



### Pathologie trophoblastique

Symposium organisé par C. Taranger-Charpin (Marseille).

## LESIONS ELEMENTAIRES NON TUMORALES DU PLACENTA

A L'Herminé-Coulomb\*, MC Vacher-Lavenu\*\* (AP-HP, Antoine Bécère\*, Cochin\*\*)

Les lésions élémentaires sont bien décrites dans des ouvrages récents (1-3). Ce résumé s'attachera à quelques points importants et données nouvelles : évaluation de la chorioamniotite, lésions des artères utéro-placentaires, vasculopathie fœtale thrombotique, et lésions récidivantes d'étiologie inconnue : VUE, NIDF basale, intervillite chronique massive... Deux grands groupes de pathologie motivent l'examen du placenta : la pathologie inflammatoire et infectieuse, la pathologie vasculaire.

### La pathologie inflammatoire et infectieuse :

De diagnostic histologique, sa recherche implique un nombre suffisant de prélèvements et de connaître leur morphologie.

*La chorioamniotite aiguë*, pathologie la plus fréquente au cours de la grossesse, traduit une infection d'origine maternelle, essentiellement bactérienne, par voie ascendante (4). Elle se caractérise par un infiltrat à polynucléaires neutrophiles non altérés d'intensité variable de la plaque chorionale. Certains ont proposé une classification en trois stades (5). Le stade 1, précoce, correspond à une intervillite sous-chorionique, dans le toit de la chambre intervillieuse, le stade 2, intermédiaire, à une chorionite, dans le chorion sous l'amnios, et le stade 3, évolué, à une chorioamniotite, par extension jusque dans l'amnios. L'examen recherchera une inflammation des vaisseaux fœtaux témoignant d'une réaction inflammatoire du fœtus à la chorioamniotite (6) : inflammation des vaisseaux du cordon ou des vaisseaux fœtaux de la plaque chorionale.

*La funiculite* débute par la présence de polynucléaires dans la paroi de la veine ombilicale (stade 1 de Van Hoesen (7) et la gelée de Wharton puis celle des artères ombilicales (stade 2 de Van Hoesen) témoignant d'une réaction inflammatoire systémique provenant du fœtus. L'inflammation peut s'étendre à la paroi des vaisseaux chorio-allantoïdiens, aspect dit "en croissant" en regard de la cavité amniotique.

La chorioamniotite aiguë peut avoir des conséquences graves chez le nouveau né prématuré ou à terme : leucomalacie périventriculaire, encéphalopathie néonatale, hémorragie intraventriculaire, maladie pulmonaire chronique, entérocolite ulcéro-nécrosante.

*Les villites chroniques type TORCH* (acronyme de toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus, herpès) se caractérisent par l'agglutination de villosités dont le revêtement est détruit par un infiltrat lymphohistiocytaire avec plus ou moins de fibrine voire des cellules géantes. Dans le cas du CMV, la présence de plasmocytes est classique, les inclusions plus rares.

*La villite de cause inconnue (villitis of unknown etiology ou VUE)* décrite en 1975 par Altshuler, de découverte fortuite dans environ 5% des placentas à terme, est associée au retard de croissance in utero avec un risque de récurrence dans plus de 15%. Les lymphocytes T villositaires seraient une réponse immunitaire maternelle anormale contre les antigènes fœtaux. Elle est associée à la vasculopathie fœtale thrombotique dans sa forme distale dans plus de 15%.

*L'intervillite chronique massive* est caractérisée par de très nombreux histiocytes et des lymphocytes dans la chambre intervillieuse (8). Témoinant d'une anomalie de la tolérance materno-fœtale, le risque

de récurrence est très élevé. Cette lésion est souvent associée à la nécrose ischémique avec dépôt de substance fibrinoïde (NIDF) basale et à un contexte d'avortement spontané.

### **La pathologie vasculaire**

De repérage macroscopique, les lésions vasculaires, fréquentes, rentrent dans la séméiologie des perturbations des échanges materno-fœtaux : hypertension artérielle maternelle, toxémie gravidique, prééclampsie, éclampsie, HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count), maladies auto-immunes, retard de croissance intra utérin (RCIU) ... Les lésions ischémiques principales sont l'infarctus et la NIDF centrale.

*L'infarctus*, ferme, bien limité, systématisé, étendu de la plaque basale à la plaque chorale, de rouge à blanc suivant l'ancienneté est à différencier du foyer de NIDF. Il est important d'en noter la taille, le nombre, l'âge, le siège pour en apprécier la portée pathologique. Histologiquement le collapsus de la chambre intervillieuse est un bon critère de diagnostic. L'infarctus en regard d'une cupule est un des signes majeurs de l'hématome rétroplacentaire.

*La NIDF centrale* confère un aspect peigné, blanchâtre à la tranche placentaire par dépôts de fibrine irréguliers, parfois massifs pouvant être confondus avec un infarctus ancien. A terme la NIDF est physiologique en localisation marginale et sous chorale.

*La vasculopathie déciduale ou défaut de transformation des artères utéroplacentaires* est caractérisée par une muscularisation persistante des artéioles spiralées et des lésions d'athérose : nécrose fibrinoïde de la paroi, œdème avec réduction du calibre de la lumière, infiltration de la paroi artérielle par des macrophages spumeux, infiltrat de lymphocytes T autour de l'artère et thrombose récente fréquente. L'atteinte s'observe dans les membranes libres, au niveau des artéioles maternelles. La plaque basale comporte un trophoblaste extravillieux immature et des cellules géantes. Ce défaut de remodelage des artères utéroplacentaires est à l'origine d'ischémie-hypoxie villositaire se traduisant par l'excès d'amas nucléaires syncytiotrophoblastiques pycnotiques (Tenney-Parker change ou maturation accélérée), les infarctus, les lésions de NIDF, l'hématome rétroplacentaire, la thrombose sous-chorale massive.

*La NIDF basale ou maternal floor infarction*, pathologie récidivante d'étiologie inconnue est une lésion rare caractérisée par des lésions blanchâtres de la plaque basale et des septa réalisant un aspect lardacé. Sur le plan histologique, les villosités terminales sont agglutinées dans de la substance fibrinoïde de siège juxtabasal contenant des cellules « X » (cellules trophoblastiques mononucléées extra villositaires de type intermédiaire enchâssées dans la fibrine). Ces lésions intéressent souvent plus de 25% des villosités et sont associées à un RCIU souvent précoce, à l'accouchement prématuré, à la mort fœtale in utero. Cette lésion est considérée comme étant une anomalie de la tolérance materno-fœtale avec un risque de récurrence élevé (9).

*La vasculopathie fœtale thrombotique*, décrites sous différents termes : villosités avasculaires associées au RCIU sévère, endartérite oblitérante, thrombose des artères des troncs villositaires, endovascularite hémorragique, désigne une lésion villositaire avec destruction vasculaire associée à un risque élevé de morbidité et de mortalité périnatale. Le terme actuel de vasculopathie fœtale thrombotique définit le processus de thrombose du réseau vasculaire fœtal à des stades différents dans le temps et dans l'espace (10). Ces lésions s'observent exclusivement à la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre et au 3<sup>ème</sup> trimestre.

Les lésions proximales sont caractérisées sur le plan macroscopique par des ectasies vasculaires, un aspect ferme, dur ou calcifié des vaisseaux chorio-allantoïdiens. Histologiquement, on note des cellules endothéliales, une extravasation des hématies fœtales, une diapédèse des cellules inflammatoires sous l'endothélium, puis une thrombose pariétale puis intra luminale qui va s'organiser et se calcifier. Les lésions distales sont plus pâles et plus fermes de la galette, pouvant simuler un infarctus ou un foyer de NIDF. Parfois l'aspect est celui d'un infarctus d'origine fœtale, zone blanchâtre triangulaire à pointe chorale et base vers la caduque. Histologiquement, on note une ectasie des vaisseaux des troncs villositaires, des cellules endothéliales turgescents, une extravasation des hématies dans les villosités aboutissant à l'endovascularite hémorragique. Au stade organisé, on observe une involution de la lumière et une fibrose de l'axe villositaire. La chambre intervillieuse n'est pas collabée.

Les thromboses proximales sont secondaires à une compression du cordon d'origine mécanique (circulaire, excès de spiralisation, insertion vélamenteuse, cordon grêle) ou d'origine inflammatoire

(chorioamniotite avec funiculite, nécrose vasculaire associée au méconium). Les thromboses distales sont volontiers secondaires à une villite chronique étendue et à des infarctus placentaires.

La vasculopathie fœtale thrombotique est associée à une morbidité néonatale avec des thromboses néonatales in situ ou d'origine embolique à partir du placenta. Le diagnostic différentiel de la vasculopathie fœtale thrombotique est l'involution passive des vaisseaux après une mort fœtale *in utero* et les artéfacts induits par la fixation.

### **lésions diverses de signification pathologique**

Il faut connaître certaines modifications physiologiques (NIDF sous choriale, thrombose sous choriale limitée, métaplasie malpighienne de l'amnios, kyste cytotrophoblastique amniotique...). D'autres au contraire parfois discrètes ont une valeur séméiologique certaine.

*L'amnios nouveaux* signe un oligoamnios et s'observe dans les malformations rénales.

*La funiculite nécrosante* donne une nécrose en arc de précipitation blanchâtre autour des vaisseaux du cordon. D'étiologie imprécise, elle est associée au RCIU et à la prématurité.

*L'érythroblastose marginale* est une réaction à l'anémie ou l'hypoxie fœtale.

*La chorioangiome* se caractérise par une augmentation du nombre des capillaires villositaires dans les villosités terminales (plus de 10 par villosités dans plus de 10 champs). Réactionnelle elle augmente la surface d'échanges.

*La vacuolisation du trophoblaste* et ou des cellules d'Hofbauer doit faire rechercher une maladie métabolique ou une surcharge.

En conclusion, les lésions élémentaires sont à interpréter en fonction du contexte clinique, de l'âge de la grossesse et des nombreuses anomalies de configuration possibles tant au niveau des annexes (cordon, membranes) que du placenta.

### **References**

- 1) Kraus FT, Redline RW; Gersell DJ, Nelson DM, Dicke JM. Placental pathology. First series. Fascicle 3. 2004
- 2) Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4ème édition 2000. Springer-Verlag ed
- 3) Nessmann C, Larroche JC. Atlas de pathologie placentaire. 2001. Masson ed
- 4) Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. Paediatr Dev Pathol 2003 ; 6:435-48.
- 5) Blanc WA. Pathology of the placenta, membranes and cord. Perinatal diseases. International academy of pathology monographs. Williams and Wilkins, 1981 ; 70-93.
- 6) Pacora P. Funisitis and chorionic plate vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med 2000 ; 11:18-15.
- 7) Van Hoesen KH, Anyaegbunam A, Hochster H, Whitty JE, Distant Crawford C, Factor SM. Clinical significance of increasing histological severity of acute inflammation in the fetal membranes and umbilical cord. Pediatr Pathol Lab Med. 1996 ; 16:731-44.
- 8) Boyd TK, Redline RW. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. Hum Pathol 2000 ; 31:1389-96.
- 9) Katzman PJ, Genest DR. Maternal floor infarction and massive perivillous fibrin deposition: Histological definitions, associations with intrauterine fetal growth restriction, and risk of recurrence. Paediatr Dev Pathol 2002 ; 5:159-164
- 10) Redline RW, Pappin A. Fetal thrombotic vasculopathy: the clinical significance of extensive avascular villi. Hum Pathol 1995;26:80-5.

## **LES AVORTEMENTS SPONTANES DU PREMIER ET DEUXIEME TRIMESTRES DE LA GROSSESSE EN PRATIQUE COURANTE.**

**V. Lindner\* et B. Gasser\*\***

\* **Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 Place de l'Hôpital, BP 426, 67091 STRASBOURG CEDEX.**

\*\* **Service de Pathologie, Centre Hospitalier de Mulhouse, Hôpital E. Muller, 20 rue du Dr Laennec, BP 1370, 68070 MULHOUSE CEDEX.**

Le but de l'examen des produits d'avortement spontanés est de déterminer les causes de l'échec de la grossesse et de tenter de déterminer les chances voire la prise en charge d'une grossesse normale ultérieure. La complexité des mécanismes entrant en jeu dans ces avortements spontanés, autant que l'absence de traduction anatomo-pathologique de ces phénomènes, font que l'examen des produits

d'expulsions spontanées placentaires ou embryonnaires représente un véritable défi pour l'anatomo-pathologiste avec des résultats parfois décevants.

**L'avortement spontané du premier trimestre** (avant la 13<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée) est la complication la plus commune de la reproduction humaine, avec une incidence de 50 à 70 % de l'ensemble des produits de conception, la plupart de ces avortements survenant de façon infraclinique. Compte tenu des difficultés d'examen déjà signalées, l'examen d'un produit de curetage utérin ou d'expulsion spontanée se bornera donc le plus souvent à confirmer le diagnostic de grossesse, à établir le caractère endométrial de la nidation et à apprécier l'âge de la grossesse.

La cause exacte de l'avortement sera le plus souvent impossible à préciser. Même si on estime que 50 à 60 % des décès embryonnaires sont liés à une anomalie chromosomique -*trisomies, triploïdies et monosomie X*-, la valeur des signes histologiques mis en évidence dans de telles pathologies (hypoplasie trophoblastique, migration trophoblastique intravillositaire par cellule isolée par exemple) reste très discutée et, à l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus concernant la relation entre morphologie des villosités et existence d'anomalies chromosomiques, à l'exception bien sûr de la pathologie molaire. La mise en évidence de telles anomalies histologiques n'est d'ailleurs pas retenue par la sécurité sociale comme un argument permettant le remboursement d'un éventuel caryotype au cours d'une grossesse ultérieure.

Le diagnostic de pathologie molaire reste le point essentiel de l'examen d'un produit de fausse couche précoce.

**L'avortement spontané du second trimestre** (de la 13<sup>e</sup> à la 28<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée) représente une éventualité dont la fréquence est difficile à apprécier. Au cours de l'année 2003 nous avons pu pratiquer 363 examens fœto-placentaires dont 174 faisaient suite à une interruption médicale de la grossesse et 189 répondaient à un arrêt spontané de la grossesse. L'âge maternel était compris entre 17 et 47 ans (médiane : 30 ans). L'âge fœtal (IMG et avortements spontanés) était compris entre 9 et 41 semaines d'aménorrhée (médiane : 20 semaines d'aménorrhée). Parmi ces fœtus, 123 correspondaient à des avortements spontanés du deuxième trimestre.

Seuls 5 fœtus présentaient une ou plusieurs malformations détectées au décours d'un avortement spontané mais il faut souligner ici qu'il n'existe pas de lien obligatoire entre l'existence de malformations fœtales et le décès in utero. Ainsi des pathologies malformatives extrêmement graves, cardiaques par exemple avec l'hypoVG ou des anomalies de fermeture du tube neural telles que l'anencéphalie, permettent un déroulement de la grossesse jusqu'à son terme. Le lien entre anomalie fœtale et décès in utero se doit donc d'être systématiquement discuté et il apparaît, dans la série que nous présentons, une seule observation où l'arrêt de la grossesse pouvait être lié à une cause foetale caractérisée par une hémorragie cérébro-méningée.

L'essentiel des causes de mort mises en évidence anatomo-pathologiquement relève du placenta ou du cordon avec, par ordre de fréquence décroissante : un hématome rétroplacentaire, une chorioamniotite, un cordon serré du cordon, un infarctus placentaire étendu, une insuffisance placentaire (excès de fibrine périvillositaire, hypotrophie placentaire), une grossesse gémellaire.

Malgré un examen attentif, un nombre non négligeable de produits d'expulsions du deuxième trimestre ne présente pas de lésion macroscopique ou microscopique permettant de préciser l'origine du décès in utero. Il est bien évident que cet examen ne permettra en aucune façon de mettre en avant les causes maternelles classiques des fausses couches précoces, à savoir les malformations anatomiques du tractus génital féminin, un certain nombre d'atteintes immunologiques telles que le syndrome des anticorps antiphospholipides, l'existence de traumatismes, d'autres pathologies maternelles hématologiques ou métaboliques voire de phénomènes toxiques.

**Au total** seule une confrontation entre les données cliniques, échographiques, biologiques et anatomo-pathologiques permettra un diagnostic cohérent avec, à la clé, un conseil génétique, ainsi que la prise en charge des grossesses ultérieures.

## Références

- Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology*, 1975 ; 12 : 11-26.
  - Philippe E. Pathologie fœto-placentaire. Paris : Masson, 1986.
  - Kalousek DK. Anatomic and chromosome anomalies in specimens of early spontaneous abortion : seven-years experience. *Birth Defect* 1987 ; 23 : 153-168.
  - Philippe E, Charpin C. Pathologie gynécologique et obstétricale. Paris : Masson, 1992.
  - Kliman HJ, Segel L. The placenta may predict the baby. *J Theor Biol* 2003 ; 225 : 143-145.
  - Hempstock J, Jauniaux E, Greenwold N, Burton GJ. The contribution of placental oxidative stress to early pregnancy failure. *Hum Pathol* 2003 ; 34 : 1265-1275.
  - Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. *Placenta* 2005 ; 26 : 114-123.
- 

## LES GROSSESSES MOLAIRES

**M. Rabreau, IHCP, 33495 Le Bouscat cedex**

**L. Frappart, Hôpital Edouard Herriot, 69437 Lyon cedex 03**

**Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques, Hôtel Dieu, 69288 Lyon cedex 02**

L'identification d'une grossesse molaire est importante pour deux raisons : le risque d'évolution vers une maladie trophoblastique persistante et notamment vers un choriocarcinome est plus important que celui observé après une grossesse non molaire et les classifications des néoplasies trophoblastiques gestationnelles (WHO 2003 ; FIGO 2000 ; Kohorn 2002 -2) qui déterminent la prise en charge thérapeutique prennent en compte le type de gestation initial (Hancock et Tidy 2002; Kohorn 2002-1). Les grossesses molaires ont été isolées dans des 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 molaires : les môles hydatiformes complètes (CHM) associées à la présence ou à l'expression du seul génome nucléaire maternel et les môles hydatiformes partielles (PHM) 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.

### **Critères morphologiques**

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 (Paradinas et coll, 1996). Leur association avec un taux anormalement élevé de la fraction libre des bêta hCG, traduisant une hyperplasie trophoblastique, et une évolution agressive a été corrélée à des anomalies génétiques identiques à celles observées dans les grossesses molaires « classiques ». Ces observations ont fait évoluer les critères morphologiques.

#### *Môles hydatiformes complètes (CHM)*

##### Critères microscopiques

1 - Critères diagnostiques positifs Sulzman 1999, Genest 2001, Sebire et coll 2003

- Un développement placentaire important mais avec une ramification très insuffisante des villosités ce qui se traduit par des villosités nombreuses relativement homogène 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 : 1 - germinale et intermédiaire essentiellement. 2 – syncytiale. 3 – invasive avec une infiltration importante de la caduque au niveau de la zone de nidation. Sebire et coll 2001

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 : 1 – une involution précoce des cellules mésenchymateuses avec de fréquentes images de caryorrhexie. 2 – un développement insuffisant et incomplet des ébauches vasculaires souvent collabées et pouvant exceptionnellement conserver des hématies fœtales (Paradinas et coll, 199 ; Fisher et coll , 1997).

2 - Critères morphologiques traduisant la rétention prolongée

- Un arrêt excessivement précoce du développement embryonnaire qui a conduit à imposer l'absence d'embryon comme critère diagnostique alors que des vestiges très rudimentaires de bouton embryonnaire (Zaragoza et coll, 1997) ont été observés dans les CHM avec expulsion très précoce.

- Une involution hydropique majeure de l'axe conjonctif avec cavitation centrale réalisant des images de « citernes ». Elles s'accompagnent d'une régression et d'un collapsus majeur des ébauches vasculaires dont la présence est clairement démontrée en immunohistochimie (Yoshida et coll, 2000).

Au total, la présentation histologique évolue avec la durée de rétention mais parallèlement ces modifications mettent mieux en lumière le critère essentiel qui est représenté par l'anomalie de développement du trophoblaste. La composante physiologiquement infiltrante présente des atypies morphologiques (Sebire et coll, 2001 ; Rabreau et coll, 2004) 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 coll, 2001) et une modification de la réponse immunitaire maternelle locale avec une augmentation de la population de cellules déciduales CD45RO+ T activés (Wongweragiat et coll, 1999) une augmentation du rapport CD8/CD3 et des mastocytes. L'interaction immunitaire fœto-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 (Rabreau et coll, 2000) il a été noté une diminution des Natural Killer CD56+ (Knoeller et coll, 2003)

#### Critères macroscopiques

Leur évolution est en rapport avec les modifications histologiques.

- Au deuxième trimestre de la grossesse, les CHM sont caractérisées par un matériel placentaire abondant formé de villosités vésiculeuses, translucides bien identifiables, dépassant un centimètre de diamètre. Au premier trimestre, 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 incomplètes (PHM)*

##### Critères microscopiques

1 - Critères diagnostiques positifs

- Un développement placentaire important mais avec une ramification des villosités partiellement conservée, avec des villosités de taille variable. Les contours découpés qui se traduisent par des kystes d'invagination sont considérés comme des éléments indispensables au diagnostic de PHM (Genest et coll, 2002 ; Sulzman 1999).

- Une hyperplasie trophoblastique très modérée irrégulière et inconstante .

Elle peut s'accompagner de discrètes atypies cyto-nucléaires.

- Une anomalie de développement de l'axe mésenchymateux : 1 – une maturation perturbée de la trame mésenchymateuse qui conserve un aspect réticulé. 2 – 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 , 2001, comme l'un des éléments indispensables au diagnostic avec les modifications inhomogènes de la forme des villosités placentaires.

2 - Critères morphologiques traduisant la rétention

- Le développement embryonnaire, voire fœtal, nettement plus prolongé que dans les CHM est corrélé des altérations involutives moins sévères et moins homogènes. (Sebire et coll, 2003)

##### Critères macroscopiques

- Les PHM 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, surtout au premier trimestre, les aspects macroscopiques ne présentent aucune particularité.

Au total, la traduction morphologique des PHM confirme la place de cette pathologie en situation intermédiaire entre les CHM 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

#### *Mole Invasive*

Elle fait suite à une CHM ou à une PHM. Sa définition reste exclusivement morphologique et repose sur un accord professionnel fort. Elle est caractérisée par la présence de villosités dans l'épaisseur du myomètre ou au niveau du ligament large.

#### Critères Macroscopiques

Des villosités volumineuses de type molaire sont identifiées en situation anormale au niveau du myomètre ou dans le ligament large.

#### Critères Microscopiques

Ce diagnostic nécessite la coexistence de deux critères :

- La présence de villosités molaires
- Leur situation anormalement profonde dans des lumières vasculaires dilatées au niveau du myomètre ou ligament large. (normalement seuls des éléments trophoblastiques isolées peuvent migrer dans les lumières vasculaires).

Le diagnostic différentiel relève de l'analyse histologique

- CHM non invasive: Les villosités sont molaires mais ne sont pas dans des lumières vasculaires dans l'épaisseur même du myomètre ou en dehors de l'utérus lui-même
- Placenta accreta: les villosités placentaires envahissent plus ou moins profondément le myomètre, mais elles sont alors normales.

#### **Critères génétiques**

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

Une corrélation a été établie entre chacun des deux types de grossesse molaire et un déséquilibre particulier entre les génomes maternels et paternels.

- Les CHM sont essentiellement associées à un œuf diploïde qui ne possède que le génome paternel (Fulop et coll, 2002 ; Matsuda et coll, 2003). Les formules chromosomiques observées sont pour 80 à 90% des CHM 46,XX, dont 5% d'hétérozygotes et dans 6 à 10% des cas hétérozygotes 46,XY

- Les PHM sont essentiellement associées à un œuf triploïde (Matsuda et coll, 2003 ; Fulop et coll, 2002 ; Genest et coll, 2002) 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 (Fulop et coll, 2002). 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 .

##### *2 – 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 CHM peuvent être observées en association avec un œuf diploïde mais porteur des deux génomes maternel et paternel (Fisher et coll, 2000). Par suite d'une anomalie globale de l'empreinte du génome maternel, celui-ci n'est pas exprimé (Judson et coll, 2002°. Le génome maternel est donc présent mais silencieux et seul le génome paternel est exprimé.

- Les PHM 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 et coll, 2003; Sulzman, 1999).

*3 - Ce déséquilibre reflète bien les aspects morphologiques et le comportement clinique des deux types de grossesses molaires.*

- Dans les CHM, 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'androgenèse 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 PHM, le génome maternel est exprimé mais il ne peut complètement contrôler un ou plusieurs génomes paternels en excès. Ce contrôle partiel permettrait cependant d'expliquer un comportement intermédiaire entre une CHM et une grossesse normale 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 CHM ou de l'individualiser d'un avortement non molaire en involution hydropique. Le diagnostic différentiel entre CHM et PHM est parfois délicat et une PHM peut être évoquée devant une maturation dysplasique du parenchyme placentaire.

Les critères diagnostiques de CHM 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 avortements non molaires en involution hydropique. Cependant, ce dernier ne montre pas d'hyperplasie trophoblastique et à l'opposé, à ce terme une CHM 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 (Cheung, 2003). 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 CHM et PHM notamment au premier trimestre reste délicat pour l'ensemble des auteurs. Pour Paradinas et coll, 1997, l'aspect non découpé des villosités non hydropiques et la caryorrhexie du stroma apparaît discriminante entre CHM et PHM. La présence de tissus embryonnaires fœtaux ou d'hématies fœtales ne peut plus permettre d'affirmer une PHM. Par ailleurs, une CHM peut s'observer dans le cadre d'une grossesse gémellaire avec deux zygotes, n'affectant qu'un seul des deux produits de conception (Cheung, 2003 ; Paradinas et coll, 1996).

Un diagnostic de grossesse molaire de type PHM 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 (Matsui et coll, 2002 ; Gibson et coll, 2004 ; Paradinas et coll 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 coll , 2002) ou montrant une ploïdie normale (Gibson et coll, 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. Il a été associé à une surproduction de l'insulin-like growth factor II (IGF2).

Ces difficultés d'approches morphologiques font utiliser des 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.

### *1 - 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 ou en appréciant la 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 coll, 2004). Mais le lien entre le type histologique de grossesse molaire et la ploïdie reste controversé. (Fulop et coll, 2002 ).

### *2 - Recherche du produit d'un gène à expression monoparentale*

- Le gène de la protéine p57 (un inhibiteur de cycline kinase-dépendante) . L'allèle paternel est silencieux et seul l'allèle maternel est exprimé. Une absence d'expression, traduira l'absence ou le caractère silencieux du gène maternel. (Genest , 2001).

- IGF2 est exprimé par le gène paternel dans la plupart des tissus normaux (Fulop et coll, 2002)

- H19 est exprimé par le gène maternel et fonctionne comme une molécule RNA et se comporte comme un gène suppresseur de tumeur. Une diminution de l'expression de H19 a été associée à l'invasion de la caduque ou à l'évolution d'une CHM vers un choriocarcinome. (Kim et coll, 2000 et 2003)

### *3 – 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

L'expression de Ki67 dans les cellules trophoblastiques diminue avec le vieillissement placentaire normal mais reste élevé dans GTD (Olvera et coll, 2001).

La prolifération cellulaire est régulée par des cyclines, D et E, qui activent séquentiellement différentes kinases cdk 4 et 6 et cdk 2, dans la transition de G1 en phase S. Dans les môles hydatiformes, notamment dans les môles complètes, il existe une surexpression de la cycline E dans les différents types de cellules trophoblastiques, y compris les cellules syncytiales. (Olvera et coll, 2001)

L'apoptose, mécanisme de mort cellulaire génétiquement médié, est bloquée par le produit du gène Bcl-2. Il est fortement exprimé par les cellules syncytiales des placentas normaux quelque soit le terme. Cette expression diminue légèrement dans les PHM et devient très faibles dans les CHM (Wong et coll, 2002 ; Halperin et coll, 2000).

La protéine p53 son expression apparaît significativement augmentée dans les grossesses molaires. L'accumulation de p53 non mutée est observée dans 100% des cytotrophoblastes de CHM, 50% dans les PHM et 30% dans les placentas jeunes normaux puis diminue avec l'âge de la grossesse (Halperin et coll, 2000).

#### Marqueurs de la différenciation cellulaire

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

#### Marqueurs de la transformation cellulaire

Les processus normaux de divisions cellulaires s'accompagnent d'un raccourcissement progressif de 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 CHM, elle est identique à celle observée dans un placenta jeune (Cheung , 2003). Mais alors qu'elle diminue avec la maturation dans un placenta normal elle reste élevée dans les CHM (Chen et coll, 1997). Elle a été retrouvée comme facteur d'évolution péjoratif vers une môle invasive ou un choriocarcinome .

Une surexpression de c-erbB-2 a été notée dans les CHM et les choriocarcinomes (Tuncer et coll, 2000), mais le lien entre c-erbB-2 et une maladie trophoblastique gestationnelle persistant reste discuté. (Yang et coll, 2002)

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

1 - L'identification formelle d'une CHM 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 CHM. A l'opposée, le produit du gène Bcl-2, qui bloque l'apoptose, semble surexprimé dans les CHM.

2 - L'affirmation d'une PHM 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 molaires observés dans les dysplasies mésenchymateuses placentaires. Par ailleurs, l'existence de triploïdie dont le caractère diandrique est confirmé peut ne pas présenter de modification morphologique de type molaire.

3 - Une différenciation précise entre CHM et PHM qui peut rester difficile dans certains cas sur la seule considération des critères morphologiques, peut être abordée par la recherche d'une triploïdie soit par quantification globale de l'ADN (Genest et coll, 2002) soit en recherchant la présence d'au moins deux chromosomes en triple copie par la méthode de FISH (Yver et coll, 2004).

4 - Des critères pronostiques fiables font cruellement défaut.

5 - Le risque de récurrence apparaît du même ordre pour les CHM et pour les PHM, respectivement de 1,9% et 1,7% (Sebire 19). Elle conserve le plus souvent le même type complet ou partiel. L'identification de ce risque est totalement modifiée par la mise en évidence de CHM 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 molaires sans possibilité de grossesse normales.

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 ?

### Conclusion

Les classifications cliniques qui prennent en compte de 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. 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.

### Références

- Cheung ANY. Pathology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 849-68.
- FIGO Oncology committee report. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 285-287.
- Fisher RA, Paradinas FJ, Soteriou BA, Foskett M, Newlands ES; Diploïd 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.
- 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, Dorfman DM, Castrillon DH. Ploidy and imprinting in hydatidiform moles. Complementary use of flow cytometry and immunocytochemistry of the imprinted gene product p57KIP2 to assist molar classification. *J Reprod Med* 2002; 47: 342-6.
- Genest DR, Ruiz RE, Weremowicz S, Berkowitz RS, Goldstein DP, Dorfman DM. Do non triploïd partial hydatidiform moles exist? A histologic and flow cytometric reevaluation of non triploïd specimens. *J Reprod Med* 2002; 47: 363-368.
- Gibson BR, Muir-Padilla J, Champeaux A, Suarez ES. Mesenchymal dysplasia of the placenta. *Placenta* 2004; 25: 671-672.
- 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.
- Hancock BW, Tidy JA. Current management of molar pregnancy. *J Reprod Med* 2002; 47: 347- 354.

- Judson H, Hayward BE, Sheridan E, Bonthron T. A global disorder of imprinting in the human female germ line. *Nature* 2002; 416: 539-42.
- Kim YT, Cho NH, Ko JH, Yang WI, Kim JW, Choi EK, Lee SH. Expression of cyclin E in placentas with hydropic change and gestational trophoblastic diseases. Implications for the malignant transformation of trophoblasts. *Cancer* 2000; 89: 673-679.
- Kim SJ, Park SE, Lee C, Lee SY, Kim IH, An HJ, Oh YK. Altered imprinting, promoter usage, and expression of insulin-like growth factor-II gene in gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 411-418.
- 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.
- 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;
- 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.
- 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.
- 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 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.
- 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.
- Rabreau M, Challier JC. Maturation du trophoblaste dans les grossesses pathologiques. *Reprod Hum Horm* 2004, 27 : 131-142.
- 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, 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.
- 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: 34-38.
- Sulzman A E. Trophoblastic diseases: complete and partial hydatidiform moles. In Lewis S H, Perrin E (eds) : *Pathology of the placenta*, 2nd edition 1999 Churchill Livingstone, p 259-281.
- Tavassoli FA, Devilee P (eds) *Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, Lyon, 2003
- 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.
- Wong SYY, Ngan HYS, Chan CCW, Cheung ANY. Apoptosis in gestational trophoblastic disease is correlated with clinical outcome and Bcl-2 expression but not Bax expression. *Mod Pathol* 1999; 12: 1025-33.
- Wongweragiat S, Searle RF, Blumer JN. Decidual T lymphocyte activation in hydatidiform mole. *J Clin Pathol* 1999; 52: 888-894.
- Yang X, Zhang Z, Jia C, Li J, Yin L, Jiang S. The relationship between expression of c-ras, c-erbB-2, nm23, and p53 gene products and development of trophoblastic tumor and their predictive significance for the malignant transformation of complete hydatidiform mole. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 438-44.
- Yver M, Carles D, Bloch B, Bioulac-Sage P, Martin Negrier ML. Determination of DNA ploidy by fluorescence in situ hybridization (FISH) in hydatidiform moles: evaluation of FISH on isolated nuclei. *Hum Pathol* 2004; 35: 752-758.
- Yoshida K, Tetsuro N, Nakashima N, Yuichi N, Saito M, Tomomitsu O. Elucidation of vascular structure of molar villi in complete hydatidiform mole by CD-34 antibody. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 212-8.
- 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.

## TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

Mojgan Devouassoux-Shisheboran.

Hôpital de la Croix Rousse – Lyon, France

### Introduction

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

- Lésions avec villosités placentaires (môles hydatiformes partielle, complète et invasive)

- Lésions sans villosité placentaire : Ce chapitre est consacré à cette dernière catégorie de lésions trophoblastiques gestationnelles, qui regroupe plusieurs entités dérivant du trophoblaste intermédiaire :
    - o Lésions pseudo-tumorales trophoblastiques :
      - Nodule ou plaque du site d'implantation placentaire
      - Réaction exagérée du site d'implantation placentaire
    - o Tumeurs trophoblastiques (OMS, 2003) :
      - Choriocarcinome
      - Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (PSTT : Placental Site Trophoblastic Tumor)
      - Tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE)
- FIGO (2000) les regroupe sous le terme de GTN (Gestational Trophoblastic Neoplasia)

L'étude comparative de l'immunophénotype dans les trois sous populations du trophoblaste intermédiaire (villositaire, de la zone de nidation, membranaire) et dans ces différents types lésionnels a permis de rattacher chaque lésion à une sous population de trophoblaste intermédiaire. Ainsi, la réaction exagérée du site d'implantation placentaire et la PSTT dériveraient des cellules trophoblastiques intermédiaires de la zone de nidation ; le nodule du site d'implantation placentaire et la TTE, des cellules du trophoblaste intermédiaire membranaire. De même, le choriocarcinome longtemps rattaché au trophoblaste prévilleux, pourrait dériver du trophoblaste intermédiaire de type villex. .

**Le trophoblaste intermédiaire (TI) et ses tumeurs**

| Sous type de TI  | Prolifération non néoplasique            | Néoplasme            |
|------------------|--|----------------------|
| Villositaire     | ?  | Choriocarcinome ( ?) |
| Zone de nidation | Réaction exagérée du site d'implantation | PSTT                 |
| Membranaire      | Nodule du site d'implantation            | TTE                  |

**Tumeurs trophoblastiques**

*Choriocarcinome gestationnel*

*Définition :* Tumeur maligne composée d'une prolifération atypique et biphasique de cellules trophoblastiques mononucléées (cytotrophoblaste et trophoblaste intermédiaire) et multinucléées (syncytiotrophoblaste), classiquement dépourvue de toute villosité placentaire.

*Epidémiologie :* Le choriocarcinome, tumeur trophoblastique la plus fréquente, représente 12.8% des maladies trophoblastiques gestationnelles. Sa prévalence est beaucoup plus élevée en Asie, Afrique et Amérique Latine par rapport aux pays européens, l'Amérique du Nord (1 pour 24000 grossesses) et l'Australie. Les mauvaises conditions socio-économiques sont en effet un facteur de risque. L'incidence du choriocarcinome est la plus élevée chez les patientes très jeunes, mais surtout augmente au-delà de 40 ans. Des cas survenus après la ménopause ont été rapportés. Par ailleurs, cette incidence est plus forte chez les patientes du groupe sanguin A que chez celles du groupe O. Le choriocarcinome fait plus souvent suite à une grossesse molaire ou à une maladie trophoblastique gestationnelle persistante (50% des cas), mais peut survenir après une fausse couche spontanée (25% des cas) ou une grossesse normale menée à terme (22.5% des cas). De rares cas (2.5%) ont été décrits sur grossesse ectopique notamment tubaire. D'exceptionnels choriocarcinomes ont été diagnostiqués après analyse histopathologique, au sein d'un placenta à terme.

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

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

*Microscopie* : Il s'agit d'une prolifération biphasique composée de cellules mononucléées (de type cytotrophoblaste et trophoblaste intermédiaire) et de cellules multinucléées de type syncytiotrophoblaste. De larges foyers de nécrose et d'hémorragie dissocient l'ensemble des éléments cellulaires vivaces. Les cellules mononucléées sont de taille variable, arrondies ou polygonales, à cytoplasme éosinophile ou clarifié, à noyau atypique et souvent en mitose. Ces cellules forment de petits amas ou massifs entourés de cellules syncytiotrophoblastiques, comportant de multiples noyaux moins atypiques que dans le premier contingent cellulaire. Leur cytoplasme est abondant et beaucoup plus éosinophile que le contingent mononucléé, avec fréquemment un aspect lacunaire. Une invasion vasculaire et des embolus au sein du myomètre sont fréquemment observés. Il n'existe pas de villosité placentaire associée à cette prolifération.

*Immunohistochimie* :

L'index de prolifération évalué par le Ki-67 est très élevé,  $69\% \pm 20\%$  (toujours  $> 50\%$ ) dans les cellules mononucléées.

Les cellules trophoblastiques expriment la pancytokératine et la cytokératine 18. .

Les cellules syncytiotrophoblastiques sont Beta hCG et inhibine positives.

Les cellules du trophoblaste intermédiaires sont hPL (hormone placentaire lactogène), inhibine, Mel-CAM, (CD146) HLA-G positives.

Les cellules cytotrophoblastiques montrent un marquage nucléaire avec p63.

*Diagnostic différentiel* :

Devant une prolifération trophoblastique infiltrant le myomètre ou dans un site métastatique, la présence de villosités placentaires est en faveur d'une *môle invasive* et permet d'écarter en principe, le choriocarcinome.

Le diagnostic peut être très difficile sur un produit de curetage. En effet, dans le cadre d'une *maladie trophoblastique persistante* au décours d'une grossesse molaire, le curetage peut ramener des cellules trophoblastiques intermédiaires très atypiques sans villosité résiduelle. Si la prolifération n'est pas biphasique on portera le diagnostic de môle persistante et non de choriocarcinome.

Certains *carcinomes indifférenciés* peuvent renfermer un contingent syncytiotrophoblastique, confirmé par l'expression de Beta hCG. Cependant, la mise en évidence des marqueurs trophoblastiques dans la tumeur comme un marquage diffus avec HLA-G, un marquage membranaire avec le Mel-Cam permet d'établir la nature trophoblastique de la prolifération.

Le *choriocarcinome non gestationnel* est de site extra-utérin, notamment ovarien. Il est rarement retrouvé sous une forme pure. La présence d'autres contingents de tumeurs germinales et l'absence de lésion intra utérine permettent de redresser le diagnostic.

*Pronostic* : La chimiothérapie a considérablement amélioré le pronostic de ces tumeurs avec plus de 90% de survie, surtout pour les tumeurs de stade I. Cependant, les métastases sont fréquentes, au niveau pulmonaire, mais également cérébral et hépatique. La survie globale est de 71% en cas de maladie métastatique. La surveillance est réalisée par le dosage sérique des Beta hCG dont le taux doit se normaliser après traitement.

#### *Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (PSTT)*

*Définition* : Tumeur trophoblastique monophasique à potentiel malin, composée de cellules trophoblastiques intermédiaires de la zone de nidation, sans contingent syncytiotrophoblastique.

*Historique* : Cette tumeur a été initialement individualisée en 1895 par Marchand sous le terme de « chorioépithéliome atypique ». Par la suite, différentes dénominations lui ont été attribuées (syncytioma, chorioepitheliosis), jusqu'en 1976 où elle a été « redécouverte » par Kurman et al, sous le vocable de « pseudo-tumeur trophoblastique bénigne ». En effet, ces auteurs l'ont considérée comme une tumeur bénigne, puisque dans leur série de 12 cas, la seule complication observée, était une perforation utérine spontanée dans un cas et au décours d'un curetage chez 5 autres patientes, responsable du décès d'une patiente. Les 11 autres étaient en vie sans tumeur évolutive, 6 mois à 12 ans après le diagnostic. Cependant, dès 1981 Scully et Young puis d'autres auteurs ont démontré le potentiel malin et métastatique de cette tumeur qui a été renommée « tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (PSTT) »

*Epidémiologie et histogénèse* : Elle représente environ 1% des maladies trophoblastiques gestationnelles. Elle survient chez des patientes d'âge moyen de 30 ans avec des extrêmes allant de 19 à 62 ans (incluant des patientes ménopausées). La tumeur fait suite à une grossesse normale ou un avortement spontanée ou plus rarement une môle hydatiforme complète. Cependant, l'intervalle entre la grossesse et le diagnostic peut être très long jusqu'à 18 ans. L'origine gestationnelle de la tumeur a été toutefois prouvée par des études moléculaires et analyses des microsatellites, montrant la présence d'un locus du chromosome Y et de matériel (allèles) paternel dans la tumeur, alors qu'ils étaient absents de la muqueuse utérine adjacente. La tumeur correspond à la transformation maligne des cellules trophoblastiques intermédiaires de la zone de nidation car elle présente le même immunoprofil que ces cellules (p63 négatives, Mel-CAM et hPL positives). Les cellules de la zone de nidation sont programmées pour infiltrer sans détruire. La tumeur du site d'implantation placentaire obéit à cette loi, puisqu'elle envahit les tissus sans les détruire, donnant un aspect microscopique pathognomonique.

*Clinique* : Les signes révélateurs varient ; aménorrhée ou méno- métrorragies. L'utérus peut être augmenté de volume. Le taux sérique des Beta hCG est modérément élevé, beaucoup moins que dans le cas d'un choriocarcinome. Des symptômes inhabituels comme une virilisation, un syndrome néphrotique ou une erythrocytose, régressant à l'ablation de la tumeur ont été décrits. La tumeur peut être révélée par des lésions métastatiques.

*Macroscopie* : La tumeur a un développement exophytique, bourgeonnant dans la cavité utérine et endophytique, infiltrant l'épaisseur du myomètre. Elle peut s'étendre au col, ou envahir la séreuse, les annexes ou les ligaments ronds. Elle est plus ou moins bien limitée, de couleur beige, avec foyers d'hémorragie et de nécrose.

*Microscopie* : Le diagnostic aisé sur la pièce d'hystérectomie, peut être problématique sur un matériel de curetage. La tumeur est composée de cellules trophoblastiques intermédiaires, infiltrant en cordons, éléments isolés ou petits amas. Il s'agit de cellules polygonales à cytoplasme abondant, éosinophile ou clair, à noyau modérément atypique et fortement nucléolé. Quelques cellules bi ou multinucléées peuvent être observées, ainsi que de très rares syncytiotrophoblastes. L'index mitotique est variable allant de moins de 1 mitose à 30 mitoses pour 10 champs au fort grossissement. Les cellules ont la capacité de disséquer les faisceaux musculaires lisses du myomètre, sans engendrer de stroma réaction, ni de destruction tissulaire. De même, elles infiltrent la paroi des vaisseaux, qui est le siège de nécrose fibrinoïde avec des cellules trophoblastiques flottant dans la lumière vasculaire. Ce mode d'infiltration est la signature des PSTT et permet de porter le diagnostic.

*Immunohistochimie* : L'index de prolifération évalué par le Ki-67 est de  $14\% \pm 7\%$ .

Les cellules possèdent le profil général de cellules trophoblastiques exprimant la pancytokératine, la cytokératine 18, l'EMA, la PLAP (Phosphatase Alcaline Placentaire), le HLA-G (marquage diffus), le Mel-CAM (marquage membranaire) et le profil particulier du trophoblaste intermédiaire de la zone de nidation (p63 négative et marquage diffus et intense de hPL).

Les cellules peuvent exprimer la p53, et l'EGF-R (Epidermal Growth Factor-Receptor).

Le Beta hCG peut être exprimé par les rares cellules syncytiotrophoblastiques et quelques cellules trophoblastiques intermédiaires.

*Diagnostic différentiel* : Le diagnostic est en général aisé sur une pièce d'hystérectomie : la présence d'une masse tumorale, le mode infiltratif particulier et l'aspect des cellules réalisent un trépied très évocateur. En revanche, sur un matériel de curetage le diagnostic est souvent très difficile en raison de la confusion possible avec une réaction exagérée du site d'implantation placentaire. En effet, dans les deux lésions, on est en présence de cellules trophoblastiques intermédiaires qui infiltrent de la même façon le myomètre et les vaisseaux. Cependant, la présence d'atypies nucléaires et de mitoses et d'un index de Ki-67 élevé (dans les cellules trophoblastiques, excluant la positivité de Ki-67 dans les cellules inflammatoires de la zone de nidation) permet d'évoquer le diagnostic de PSTT. D'autre part, la réaction exagérée du site d'implantation est composée de cellules trophoblastiques isolées ou en cordons, sans véritable confluence de cellules comme dans la PSTT. Par ailleurs, à l'inverse des PSTT, la réaction exagérée du site d'implantation est souvent associée à des villosités placentaires, des fragments de caduque avec des cellules décidualisées mélangés à la fibrine. Cependant, Collins et al ont rapporté d'authentiques cas de PSTT où le curetage initial renfermait des villosités placentaires. Les auteurs concluent qu'il faut alerter le clinicien quand sur un matériel de curetage comportant du trophoblaste intermédiaire d'aspect prolifératif, on ne peut exclure la possibilité d'une PSTT. Dans ces cas, une surveillance de la patiente par un monitoring du taux sérique des  $\square$  hCG, voire de hPL

permettrait une détection rapide d'une éventuelle PSTT. En cas de réaction exagérée du site d'implantation, le taux sérique des Beta hCG retourne à la normale rapidement. En cas de plateau ou d'élévation même minime de ce taux, une PSTT doit être suspectée.

*Le nodule du site d'implantation placentaire* contient des cellules du trophoblaste intermédiaire dans un stroma fibro-hyalinisé. Cependant, les cellules ne sont pas atypiques, sont peu nucléolées, sans activité mitotique (Ki-67 proche de 0%) et la lésion ne présente pas de caractère infiltrant.

*La maladie trophoblastique persistante après curetage d'une grossesse molaire* peut réaliser de multiples nodules du trophoblaste intermédiaire avec des cellules atypiques, mêlées à de la fibrine, sans villosité résiduelle. Cependant, il n'existe pas de caractère infiltrant, ni de véritable masse tumorale.

*La tumeur trophoblastique épithélioïde* comporte des cellules moins atypiques, plus petites qu'une PSTT. La nécrose et la hyalinose sont abondantes. La TTE croît de façon nodulaire sans le caractère infiltrant de la PSTT.

*Certaines tumeurs non trophoblastiques (carcinome malpighien ou indifférencié, léiomyome ou léiomyosarcome épithélioïde)* peuvent simuler une PSTT sur un matériel de curetage. L'immunopositivité de inhibine, de Mel-CAM et du HLA-G est en faveur d'une lésion trophoblastique.

*Pronostic* : La PSTT est une tumeur présentant un potentiel malin dans environ 15 à 20% des cas. Les métastases peuvent survenir de façon très tardives après la tumeur initiale, dans la cavité péritonéale, le foie, le tube digestif, le poumon et le cerveau. L'index mitotique ainsi que la nécrose et la forte cellularité ont été avancés comme facteurs prédictifs du comportement malin de la tumeur, mais actuellement aucun élément ne permet de prévoir l'évolution d'une PSTT. Dans tous les cas, une surveillance prolongée est nécessaire. Le traitement est surtout chirurgical (hystérectomie), permettant la guérison dans 80% des cas si l'exérèse a été complète. Les stades I-II de FIGO ont un excellent pronostic après hystérectomie, alors que les stades III-IV ont une survie globale de 30% environ. De rares cas ont été traités par curetages itératifs et résections endo-utérines permettant de préserver la fertilité. Cependant, le taux sérique des Beta-hCG doit retourner à la normale après résection conservatrice. A l'inverse des choriocarcinomes, les PSTT notamment métastatiques, sont chimiorésistantes. Cependant, de rares cas de réponse clinique et radiologique complète ont été rapportés après poly-chimiothérapie.

#### *Tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE)*

*Définition* : Tumeur trophoblastique monomorphe à potentiel malin, composée de cellules du trophoblaste intermédiaire de type membranaire (membranes libres).

*Epidémiologie* : La TTE représente la tumeur trophoblastique la plus rare. Elle a été initialement rapportée en 1989 par Mazur, qui décrit des « choriocarcinomes atypiques » ayant subi des modifications morphologiques après chimiothérapie. Elle a été par la suite individualisée en 1998 par Shih et Kurman, qui l'ont nommée « Epithelioid Trophoblastic Tumor (ETT) » et ont publié la plus grande série comportant 14 cas. Il s'agit de patientes en âge de reproduction de 15 à 48 ans (moyenne 36 ans). Cependant, un cas chez une patiente ménopausée a été publié. La tumeur survient de 1 à 18 ans après une grossesse (moyenne 6 ans). Il s'agit souvent d'une grossesse menée à terme, parfois d'un avortement spontané et très rarement d'une môle complète.

*Clinique* : Les métrorragies sont le signe clinique révélateur dans la plupart des cas. Le taux des  $\square$  hCG est toujours élevé mais à un taux faible (~ 10 à 170 mUI/ml).

*Macroscopie* : Il s'agit d'une tumeur de localisation utérine souvent basse, isthmique ou cervicale. La taille varie de 0.5 à 8 cm. La lésion forme un nodule infiltrant profondément le myomètre et le col, à la fois kystique et solide, brun-beige avec foyers d'hémorragie et de nécrose.

*Microscopie* : Il s'agit d'une prolifération de cellules régulières et monomorphes, petites à moyennes, à cytoplasme éosinophile ou parfois clarifié, à limite cytoplasmique nette et à noyau arrondi, dépourvu de nucléole et peu atypique. Les cellules sont plus petites que celles d'une PSTT. L'index mitotique varie de 0 à 9 mitoses par 10 champs au fort grossissement. Les cellules forment des travées et cordons entourés d'un stroma fibro-hyalin. Des amas de taille variable centrés par un matériel nécrotique éosinophile sont également observés. La nécrose est souvent extensive, séparant les cellules vivaces en îlots centrés par un vaisseau, donnant à l'ensemble une architecture en « carte géographique ». Les cellules entourent les vaisseaux sans envahir leur paroi et leur lumière. Les

cellules tumorales infiltrent l'épithélium cervical de surface, sous la forme de deux à trois couches de cellules stratifiées, remplaçant les cellules cervicales normales. Dans certains cas, une tumeur de type PSTT ou choriocarcinome est associée à une TTE.

*Immunohistochimie :*

AE1/AE3, EMA, CK 18 : positivité forte et diffuse.

Inhibine : positivité forte et diffuse

HLA-G : 70 à 100% des cellules sont positives.

PLAP, Mel-CAM, hPL, hCG : < 2% des cellules marquées.

E-cadherine et EGF-R : marquage diffus

Ki-67 : 10 à 25% (~ 17%)

P63 : marquage nucléaire diffus

*Diagnostic différentiel :*

L'architecture en carte géographique avec une nécrose extensive, l'envahissement nodulaire et non infiltratif et l'absence d'extension vasculaire permettent d'écarter une *PSTT*.

L'absence de contingent syncytiotrophoblastique écarte un *choriocarcinome*.

Le véritable problème de diagnostic est le *carcinome notamment malpighien*. En effet, la tumeur envahit souvent le col, s'étend à la surface cervicale comme un carcinome in situ ou une dysplasie et s'associe à une nécrose éosinophile simulant une kératinisation. Cependant, la positivité de inhibine, HLA-G et de la cytokératine 18 permet de redresser le diagnostic.

*Pronostic :* l'évolution des TTE est comparable à celle des PSTT. En effet, on dénombre environ 10% de mortalité, 25% de récurrence et une faible réponse à la chimiothérapie utilisée dans les maladies trophoblastiques. Le meilleur traitement est chirurgical, suivi d'une surveillance stricte dans tous les cas. En effet, aucun signe prédictif du comportement malin des TTE n'est décrit.

### **Lésions trophoblastiques non tumorales**

*Nodule ou plaque du site d'implantation placentaire*

Il s'agit d'une lésion de découverte souvent fortuite (pas de masse tumorale cliniquement reconnaissable) sur un matériel de curetage ou sur une pièce d'hystérectomie, pour hyperménorrhées, ou méno-métrorragies. Les patientes ont entre 17 et 49 ans (~30 ans). Une grossesse ancienne de 3 semaines à 8 ans (moyenne 3 ans) précède la lésion.

Histologiquement, il s'agit de plaque ou nodule fibro-hyalins bien limités, englobant des cellules de type trophoblaste intermédiaire. Ces nodules sont présents à la surface de l'endomètre ou au niveau cervical. Des nodules tubaires ont également été décrits. Les cellules sont isolées, en cordons, ou petits amas. Elles ont un cytoplasme éosinophile ou amphophile abondant, parfois clarifié, un noyau un peu nucléolé, mais non atypique. Il n'y a pas de mitose ou 1 à 2 mitoses. Certains nodules hyalins peuvent être centrés par une zone de nécrose ou une zone kystique. Il n'existe en général pas de villosités placentaires, ni de caduque associées. Les cellules trophoblastiques se distinguent des cellules déciduales par la positivité de la cytokératine et de l'inhibine dans les premières.

Les cellules au sein des nodules hyalins sont cytokératine +, Inhibine +, PLAP +, P63 +.

De rares cellules sont hPL + et Mel-CAM +.

L'index de prolifération par le Ki-67 est faible à 5,6 %.

L'évolution est favorable. Il s'agit très probablement de reliquat placentaire n'ayant pas complètement involué.

*Réaction exagérée du site d'implantation placentaire*

Il s'agit d'une zone de nidation exubérante. A l'inverse du nodule du site d'implantation placentaire, cette lésion est associée à une grossesse actuelle. En effet, elle est souvent diagnostiquée sur le matériel de curetage pour avortement spontané ou grossesse molaire. Cette exagération de la zone de nidation survient d'ailleurs fréquemment sur une grossesse molaire. A l'inverse du nodule du site d'implantation, la lésion est mal limitée, infiltrante. Des cellules trophoblastiques intermédiaires infiltrent le myomètre et les vaisseaux. Les cellules sont dispersées de façon isolée ou en cordons, ne formant jamais d'amas solide. Il s'agit de cellules à cytoplasme éosinophile ou clarifié abondant, à noyau doté d'un petit nucléole mais sans atypie, et sans mitose. Il s'y associe des amas de fibrine, des villosités placentaires (pouvant être molaires), et des fragments de caduque avec cellules



décidualisées. Les cellules de la réaction exagérée du site d'implantation placentaire ont les caractéristiques des cellules trophoblastiques de la zone de nidation :

- Cytokératine 18, inhibine et HLA-G +
- hPL +++, Mel-CAM +++ et p63 -
- Ki-67 : 0%

**Algorithme de diagnostic des lésions trophoblastiques**

En utilisant un panel d'anticorps, Shih et Kurman ont individualisé les différents types de cellules trophoblastiques.

**Trophoblaste Intermédiaire (TI)**

|                | <b>Cyto trophoblaste</b> | <b>TI Villositaire</b> | <b>TI Nidation</b> | <b>TI Membranaire</b> | <b>Syncytio trophoblaste</b> |
|----------------|--------------------------|------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------------|
| <b>P63</b>     | +++                      | -                      | -                  | +++                   | -                            |
| <b>HLA-G</b>   | -                        | +++                    | +++                | +++                   | -                            |
| <b>CK18</b>    | +++                      | +++                    | +++                | +++                   | +++                          |
| <b>hPL</b>     | -                        | -/++++*                | +++                | - ou +                | +++                          |
| <b>hCG</b>     | -                        | -                      | -                  | -                     | +++                          |
| <b>Mel-CAM</b> | -                        | -/++++*                | +++                | +                     | -                            |
| <b>PLAP</b>    | -                        | -                      | +                  | ++                    | -                            |
| <b>Ki67</b>    | 25-50%                   | > 90%                  | 0%                 | 3-10%                 | 0%                           |

\* le pourcentage de cellules positives augmente de la partie proximale vers la partie distale du bourgeon de croissance villositaire.

En utilisant ce même panel d'anticorps Shih et Kurman ont récemment proposé un algorithme permettant le diagnostic des différentes lésions trophoblastiques (Cf Annexe 2).

**Lésions du TI de la zone de nidation**

**Lésions du TI membranaire**

|                | <b>Chorio carcinome</b>     | <b>Réaction exagérée site d'implantation</b> | <b>PSTT</b>            | <b>Nodule du site d'implantation</b> | <b>TTE</b> |
|----------------|-----------------------------|--|------------------------|--------------------------------------|------------|
| <b>P63</b>     | + dans CT                   | -  | -                      | +++                                  | +++        |
| <b>HLA-G</b>   | + dans TI                   | +++  | +++                    | +++                                  | +++        |
| <b>CK18</b>    | +                           | +++  | +++                    | +++                                  | +++        |
| <b>hCG</b>     | + ST                        | - ou + TI multinucléés                       | - ou + TI multinucléés | - ou +                               | - ou +     |
| <b>hPL</b>     | + TI et ST                  | +++  | +++                    | - ou +                               | - ou +     |
| <b>Mel-CAM</b> | + TI                        | +++  | +++                    | + ou -                               | + ou -     |
| <b>Ki-67</b>   | < 50% Cellules mononucléées | 0%   | >10%                   | 3-10 %                               | > 10%      |

TI : trophoblaste intermédiaire

CT : cytotrophoblaste

ST : Syncytiotrophoblaste

PSTT : tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire

TTE : tumeur trophoblastique épithélioïde

**Références :**

- Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet. 2000;70(2):209-62.
- Collins RJ, Ngan HY, Wong LC. Placental site trophoblastic tumor: with features between an exaggerated placental site reaction and a placental site trophoblastic tumor. Int J Gynecol Pathol. 1990;9(2):170-7.
- Coulson LE, Kong CS, Zaloudek C. Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus in a postmenopausal woman: a case report and review of the literature. Am J Surg Pathol. 2000;24(11):1558-62.

- Genest DR, Berkowitz RS, Fisher RA, Newlands ES, Fehr M. Gestational trophoblastic disease. Tumours of the breast and female genital organs. WHO classification of tumours. Tavassoli FA et Devilee P. IARC press, Lyon, 2003.
- Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ. Trophoblastic pseudotumor of the uterus: an exaggerated form of "syncytial endometritis" simulating a malignant tumor. *Cancer*. 1976;38(3):1214-26.
- Marchand F. Über die sogenannten "decuales" Geschwulste im Anschluss an normale Gebert, Abot Blasenmole und Extrauterin Schwangerschaft. *Monatsschr Gebertshilfe Gynaedol* 1985; 1: 419-38.
- McLellan R, Buscema J, Currie JL, Woodruff JD. Placental site trophoblastic tumor in a postmenopausal woman. *Am J Clin Pathol*. 1991;95(5):670-5.
- Oldt RJ, Kurman RJ, Shih IeM. Molecular genetic analysis of placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors confirms their trophoblastic origin. *Am J Pathol*. 2002;161(3):1033-7.
- Scully RE, Young RH. Trophoblastic pseudotumor: a reappraisal. *Am J Surg Pathol*. 1981;5(1):75-6.
- Shih IM, Nesbit M, Herlyn M, Kurman RJ. A new Mel-CAM (CD146)-specific monoclonal antibody, MN-4, on paraffin-embedded tissue. *Mod Pathol*. 1998;11(11):1098-106.
- Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(11):1393-403.
- Shih IM, Kurman RJ. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum Pathol*. 1998;29(1):27-33.
- Shih IM, Seidman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol*. 1999;30(6):687-94.
- Shih IM, Kurman RJ. Immunohistochemical localization of inhibin-alpha in the placenta and gestational trophoblastic lesions. *Int J Gynecol Pathol*. 1999;18(2):144-50.
- Shih IM, Kurman RJ. p63 expression is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic and placental site trophoblastic tumors by profiling trophoblastic subpopulations. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(9):1177-83.
- Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shih IeM. 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(7):914-20.
- Swisher E, Drescher CW. Metastatic placental site trophoblastic tumor: long-term remission in a patient treated with EMA/CO chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 1998;68(1):62-5.
- Young RH, Kurman RJ, Scully RE. Placental site nodules and plaques. A clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol*. 1990;14(11):1001-9.

**Annexe 1 : Classification TNM et FIGO des tumeurs trophoblastiques**

| TNM | FIGO* |   |
|-----|-------|---|
| T0  |       | Pas d'évidence de tumeur primitive  |
| T1  | I     | Tumeur limitée à l'utérus   |
| T2  | II    | Tumeur s'étendant aux autres organes du tractus génital par métastase ou extension directe (vagin, ovaire, trompe, ligament rond) |
| M1a | III   | Métastases pulmonaires  |
| M1b | IV    | Métastases à d'autres organes   |

\* les stades I à IV sont subdivisés en A et B en fonction du score pronostique.

**Score pronostique**

| Facteurs pronostiques                        | 0                 | 1                                | 2                                | 4                 |
|--|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Age  | < 40              | ≥ 40                             |                                  |                   |
| Grossesse précédente                         | Môle              | Avortement ou inconnu            | Accouchement à terme             |                   |
| Intervalle grossesse précédente-début chimio | < 4 mois          | 4-6 mois                         | 7-12 mois                        | > 12 mois         |
| hCG sérique (UI/ml)                          | < 10 <sup>3</sup> | 10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup> | 10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup> | ≥ 10 <sup>5</sup> |
| Nombre de métastases                         | 0                 | 1-4                              | 5-8                              | > 8               |
| Site métastatique                            | Poumon            | Rate, Rein                       | Tube digestif                    | Cerveau Foie      |
| Diamètre tumoral le plus grand,              | < 3 cm            | 3-<5 cm                          | 5-8 cm                           | > 8 cm            |

|                          |   |   |            |            |
|--------------------------|---|---|------------|------------|
| incluant l'utérus        |   |   |            |            |
| Chimiothérapie préalable | 0 | 0 | monochimio | polychimio |

Faible risque :  $\leq 7$

Haut risque :  $\geq 8$

**Annexe 2 : Algorithme de diagnostic différentiel de lésions trophoblastiques**

