

UNIVERSITE FERHAT ABBES
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE



Les maladies trophoblastiques gestationnelles

5^{ème} année médecine

Pr. OUHIDA

Les maladies trophoblastiques gestationnelles

Sommaire

I- Introduction

II- Rappel

III- Classification des maladies trophoblastiques gestationnelles

IV- Maladies trophoblastiques gestationnelles avec villosités placentaires

A- Môle hydatiforme complète

B- Môle hydatiforme partielle

C- Môle invasive

V- Maladies trophoblastiques gestationnelles sans villosités placentaires

A – Choricarcinome

B- Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (PSTT)

Les maladies trophoblastiques gestationnelles

I- Introduction :

- Les maladies trophoblastiques gestationnelles sont rares.
- Leur fréquence est estimée à 1/1000 à 2000 grossesses par an.
- La maladie la plus fréquente est la môle complète.
- Compte tenu de leur rareté, ces maladies peuvent poser des problèmes de diagnostic histopathologique et de prise en charge thérapeutique.

II- Rappels :

- Le placenta se présente comme un disque arrondi ou ovalaire de 1- à 20 cm de diamètre
 - La face fœtale est lisse tapissée par l'amnios au-dessous duquel, on observe l'arborisation des vaisseaux allanto-choriaux.
 - Sur la face maternelle, les cotylédons maternels, séparés par des sillons plus ou moins profonds.
 - Les tranches de section du placenta ont une épaisseur de 2-3 cm.
 - Il est de consistance ferme et teinte homogène, plus ou moins congestif.
 - Le cordon ombilical s'insère au centre de la face fœtale. Il comporte deux artères et une veine.
 - L'unité fonctionnelle du placenta est la villosité choriale ou placentaire. Elle faite d'un axe conjonctif comportant des vaisseaux sanguins et tapissées par du trophoblaste.
- Le trophoblaste est constitué d'une couche interne de cellules trophoblastiques et une couche externe de cellules syncytiotrophoblastique (**fig1**).

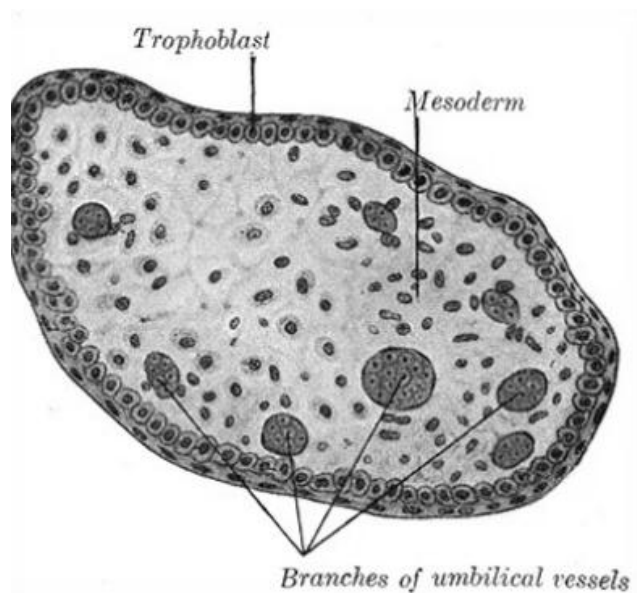


Fig1 : structure histologique d'une villosité placentaire

III- Classification des maladies trophoblastiques gestationnelles:

Les maladies trophoblastiques gestationnelles peuvent être subdivisées en deux grandes catégories :

- Les lésions avec villosités placentaires :
 - ✓ Môle hydatiforme complète
 - ✓ Môle hydatiforme partielle
 - ✓ Môle invasive
- Les lésions sans villosité placentaire qui regroupent plusieurs entités dérivant du trophoblaste intermédiaire : les tumeurs trophoblastiques
 - ✓ Choriocarcinome
 - ✓ tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (PSTT: *placental site trophoblastic tumor*)
 - ✓ tumeur trophoblastique épithélioïde [TTE])

IV- Maladies trophoblastiques avec villosités placentaires :

Trois types de lésions sont individualisés dans ce sous-groupe de maladies gestationnelles trophoblastiques :

A- La môle hydatiforme complète :

La mole hydatiforme est considérée comme une tumeur à potentiel malin.

1- Fréquence : 1/1000-2000 grossesse en Europe et aux états unis.

2- Pathogénie : C'est le résultat de la fécondation d'un ovocyte vide ayant perdu son noyau (perte du lot chromosomique maternel) par deux spermatozoïdes (dispermie) ou par endoréplication du spermatozoïde fécondateur (diandrie).

3- Facteurs favorisants:

- ✓ Age de la femme : femme très jeune et femmes en période périménopausique avec un pic à 45 ans.
- ✓ Conditions socioéconomiques défavorables.
- ✓ Antécédents de grossesse molaire : risque multiplié par 10 à 20 par rapport à la population générale.
- ✓ Antécédents d'avortement spontané: risque multiplié par 2 à 3.

4- Clinique :

- ✓ Ménorragies : au cours du premier trimestre de la grossesse
- ✓ Utérus plus volumineux que ne le voudrait l'âge de la grossesse
- ✓ Gros ovaires kystiques
- ✓ Hyperthyroïdie
- ✓ Syndrome toxémique gravidique précoce
- ✓ Taux de BhCG élevé (10 à 200 fois la normale)

5- Echographie : Elle permet un diagnostic précoce. La cavité utérine est occupée par des images en flocons de neige (image typique entre 9 et 12 semaines). L'embryon est en règle absent

6- Anatomie pathologique :

6-1 Macroscopie : Le placenta se présente sous forme d'une masse hémorragique constituée de multiples vésicules à paroi translucide remplies de liquide atteignant 1 à 2 cm de diamètre, associées en grappes de raisin. Il s'associe des caillots et de plages tissulaires nécrosées. Il n'y a pas de structure ovulaire ou de structures embryonnaires.

6-2 Microscopie :

✓ La môle hydatiforme est constituée d'une seule population de villosités de grande taille kystiques, hydropiques, avasculaires sans petite villosités à axe fibreux.

✓ Les villosités sont de forme irrégulière, mais sans l'aspect festonné avec profondes invaginations des môles hydatiformes partielles. Elles comportent des prolongements polypoïdes en doigt de gant ou des aspects de bourgeonnement témoignant du caractère anormal et proliférant du mésenchyme.

✓ Le stroma est œdémateux avec formation de citernes et images de caryorrhexie. La vascularisation est limitée à de simples fentes dépourvues d'hématies nucléées.

✓ Le revêtement trophoblastique présente des signes de prolifération focale, multifocale ou circonférentielle, touchant à la fois le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste, avec atypies, parfois mitoses et vacuolisation cytoplasmique. Les éléments syncytiotrophoblastiques sont verticalisés, allongés et tassés les uns contre les autres. Des amas de trophoblaste détachés sont également observés, avec atypies cytonucléaires sévères et parfois des mitoses

✓ L'appréciation du degré de l'hyperplasie et de l'index mitotique a permis une classification en grades dont la valeur pronostique est controversée et elle n'est plus utilisée à l'heure actuelle.

7- Diagnostic différentiel :

✓ Certaines môles hydatiformes partielles peuvent comporter une prolifération trophoblastique marquée, des images de caryorrhexie, une absence d'hématie nucléée, et en imposer pour une MHC. La présence de petites villosités fibreuses, de capillaires anguleux et anastomotiques permettent de différencier ces deux entités.

✓ Dans les grossesses ectopiques, en particulier tubaires le trophoblaste est souvent exubérant car les villosités crampons ont du mal à s'implanter dans un tissu autre que la caduque.

8- Evolution :

L'évolution est souvent bénigne, l'utérus régresse lentement.

Les complications sont assez fréquentes (hémorragies+++, toxémie, embolie pulmonaire trophoblastique).

De nouvelles grossesses normales peuvent s'observer

La récurrence: n'est pas exceptionnelle.

B- La mole hydatiforme partielle :

1- Pathogénie : Elle correspond à un produit de conception triploïde avec un lot chromosomique supplémentaire d'origine paternelle secondaire le plus souvent à une fécondation d'un ovocyte par deux spermatozoïdes (dispermie) ou à la duplication d'un spermatozoïde après fécondation (forme diantérique).

2- Facteurs de risque :

- ✓ Conditions socioéconomiques défavorables
- ✓ Age de la femme : identique à la môle hydatiforme complète.

3- Clinique :

- ✓ Simples métrorragies
- ✓ Avortement spontané.
- ✓ Le taux d'HCG peut être très élevé

4- Echographie : masse placentaire multilacunaire en « tempête de neige ». Un embryon, souvent malformé, peut être retrouvé

5- Anatomie pathologique :

5-1 Macroscopie : Le matériel de curetage peut être abondant et vésiculaire, ou le plus souvent d'aspect macroscopique normal.

5-2 Microscopie :

✓ La môle partielle montre des villosités de grande taille, d'aspect festonné, avec des invaginations dites en « fjords norvégiens ». Ces invaginations sont responsables de la formation de kystes trophoblastiques parfois volumineux et nombreux, qui sont en fait des pseudokystes d'inclusion dans le stroma villositaire.

✓ Le stroma est œdémateux avec présence de citernes. La vascularisation est généralement présente et renferme des hématies nucléées, parfois en cours de lyse, témoignant de la présence d'un embryon. Des fragments de tissu fœtaux ou de membranes amniotiques peuvent également se voir.

✓ Les capillaires villositaires ont parfois un aspect typique anguleux et anastomotique « en puzzle » ou « labyrinthe ».

✓ Le revêtement trophoblastique présente des signes de prolifération de degré variable, limité à une simple verticalisation du syncytiotrophoblaste dans certains cas.

✓ Cette population de villosités molaires est associée à un contingent de petites villosités fibreuses d'aspect normal.

C- La mole invasive :

C'est une complication de la môle hydatiforme et plus rarement de la môle partielle.

1- Clinique : métrorragies persistante au décours de l'évacuation d'une mole et augmentation des bétahCG.

2- Echographie : met en évidence des zones hyperéchogènes dans le myomètre

3- Anatomie pathologique:

Le diagnostic est posé sur pièce d'hystérectomie, le myomètre est dissocié par des villosités molaires qui peuvent être de siège intravasculaire. Le trophoblaste est hyperplasique.

Cet envahissement ne suscite pas de stroma-réaction tumorale, mais il s'associe d'abondantes plages de nécrose et d'hémorragie. Des embolies sont souvent observés.

4- Evolution : Une extension aux organes adjacents est possible, ainsi que des métastases à distance en particulier pulmonaire.

5- Pronostic: Favorable dans la majorité des cas.

6- Diagnostic différentiel :

✓ Choriocarcinome : Parfois, le trophoblaste est très largement majoritaire, sous forme d'amas infiltrants de cytotrophoblaste et de syncytiotrophoblaste atypiques. Dans ces cas, la recherche de villosités sur des coupes sériées ou des prélèvements multiples est importante, afin de ne pas porter à tort le diagnostic de choriocarcinome.

D- Traitement de la maladie molaire :

- ✓ Evacuation chirurgicale de la grossesse molaire.
- ✓ Le contrôle de la vacuité utérine est préconisé dans les deux semaines suivant l'intervention pour écarter une rétention.
- ✓ La surveillance de la décroissance des hCG est impérative pour éliminer une évolution vers une néoplasie trophoblastique gestationnelle qui survient dans 15 % des mûles complètes et environ 3 % des mûles partielles
- ✓ Dans les mois suivant une mûle hydatiforme, le diagnostic de néoplasie trophoblastique gestationnelle peut être posé si:
 - Les hCG réascensionnent sur au moins trois dosages hebdomadaires consécutifs pendant deux semaines
 - Les hCG stagnent sur au moins quatre dosages hebdomadaires consécutifs pendant trois semaines
 - Les hCG persistent positifs six mois après l'aspiration initiale de la mûle.

V- Maladies trophoblastiques gestationnelles sans villosités placentaires:

A- Choriocarcinome :

C'est une tumeur hautement maligne purement trophoblastique.

1- Épidémiologie

- ✓ Le choriocarcinome est la tumeur trophoblastique la plus fréquente.
 - ✓ Il représente 12,8 % des maladies trophoblastiques gestationnelles.
 - ✓ Les facteurs augmentant le risque sont les mêmes que ceux des MHC.
 - ✓ Des cas survenus après la ménopause ont été rapportés.
 - ✓ Le choriocarcinome fait plus souvent suite à une grossesse molaire ou à une maladie trophoblastique gestationnelle persistante (50 % des cas), mais peut survenir après une fausse couche spontanée (25 % des cas) ou une grossesse normale menée à terme (22,5 % des cas).
- Le délai de survenue varie de quelques semaines à plusieurs années.

2- Clinique :

- ✓ L'hémorragie utérine est le signe le plus fréquent, survenant quelques mois, voire plus de 10 ans après une grossesse.
- ✓ Le Choriocarcinome survenant au décours d'une grossesse molaire se manifeste en général par une maladie trophoblastique persistante.
- ✓ Les symptômes dus à une localisation métastatique (en général pulmonaire) peuvent être les premiers signes révélant la tumeur utérine.
- ✓ Une thyrotoxicose peut être associée au choriocarcinome gestationnel en raison de l'activité thyroïdienne des hCG.
- ✓ Le taux sérique des hCG est toujours très élevé.

3- Anatomie pathologique :

3-1 Macroscopie : Il s'agit en général d'un nodule bien limité intra myométrial, massivement hémorragique et nécrotique en son centre, avec un fin liseré de tissu vivace situé en périphérie, à l'interface avec le myomètre et qu'il faut soigneusement échantillonner.

3-2 Microscopie : La tumeur comporte des cordons cellulaires centrés par des éléments cytotrophoblastiques présentant des irrégularités nucléaires et des mitoses entourés par de syncytiotrophoblaste au cytoplasme vacuolisé.

Les remaniements nécrotiques et hémorragiques sont majeurs.

L'envahissement des parois vasculaires est fréquent.

Il n'existe pas de villosités placentaires associées à cette prolifération.

4- Diagnostic différentiel :

- Môle invasive : la présence de villosités placentaires permet d'écarter en principe, le choriocarcinome.
- Penser à une môle persistante si le curetage ramène des amas trophoblastiques très atypiques sans villosité résiduelle si le délai entre la grossesse molaire et le curetage est bref
- Certains carcinomes indifférenciés peuvent renfermer un contingent syncytiotrophoblastique, confirmé par l'expression de hCG.

5- Pronostic:

La chimiothérapie a considérablement amélioré le pronostic de ces tumeurs avec plus de 90 % de survie, surtout pour les tumeurs de stade I.

Cependant, les métastases sont fréquentes, au niveau pulmonaire, mais également cérébral et hépatique.

La survie globale est de 71 % en cas de maladie métastatique.

B- Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (PSTT) :

1- Épidémiologie et histogénèse:

- ✓ Elle représente environ 1 % des maladies trophoblastiques gestationnelles.
- ✓ **Age de survenue :** âge moyen de 30 ans avec des extrêmes allant de 19 à 62 ans (incluant des patientes ménopausées).
- ✓ La tumeur fait suite à une grossesse normale ou à un avortement spontané ou plus rarement à une môle hydatiforme complète. Cependant, l'intervalle entre la grossesse et le diagnostic peut être très long jusqu'à 18 ans.
- ✓ Les cellules de la zone de nidation sont programmées pour infiltrer sans détruire. La tumeur du site d'implantation placentaire obéit à cette loi, jusqu'elle envahit les tissus sans les détruire, donnant un aspect microscopique pathognomonique.

2- Clinique :

- ✓ Aménorrhée ou ménométrorragies.
- ✓ L'utérus peut être augmenté de volume.
- ✓ Le taux sérique des hCG est modérément augmenté, beaucoup moins que dans le cas d'un choriocarcinome.
- ✓ La tumeur peut être révélée par des lésions métastatiques.

3- Anatomie pathologique :

3-1 Macroscopie

La tumeur a un développement exophytique, bourgeonnant dans la cavité utérine et endophytique, infiltrant l'épaisseur du myomètre. Elle peut s'étendre au col, ou envahir la séreuse, les annexes ou les ligaments ronds.

Elle est plus ou moins bien limitée, de couleur beige, avec foyers d'hémorragie et de nécrose

3-2 Microscopie :

Le diagnostic est aisé sur la pièce d'hystérectomie mais peut être problématique sur un matériel de curetage.

La tumeur est composée de cellules trophoblastiques intermédiaires, infiltrant en cordons, éléments isolés ou petits amas. Il s'agit de cellules polygonales à cytoplasme abondant, éosinophile ou clair, à noyau modérément atypique et fortement nucléolé. Quelques cellules bi- ou multinucléées peuvent être observées, ainsi que de très rares syncytiotrophoblastes.

L'index mitotique est variable allant de moins de 1 mitose à 30 mitoses pour 10 champs au fort grossissement.

Les cellules ont la capacité de disséquer les faisceaux musculaires lisses du myomètre, sans engendrer de stroma-réaction, ni de destruction tissulaire.

Ce mode d'infiltration est la signature des PSTT et permet de porter le diagnostic

4- Evolution

- Tumeur à potentiel malin
- Les métastases sont parfois très tardives après la tumeur initiale, dans la cavité péritonéale, le foie, le tube digestif, le poumon et le cerveau.
- Le stade au moment du diagnostic est le meilleur facteur pronostique
- **Facteurs de mauvais pronostic:**
 - ✓ Un intervalle de plus de 2 ans séparant la grossesse de l'événement
 - ✓ l'âge de plus de 35 ans
 - ✓ le degré d'invasion myométriale
 - ✓ un index mitotique > 5 pour 10 champs au fort grossissement
 - ✓ La présence de nécrose de coagulation de façon extensive,
 - ✓ La présence de cellules à cytoplasme clair,
 - ✓ Le stade III-IV au moment du diagnostic,
 - ✓ Un taux maximal de HCG > 1000 mLU/mL
- Une surveillance prolongée est nécessaire.

5- Diagnostic différentiel :

Le diagnostic facile sur pièce d'hystérectomie, il est délicat sur matériel de curetage:

- ✓ **réaction exagérée du site d'implantation** : présence de fœtus, le taux sérique d'hCG retourne à la normale rapidement contrairement à la PSTT
- ✓ **Grossesse molaire:** absence d'organisation en amas solides ou de confluence
- ✓ **Nodule du site d'implantation placentaire:** composé de cellules du trophoblaste sans atypies peu nucléolées dans un stroma fibrohyalinisé, sans activité mitotique ni de caractère infiltrant
- ✓ **La tumeur trophoblastique épithélioïde TTE** comporte des cellules moins atypiques, plus petites qu'une PSTT. La nécrose et la hyalinose sont abondantes. La TTE croît de façon nodulaire sans le caractère infiltrant de la PSTT
- ✓ Certaines tumeurs non trophoblastiques (carcinome malpighien ou indifférencié, léiomyome ou léiomyosarcome épithélioïde)

6- Traitement- pronostic:

L'hystérectomie permet la guérison dans 80 % des cas si l'exérèse a été complète.