

## **Anatomopathologie**

- *Dr. M. Rabreau, Institut d'Histo-Cyto-Pathologie, 114-116 avenue Léon Blum, 33495 Le Bouscat*
- *Dr. L.. Frappart, Anatomie Pathologique, Bat 10, Hôpital Edouard Herriot, 69437 Lyon cedex 03*
- *Centre de Références des Maladies Trophoblastiques, Pr. D. Raudrant ; Pr. F. Golfier, CH Lyon Sud – 69495 Pierre Bénite cedex*

Le diagnostic anatomopathologique est difficile car les Maladies Trophoblastiques Gestationnelles (MTG) sont des maladies rares. Nous avons pris le parti de laisser ce chapitre en entier pour avoir un document de référence en anatomopathologie. Paradinas dans deux études confirme la difficulté de ce diagnostic.

L'auteur met en évidence que lorsqu'une môle partielle est affirmée, le diagnostic n'est confirmé que dans 50 % des cas après relecture. Une politique de relecture systématique de tous les diagnostics de môle partielle a permis de faire baisser de 16 à 10 % le nombre d'avortements pris à tort pour des môles entre 1986 et 1994 (Paradinas et al., 1996). Ce même auteur constate que sur les préparations histologiques de 436 prélèvements considérés initialement comme des môles partielles, 23.2% d'entre elles, ne correspondaient pas à une pathologie molaire et ne nécessitaient donc ni traitement, ni suivi ultérieur (Paradinas, 1998).

Le diagnostic histopathologique étant difficile, il est recommandé que les lames soient relues par un anatomopathologiste référent (séries de cas ). L'usage de la fiche anatomopathologique mise en annexe I est recommandée (Accord professionnel)

### **I.1. Terminologie**

La MTG regroupe un ensemble de lésions placentaires caractérisées par une prolifération et une maturation anormale du trophoblaste, et de cancers dérivés du trophoblaste.

Une classification de la MTG a été proposée par l'OMS [World Health Organisation] (W.H.O., 1983) et remise à jour en 2003 (W.H.O.,2003). Elle comprend : les néoplasmes trophoblastiques, les lésions trophoblastiques non néoplasiques, non môlares, bénignes et les lésions intermédiaires de pronostic incertain représentées par les grossesses môlares.

Les néoplasmes trophoblastiques comprennent :

- Le choriocarcinome gestationnel,
- La Tumeur Trophoblastique Epithélioïde (TTE),

La Tumeur Trophoblastique du Site Placentaire (TTSP).

Les grossesses molaïres correspondent à la môle hydatiforme (MH) :

- Complète (MHC),
- Partielle (MHP),
- Invasive,
- Métaplasique.

Les lésions trophoblastiques non néoplasiques, non molaïres :

- Le nodule du site placentaire,
- Le site hyperplasique ou exagéré (SPE).

## **I.2. Rappel embryologique**

Les villosités choriales présentent leur structure définitive au cours de la troisième semaine gestationnelle. Elles se ramifient selon leur axe de prolifération. Elles sont centrées par un axe mésenchymateux contenant les vaisseaux fœtaux. Elles sont revêtues d'une assise continue de cellules germinatives, les cytotrophoblastes. Ces cellules fusionnent pour se différencier en une couche externe de syncytiotrophoblastes (McKenzie et al., 1998; Shih and Kurman, 1998a). L'évolution de leur pôle prolifératif est fonction de leur localisation.

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

Les villosités crampons de la zone de nidation sont également prolongées par des amas de croissance constitués de trophoblastes intermédiaires et sont dépourvues à leur extrémité de revêtement syncytial. Selon les auteurs, ce pôle prolifératif est appelé trophoblaste intermédiaire villex ou trophoblaste extravilleux prolifératif.

Ces cellules entrent directement en contact avec la caduque maternelle puis migrent au sein du chorion endométrial et constituent le trophoblaste intermédiaire extravilleux ou du site d'implantation. Les cellules de ce chorion ont subi une transformation morfo-fonctionnelle qui les a transformées en cellules déciduales sous l'effet des hormones oestroprogestatives. Les cellules trophoblastiques vont migrer entre ces cellules décidualisées principalement vers les vaisseaux maternels et notamment les artérioles spiralées, franchissant leur paroi pour remplacer les cellules endothéliales et oblitérer largement leur lumière jusqu'à la fin du premier trimestre (Redman, 1997). Elles régulent ainsi l'afflux sanguin dans la chambre intervillieuse contribuant ainsi à établir une pression partielle en oxygène aux environs de 18

mm Hg. Cette pression est optimum pour assurer une prolifération normale des pôles prolifératifs villositaires par interférence avec les récepteurs spécifiques situés sur les cellules trophoblastiques. Les cellules qui restent au sein de la caduque entrent en contact principalement avec les éléments lymphocytaires. Elles sont plus particulièrement reconnues par les lymphocytes natural killer spécifiques de l'endomètre. Elles établissent une relation spécifique avec eux par l'intermédiaire de leur molécule de reconnaissance immunitaire l'HLA-G (Le Bouteiller and Lenfant, 1997).

Les villosités crampons initialement ébauchées en dehors de la zone de nidation et situées en regard de la caduque réfléchie, vont rapidement involuer. Les trophoblastes de leurs pôles prolifératifs infiltrent le chorion des membranes libres sans avoir subi une maturation complète. Ces cellules constituent le trophoblaste intermédiaire de type chorionique, individualisé par Shih et Kurman (Shih and Kurman, 1998a).

### **I.3. Les cellules trophoblastiques**

#### **I.3.1. Aspects morphologiques (Annexe II tableau 1)**

Les cytotrophoblastes sont monomorphes avec un cytoplasme peu abondant et un fort potentiel prolifératif.

Le syncytiotrophoblaste forme une couche continue de cellules plurinucléées, à cytoplasme abondant bordé au pôle apical de microvillosités. Ces cellules occupent la position et assurent les fonctions de cellules endothéliales en bordure des lacs sanguins maternels de la chambre intervillieuse.

Les trophoblastes intermédiaires villeux « murent » comme un épithélium stratifié avec des éléments éosinophiles qui subissent progressivement une augmentation et une clarification de leur cytoplasme. Les noyaux deviennent polyédriques. Ils perdent progressivement leur potentiel prolifératif.

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

Les trophoblastes intermédiaires de type chorionique réalisent une couche cohésive de cellules présentant les caractéristiques des trophoblastes intermédiaires villeux incomplètement différenciés avec un cytoplasme clair ou éosinophile et des noyaux ronds ou polyédriques (Cheung, 2003; Kurman, 1991).

### I.3.2. Caractères immunohistochimiques (Annexe II tableau 2 et Fig 1)

#### Marqueurs épithéliaux

Ils sont exprimés par les trophoblastes intermédiaires et extravilleux.

Les cytokératines constituent une famille de 20 polypeptides différents qui sont exprimés en fonction du type épithélial et du degré de maturation cellulaire. AE1 / AE3 est un ensemble de deux anticorps monoclonaux contre les kératines cornées humaines qui identifie la majorité des cytokératines des cellules épithéliales mais ne reconnaît pas la cytokératine 18. La cytokératine 18 est exprimée par de nombreux épithéliums glandulaires mais elle est absente des épithéliums stratifiés et de la majorité des carcinomes épidermoïdes.

L'EMA (Epithelial Membrane Antigen) appartient à un groupe hétérogène de protéines fortement glycosylées qui sont présentes dans de nombreux épithéliums normaux particulièrement glandulaires et néoplasiques.

#### Marqueurs fonctionnels : les facteurs hormonaux

L'hCG est une glycoprotéine synthétisée exclusivement par les syncytiotrophoblastes. Elle intervient sur la croissance placentaire par voie humorale et elle est donc naturellement exprimée par les cellules qui bordent les lacs sanguins maternels.

L'hLP (hormone Lactogène Placentaire) est également exprimée par les cellules en contact avec le sang maternel : syncytiotrophoblastes et trophoblastes intermédiaires du site d'implantation.

La PLAP (Phosphatase Alcaline Placentaire) apparaît spécifiquement exprimée par les trophoblastes intermédiaires villeux de type chorionique.

L' $\alpha$ -inhibine est une glycoprotéine hormonale produite par les cellules de la granulosa des follicules ovariens et par les cellules de Sertoli des tubes séminifères du testicule. Elle agit en combinaison avec l'activine pour réguler la sécrétion de FSH (follicle stimulating hormone), mais sa présence dans des tissus non gonadiques indique que ses peptides possèdent d'autres fonctions. Elle a été associée à l'ensemble des cellules trophoblastiques de type intermédiaire. Elle est fortement exprimée par les cellules syncytiales des choriocarcinomes (McCluggage et al., 1998).

#### Marqueur de l'activité prolifératrice

Le Ki 67 identifie les cellules en phase de synthèse et apparaît positif dans 25 à 50% des cytrotrophoblastes, et dans plus de 90% des trophoblastes extravilleux prolifératifs des villosités d'ancrage. Ce marquage reste négatif dans les cellules différenciées que représentent les syncytiotrophoblastes et les trophoblastes intermédiaires du site

d'implantation. Il ne marque qu'un faible pourcentage (3 à 5%) de cellules intermédiaires de type chorionique observées dans l'épaisseur des membranes libres.

#### Marqueur de la transformation cellulaire

L'EGF-R (Epidermal Growth Factor Receptor), est un facteur de croissance qui a été associé au développement de TTG post-môlaires. Il est normalement exprimé dans le trophoblaste intermédiaire proximal et disparaît dans les éléments distaux au niveau des villosités crampons. La distribution du C-erb-B2 est inverse (Goffin and Foidart, 2001).

#### Marqueurs de l'adhésion cellulaire

Le Mel-CAM (Melanoma Cell Adhesion Molecule) est une molécule d'adhésion de la superfamille des gènes d'immunoglobuline. Elle est fortement exprimée par les trophoblastes intermédiaires extravilleux, incluant les cellules plurinucléées, au niveau du site d'implantation normal (Shih and Kurman, 1996). Il marque également les cellules envahissant les artérioles spiralées de la caduque maternelle. Son expression est constamment corrélée à l'absence du marqueur de prolifération : le Ki 67, ce qui témoigne d'une association avec les cellules en G0. Son ligand est observé sur les myocytes utérins ce qui suggère un effet anti-invasif (Challier, 2001).

La fibronectine oncofœtale est une forme spécifique de fibronectine à distribution limitée dans les tissus humains et qui est exprimée dans les trophoblastes du site d'implantation. La Cadhérine E est une protéine transmembranaire appartenant à la famille des molécules d'adhésion. Elle intervient dans les liaisons intercellulaires des cellules épithéliales. Elle concentre le récepteur de l'EGF au niveau des zones de contact cellulaire. La diminution de son expression dans les processus carcinomateux est associée à une évolution métastatique. Elle est exprimée par les trophoblastes intermédiaires et elle est remplacée par la VE-Cadhérine lors de l'invasion vasculaire (Challier, 2001).

#### Marqueur de la réactivité antigénique

La tolérance de l'organisme maternel vis à vis du produit de conception, qui représente une greffe semi-allogène a longtemps été attribuée à une absence d'expression des molécules du système majeur d'histocompatibilité au niveau des cellules trophoblastiques. Il est actuellement démontré que les cellules trophoblastiques de type intermédiaire expriment une molécule non classique de classe I, l'HLA-G, et faiblement les HLA-E et F. Son expression est restreinte aux types intermédiaires, ces cellules étant destinées à entrer en contact avec les tissus maternels. Elle est observée dans toutes les MTG (Singer et al., 2002).

En conclusion

L' $\alpha$ -inhibine, la cytokératine 18 et le prolyl 4-hydroxylase identifient tous les types de trophoblastes intermédiaires.

Le Mel-CAM, l'hPL et l'oncofœto-fibronectine apparaissent comme des marqueurs de la différenciation des trophoblastes intermédiaires à cytoplasme éosinophile du site d'implantation avec une expression qui augmente de la base des villosités crampons vers la partie distale infiltrant la caduque maternelle et qui persiste au niveau des éléments invasifs. Ils sont pas ou peu exprimés par les cellules du chorion des membranes libres.

La PLAP est spécifique des trophoblastes intermédiaires à cytoplasme clair, chargé en glycogène, de type chorionique individualisés dans les membranes libres.

#### **I.4. Les grossesses molaire**

L'identification d'une grossesse molaire est importante pour :

- limiter le risque d'évolution vers une TTG secondaire et notamment vers un choriocarcinome qui est plus fréquemment observé après une grossesse molaire.
- classifier les néoplasies trophoblastiques gestationnelles (FIGO, 2002; Kohorn, 2002c; W.H.O., 1983) et déterminer la prise en charge thérapeutique en fonction du type de gestation (Hancock and Tidy, 2002; Kohorn, 2002a).

Les grossesses molaire ont été isolées dans les produits d'avortements obtenus au cours du deuxième trimestre de la grossesse sur les particularités morphologiques des villosités placentaires. Les deux présentations morphologiques et cliniques initialement observées ont été clairement individualisées par la mise en évidence d'un support génétique particulier permettant de caractériser deux types de grossesses molaire : les MHC associées à la présence ou à l'expression du seul génome nucléaire paternel et les MHP caractérisées par un déséquilibre entre les deux génomes avec persistance d'un génome maternel et au minimum deux jeux de chromosomes paternels. Nous envisagerons l'évolution des critères morphologiques puis l'évolution des critères génétiques et leur contribution réciproque dans l'établissement du diagnostic différentiel.

##### **I.4.1. Critères morphologiques des môles hydatiformes**

Une prise en charge plus précoce, notamment échographique, des grossesses a permis d'observer des anomalies villositaires évoquant une grossesse molaire dès la deuxième moitié du premier trimestre (Mosher et al., 1998; Paradinas et al., 1996; Schorge et al., 2000; Soto-Wright et al., 1995). Leur association, avec un taux anormalement élevé de la fraction

béta libre des hCG, traduisant une hyperplasie trophoblastique et avec une évolution agressive, a été corrélée avec des anomalies génétiques identiques à celles observées dans les grossesses molaïres « classiques ». Ces observations ont fait évoluer les critères morphologiques (Mosher et al., 1998; Schorge et al., 2000). Il convient actuellement de distinguer les éléments associés à la pathologie et ceux qui découlent de la rétention d'un œuf non évolutif et qui ont pu, initialement, être reconnus comme critères diagnostiques.

### Môles hydatiformes complètes (MHC)

#### *Critères microscopiques*

Critères diagnostiques positifs (Altieri et al., 2003; Cheung et al., 1999; Chew et al., 2000; Fulop et al., 2002; Genest, 2001; Sebire et al., 2003b; Szulman, 1999) :

Un développement placentaire important avec une ramification très insuffisante des villosités se traduit par des villosités nombreuses relativement homogènes en taille. Les ébauches de bourgeonnement très rudimentaires réalisent des aspects en « choux-fleur ». Leur brièveté ne permet pas la constitution de contours découpés ni de kystes d'invagination.

Une hyperplasie trophoblastique qui porte sur toutes ses composantes :

- germinale et intermédiaire essentiellement pour constituer de volumineux amas de croissance avec des éléments qui conservent tardivement un fort pouvoir mitotique,
- syncytiale avec un développement important au pourtour des amas de croissance mais également en périphérie de l'ensemble des villosités placentaires,
- invasive avec une infiltration importante de la caduque au niveau de la zone de nidation. Elle peut s'accompagner d'une destruction des vaisseaux déciduaux avec hémorragie interstitielle (Sebire et al., 2001a).

Cette hyperplasie peut se traduire par la présence d'amas détachés de cellules trophoblastiques essentiellement de type intermédiaire. Elle s'accompagne d'atypies cyto-nucléaires avec des noyaux irréguliers, à chromatine dense et homogène et des cytoplasmes relativement opaques.

Une anomalie de développement de l'axe mésenchymateux :

- une involution précoce des cellules mésenchymateuses avec de fréquentes images de caryorrhexie.
- un développement insuffisant et incomplet des ébauches vasculaires souvent collabées et pouvant exceptionnellement conserver des hématies fœtales (Fisher et al., 1997; Paradinas et al., 1997). Une diminution de l'expression des types III et surtout V du collagène qui peut moduler l'activité du facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaires (VEGF) et du facteur de croissance fibroblastique a été rapportée (Iwahashi et al., 2001a, b).

#### Critères morphologiques traduisant la rétention prolongée :

Un arrêt trop précoce du développement embryonnaire a conduit à imposer l'absence d'embryon comme critère diagnostic. Des vestiges très rudimentaires de bouton embryonnaire (Yver et al., 2004) et d'amnion, dont l'origine androgénique a pu être démontré (Weaver et al., 2000), ont été observés dans les MHC avec expulsion très précoce.

Une involution hydropique majeure de l'axe conjonctif avec cavitation centrale réalise des images de « citernes ». Elles pourraient être favorisées par les anomalies initiales de la trame mésenchymateuse observées sur les produits précoces d'expulsion. Elles s'accompagnent d'une régression et d'un collapsus majeur des ébauches vasculaires, ce qui a pu conduire à retenir l'absence de vaisseaux comme critères positifs de diagnostic, alors que leur présence est clairement démontrée en immunohistochimie (Young et al., 1990).

La présentation histologique évolue avec la durée de rétention. Parallèlement, ces modifications mettent en exergue le critère essentiel : l'anomalie de développement du trophoblaste. Sa prolifération apparaît dérégulée à l'image d'une transformation néoplasique intraépithéliale avec la conservation d'un fort pouvoir mitotique par des éléments déjà entrés dans un processus de différenciation cellulaire et une involution nucléaire incomplète et anormale. La composante physiologiquement infiltrante présente des atypies morphologiques (Genest, 2001) et des anomalies fonctionnelles qui interviennent au niveau de la zone de nidation. Le remplacement des cellules endothéliales au niveau des vaisseaux maternels de la caduque et la colonisation de leur lumière normalement effectués par les trophoblastes invasifs extravilleux sont incomplets. L'infiltration de la caduque par ces trophoblastes extra-villeux génétiquement anormaux induit des altérations nécrobiotiques étendues (Sebire et al., 2001a) et une modification de la réponse immunitaire maternelle locale avec une augmentation de la population des cellules déciduales CD45RO + T activées



(Wongweragiat et al., 1999), une augmentation du rapport CD8/CD3 et des mastocytes (Knoeller et al., 2003). L'interaction immunitaire foëto-maternelle s'établit essentiellement entre l'HLA-G exprimé par les cellules trophoblastiques et une classe spécifique de Natural Killer CD56+ limités à la caduque. Si l'expression de l'HLA-G ne semble pas modifiée dans les môles (Goldman-Wohl et al., 2001; Rabreau et al., 2000), il a été noté une diminution des Natural Killer CD56+ spécifiques de la caduque (Knoeller et al., 2003).

#### I.4.2. Critères macroscopiques

Leur évolution est en rapport avec les modifications histologiques.

Au deuxième trimestre de la grossesse, les MHC sont caractérisées par un matériel placentaire abondant formé de villosités vésiculeuses, translucides bien identifiables, dépassant un centimètre de diamètre. Au premier trimestre, ces aspects laissent place à des fragments ovulaires dissociés parfois légèrement granités au sein desquels il reste possible d'identifier de petites vésicules translucides de 2 à 5 mm, mais dont l'aspect demeure peu caractéristique.

#### Môles hydatiformes partielles (MHP)

##### *Critères microscopiques*

##### Critères diagnostiques positifs :

Un développement placentaire important mais avec une ramification des villosités partiellement conservée, ce qui se traduit par un aspect d'ensemble inhomogène associant des villosités de taille variable. Les contours découpés qui se traduisent sur certaines incidences par des kystes d'invagination sont considérés comme des éléments indispensables au diagnostic de MHP (Genest et al., 2002b; Szulman and Surti, 1978a). Les kystes semblent liés à un bourgeonnement villositaire irrégulier plus important que dans les MHC mais qui reste incomplet et anormal.

Une hyperplasie trophoblastique très modérée, irrégulière et inconstante. Elle peut parfois également se traduire par la présence d'amas cellulaires détachés de trophoblastes intermédiaires. Elle peut s'accompagner de discrètes atypies cyto-nucléaires.

Une anomalie de développement de l'axe mésenchymateux :

- une maturation perturbée de la trame mésenchymateuse qui conserve un aspect réticulé,
- une ramification insuffisante des vaisseaux qui sont dilatés, grossièrement ramifiés, réalisant des images de « méandres ». Ils conservent assez volontiers des hématies fœtales, témoignant d'un développement nettement plus achevé de l'embryon. Ces altérations vasculaires sont considérées par Genest (Genest, 2001) comme l'un des éléments indispensables au diagnostic avec les modifications inhomogènes de la forme des villosités placentaires.

#### Critères morphologiques traduisant la rétention :

Le développement embryonnaire, voire fœtal, nettement plus prolongé que dans les MHC est corrélé des altérations involutives moins sévères et moins homogènes. L'hydrops qui caractérise l'involution de villosités peu développées, qu'elles soient ou non mûres, apparaît limité dans sa distribution et dans son intensité. Il coexiste avec une involution fibreuse au niveau des villosités plus évoluées, donc de plus petite taille (Fukunaga, 2000; Sebire et al., 2003b).

#### *Critères macroscopiques*

Les MHP peuvent être associées à un matériel ovulaire important pour l'âge gestationnel, avec une ramification grossière des villosités permettant d'individualiser des troncs villositaires avec des renflements translucides successifs, en « chapelet ». Le plus souvent, au premier trimestre, les aspects macroscopiques ne présentent aucune particularité.

La traduction morphologique des MHP confirme la place de cette pathologie en situation intermédiaire entre les MHC et les grossesses normales. Sa compatibilité avec une évolution ovulaire plus prolongée autorise un développement embryonnaire et villositaire plus achevé. Il est alors possible d'observer des vestiges embryonnaires, des hématies fœtales dans les vaisseaux villositaires, une ramification plus importante des villosités placentaires qui se traduit par un aspect plus irrégulier et inhomogène quelle que soit l'importance des altérations post-rétentionnelles.

#### Critères génétiques

### *Un support génétique différent pour chaque type de grossesse molaire*

Une corrélation a été établie entre chaque type de grossesse molaire et un déséquilibre particulier entre les génomes maternels et paternels.

Les MHC sont essentiellement associées à un œuf diploïde (Cheung, 2003; Fisher et al., 1995; Osada et al., 1991; Surti et al., 1979) qui ne possède que le génome paternel (Fulop et al., 2002; Matsuda and Wake, 2003). L'origine exclusivement paternelle de l'ADN ovulaire a été démontrée par l'analyse de marqueurs chromosomiques polymorphes comme l'hétéromorphisme des bandes chromosomiques (Kajii and Ohama, 1977) et l'analyse des séquences d'ADN hypervariables (Lawler et al., 1991). 75 (Kurman et al., 1984b) à 85% (Wake et al., 1987) des MHC sont homozygotes pour tous les marqueurs polymorphes (Altieri et al., 2003; Fulop et al., 2002). Elles résulteraient de la fertilisation d'un ovule qui a perdu la totalité de son patrimoine génétique nucléaire par un spermatozoïde haploïde qui va secondairement dupliquer ses propres chromosomes. En théorie, elles peuvent être 46, XX ou 46, YY. 11 à 15 % des môles complètes sont hétérozygotes pour les marqueurs polymorphes et les deux allèles de certains loci proviennent de deux allèles d'origine paternelle (Fulop et al., 2002; Matsuda and Wake, 2003). Elles sont donc compatibles avec la fertilisation d'un ovule vide par deux spermatozoïdes. Elles devraient se présenter 46, XX ; 46, XY ; 46, YY selon un rapport 1 : 2 : 1.

Les formules chromosomiques observées sont pour environ 90% des MHC 46, XX (32, 66, 146, 148) (Fisher et al., 1989; Kajii and Ohama, 1977; Wake et al., 1987; Wake et al., 1978), dont seulement 5% d'hétérozygotes (Fisher et al., 1989) et dans 6 à 10% des cas hétérozygotes 46, XY (Ohama et al., 1981; Surti et al., 1979; Wake et al., 1987; Wake et al., 1984). Les MHC 46, YY ne sont jamais observées et seraient perdues pendant les premiers stades de clivage revus (Matsuda and Wake, 2003). L'ADN mitochondrial reste presque exclusivement d'origine maternelle (Ohama et al., 1981).

Les MHP sont essentiellement associées à un œuf triploïde (Cheung, 2003; Fisher et al., 1995; Lawler et al., 1991; Lawler et al., 1982; Osada et al., 1991; Surti et al., 1979; Szulman and Surti, 1978a, b) qui conserve un jeu normal de chromosomes maternels mais avec deux jeux de chromosomes paternels (triploïdie diandrique), et résultent de la fertilisation d'un ovule apparemment normal par deux spermatozoïdes (Lawler et al., 1982). L'ADN mitochondrial reste d'origine maternelle. La formule chromosomique est donc 69, XXX, 69, XXY ou 69, XYY avec une probabilité également plus faible d'un double YY : 70% 69, XXY ; 27% 69, XXX ; 3% 69, XYY (Genest et al., 2002b).

### *Une relation avec un déséquilibre d'expression entre les génomes parentaux*

La relation avec un déséquilibre d'expression entre les deux génomes et non pas une association restreinte à un seul type d'anomalie chromosomique semble pouvoir être affirmée sur un certain nombre d'arguments.

Les MHC peuvent être observées en association avec un œuf diploïde mais porteur des deux génomes maternel et paternel. Par suite d'une anomalie globale d'empreinte au niveau du génome maternel, celui-ci n'est pas exprimé (Judson et al., 2002). Le génome maternel est donc présent mais silencieux et seul le génome paternel est exprimé.

Les MHP ne sont pas associées avec des triploïdies résultant d'un surplus de matériel génomique maternel, avec deux jeux de chromosomes maternels et un seul jeu de chromosomes paternels (triploïdie digynique). Elles peuvent à l'opposée être associées avec des tétraploïdies comportant un déséquilibre génomique avec trois copies de chromosomes paternels et une seule copie de chromosomes maternels (Matsuda and Wake, 2003; Sheppard et al., 1982; Surti et al., 1986; Szulman, 1999; Vejerslev et al., 1987).

### *Ce déséquilibre reflète bien les aspects morphologiques et le comportement clinique des deux types de grossesses molaire*

Dans les MHC, le génome maternel n'est pas exprimé (absent ou silencieux) et l'expression exclusive du génome paternel reproduit les anomalies observées dans les expériences d'androgénèse avec un développement placentaire exubérant et une involution précoce de l'ébauche embryonnaire. La traduction d'oncogènes et de facteurs de croissance soumis à empreinte et exprimés par le génome paternel n'est plus réprimée par le génome maternel et ceci pourrait rendre compte du caractère non ou mal régulé voire agressif de la prolifération trophoblastique.

Dans les MHP, le génome maternel est exprimé mais il ne peut complètement contrôler un ou plusieurs génome(s) paternel(s) en excès. Ce contrôle partiel permettrait cependant d'expliquer un comportement intermédiaire entre une MHC et une grossesse normale débutante tant sur le plan du développement morphologique que sur le plan évolutif.

#### Diagnostic différentiel

L'évolution des critères morphologiques liée à une prise en charge plus précoce des produits d'avortement rend plus difficile l'approche histologique. Au premier trimestre, il peut être plus difficile de reconnaître une MHC ou de l'individualiser d'un avortement non molaire en

involution hydropique. Le diagnostic différentiel entre MHC et MHP est parfois délicat et une MHP peut être évoquée devant une maturation dysplasique du parenchyme placentaire.

Les critères diagnostiques de MHC utilisés pour les avortements du deuxième trimestre sont essentiellement : des villosités hydropiques avasculaires bordées d'un revêtement trophoblastique hyperplasique.

Dans les produits d'expulsion précoces, ils peuvent être partiellement retrouvés au niveau d'avortements non molaire en involution hydropique. Cependant, ce dernier ne montre pas d'hyperplasie trophoblastique. A ce terme, une MHC peut ne pas présenter un hydrops important et peut conserver des structures vasculaires identifiables. Le diagnostic repose alors sur la présence d'un trophoblaste hyperplasique et atypique dans toutes ses composantes et sur l'aspect du mésenchyme axial avec de nombreuses cellules en caryorrhexie. Une étude morphologique attentive devrait pouvoir les différencier le plus souvent (Howat et al., 1993). Une étude de la ploïdie ne peut être discriminante puisque ces deux types d'avortements sont associés à un œuf diploïde ou éventuellement aneuploïde. Le seul élément de diagnostic différentiel serait la mise en évidence directe ou indirecte de la présence ou de l'expression exclusive du génome nucléaire paternel.

Le diagnostic différentiel entre MHC et MHP notamment au premier trimestre reste délicat pour l'ensemble des auteurs (Genest et al., 2002b; Howat et al., 1993). Pour Paradinas (Paradinas et al., 1996), l'aspect non découpé des villosités et la caryorrhexie du stroma apparaît discriminante entre MHC et MHP. La présence de tissus embryonnaires fœtaux ou d'hématies fœtales ne peut plus permettre d'affirmer une MHP. Par ailleurs, une MHC peut s'observer dans le cadre d'une grossesse gémellaire avec deux zygotes, n'affectant qu'un seul des deux produits de conception (Paradinas et al., 1996; Ruiz-Casares et al., 2001; Wax et al., 2003). Enfin, l'observation d'une MHC avec un nouveau né en bonne santé pourrait correspondre à une mosaïque confinée au placenta et s'expliquer par une ségrégation anormale d'une triploïdie diandrique qui donnerait un diploïde normal et un monoploïde rapidement dupliqué en diploïde diandrique (Makrydimas et al., 2002). Ces rares môles diploïdes avec tissus fœtaux ont des aspects histologiques et un pronostic identiques aux MHC (Paradinas et al., 1997).

Un diagnostic de grossesse molaire de type MHP peut se poser surtout au deuxième trimestre avec une maturation villositaire dysplasique. Une dysplasie mésenchymateuse placentaire est caractérisée par une placentomégalie avec des anomalies vasculaire, un hydrops des villosités principales et un aspect chorioangiomeux périphérique au niveau des ébauches de ramifications villositaires. Les contours villositaires découpés, les kystes

d'invagination et l'hyperplasie trophoblastique restent absents (Gibson et al., 2004; Matsui et al., 2003; Paradinas et al., 1997). Ces modifications placentaires ont été observées dans le cadre d'un syndrome de Beckwith-Wiedemann mais peuvent également coexister avec un fœtus ou un enfant sans anomalies malformatives et avec un caryotype normal (Matsui et al., 2003) ou montrant une ploïdie normale (Gibson et al., 2004). Le syndrome de Beckwith-Wiedemann a été décrit initialement comme un syndrome malformatif fœtal associant omphalocèle, macrosomie, hyperplasie des reins et du pancréas et hyperplasie cortico-surrénalienne (Matsui et al., 2003). Il a été associé à une surproduction de l'insulin-like growth factor II (IGF2).

Ces difficultés d'approches morphologiques obligent l'utilisation de marqueurs génétiques dans le cadre d'une approche globale quantitative du matériel génomique ou en recherchant le produit d'un gène à expression monoparentale. Une approche diagnostique, mais avec d'éventuelles informations pronostiques, peut également faire appel à des marqueurs de différenciation cellulaire.

#### Approche globale quantitative du matériel génomique

Elle est essentiellement représentée par une étude de la ploïdie. Elle peut être étudiée par des méthodes de quantification globale (Genest et al., 2002a) ou en appréciant sa présence dans chaque noyau de 2 ou 3 copies de plusieurs chromosomes donnés par hybridation in situ fluorescente (FISH) en utilisant des sondes centromériques (Yver et al., 2004). Mais le lien entre le type histologique de grossesse molaire et la ploïdie reste controversé (Fulop et al., 2002; Kajii and Ohama, 1977; Williams et al., 1995).

#### Recherche du produit d'un gène à expression monoparentale

L'expression génomique dans une cellule somatique est en règle aléatoire, l'allèle maternel et l'allèle paternel ayant chacun la même probabilité d'être exprimé. Cependant une méthylation différentielle peut être responsable pour certains gènes d'une expression soumise à l'empreinte parentale. Ainsi, dans toutes les cellules somatiques de toutes les personnes, au niveau de ces gènes, il y aura toujours l'expression soit de l'allèle maternel soit de l'allèle paternel. Par conséquent, une modification du nombre de chromosomes portant ces gènes ou une modification de l'expression de ces gènes par modification de l'empreinte s'accompagnera d'une modification de l'expression des produits transcrits

associés. Le chromosome 11 comporte plusieurs gènes soumis à empreinte, situés dans la même région.

Le gène CDKN1C code pour la protéine p57 (un inhibiteur du cycle cellulaire). L'allèle paternel est silencieux et seul l'allèle maternel est exprimé. Une absence d'expression, qui peut être explorée par immunohistochimie, traduira l'absence ou le caractère silencieux du gène maternel. Une extrapolation utile de cette technique peut être appliquée dans le cadre d'une morphologie évocatrice d'une grossesse molaire (Genest et al., 2002a). Lorsque le génome maternel est normalement exprimé, un marquage nucléaire peut être observé au minimum dans 30% des cytotrophoblastes, des cellules de l'axe mésenchymateux et des trophoblastes intermédiaires des amas de croissance dans la chambre intervillieuse. Il est retrouvé dans moins de 1% des cytotrophoblastes et cellules mésenchymateuses dans les môles complètes alors qu'il reste sensiblement normal dans les môles partielles. Un contrôle interne est apporté par la persistance du marquage dans les trophoblastes intermédiaires (Castrillon et al., 2001). Récemment, une expression paradoxale de la protéine p57 a été observée dans une MHC dispermique ayant conservé un chromosome 11 d'origine maternelle.

Les gènes de l'IGF-2 et d'H19 sont situés sur le même locus et sont tous les deux soumis à empreinte avec une expression de l'allèle paternel de l'IGF-2 et de l'allèle maternel d'H19. IGF-2 est un facteur de croissance exprimé dans la plupart des tissus normaux et H19 fonctionnerait comme une molécule RNA mais ne se comporterait pas comme un gène suppresseur de tumeur (Arima et al., 1997; La Thangue, 1995; Lustig-Yariv et al., 1997; Wake et al., 1998).

Kim 2003 (Kim et al., 2003) montre une perte de l'empreinte dans les pathologies trophoblastiques gestationnelles avec une augmentation de l'expression de l'IGF2, (expression croissante MHP, MHC et choriocarcinomes) et une expression paradoxale, mais plus faible que dans les placentas normaux, d'H19. Une diminution de l'expression d'H19 a été associée à l'invasion de la caduque (Bates and Peters, 1995) ou à l'évolution d'une MHC vers un choriocarcinome (Hunter and Pines, 1994).

Un lien entre ces gènes et les modifications morphologiques villositaires a été souligné par Fulop (Fulop et al., 2002). Une disomie uniparentale dans la région du 11 qui contient les gènes H19 et IGF2 (Little et al., 1991) produit une placentomégalie avec villosités hydropiques incluant la formation de citernes imitant une môle hydatiforme. La surproduction de l'IGF2 évoquée dans la constitution d'un syndrome de Beckwith-Wiedemann, dans lequel les modifications placentaires s'accompagnent d'anomalies fœtales, peut être associée à une trisomie du 11, une translocation 11, une disomie uniparentale paternelle du 11 ou une

anomalie de l'empreinte au niveau du gène maternel qui peut alors perdre son caractère silencieux et être exprimé (Paradinas et al., 2001).

Le désordre génomique majeur induit la pathologie molaire en modifiant de nombreux paramètres qui interviennent dans la maturation cellulaire

- Marqueurs associés au cycle cellulaire : prolifération cellulaire / apoptose

Le Ki67 est un marqueur de prolifération cellulaire. Son expression dans les cellules trophoblastiques diminue avec le vieillissement placentaire normal mais reste élevé dans les GTD (Kale et al., 2001; Olvera et al., 2001).

La prolifération cellulaire est régulée par des cyclines, D et E, qui activent séquentiellement différentes kinases, « cyclin-dépendent » kinases cdk 4 et 6 et cdk 2, dans la transition de G1 en phase S. Les complexes formés initient la réplication de l'ADN, après phosphorylation de la protéine du rétinoblastome et activation de facteur de transcription de la famille E2F. La cycline E est exprimée uniquement par les cytotrophoblastes et les trophoblastes intermédiaires dans le placenta normal et dans les avortements hydropiques non molaire. Dans les môles hydatiformes, et notamment dans les môles complètes, il existe une surexpression des différents types de cellules trophoblastiques, y compris les cellules syncytiales associée à une diminution d'expression de la p27<sup>KIP1</sup>, inhibiteur des kinases cycline-dépendantes (Kato et al., 2002; Kim et al., 2003). Cette surexpression ne donne cependant aucune indication pronostique (Olvera et al., 2001). L'E2F-1 apparaît exprimé uniquement par les cytotrophoblastes et les trophoblastes extravilloux des MHC et des choriocarcinomes (Olvera et al., 2001).

L'apoptose, mécanisme de mort cellulaire génétiquement médié, est bloquée par le produit du gène Bcl-2. Il est exprimé dans le cytoplasme des cellules syncytiales des placentas normaux quelque soit le terme. Cette expression est forte au niveau de nombreuses cellules syncytiales dans les MHP et ne persiste qu'à une faible intensité mais dans la majorité des cellules de MHC (Wong et al., 1999). Une corrélation inverse entre Bcl2 et l'activité apoptotique est vérifiée dans les MHC avec la détection de nombreuses cellules trophoblastiques et stromales en apoptose dans les MHC. (Halperin et al., 2000; Wong et al., 1999).

La protéine p53 joue un rôle central dans la protection de l'ADN contre les diverses agressions en induisant notamment une apoptose. Une perte de cette activité suppressive de tumeur est associée à une mutation du gène de la p53 dans de nombreuses tumeurs (Cadwell and Zambetti, 2001). Son expression apparaît significativement augmentée dans



les grossesses molaïres (Al-Bozom, 2000; Cheville et al., 1996). L'accumulation de p53 non mutée est observée dans 100% des cytotrophoblastes de MHC, 50% dans les MHP et 30% dans les placentas jeunes normaux puis diminue avec l'âge de la grossesse (Halperin et al., 2000; Kale et al., 2001). Elle pourrait être associée à l'augmentation du nombre de cellules en apoptose (Halperin et al., 2000). L'expression de p53 n'aurait pas de valeur pronostique (Yang et al., 1986).

- Marqueur de la différenciation cellulaire

Une expression de la cytokératine 20 a été mise en évidence par RT-PCR dans les cellules trophoblastiques des MHC, alors qu'elle n'est pas observée dans les grossesses normales (Stackiewicz et al., 2002).

- Marqueurs de la transformation cellulaire

Les processus normaux de divisions cellulaires s'accompagnent d'un raccourcissement progressif des séquences télomériques répétées en tandem à l'extrémité 3' terminale de chaque chromosome. Une télomérase stabilise cette partie terminale en ajoutant des répétitions TTAGGG à l'extrémité des chromosomes. Elle est active dans les cellules tumorales et les lignées cellulaires immortalisées. Cette activité est importante dans les placentas jeunes normaux. Dans les MHC, elle est identique à celle observée dans un placenta jeune (Cheung et al., 1999). Mais alors qu'elle diminue avec la maturation dans un placenta normal, elle reste élevée dans les MHC (Chen et al., 1997). Elle a été retrouvée comme facteur d'évolution péjoratif vers une môle invasive ou un choriocarcinome (Bae and Kim, 1999).

Une prolifération anormale est une des caractéristiques de la transformation maligne. A ce titre, les facteurs de croissance et leurs récepteurs ont été analysés dans les pathologies molaïres : le récepteur du facteur de croissance, EGF-R et la famille associée de tyrosine kinases comprennent c-erbB-2 c-erbB-3 c-erbB-4. Les produits de la famille EGF-R, sont des molécules de signaux transmembranaires qui partagent d'importantes homologies de structure et qui ont été impliquées dans la transformation cellulaire et la pathogénie tumorale. Une surexpression de c-erbB-2 a été notée dans les MHC et les choriocarcinomes (Tuncer et al., 2000). Mais le lien entre c-erbB-2 et une MTG persistante reste discuté (Cameron et al., 1994; Yang et al., 1986). Une augmentation de l'EGFR semble associée

aux lésions les plus agressives (Balaram et al., 2001). Une forte expression de l'EGFR et de c-erbB-3 a été significativement associée au développement d'une TTG post-molaire, alors que l'expression du c-erbB-4 n'est pas apparue discriminante (Tuncer et al., 2000).

### Approche morphologique actuelle intégrant l'évolution des différents critères

L'identification formelle d'une MHC semble pouvoir être résolue morphologiquement dans la majorité des cas par une application stricte des critères morphologiques. La mise en évidence de la protéine p57, qui est exprimée par le gène maternel permet d'éliminer une MHC. La régulation de l'apoptose par l'intermédiaire du gène Bcl-2 est perturbée. Il apparaît exprimé, à faible intensité, dans l'ensemble des cellules trophoblastiques et mésenchymateuses, alors que l'activité apoptotique est majeure dans l'ensemble des ces cellules.

L'affirmation d'une MHP en présence d'une triploïdie reste plus délicate. Il semble que ce soit le déséquilibre entre les génomes maternel et paternel en faveur de ce dernier qui soit le support de l'aspect morphologique et notamment du déséquilibre au niveau du chromosome 11 et de la modification qu'il induit dans l'expression des gènes soumis à empreinte situé à son niveau comme en témoigne les aspects pseudo molaire observés dans les dysplasies mésenchymateuses placentaires. Par ailleurs, l'existence de triploïdie (Genest et al., 2002b; Yver et al., 2004), dont le caractère diandrique est confirmé (Zaragoza et al., 2000) peut ne pas présenter de modification morphologique de type molaire.

Une différenciation précise entre MHC et MHP peut rester difficile dans certains cas sur la seule considération des critères morphologiques. Elle peut être abordée par la recherche d'une triploïdie soit par quantification globale de l'ADN (Genest et al., 2002b), soit en recherchant la présence d'au moins deux chromosomes en triple copie par la méthode de FISH (Yver et al., 2004). Elle n'a cependant qu'un intérêt statistique. Si les MHC sont plus souvent associées à une TTG secondaire comprenant la transformation carcinomateuse, le diagnostic différentiel entre MHC et MHP n'a pas de valeur pour une patiente donnée et les deux diagnostics induisent la même surveillance.

L'appréciation de critères pronostiques fiables fait cruellement défaut. Elle ne doit se concentrer que sur le développement du trophoblaste et le diagnostic anatomopathologique des MHP n'intègre même pas cet élément dans les critères diagnostiques. L'utilisation des

marqueurs de la maturation cellulaire (prolifération, apoptose, expression de protéines impliquées dans la transformation cellulaire) reste encore très confidentielle et n'a pas été étudiée en fonction du support génomique.

Le risque de récurrence apparaît du même ordre pour les MHC et pour les MHP, respectivement de 1,9% et 1,7% (Sebire et al., 2003a). La récurrence conserve le plus souvent le même type anatomique : complète ou partielle. L'identification de ce risque est totalement modifiée par la mise en évidence de MHC diploïdes mais biparentales avec absence d'expression du génome maternel associée à une pathologie globale de l'empreinte. Cette pathologie suppose une anomalie identique sur toutes les cellules germinales maternelles et les patientes concernées ne pourront faire que des grossesses molaire sans possibilité de grossesse normales. Elle est vérifiée dans les formes familiales de MHC et par les études épidémiologiques de récurrence (Lorigan et al., 2000; Sebire et al., 2002a). L'augmentation du risque de récurrence qui passe de l'ordre de 2% après une môle à 10% après deux môles (Sebire et al., 2003a) traduit bien la sélection d'une population maternelle porteuse d'une anomalie au niveau des cellules germinales maternelles. Dans une revue récente, Slim (Slim et al., 2005) montre que quelques formes familiales peuvent être moins globales et associer MHC, MHP, avortements non molaire et quelques grossesses normales. Elles pourraient indiquer une modulation d'une déficience génétique par des facteurs environnementaux. Si le risque de récurrence ne peut pas être réduit a priori à une pathologie de l'empreinte, Sebire (Sebire et al., 2002a), évoque un mécanisme de déficience ovocytaire permettant une fertilisation dispermiq ou une duplication nucléaire après fertilisation monospermiq conduisant à une diploïdie androgénique ou une triploïdie diandrique responsable d'une MHC ou d'une MHP.

En pratique, même un diagnostic précis du type de grossesse molaire ne permet pas de répondre aux deux questions fondamentales :

- Cette grossesse présente-t-elle un pronostic péjoratif qui doit être pris en compte ?
- Existe-t-il un risque de récurrence particulier ?

S'il existe des éléments de réponse pour prédire une récurrence, la première question reste donc posée : quel est l'élément déterminant qui doit être pris en compte pour la surveillance en sachant que des choriocarcinomes peuvent succéder à des avortements non molaire. Cheung (Cheung et al., 2004) a montré l'évolution de deux MHP dont le caractère triploïde diandrique a été confirmé, vers une maladie trophoblastique métastatique. Mais parallèlement ces auteurs ont reclassé en MHC les quatre autres cas. Cette observation confirme bien la difficulté d'interprétation de résultats, incluant des MHP et particulièrement

sur des grandes séries lorsque le diagnostic de MHC n'a pas été confirmé ou éliminé par une étude génétique complémentaire. Sur une étude rétrospective associant morphologie et ploïdie, Genest reclasse la moitié des diagnostics de MHP non triploïdes. La probabilité de développer un choriocarcinome après une MHP existe, mais la démonstration d'un risque nettement plus élevé par rapport à celle attendue après un avortement non molaire apparaît fragile (Genest, 2001).

Les classifications cliniques qui prennent en compte le diagnostic initial de grossesse molaire pour établir une conduite à tenir dans les néoplasies trophoblastiques gestationnelles occultent le plus souvent le type particulier de grossesse molaire impliquée et n'évoquent même pas l'importance du désordre génomique sous jacent. Or l'hétérogénéité des lésions qui peut exister sous le terme de grossesse molaire reste majeure. Cette constatation peut apparaître comme la conséquence des difficultés à obtenir des comptes-rendus standardisés. Les données récentes, génétiques et épigénétiques sur les grossesses molaires, associées à une expression différente des facteurs de croissance, doivent nous inciter à regrouper ces dossiers pour homogénéiser nos approches morphologiques et complémentaires afin de donner les réponses que les patientes et les cliniciens sont aujourd'hui en droit d'attendre, tant sur le risque réel associé à une grossesse donnée, que sur le risque de récurrence lors des grossesses ultérieures.

## **I.5. Les néoplasmes trophoblastiques (Annexe II Fig. 2 et 3)**

### — La tumeur trophoblastique épithélioïde

C'est une tumeur rare, composée de cellules intermédiaires trophoblastiques de type chorionique. Historiquement dénommée « choriocarcinome atypique » (Mazur, 1989; Shih and Kurman, 1998a), elle doit son nom actuel aux similitudes morphologiques qu'elle présente avec les carcinomes épidermoïdes (Shih and Kurman, 1998a) et à son évolution parfois maligne. Elle est observée en période d'activité génitale de 15 à 48 ans. Elle est découverte, le plus souvent à l'occasion de métrorragie de 1 à 18 ans (en moyenne 6,2 ans) : après une grossesse à terme (67%), une interruption spontanée de grossesse (16%) ou une môle hydatiforme (16%) (Shih and Kurman, 2001). Des métastases initiales aux poumons ou à l'intestin grêle ont également été décrites (Shih and Kurman, 1998b). Lors du diagnostic les taux sériques anormaux d' hCG sont fréquents mais ils restent inférieurs à ceux associés aux choriocarcinomes (<.2500 IU/ml) (Hamazaki et al., 1999; Shih and Kurman, 1998a).

### Caractères macroscopiques

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

### Caractères histologiques (Annexe II tableau 3)

Elle est généralement bien circonscrite mais peut présenter une tendance infiltrative en périphérie (Shih and Kurman, 1998a). Les plages cellulaires sont organisées en travées ou massifs à contours découpés de façon caractéristique « en cartes de géographie » au sein d'une matrice hyaline, et fibrinonécrotique éosinophile (Shen et al., 2003) qui peut en imposer pour de la kératine. Ces amas tumoraux florides s'organisent autour de vaisseaux occasionnellement modifiés par des dépôts fibrinoïdes mais non envahis. Les éléments tumoraux sont monomorphes et mononucléés, au cytoplasme éosinophile ou clarifié car chargé en glycogène. Les contours cellulaires sont très nets. Les noyaux restent petits, arrondis. La chromatine est dispersée et rarement pourvue de nucléoles proéminents. Morphologiquement ces cellules sont proches des trophoblastes intermédiaires de type chorionique avec des membranes libres et des nodules du site placentaire. L'activité mitotique est très variable, en moyenne deux mitoses par champ au grossissement x 400 et le Ki 67 marque 5 à 25% des cellules (Shen et al., 2003) (Shih et al., 2002). Des aspects, morphologiquement et immunohistologiquement typiques, de choriocarcinome ont été associés dans les suites d'une MHC (Shen et al., 2003). La composante épithélioïde pourrait être responsable d'une chimiorésistance lors d'un diagnostic de choriocarcinome, d'où la nécessité de caractériser cette lésion.

### Caractéristiques immunohistochimiques

Les marqueurs épithéliaux sont présents : AE1/AE3, EMA. L' $\alpha$ -inhibine est faible dans les cellules mononucléées (Shen et al., 2003). L'expression des marqueurs hormonaux est superposable à celles des trophoblastes intermédiaires de type chorionique avec notamment l'expression de la Placenta-Like Alkaline Phosphatase (PLAP), relativement spécifique de ce type cellulaire. Ces cellules qui dérivent de la partie involutive du parenchyme placentaire ne sont pas impliquées dans la production hormonale et les marquages pour l'hormone lactogène placentaire (hPL) et pour l'hCG sont irréguliers et discrets. L'expression de l'hCG,

lorsqu'elle existe est faible et au niveau des cellules mononucléées et au niveau des cellules multinucléées comme dans les choriocarcinomes (Shen et al., 2003). Les marqueurs de l'adhésion cellulaire, E-cadhérine et Mel-CAM, sont peu marqués. L'HLA-G est fortement exprimé comme dans toutes les cellules qui entrent en contact étroit avec l'organisme maternel.

### Diagnostic différentiel

#### *Avec les autres pathologies trophoblastiques :*

La distinction entre la tumeur trophoblastique de type épithélioïde et le nodule du site placentaire peut être difficile car ces deux lésions dérivent des trophoblastes intermédiaires de type chorionique, mais elle est fondamentale car le nodule du site placentaire est totalement bénin. Le nodule apparaît moins cellulaire et avec un indice de prolifération ne dépassant pas 5%.

Il convient également d'éliminer une TTSP dont le caractère plus agressif peut justifier une prise en charge thérapeutique d'emblée différente. Mais cette lésion se développe à partir d'un type cellulaire différent qui tend à remplacer les cellules endothéliales au niveau des vaisseaux et qui peut être identifié sur des critères immunohistochimiques : expression inverse des marqueurs hormonaux qui révèle la sécrétion d'hCG et hPL et l'absence de PLAP.

Le choriocarcinome a une présentation clinique et microscopique différente avec des remaniements hémorragiques marqués. L'expression de l' $\alpha$ -inhibine et de l'hCG est intense au niveau des cellules syncytiales et restreinte à ce type cellulaire. Elle s'accompagne d'une élévation importante de cette hormone dans le sang circulant. Au niveau de la tumeur épithélioïde elle n'est que très peu exprimée et par des cellules mononucléées, s'accompagnant d'une traduction sérique très faible.

L'ensemble des éléments différentiels est résumé dans les tableaux 1 et 3 en annexe II.

#### *Avec les pathologies non trophoblastiques :*

Le carcinome épidermoïde différencié, mature du col utérin peut être évoqué dans la localisation, relativement fréquente, au niveau du segment inférieur de l'utérus. Les cellules

néoplasiques peuvent remplacer l'épithélium endocervical de surface et au niveau des sites métastatiques, en particulier pulmonaires.

Ils apparaissent morphologiquement plus agressifs avec un index de prolifération nettement plus élevé (supérieur à 50%). L'immunomarquage peut être déterminant, car les carcinomes épidermoïdes n'expriment ni la cytokératine 18 ni l' $\alpha$ -inhibine (Shih and Kurman, 1998a, 1999).

Les tumeurs musculaires lisses épithélioïdes conservent des plages de cellules musculaires lisses typiques et le profil immunohistochimique est très différent avec expression des marqueurs musculaires, desmine et actine musculaire lisse sans expression des cytokératines.

### Evolution et traitement

Le pronostic reste incertain, car leur individualisation est récente (Hamazaki et al., 1999; Mazur, 1989; Mazur et al., 1982; Ohira et al., 2000; Shih and Kurman, 1998a; Silva et al., 1993). Sur les 40 cas colligés par Shih et Kurman (Shih and Kurman, 1998a) le pronostic semble identique à celui des tumeurs du site placentaire. Si l'évolution est la plus souvent bénigne, les métastases et les décès surviennent respectivement chez 25 et 10% des patientes. Les critères permettant de prédire une évolution plus agressive ne sont pas identifiés. Le taux sérique d'hCG est variable mais il reste généralement bas, et peut être un marqueur de la régression sous traitement. L'expression cellulaire de l' $\alpha$ -inhibine est toujours augmentée et un dosage sérique pourrait être utile.

Les études disponibles suggèrent que ces lésions ne sont pas sensibles aux chimiothérapies. Les lésions localisées doivent être abordées chirurgicalement par hystérectomie (Shih and Kurman, 1998a) ou résection chirurgicale pour les localisations pulmonaires secondaires (Hamazaki et al., 1999; Shih and Kurman, 1998a).

#### I.5.2. La Tumeur Trophoblastique du Site Placentaire (TTSP)

La plus rare des tumeurs placentaires (7 cas sur 4988 MTG entre 1984 et 1996 dans la série de Gillespie et coll. (Gillespie et al., 2000). Initialement décrite comme « pseudo-tumeur trophoblastique » par Kurman en 1976 (Kurman et al., 1976), son potentiel malin a été rapporté en 1981, impliquant la nomenclature établie par Scully et Young en 1981 (Scully and Young, 1981). Elle est essentiellement constituée de trophoblastes intermédiaires du

site d'implantation. Sa faible chimiosensibilité en comparaison des autres néoplasies trophoblastiques gestationnelles justifie son identification.

Elle est observée chez des patientes en période d'activité génitale, essentiellement entre 30 et 40 ans (Feltmate et al., 2001; Gillespie et al., 2000; Papadopoulos et al., 2002), dans les suites d'une grossesse normale ou d'un avortement précoce non molaire, mais elle a pu être décrite en post-ménopause (McLellan et al., 1991). Un antécédent de grossesse normale semble non seulement le plus fréquent mais il a été considéré comme un facteur indépendant de mauvais pronostic (Finkler, 1991). Seulement 5 à 20% de ces tumeurs sont observées au décours d'une grossesse molaire (Kurman, 1991; Papadopoulos et al., 2002; Scully et al., 1994). Le lien avec une grossesse normale ou une grossesse molaire a pu être confirmé sur étude cytogénétique (Fisher et al., 1992). L'intervalle libre entre la grossesse antérieure et le diagnostic varie de 12 mois à 15 ans. La durée de cet intervalle semble également être un facteur de mauvais pronostic (Bower et al., 1996; Finkler et al., 1988; How et al., 1995; Papadopoulos et al., 2002).

Cliniquement, elles s'accompagnent d'un tableau mimant un début de grossesse avec aménorrhées ou métrorragies et augmentation de volume utérin s'accompagnant d'une faible augmentation des  $\beta$ -hCG (1000 à 2000 UI/ml) (Eckstein et al., 1982; Gloor et al., 1983; Kurman et al., 1976; Young and Scully, 1984). Elles sont plus rarement découvertes à l'occasion d'un syndrome néphrotique (Bower et al., 1996; Papadopoulos et al., 2002; Young et al., 1985) et elles ont pu être associées à une galactorrhée, une virilisation (Nagelberg and Rosen, 1985; Young et al., 1985) et une polycythémie (Brewer and Mazur, 1981).

L'association d'une métastase lors du diagnostic est fréquente essentiellement au niveau du poumon, du pelvis, des ganglions, ou plus rarement du cerveau, des reins ou du foie. Initialement estimée à 10 à 15% des cas (Eckstein et al., 1982; Larsen et al., 1991), elle pourrait être de l'ordre de 30 à 50% (Chang et al., 1999; Feltmate et al., 2001; Gillespie et al., 2000; Newlands et al., 1998a; Papadopoulos et al., 2002).

L'analyse du caryotype suggère une implication du chromosome X paternel (Hui et al., 2000).

### Caractères macroscopiques

Elle peut se présenter comme un polype endocavitaire ou une volumineuse tumeur nodulaire intra-myéométriale, parfois mal limitée (Berger et al., 1984; Eckstein et al., 1982; Kurman et al., 1976; Rosenshein et al., 1980) et pouvant infiltrer la totalité de la paroi utérine avec extension au niveau du ligament large ou des annexes. Elle apparaît blanc-jaunâtre avec de petits foyers de remaniements essentiellement nécrotiques ou plus rarement hémorragiques (Papadopoulos et al., 2002).



### Caractères histologiques (Annexe II tableau 4)

Elles sont caractérisées par la présence d'une substance fibrinoïde éosinophile extracellulaire et par une invasion vasculaire très particulière se rapprochant de celle observée dans l'implantation normale (Feltmate et al., 2001; Kurman et al., 1984a; Kurman et al., 1976; Kurman et al., 1984b) et peu d'invasion vasculaire (Papadopoulos et al., 2002). Les cellules sont groupées en nids ou travées qui infiltrent le myomètre en périphérie, en dissociant les fibres musculaires. Elles possèdent les particularités morpho-fonctionnelles des trophoblastes intermédiaires du site d'implantation mais elles n'en partagent pas les caractéristiques immunohistochimiques. Le cytoplasme est abondant, faiblement éosinophile, à contours polyédriques, arrondis ou occasionnellement fusiformes. Elles sont le plus souvent mononucléées avec des noyaux polymorphes ponctués d'un nucléole proéminent, mais il peut exister quelques cellules plurinucléées. Les mitoses sont peu nombreuses, moins de 5/10 champs x 400. Certaines lésions apparaissent histologiquement plus agressives avec des atypies cytonucléaires et une activité mitotique marquée et s'accompagnent de nécrose. Une activité mitotique supérieure à 5/10 champs x 400 a été associée à un risque plus élevé de récurrence (Feltmate et al., 2001). Pour d'autres auteurs une activité mitotique importante ou une nécrose extensive ne semblent pas devoir être associées avec un plus mauvais pronostic (Finkler et al., 1988; Gillespie et al., 2000; Lathrop et al., 1988). Quelques lésions ont été associées à des aspects authentiques de choriocarcinome ou de tumeur trophoblastiques épithélioïdes.

### Caractéristiques immunohistochimiques

Ces éléments se présentent comme des cellules épithéliales avec expression des cytokératines AE1-AE3 et 18, ainsi que l' $\alpha$ -inhibine associée aux trophoblastes intermédiaires (Pelkey et al., 1999). Ils expriment la molécule d'adhésion Mel-CAM et également la molécule d'histocompatibilité HLA-G caractéristique des éléments trophoblastiques invasifs. L'expression des marqueurs hormonaux est en rapport avec le type cellulaire impliqué dans cette lésion : le plus souvent une forte expression de l'hPL, une absence quasi complète d'expression de la PLAP qui caractérise les trophoblastes intermédiaires de type chorionique des membranes libres et une expression focale d'hCG. La faible proportion de syncytiotrophoblastes explique la faible sécrétion d'hCG (Kurman et al., 1984b; Mazur and kurman, 1987).

### Caractéristiques génétiques

Les études portent toutes sur des séries limitées (2 à 10 lésions) mais elles apparaissent concordantes montrant le caractère en règle diploïde de ces tumeurs (Lage and Sheikh, 1997; Newlands et al., 1998a; Remadi et al., 1997; Wolf and Lage, 1995) y compris dans deux cas de tumeurs malignes avec métastases pulmonaires et extension ovarienne (Xue et al., 2002). Un seul cas de tétraploïde a été rapporté (Wolf and Lage, 1995). Il apparaît que la contribution génomique parentale au niveau de la tumeur est comparable à celle observée au niveau de la grossesse qui a précédé : les grossesses normales sont suivies d'une tumeur du site avec expression des deux génomes paternel et maternel et les tumeurs survenues après une MHC sont d'origine exclusivement androgénique (Fisher et al., 1992; Fisher et al., 1989; Papadopoulos et al., 2002). L'évolution d'une môle partielle vers une tumeur du site placentaire n'a pas été décrite (Papadopoulos et al., 2002).

### Diagnostic différentiel

*Avec les autres pathologies trophoblastiques (tableaux 3 et 4 de l'Annexe II) :*

Le site placentaire hyperplasique peut être difficile à différencier sur un produit de curetage et une surveillance clinique et surtout biologique de l'évolution des hCG peut être nécessaire, car ces deux lésions partagent le caractère d'infiltration exubérante par des cellules intermédiaires du site d'implantation. L'appréciation de l'indice de prolifération reste l'élément déterminant, car les cellules du site placentaire normal ou hyperplasique ne prolifèrent pas (Shih and Kurman, 1998b) :

Le choriocarcinome est cytologiquement polymorphe avec présence de cellules syncytiales qui expriment fortement l'hCG et nettement plus agressif avec un très fort indice mitotique et un indice de prolifération supérieur à 50%.

Le nodule du site placentaire est nettement plus polymorphe et ses cellules n'expriment pas l'hPL alors qu'elles sont positives pour l'expression de la PLAP.

*Avec les pathologies non trophoblastiques:*

Les tumeurs musculaires lisses peuvent être définitivement écartées sur une étude immunohistochimique.

Les carcinomes peu différenciés et les mélanomes ne présentent pas les dépôts extensifs de substance fibrinoïde, et n'établissent pas une invasion vasculaire aussi constante et de type colonisation « harmonieuse » avec remplacement des cellules endothéliales. Les carcinomes épidermoïdes cervicaux peuvent être exclus sur l'absence d'expression de la cytokératine 18 et de  $\alpha$ -inhibine.

### *Evolution et traitement*

Ces lésions ont une évolution très variable et plusieurs facteurs pronostiques ont été étudiés :

- L'association d'une agressivité tumorale plus marquée avec un indice de prolifération élevé et la corrélation entre une extension métastatique et un index mitotique supérieur à 5 mitoses / 10 champs au grossissement 400 (Feltmate et al., 2001) ne sont pas vérifiées dans toutes les séries (30, 46, 54, 79) (Finkler et al., 1988; Gillespie et al., 2000; Hopkins et al., 1985; Lathrop et al., 1988).
- Newlands rapporte une série de 17 patientes traitées entre 1975 et 1995 au Charing Cross Hospital pour TTSP. L'intervalle entre le début du traitement et le dernier antécédent connu de grossesse semble constituer un facteur pronostique significatif. 4 des 5 patientes, ayant un intervalle supérieur à 2 ans avec la dernière grossesse, sont décédées de cette affection. Il n'y a eu aucun décès chez les 12 patientes avec un intervalle inférieur à 2 ans (Newlands et al., 1998a). Lathrop confirme dans une revue de 43 cas que pour les 10 patientes décédées, l'intervalle avec l'antécédent de grossesse était supérieur à 2 ans (Lathrop et al., 1988). Papadopoulos relate 0% de survie pour les patientes présentant un intervalle supérieur ou égal à 4 années par rapport à la dernière grossesse, et 100 % de survie pour celles ayant un intervalle inférieur à 4 ans (Papadopoulos et al., 2002).
- Les taux sériques d'hCG ne constituent pas un facteur prédictif de l'évolution. Les cellules qui produisent cette hormone étant peu nombreuses, les taux restent toujours assez bas et inférieurs à ceux associés au choriocarcinome ce qui limite leur utilisation au suivi de l'évolution (Gillespie et al., 2000; How et al., 1995).
- Les taux sériques d' hPL restent également toujours très bas (Gillespie et al., 2000).

L'évolution reste difficile à prédire et il n'a pas été démontré de corrélation avec les caractères cliniques, la ploïdie, les caractères histopathologiques et immunohistochimiques et le pourcentage de cellules en phase S (Fukunaga and Ushigome, 1993a, b). Des lésions évolutives peuvent être diploïdes ou aneuploïdes avec pic tétraploïde alors qu'une aneuploïdie peut être associée avec une lésion bénigne. Dans une analyse récente, sur 91 cas, Chang et coll ont montré l'intérêt de la stadification FIGO : Le pronostic est excellent chez les patientes aux stades I et II (limitées à l'utérus ou à la sphère génitale) (Kohorn, 2002c) après hystérectomie simple, alors que le taux de survie est seulement de 30% pour les patientes aux stades III et IV (extension aux poumons avec ou sans extension locale en dehors de l'utérus ou extension métastatique autre).

Certaines patientes peuvent être définitivement guéries par un simple curetage en cas de tumeur de petite taille, bien limitée (Driscoll, 1987; Kurman et al., 1976) Elles doivent être suivies sur l'évolution d'hCG (Kurman et al., 1984b) mais des formes malignes se comportent comme un véritable choriocarcinome avec des extensions métastatiques au niveau des poumons, du foie, de la cavité abdominale et du cerveau. Le taux de mortalité, de 10 à 20% (Eckstein et al., 1982; Eckstein et al., 1985; Young et al., 1988), est vraisemblablement surestimé, les lésions guéries par curetage ou chirurgie simple sont moins souvent rapportés dans la littérature (How et al., 1995; Kurman et al., 1976).

Le traitement est essentiellement chirurgical avec une hystérectomie simple pour les tumeurs confinées à l'utérus (How et al., 1995). Les lésions extensives et / ou métastatiques relèvent d'une chimiothérapie. En dépit de la faible chimiosensibilité classiquement associée, des rémissions ont été observées avec une association Cisplatine – Etoposide – Cyclophosphamide (Gillespie et al., 2000). Le taux de récurrence varie de 10-20% dans l'étude de Mazur et coll, (Mazur, 1989) à 45% dans l'étude de Feltmate, (Feltmate et al., 2001). Il semble qu'il puisse être influencé de façon positive par une chimiothérapie adjuvante pré ou immédiatement post-opératoire. S'il existe un risque élevé de maladie évolutive, retenant un indice mitotique supérieur à 5 mitoses sur 10 champs au fort grossissement et des antécédents de grossesse supérieurs à 2 ans ou une métastase lors du bilan initial, le Charing Cross Hospital propose une chimiothérapie adjuvante de type EMA-EP (Etoposide, MTX, Actinomycine D en alternance avec Etoposide et Cisplatine). Elle est associée à une radiothérapie pour le contrôle des récidives tumorales locales (Bower et al., 1996; Finkler et al., 1988) .

### I.5.3. Le choriocarcinome gestationnel

C'est une tumeur agressive constituée de cellules trophoblastiques mononucléées et de syncytiotrophoblastes. Elle est développée au décours d'une grossesse molaire dans 50% des cas mais peut également succéder à un avortement précoce (25%), une grossesse normale (22,5%) ou exceptionnellement à une grossesse ectopique. Son incidence est estimée à 1 pour environ 25 000 grossesses aux Etats Unis et 1 sur 6 000 à 8 000 grossesses en Asie. Les facteurs de risques incluent les âges maternels extrêmes, moins de 19 ans et plus de 40 ans mais également la race avec un risque plus grands chez les non Caucasiens, l'association parentale des groupes sanguins A et O, le régime alimentaire, les oestrogènes endogènes et les toxines environnementales. Ils peuvent être révélés au stade métastatique, essentiellement poumons, cerveau et foie, ce qui traduit une diffusion par voie hématogène (Cheung, 2003).

#### Caractères macroscopiques

Le choriocarcinome gestationnel est représenté par des lésions nodulaires habituellement bien circonscrites (Cheung, 2003), à développement intracavitaire et/ou intra mural, extrêmement hémorragiques et souvent nécrotiques.

#### Caractères histologiques

Cette prolifération tumorale est décrite comme biphasique, incluant des cellules mononucléées identifiées comme étant des trophoblastes intermédiaires et des cellules multinucléées de type syncytiotrophoblastes en proportion variable. Ces différents éléments conservent leurs caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques propres mais avec des atypies nucléaires plus ou moins marquées. Ces éléments bordent des lacs sanguins et détruisent les parois vasculaires, ce qui rend compte des remaniements hémorragiques et nécrotiques majeurs, essentiellement centraux (Cheung, 2003). Il est classiquement admis qu'il ne doit pas exister de villosités placentaires résiduelles identifiables lors du diagnostic sauf dans les choriocarcinomes survenant au niveau d'un placenta mature (Aonahata et al., 1998; Barghorn et al., 1998; Jacques et al., 1998). L'activité mitotique et l'indice de prolifération sont élevés mais n'apparaissent pas comme des facteurs pronostiques (Cheung, 2003).

#### Caractéristiques immunohistochimiques

Le syncytiotrophoblaste se distingue par l'expression de  $\beta$ -hCG. Les cellules mononucléées sont identifiées comme des cellules de type trophoblaste intermédiaire sur l'expression de Mel-CAM et d'HLA-G.

### Caractéristiques génétiques

Ces lésions sont le plus souvent diploïdes, mais un choriocarcinome diploïde peut succéder à une gestation tri ou tétraploïde, dans le cadre ou non d'une grossesse molaire (Wolf and Lage, 1995). Un caractère exclusivement androgénique a pu être retrouvé après une môle hydatiforme.

### Diagnostic différentiel

Il peut se poser avec un choriocarcinome non gestationnel au niveau d'une métastase. Son origine gestationnelle sera étayée par l'anamnèse et éventuellement par la mise en évidence du génome paternel au niveau des cellules tumorales.

### Evolution et traitement

La dissémination a lieu par voie hématogène avec des métastases pulmonaires et cérébrales. La survie a été nettement améliorée par la chimiothérapie et un facteur de réponse positive semble être apporté par une diminution de l'expression de la protéine p27 (Vegh et al., 1999).

## **I.6. Les lésions trophoblastiques non néoplasiques, non molaire**

### — Le nodule du site placentaire

C'est une lésion de découverte fortuite au sein d'un curetage pour saignements anormaux, sur une biopsie cervicale ou plus rarement une pièce d'hystérectomie, chez une femme en période d'activité génitale (96,125) (Nayar et al., 1996; Shih et al., 1999). Elle est préférentiellement retrouvée au niveau de l'endomètre, mais également de l'endocol (40% des cas) (Shih et al., 1999). La dernière grossesse peut précéder de plusieurs années sa mise en évidence (Huettner and Gersell, 1994; Nayar et al., 1996; Shitabata and Rutgers, 1994; Young et al., 1990). Il existe fréquemment des antécédents de césarienne ou de ligature tubaire (Huettner and Gersell, 1994; Shih et al., 1999).

### Caractères macroscopiques

Elle se présente comme une lésion nodulaire unique bien circonscrite, ou rarement multiple, d'environ 2 mm (1 à 14 mm), de couleur jaune ou marron.

### Caractères histologiques (Annexe II tableau 3)

Cette lésion nodulaire, bien limitée, est entourée d'éléments inflammatoires et de cellules déciduales. Elle est caractérisée par une substance fibrinoïde ou hyaline conservant des trophoblastes intermédiaires de type chorionique (Shih et al., 1999). Ces éléments possèdent des noyaux petits et uniformes ou irréguliers et hyperchromatiques. Le cytoplasme est abondant, éosinophile ou amphophile ou pâle et peu abondant. On peut observer quelques éléments multinucléés. Ces cellules sont organisées en petits amas ou travées et peuvent parfois être associés à de rares villosités involuées comme au niveau des membranes.

### Caractéristiques immunohistochimiques

L'approche immunohistochimique caractérise les éléments cellulaires comme étant des trophoblastes intermédiaires de type chorionique.

Leur caractère épithélial est démontré par la présence des cytokératines AE1-AE3 et de l'EMA. Leur nature trophoblastique intermédiaire est confirmée par l'expression de l' $\alpha$ -inhibine et de la cytokératine 18. Leur type, cellules chorioniques, est suggéré par une forte positivité pour la PLAP. La positivité de l'hPL, du Mel-CAM et de l'oncofœto-fibronectine est limitée à de rares cellules. L'indice de prolifération est identique à celui normalement observé au niveau des cellules du chorion et ne dépasse pas 5%. (Shih and Kurman, 1996; Shih et al., 1999)

### Caractéristiques génétiques

Elles sont en rapport avec la grossesse associée.

### Diagnostic différentiel

Les éléments du diagnostic avec les autres pathologies trophoblastiques ont été précédemment définis et sont résumés dans le tableau 3 en annexe II.

Un carcinome épidermoïde sera écarté sur le profil d'expression des cytokératines. Ses cellules expriment les cytokératines de fort poids moléculaire et n'expriment pas la cytokératine 18 retrouvée dans les cellules trophoblastiques. Son caractère agressif se traduit par un indice de prolifération élevé alors qu'il est faible dans les nodules du site placentaire.

### Evolution et traitement

Ces lésions sont totalement bénignes et ne nécessitent aucun traitement complémentaire. Ces nodules peuvent correspondre à des vestiges involutifs de membranes après une grossesse normale ou un avortement mais leur observation fréquente à distance d'une grossesse pourrait résulter d'un avortement précoce infraclinique.

Leur observation à proximité de TTE pourrait cependant soulever la possibilité d'une évolution vers ce type agressif de tumeur.

#### I.6.2. Le site placentaire hyperplasique

Cette lésion, appelée autrefois « endométrite syncytiale » représente l'exagération du processus physiologique de l'implantation, avec lequel il peut être difficile d'établir une limite nette, l'extension normale de la zone d'implantation n'étant pas elle-même codifiée (Silverberg and Kurman, 1992). Elle peut être observée après une grossesse normale, mais pourrait être plus fréquente après un avortement spontané ou provoqué [1,6% des avortements spontanés du premier trimestre du Registre de Pathologie Chirurgicale du Johns Hopkins Hospital rapportés par Shih et Kurman, (Shih and Kurman, 2001)]. Elle accompagne régulièrement les MHC.

### Caractères macroscopiques et histologiques (Annexe II tableau 4)

L'aspect macroscopique ne diffère en rien d'une zone d'implantation normale (Kurman, 1991; Kurman et al., 1984a). L'architecture et le polymorphisme cellulaire physiologique sont conservés mais l'extension de l'infiltration cellulaire est majeure et étendue notamment au niveau du myomètre par des éléments isolés ou groupés en amas. Elle se fait sans nécrose associée et sans activité mitotique notable. Les cellules contiennent un cytoplasme éosinophile abondant avec des noyaux irréguliers et hyperchromatiques. Il existe de nombreuses cellules multinucléées. Dans le cadre d'une grossesse molaire, les éléments sont plus dystrophiques et l'index de prolifération peut apparaître légèrement majorée.



### Caractéristiques immunohistochimiques

Ces cellules conservent les caractéristiques des trophoblastes intermédiaires d'un site d'implantation normal.

### Evolution et traitement

Cette simple exagération du processus normal d'implantation ne relève d'aucune approche complémentaire.

## Références bibliographiques

- Aonahata M, Masuzawa Y, Tsutsui Y. A case of intraplacental choriocarcinome associated with placental hemangioma. *Pathol Int* 1998; 48: 897-901.
- Al-Bozom IA. p53 and Bcl-2 oncoprotein expression in placentas with hydropic changes and partial and complete moles. *APMIS* 2000; 108: 756-60.
- Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003; 4: 670-8.
- Bae SN, Kim SJ. Telomerase activity in complete hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 328-33.
- Balaram P, John M, Enose S, Simaladevi PK. Demonstration of TGF-alpha-EGFR and EGF-EGFR autocrine loops and their relation to proliferation in complete hydatidiform moles (CHM). *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 397-402.
- Barghorn A, Bannwart F, Stallmach T. Incidental choriocarcinome confined to a near-term placenta. *Virchow Arch* 1998; 433: 89-91.
- Bates S, Peters G. CyclinD as a cellular proto-oncogene. *Semin Cancer Biol* 1995; 6: 73-82.
- Berger G, Verbaere J, Feroldi J. Placental site trophoblastic tumor of the uterus: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Ultrastruct Pathol*, 1994; 6: 319-329.
- Bower M, Paradianas FJ, Fisher RA et al. Placental site trophoblastic tumor: molecular analysis and clinical experience. *Clin Cancer Res*. 1996, 2: 897-902.
- Brewer JL, Mazur MT. Gestational choriocarcinoma – Its origin in the placenta during seemingly normal pregnancy. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 267-77.
- Cadwell C, Zambetti GP. The effects of wild-type P53 tumor suppressor activity and mutant p53 gain-of-function on cell growth. *Gene* 2001; 277: 15-30.
- Cameron B, Gown AM, Tamimi HK. Expression of c-erb B-2 oncogene product in persistent gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1616-22.
- Campello TR, Fittipaldi H, O'Valle F, Carvia RE, Nogales FF. Extrauterine (tubal) placental site nodule. *Histopathology*, 1998, 32: 562-565.
- 14 - Carinelli SG, Verdola N, Zanotti F. Placental site nodule: A report of 17 cases. *Pathol Res Pract.*, 1989, 185: 30-34.
- Castrillon DH, Sun D, Weremowicz S, Fisher RA, Crum CP, Genest DR. Discrimination of complete hydatidiform mole from molar pregnancies by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57<sup>KIP2</sup>. *Am J Surg Pathol* 2001, 25: 1225-30.
- Challier JC. Molécules d'adhérences dans l'implantation et la placentation. *Implantation et placentation*. Ed. Masson 2001, 51-60.
- Chang YL, Chang TC, Hsueh S **et al.** Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor: Report of 3 cases and analysis of 88 cases. *Gynecol Oncol.*, 1999, 73:216-222.
- Chen CP, Chen SR, Wang TY, Haung ZD, Haung MC, Chuang CY. Pregnancy with concomitant chorioangioma and placental vascular malformation with mesenchymal hyperplasia. *Hum Reprod* 1997; 12: 2553-6.
- Cheung ANY, Sit ASY, Chung LP. Detection of the heterozygous XY complete hydatidiform mole by chromosome in situ hybridization. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 386-92.

- Cheung ANY, Zhang DK, Ngan HYS, Tsao S-W. Telomerase activity in gestational trophoblastic disease. *J Clin Pathol* 1999; 52: 588-92.
- Cheung ANY. Pathology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 849-68.
- Cheung ANY, Khoo US, Lai CYL, Chan KYK, Xue W-C, Cheng DKL, Chiu PM, Tsao S-W, Ngan HYS. Metastatic trophoblastic disease after an initial diagnosis of partial hydatidiform mole. *Cancer* 2004; 100: 1411-1417.
- Cheville JC, Robinson RA, Benda JA. p53 expression in placentas with hydropic change and hydatidiform moles. *Mod Pathol* 1996; 9: 392-6.
- Chew SH, Perlman EJ, Williams R, Kurman RJ, Ronnett BM. Morphology and DNA content analysis in evaluation of first trimester placentas for partial hydatidiform mole (PHM). *Hum Pathol* 2001; 31: 914-24.
- Driscoll SG. Problems and pitfalls in the histopathologic diagnosis of gestational trophoblastic lesions. *J Reprod Med* 1987. 32: 623-8.
- Eckstein RP, Paradinas FJ, Bagshawe KD. Placental site trophoblastic tumour (trophoblastic pseudotumour): A study of four cases requiring hysterectomy including one fatal case. *Histopathology*, 1982, 6: 211- 226.
- 27 - Eckstein RP, Russell P, Friedlander ML, Tattersall MHN. Metastasizing placental site trophoblastic tumor. A case study. *Hum Pathol*, 1983, 16: 632-636.
- Feltmate F, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor: A 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Centre. *Gynecol Oncol.*, 2001, 82: 415-419.
- FIGO Oncology committee report. FIGO staging for gestationnal trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 285-287.
- Finkler NJ, Berkowitz RS, Driscoll SG, Goldstein DP, Bernstein MR. Clinical experience with placental site trophoblastic tumors at the New England Trophoblastic Disease Center . *Obestet Gynecol.*, 1988, 71: 854-857.
- Finkler NJ. Placental site trophoblastic tumor: diagnosis, clinical behavior and treatment. *J Reprod Med.* 1991; 36; 27-30.
- Fisher RA, Poveys, Jeffreys AJ. Frequency of heterozygous complete hydatidiform moles, estimated by locus specific minisatellite and Y chromosome-specific probes. *Hum Genet* 1989; 82: 259-263.
- Fisher RA, Paradinas FJ, Newlands ES. Genetic evidence that placental site trophoblastic tumors can originate from a hydatiform mole or a normal conceptus. *Br J Cancer* 1992; 65: 355-8.
- Fisher RA, Soteriou BA, Meredith L. Previous hydatidiform mole identified as the causative pregnancy of choriocarcinoma following birth of normal twins. *Int J Gynecol Cancer* 5: 64, 1995
- Fisher RA, Paradinas FJ, Soteriou BA, Foskett M, Newlands ES; Diploid hydatidiform moles with fetal red blood cells in molar villi: 2 - Genetics. *J Pathol* 1997; 181, 189-95.
- Fisher RA, Khatoon R, Paradinas FJ, Roberts AP, Newlands ES. Repetitive complete hydatidiform mole can be biparental in origin and either male or female. *Hum Reprod* 2000, 15: 594-8.
- Fisher RA, Nucci MR, Thaker HM, Weremowicz S, Genest DR, Castrillon DH. Complete hydatidiform mole retaining a chromosome 11 of maternal origin: molecular genetic analysis of a case. *Mod Path* 2004, 17: 1155-60.

- Fukunaga M, Ushigome S. Malignant trophoblastic tumors: Immunohistochemical and flow cytometric comparison of choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumors. *Hum Pathol*, 1993, 24: 1098- 1106.
- Fukunaga M, Ushigome S. Metastasizing placental site trophoblastic tumor: An immunohistochemical and flow cytometric study of two cases. *Am J Surg Pathol* 1993, 17: 1003-1010.
- Fukunaga M. Early partial hydatidiform mole: prevalence, histopathology, DNA ploidy, and persistence rate. *Virchows Arch* 2000; 437: 180-4.
- Fulop V, Mok SC, Gati I, Berkowitz RZ. Recent advances in molecular biology of gestational trophoblastic diseases. *J Reprod Med* 2002; 47: 369-79.
- Genest DR. Partial hydatidiform mole: clinicopathological features, differential diagnosis, ploidy and molecular studies, and gold standards for diagnosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2001; 20: 315-22.
- Genest DR, Ruiz RE, Weremowicz S, Berkowitz RS, Goldstein DP, Dorfman DM. Do nontriploid partial hydatidiform moles exist? A histologic and flow cytometric reevaluation of non triploid specimens. *J Reprod Med* 2002; 47: 363-8.
- Genest DR, Dorfman DM, Castrillon DH. Ploidy and imprinting in hydatidiform moles. Complementary use of flow cytometry and immunochemistry of the imprinted gene product p57KIP2 to assist molar classification. *J Reprod Med* 2002; 47: 342-6.
- Gibson BR, Muir-Padilla J, Champeaux A, Suarez ES. Mesenchymal dysplasia of the placenta. *Placenta* 2004; 25: 671-672.
- Gillespie AM, Liyim D, Goepel JR, Coleman RE, Hancock BW. Placental site trophoblastic tumour: a rare but potentially curable cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 1186-90.
- Gloor E, Daldas J, Hurlimann J, Barrelet L. Placental site trophoblastic tumor (trophoblastic pseudotumor) of the uterus with metastases and fetal outcome: clinical and autopsy observations of a case. *Am J Surg Pathol.*, 1993, 7: 483-487.
- Goffin F et Foidart JM. Bases immunologiques de l'implantation. *Implantation et placentation*. Ed. Masson 2001, 95-110.
- Goldmann-Wohl D, Ariel I, Greenfield C, Hochner-Celnikier D, Lavy Y, Yagel S. A study of human leukocyte antigen G expression in hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 476-80.
- Guvener S, Kazancigil A, A, Erez S. Long latent development of trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.*, 1972, 114: 679-684.
- Halperin R, Peller S, Sandbank J, Bukovsky I, Schneider D. Expression of the p53 gene and apoptosis in gestational trophoblastic disease. *Placenta* 2000; 21: 58-62.
- Hamazaki S, Nakamoto S, Okino T, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: Morphological and immunohistochemical study of three lung lesions. *Hum. Pathol.*, 1999, 30: 1321- 1327.
- Hancock BW, Tidy JA. Current management of molar pregnancy. *J Reprod Med* 2002; 47: 347- 354.
- Hopkins M, Nunez C, Murphy JR, Wentz WB. Malignant placental site trophoblastic tumor: three case reports and literature review. *Gynecol. Oncol.*, 1995, 66: 955-1005.
- How J, Scurry J, Grant P **et al**. Placental site trophoblastic tumor: Report of three cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 1995, 5: 241-249.
- Howat 1993 AJ, Beck S, Fox H, Harris SC. Can histopathologists reliably diagnose molar pregnancy? *Jclinical Pathol* 1993; 46: 599-602.

- Huettner PC, Gersell DJ. Placental site nodule: A clinicopathologic study of 38 cases. *Int J Gynecol Pathol.*, 1994, 13: 191-198.
- Hui P, Parkash V, Perkins AS, Carcangiu ML. Pathogenesis of placental site trophoblastic tumor may require the presence of a paternally derived X chromosome. *Lab Invest.*, 2000, 80: 865-872.
- Hunter T, Pines. Cyclins and cancer; cyclin D and CDK inhibitors come to age. *Cell* 1994; 79: 573-82.
- Iwahashi M, Muragaki Y, Ooshima A, Nakano R. Overexpression of type IV collagen in chorionic villi in hydatidiform mole. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2649-2652.
- Iwahashi M, Muragaki Y, Ooshima A, Nakano R. Decreased type III and V collagen in chorionic villi in hydatidiform mole. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3346-3350.
- Jacques SM, Qureshi F, Doss BJ. Intraplacental choriocarcinoma associated with viable pregnancy : pathologic features and implications for the mother and infant. *Pediatric Develop Pathol* 1998; 1: 380-7.
- Judson H, Hayward BE, Sheridan E, Bonthron T. A global disorder of imprinting in the human female germ line. *Nature* 2002, 416: 539-42.
- Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977; 268: 633-634.
- Kajii T, Kurashige H, Ohama K. XY and XX complete moles: clinical and morphological correlation. 1984; 150: 57-64.
- Kale A, Söylemez F, Ensari A. Expressions of proliferation markers (Ki-67, proliferating cell nuclear antigen, and silver-staining nucleolar organizer regions) and of p53 tumor protein in gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184: 567-74.
- Kato HD, Terao Y, Ogawa M, Matsuda T, Arima T, Kato K, Yong Z, Wake N. Growth-associated gene expression profiles by microarray analysis of trophoblast of molar pregnancies and normal villi. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 255-60.
- Kim SJ, Park SE, Lee C, Lee SY, Kim IH, An HJ, Oh YK. Altered imprinting, promoter usage, and expression of insulin-like growth factor-II gene in gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2003, 88: 411-8.
- Knoeller S, Lim E, Aleta L, Hertwig K, Dudenhausen JW, Arck PC. D. Distribution of immunocompetent cells in decidua of controlled and uncontrolled (choriocarcinoma/hydatidiform mole) trophoblast invasion. *AJRI* 2003; 50: 41-47.
- Kohorn EI. Gestational trophoblastic neoplasia and evidence-based medicine. *J Reprod Med* 2002; 47: 427-432.
- Kohorn EI. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. *J Reprod Med* 2002; 47: 445-450.
- Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ. Trophoblastic pseudotumor of the uterus: An exaggerated form of syncytial endometritis simulating a malignant tumor. *Cancer*, 1976, 38: 1214-1226.
- Kurman RJ, Main CS, Chen HC. Intermediate trophoblast: a distinctive form of trophoblast with specific morphological and functional features. *Placenta*, 1994 a, 5: 349-370.
- Kurman RJ, Young RH, Norris HJ, Main CS, Lawrence WD, Scully RE. Immunocytochemical localization of placental lactogen and chorionic gonadotropin in the normal placenta and trophoblastic tumors, with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol.*, 1994 b, 3: 101-121.

- Kurman RJ. The morphology, histology, biology and pathology of intermediate: A look back to the present. *Hum. Pathol.*, 1991, 22: 847-855.
- Lage JM, Sheikh SS. Genetic aspects of gestational trophoblastic diseases: a general overview with emphasis on new approaches in determining genetic composition. *Gen Diagn Pathol.*, 1997, 143: 109-115.
- Larsen LG, Theilade K, Skilbsted L et al. Malignant placental site trophoblastic tumor. *APMIS (suppl)* 1991; 23: 138-45.
- Lathrop 1998, JC, Lauchlan S, Nayak R, Ambler M. Clinical characteristics of placental site trophoblastic tumor (PSTT). *Gynecol Oncol.*, 1988, 31: 32-42.
- Lawler S, Fisher RA, Pickthall VJ. Genetic studies of hydatidiform moles : 1. The origin of partial moles. *Cancer Genet Cytogenet* 1982; 5 : 309-15.
- Lawler S, Fisher R, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1270-1277.
- Le Bouteiller P, Ienfant F. Gène HLA-G : le plus classique des non-classiques. *Med Sci*, 1997, 13 : 1436-1444.
- Little M, Van Heyningen V, Hastie N. Dads and disomy and disease. *Nature* 1991; 351: 609-610.
- Lorigan PC, Sharma S, Bright RE, Coleman RE, Hancock BW. Characteristics of women with recurrent molar pregnancies. *Gynecol Oncol* 2000, 78: 288-92.
- Makrydimas G, Sebire NJ, Thornton SE, Zagorianakou N, Lolis D, Fisher RA. Complete hydatidiform mole and normal live birth: a novel case of confined placental mosaicism. *Hum Reprod.* 2002; 9: 2459-2463.
- Matsuda T. Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003; 17: 827-36;
- 87 - Matsui H, Litsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, Seki K, Sekiya S. Placental mesenchymal dysplasia initially diagnosed as partial mole. *Pathol Int* 2003; 53: 810-3;
- Mazur MT, Lurain JR, Brewer JL. Fatal gestational choriocarcinoma: Clinicopathology Clinicopathologic study of patients treated at a trophoblastic disease center. *Cancer*, 1982, 50: 1833-1846.
- Mazur MT, Kurman RJ. Choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor. In *Gestational trophoblastic Disease*. Edited by AE Szulman, HJ Buchsbaum. New York, Springer-Verlag 1987: 45-68.
- Mazur MT, Metastatic gestational choriocarcinoma: Unusual pathologic variant following therapy. *Cancer*, 1989, 63: 1370-1377.
- McCluggage WG, Ashe P, McBride H et al. Localization of the cellular expression of inhibin in trophoblastic tissue. *Histopathology* 1998; 32: 252-256.
- McKenzie PP, Foster JS, House S, Bukovsky A, Caudle MR, Wimalasena J. Expression of G1 cyclin-dependent kinase-2 activity during terminal differentiation of cultured human trophoblast. *Biol Reprod* 1998; 58: 1283-9.
- McLellan R, Buscem J, Currie JL et al. Placental site trophoblastic tumor in a postmenopausal woman. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 670-5.

- Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole : comparison of clinicopathologic features, current and past. *J Reprod Med* 1998; 43: 21-27.
- Nagelberg SB, Rosen SW. Clinical and laboratory investigation of a virilized woman with placental site trophoblastic tumour. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 527-34.
- Nayar R, Snell J, Silverberg SG, Lage JM. Placental site nodule occurring in a fallopian tube. *Hum Pathol.*, 1996, 27: 1243-1245.
- Newlands ES, Bower M, Fisher RA, Paradinas FJ. Management of placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med*, 1998, 43: 53-59,.
- Ohama K, Kajii T, Ikamoto. Dispermic origin of XY hydatidiform moles. *Nature* 1981; 292: 551-552.
- Ohira S, yamasaki T, Halano H, Harada O, Toki T, konishi I. Epithelioid trophoblastic tumor metastatic to the vagina: An immunohistochemical and ultrastructural study. *Int J Gynecol Pathol*, 2000, 19: 381-386.
- 100 - Olvera M, Harris S, Amezcua CA, McCourty A, Rezk S, Koo C, Felix JC, Brynes RK. Immunohistochemical expression of cell cycle proteins E2F-1, Cdk-2, Cyclin E, p27kip1, and Ki-67 in normal placenta and gestational trophoblastic disease. *Mod Pathol* 2001; 14: 1036-42.
- Osada H, Kawata M, Yamada M. Genetic identification of pregnancies responsible for choriocarcinomas after multiple pregnancies by restriction fragment length polymorphism analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 16: 682 7.
- Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, Newlands ES. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002; 47: 460-464.
- Paradinas FJ, Browne P, Fisher RA. A clinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions. *Histopathol* 1996; 28: 101-109.
- Paradinas, F. J., The diagnosis and prognosis of molar pregnancy: the experience of the National Referral Centre in London: *Int J Gynaecol Obstet*, 1998 v. 60 Suppl 1, p. S57-64.
- Paradinas FJ, Fisher RA, Newlands ES; Diploid hydatidiform moles with fetal red blood cells in molar villi: 1- Pathologic incidence and prognosis. *J Pathol* 1997; 181, 183-8.
- Paradinas FJ, Sebire NJ, Fisher RA, Rees HC, Seckl MJ, Newlands ES. Pseudo-partial moles: placental stem vessels hydrops and the association with Beckwith-Wiedemann syndrome and complete moles. *Histopathology* 2001; 39: 447-54.
- Pelkey TJ, Frierson JR, Mills SE, Stoler MH. Detection of the alpha-subunit of inhibin in trophoblastic neoplasia. *Hum Pathol* 1999; 30: 26-31.
- Rabreau M, Rouas-Freiss N, Landi M, Le Danff C, Carosella ED. HLA-G expression in trophoblast cells is independent of embryonic development. *Hum immunol.* 2000; 61: 1108-12.
- Redman CWG. Cytotrophoblasts : masters of disguise. *Nat Med.*, 1997, 3: 610-611.
- Remadi S, Lifschitz-Mercer B, Ben-Hur H, Dgani R, Czernobilsky B. Metastasizing placental site trophoblastic tumor: immunohistochemical and DNA analysis. 2 cas reports and a review of literature. *Arch Gynecol Obstet.*, 1997, 259: 97-103.

- Rosenshein NB, Wijnen H, Woodruff JD. Clinical importance of the diagnosis of trophoblastic pseudotumours. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 635-8.
- Rutgers J, Baergenn RN, Young RH, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor: Clinicopathologic study of 64 cases. *Mod Pathol* 1995; 8: 96A.
- Ruis-Casares E, Henriques-Gil N, Orera M, Fernandez-Pacheco RP, Aguaron A. Molecular analysis of a gestation consisting of a complete hydatidiform mole and normal dizygotic twin. *J Reprod Med*. 2001; 46: 1041-1045.
- Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR, Berkowitz RS. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2000; 45/ 692-700.
- Scully RE, Young RH. Trophoblastic pseudotumor: a reappraisal. *Am J Surg Pathol.*, 1981 5: 75-76.
- Scully RE, Bonglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. Histologic typing of female genital tract tumors: 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: Springer- Verlag: 1994.
- Sebire NJ, Rees H, Paradinas F, Fisher RA, Foskett M, Seckl M, Newlands E. Extravillous endovascular implantation site trophoblast invasion is abnormal in complete versus partial molar pregnancies. *Placenta* 2001; 22: 725-8.
- Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG* 2002; 109: 99-102.
- Sebire NJ, Makrydimas G, Agnantis NJ, Zagorianakou N, Rees H, Fisher RA. Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy. *Anticancer Res* 2003; 23, 1723-8.
- Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG* 2003; 110: 22-6.
- Shen DH, Khoo US, Ngan HYS, Ng TY, Chau MT, Xue WC, Cheung ANY. Coexisting epithelioid trophoblastic tumor and choriocarcinoma of the uterus following a chemoresistant hydatidiform mole. *Arch Pathol Lab Med* 2004, 127: e291-e293.
- 121 - Sheppard DM, Fisher RA, Lowler SD, Povey S. Tetraploid conceptus with three paternal contributions. *Hum Genet* 1982; 62: 371-374.
- Shih I-M, Kurman RJ. Expression of melanoma cell adhesion molecule in intermediate trophoblast. *Lab. Invest*, 1996, 75: 377-388.
- Shih I-M, Kurman RJ. Ki-67 labelling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: A double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum. Pathol.* 1998 **a**: 29: 27-33.
- Shih I-M, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor – A neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998 **b**: 22: 1393-1403.
- Shih IM, Seideman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol*, 1999 **a**, 30: 687-694.
- Shih IM, Kurman RJ. Immunohistochemical localization of inhibin-alpha in the placenta and gestational trophoblastic lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1999 **b**, 18: 144-150.



- Shih IM, Kurman RJ. The Pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2001, 20: 31-47.
- Shih IM, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. New York: Springer-Verlag. 2002: 1193-1224.
- Shitabata PK, Rutgers JL. The placental site nodule: An immunohistochemical study. *Hum Pathol*, 1994, 25: 1295- 1301.
- Silva EG, Tornos C, Lage J, Ordonez NG, Morris M, Kavanagh J. Multiple nodules of intermediate trophoblast following hydatidiform moles. *Int J Gynecol Pathol.*, 1993, 12: 324-332.
- Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. *Atlas of tumor pathology*. 3<sup>rd</sup> ed. Washington, D.C: Armed Forces Institute of Pathology, 1992.
- Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shih IM. HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 914-20.
- Slim R, Fallahian M, Rivière JB, Zali MR. Evidence of a genetic heterogeneity of familial hydatidiform moles. *Placenta* 2005; 26: 5-9.
- Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 775-779.
- Stackiewicz R, Drucker L, Zemer R, Klein A, Markowitch O, Yarkoni S. Cytokeratin 20 as a biomarker of gestational trophoblastic disease: diagnostic and prognostic significance. *Gynecol Oncol*. 2002; 87: 34-8.
- Sulzman A E, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol*. 1978, 131: 665-671.
- Sulzman A E, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. III. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol*. 1978, 132: 20-27.
- Sulzman A E. Trophoblastic diseases: complete and partial hydatidiform moles. In Lewis S H, Perrin E (eds) : *Pathology of the placenta*, 2<sup>nd</sup> edition 1999 Churchill Livingstone, p 259-281.
- Surti U, Szulman AE, O'Brien S. Complete (classic) hydatidiform mole with 46 XY karyotype of paternal origin. *Hum Genet* 1979; 51: 153-155.
- Surti U, Szulman AE, Wagner K, Leppert M, O'Brien S. Tetraploid partial hydatidiform moles: two cases with a triple paternal contribution and a 92, XXXY karyotype. *Hum Genet*. 1986; 72: 15-21.
- Thangue NB. Introduction : cell cycle and cancer. *Semin Cancer Biol* 1995; 6: 61-2.
- Tuncer ZS, Vegh GL, Fulop V, Genest DR, Mok SC, Berkowitz RS. Expression of epidermal growth factor receptor-related family products in gestational trophoblastic diseases and normal placenta and its relationship with development of postmolar tumor. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 389-93.
- Vegh GL, Fulop V, Liu Y et al. Differential gene expression pattern between normal human trophoblast and choriocarcinoma cell lines : Downregulation of a heat shock protein-27 in choriocarcinoma in vitro and in vivo. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 391-6.
- Vejerslev LO, Ficher RA, Surti U, Wake N. Hydatidiform mole: cytogenetically unusual cases and their implications for the present classification. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 180-4.
- Wain GV, Friendlander M, Jensen D, Truskett P. Placental site trophoblastic tumour (PSTT) – an enigmatic disease: two cases reports. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 47.

- Wake N, Takagi N, Sasaki M. Androgenesis as a cause of hydatidiform mole. *J Natl Cancer Inst* 1978; 60: 51-7.
- Wake N, Seki T, Fujita H. Malignant potential of homozygous and heterozygous complete moles. *Cancer Res* 1984; 44: 1226-30.
- Wake N, Fujino T, Hoshi S. The propensity to malignancy of dispermic heterozygous moles. *Placenta* 1987; 8: 319-26.
- Wax JR, Pinette MG, Chard R, Blackstone J, Cartin A. Prenatal diagnosis by DNA polymorphism analysis of complete mole with coexisting twin. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 1105-6.
- Weaver DT, Fisher RA, Newlands ES, Paradinas FJ. Amniotic tissue in complete hydatidiform moles can be androgenetic. *J Pathol* 2000; 191: 67-70.
- WHO Scientific Groupe on Gestationnal Trphoblastic Diseases: Gestationnal Trophoblastic Diseases. Geneva, WHO, 1983.
- Williams RA, Charlton IG, Howat AJ. Image analysis DNA densitometry measurements on complete and partial hydatidiform mole and nonmolar products of conception. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 300-5.
- Wolf NG, Lage JM. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: A Review *Semin Oncol.*, 1995, 22: 113-112.
- Wong SYY, Ngan HYS, Chan CCW, Cheung ANY. Apoptosis in gestational trophoblastic disease is correlated with clinical outcome and Bcl-2 expression but not ax expression. *Mod Pathol* 1999, 12: 1025-33.
- Wongweragiat S, Searle RF, Bulmer JN. Decidual T lymphocyte activation in hydatiform mole. *J Clin Pathol* 1999; 52: 888-94.
- Xue WC, Guan XY, Shen DH, Khoo US, Cheung, AN. Malignant placental site trophoblastic tumor. A cytogenetic study using comparative genomic hybridization and chromosome in situ hybridization. *Cancer*, 2002. 94: 2289-2294.
- Yang YH, Kwak HM, Park TK et al. Comparative cytogenetic and clinicopathologic studies on gestationnal trophoblastic neoplasia, especially hydatidiform mole. *Yonsei Med J* 1986; 27: 250-60.
- Young RH, Scully RE; Placental-site trophoblastic tumor: Current status. *Clin Obstet Gynecol.* 1984, 27: 248-258.
- Young RH, Scully RE, McCluskey RT. A distinctive glomerular lesion complicating placental site trophoblastic tumor: Report of two cases. *Hum Pathol* 1985: 16: 35-42.
- Young RH, Kurman RJ, Scully RE. Proliferations and tumors of intermediate trophoblast of the placental site. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 223-37.
- Young RH, Kurman RJ, Scully RE. Placental site nodules and plaques: A clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol.*, 1990, 14: 1001-1009.
- Yoshida K, Nagasaka T, Nakashima N, Nishida Y, Saito M, Tomomitsu O. Elucidation of vascular structure of molar villi in complete hydatidiform mole by CD-34 antybody. *Int J Gynecol Pathol*;2000, 19: 212-8.
- Yver M, Carles D, Bloch B, Bioulac-Sage P, Martin Negrier ML. Determination of DNA ploidy by fluorescence in situ hybridisation (FISH) in hydatidiform moles: evaluation of FISH on isolated nuclei. *Hum Pathol* 2004; 35: 752-8.

- Zaragoza MV, Surti U, Redline RW, Millie E, Chakravarti A, Hassold TJ. Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1807-20.

**Renseignements nécessaires à l'anatomo-pathologiste :**

*Antécédents :*

Age  
Date des DR  
Intervalle depuis la dernière grossesse  
Taux d'hCG et évolution  
Evolution clinique, métastases ?  
Traitement appliqué  
Aspect échographique  
IRM

*Macroscopie :*

Poids de la pièce  
Taille des lésions  
Taille des villosités  
Cavité amniotique ? Fœtus ? Aspect du fœtus  
Hystérectomie :  
    Diamètre de la lésion  
    Localisation  
    Envahissement de la paroi utérine, du col, des ovaires

*Nombre de prélèvements :*

1 par cm de diamètre tumoral pour une tumeur individualisée  
1 à 3 pour 100 g de matériel ?

*Fixation*

Formaldéhyde tamponné phosphate 10% final

*Microscopie Optique- Technique de Routine*

*HPS*

## *Microscopie Optique- Techniques spéciales*

### Immunohistochimie

KL1 : pan kératine

hCG

hPL :human placental lactogen

CD 146: ou MeL-CAM, melanoma cell adhesion molécule

PLAP: placental alkaline phosphatase

Congélation d'un fragment dans l'azote liquide (attention aux règles éthiques !)

Cytogénétique ??

Microscopie électronique : non en routine

*Le Collège Américain des Anatomopathologistes (Lage and Movahedi-Lankarani, 2005) a publié en 2005 une fiche de liaison type à remplir par les chirurgiens.*

**Cellule trophoblastique : aspects morphologiques et immunohistochimiques des constituants cellulaires du trophoblaste :**

Tableau 1 : Caractères morphologiques des constituants cellulaires du trophoblaste :

	<b>Cyto-trophoblaste</b>	<b>TI vilieux</b>	<b>TI du site D'implantation</b>	<b>TI chorionique</b>	<b>Syncytio-trophoblaste</b>
<b>Noyau</b>	petit et rond  uniforme	polyédrique  uniforme	volumineux, hyperchromatiques rarement multinucléés  pléomorphe	rond/polyédrique contour régulier	Multinucléés Arrangement linéaire
<b>Cytoplasme</b>	contour cellulaire net, cytoplasme peu abondant, clair à granulaire	contour cellulaire net	abondant éosinophile	abondant éosinophile	abondant, dense, avec des vacuoles multiples et des lacunes
<b>Structure de la prolifération</b>	cohésive	cohésive	infiltrante	cohésive	syncytiale

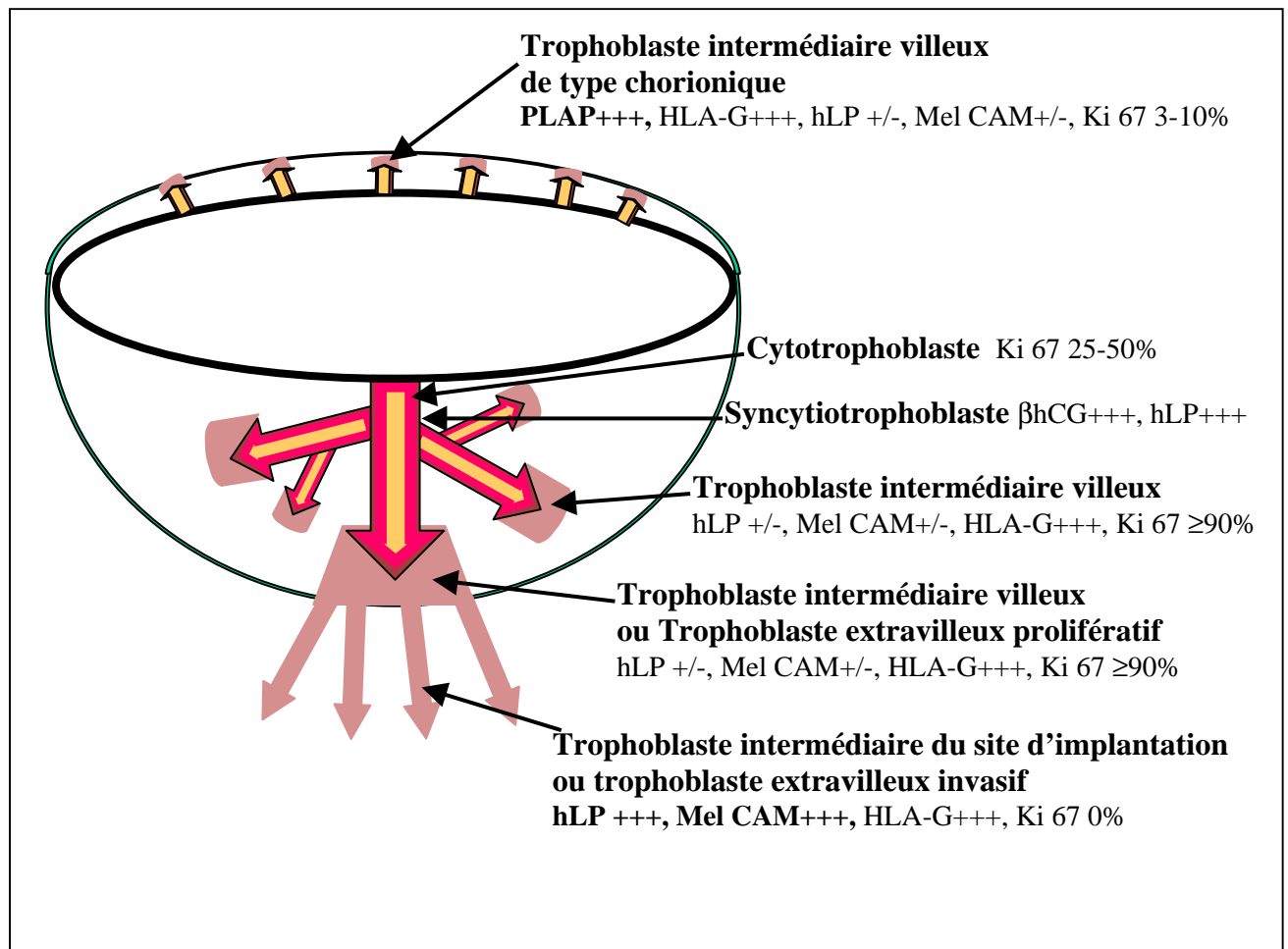
Tableau 2 :  
Caractères immunohistochimiques des constituants cellulaires du trophoblaste :

<b>Immuno-histochimique</b>	<b>Cyto-trophoblaste</b>	<b>TI vilieux</b>	<b>TI du site d'implantation</b>	<b>TI chorionique</b>	<b>Syncytio-trophoblaste</b>
<b>HLA-G</b>	-	++++	++++	+++ <sup>1</sup>	-
<b>β hCG</b>	-	-	-/+ <sup>2</sup>	-	++++
<b>hLP</b>	-	-/++ <sup>3</sup>	++++	-/+	++++
<b>MeI-CAM</b>	-	-/++++ <sup>3</sup>	++++	-/+	-
<b>PLAP</b>	-	-	-	+++	-
<b>Ki-67</b>	25-50%	>90%	0	3-10%	0

Figure 1 :

Principaux marqueurs associés aux différents types de trophoblastes.

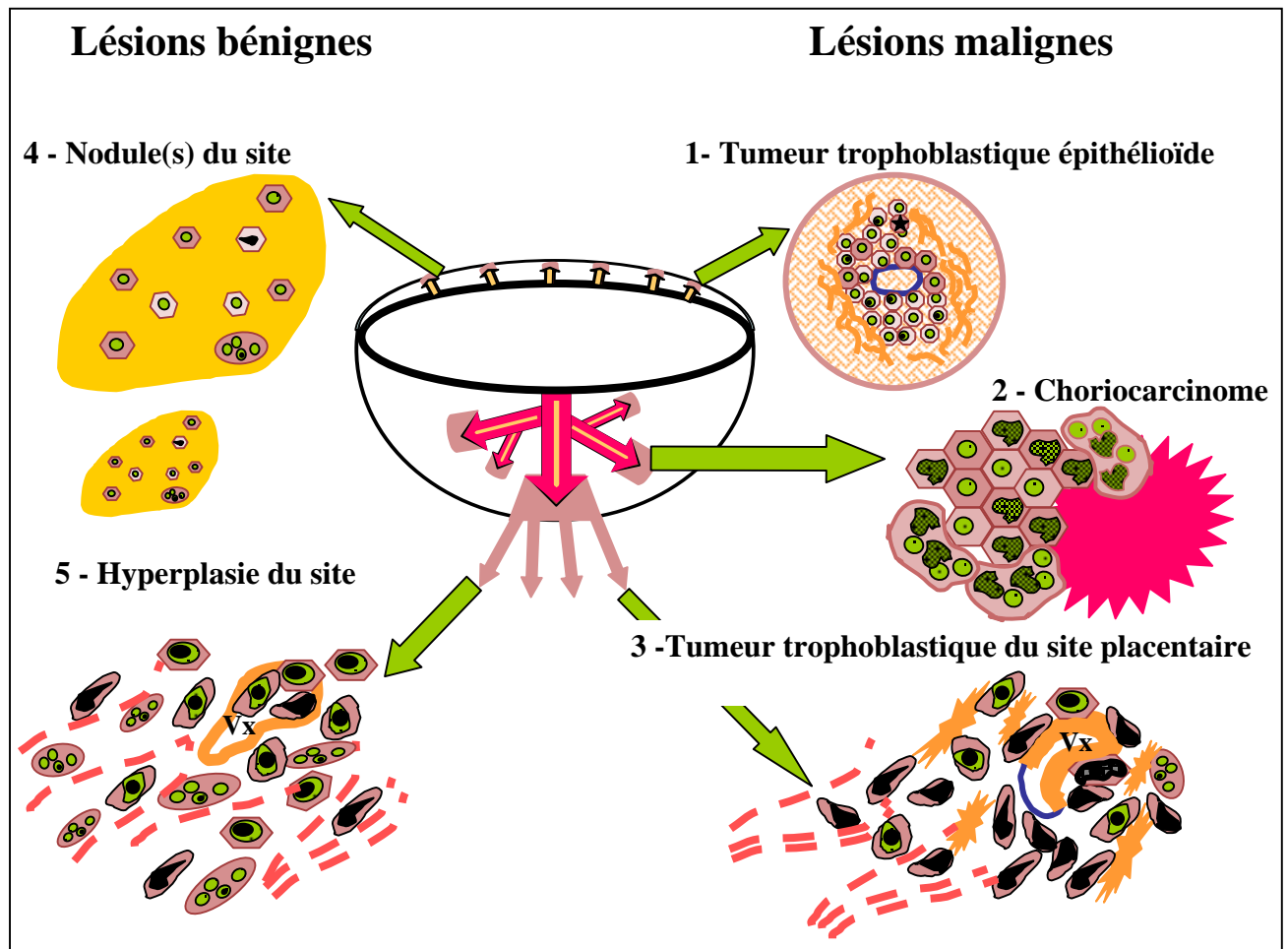
- PLAP : Phosphatase alcaline placentaire,
- HLP : hormone lactogène placentaire,
- Mel CAM : Melanoma Cell Adhesion Molecule.



## Néoplasme trophoblastique

Figure 2 :

Schématisation des caractéristiques morphologiques des tumeurs trophoblastiques

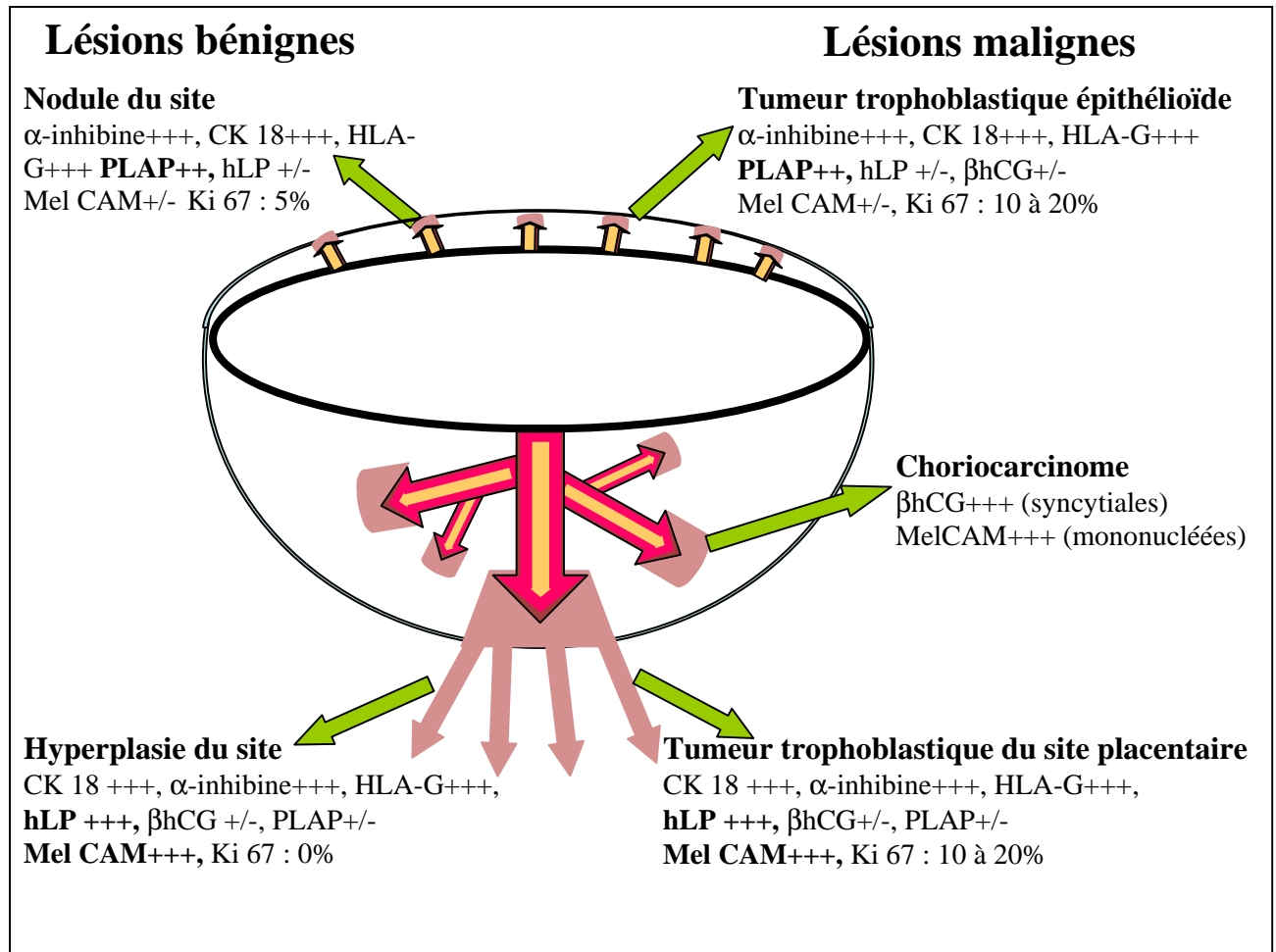


### Légende

1 - Tumeur trophoblastique épithélioïde: lésion bien limitée, constituée de cellules monomorphes, en plages découpées dans une matrice hyaline et organisées autour d'un vaisseau et comportant 10 à 20% de cellules en phase proliférative. 2 - Choriocarcinome: association de cellules mononucléées et de cellules plinucléées, sans villosités, au sein de plages hématiques avec plus de 60% de cellules en phase proliférative. 3 - Tumeur trophoblastique du site placentaire: population monomorphe de trophoblastes intermédiaires à noyau pléomorphe, hyperchromatique et nucléolé, remplaçant les cellules endothéliales au niveau de vaisseaux hyalinisés, s'accompagnant d'un matériel fibrinoïde abondant et dissociant les faisceaux musculaires et comportant 10 à 20% de cellules en phase proliférative. 4 - Petite lésion isolée ou multiple, bien limitée, paucicellulaire, constituée de cellules essentiellement mononucléées monomorphes sans activité prolifératrice dans une substance hyaline abondante. 5 – Infiltration exubérante du myomètre par les cellules normales du site d'implantation sans activité prolifératrice.



Figure 3 : Caractérisation immunohistochimiques des tumeurs trophoblastiques.



**Lésions trophoblastiques non néoplasiques, non molaïres (nodule du site placentaire et tumeur trophoblastique épithélioïde) : caractéristiques histologiques**

Tableau 3

	<b>Nodule du site placentaire (NSP)</b>	<b>Tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE)</b>
<b>Macroscopie</b>	souvent microscopique	nodule
<b>Densité cellulaire</b>	peu cellulaire	cellulaire
<b>Limites</b>	nettes	bien circonscrite avec zones d'infiltration en périphérie
<b>Morphologie cellulaire</b>	petite, ronde	pléomorphe et atypique
<b>Structure lésionnelle</b>	cellules isolées, petits nids et travées	nids volumineux, travées et massifs solides
<b>Hémorragie</b>	absente	occasionnelle
<b>Nécrose</b>	absente	>10%
<b>Calcification</b>	absente	variable 0-6 / 10 HPF
<b>Substance fibrinoïde</b>	souvent extensive	focale
<b>Index de prolifération KI-67</b>	<10%	10-25%
<b>Mitose</b>	absente ou rare	variable 1-10 / 10 HPF

**Tumeur trophoblastique du site placentaire et lésions trophoblastiques non néoplasiques, non molaïres (site placentaire hyperplasique) : caractéristiques histologiques**

Tableau 4

	<b>Site placentaire exagéré</b>	<b>Tumeur trophoblastique du site placentaire</b>
<b>Macroscopie</b>	lésion microscopique	nodule
<b>Morphologie cellulaire</b>	monomorphe	monomorphe
<b>Structure</b>	infiltration diffuse	nids confluents
<b>Profondeur d'infiltration</b>	11/3 superficiel du myomètre	peut envahir la séreuse
<b>Cellules multinuclées</b>	fréquentes	occasionnelles
<b>Index de prolifération</b>	0	>10%
<b>Mitoses</b>	absentes	variable 0-6 /10 HPF
<b>Villosités choriales</b>	fréquentes	absentes