par un panel d'experts en anatomopathologie. Cette relecture est essentielle et justifiée par les difficultés d'interprétations histologiques responsables des fréquentes erreurs diagnostiques.

Les publications résumées ci-dessous documentent ces difficultés diagnostiques.

Entre 1986 et 1990, 953 cas de MTG ont été enregistrés au Charing Cross Hospital de Londres. Lorsqu'un diagnostic de môle partielle était supposé, la confirmation après relec-

TABLEAU I. CLASSIFICATION DES MTG SELON L'OMS, (ADAPTÉ DE 1)

Classification des MTG selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	
Mômes hydatiformes	- Complète (diploïde) - Partielle (triploïde) - Invasive
Néoplasies trophoblastiques gestationnelles	- Choriocarcinome - Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire - Tumeur trophoblastique épithélioïde
Lésions trophoblastiques bénignes non molaïres	- Nodule du site d'implantation placentaire - Site d'implantation hyperplasique ou exagéré

ture par un anatomopathologiste de référence n'était obtenue que dans 50 % des cas, et 25 % des cas étaient corrigés en môle complète. Une politique de relecture systématique de tous les cas de môle partielle a permis de faire baisser de 16 à 10 % le nombre de fausses couches prises à tort pour des môles entre 1986 et 1994 (7).

Le même auteur a montré qu'en relisant les coupes histologiques de 436 môles partielles, 23,2 % d'entre elles ne correspondaient pas à une pathologie molaire et ne nécessitaient donc ni traitement, ni suivi ultérieur (8).

Plus récemment, le centre de référence français de Lyon a confirmé ces observations et a rapporté que 28 % des môles partielles étaient corrigées en môles complètes après relecture et que 7 % des cas s'avéraient être des avortements hydropiques spontanés ne nécessitant aucun suivi particulier. Sept pourcents des choriocarcinomes initialement diagnostiqués ont été revus en tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire ou tumeur trophoblastique épithélioïde impliquant une hystérectomie plutôt qu'une chimiothérapie. À l'inverse, une tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire a été révisée en choriocarcinome ne nécessitant pas d'hystérectomie de prime abord (9).

Au vu de ces difficultés diagnostiques initiales, le centre de référence organise une relecture systématique de l'anatomopathologie. Cette relecture permet d'éviter des diagnostics erronés responsables d'un suivi inutile et d'un stress non négligeable pour les patientes en cas de faux positif et, à l'inverse, d'un retard de la prise en charge adaptée en cas de faux négatif.

Afin d'apporter un maximum de garanties dans cette étape-clé, les anatomopathologistes des Universités francophones (Liège, Louvain et Bruxelles) et celle de Leuven se sont organisés en un «panel d'experts». Le processus de relecture consiste en un partage d'images représentatives permettant une relecture indépendante par chacun des anatomopathologistes.

2. LIMITER LE RECOURS AUX GESTES INVASIFS ET CHIRURGICAUX

La réalisation d'une évacuation utérine par aspiration sous contrôle échographique représente le traitement de base des MTG. Ce geste simple n'est pas anodin. Il peut se compliquer de surinfection utérine ou pelvienne, de perforation ou de synéchie utérine grevant les

chances de fertilité (10). Les évacuations utérines itératives doivent donc être limitées. Une deuxième aspiration peut éventuellement être réalisée en cas de rétention utérine documentée par échographie vaginale.

Le recours à l'hystérectomie dans la prise en charge initiale d'une MTG, doit être une exception. Elle ne s'envisage que si les conditions suivantes sont rencontrées : absence de désir de fertilité et âge > 40 ans. Cependant, ce geste ne prévient pas l'apparition de métastases et ne dispense donc pas du suivi du dosage d'hCG (3, 6, 11).

3. AMÉLIORER LA SURVEILLANCE POST-MOLAIRE

La surveillance post-molaire est basée sur un marqueur sérique hautement spécifique, celui de l'hCG total. Les contrôles sont réalisés de manière hebdomadaire jusqu'à négativation confirmée, puis mensuellement pendant une période de 6 mois.

Environ 10 à 15 % des cas de môle complète et < 1 % des môles partielles évoluent vers une néoplasie trophoblastique gestationnelle (3). Ceci justifie une surveillance systématique et régulière de toutes les môles.

Les recommandations de suivi optimal, *a priori* simples, ne sont pourtant pas respectées dans plus d'un tiers des cas. Environ 5 % de ces patientes ne réalisent pas de prise de sang jusqu'à la négativation de l'hCG, et plus de 30 % ne terminent pas leur période de suivi post négativation, soit parce qu'elles sont perdues de vue, soit parce qu'elles entament une nouvelle grossesse avant la fin de la période de surveillance (12, 13). Un des rôles du centre est de faciliter ce suivi en contactant le médecin et/ou la patiente afin de rappeler l'importance de ce suivi régulier. La courbe semi-logarithmique d'évolution du taux d'hCG est ensuite envoyée régulièrement au médecin référent (Fig. 1).

L'évolution anormale des taux d'hCG doit être reconnue au plus tôt, car le retard au diagnostic d'une tumeur trophoblastique grève le pronostic vital (14).

Il est nécessaire de prescrire une contraception efficace à toutes ces patientes afin de prévenir une nouvelle grossesse qui risquerait d'interférer avec le suivi des taux d'hCG. Le stérilet ne doit pas être inséré avant la négativation de l'hCG par risque de perforation utérine, saignement et infection si un résidu tumoral est présent (3, 6, 11).

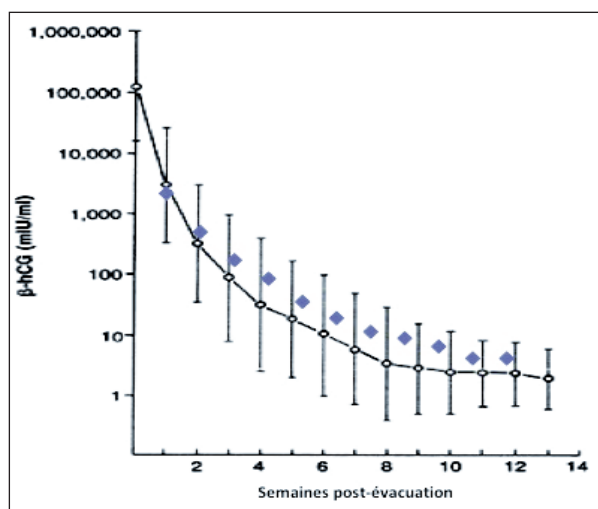


Figure 1. Exemple de courbe de régression des taux d'hCG (échelle logarithmique) dans le suivi hebdomadaire post-évacuation d'une môle complète invasive. Les points bleus représentent les valeurs réelles de la patiente. Ces valeurs sont comparées à la courbe de régression standard établie par Schlaerth et coll. (19).

4. COORDONNER LE BILAN D'EXTENSION EN CAS DE NÉOPLASIE TROPHOBLASTIQUE

Deux circonstances distinctes permettent de poser un diagnostic de néoplasie trophoblastique :

- en présence d'une analyse histologique décrivant un choriocarcinome, une tumeur du site d'implantation placentaire ou une tumeur trophoblastique épithélioïde;
- par l'évolution anormale du taux d'hCG après évacuation d'une grossesse molaire. Dans ce cas, l'histologie n'est pas requise.

Les critères d'évolution anormale de l'hCG sont les suivants (15);

- une ascension de 10 % ou plus des taux d'hCG sur 3 dosages consécutifs hebdomadaires (intervalle de 2 semaines);
- une stagnation des taux d'hCG sur au moins 4 dosages consécutifs hebdomadaires (intervalle de 3 semaines), une stagnation étant définie comme une variation de moins de 10 % du taux d'hCG;
- une persistance des taux d'hCG mesurables 24 semaines après l'évacuation de la môle.

En cas de néoplasie trophoblastique, un bilan d'extension est réalisé. La coordination de celui-ci permet de réduire le nombre d'exams d'imagerie. Il comprend une échographie pelvienne avec doppler couleur, une IRM pelvienne, un CT-scan thoraco-abdominal, une radiologie thoracique en cas de nodule pulmonaire, ainsi qu'une IRM cérébrale (16). Un stade anatomique et un score FIGO sont établis et communiqués au médecin de la patiente (Tableaux II, III).

TABLEAU II. STADE FIGO (ADAPTÉ DE REF. 15)

Stade anatomique FIGO 2000

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

5. APPORTER L'AIDE D'UNE ÉQUIPE EXPÉRIMENTÉE PLURIDISCIPLINAIRE POUR LE CHOIX DES TRAITEMENTS

D'après le centre de référence français de Lyon, 34 % des patientes ont été inadéquatement traitées car les critères de diagnostic de néoplasie trophoblastique n'étaient pas rencontrés :

- 8,7 % des patientes présentant une maladie à bas risque ont été sur-traitées et ont reçu une polychimiothérapie ayant entraîné, chez certaines, des effets secondaires importants;
- 10 % des patientes présentant une maladie à haut risque ont été sous-traitées par monochimiothérapie, ce qui a retardé la mise en place d'un traitement adéquat (17).

Lorsque le diagnostic de néoplasie trophoblastique est posé, l'équipe pluridisciplinaire opte, après concertation des différents experts et en fonction du stade et du score FIGO établis lors du bilan, soit pour une monochimiothérapie en cas de néoplasie à bas risque, soit pour une polychimiothérapie en cas de néoplasie à haut risque (15).

L'intervention du centre vise à éviter des traitements inadéquats ou prématurés qui peuvent être dommageables pour la patiente.

6. AIDER AU SUIVI DES NÉOPLASIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES APRÈS TRAITEMENT

En cas de néoplasie trophoblastique, un dosage d'hCG est réalisé de manière hebdomadaire pendant la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes, ensuite, tous les 15 jours pendant 8 semaines. Un dosage mensuel est effectué jusqu'à 12 mois en cas de néoplasie à bas risque (score < 7) et jusqu'à 18 mois en cas de néoplasie à haut risque (score ≥ 7). Un bilan radiologique est réalisé deux semaines après la normalisation des taux d'hCG pendant la chimiothérapie (16).

TABLEAU III. SCORE FIGO (ADAPTÉ DE REF. 15)

Score FIGO 2000 (≤ 6 : Faible risque ; ≥ 7 : Haut risque)				
Score (a, b)	0	1	2	4
Age (années)	< 40	≥ 40		
Grossesse précédente	Môle	Avortement	Accouchement	
Intervalle (c)	< 4	4-6	7-<13	≥ 13
hCG plasmatiques (UI/l)	< 10^3	10^3 à $<10^4$	10^4 à $<10^5$	$\geq 10^5$
Nombre de métastases identifiées (d)	0	1-4	5-8	> 8
Sites métastatiques	Poumon	Rate, Rein	Tube digestif	Cerveau, Foie
Taille tumorale maximale (dont utérine)		3 à <5 cm	≥ 5 cm	
Echec d'une chimiothérapie préalable			Monochimiothérapie	Polychimiothérapie

a Les tumeurs du site de placentation sont exclues de ce score.
b Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique.
c L'intervalle est le temps (en mois) séparant la date de l'avortement (molaire ou non) ou de l'accouchement (normal ou non) précédent et la date de début de la chimiothérapie.
d Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radio pulmonaire et non sur le CT-scan.

7. MIEUX CONNAÎTRE CES MALADIES POUR MIEUX LES PRENDRE EN CHARGE

Au vu de la rareté de ces pathologies, la centralisation des cas et la récolte des données via le registre, permettront d'établir une recherche épidémiologique au niveau belge. Par la mise en commun de ces informations avec les différents centres internationaux, il sera possible d'optimiser les lignes de conduite pour la prise en charge et le traitement des patientes.

COMMENT ENREGISTRER UNE PATIENTE ?

La procédure à suivre pour enregistrer une patiente présentant une MTG est résumée dans la figure 2. Les différentes étapes sont :

- contact d'un médecin ou d'un data manager du registre belge et des centres de référence des maladies trophoblastiques;
- transmission des informations médicales concernant la patiente;
- réalisation d'une relecture de la pathologie par le panel d'experts;
- transmission d'une courbe semi-logarithmique des taux d'hCG;
- enregistrement anonyme après obtention d'un consentement éclairé, disponible sur le site www.mole-chorio-bgog.eu, signé par la patiente, respectant les pratiques cliniques réglementaires (GCP ou Good Clinical Practice).

En cas d'évolution anormale des taux d'hCG, le centre prendra immédiatement contact avec

le médecin référent afin de décider d'une prise en charge concertée.

QUEL DEVENIR OBSTÉTRICAL ?

L'avenir obstétrical d'une patiente ayant présenté une môle hydatiforme ou une néoplasie trophoblastique n'est pas compromis. Pour éviter toute confusion entre une élévation de l'hCG signant une évolution post-molaire défavorable et une nouvelle grossesse, il est conseillé d'utiliser une contraception efficace et d'attendre la fin du suivi des taux d'hCG avant d'envisager une nouvelle grossesse.

La prévalence des anomalies congénitales est superposable à celle retrouvée dans la population générale. Lors de la prochaine grossesse, il est préconisé de réaliser une échographie précoce lors du premier trimestre, ainsi qu'un dosage de l'hCG à 6 semaines du post-partum pour exclure une néoplasie masquée (18).

DONNÉES PRÉLIMINAIRES

Depuis l'ouverture officielle du registre belge et des centres en juillet 2012, 96 patientes ont été enregistrées. Les cas proviennent de toute la Belgique et représentent toutes les pathologies (28 môles partielles, 44 môles complètes, 2 môles invasives, 16 néoplasies trophoblastiques post-molaires, 8 choriocarcinomes, 3 tumeurs trophoblastiques du site d'implantation placentaire et 1 tumeur trophoblastique épithélioïde).

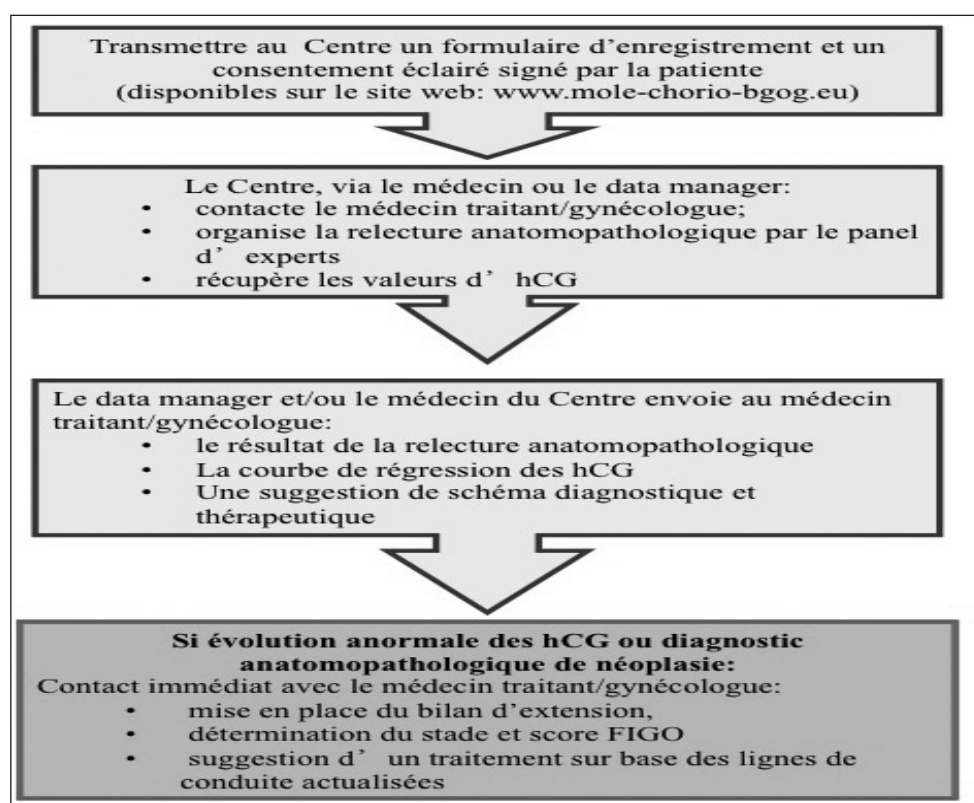


Figure 2. Mode de fonctionnement du Centre.

L'intervention des centres et la relecture systématique de l'anatomopathologie ont permis de corriger le diagnostic initial dans 24 % des cas, permettant à ces patientes d'être adéquatement suivies et traitées au plus vite. Nous avons également observé un taux élevé (16,7 %) d'évolution de môle vers une NTG, pouvant s'expliquer par un biais d'enregistrement dû à la récente activité des centres. En effet, les centres sont plus volontiers sollicités en cas de présentation inhabituelle ou d'évolution péjorative.

CONCLUSION

Les MTG correspondent à un ensemble de lésions placentaires, cancéreuses ou non, caractérisées par une hypersécrétion de l'hCG liée à un trophoblaste villositaire excessif. Du fait de leur faible incidence et de leur hétérogénéité, la prise en charge de ces pathologies placentaires reste un exercice difficile. Un diagnostic de NTG peut être apporté par analyse anatomopathologique (choriocarcinome), mais est le plus souvent posé sur base de l'évolution anormale de l'hCG après évacuation d'une môle hydatiforme. Le stade anatomique et le score FIGO permettent de déterminer le traitement le

mieux adapté. Les NTG sont des tumeurs rares, d'excellent pronostic, pourvu qu'un traitement approprié soit rapidement réalisé en première intention.

Les centres belges des MTG offrent un soutien multidisciplinaire à la prise en charge, en partenariat avec le médecin référant, permettant aux patientes confrontées à une maladie trophoblastique de bénéficier d'une prise en charge globale optimale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Genest DR, Berkowitz RS, Fisher RA, et al.— Gestational trophoblastic disease. In Tavassoli FA, Devilee P (Ed.), WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, 2003, 250-254.
2. Savage P, Williams J, Wong SL, et al.— The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000-2009. *J Reprod Med*, 2010, **55**, 341-344.
3. Lurain JR.— Gestational trophoblastic disease: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, **203**, 531-539.
4. Golfier F, Raudrant D, Frappart L.— First epidemiological data from The French Trophoblastic Disease Reference Centre. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, **196**, 1-5.

5. Dantas PR, Maesta I, Cortes-Charry R, et al.— Influence of hydatiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes : a cohort study. *J Reprod Med*, 2012, **57**, 305-309.
6. Philippe E, Dreyfus M.— Maladies trophoblastiques gestationnelles. In *Encycl Méd Chir Obstétrique*, Elsevier, Paris, 1998, 5-070-C-10, 12.
7. Paradinas FJ.— The diagnosis and prognosis of molar pregnancy : the experience of the National referral centre in London. *Int J Gynaecol Obstet*, 1998, **60**, S57-64.
8. Paradinas FJ, Browne P, Fisher RA, et al.— A clinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions. *Histopathology*, 1996, **28**, 101-110.
9. Golfier F, Clerc J, Hajri T, et al.— Contribution of referent pathologists to the quality of trophoblastic diseases diagnosis. *Hum Reprod*, 2011, **26**, 2651-2657.
10. Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I, et al.— Incidence of postabortion intra-uterine adhesion evaluated by hysteroscopy : a prospective study. *Human Reprod*, 1993, **8**, 442-444.
11. Berkowitz RS, Goldstein DP.— Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol*, 2009, **112**, 654-662.
12. Feltmate CM, Nartofi J, Fulop V, et al.— Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy : a time for reevaluation. *Obstet Gynecol*, 2003, **101**, 732-736.
13. Bartofi J, Vegh G, Szepesi J, et al.— How long should patients be followed after molar pregnancy? Analysis of serum hCG follow-up data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, **112**, 95-97.
14. Golfier F, Frappart L, Schott AM, et al.— A plea for the creation of trophoblastic disease reference centers in France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2000, **29**, 538-547.
15. FIGO Oncology Committee.— FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002, **77**, 285-287.
16. Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques.— Centre Hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre Bénite. <http://www.mole-chorio.com>
17. Golfier F, Labrousse C, Frappart L, et al.— Evaluation de la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles enregistrées au Centre de référence des maladies trophoblastiques de Lyon de 1999 à 2005. *Gynecol Obstet Fertil*, 2007, **32**, 205-215.
18. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS.— Management of gestational trophoblastic neoplasia. *Semin Oncol*, 2009, **36**, 181-189.
19. Schlaerth JB, Morrow CP, Kletzky OA, et al.— Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following molar pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1981, **58**, 478-482.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr F. Goffin, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.
Email : fgoffin@chu.ulg.ac.be