

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 26 novembre 2024

Par

Agathe BOUCHET

Grossesse molaire : du développement placentaire à la gestion des complications

Thèse dirigée par le Professeur Nicolas PICARD et Madame Sylvie GAURIAT

Examineurs :

M. Nicolas PICARD, Professeur des Universités

M. Francis COMBY, Maître de Conférence des Universités

Mme. Sarah WEHBE, Sage-femme coordinatrice



Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 26 novembre 2024

Par Agathe BOUCHET

Grossesse molaire : du développement placentaire à la gestion des complications

Thèse dirigée par le Professeur Nicolas PICARD et Madame Sylvie GAURIAT

Examineurs :

M. Nicolas PICARD, Professeur des Universités

M. Francis COMBY, Maître de Conférence des Universités

Mme. Sarah WEHBE, Sage-femme coordinatrice



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle (*) Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David (*) Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	-------------------------------------------------------

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	-------------------------------------------------------

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

A mon directeur de thèse et président du jury, le Professeur Nicolas PICARD,

je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer dans cette thèse. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet et à sa rédaction ainsi que pour le temps que vous m'avez accordé. Vos précieux conseils et votre bienveillance m'ont accompagné tout au long de ce travail et m'ont permis de le mener à bien.

A ma co-directrice de thèse, Madame Sylvie GAURIAT,

merci pour l'accueil que tu m'as offert lors de mon stage d'externat dans le service de grossesses pathologiques, pour l'ensemble des connaissances que tu as pris le temps de partager avec moi. Je te remercie aussi pour ton enthousiasme concernant ma thèse ainsi que ton soutien qui a été très important pour moi.

A mon juge, le Docteur Francis COMBY,

je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse. Je vous remercie également pour ces nombreuses heures d'enseignement qui m'ont permis d'acquérir les connaissances essentielles à ma pratique professionnelle.

A mon juge, Madame Sarah WEHBE,

je vous remercie pour votre bienveillance tout au long de mon stage dans le service de grossesses pathologiques. Aussi, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Au Professeur Catherine YARDIN,

je vous remercie d'avoir pris le temps de m'aiguiller dans mes recherches bibliographiques à l'ébauche de celles-ci.

A mes parents,

merci pour votre soutien durant toutes ces années. Merci de m'avoir toujours poussée à faire de mon mieux pour atteindre mes objectifs. Maman, merci pour tout ce que tu as fait pour moi, de m'avoir toujours encouragée et d'avoir cru en moi.

A Simon,

mon grand frère, merci pour ton soutien, pour ton écoute à chaque fois que j'en ai besoin. Merci pour tous ces beaux moments passés ensemble et ces grandes conversations que nous pouvons avoir. Merci d'être un frère attentionné et de prendre soin de moi.

A Léandre,

mon petit frère, mon Lélou, mon Louille, ce jeune homme formidable que tu es. Merci de toujours trouver le mot pour faire rire ou sourire, de toujours être là et de si bien me comprendre. Je m'arrêterai ici, le reste tu le sais.

A Anne,

je tiens à te remercier pour toutes les petites graines que tu as semées en me voyant grandir. Tu es une véritable source d'inspiration pour moi. Merci pour ta générosité et ton soutien durant toutes ces années.

A Juliette,

mon binôme de ces études de pharmacie. Je ne m'attendais pas à rencontrer une si belle personne au cours de mes études. Merci pour ces belles années, pour tous ces moments et ces émotions partagés. Merci infiniment pour ton soutien depuis toutes ces années. Notre amitié est si précieuse, tu le sais, tu fais partie de ces personnes aux côtés desquelles on reprend de l'énergie, de celles avec qui on peut avoir les conversations les plus profondes.

A Perrine,

cette amie qui déborde d'énergie et toujours avec le sourire c'est toi, merci pour toutes ces soirées passées ensemble, pour ces moments de rires mais aussi pour ton soutien et ta bienveillance. Je te souhaite de très belles années d'internat !

A Manon et Julie, merci pour ces belles années d'études, pour les rires mais aussi le soutien.

A Jérémy,

mon compagnon, merci pour ton soutien tout au long de mes années de pharmacie et particulièrement lors de la rédaction de ma thèse. Merci d'être cette personne incroyable qui me permet de grandir chaque jour. Merci de m'apaiser et de rendre ma vie plus douce. Tout le reste tu le sais, c'est entre nous.

Je tiens aussi à remercier la femme formidable qui a pris le temps de m'expliquer sa pathologie et qui a ainsi permis de faire naître en moi l'envie de rédiger cette thèse.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ADN : Acide Desoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellules Présentatrice d'Antigène

CYP : Cytochrome

EG-VEGF : Endocrine Gland – Vascular Endothelial Growth Factor

EMA-CO : Etoposide Méthotrexate Actinomycine D – Cyclophosphamide Oncovin®

FcRn : Récepteur Fc néonatal

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Ostétrique

hCG : Gonadotrophine Chorionique humaine

HIF-1 : Hypoxia Inductible Factor -1

HLA : Human Leukocyte Antigen

hPL : hormone Lactogène Placentaire

Ig : Immunoglobuline

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intra-veineuse

LH : Hormone Lutéinisante

MHC : Môle Hydatiforme Complète

MHP : Môle Hydatiforme Partielle

miARN : micro-ARN

MTG : Maladie Trophoblastique Gestationnelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDL-1 : Programmed Death Ligand - 1

PD1 : Programmed cell Death protein 1

Rh : Rhésus

TDM : Tomodensitométrie

TSH : Hormone Thyroestimulante

TTG : Tumeur Trophoblastique Gestationnelle

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Table des matières

Introduction.....	16
I. Physiologie du placenta	17
I.1. La fécondation	17
I.2. La première semaine de développement embryonnaire	19
I.3. Le placenta	21
I.3.1. Formation du placenta	21
I.3.1.1. Au cours du premier trimestre de la grossesse.....	21
I.3.1.1.1. Au cours du premier mois	21
I.3.1.1.2. Au cours du deuxième mois.....	26
I.3.1.1.3. Au cours du troisième mois.....	27
I.3.1.2. Au cours du deuxième et troisième trimestres de grossesse	28
I.3.2. Fonctions placentaires.....	30
I.3.2.1. Fonctions d'échanges et de métabolisme	30
I.3.2.1.1. Transfert des gaz respiratoires	31
I.3.2.1.2. Transfert et métabolisme des hydrates de carbone	31
I.3.2.1.3. Transport et métabolisme des acides aminés	31
I.3.2.1.4. Transport et métabolisme des lipides	31
I.3.2.1.5. Transfert de l'eau et des ions.....	32
I.3.2.1.6. Transfert des immunoglobulines.....	32
I.3.2.2. Fonction endocrine.....	33
I.3.2.2.1. Les hormones polypeptidiques placentaires	33
I.3.2.2.1.1. La gonadotrophine chorionique humaine (hCG).....	33
I.3.2.2.1.2. L'hormone lactogène placentaire (hPL)	34
I.3.2.2.2. Les hormones stéroïdiennes.....	34
I.3.2.3. Tolérance maternelle à l'embryon puis au fœtus	35
I.3.2.3.1. Les facteurs maternels	35
I.3.2.3.2. Les facteurs fœtaux.....	36
II. La pathologie molaire.....	37
II.1. Les môles hydatiformes	37
II.1.1. Classification des môles hydatiformes	37
II.1.1.1. La môle hydatiforme complète.....	37
II.1.1.2. La môle hydatiforme partielle.....	40
II.1.2. Epidémiologie des môles hydatiformes.....	41
II.1.3. Physiopathologie des môles hydatiformes.....	42
II.1.4. Présentation clinique des môles hydatiformes.....	44
II.1.4.1. Les môles hydatiformes complètes	44
II.1.4.2. Les môles hydatiformes partielles	45
II.1.5. Diagnostic des môles hydatiformes	45
II.1.5.1. Détection échographique	46
II.1.5.1.1. Histologie.....	47
II.1.5.1.1.1. Histologie des MHC.....	48
II.1.5.1.1.2. Histologie des MHP	49
II.1.5.1.1.3. Limites du diagnostic histologique	52
II.1.5.1.2. Immunohistochimie P57	53
II.1.5.1.3. Génotypage de l'ADN	55

II.1.5.1.4. Approche algorithmique du diagnostic.....	56
II.2. Complications	58
II.2.1. Hyperthyroïdie	58
II.2.2. Préeclampsie	59
II.2.3. Transformation tumorale et expansion à distance	60
II.2.3.1. La môle invasive	61
II.2.3.1.1. Le choriocarcinome gestationnel	62
II.2.3.1.1.1. Epidémiologie	62
II.2.3.1.1.2. Physiopathologie	62
II.2.3.1.1.3. Présentation clinique	63
II.2.3.1.1.4. Diagnostic	63
III. Prise en charge thérapeutique et suivi	64
III.1. Prise en charge des môles hydatiformes.....	64
III.2. Suivi biologique post-évacuation molaire	65
III.3. Détermination du score pronostic des choriocarcinomes gestationnels	68
III.4. Prise en charge thérapeutique et suivi du choriocarcinome gestationnel.....	69
III.4.1. Traitement par monochimiothérapie	69
III.4.2. Traitement par polychimiothérapie.....	70
III.4.3. Suivi biologique de l'évolution des choriocarcinomes post-chimiothérapie.....	74
III.4.4. Pistes d'évolution de la prise en charge thérapeutique des choriocarcinomes vers l'immunothérapie.....	74
Conclusion.....	77
Références bibliographiques	78
Serment De Galien.....	83

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma des trois phases de la pénétration de l'ovocyte.....	17
Figure 2 : Organisation des différentes glycoprotéines de la zone pellucide	18
Figure 3 : Stade de morula, les blastomères sont entourés de la zone pellucide	19
Figure 4 : Représentation schématique d'un blastocyste retrouvé dans la cavité utérine au quatrième jour	20
Figure 5 : représentation schématique d'un blastocyste au neuvième jour de développement	22
Figure 6 : Représentation schématique d'une villosité chorionique primaire	23
Figure 7 : Représentation schématique d'une villosité choriale secondaire	24
Figure 8 : Représentation schématique d'une villosité choriale tertiaire.....	24
Figure 9 : Représentation d'une coupe de villosité choriale.....	26
Figure 10 : Schéma montrant les trois parties de la caduque au deuxième mois de développement.....	27
Figure 11 : Schéma illustrant l'évolution des caduques au troisième mois	28
Figure 12 : Evolution de la structure des villosités	28
Figure 13 : Schéma d'une villosité souche qui s'est divisée en deux villosités secondaires (à gauche : une villosité intermédiaire immature ; à droite : une villosité intermédiaire mature)	29
Figure 14 : Schéma du placenta à maturité.....	30
Figure 15 : Transport des IgG à travers le syncytiotrophoblaste	33
Figure 16 : Aspect macroscopique d'une môle hydatiforme complète	38
Figure 17 : Aspect macroscopique d'une môle hydatiforme partielle en milieu liquide, les villosités normales se mélangent aux villosités vésiculaires	41
Figure 18 : Aspect échographique d'une môle hydatiforme complète à 6 semaines d'aménorrhée	47
Figure 19 : Une seule population de villosités de grande taille avec hyperplasie trophoblastique circonférentielle	48
Figure 20 : Môle hydatiforme complète précoce avec villosités en "chou-fleur".....	49
Figure 21 : Contours villositaires irréguliers et festonnés	50
Figure 22 : Pseudo-kystes d'inclusion trophoblastique	50
Figure 23 : Coexistence de deux populations villositaires, l'une avec des villosités de taille normale, l'autre avec des villosités volumineuses et hydropiques.....	51
Figure 24 : Mécanisme d'expression de P57 dans une MHC androgénétique.....	53
Figure 25 : Mécanisme d'expression de P57 dans une MHP	54
Figure 26 : Mécanisme d'expression de P57 dans une conception biparentale non molaire	55

Figure 27 : Génotypage moléculaire sur produit de curetage. Électrophorèse capillaire des produits d'amplification de microsatellites de l'ADN maternel (caduque maternelle) et du produit de conception (villosités placentaires).....	56
Figure 28 : Approche algorithmique du diagnostic des môles hydatiformes	58
Figure 29 : Critères biologiques diagnostiques de l'évolution en tumeur trophoblastique gestationnelle post-molaire	67

Table des tableaux

Tableau 1 : Mécanismes de formation des môles hydatiformes complètes	39
Tableau 2 : Mécanismes de formation des môles hydatiformes partielles	40
Tableau 3 : Classification FIGO des stades anatomiques	68
Tableau 4 : Classification FIGO des scores pronostiques	68
Tableau 5 : Protocole EMA-CO	71
Tableau 6 : Protocole EP-EMA	73

Introduction

Ce sujet de thèse a trouvé son origine lors d'une conversation qui portait sur la difficulté de se procurer certains médicaments en pharmacie d'officine au cours de ces dernières années. L'un de ceux évoqués fut l'acide folinique. Cet échange m'a conduit à la découverte de la môle hydatiforme et d'une de ses complications : le choriocarcinome gestationnel. J'ai été happée par ce récit et la découverte de cette pathologie qui m'était complètement inconnue. Les questions se bousculaient dans ma tête et les réponses me semblaient toutes plus intéressantes et intrigantes les unes que les autres.

Comment cette pathologie prend-elle naissance ? Comment des cellules programmées pour donner un embryon peuvent-elles finalement se transformer en une tumeur ? Pourquoi le terme de « môle hydatiforme » ? Est-ce qu'il y a des facteurs de risque à produire des gamètes anormaux ?

Et puis, au fil du temps et de discussions, je me suis rendu compte que ce sujet me plaisait beaucoup et que j'avais envie de l'approfondir.

Alors, après un stage réalisé lors de mon externat de pharmacie dans le service de grossesses pathologiques du CHU de Limoges, me voici lancée. Cependant, des rappels et approfondissements de mes connaissances sur le placenta étaient nécessaires, c'est pourquoi nous commencerons par aborder la physiologie du placenta autant au niveau de son développement que de ses fonctions.

Nous entrerons ensuite au cœur du sujet de la môle hydatiforme, cette pathologie rare, qui prend naissance au décours d'une fécondation anormale et qui survient dans 1 grossesse sur 1000. Elle se présente sous la forme d'une tumeur bénigne sécrétant de fortes doses d'hCG (gonadotrophine chorionique humaine), lui permettant ainsi de parfois passer inaperçue à ses débuts. Nous évoquerons alors la formation des môles hydatiformes, leur physiopathologie ainsi que leur diagnostic et les complications qui leur sont associées.

Enfin, nous terminerons par aborder la prise en charge de la môle hydatiforme, ainsi que le suivi nécessaire à postériori. Nous verrons également les traitements mis en place dans la prise en charge du choriocarcinome gestationnel et les évolutions possibles de ce dernier dans un futur proche.

J'espère que la découverte, ou la redécouverte, de cette pathologie rare que sont les môles hydatiformes vous passionnera tout autant que je l'ai été en travaillant sur cette thèse.

I. Physiologie du placenta

I.1. La fécondation

La fécondation correspond à la fusion d'un gamète mâle (spermatozoïde) et d'un gamète femelle (ovocyte) au niveau de l'ampoule tubaire de l'utérus. Lors d'un rapport sexuel, 200 à 300 millions de spermatozoïdes sont déposés dans les voies génitales féminines, au niveau du cul-de-sac vaginal (1). Ils doivent traverser le col utérin et rejoindre le tiers externe de la trompe dans laquelle l'ovocyte a été expulsé. Cet ovocyte est entouré de ses annexes que sont la zone pellucide et la corona radiata. L'ovocyte n'a pas terminé sa méiose, il est bloqué en métaphase de sa deuxième division méiotique. Il pourra achever sa méiose uniquement s'il est fécondé. Pour être fécondants, les spermatozoïdes doivent subir deux transformations qui sont la capacitation et la réaction acrosomique. La capacitation a lieu dans la trompe de Fallope, elle résulte d'une interaction entre le spermatozoïde et la muqueuse tubaire. La membrane plasmique qui recouvre l'acrosome du spermatozoïde se débarrasse de son revêtement de glycoprotéines ainsi que des protéines du liquide séminal. Ce processus dure 7 heures mais les spermatozoïdes mettent 30 minutes à 6 jours pour parcourir la distance entre le col utérin et l'ampoule tubaire. Si les spermatozoïdes atteignent l'ovocyte trop rapidement ils ne sont alors pas capités et ne sont donc pas fécondants. Seulement 300 à 500 spermatozoïdes atteignent le site de la fécondation. La capacitation rend possible le passage de la corona radiata qui entoure l'ovocyte. C'est ce passage qui permettra la réaction acrosomique.

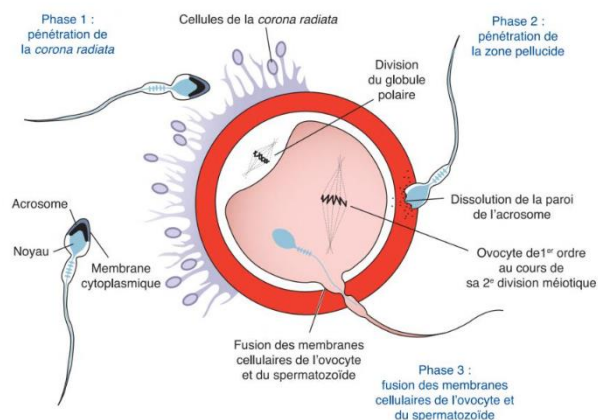


Figure 1 : Schéma des trois phases de la pénétration de l'ovocyte

Source : Embryologie médicale 9^e édition française, Pradel, 2018 (1)

Une fois la corona radiata traversée, les spermatozoïdes atteignent la zone pellucide qui est une matrice extracellulaire spécifique qui enveloppe l'ovocyte. Elle est composée de quatre glycoprotéines qui sont ZP1, ZP2, ZP3 et ZP4. ZP2 et ZP3 sont des monomères qui se lient entre eux pour former de longs filaments. Ces derniers sont reliés entre eux par des homodimères ZP1 et ZP4. Lorsque les spermatozoïdes arrivent au contact des glycoprotéines ZP1, ZP3 ou ZP4 (2), les enzymes cataboliques se trouvant au niveau de l'acrosome sont libérées, c'est la réaction acrosomique. Cela permet au spermatozoïde de pénétrer la zone

pellucide afin de rejoindre la membrane plasmique de l'ovocyte (3). Les protéines de la zone pellucide jouent un rôle important dans la barrière inter espèces, en particulier la protéine ZP3 dont la partie C-terminale lie les spermatozoïdes de manière restreinte à l'espèce (2). La liaison à la protéine ligand ZP3 est réalisée par une protéine réceptrice de surface du spermatozoïde nommée SED1 (3).

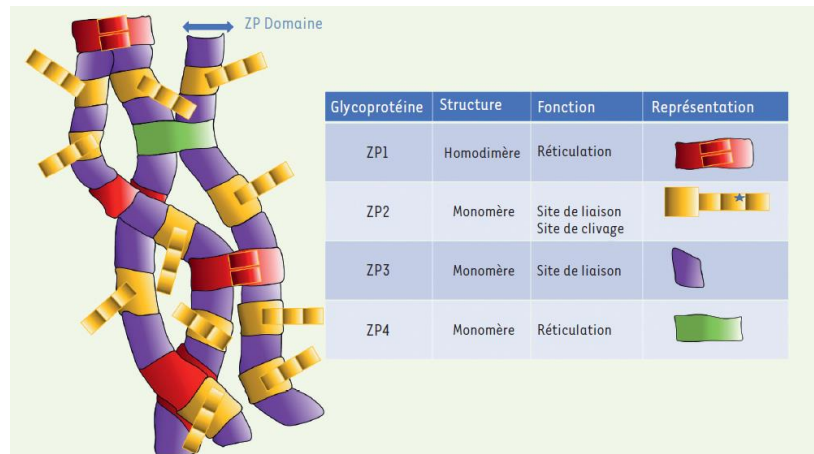


Figure 2 : Organisation des différentes glycoprotéines de la zone pellucide
Source : Trocka D, Médecine/sciences. juin 2023 (2)

Une fois que le spermatozoïde a atteint l'ovocyte, il se produit une fusion entre la membrane plasmique de la partie postérieure de la tête du spermatozoïde ainsi que celle de l'ovocyte. La tête et la queue du spermatozoïde intègrent le cytoplasme de l'ovocyte tandis que sa membrane plasmique reste à l'extérieur. La fusion des membranes entraîne plusieurs réactions (1). Tout d'abord, il y a exocytose du contenu des granules corticaux, renfermant de l'ovastacine, qui se situent sous la membrane cellulaire de l'ovocyte. L'ovastacine est une protéase, elle diffuse dans la zone pellucide et clive le domaine N-terminal des protéines ZP2. Cela entraîne un changement de leur conformation qui modifie les interactions entre les différentes protéines de la zone pellucide. Cela engendre une modification globale de la structure de la zone pellucide qui devient impénétrable pour les autres spermatozoïdes, il y a blocage de la polyspermie (1–3). La seconde réaction est la reprise de la méiose par l'ovocyte qui termine sa seconde métaphase méiotique puis réalise l'anaphase et la télophase suivies de la cytokinèse qui conduit à la formation du deuxième globule polaire (3).

A ce stade, il y a formation d'un zygote mais il reste cependant deux noyaux. Les noyaux de l'ovocyte et du spermatozoïde se dilatent pour former respectivement les pronuclei femelle et mâle (3). La queue du spermatozoïde se détache de la membrane de l'ovocyte et dégénère (1). Les enveloppes nucléaires disparaissent rapidement pour permettre la réplication des chromosomes, en vue du premier clivage du zygote (3). Les chromosomes se mettent en place sur le fuseau mitotique.

La fécondation a pour conséquence de restaurer le stock diploïde de chromosomes dont la moitié provient du père et l'autre moitié provient de la mère. Elle permet aussi de déterminer le sexe de l'embryon (XX ou XY). La dernière étape de la fécondation est l'amorce de la segmentation qui marque le début le développement embryonnaire (1).

I.2. La première semaine de développement embryonnaire

Le développement embryonnaire s'étend de la première division du zygote à la huitième semaine de développement. La première division, aussi appelée premier clivage, a lieu dans les 24 heures suivant la fécondation. Elle produit deux cellules filles, qui, dans les 40 heures après la fécondation vont elles-mêmes se diviser pour donner quatre cellules filles. Ces divisions se réalisent sans augmentation de taille de l'œuf. Les cellules deviennent de plus en plus petites à chaque clivage. Elles se nomment les blastomères. De nombreuses divisions mitotiques vont se succéder (1,3). L'embryon reste contenu dans la zone pellucide, au fur et à mesure de son développement, cette dernière s'amincit. Au cours du développement pré-implantatoire, la zone pellucide permet d'assurer l'intégrité de l'embryon pendant son trajet dans les trompes de Fallope pour rejoindre l'utérus. Elle évite une implantation ectopique de l'embryon (2).

Au stade de 8 blastomères, les cellules forment une masse lâche, ils sont arrondis et faiblement adhérents entre eux. Au troisième jour après la fécondation, il y a 16 blastomères, ce stade est appelé morula (1). Les cellules de la morula, en se développant, vont constituer l'embryon ainsi que les membranes extra-embryonnaires associées et une partie du placenta avec ses structures associées (3). Au cours du clivage, les différentes voies de développement se dissocient. Il se produit une compaction qui sépare les cellules internes de celles se trouvant à la périphérie. Les blastomères se trouvant au centre vont former le bouton embryonnaire, aussi appelé embryoblaste ou amas embryogène, qui deviendra l'embryon. Les cellules situées en périphérie vont constituer le trophoblaste qui est la principale source de la composante fœtale du placenta. A ce stade on peut parler de trophoctoderme qui correspond au précurseur du trophoblaste. Les cellules sont associées les unes aux autres par des jonctions serrées. Le processus de séparation des blastomères en deux groupes distincts correspond à la phase de segmentation (1).

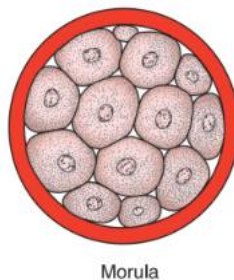


Figure 3 : Stade de morula, les blastomères sont entourés de la zone pellucide

Source : Embryologie médicale 9^e édition française, Pradel, 2018 (1)

L'étape suivante est la transformation de la morula en blastocyste. Au bout de quatre jours de développement, la morula est constituée d'environ trente cellules et commence à absorber du liquide. Le trophoblaste s'organise en un épithélium dont les cellules sont fortement adhérentes les unes aux autres de par la présence de cadhérine-E, de jonctions d'adhérence, de desmosomes et de différentes jonctions intercellulaires telles que des jonctions serrées, des jonctions gap et des jonctions communicantes. De plus, les cellules du trophoblaste expriment une pompe sodium/potassium-ATPase qui capte le sodium de l'environnement

maternel vers l'intérieur de la morula. Le sodium entraîne avec lui de l'eau par osmose. Cela engendre une augmentation de la pression hydrostatique dans la morula à l'intérieur de laquelle se forme une cavité remplie de liquide. Cette cavité est le blastocœle, aussi appelée cavité du blastocyste. Le bouton embryonnaire est repoussé d'un côté de cette cavité, contre le trophoblaste. Ce dernier forme une couche épithéliale mince à une seule assise cellulaire. L'embryon est maintenant appelé blastocyste. Le pôle où se situe l'amas cellulaire interne est le pôle embryonnaire, le pôle opposé est le pôle abembryonnaire.

Simultanément à ces modifications, la morula migre du tiers externe de la trompe, lieu de la fécondation, vers l'utérus pour l'atteindre au troisième ou quatrième jour de développement.

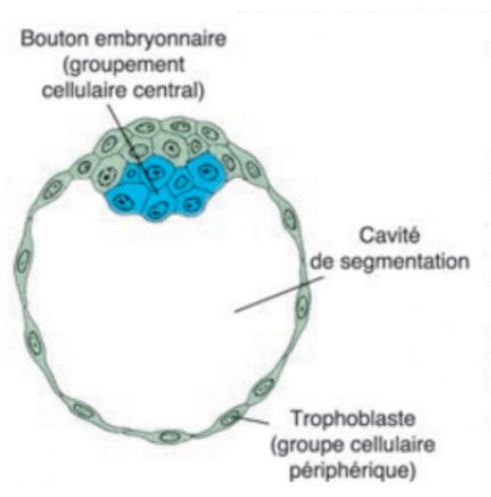


Figure 4 : Représentation schématique d'un blastocyste retrouvé dans la cavité utérine au quatrième jour

Source : Embryologie médicale 9^e édition française, Pradel, 2018 (1)

Au cinquième jour de développement, le blastocyste crée un trou par forage enzymatique à travers la zone pellucide dont il éclot. La zone pellucide empêchait le blastocyste d'interagir avec l'endomètre (3). L'éclosion du blastocyste de la zone pellucide permet d'exposer les L-sélectines présentes à la surface de ce dernier. Ces molécules sont absentes de la surface de la zone pellucide (4). Les cellules trophoblastiques du pôle embryonnaire du blastocyste vont entrer au contact de la muqueuse utérine au sixième jour (1) et y adhèrent fermement. Les cellules du trophoblaste situées au pôle embryonnaire du blastocyste prolifèrent pour produire le syncytiotrophoblaste qui a la capacité d'envahir le revêtement utérin (3). Il est nécessaire pour le blastocyste d'entrer en contact avec l'endomètre à ce stade de développement car c'est à ce moment qu'il a épuisé ses réserves nutritives (5).

La capture du blastocyste est contrôlée par une interaction entre les L-sélectines exprimées par les cellules trophoblastiques et leurs récepteurs oligosaccharides présents sur l'épithélium endométrial (3). Les L-sélectines sont des glycoprotéines transmembranaires qui, avec leurs récepteurs, participent et jouent un rôle crucial quant à l'adhésion du blastocyste sur l'endomètre. En effet, les récepteurs aux L-sélectines vont permettre de capter le blastocyste libre dans l'utérus afin qu'il s'appose sur l'endomètre, il sera ensuite fermement accroché à la

paroi utérine. Cela permettra aux cellules du trophoblaste de commencer à pénétrer l'endomètre. Une augmentation de la quantité des récepteurs aux L-sélectines dans l'épithélium endométrial a été observée lors de la phase sécrétoire, qui est la phase propice à l'implantation de l'embryon, par rapport à la phase proliférative qui est une phase non réceptive du cycle utérin. La densité de ces récepteurs est donc régulée positivement à mesure que l'utérus devient réceptif à l'implantation d'un embryon. Ces récepteurs sont cruciaux pour le succès de l'initiation de l'interaction entre le blastocyste et l'endomètre (4).

Suite à sa capture par les L-sélectines, le blastocyste va devoir pénétrer l'endomètre et le trophoblaste va l'envahir. Ces actions impliquent des intégrines qui sont sécrétées par le trophoblaste. Les intégrines vont interagir avec la laminine et la fibronectine, protéines de la matrice extracellulaire de l'endomètre. Les récepteurs intégrines pour la laminine permettent l'insertion du blastocyste dans l'endomètre tandis que les récepteurs pour la fibronectine stimulent la migration. Ces molécules de la matrice extracellulaire interagissent également par leurs voies de transduction pour réguler la différenciation du trophoblaste. Ainsi, l'implantation résulte d'une interaction mutuelle entre le trophoblaste et la muqueuse utérine (1).

Les cellules endométriales au contact des cellules trophoblastiques vont répondre à la présence du blastocyste ainsi qu'à la progestérone sécrétée par le corps jaune progestatif. Elles se différencient en cellules déciduales qui sont des cellules sécrétoires, c'est la réaction déciduale.

Trois éléments doivent impérativement être réunis pour permettre l'implantation du blastocyste dans l'endomètre. L'embryon doit être viable et âgé de 5,5 à 6 jours après la fécondation et l'endomètre doit être en phase sécrétoire.

Lors de la fécondation, l'endomètre sert à l'implantation du blastocyste. La muqueuse utérine doit être en phase sécrétoire. Au cours de cette phase, les glandes et les artères utérines prennent un aspect pelotonné (1). Le stroma endométrial, couche charnue sous-jacente à l'épithélium endométrial (3), devient inflammatoire. Le blastocyste va se nicher entre les orifices glandulaires. L'endomètre va aussi contribuer à la formation de la partie maternelle du placenta (1).

Vers la fin de la première semaine de développement embryonnaire, le zygote a dépassé les stades de morula et de blastocyste et a commencé son implantation (1).

I.3. Le placenta

I.3.1. Formation du placenta

I.3.1.1. Au cours du premier trimestre de la grossesse

I.3.1.1.1. Au cours du premier mois

Pendant sa deuxième semaine de développement, l'embryon va continuer son implantation (3). Au huitième jour, le blastocyste est partiellement enchâssé dans le stroma de la muqueuse utérine. La partie du trophoblaste au contact du bouton embryonnaire va se scinder en deux couches que sont le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste (1). Ces deux couches appartiennent aux membranes extra-embryonnaires ce qui signifie qu'elles ne font pas partie de l'embryon à proprement parlé (3). Le cytotrophoblaste est la couche la plus interne. Il est

composé de cellules mononucléées. Le syncytiotrophoblaste correspond à la couche externe, celle qui est en contact avec l'endomètre. Il est composé de cellules multinucléées qui ne possèdent pas de délimitations cellulaires distinctes, c'est un syncytium. De nombreuses divisions cellulaires sont observables au niveau du cytotrophoblaste mais pas dans le syncytiotrophoblaste. Les cellules trophoblastiques se divisent au niveau du cytotrophoblaste puis migrent dans le syncytiotrophoblaste avec lequel elles fusionnent (1,3).

Ces deux couches cellulaires participent à la formation du placenta mais ne sont pas les seuls éléments nécessaires à sa composition. En effet, le placenta est un organe dont l'origine est partagée entre la mère et le fœtus. Les éléments qui le composent sont le cytotrophoblaste, le syncytiotrophoblaste, le mésoderme extra-embryonnaire et l'endomètre (3).

Proche du site d'implantation du blastocyste, le stroma utérin est œdémateux et fortement vascularisé. Les glandes utérines sont tortueuses et sécrètent beaucoup de glycogène (1).

Au neuvième jour de développement, le blastocyste va pénétrer plus profondément l'endomètre. Le site d'implantation, au niveau de la surface épithéliale de l'endomètre, est refermé par un bouchon fibrineux appelé bouchon de coagulation (1,3). L'implantation de l'embryon est complète (3). Le trophoblaste continue à se développer abondamment, surtout au pôle embryonnaire. Des vacuoles se forment dans le syncytiotrophoblaste et convergent entre elles. Cela façonne des espaces lacunaires trophoblastiques. C'est le stade lacunaire de l'invasion trophoblastique (1).

Au pôle abembryonnaire, se développe une fine membrane de cellules aplaties. Ces cellules semblent dériver de l'hypoblaste qui est un des deux feuilletts embryonnaires qui s'est différencié au huitième jour. La membrane formée délimite la surface interne du cytotrophoblaste, elle se nomme membrane de Heuser (1).

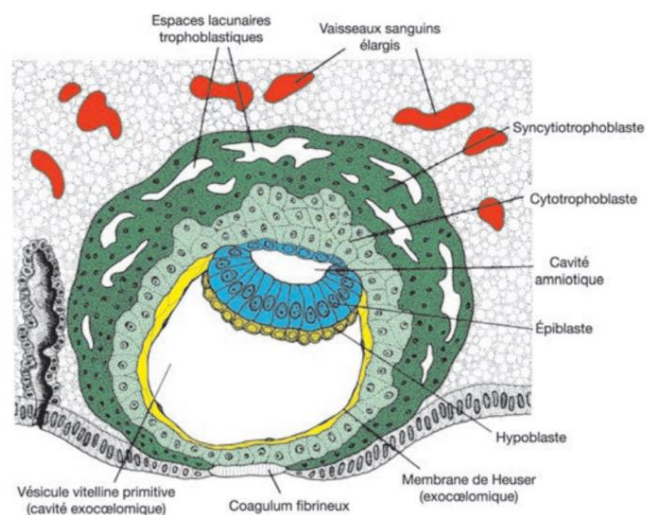


Figure 5 : représentation schématique d'un blastocyste au neuvième jour de développement

Embryologie médicale 9^e édition française, Pradel, 2018 (1)

Aux onzième et douzième jours de développement, le blastocyste est complètement entouré par le stroma utérin. Son trophoblaste au pôle anti-embryonnaire est majoritairement composé de cytotrophoblaste. La cicatrice d'implantation est presque complètement épithélialisée. Le site d'implantation reste cependant visible car il y a une légère surélévation au niveau de la cavité utérine. Le trophoblaste continue à se creuser de vacuoles qui forment désormais un vaste réseau intercommunicant. Le syncytiotrophoblaste poursuit sa pénétration plus en profondeur dans le stroma endométrial et érode maintenant les parois endothéliales des capillaires sinusoïdes. Ces derniers deviennent congestifs et dilatés. Les espaces lacunaires du syncytiotrophoblaste se trouvent alors en continuité des capillaires maternels. Cela permet le passage du flux sanguin maternel dans les lacunes trophoblastiques. Ce processus correspond à la phase interstitielle de l'invasion par le trophoblaste. Plus le syncytiotrophoblaste pénètre profondément dans le stroma utérin, plus le flux sanguin maternel est important. C'est le début de la circulation utéroplacentaire (1). Avant la mise en place de cette circulation, l'embryon recevait ses nutriments et relarguait ses déchets par simple diffusion (3).

Entre la face interne du trophoblaste et la membrane de Heuser, se développe un tissu conjonctif lâche : le mésenchyme extra-embryonnaire. A ce stade de développement, le trophoblaste s'étend beaucoup plus rapidement que le disque embryonnaire. En ce qui concerne l'endomètre, ses cellules deviennent polyédriques et se chargent de glycogène ainsi que de lipides. Elles se transforment en cellules déciduales. La réaction déciduale qui avait eu lieu au niveau du site d'implantation du blastocyste se répand à tout l'endomètre. La muqueuse utérine qui a subi la décidualisation prend le nom de caduque (1).

Au treizième jour, des villosités vont apparaître dans le trophoblaste. Ce sont les cellules du cytotrophoblaste qui prolifèrent localement puis pénètrent à l'intérieur des travées du syncytiotrophoblaste. Il y a alors des colonnes de cellules cytotrophoblastiques entourées de syncytium, ce sont les villosités trophoblastiques primaires (1) ou villosités souches chorioniques primaires (3).

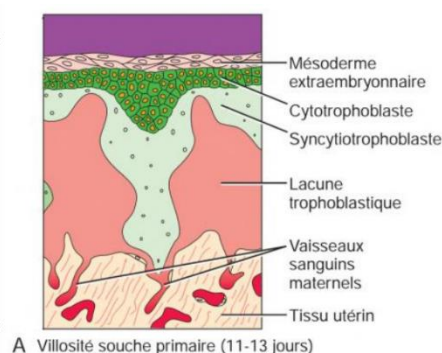


Figure 6 : Représentation schématique d'une villosité chorionique primaire
Embryologie humaine de Larsen, 4^e édition, De Boeck supérieur, 2017 (3)

Le mésenchyme extra-embryonnaire formé au douzième jour donne la plaque chorale ainsi que le pédicule embryonnaire. Ce dernier deviendra le cordon ombilical avec le développement de l'axe vasculaire (1).

Au début de la troisième semaine, on retrouve dans le trophoblaste de nombreuses villosités trophoblastiques primaires qui sont donc des axes cytotrophoblastiques recouverts par le syncytiotrophoblaste. Les cellules mésenchymateuses vont pénétrer les villosités primaires en direction de la caduque. Cela forme les villosités choriales secondaires.

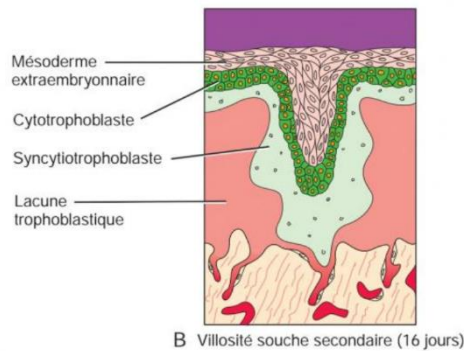


Figure 7 : Représentation schématique d'une villosité chorale secondaire

Source : Embryologie humaine de Larsen, 4^e édition, De Boeck supérieur, 2017 (3)

Au terme de la troisième semaine de développement, les cellules mésenchymateuses se différencient en cellules sanguines. Il y a alors apparition de petits capillaires et ainsi formation du réseau capillaire des villosités. Lorsque ce réseau se met en place on parle de villosités choriales tertiaires, ce sont les villosités placentaires définitives.

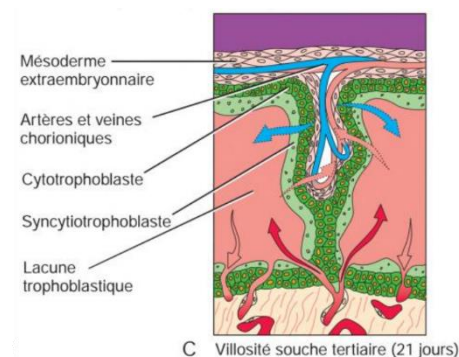


Figure 8 : Représentation schématique d'une villosité chorale tertiaire

Sources : Embryologie humaine de Larsen, 4^e édition, De Boeck supérieur, 2017 (3)

D'autres capillaires se développent dans le mésenchyme extra-embryonnaire au niveau de la plaque chorale et du pédicule embryonnaire. Ces derniers, ainsi que ceux qui se sont formés

dans les villosités tertiaires entrent en contact. Puis ils rencontrent les vaisseaux intra-embryonnaires. Ce sont les premières connexions entre le placenta et l'embryon (1).

Les gaz, nutriments et déchets doivent traverser 4 couches pour être échangés entre la circulation maternelle et la circulation fœtale. Les tissus à franchir à partir des lacunes trophoblastiques sont le syncytiotrophoblaste puis le cytotrophoblaste, suivi du mésoderme extra-embryonnaire et enfin l'endothélium des vaisseaux villositaires (3).

Simultanément, les cellules cytotrophoblastiques contenues dans les villosités traversent le syncytium pour atteindre la caduque. Les cellules cytotrophoblastiques des villosités choriales adjacentes peuvent alors entrer en contact entre elles. Elles forment ainsi une coque cytotrophoblastique externe. L'expansion de cette coque débute au pôle embryonnaire pour finalement entourer entièrement le trophoblaste. Cette coque a pour rôle d'amarrer fermement l'œuf à l'endomètre.

Des villosités différentes co-existent. D'une part, certaines villosités s'étendent de la plaque choriale à la plaque basale, aussi appelée plaque déciduale. Ce sont les villosités souches ou villosités crampons. La plaque déciduale correspond à la partie de l'endomètre qui forme le placenta. D'autre part, certaines villosités se ramifient à partir des villosités crampons. Elles se nomment villosités libres ou terminales et sont le lieu des échanges fœto-maternels (1). A partir de ces deux types de villosités, il est possible de distinguer deux types de cytotrophoblaste avec des caractéristiques différentes. Il y a d'un côté le trophoblaste extra-villeux qui se trouve dans les villosités crampons, il est au contact de la muqueuse utérine et assure l'ancrage du placenta. De l'autre côté, le trophoblaste villeux se trouve dans les villosités libres, décrit précédemment.

Le cytotrophoblaste extra-villeux possède un potentiel invasif et prolifératif. Les cellules se trouvant à la base de la villosité crampon forment des colonnes de cellules polarisées et agrégées entre-elles. Au fur et à mesure de leur différenciation, les cellules cytotrophoblastiques vont devenir invasives à la partie distale de la colonne. L'acquisition du caractère invasif fait perdre le caractère prolifératif. Ce sont des cellules très invasives, elles vont coloniser l'endomètre ainsi que le tiers supérieur du myomètre. L'invasion se termine par la formation de cellules géantes bi ou tri-nucléées (5). Les cellules de cytotrophoblaste vont ensuite envahir les artères spiralées maternelles dans leur tiers supérieur (6) et former des « bouchons trophoblastiques ». Elles vont également éroder les parois artérielles jusqu'à faire disparaître la totalité de leur couche musculaire lisse. Les cellules endothéliales sont remplacées par du trophoblaste extra-villeux, ce qui permet un remodelage des artères spiralées (5). Les parois des artères deviennent fibreuses et atones, elles opposent peu de résistance au flux sanguin maternel (6). Ce processus correspond à la phase endovasculaire de l'invasion trophoblastique. Les « bouchons trophoblastiques » empêchent les éléments figurés du sang maternel de pénétrer les espaces intervilleux au cours des huit premières semaines et ainsi de créer un environnement placentaire pauvre en oxygène (pO_2 à 20 mmHg) (5). Cet environnement favorise le développement embryonnaire pré-implantatoire et minimise la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène qui sont hautement tératogènes (6).

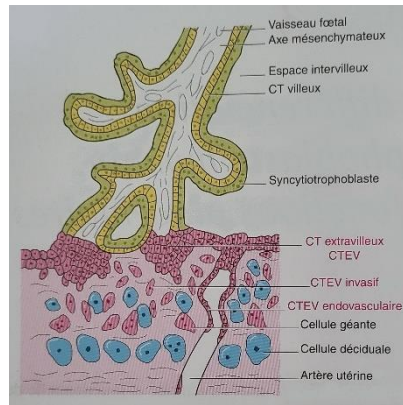


Figure 9 : Représentation d'une coupe de villosité choriale

Source : Le placenta humain, Lavoisier, 2010 (5)

Autour du dix-neuvième ou vingtième jour, l'embryon se détache partiellement du trophoblaste auquel il n'est maintenant relié que par le pédicule embryonnaire. Ce dernier deviendra le cordon ombilical, assurant la connexion entre le placenta et l'embryon (1).

La troisième semaine est marquée par une évolution rapide de la structure du trophoblaste (1). Les unités structurales et fonctionnelles du placenta, que sont les villosités choriales, sont formées (6). Au terme de cette semaine, elles sont en mesure d'assurer les échanges en oxygène et nutriments nécessaires à l'embryon, dont le cœur commencera à battre au cours de la quatrième semaine (1).

A la fin de la 4^{ème} semaine, les villosités souches tertiaires couvrent la totalité du chorion (3).

I.3.1.1.2. Au cours du deuxième mois

Au cours du 2^{ème} mois, vers la huitième semaine de développement, le sac chorionique embryonnaire commence à faire saillie dans la lumière utérine. Le côté saillant est recouvert par une fine capsule de décidue qui se nomme *decidua capsularis* ou décidue réfléchie. A l'opposé, au pôle embryonnaire, la décidue porte le nom de *decidua basalis* ou caduque basale. Elle constitue la face maternelle du placenta. Elle contribuera à la formation du placenta définitif. Le reste de la décidue porte le nom de *decidua parietalis* ou décidue pariétale (3).

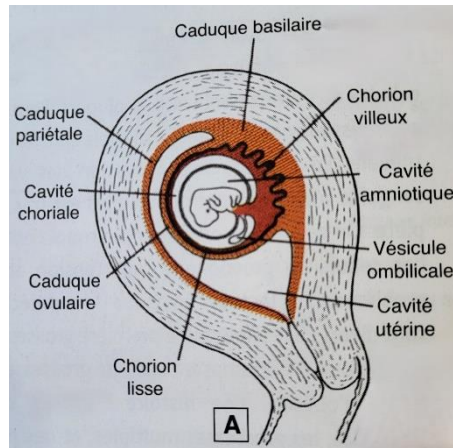


Figure 10 : Schéma montrant les trois parties de la caduque au deuxième mois de développement

Source : Embryologie médicale 9^e édition française, Pradel, 2018 (1)

I.3.1.1.3. Au cours du troisième mois

Au cours du troisième mois, le fœtus commence à remplir l'utérus, ce qui applique la caduque réfléchie sur la caduque pariétale (3).

Les besoins nutritionnels du fœtus augmentent au moment de la neuvième semaine de développement. Pour répondre à cette demande, le placenta va subir des modifications majeures. Il en résulte un accroissement de la surface de contact entre les compartiments maternel et fœtal afin de faciliter les échanges (1). Les villosités souches tertiaires s'allongent suite à la formation de villosités mésenchymateuses terminales. Ces dernières prennent naissance sous forme de bourgeons syncytiotrophoblastiques et ramifient l'arbre villositaire. Les prolongements des villosités souches tertiaires sont appelés villosités intermédiaires immatures (3).

Par ailleurs, les espaces intervilloux se remplissent de sang maternel, vers la dixième semaine, après une anastomose entre des lacunes trophoblastiques et les capillaires maternels. Les villosités souches s'accroissent dans les espaces intervilloux (3). Les chambres intervillieuses sont tapissées de syncytiotrophoblaste (1).

A la fin du troisième mois, les villosités se limitent à la zone du pôle embryonnaire alors qu'elles recouvraient la totalité du chorion auparavant. Le pôle embryonnaire deviendra le siège du placenta définitif. A cet endroit, le chorion est dit chevelu (*chorion frondosum*), il s'oppose au chorion lisse (*chorion laeve*). Ainsi, la caduque basale est au contact du chorion villeux, au pôle embryonnaire, et la décidue réfléchie contre le chorion lisse. La caduque basale est constituée d'une couche compacte de grandes cellules, les cellules déciduales. Elles forment la plaque basale. La caduque réfléchie se distend avec l'augmentation de volume de la cavité choriale et dégénère au moment où le fœtus remplit l'utérus. Le chorion lisse se trouve alors au contact de la caduque pariétale (1,3).

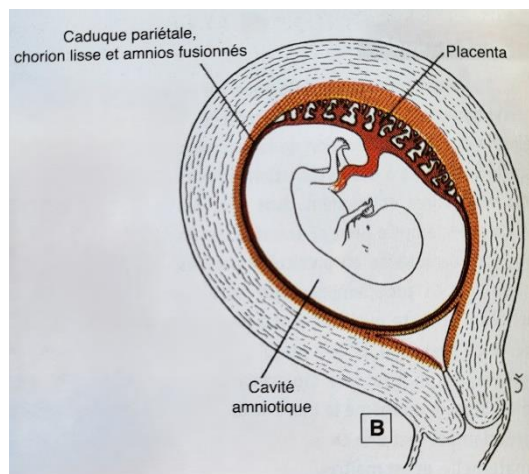


Figure 11 : Schéma illustrant l'évolution des caduques au troisième mois

Source : Embryologie médicale 9^e édition française, Pradel, 2018 (1)

I.3.1.2. Au cours du deuxième et troisième trimestres de grossesse

Vers le 4^{ème} mois, la couche de cellules cytotrophoblastiques disparaît par dispersion des cytotrophoblastes (1,3). La séparation des circulations maternelle et fœtale se fait désormais uniquement par le syncytiotrophoblaste et la paroi endothéliale des vaisseaux fœtaux. De plus, le syncytium s'amincit considérablement et laisse desquamer de larges fragments tissulaires dans les lacs sanguins des chambres intervillieuses (1).

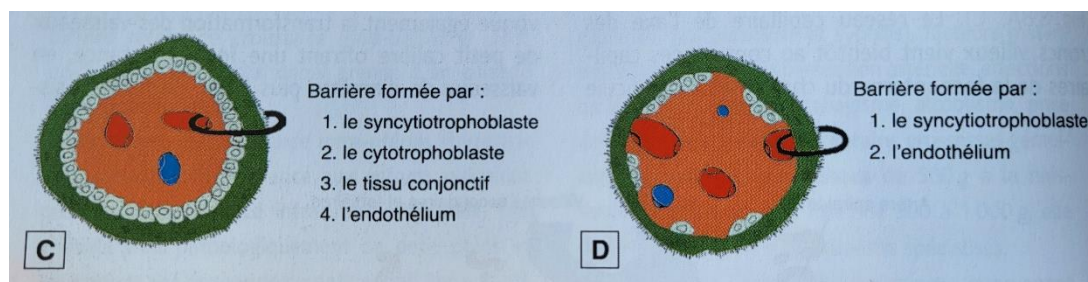


Figure 12 : Evolution de la structure des villosités

C : villosité au cours de la quatrième semaine

D : villosités au cours quatrième mois

Source : Embryologie médicale 9^e édition française, Pradel, 2018 (1)

Les villosités choriales continuent leur croissance ainsi que leur arborisation tout au long de la grossesse. Les villosités intermédiaires immatures atteignent leur taille maximale au cours de la 16^{ème} semaine (3). A la fin du 4^{ème} mois, le placenta est constitué de deux portions, l'une fœtale et l'autre maternelle. La partie fœtale est formée par le chorion villositéux et la portion maternelle par la plaque basale (1).

Au cours du 4^{ème} et du 5^{ème} mois, l'espace intervilloux se divise en 15 à 20 lobules, les cotylédons. Ils sont partiellement séparés par des parois tissulaires, ce sont les septa placentaires ou intercotylédonnaires. Ces derniers s'accroissent à partir de la face maternelle du placenta vers la face fœtale. Ils séparent les villosités par groupes de 15 à 25 dans chaque cotylédon. Les septa ne fusionnent pas avec la plaque choriale, le sang maternel peut passer librement d'un cotylédon à l'autre. Il est cependant repris en majorité par la circulation sanguine maternelle *via* les veines endométriales. Les septa placentaires sont formés de tissu maternel mais sont recouverts par une couche de syncytiotrophoblaste (1,3).

Vers la fin du 2^{ème} trimestre, les villosités souches tertiaires développent de nombreuses arborisations latérales. Ce sont les villosités intermédiaires matures. Les premières d'entre elles à se former achèvent leur développement à la 32^{ème} semaine de gestation. Elles commencent ensuite à produire des petites branches secondaires d'aspect nodulaire. Ce sont les villosités terminales. La formation des villosités terminales achève la formation de la structure de l'arbre villositaire placentaire (3).

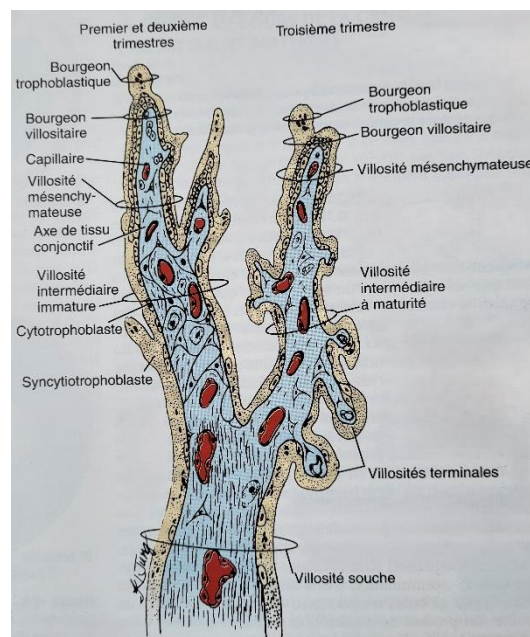


Figure 13 : Schéma d'une villosité souche qui s'est divisée en deux villosités secondaires (à gauche : une villosité intermédiaire immature ; à droite : une villosité intermédiaire mature)

Source : Embryologie humaine de Larsen, 4^e édition, De Boeck supérieur, 2017 (3)

A maturité, le placenta présente un amas de villosités fœtales duveteuses. Elles se projettent dans les espaces intervilloux qui sont bordés de syncytiotrophoblaste et baignés dans le sang maternel. Tout au long de la gestation, le placenta grandit avec le fœtus, de sorte qu'à l'accouchement il pèse 1/6^{ème} de la masse de ce dernier (3), soit 500 à 600 g. Le placenta forme un disque de 15 à 25 cm de diamètre et de 3 cm d'épaisseur environ. L'accroissement en surface du placenta est presque parallèle à celui de l'utérus. Il couvre 15 à 30% de la surface utérine. Son augmentation d'épaisseur est due, quant à elle, à l'arborisation des villosités placentaires (1).

Le cordon ombilical ne fait pas partie du placenta mais il permet de le relier au fœtus. Il contient une veine et deux artères ombilicales qui sont protégées par la gelée de Wharton (1).

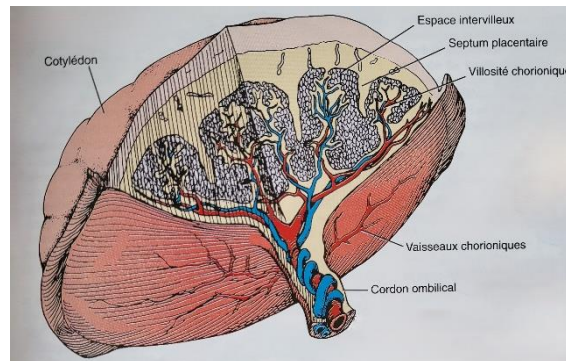


Figure 14 : Schéma du placenta à maturité

Source : Embryologie humaine de Larsen, 4^e édition, De Boeck supérieur, 2017 (3)

I.3.2. Fonctions placentaires

Le placenta est l'organe hautement spécialisé de la grossesse. Il est responsable du transport de gaz, de déchets et de nutriments ainsi que de leur métabolisme. C'est aussi un organe de protection pour le fœtus, il a des propriétés endocrines (7) et permet la tolérance maternelle à l'embryon puis au fœtus.

Le trophoblaste est la couche cellulaire responsable de la nutrition de l'embryon puis du fœtus. Son activité évolue en fonction du développement du placenta car la morphologie de ce dernier est très différente entre le début de la grossesse et son terme. La plupart des connaissances que nous avons sur cet organe proviennent d'études de placentas à terme (5).

I.3.2.1. Fonctions d'échanges et de métabolisme

Les échanges entre la mère et le fœtus conditionnent la croissance fœtale. Le placenta forme une interface de transport. Une fois les villosités en place, une substance qui passe de la circulation maternelle à la circulation fœtale doit d'abord franchir la membrane microvillositaire du syncytiotrophoblaste. Elle se retrouve alors dans le cytoplasme des cellules syncytiotrophoblastiques et doit traverser la membrane basale. Ensuite, elle franchit le stroma vilieux puis l'endothélium des capillaires fœtaux. La surface d'échange au niveau des villosités est estimée entre 12 et 14 m² à terme (5). Le placenta contient environ 150 ml de sang maternel qui est remplacé trois à quatre fois par minute (3).

On retrouve dans le placenta les mécanismes de transport classiques des autres épithéliums auxquels s'ajoutent des mécanismes spécifiques. Les mécanismes d'échange classiques retrouvés sont la diffusion passive, la diffusion facilitée et le transport actif. Les mécanismes spécifiques concernent les récepteurs spécialisés pour la transcytose du fer et des immunoglobulines (5).

Le placenta consomme des gaz et des nutriments, en plus de les transporter (7), afin de répondre à ses besoins métaboliques qui représentent à terme 40 à 60% de l'oxygène et du glucose apportés par l'utérus (8).

I.3.2.1.1. Transfert des gaz respiratoires

Le placenta est très perméable aux gaz respiratoires. Leur transfert est très rapide, le facteur limitant sa vitesse est le débit sanguin (1,5). Les pressions partielles fœtales en oxygène sont plus faibles que dans le sang maternel. L'oxygène peut ainsi diffuser de manière passive du sang maternel vers le sang fœtal. Le dioxyde de carbone diffuse aussi de manière passive mais dans le sens opposé à celui de l'oxygène. Ces sens de diffusion sont facilités par l'affinité augmentée de l'hémoglobine fœtale pour l'oxygène par rapport à l'hémoglobine maternelle et son affinité diminuée pour le dioxyde de carbone (5,7).

I.3.2.1.2. Transfert et métabolisme des hydrates de carbone

Le glucose est la source fondamentale d'énergie pour le métabolisme et la croissance fœtale (5). Il est le principal hydrate de carbone transporté par le placenta (7). Son transport de la mère au fœtus se réalise majoritairement par diffusion facilitée *via* les transporteurs du glucose (GLUT). D'abord, le glucose maternel est capturé par la membrane microvillositaire du syncytiotrophoblaste, il traverse ensuite la membrane basale de ce dernier pour être exporté vers l'endothélium des capillaires fœtaux qui expriment également les transporteurs GLUT à leur surface. Le glucose peut aussi rester dans le placenta auquel cas il peut être converti en glucose-6-phosphate ou en glycogène placentaire (5), cela constitue l'étape limitante de sa vitesse de transfert (7). Le transporteur responsable de la majorité du transfert de glucose est GLUT1. Il est retrouvé abondamment dans les membranes microvillositaire et basale du syncytiotrophoblaste et peut aussi être présent dans l'endothélium des capillaires fœtaux. D'autres isoformes ont été localisés dans diverses parties du placenta, leurs emplacements dépendent de l'âge gestationnel (5).

I.3.2.1.3. Transport et métabolisme des acides aminés

Le transfert des acides aminés par le placenta est essentiel pour la synthèse de protéines, de neurotransmetteurs et de nucléotides par le fœtus. Le transfert des acides aminés essentiels est indispensable. En effet, n'étant pas synthétisés par l'organisme, ils doivent être entièrement fournis par l'alimentation maternelle. La concentration en acides aminés est plus importante dans le plasma fœtal que dans le plasma maternel. Leur transport est contre le gradient de concentration, il doit être actif. Les acides aminés diffusent ensuite librement à travers le tissu conjonctif et l'endothélium des capillaires fœtaux (5).

I.3.2.1.4. Transport et métabolisme des lipides

Les acides gras transportés à travers le placenta sont les acides gras libres, le triacylglycérol, les phospholipides, les glycolipides, les sphingolipides, le cholestérol et ses esters ainsi que les vitamines liposolubles. Dans le sang maternel, de nombreux lipides sont liés à des protéines plasmatiques. Les acides gras libres sont liés à l'albumine, tandis que les

phospholipides, le triacylglycérol et cholestérol entrent dans la composition de diverses lipoprotéines (5). A sa surface, le placenta possède des lipoprotéines lipases qui permettent de libérer les lipides des complexes lipoprotéiques circulants dans le plasma. De plus, les acides gras libres peuvent facilement traverser les membranes du syncytiotrophoblaste par diffusion simple. Le placenta transporte de préférence des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (7).

I.3.2.1.5. Transfert de l'eau et des ions

Les variations de concentration en eau du plasma maternel entraînent des modifications identiques au niveau du plasma fœtal. De plus, une augmentation de l'hydratation maternelle peut entraîner une augmentation du volume de liquide amniotique. Le transfert d'eau à travers le placenta est passif (5). Il est dépendant des différences de pressions hydrostatique et osmotique (5,7).

Lorsque le sang maternel, injecté par les artères utéroplacentaires, arrive dans la chambre intervillieuse la pression hydrostatique est forte, elle favorise les échanges d'eau de la mère vers le fœtus. Puis, quand le sang arrive au niveau de la plaque choriale, la pression hydrostatique diminue ce qui permet alors les échanges hydriques des capillaires fœtaux vers le sang maternel. Les transferts d'eau sont aussi facilités par la présence d'aquaporines qui sont des protéines transmembranaires formant des canaux perméables à l'eau (5).

Les concentrations en sodium et chlorure sont similaires dans le sang maternel et le sang fœtal. Les concentrations en potassium, phosphates, magnésium et calcium sont quant à elles plus élevées dans le sang fœtal que dans le sang maternel et nécessitent un transport actif. De nombreux canaux ioniques dans les membranes microvillositaire et basale du syncytiotrophoblaste sont responsables de ces échanges. De plus, les transporteurs d'acides aminés sodium dépendants concourent à la circulation de cet ion (5,7).

Le fœtus dépend entièrement du fer maternel. Dans le plasma maternel, il est transporté sous forme ferrique par formation d'un complexe avec la transferrine. La transferrine transporte deux ions de fer ferrique. Ce complexe est internalisé au niveau de la membrane microvillositaire du syncytiotrophoblaste dans des endosomes (5).

I.3.2.1.6. Transfert des immunoglobulines

Les immunoglobulines G (IgG) transférées à travers le placenta constituent l'immunité humorale acquise de manière passive par le fœtus au cours de son développement (5). Elles sont transportées par le placenta à partir de la seizième semaine de gestation, et dépassent les concentrations maternelles à terme (8). Les IgG ont un poids moléculaire élevé (5) et nécessitent un passage du placenta par transcytose. Elle constitue la seule classe d'Ig transférée à travers le placenta.

Ce transport est assuré par le récepteur Fc néonatal (FcRn) à travers le placenta. La partie Fc des IgG a une très forte affinité pour le récepteur FcRn à pH acide (< 6,5) mais elle est 100 fois plus faible au pH physiologique de 7,4. Les cellules syncytiotrophoblastiques expriment ce récepteur. Elles internalisent, par endocytose en phase liquide, le sérum maternel contenant les IgG dans des endosomes. Ces endosomes sont ensuite progressivement acidifiés. Cela favorise la liaison des IgG aux FcRn présents dans ce compartiment.

L'endosome pourra ensuite fusionner avec la membrane basale du syncytiotrophoblaste. Le pH neutre du compartiment fœtal favorise la dissociation du complexe FcRn-IgG. FcRn est recyclée pour réaliser d'autres cycles de transcytose (9,10).

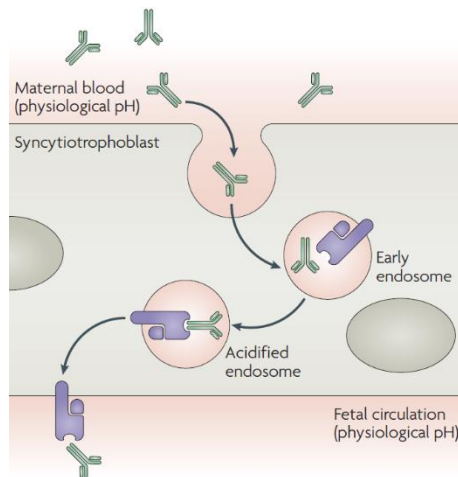


Figure 15 : Transport des IgG à travers le syncytiotrophoblaste

Source : Roopenian DC, Nature reviews immunology, septembre 2007 (10)

I.3.2.2. Fonction endocrine

Le placenta est un organe qui n'est pas innervé, il communique avec le fœtus et la mère par voie endocrinienne (7). Les hormones qu'il produit et sécrète sont essentielles à l'établissement et au maintien de la grossesse, à l'adaptation de l'organisme maternel ainsi qu'au développement et à la croissance du fœtus (5).

I.3.2.2.1. Les hormones polypeptidiques placentaires

Les hormones polypeptidiques sont synthétisées par le syncytiotrophoblaste et sécrétées de manière polarisée dans la circulation maternelle essentiellement. Il en sécrète majoritairement deux qui sont l'hCG (gonadotrophine chorionique humaine) et l'hPL (hormone lactogène placentaire) (5).

I.3.2.2.1.1. La gonadotrophine chorionique humaine (hCG)

L'hCG est formée de deux sous-unités, α et β . C'est la sous-unité β qui est sécrétée dans la circulation maternelle et retrouvée dans les urines (5). Sa détection permet le diagnostic biologique de la grossesse à un stade précoce (1). Elle possède une demi-vie prolongée et est le premier messager soluble émis par le trophoblaste pour avertir l'organisme maternel du développement d'une grossesse. Cette hormone permet la transformation du corps jaune progestatif en corps jaune gestatif. Ce dernier assure le maintien de la sécrétion de progestérone pendant les six premières semaines de développement (5).

La sécrétion d'hCG par le syncytiotrophoblaste débute au 7^{ème} jour après la fécondation. La concentration sanguine d'hCG maternelle augmente progressivement pour atteindre un maximum à la 10^{ème} semaine de gestation puis diminue significativement au troisième mois. L'hCG favorise la différenciation des cytotrophoblastes en syncytiotrophoblastes par voie autocrine (5).

Le cytotrophoblaste extravilleux sécrète également de grandes quantités d'hCG lorsqu'il devient invasif. Il produit une forme d'hCG hyperglycosylée. *In vitro*, il a été remarqué que seule l'hCG hyperglycosylée peut stimuler l'invasion trophoblastique par mécanisme autocrine. Elle est retrouvée dans le sang maternel au début de la grossesse et disparaît à la fin du premier trimestre. Cela correspond à la période au cours de laquelle le trophoblaste est invasif (5,11).

I.3.2.2.1.2. L'hormone lactogène placentaire (hPL)

La sécrétion d'hPL augmente en même temps que la masse du syncytiotrophoblaste, qui est son lieu de synthèse (5). Elle est sécrétée à partir du 13^{ème} jour suivant la fécondation (12). Chez la mère, elle a pour fonction de préparer à la lactation en induisant la prolifération et la différenciation des cellules des glandes mammaires (5). Cette hormone possède aussi un rôle dans la formation des tissus fœtaux et de ses annexes (12).

De plus, l'hPL régule le métabolisme maternel des lipides et des glucides. Elle est importante pour l'homéostasie énergétique de la mère et du fœtus. Elle favorise la lipolyse et permet ainsi d'augmenter les concentrations d'acides gras libres circulants (13). Ces derniers seront principalement consommés par la mère, ce qui donne la priorité au fœtus pour la consommation du glucose sanguin. L'hPL transforme de ce fait la mère en consommatrice d'acides gras, alors qu'elle était surtout consommatrice d'hydrates de carbone (1,3).

I.3.2.2.2. Les hormones stéroïdiennes

A partir de la 6^{ème} semaine, le placenta produit des quantités importantes de progestérone et d'œstrogènes. Il prend le relais du corps jaune gestatif qui dégénère à la 11^{ème} semaine de développement (3,5). Ces hormones agissent essentiellement au niveau du myomètre. Elles sont produites par le syncytiotrophoblaste qui doit au préalable acquérir les enzymes nécessaires à la stéroïdogenèse (5). Les hormones stéroïdiennes placentaires sont responsables du maintien de l'état gestatif, de la prévention de l'avortement spontané ou du déclenchement du travail avant terme (3). La progestérone a une action myorelaxante essentielle pour le bon déroulement de la grossesse. Elle est libérée dans les circulations maternelle et fœtale (5).

En ce qui concerne les œstrogènes, leur production se réalise à partir de la progestérone ou de la prégnéolone. Cependant, le placenta est dépourvu du complexe enzymatique 17 α -hydroxylase/17:20 lyase. Il ne peut donc pas transformer la progestérone ou la prégnéolone en androgènes, alors que cela constitue une étape indispensable à la synthèse des œstrogènes. Leur production est dépendante de l'apport d'androgènes maternels et fœtaux et, en particulier, de l'apport de dehydroépiandrostérone (DHEA). Les œstrogènes ainsi formés sont libérés dans les circulations maternelle et fœtale (5). Ils sont conjugués dans la circulation fœtale afin de protéger le fœtus de concentrations qui seraient trop élevées. Au niveau

maternel, ils agissent comme des hormones de croissance spécialisées pour les organes reproducteurs (7). Ils favorisent l'augmentation de taille de l'utérus et le développement de la glande mammaire (1).

I.3.2.3. Tolérance maternelle à l'embryon puis au fœtus

La tolérance maternelle à l'embryon est essentielle pour le succès de la grossesse. En effet, même si l'embryon n'est jamais en contact direct avec l'organisme maternel, le trophoblaste possède le génome embryonnaire. De ce fait, des antigènes paternels sont exprimés à la surface des cellules du trophoblaste et se retrouvent au contact des tissus maternels. Les cellules trophoblastiques donc devraient être reconnues comme du « non-soi » par le système immunitaire maternel (5). La tolérance fœto-maternelle représente le seul exemple non pathologique de tolérance naturelle induite par une greffe semi-allogénique (14). Elle est liée à l'adaptation du système immunitaire maternel, en coopération avec les cellules trophoblastiques. La progestérone, sécrétée par le corps jaune gestatif puis le placenta, est immunosuppressive et participe à ce phénomène (5).

I.3.2.3.1. Les facteurs maternels

De nombreux leucocytes sont présents au niveau de la caduque. Ils constituent environ 40% de sa composition. Au premier trimestre, la majorité de ces leucocytes sont des cellules tueuses naturelles (cellules NK), à 70% (5,15). Ensuite il y a des macrophages en plus faible quantité, 20% environ, puis minoritairement des lymphocytes T. Tout au long de la grossesse, des leucocytes sont présents mais leurs proportions se modifient (15). Les cellules immunitaires de la caduque sont recrutées par des cytokines produites par les cellules stromales déciduales et trophoblastiques (5,15). Les leucocytes de la caduque présentent des fonctions et un phénotype différents de leurs homologues circulants en périphérie (15).

Les cellules NK sont activées pour leur fonction de production de cytokines tout en ayant un faible pouvoir cytotoxique. Elles représentent un lignage utérin spécifique (dNK) différent de celui du sang périphérique (5).

Les cellules NK de la caduque jouent un rôle important dans l'implantation et la décidualisation. Elles produisent de nombreux facteurs de croissance ainsi que des facteurs angiogéniques et des cytokines. Elles permettent le remodelage des artères spiralées et l'invasion trophoblastique. Il semblerait que la différenciation terminale des cellules NK en cellules dNK soit entraînée par la production utérine d'IL-15 (interleukine-15). Leur présence au niveau utérin est cyclique. Un enrichissement se produit après l'ovulation et se poursuit au cours de la grossesse.

Les macrophages déciduaux sont les principales cellules présentatrices de l'antigène (CPA) à l'interface materno-fœtale au début de la grossesse. Ils suivent le même type de variations quantitatives que les cellules dNK. Ces macrophages ont un phénotype de cellules régulatrices et anti-inflammatoires qui serait influencé notamment par la sécrétion trophoblastique d'IL-10. Tout comme les cellules dNK, les macrophages déciduaux contribuent au remodelage des artères spiralées et à l'invasion trophoblastique. Ils produisent le facteur de croissance VEGF (vascular endothelial growth factor) et la métalloprotéase matricielle 9 (MMP9) qui favorisent l'angiogenèse et le remodelage tissulaire. Il est possible que ces

macrophages phagocytent les cellules trophoblastiques apoptotiques ce qui empêche l'activation des voies pro-apoptotiques de la caduque (15).

I.3.2.3.2. Les facteurs fœtaux

Au niveau des trophoblastes extra-villeux, des antigènes HLA-G sont exprimés. Ce sont des molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I non classiques. Elles sont impliquées dans la tolérance immunitaire et exprimées par l'ovocyte fécondé puis le trophoblaste, les cellules endothéliales des vaisseaux chorioniques, les érythroblastes fœtaux. Son expression est cruciale pour la tolérance fœto-maternelle, si elle est altérée cela conduit au rejet du fœtus. Dans l'organisme adulte, HLA-G a une expression limitée au thymus, à la cornée et aux érythroblastes. Le polymorphisme de cette molécule est limité, il existe 54 allèles différents (14).

HLA-G interagit avec les récepteurs ILT2 (Immunoglobulin-like Transcript 2), ILT4 ou KIR2DL4 (Killer cell Immunoglobulin-like Receptor 2DL4). Ce sont des récepteurs exprimés à la surface des leucocytes et qui sont impliqués dans les réactions de rejet. Par cette interaction, HLA-G inhibe leurs fonctions et stoppe la réaction de rejet. Plusieurs mécanismes concourent à un arrêt efficace de la réaction immunitaire maternelle. Pour commencer, les lymphocytes NK ont pour rôle de détruire les cellules qui n'expriment pas de molécule HLA de classe I à leur surface ou celles qui en expriment une incompatible avec leurs récepteurs inhibiteurs (14). Les molécules du CMH de classe I classiques sont HLA-A, HLA-B et HLA-C. Les cellules trophoblastiques expriment très faiblement la molécule HLA-C et n'expriment pas HLA-A ni HLA-B (5,14). Elles devraient donc être lysées par les cellules NK mais HLA-G inhibe cette réaction pour les cellules dNK. Ensuite, les LT CD8 cytotoxiques détruisent aussi les cellules qui expriment des molécules HLA incompatibles avec leurs récepteurs mais l'expression d'HLA-G inhibe ici aussi cette lyse. De plus, pour que les LT CD8 soient actifs une maturation est nécessaire. Ce sont les LT CD4 activés qui sécrètent des interleukines qui activent les LT CD8. L'expression d'HLA-G bloque l'activation des LT CD4 par les CPA et ainsi l'activation des LT CD8 qui restent inactifs. De plus, pour déclencher l'action des lymphocytes, les CPA doivent elles aussi être activées mais HLA-G bloque l'activation à ce niveau également. Toute la cascade de déclenchement de la réaction immunitaire est alors inhibée.

Par ailleurs, l'expression d'HLA-G induit la production de cellules régulatrices qui ont pour fonctions la surveillance et l'inhibition des réactions allogéniques. Cela engendre une tolérance à long terme et permet de maintenir l'immunosuppression locale (14).

II. La pathologie molaire

Le placenta est un organe qui peut être atteint de plusieurs pathologies d'origines variables. Certaines d'entre elles sont liées à sa localisation d'insertion dans l'utérus, c'est le cas du placenta prævia qui est bas inséré. Il peut recouvrir le col de l'utérus et entraîner des complications notamment en fin de grossesse et au moment de la naissance. Le placenta accreta est une autre pathologie placentaire qui est cette fois due à la profondeur d'insertion du placenta qui s'étend jusqu'au niveau du myomètre. D'autres pathologies sont plutôt liées à un défaut de vascularisation placentaire, c'est notamment ce qui se passe lors d'une prééclampsie ou pour certains retards de croissance intra-utérin.

Nous allons ici nous intéresser plus particulièrement aux grossesses molaires qui font partie des maladies trophoblastiques gestationnelles. Ce sont des pathologies rares dans lesquelles les cellules trophoblastiques, au lieu former le placenta, vont conduire à la formation de tumeurs bénignes.

II.1. Les môles hydatiformes

II.1.1. Classification des môles hydatiformes

Les môles hydatiformes, ou grossesses molaires, sont des maladies trophoblastiques gestationnelles. Au sein de ce groupe de pathologies, l'OMS distingue les lésions molaires des lésions non molaires. Les lésions molaires comprennent la môle hydatiforme complète, la môle hydatiforme partielle et la môle invasive. Les lésions non molaires sont le choriocarcinome, la tumeur du site d'implantation et la tumeur épithélioïde du site d'implantation (16). Les lésions molaires contiennent des villosités placentaires tandis que les lésions non molaires en sont dépourvues, ces dernières dérivent du trophoblaste intermédiaire (17). Les môles hydatiformes complètes et partielles correspondent à deux entités avec des critères cytogénétiques et histopathologiques différents (18).

Les môles hydatiformes sont la conséquence d'une fécondation anormale ayant conduit à la formation d'un zygote avec un excès de matériel génétique paternel (17). Elles peuvent être liées à une erreur au cours de la fécondation ou de la méiose (19). Nous détaillerons dans cette partie les môles hydatiformes complètes et partielles. Il est à noter que lorsque le génome sera évoqué il s'agira uniquement du génome nucléaire car le génome mitochondrial n'est pas impacté dans ces pathologies (5).

II.1.1.1. La môle hydatiforme complète

La môle hydatiforme complète (MHC) se développe à partir d'un produit de conception diploïde. La formule chromosomique est normale mais l'ensemble des chromosomes sont d'origine paternelle (17). On peut ainsi dire que la MHC est d'origine androgénétique (20).

Il existe de rares cas dans lesquels les MHC peuvent avoir une origine biparentale. Cela est causé par la présence d'une mutation génétique portée par la femme. La plus fréquente concerne le gène NLRP7 (17). Ce type de mutations génétiques conduit à des MHC familiales ou récurrentes tandis que les MHC diandriques sont des événements sporadiques (20). On parle de diandrie lorsqu'il y a un excès d'apport de matériel génétique paternel. Une môle

hydatiforme récurrente est caractérisée par la survenue d'au moins deux grossesses molaires chez la même patiente (19).

Les MHC, qu'elles soient d'origine androgénétique ou biparentale, sont marquées par l'absence de composante embryonnaire ou fœtale. Il existe cependant une exception à cette règle, c'est le cas d'une grossesse gémellaire avec une MHC portée par l'un des jumeaux (17). La fréquence de cet événement est de 1/ 22 000 à 1/ 100 000 grossesses. Peu de cas sont décrits dans la littérature (21).

Au niveau macroscopique, les MHC se caractérisent par un trophoblaste abondant avec de larges villosités hydropiques qui ont un aspect vésiculaire en « grappes de raisin ». Cela n'est pas visible dans le cas des MHC découvertes précocement, c'est-à-dire avant 12 semaines de gestation, elles ont un aspect macroscopique normal (16).



Figure 16 : Aspect macroscopique d'une môle hydatiforme complète

Source : Bartosch C, Virchows Archiv. mars 2024 (22)

Au moment de la fécondation ou des premières divisions du zygote, plusieurs mécanismes peuvent conduire à la formation d'une MHC diandrique. Le premier d'entre eux consiste en la fécondation d'un ovocyte anucléé par un spermatozoïde haploïde qui va ensuite subir une endoréplication afin de reconstituer la garniture diploïde. Cela conduit toujours à un zygote avec un caryotype 46,XX car 46,YY n'est pas viable. Le deuxième mécanisme possible est celui de la fécondation d'un ovocyte anucléé par deux spermatozoïdes. Ce phénomène correspond à la dispermie, c'est une forme particulière de diandrie (17). La MHC diandrique peut aussi se former suite à la fécondation d'un ovocyte anucléé par un spermatozoïde diploïde (19). Un autre mécanisme consiste en la fécondation d'un ovocyte haploïde par deux spermatozoïdes. Cela conduit à un produit de conception triploïde qui est suivi de la perte du matériel génétique maternel. Pour finir, une fécondation normale peut avoir lieu mais une anomalie de maturation de l'ovocyte, l'empêchant d'achever sa méiose, entraîne la destruction du pronucléus femelle lors de l'entrée en division du pronucléus mâle (20).

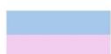
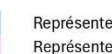
Contrairement aux MHC diandriques, la formation des MHC biparentales ne résultent pas d'une anomalie de fécondation. La pathologie provient d'une mutation génétique dont la mère est porteuse. Plusieurs mutations peuvent en être responsables. Les plus fréquentes sont, dans 55% des cas, sur le gène NLRP7 sur le chromosome 19 et, dans 5% des cas, sur le gène KHDC3L situé sur le chromosome 6. Ces mutations produisent une inactivation de l'allèle

maternel, ce qui entraîne une expression de l'allèle paternel uniquement. Les effets sur le placenta des MHC biparentales sont les mêmes que pour les MHC diandriques. NLRP7 est un gène exprimé, entre autres, dans les stades pré-implantatoires de l'embryon ainsi que dans le placenta. Il est fortement exprimé entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour après la fécondation. Ce gène permet la prolifération des cellules trophoblastiques mais il est aussi régulateur négatif de leur différenciation. Son expression anormale est responsable d'une différenciation excessive des cellules trophoblastiques (19).

En ce qui concerne les grossesses gémellaires avec un jumeau porteur d'une MHC, elles se développent toujours à partir de la fécondation de deux ovocytes distincts. L'un des ovocytes, fécondé normalement, va se développer en un embryon sain, tandis que l'autre, fécondé selon l'un des mécanismes exposés ci-dessus, va évoluer vers une MHC. Il en découle ensuite la formation de deux placentas, l'un normal et l'autre molaire (21).

Tableau 1 : Mécanismes de formation des môles hydatiformes complètes

Mécanisme de la fécondation	Spermatozoïde	Ovocyte	Zygote			Phénotype
Physiologique	23,X	23,X	46,XX			Normal
	23,Y		46,XY			
Endoréplication	23,X		46,XX			MHC
Dispermie	23,X + 23,X		46,XX			MHC
	23,X + 23,Y		46,XY			
Par un spermatozoïde diploïde	46,XX		46,XX			MHC
Dispermie puis perte du matériel génétique maternel	23,X + 23,X	23,X	69,XXX		→ 46,XX	MHC
	23,X + 23,Y		69,XXY		→ 46,XX	
Fécondation normale mais anomalie de fin de méiose de l'ovocyte	23,X	23,X	46,XX	→ 23,X	→ 46,XX	MHC
Fécondation normale mais ovocyte porteur d'une mutation génétique (NLRP7 ou KHDC3L)	23,X	23,X	46,XX			MHC (biparentale)
	23,Y		46,XY			

 Représente un lot haploïde de chromosomes d'origine paternelle
 Représente un lot haploïde de chromosomes d'origine maternelle

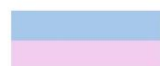
II.1.1.2. La môle hydatiforme partielle

Les môles hydatiformes partielles (MHP) sont le produit d'une conception triploïde dont le lot de chromosomes surnuméraire provient du père (17). Cette triploïdie est monogynique, diandrique (23). Un embryon triploïde peut se former, si ce n'est pas le cas, il y a toujours au moins la formation de tissus embryonnaires (23). La triploïdie est le plus souvent causée par une dispermie mais elle peut parfois être engendrée par un spermatozoïde diploïde qui n'aurait pas achevé sa seconde division méiotique. Dans ces deux cas l'ovocyte est haploïde et son matériel génétique est conservé après la fécondation (19). Trois caryotypes triploïdes peuvent être formés. Le plus fréquent d'entre eux est le caryotype 69,XXY qui est retrouvé dans 70% des cas. Il résulte d'une dispermie par un spermatozoïde 23,X et l'autre 23,Y. Dans 27% des cas, le caryotype est 69,XXX. Il est produit par une fécondation dispermique avec deux spermatozoïdes 23,X ou par un spermatozoïde diploïde 46,XX. Le cas le plus rare est celui d'une conception triploïde 69,XYY qui se produit dans 3% des cas seulement (23). Comme pour la situation précédente, il résulte soit d'une dispermie soit d'une fécondation par un spermatozoïde n'ayant pas réalisé sa seconde division de méiose. Les caryotypes de ces spermatozoïdes sont alors respectivement 23,Y ou 46,YY. Les deux caryotypes pouvant être produits par la fécondation par un spermatozoïde diploïde peuvent aussi se développer à partir de l'endoréplication d'un spermatozoïde après la fécondation (23).

Les génomes maternel et paternel sont exprimés dans les MHP mais leur expression est déséquilibrée. En effet, il y a un jeu haploïde de chromosomes paternels supplémentaire. Ce déséquilibre produit des anomalies de développement tant au niveau de l'embryon, qui sera polymalformé, que du placenta. Dans les triploïdes d'origine maternelle le placenta n'est jamais molaire. Le fœtus est lui aussi malformé, le placenta est quant à lui hypotrophique (23).

Tableau 2 : Mécanismes de formation des môles hydatiformes partielles

Mécanisme de la fécondation	Spermatozoïde	Ovocyte	Zygote	Phénotype
Physiologique	23,X	23,X	46,XX	Normal
	23,Y		46,XY	
Dispermie	23,X + 23,X	23,X	69,XXX	MHP
	23,X + 23,Y		69,XXY	
	23,Y + 23,Y		69,XYY	
Spermatozoïde diploïde	46,XX	23,X	69,XXX	MHP
	46,YY		69,XYY	
Endoréplication	23,X	23,X	69,XXX	MHP
	23,Y		69,XYY	



Représente un lot haploïde de chromosomes d'origine paternelle
Représente un lot haploïde de chromosomes d'origine maternelle

Le trophoblaste d'une MHP prolifère anormalement. Le volume de tissu trophoblastique qui se développe est toujours moins important que dans les MHC. Lors d'un curetage, le matériel récupéré est modérément abondant (23) et est le plus souvent d'aspect macroscopique normal (17). La caduque est sans particularité. Le tissu placentaire est immature et comporte parfois quelques vésicules (23).

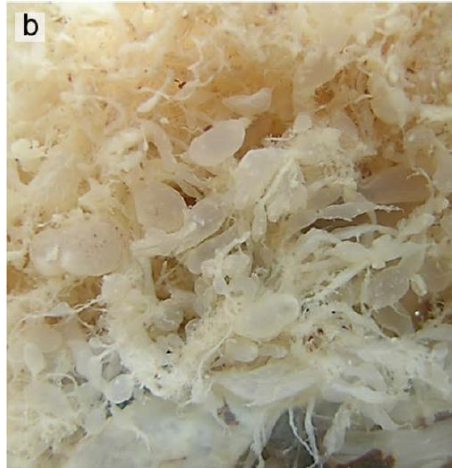


Figure 17 : Aspect macroscopique d'une môle hydatiforme partielle en milieu liquide, les villosités normales se mélangent aux villosités vésiculaires

Source : Bartosch C, Virchows Archiv. mars 2024 (22)

II.1.2. Epidémiologie des môles hydatiformes

Les môles hydatiformes constituent la forme la plus fréquente des maladies trophoblastiques gestationnelles, en effet, elles représentent 80% d'entre elles (19,24,25). Le type le plus courant de grossesses molaires est la môle hydatiforme complète. Ce sont des pathologies rares dont l'incidence varie significativement en fonction des régions du monde (17,25). L'incidence la plus élevée se trouve en Asie, plus particulièrement en Asie du Sud-Est et au Japon où elle s'élève à 2 cas pour 1000 grossesses (17,25,26). Les incidences les plus faibles se situent en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Europe ainsi qu'en Amérique du Nord (17,25). Elles sont comprises entre 0,6 et 1,1 cas pour 1000 grossesses (16,19,25,27). Ces dernières décennies, une diminution de l'incidence a été constatée dans l'ensemble des populations (25,27).

Plusieurs facteurs de risque peuvent être associés au développement d'une grossesse molaire. Le plus connu d'entre eux est l'âge maternel. Les femmes ont un risque accru de développer une môle hydatiforme aux âges extrêmes de leur période de reproduction, c'est-à-dire lorsqu'elles sont très jeunes, moins de 20 ans, ou en période pré-ménopausique. Les femmes de plus de 40 ans présentent un risque 7,5 fois plus élevé que les femmes âgées de 21 à 35 ans, avec un pic à 45 ans (3,17,19,25,28).

Le profil de risque présente des variations notables en fonction de l'âge pour les MHC elles sont relativement mineures pour les MHP. En effet, le processus conduisant à la formation d'une MHC, qui résulte de la fécondation d'un ovocyte anucléé est plus susceptible de se produire aux âges extrêmes de la vie reproductive. Cela pourrait être lié à une plus grande

probabilité d'ovulation d'un gamète anormal, en raison de la prématurité ou de la sénescence de la fonction reproductive. Dans le cas des MHP, la fécondation d'un ovocyte sain avec deux spermatozoïdes est indépendante de l'âge maternel (19).

Les femmes présentant des antécédents de fausses couches spontanées ont un risque de développer une grossesse molaire qui est 2 à 3 fois plus élevé que dans la population générale (25,28). De plus, une grossesse molaire antérieure augmente le risque de 1 à 2% pour les futures grossesses soit une augmentation de 10 à 20% par rapport à la population générale. La probabilité de récurrence est la plus importante au cours des deux années suivant l'événement initial. Après deux grossesses molaires, le risque d'en présenter une troisième est de 15 à 20% (19,25).

L'origine ethnique est un autre facteur de risque de grossesse molaire. Les femmes appartenant à une ethnie africaine ou asiatique ont un risque plus important que les femmes européennes ou d'Amérique du Nord (3,19,25).

Il existe également un facteur de risque environnemental lié à l'alimentation. Des régimes pauvres en folates (vitamine B9) et/ou en carotènes (précurseurs de la vitamine A) favorisent la survenue de mûles hydatiformes (20,25). Les modifications environnementales ne sont pas liées à l'alimentation de la patiente elle-même, mais à celle de sa mère lors des premières semaines de développement de la patiente. Il existe une corrélation entre un déficit d'apport en vitamine A et/ou en folates chez les mères et la survenue ultérieure de mûle hydatiforme complète chez leurs filles. La vitamine A joue un rôle important au cours de la méiose. Une carence peut entraîner une altération de l'ovogénèse et conduire à la formation d'ovocytes immatures. Les folates sont quant à eux nécessaires à la biosynthèse de l'ADN. Une carence peut ici aussi avoir un impact sur la différenciation des ovocytes mais également entraîner une instabilité des chromosomes présents dans les ovocytes. Ces patientes qui auraient ainsi produit davantage d'ovocytes immatures multiplient le risque de conception molaire durant leur vie génitale future (20,24).

Dans l'ensemble, le pronostic ainsi que les taux de survie et de guérison des maladies trophoblastiques gestationnelles sont devenus très bons (25).

II.1.3. Physiopathologie des mûles hydatiformes

Les mûles hydatiformes constituent une forme bénigne des maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG). Elles sont caractérisées par une prolifération anormale de l'épithélium trophoblastique, accompagnées d'œdèmes villeux (19,25). Les cellules trophoblastiques qui produisent habituellement de l'hCG sont ici responsables d'une sécrétion excessive de cette hormone. Les villosités chorionales subissent une transformation kystique (1,24,25). Cela est dû à un retard significatif de l'angiogenèse au début des grossesses molaires, plus prononcé dans les MHC, qui conduit à une accumulation progressive des fluides provenant de la circulation maternelle. Ce liquide ne pouvant être drainé par les vaisseaux fœtaux aboutit à la formation d'espaces kystiques (3,25).

Le placenta des MHC se présente sous la forme d'une masse hémorragique volumineuse, constituée de multiples vésicules à parois fines et remplies de liquide. Ces vésicules mesurent jusqu'à 1 à 2 cm de diamètre et sont attachées les unes aux autres par de minces filaments fibreux (22). Cela donne à la mûle hydatiforme complète un aspect en « grappe de raisin ». Le

terme hydatiforme, du grec *hydatidos* qui signifie goutte d'eau, provient de cet aspect. Le placenta des MHP est lui aussi volumineux mais ses vésicules sont de taille plus petite et leur paroi est épaisse. Les villosités œdématisées ne concernent, dans ce cas, pas l'ensemble du placenta mais seulement certaines localisations (3,5).

Comme nous l'avons vu précédemment, l'apparition des môles hydatiformes est causée par un excès de matériel génétique paternel. Les grossesses molaires sont généralement considérées comme des formes bénignes et non invasives des maladies trophoblastiques gestationnelles mais elles ont la potentialité de devenir invasives ou malignes (17). L'étude génétique des môles a révélé que même si les pronucléi mâle et femelle sont génétiquement équivalents, ils sont fonctionnellement différents. Cela suggère d'une part que les gènes paternels régulent presque entièrement le développement trophoblastique, car les môles se différencient quand même en l'absence de pronucléus femelle. D'autre part, les chromosomes maternels contrôlent le développement de l'embryoblaste (1,3).

Les génomes maternels et paternels jouent des rôles différents aux stades précoces du développement. Il est important de noter que ces différences sont liées au sexe du parent dont les chromosomes sont hérités, donc à l'origine maternelle ou paternelle des chromosomes, et non aux chromosomes sexuels présents dans le zygote (3). L'expression uniparentale d'un seul allèle, qu'il soit d'origine maternelle ou paternelle, porte le nom d'empreinte génomique, on parle aussi d'empreinte parentale. Elle concerne environ 200 gènes, ce qui représente moins de 1% du génome. Ces gènes sont localisés sur différents chromosomes. Une empreinte génomique normale est importante pour le bon déroulement du développement embryonnaire (1,19).

Ce phénomène d'empreinte génomique s'explique par des différences importantes entre l'ADN des cellules germinales mâles et femelles. L'ADN de la lignée germinale femelle est plus fortement méthylé que celui de la lignée germinale mâle. La méthylation marque plusieurs gènes qui sont impliqués dans le contrôle de la croissance intra-utérine. La plupart de ces gènes sont groupés, ce qui permet alors à des ensembles de gènes d'être soumis de manière coordonnée à l'empreinte parentale au niveau de régions chromosomiques spécialisées (3).

En plus de l'empreinte parentale, la vascularisation et l'angiogenèse jouent un rôle important dans la pathogenèse des môles hydatiformes. Elles sont essentielles pour l'invasion trophoblastique. Elles commencent tôt dans la gestation et se prolongent tout au long de la grossesse. Le remodelage des artères spiralées présente de nombreuses similitudes avec le développement de tumeurs mais le processus d'invasion trophoblastique est finement régulé dans le temps et dans l'espace au cours d'une grossesse normale. La prolifération du trophoblaste extra-villeux s'arrête physiologiquement au bout de 12 semaines de gestation. Les cytotrophoblastes extra-villeux passent à ce moment d'un état prolifératif à un état de différenciation. Dans les MTG, les mécanismes de régulation peuvent devenir dysfonctionnels ce qui entraîne des tumeurs vasculaires et métastatiques hautement invasives (25). La perte de leur contrôle invasif leur confère un pronostic péjoratif par le pouvoir invasif et métastatique qui leur est associé (24).

Le retard d'angiogenèse au début des môles hydatiformes, conduit le placenta molaire à un état à la fois ischémique et hypoxique. Cet état hypoxique active les processus angiogéniques. En effet, il induit la synthèse du facteur transcriptionnel HIF-1 (*Hypoxia-inducible factor*) et le protège de la dégradation. HIF-1 migre vers le noyau et induit l'expression des gènes du VEGF (*Vascular endothelial growth factor*), facteur spécifique du développement endothélial. Le

VEGF agit sur toutes les cellules endothéliales, pas uniquement celles dérivées des tissus placentaires (24).

Un autre facteur angiogène est présent dans le placenta, c'est le EG-VEGF (*Endocrine gland-derived endothelial growth factor*). Il stimule la prolifération, la migration et la survie des cellules endothéliales des capillaires dérivés des tissus endocrines. Contrairement au VEGF, EG-VEGF n'a pas d'effets sur les cellules endothéliales dérivées d'autres tissus que ceux du placenta. Ce facteur angiogène est sous le contrôle de l'hCG et se trouve régulé à la hausse par l'hypoxie (24,29).

Les profils cinétiques de la sécrétion d'hCG et d'expression placentaire d'EG-VEGF sont similaires au cours de la gestation normale, avec un pic entre la huitième et la onzième semaine. Les concentrations d'EG-VEGF sont cinq fois plus importantes au premier trimestre de la grossesse que chez les femmes non enceintes. Les taux diminuent ensuite progressivement pour atteindre ceux des femmes non enceintes à la fin du deuxième trimestre. EG-VEGF est donc physiologiquement exprimé par le tissu trophoblastique et abondant dans le sérum des femmes enceintes au premier trimestre. Les récepteurs d'EG-VEGF, PROKR1 et PROKR2 (*Porkineticin receptor*), sont eux aussi fortement exprimés au premier trimestre de la grossesse. L'hCG augmente l'expression d'EG-VEGF et de ses deux récepteurs PROKR1 et PROKR2 *in vitro* (24,29).

L'augmentation de sécrétion d'hCG au cours des môles hydatiformes serait responsable de l'expression plus importante d'EG-VEGF dans le placenta molaire que dans le placenta normal. Cela se traduit également dans le sérum maternel, où le niveau de ce facteur est plus élevé pour les femmes atteintes de môles hydatiformes que pour celles ayant une grossesse normale, pour le même âge gestationnel (24).

En début de grossesse, le trophoblaste extra-villeux sécrète une forme d'hCG hyperglycosylée (hCG-H). Elle est retrouvée dans le sang maternel et disparaît vers la dixième semaine. Elle favoriserait de façon autocrine le processus d'invasion trophoblastique. Sa sécrétion est très augmentée en cas de môles et est le reflet de l'invasion trophoblastique. De plus, une glycosylation importante protégerait l'hCG de la dégradation par les protéases (5,24).

Les facteurs pro-angiogènes agissent sur l'endothélium de plusieurs manières. Ils accroissent la perméabilité vasculaire, inhibent l'action des cellules dendritiques qui sont des cellules présentatrices de l'antigène et mobilisent les macrophages ainsi que les progéniteurs des cellules endothéliales. Cela induit le développement d'un réseau vasculaire et d'un environnement favorable à la croissance tumorale (24).

Ces facteurs angiogéniques ont des actions complémentaires car ils n'agissent pas sur les mêmes types cellulaires. Ils ont un rôle dans la pathogenèse des môles hydatiformes et dans leur progression vers des formes malignes (24).

II.1.4. Présentation clinique des môles hydatiformes

II.1.4.1. Les môles hydatiformes complètes

Le tableau clinique des MHC est souvent celui d'une fausse couche précoce, la femme présente des métrorragies car ces môles avortent fréquemment en début de grossesse (3,16). Les saignements vaginaux abondants sont le symptôme le plus fréquent, il concerne plus de

80% des patientes. Il est généralement la conséquence de la séparation des tissus molaires avec la caduque. Le sang qui en résulte peut être brun foncé, décrit comme ayant une couleur de jus de pruneaux. Cette teinte est due à l'accumulation des produits sanguins dans la cavité utérine qui ont subi une oxydation (25). Dans le cas où la môle n'avorte pas, les saignements vaginaux qu'elle provoque se produisent majoritairement entre la 6^{ème} et la 16^{ème} semaine de son développement (3). Des métrorragies post-ménopausiques doivent faire suspecter une môle (25).

Les MHC sont aussi la cause fréquente de nausées et vomissements en raison des taux élevés d'hCG (3,25). Les vomissements peuvent être graves car incoercibles, on parle d'hyperémèse (16,25).

D'autres symptômes apparaissent plus tardivement. La patiente peut présenter une hypertension gravidique, c'est-à-dire une hypertension due à la grossesse. Lorsqu'une patiente présente des symptômes de prééclampsie avant 20 semaines de gestation, une grossesse molaire doit être suspectée (25). Les signes cliniques de la prééclampsie sont une hypertension associée à une protéinurie et des œdèmes au cours de la grossesse (30). Des signes d'hyperthyroïdie peuvent apparaître tardivement au cours de la gestation molaire, notamment une tachycardie et des tremblements (17,25).

Lors de l'examen clinique, l'utérus des femmes atteintes de MHC est volumineux et leurs ovaires peuvent être kystiques. L'examen échographique montre une masse placentaire multilacunaire, dite en « tempête de neige ». Il y a une absence complète de développement fœtal et de liquide amniotique (17,25).

Les signes cliniques tels que l'utérus volumineux, l'hyperémèse et l'hyperthyroïdie, qui étaient classiques autrefois sont aujourd'hui exceptionnels car les môles sont découvertes plus précocement (16). Il arrive que les patientes soient complètement asymptomatiques au moment du diagnostic (25).

II.1.4.2. Les môles hydatiformes partielles

La présentation clinique des MHP est moins impressionnante que celle des MHC (25). Depuis le développement de l'échographie, elles sont le plus souvent vues au premier trimestre de la grossesse et diagnostiquées comme des grossesses arrêtées. Les femmes qui en sont atteintes présentent des signes habituels de fausses couches précoces, avec des métrorragies mais sans augmentation du volume utérin (23). Les saignements vaginaux sont moins abondants. L'utérus est souvent petit pour l'âge gestationnel. Des tissus fœtaux se développent et peuvent présenter des tonalités cardiaques au moment d'un examen Doppler. Les composants fœtaux peuvent être accompagnés de liquide amniotique. Les taux d'hCG sont faibles pour l'âge gestationnel et les complications médicales sont rares (25).

II.1.5. Diagnostic des môles hydatiformes

Les môles hydatiformes nécessitent un diagnostic rapide et précis car ce sont des lésions précancéreuses. Elles sont associées à un grave risque d'évolution vers des maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) persistantes ou des tumeurs trophoblastiques gestationnelles (22). Le risque de développement d'une MTG persistante ou d'un

choriocarcinome étant plus important pour les MHC que pour les MHP, il est important de les identifier correctement afin de mettre en place une prise en charge adéquate (22,31,32).

L'uniformisation des critères de diagnostic permet d'améliorer le pronostic (22). C'est dans cette optique que le Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques français a été créé à Lyon en 1999. Il a pour objectif d'optimiser la prise en charge des patientes atteintes de môles hydatiformes ou tumeurs trophoblastiques (17). Des praticiens de plusieurs disciplines composent l'équipe dont des gynécologues-obstétriciens, des oncologues, des radiologues, des anatomopathologistes, des généticiens et des biologistes. Depuis sa création le 1^{er} novembre 1999 jusqu'au 31 décembre 2020, 9047 cas de môles hydatiformes y ont été recensés et 1812 cas de tumeurs trophoblastiques (33).

Lorsqu'un pathologiste porte le diagnostic d'une môle hydatiforme, le gynécologue de la patiente déclare le cas au centre de référence. Les lames sont ensuite relues par l'un des anatomopathologistes référents du réseau français. Mais elles peuvent également être adressées directement pour avis par un pathologiste au centre de référence. Dans ce cas, le centre réoriente directement les lames vers l'un des pathologistes du réseau (17). La création du centre de référence et la collaboration des médecins permet la correction d'erreurs de classification et ainsi une prise en charge adaptée des patientes (33).

Le centre de référence propose un suivi centralisé hebdomadaire des taux d'hCG plasmatique des patientes. La courbe d'évolution des concentrations est ensuite envoyée au médecin de la patiente (17).

II.1.5.1. Détection échographique

La surveillance échographique des grossesses, qui s'est généralisée à partir des années 1970 et qui est aujourd'hui un examen de routine, permet la détection des môles hydatiformes autour de 12 semaines de gestation (20). Les grossesses molaires sont ainsi souvent diagnostiquées au premier trimestre et traitées rapidement (20,25).

L'échographie est aujourd'hui le principal moyen de détection des grossesses molaires. En cas de MHC, l'utérus présente un aspect en tempête de neige, une masse utérine échogène complexe est observée. Elle contient de nombreux espaces kystiques qui correspondent aux villosités hydropiques. Dans le cas d'une MHP, l'examen échographique peut révéler des composants fœtaux et parfois même un fœtus. Du liquide amniotique peut être présent et le placenta est épaissi (25).



Figure 18 : Aspect échographique d'une môle hydatiforme complète à 6 semaines d'aménorrhée

Source : Golfier F, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, mai 2010 (34)

En pratique, la détection des môles hydatiformes passe donc par l'examen échographique mais aussi la mesure des taux sériques de β -hCG (19). Un taux sérique élevé oriente le diagnostic vers une grossesse molaire. Cependant, l'examen échographique présente des taux élevés de faux positifs et de faux négatifs dans le diagnostic des môles hydatiformes (25). Ainsi, lorsqu'une môle est suspectée à l'échographie, le diagnostic doit être confirmé par l'histologie et l'utilisation de techniques auxiliaires, telles que l'immunohistochimie et le génotypage, autant que nécessaire (22,25).

II.1.5.1.1. Histologie

Le pathologiste en charge du diagnostic histologique des môles hydatiformes doit idéalement connaître les résultats des examens réalisés auparavant ainsi que l'histoire clinique de la pathologie. Il devrait ainsi être informé des antécédents obstétricaux passés et présents de la patiente, dont l'âge gestationnel des tissus qu'il doit observer, du taux d'hCG sérique et des résultats échographiques (22).

Le diagnostic définitif des môles hydatiformes repose sur l'histologie, par coloration à l'hématoxyline-éosine (17,31). Il peut souvent être établi sur la seule base de l'évaluation morphologique lorsque les caractéristiques histologiques des villosités molaires sont bien développées (32).

Les échantillons à analyser peuvent être reçus frais ou fixés au formol, l'idéal étant des tissus frais et aussi stériles que possible. Si les villosités sont difficilement observables, les tissus, qu'ils soient frais ou fixés, peuvent être immergés dans l'eau ou une solution de NaCl isotonique. En flottant, les villosités peuvent ainsi se déplier et rendre l'observation de leur morphologie plus évidente (22).

Les débris embryonnaires et ceux de la caduque sont à rechercher mais ce sont, en général, uniquement les villosités choriales et la caduque qui sont retrouvés. Si des éléments embryonnaires sont observés, il convient de chercher la présence d'anomalies structurales (22).

En ce qui concerne les tissus villositaires, il faut déterminer si la masse villositaire est volumineuse, si des vésicules transparentes se sont formées et s'il y a la présence de signes d'une grossesse gémellaire (22).

II.1.5.1.1.1. Histologie des MHC

L'aspect histologique des MHC est différent en fonction de leur stade de développement. Il faut distinguer les MHC des MHC découvertes plus précocement. En effet, les transformations molaires deviennent de plus en plus prononcées au fur à mesure de l'avancée de la grossesse molaire (18). Les tissus placentaires sont retrouvés en quantité importante au cours des MHC (17) et sont immatures (25). Les villosités choriales constituent une seule population, elles ont la caractéristique d'être de grande taille et de forme irrégulière. Elles forment des prolongements polypoïdes ou présentent un aspect de bourgeonnement qui montre le caractère anormal et prolifératif du mésenchyme. Le stroma villositaire est œdémateux. L'accumulation progressive de liquide stromal forme des espaces kystiques, on parle de citernes (17). Ces citernes correspondent à des cavitations centrales à l'intérieur des villosités (23). Le revêtement trophoblastique présente des signes de prolifération circonférentielle (16,17), autant au niveau du cytotrophoblaste que du syncytiotrophoblaste. Les éléments du syncytiotrophoblaste sont verticalisés, allongés et tassés les uns contre les autres (17).

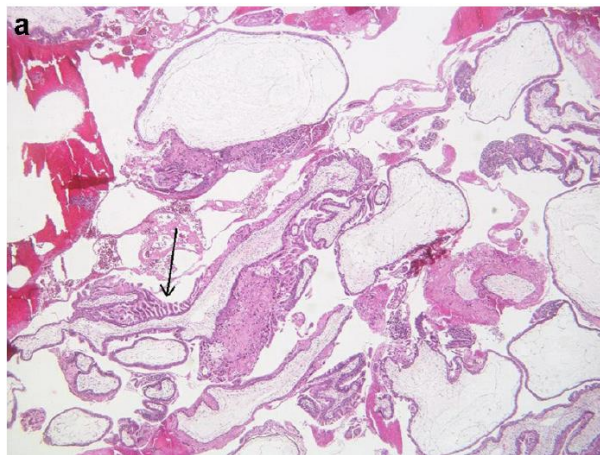


Figure 19 : Une seule population de villosités de grande taille avec hyperplasie trophoblastique circonférentielle

La flèche montre la verticalisation du syncytiotrophoblaste

Source : Allias F, Annales de pathologie. décembre 2014 (17)

Le stroma villositaire des MHC est généralement décrit comme avasculaire (16) mais la majorité des MHC présentent une vasculogénèse, en particulier dans les villosités pas ou peu œdémateuses (18). Cette vasculogénèse ne provient pas du mésoblaste qui entoure la vésicule vitelline comme dans les grossesses normales (1) mais semble provenir des cellules mésenchymateuses du stroma villositaire (35). Son initiation est indépendante de la présence d'un embryon ainsi que de celle du génome maternel puisqu'il est complètement absent des MHC androgéniques. Le développement d'un embryon est cependant nécessaire pour une modulation normale de la vascularisation et, par conséquent, pour la formation d'une

membrane vasculosyncytiale bien développée. La vasculogénèse est un élément fondamental de toute grossesse, elle est ensuite modulée par la signalisation embryonnaire. La présence d'un embryon est indispensable à la maturation des cordons vasculaires en vaisseaux sanguins ainsi qu'à leur margination (18). Le réseau vasculaire retrouvé est donc immature (25). De ce fait, les cordons vasculaires situés au centre des villosités sont plus nombreux dans les MHC que dans les grossesses physiologiques (35).

Les vaisseaux sanguins retrouvés dans les MHC sont dépourvus d'hématies nucléées (17). De plus, la zone vasculaire fonctionnelle des villosités est significativement plus petite dans le cas d'une MHC que dans celui d'une grossesse normale. Elle représente 0,02% de la zone stromale des villosités chorales dans les MHC alors qu'elle en constitue 0,70% dans une grossesse normale. Le nombre réduit de vaisseaux sanguins dans le trophoblaste molaire peut s'expliquer par des taux plus élevés d'apoptose stromale dans les môles hydatiformes complètes ou partielles par rapport aux grossesses normales (18).

Les MHC précoces possèdent elles aussi une seule population de villosités de taille moyenne, elles sont plus petites que dans les MHC vues plus tardivement (17). Le stroma villositaire présente des citernes en plus faible nombre. L'aspect bourgeonnant du trophoblaste est plus marqué dans ce cas que pour les MHC de plus de 12 semaines de gestation, il est en « chou-fleur ». Le stroma villositaire est plus cellulaire et myxoïde. Le trophoblaste est moins proliférant, l'hyperplasie trophoblastique est discrète (17) et focale ou circonférentielle. Des vaisseaux sanguins dans le mésenchyme vilieux (16) sont visibles ainsi que des images de caryorrhexie des cellules stromales (17). Le stroma villositaire est anormalement dense. Des atypies cytonucléaires sont présentes dans le trophoblaste extra-vilieux (16).

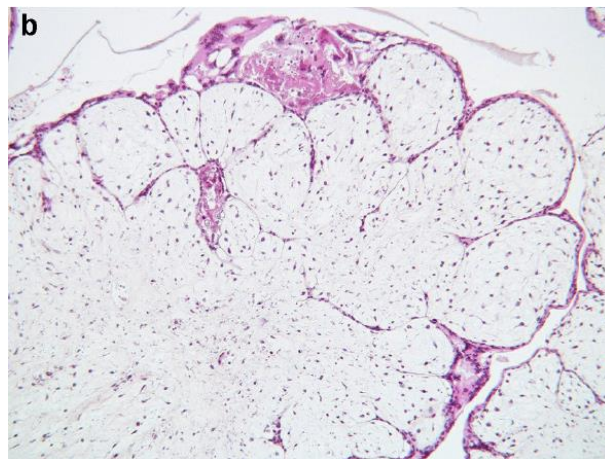


Figure 20 : Môle hydatiforme complète précoce avec villosités en "chou-fleur"

Source : Allias F, Annales de pathologie. décembre 2014 (17)

II.1.5.1.1.2. Histologie des MHP

Dans les MHP, deux populations de villosités chorales co-existent. Il y a de grandes villosités qui sont volumineuses, irrégulières et hydropiques ainsi que des villosités plus petites qui sont immatures et peuvent être fibreuses. Les grandes villosités chorales peuvent mesurer jusqu'à 3 ou 4 mm (23), leur stroma est œdémateux et peut comporter des citernes (17). Leurs contours irréguliers et festonnés forment des invaginations en « fjords norvégiens » (17,23)

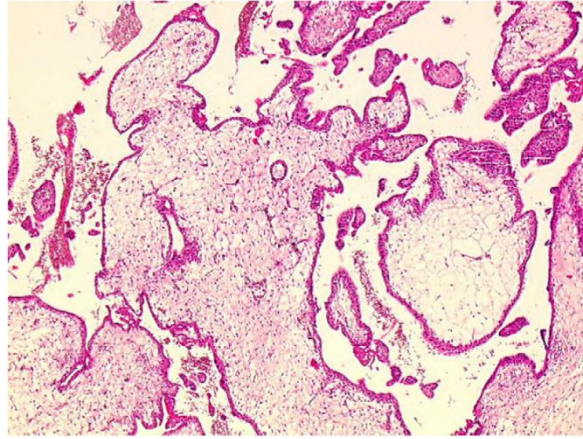


Figure 21 : Contours villositaires irréguliers et festonnés

Source : Patrier S, Annales de pathologie. août 2010 (23)

Ces invaginations forment des kystes trophoblastiques qui peuvent être volumineux et nombreux (17). Ce sont en réalité des pseudo-kystes d'inclusion trophoblastique qui résultent d'un effet de coupe des invaginations sur le contour des villosités lorsqu'elles sont observées au microscope.

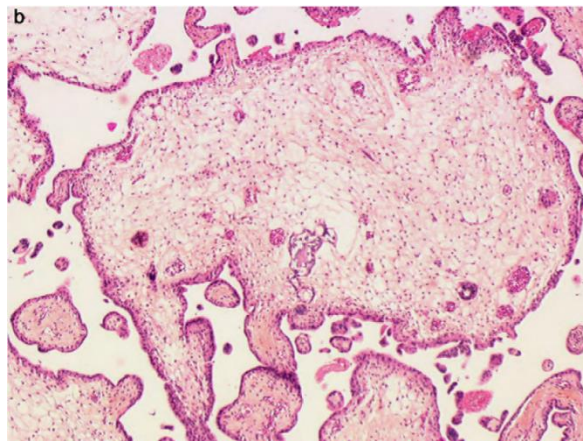


Figure 22 : Pseudo-kystes d'inclusion trophoblastique

Source : Patrier S, Annales de pathologie. août 2010 (23)

L'hyperplasie trophoblastique est modérée dans les MHP, elle est focale et crée de petits amas disposés aléatoirement sur la surface villositaire ou en agrégats périvillositaires formant des dysplasies bulleuses (23). Les petites villosités fibreuses ont quant à elles un aspect normal (17).

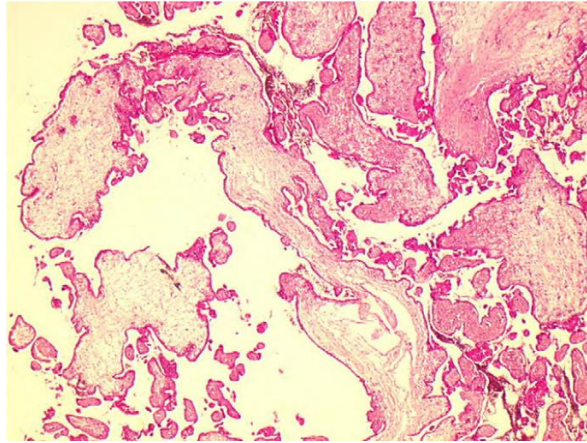


Figure 23 : Coexistence de deux populations villositaires, l'une avec des villosités de taille normale, l'autre avec des villosités volumineuses et hydropiques

Source : Patrier S, Annales de pathologie. août 2010 (23)

Des signes témoignant du développement d'un embryon sont présents. Des hématies fœtales nucléées, parfois en cours de lyse, peuvent être retrouvées dans les vaisseaux villositaires (17). Les premiers érythrocytes produits par les embryons sont nucléés, ils perdent leur noyau à partir de la 5^{ème} semaine de développement embryonnaire (3). Des fragments de tissus embryonnaires ou fœtaux peuvent aussi être retrouvés ainsi que ceux de membranes amniotiques ou le cordon ombilical (23).

Des vaisseaux sanguins sont présents dans le stroma villositaire des MHP mais ils sont moins nombreux que dans les grossesses normales. Plusieurs caractéristiques de la vasculogenèse des MHP sont proches de celles des MHC. Tout d'abord, la surface de stroma villositaire est significativement plus grande dans les môles hydatiformes que dans les grossesses physiologiques (18). Ensuite, il y a dans les deux cas une diminution du nombre de vaisseaux sanguins possédant une lumière en leur centre par rapport à une grossesse normale. Cependant, la zone vasculaire fonctionnelle des MHP est plus importante que celle des MHC, elle a une surface physiologique. Les surfaces de la zone stromale villositaire et de la zone vasculaire fonctionnelle doivent être mises en relation. L'aire stromale occupée par la zone vasculaire fonctionnelle dans les MHP est réduite par rapport à une grossesse normale. Cette différence n'est pas significative mais montre tout de même un défaut de maturation des cordons vasculaires en vaisseaux sanguins au cours d'une MHP. Ce défaut est plus prononcé pour les MHP sans embryon que pour celles qui en possèdent un (35). Les capillaires villositaires ont parfois un aspect typique anguleux et anastomotique « en puzzle » ou en « labyrinthe » (17).

Les modifications histologiques se font plus discrètes lorsque les MHP sont découvertes précocement (23). Au cours du premier trimestre de grossesse, les caractéristiques des MHP peuvent ne pas être observables. Le tissu villositaire est peu abondant et les populations de villosités sont difficiles à distinguer l'une de l'autre. Certaines villosités sont irrégulières ou anguleuses avec des pseudo-kystes d'inclusion trophoblastique. Les grosses villosités hydropiques sont occasionnelles voire absentes. Peu de citernes se forment dans le stroma villositaire. La prolifération du syncytiotrophoblaste est absente ou focale et non polaire. La preuve directe ou indirecte d'un embryon est déjà présente (22).

II.1.5.1.1.3. Limites du diagnostic histologique

Le diagnostic histologique des môles hydatiformes, bien qu'étant l'examen de référence, présente des limites. En effet, il existe une grande variabilité inter et intra-observateur, en particulier lorsque l'histologie est la seule méthode utilisée, même parmi les pathologistes expérimentés (17,22,31,32). Les critères histologiques sont difficilement reproductibles et subjectifs, les résultats dépendent également de l'expérience du pathologiste (31). Il existe aussi une variabilité dans la façon dont les pathologistes appliquent les critères de diagnostic (32). De plus, la rareté des MTG rend les difficultés d'interprétation fréquentes (22). Cela appuie la nécessité de pouvoir faire appel à un pathologiste référent entraîné et de disposer de techniques complémentaires, afin d'aboutir à un diagnostic précis dont dépendra le pronostic et la surveillance (17).

Aujourd'hui, avec l'utilisation généralisée de l'échographie de routine au premier trimestre, les môles sont évacuées à un âge gestationnel précoce où les critères morphologiques typiques qui les caractérisent ne sont pas bien développés (22,26,31,32). Cela rend le diagnostic histologique d'autant plus complexe. Les caractéristiques histologiques données pour les MHC sont généralement utilisés pour des MHC qui sont bien développées c'est-à-dire au deuxième trimestre de la grossesse (22,31).

Pour des âges gestationnels jeunes, les critères morphologiques se chevauchent et un fort taux de discordance est alors observé dans les résultats donnés par des pathologistes expérimentés (19,31). En plus de se chevaucher entre eux, les signes histologiques des môles hydatiformes se superposent aussi avec ceux d'un avortement hydropique qui résulte d'une grossesse non molaire (17,19). L'avortement hydropique présente des villosités œdémateuses et peut être confondu avec une MHC précoce. Un problème de diagnostic différentiel peut ainsi survenir avec des grossesses non molaires mais qui présentent une morphologie villositaire anormale ou hyperplasique (19,26,32). Les grossesses ectopiques tubaires très précoces peuvent également présenter des caractéristiques proches de celles d'une MHC, avec notamment une prolifération trophoblastique importante et circonférentielle dans certaines villosités. Cependant, dans d'autres villosités, la prolifération trophoblastique est polaire et les cytotrophoblastes ne présentent pas d'atypies caractéristiques des MHC (22). De plus, une triploïdie digynique peut imiter la MHP mais le trophoblaste n'est pas hyperplasique et est même généralement peu abondant. D'autres anomalies génétiques non molaires comme une trisomie ou une monospermie peuvent avoir une morphologie qui ressemble à celle d'une MHP (22,32). Dans la moitié des cas, l'examen histologique seul ne permet pas de faire le diagnostic d'une MHP (19). Ce dernier est peu reproductible en histologie seule, et les diagnostics différentiels sont nombreux (17).

En cas de signes échographiques d'une grossesse anormale, une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être menée sans que l'examen histologique ne puisse révéler les critères d'une grossesse molaire car celle-ci est trop précoce (19).

Il est important de noter que le diagnostic histologique ne peut en aucun cas prédire si les patientes développeront des tumeurs trophoblastiques gestationnelles ou non. Mais il est important de ne pas passer à côté du diagnostic d'une MHC car dans 15 à 20% des cas elles entraînent la survenue d'une tumeur trophoblastique (26).

Ainsi des analyses supplémentaires doivent être effectuées dans le but de préciser le diagnostic (22). La génétique unique des môles hydatiformes complètes (purement androgénétiques), des môles hydatiformes partielles (triploïdes diandriques) et des spécimens

non molaires (biparentaux, avec un équilibre allélique) permet à certaines techniques auxiliaires, dont l'analyse immunohistochimique de l'expression de P57 et le génotypage, d'affiner les diagnostics des môles hydatiformes (32).

II.1.5.1.2. Immunohistochimie P57

Des analyses immunohistochimiques supplémentaires sont souvent utilisées pour distinguer les MHC des MHP. C'est une méthode qui n'est pas compliquée et largement disponible en pratique clinique. L'antigène ciblé par cette méthode est ici la protéine P57. Elle permet de confirmer le diagnostic de MHC (26,31).

Physiologiquement cette protéine a une expression nucléaire dans les cellules du stroma villositaire et les cytotrophoblastes (17,26). Selon l'anticorps utilisé lors de l'analyse, la coloration nucléaire est nulle ou relativement faible dans le syncytiotrophoblaste villositaire. Une réactivité positive est présente dans les noyaux des cellules de la caduque et du trophoblaste extravilleux, leur coloration sert de contrôle interne positif (22,23).

Les résultats de l'immunohistochimie P57 sont interprétés comme suit :

- Si moins de 10% des cellules sont positives, l'expression de P57 est considérée comme négative.
- Si plus de 50% des cellules sont positives, l'expression de P57 est considérée comme positive.
- Si 10 à 50% des cellules sont positives, l'expression de P57 est considérée comme ambiguë (17,22).

La protéine P57 est codée par le gène CDKN1C, situé sur le chromosome 11 (11p15.5). C'est un gène qui est soumis à empreinte paternelle et dont l'expression est maternelle. Comme la MHC est dépourvue de matériel génétique maternel, le gène CDKN1C n'est pas exprimé. La protéine P57 est donc absente (17,19,22,26,31,32). L'étude immunohistochimique P57 est un outil fiable et sensible pour confirmer le diagnostic de MHC (17).

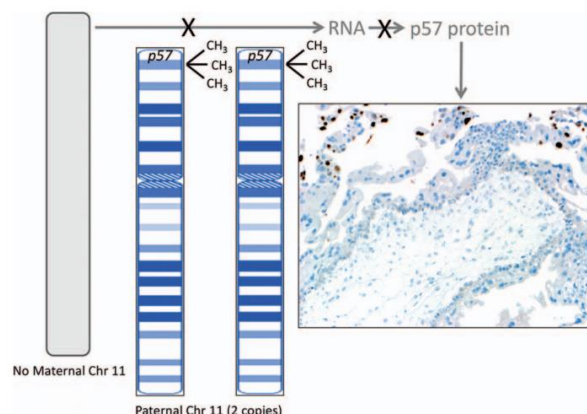


Figure 24 : Mécanisme d'expression de P57 dans une MHC androgénétique

Il y a une perte d'expression de P57 car la copie maternelle est absente (la copie paternelle méthylée ne s'exprime pas)

Source : Brigitte M, Archives of Pathology & Laboratory Medicine, décembre 2018 (32)

Il est aussi possible de confirmer le diagnostic de MHC récurrente en utilisant l'immunohistochimie et en l'associant à des analyses moléculaires. Ce type de MHC présente un profil d'expression anormal de P57 qui est probablement dû à une empreinte parentale anormale (26).

Dans la MHP, la protéine P57 est exprimée car il y a bien un allèle maternel présent et actif. En effet, tous les génomes sont exprimés même si cette expression est déséquilibrée compte tenu du jeu haploïde de chromosomes paternels surnuméraires (19,31).

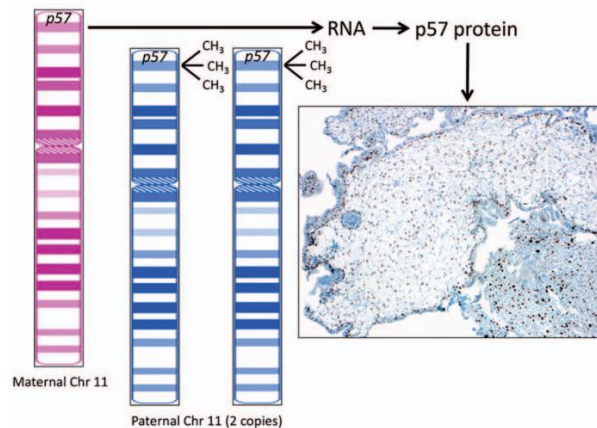


Figure 25 : Mécanisme d'expression de P57 dans une MHP

L'expression de P57 est normale à partir de la copie maternelle. Les noyaux des cytotrophoblastes et des cellules stromales villositaires sont positifs.

Source : Brigitte M, Archives of Pathology & Laboratory Medicine, décembre 2018 (32)

L'immunohistochimie est une méthode très simple, rapide et hautement reproductible (26,31,32). Ses résultats présentent une bonne concordance avec les résultats histologiques. Elle permet de faire le diagnostic différentiel entre les MHC et les MHP, et entre les MHC et les grossesses non molaires (17,22,23,26,31).

Cependant, la protéine P57 est exprimée dans les avortements hydriques et ne permet donc pas réaliser le diagnostic différentiel avec les MHP qui l'expriment aussi (17,19,23,31). Cette méthode ne permet pas non plus de faire la différence avec une gestation triploïde digynique ou encore avec une trisomie car l'allèle maternel de CDKN1C est exprimé dans l'ensemble de ces cas. Par conséquent, d'autres méthodes, telles que le génotypage, sont nécessaires pour distinguer définitivement les MHP de grossesses non molaires (19,32).

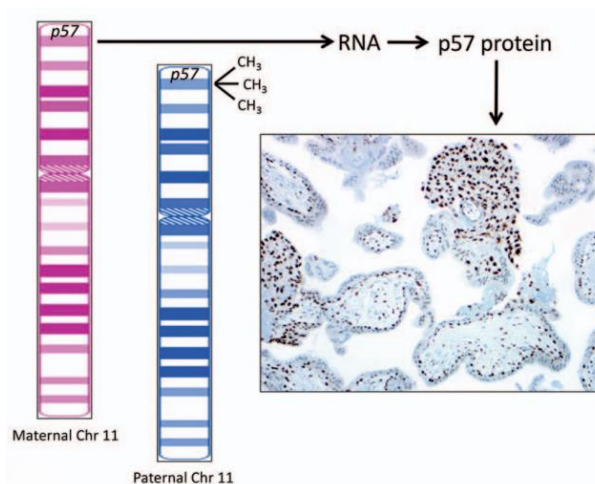


Figure 26 : Mécanisme d'expression de P57 dans une conception biparentale non molaire

L'expression de P57 est normale à partir de la copie maternelle. Les noyaux des cytotrophoblastes et des cellules stromales villositaires sont positifs.

Source : Brigitte M, Archives of Pathology & Laboratory Medicine, décembre 2018 (32)

II.1.5.1.3. Génotypage de l'ADN

Le génotypage de l'ADN par PCR (Polymerase chain reaction) permet de caractériser l'origine parentale du génome et d'en déduire la ploïdie. Il est intéressant pour le diagnostic différentiel des deux types de grossesses molaires entre elles mais aussi avec les grossesses non molaires (22). Pour cela, il est nécessaire d'étudier au moins 9 microsatellites réputés polymorphes. Cette technique est plus informative que l'étude de la ploïdie seule (17). Les résultats du génotypage sont présentés sous formes de pics de fluorescence qui correspondent aux allèles de chaque locus étudié. Les mêmes loci sont étudiés à la fois dans l'ADN villositaire et dans celui de la caduque (22). Ensuite, ces deux profils obtenus sont comparés en utilisant le rapport allélique. Le rapport allélique correspond à la proportion relative de chaque allèle par rapport à l'autre. Lorsque les allèles sont présents en quantités équivalentes, le rapport allélique est équilibré (32). Avec cette méthode, il est alors possible d'identifier les allèles qui pourraient être hérités de la patiente et ceux qui ne le sont pas et qui sont donc d'origine paternelle (22,32).

Lors du génotypage, les MHC sont diagnostiquées car elles sont purement androgénétiques au niveau de loci informatifs. Dans le cas d'une MHC formée suite à une fécondation monospermique, un seul allèle paternel est retrouvé à chaque locus informatif. Dans les autres cas de MHC, deux allèles différents d'origine paternelle sont retrouvés (22,32).

Dans le cas des MHP, ce sont soit 3 allèles uniques qui peuvent être retrouvés, dont 2 sont non maternels et avec des rapports alléliques égaux, soit il y a la présence d'un allèle paternel en double et d'un allèle maternel. Dans ces deux cas, un seul allèle doit être compatible avec le fait d'être hérité de la patiente (22,32).

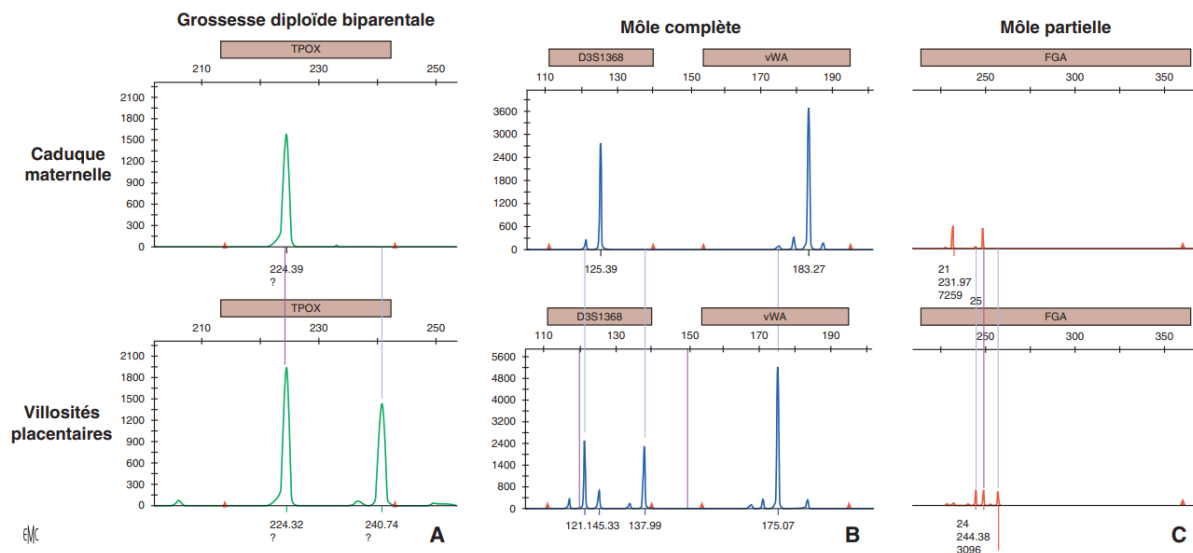


Figure 27 : Génotypage moléculaire sur produit de curetage. Électrophorèse capillaire des produits d'amplification de microsatellites de l'ADN maternel (caduque maternelle) et du produit de conception (villosités placentaires).

- A.** Grossesse diploïde biparentale. L'allèle paternel n'est pas présent sur le profil maternel (trait bleu).
- B.** Môle hydatiforme complète diploïde diandrique dispermique. Pour le locus D3S1358 : deux allèles, d'intensité de fluorescence égale, d'origine paternelle en faveur d'une diploïdie diandrique (traits bleu).
Pour le locus vWa : un seul allèle, d'origine paternelle.
- C.** Môle hydatiforme partielle triploïde dispermique. Pour l'allèle FGA : 3 allèles d'intensité de fluorescence égale (triploïdie) dont deux sont d'origine paternelle (traits bleu).

Source : Bolze PA, Obstétrique, avril 2024 (36)

En ce qui concerne les produits de conception non molaires, le rapport allélique est généralement équilibré, avec des allèles biparentaux présents aux loci informatifs. Cependant, en cas de trisomie, le rapport allélique peut être altéré au niveau de quelques loci informatifs sur les chromosomes responsables. Le nombre de loci présentant un rapport allélique déséquilibré dépend de la quantité d'entre eux qui se situent sur le chromosome responsable de la trisomie. Donc, tout ceux se trouvant sur l'ensemble des autres chromosomes ont un rapport allélique équilibré. Dans le cas des triploïdies digyniques, qui sont elles aussi non molaires, les rapports alléliques au niveau des loci informatifs sont semblables à ceux observés dans les MHP. Cependant, aucun locus ne montrera la présence de deux allèles non maternels (32).

Le génotypage apporte donc une forte contribution dans le diagnostic différentiel des môles hydatiformes partielles. Il permet de les distinguer de l'ensemble des autres produits de conceptions non molaires présentant une morphologie villositaire anormale (32).

II.1.5.1.4. Approche algorithmique du diagnostic

L'approche algorithmique permet d'améliorer le diagnostic des môles hydatiformes. Il est recommandé par cette approche de combiner l'utilisation de l'immunohistochimie P57 et du génotypage, en plus de l'analyse histologique (32).

Le génotypage est la technique d'analyse moléculaire à privilégier. En effet, l'étude de la ploïdie par cytométrie de flux ou hybridation *in situ* ne permettent pas d'établir l'origine maternelle ou paternelle des chromosomes (32).

La première approche algorithmique utilise l'immunohistochimie P57 pour faire un premier triage des échantillons potentiellement molaires, suite à l'analyse histologique. Si l'histologie suggère une MHC et que l'immunohistochimie rend un résultat négatif pour P57 (avec un contrôle interne positif satisfaisant) alors le diagnostic de MHC peut être établi en toute confiance. Cela permet de ne pas forcément réaliser de génotypage qui est une méthode coûteuse. Cependant, si l'histologie suggère une MHC et que l'histoire clinique laisse supposer une MHC récurrente, le génotypage est important pour établir le diagnostic de MHC biparentale (32).

Dans le cas où l'immunohistochimie P57 est positive, la MHC est exclue. Le génotypage est alors nécessaire pour différencier une MHP de toute autre conception non molaire. Si le génotypage révèle une conception triploïde diandrique, le diagnostic de MHP est posé. Au contraire, s'il conclut à une conception biparentale avec un équilibre allélique ou à une triploïdie digynique, le diagnostic d'une grossesse non molaire est établi (32).

L'autre approche algorithmique consiste en un génotypage universel associé à l'histologie. Ici, l'immunohistochimie P57 n'est utilisée qu'en cas de discordance entre la morphologie et le génotypage, en particulier dans les rares cas de MHC récurrentes (32).

Ces approches sont recommandées dès lors qu'une môle hydatiforme est suspectée, soit à cause de résultats échographiques anormaux, d'un taux de β -hCG anormalement élevé, d'un diagnostic clinique ne pouvant exclure une grossesse molaire, ou dans le cas d'une anomalie morphologique des villosités chorales (32).

L'approche qui passe par l'immunohistochimie P57 est un compromis entre l'usage de l'histologie seule et le génotypage qui est coûteux. L'utilisation combinée de ces trois méthodes est idéale pour une classification et un diagnostic précis des môles hydatiformes et des grossesses non molaires. Il conviendra de toujours être vigilant dans l'utilisation de ces algorithmes en n'oubliant pas la possibilité de MHC récurrente (32).

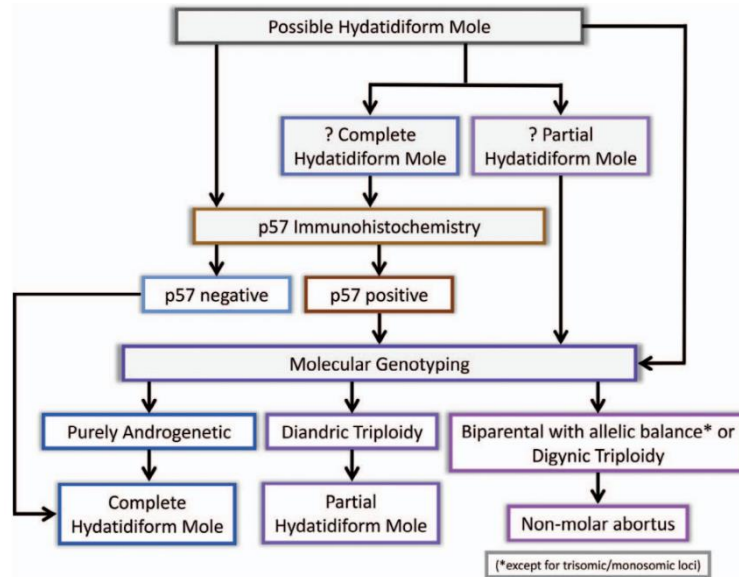


Figure 28 : Approche algorithmique du diagnostic des môles hydatiformes

Source : Brigitte M, Archives of Pathology & Laboratory Medicine, décembre 2018 (32)

II.2. Complications

II.2.1. Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est une complication rare des grossesses molaires mais elle peut être potentiellement mortelle (37). Ses conséquences sont variables en fonction des patientes, pouvant aller jusqu'à engendrer des tableaux de thyrotoxicose grave, conduisant à une défaillance d'organes (36,37). Peu d'études ont déterminé l'incidence de l'hyperthyroïdie dans les maladies trophoblastiques gestationnelles et les taux d'incidences varient considérablement, si ce sont les critères biologiques ou les critères cliniques qui sont utilisés pour faire le diagnostic (38). Il est estimé que 25 à 65% des patientes développeront une hyperthyroïdie biologique mais que seulement 5 à 10% d'entre elles sont symptomatiques. Qu'elle soit clinique ou uniquement biochimique, l'hyperthyroïdie est plus fréquente en cas de MHC que de MHP (36,37).

L'hypersécrétion d'hCG par le trophoblaste molaire est responsable de cette hyperthyroïdie. En effet, la sous-unité α de l'hCG présente une forte homologie structurale avec la sous-unité α de la TSH (hormone thyroïdienne) (37). L'hCG possède ainsi une action « TSH-like » (36). La similitude entre ces deux hormones explique la stimulation continue des récepteurs à la TSH se trouvant au niveau de la membrane thyroïdienne. Les effets induits par l'hCG sont donc ceux de la TSH (37,39). De plus, l'hCG sécrétée par le trophoblaste molaire présente une affinité plus élevée pour le récepteur à la TSH que l'isoforme produite lors des grossesses normales. Par ailleurs, les niveaux plasmatiques d'hCG sont très élevés au cours des môles hydatiformes ce qui accentue son action thyroïdienne. L'ablation de la môle hydatiforme entraîne une résolution rapide de l'hyperthyroïdie et confirme ainsi que le trophoblaste est la principale source de l'hormone responsable de la stimulation thyroïdienne (37).

Les patientes atteintes d'une hyperthyroïdie consécutive à une môle présentent, en général, une masse trophoblastique très importante, comme en témoignent la hauteur utérine et les niveaux d'hCG plus élevés chez elles que chez les patientes n'ayant pas cette complication (38). La hauteur utérine correspond à la distance mesurée entre la symphyse pubienne et le fond utérin gravide (40).

Les symptômes fréquemment rapportés de l'hyperthyroïdie sont les palpitations, la fatigue, l'hypertension, les tremblements des extrémités, la perte de poids, l'intolérance à la chaleur, les diarrhées et l'anxiété (36,38). Au cours de môles hydatiformes, ces manifestations sont variables mais souvent modérées et correspondent la plupart du temps à une tachycardie (41). Ces symptômes ne sont donc pas spécifiques de la grossesse molaire. Ils sont semblables à ceux des hyperthyroïdies d'étiologies différentes. Au niveau biologique, en plus des niveaux élevés d'hCG, les patientes atteintes d'hyperthyroïdie clinique présentent une TSH effondrée et des niveaux de T4 libre plus élevés que les patientes avec un tableau subclinique (36).

Le diagnostic précoce peut être compliqué au vu de la rareté de cette complication ou si les symptômes métaboliques sont attribués à la môle. De plus, les manifestations cardiovasculaires résultant de l'hyperthyroïdie peuvent être imputées à tort à une hypovolémie qui résulterait des importantes pertes liquidiennes telles que les hémorragies et l'hyperémèse classiquement induites par la grossesse molaire (37).

Après le traitement de la môle, ces patientes passent par une phase d'hypothyroïdie transitoire, qui dure en général 2 à 3 semaines. Cela est très probablement dû à la mise au repos de la sécrétion de TSH par l'anté-hypophyse en réponse à l'hyperstimulation prolongée de la thyroïde par l'hCG (38).

II.2.2. Prééclampsie

La prééclampsie est une pathologie de la grossesse qui se manifeste par une hypertension artérielle gravidique et une protéinurie supérieure à 300 mg / 24 h (5,42). C'est une complication qui survient après 20 semaines d'aménorrhée (5). Cependant en cas de môle hydatiforme, elle se déclare avant 20 semaines de gestation (25). Cette pathologie survient uniquement au cours d'une grossesse mais comme le montre son existence dans les môles, elle peut se développer même en l'absence d'embryon (42). Elle disparaît après ablation du placenta (5,42).

La prééclampsie est une pathologie de l'endothélium maternel mais dont l'origine provient d'un dysfonctionnement placentaire (42). Sa physiopathologie n'est pas complètement comprise, néanmoins le dysfonctionnement placentaire provient d'un défaut de remodelage des artères utérines. Ces dernières sont alors de plus petit diamètre et conservent leur potentiel vasoconstricteur. Cela entraîne une hypoperfusion dans les chambres intervillieuses et conduit à une hypoxie placentaire, accompagnée d'un stress oxydant. Le défaut de remodelage des artères spiralées est souvent attribué à un défaut d'invasion trophoblastique. L'hypoxie et le stress oxydant conduisent à la libération de radicaux libres, de lipides oxydés et de cytokines. Ces dernières inhibent les facteurs myorelaxants et sont capables d'activer le système rénine angiotensine, conduisant à la production d'angiotensine II qui induit alors une hypertension et une augmentation des résistances vasculaires périphériques. De plus, le stress oxydant est responsable d'une augmentation de l'apoptose au niveau du syncytiotrophoblaste et ainsi de la libération de débris apoptotiques dans la circulation maternelle. Cela conduit à une réaction

inflammatoire systémique. L'ensemble de ces facteurs induit un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire (5,42).

Les connaissances actuelles au sujet de la prééclampsie ne permettent pas de déterminer si l'hypoxie est la cause ou la conséquence du défaut d'invasion trophoblastique et du remodelage artériel (5,42). En effet, l'hypoxie pourrait être la cause du défaut de remodelage vasculaire car en condition hypoxique, les trophoblastes extravilloux continuent à proliférer et se différencient peu. Le facteur de transcription HIF-1 α est induit par l'hypoxie et surexprimé dans le placenta prééclamptique. Il entraîne la transcription de TGF- β 3 (Transforming growth factor) qui inhibe l'invasion trophoblastique (42).

Au niveau rénal, les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires subissent un changement de morphologie. Elles accumulent des lipides et peuvent obturer la lumière des capillaires glomérulaires. Ce sont ces lésions qui sont responsables de la protéinurie (42).

II.2.3. Transformation tumorale et expansion à distance

La môle hydatiforme, qui est une tumeur bénigne prenant naissance dans le blastocyste, comme nous l'avons vu précédemment (19). Elle peut devenir maligne et invasive et ainsi évoluer vers un véritable cancer (19,24). Le risque de progression vers ces tumeurs dépend du type de môle hydatiforme. En effet, le risque est plus élevé pour les patientes atteintes de MHC que pour celles ayant développé une MHP (19,20). Ce sont 15 à 20% des patientes qui ont présenté une MHC qui développeront une tumeur trophoblastique gestationnelle contre 0,5 à 1% dans le cas d'une MHP (19,24,27,34). De plus, les métastases en cas de maladie trophoblastique post-molaire suite à une MHP sont beaucoup plus rares (27).

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) correspondent à un envahissement du myomètre et/ou des vaisseaux utérins par les tissus trophoblastiques. On parle aussi de maladie trophoblastique persistante. Si, lors de l'invasion, le trophoblaste anormal reste organisé sous formes de villosités, cela correspond à la môle invasive, mais si les villosités sont absentes c'est un choriocarcinome gestationnel. Ces pathologies sont invasives et agressives et le choriocarcinome en est la forme la plus dangereuse. Elles peuvent être fatales si le suivi médical n'est pas correctement assuré (20).

Les TTG prennent naissance à partir de la persistance de tissu trophoblastique résiduel dans l'utérus, que ce soit après un avortement spontané ou une intervention chirurgicale sur une môle hydatiforme. Ces tumeurs sécrètent de grandes quantités d'hCG (3). Il n'existe pas d'éléments cliniques ou biologiques qui permettent de prédire, au moment d'une môle, l'évolution péjorative vers une TTG si ce n'est une évolution anormale de l'hCG après 12 semaines de traitement (24). Le diagnostic de maladie trophoblastique post-molaire repose donc sur la surveillance des taux d'hCG (43).

Il n'y a pas si longtemps, le taux de mortalité des patientes atteintes d'une môle invasive était de 60% et celui des patientes atteintes d'un choriocarcinome d'environ 100%. Aujourd'hui, la chirurgie éventuellement, accompagnée d'une chimiothérapie a augmenté le taux de guérison des maladies non métastatiques à faible risque à une valeur approchant 100%. Les taux de guérison des maladies métastatiques à haut risque varient de 80 à 90% (3).

Les signes communs à ces pathologies sont un utérus volumineux et des saignements irréguliers après le traitement d'une grossesse molaire (27).

Ce sont des pathologies qui peuvent aussi se développer consécutivement à une grossesse normale ou une fausse couche spontanée même si le risque est moindre (34).

Un des processus qui pourrait expliquer les mécanismes associés à la progression tumorale est celui de l'angiogenèse et ce, par le biais de facteurs pro-angiogènes localement produits par le trophoblaste, qui seraient responsables du développement de la tumeur et de l'acquisition de son caractère métastatique. Une surexpression de VEGF est corrélée à l'agressivité et au mauvais pronostic au cours des tumeurs trophoblastiques. En effet, dans les systèmes tumoraux, les facteurs proangiogènes induisent la prolifération, la migration et la survie des cellules endothéliales. Ils augmentent aussi la perméabilité de l'endothélium vasculaire et modulent localement l'immunité ce qui crée un micro-environnement favorable à la croissance tumorale (24).

De plus, les profils de micro-ARN (miARN) diffèrent entre les môles hydatiformes complètes qui évoluent vers une rémission et celles qui progressent vers une TTG. Le séquençage NGS a permis de mettre en évidence une faible expression de miARN de la famille de miR181 dans les MHC qui évoluent vers une néoplasie gestationnelle post-molaire. Ces miARN ont pour fonction d'inhiber l'expression de Bcl-2 qui est une protéine anti-apoptotique. Ainsi, s'il y a moins de miARN alors il y a une plus forte expression de Bcl-2 ce qui diminue l'apoptose de ces cellules trophoblastiques et favorise alors la progression tumorale. Ces profils de miARN pourraient permettre d'améliorer la capacité de prédiction sur le risque de transformation tumorale des MHC et de faciliter leur traitement (19).

Une récente étude a montré que le facteur XBP1 pourrait être associé au développement de TTG post-molaire. Il est surexprimé dans les MHC qui évoluent vers des TTG et joue un rôle dans l'invasion et la migration des cellules de trophoblastiques (44).

II.2.3.1. La môle invasive

La môle invasive est une complication des grossesses molaires, parfois classée comme étant une forme bénigne (43) car elle conserve ses villosités placentaires mais c'est une tumeur trophoblastique gestationnelle (17,45). Environ 10 à 17% des môles hydatiformes évolueront en môles invasives (27,43). Ces dernières présentent un risque de métastases de 15%, qui sont principalement retrouvées au niveau des poumons et du vagin (27,45). La rapidité à laquelle une môle invasive peut se développer à partir d'une MHC n'est pas connue. Cependant, le risque est faible au cours du mois qui suit le traitement de la MHC et est maximal au cours des douze mois suivants. Dans la plupart des cas, la môle invasive survient dans les six premiers mois (43). Un suivi des taux sériques d'hCG permet le plus souvent de faire le diagnostic (25,27,43). Si un examen échographique est réalisé, il montre des zones hyperéchogènes (25).

La môle invasive résulte d'un envahissement du myomètre, les cellules trophoblastiques pénètrent agressivement et profondément la paroi utérine (25,45). Elle présente les mêmes caractéristiques anatomopathologiques que les MHC (45). Les villosités molaires sont retrouvées dans le myomètre ainsi que dans la lumière des vaisseaux utérins où elles entrent en contact direct de l'endothélium vasculaire (25,27,43,45). Comme pour les formes bénignes de MH dont elles dérivent, le trophoblaste est hyperplasique (25).

Le diagnostic différentiel est à réaliser avec le choriocarcinome gestationnel. Pour ce faire, les villosités placentaires sont recherchées en anatomopathologie. Elles sont présentes dans la môle invasive et absentes dans le choriocarcinome (17).

L'évolution de la môle invasive est favorable dans la majorité des cas après une évacuation du contenu utérin et un traitement par chimiothérapie (25).

II.2.3.1.1. Le choriocarcinome gestationnel

II.2.3.1.1.1. Epidémiologie

Dans la population générale, le risque de développer un choriocarcinome gestationnel est de 1/40 000 grossesses (3,25,27,45). Il survient dans 50% des cas après une MHC, dans 25% des cas il peut faire suite à une fausse couche et dans les derniers 25% après une grossesse normale (17,25,45). Le risque relatif de développer un choriocarcinome gestationnel suite à une MHC est 2 500 fois plus élevé que de le développer après une grossesse normale. Après une môle hydatiforme complète, 10 à 20% des patientes présenteront un choriocarcinome contre 0,5% des patientes atteintes de MHP. Le délai moyen d'apparition du choriocarcinome est de six mois, comme pour la môle invasive (45). Les facteurs de risque du choriocarcinome sont une MHC antérieure ainsi que tous les facteurs de risque de MHC (17,27).

II.2.3.1.1.2. Physiopathologie

Tout comme les môles hydatiformes, les choriocarcinomes gestationnels qui en sont une complication, proviennent des cellules trophoblastiques. C'est une forme agressive de tumeur trophoblastique gestationnelle. Les populations trophoblastiques qui le constituent subissent une hyperplasie et une anaplasie, c'est-à-dire une absence de différenciation des cellules (25,27). C'est une tumeur hautement maligne qui sécrète de grandes quantités d'hCG (5,25,27,45), les concentrations sériques retrouvées chez les patientes sont souvent supérieures à 100 000 UI/l (27).

Cette tumeur se présente sous la forme d'une structure biphasique avec une nécrose centrale et des zones hémorragiques (17,25,45). Les cellules au centre de la tumeur sont des cytotrophoblastes présentant de nombreuses anomalies cellulaires, elles sont entourées de syncytiotrophoblastes vacuolisés, qui bordent les zones de nécrose, et plus en dehors de cytotrophoblastes associés à des trophoblastes intermédiaires (5,25,45).

Les taux d'expression de VEGF sont importants dans le choriocarcinome. Ce facteur de croissance pourrait avoir un rôle dans la pathogenèse du choriocarcinome et des taux d'expressions élevés au cours d'une MHC pourraient être un des paramètres de prédiction de transformation maligne d'une môle vers une TTG (24).

Les cellules composant le choriocarcinome ne sont pas disposées en villosités placentaires. La tumeur pénètre dans l'endomètre et le myomètre (17,25,45), il en résulte un envahissement du muscle et mais aussi des vaisseaux utérins. Le choriocarcinome est souvent d'emblée métastatique et peut métastaser simultanément à diverses localisations. Ses fréquences de métastase en fonction des différents organes sont les suivantes : poumon (80%), vagin (30%), pelvis (20%), cerveau (20%), foie (10%) (45).

II.2.3.1.1.3. Présentation clinique

Le signe clinique le plus fréquemment observé en cas de choriocarcinome est l'hémorragie utérine. Elle peut apparaître quelques mois à 10 ans après l'événement gestationnel qui en est à l'origine (17,25,45). Tout saignement post-ménopausique doit être considéré comme suspect (25). D'autres symptômes dus à la localisation métastatique du choriocarcinome peuvent être présents tels que des troubles respiratoires en corrélation avec des métastases pulmonaires (45) (dyspnée, toux, douleur thoracique (27)) ou des troubles neurologiques en rapport avec une métastase cérébrale. De même, des syndromes hémorragiques dans les localisations métastatiques peuvent survenir. Ces signes peuvent être vus avant la tumeur utérine et la révéler. Une thyrotoxicose peut également survenir en raison de l'activité thyrotrope de l'hCG (45).

II.2.3.1.1.4. Diagnostic

Le diagnostic du choriocarcinome passe par le dosage sérique de l'hCG. Des bilans d'extensions sont nécessaires afin de visualiser la tumeur et ses métastases (25,45). Tout d'abord, il convient de réaliser une échographie endovaginale et un Doppler couleur ou une IRM pelvienne. Cela permet de déterminer la localisation utérine de la tumeur et le degré d'envahissement du myomètre. Il faut également réaliser un scanner thoracique pour détecter la présence de métastases pulmonaires qui sont les plus fréquentes. Le scanner est préféré à la radiographie car il a une plus grande sensibilité. En effet, 40% des métastases pulmonaires ne sont pas retrouvées par radiographie. Un scanner abdominal est nécessaire pour détecter la présence de métastases hépatiques qui sont plus rares mais de mauvais pronostic. Pour finir, une imagerie cérébrale par IRM permet de détecter les métastases cérébrales. C'est un examen qui est plus sensible que la ponction lombaire ou le scanner cérébral (45).

III. Prise en charge thérapeutique et suivi

III.1. Prise en charge des môles hydatiformes

Le traitement des môles hydatiformes repose sur leur évacuation chirurgicale et a pour objectif l'obtention d'une vacuité utérine (34,36,46). En effet, le but est d'éviter l'évolution naturelle de la môle vers les métrorragies, la thyrotoxicose ou encore la prééclampsie. De plus, l'évacuation chirurgicale permet de récupérer les tissus et ainsi de confirmer le diagnostic par anatomopathologie (36).

Avant l'intervention, il est important de déterminer le groupe rhésus de la patiente en vue d'une injection d'immunoglobulines anti-Rh(D) pour toutes les patientes Rh(D) négatives (27,34). Ce sont ces IgG qui sont retrouvées dans la spécialité Rhophylac[®], qui se présente sous forme d'une seringue préremplie de 300 µg d'immunoglobulines humaines anti-D / 2ml (47). Les anticorps contenus dans ce médicament dérivé du sang sont spécifiquement dirigés contre l'antigène Rh(D) des érythrocytes humains. La posologie est de 300 µg en une dose unique dans les 72 heures suivant l'intervention. L'administration peut être réalisée par voie intramusculaire ou intraveineuse. Les patientes doivent être surveillées pendant les 20 minutes qui suivent son administration. Les IgG anti-Rh(D) entraînent la destruction des globules fœtaux Rh(D) positifs et préviennent l'immunisation maternelle (47,48). Le Rhophylac[®] doit être administré en prévention d'une allo-immunisation possible au cours de l'intervention chirurgicale. En effet, même si les môles complètes ne comportent théoriquement aucune hématie fœtale, la distinction préopératoire avec ses diagnostics différentiels n'est pas toujours évidente. De plus, le diagnostic anatomopathologique est généralement rendu au-delà des 72 heures recommandées pour l'administration des IgG anti-Rh(D) (36).

L'évacuation d'une môle hydatiforme est à risque d'hémorragie peropératoire. Des tests de compatibilités croisées doivent donc être réalisés en amont pour permettre une transfusion dans les meilleures conditions si nécessaire (36). Le risque de saignements augmente avec la taille de l'utérus, au moins deux unités de sang doivent être immédiatement disponibles lorsque l'utérus est de taille équivalente à une taille gestationnelle de 16 semaines (27). Il faut aussi mesurer le taux d'hCG sérique de la patiente avant l'intervention en vue de son suivi post-opératoire, afin d'avoir la première valeur qui figurera sur la courbe de décroissance des hCG (36).

La méthode qu'il est préférable d'utiliser pour l'évacuation des môles hydatiformes est une aspiration endo-utérine sous contrôle échographique (27,34,36,46). Ensuite, un curetage utérin très doux et précis est réalisé en fin d'intervention (27,36). Cette méthode peut être utilisée quelle que soit la taille de l'utérus. Tout au long de l'intervention, la patiente est sous anesthésie générale. Le col utérin est dilaté mécaniquement afin de permettre le passage d'une canule d'aspiration dans le segment inférieur de l'utérus. Elle est tournée dans l'utérus afin d'aspirer l'ensemble de la môle hydatiforme (27). Le guidage échographique permet de veiller à retirer l'ensemble du tissu molaire et d'éviter les risques de perforation utérine (46). Au début de l'intervention, une perfusion d'ocytocine est mise en place dans le but d'améliorer la contractilité utérine (27).

La spécialité qui est utilisée dans ce cas est le Syntocinon[®] ou ses génériques. Son principe actif est l'ocytocine. C'est un dérivé ocytocique de synthèse qui possède les propriétés pharmacologiques de l'ocytocine post-hypophysaire naturelle. Il permet donc d'augmenter la

fréquence et l'intensité des contractions utérines. Il se présente sous forme de solution injectable en ampoules de 5 UI / 1 ml et est indiqué lors des chirurgies obstétricales en vue de l'obtention d'une bonne contractilité utérine. Son administration s'effectue par perfusion IV lente, dilué dans une solution de glucose pour perfusion. Cette dilution se fait à hauteur de 5 UI d'oxytocine pour 500 ml de solution isotonique de glucose ou de 10 UI pour 1 000 ml. Lors de son administration, l'oxytocine agit presque instantanément, dans la minute qui suit le début de la perfusion (49).

L'évacuation des môles hydatiformes par aspiration puis curetage permet de préserver la fertilité, ce qui s'oppose à l'hystérectomie (27,36,46). Cette dernière peut être envisagée pour les femmes ayant réalisé leur projet parental, en particulier au-delà de 40 ans. Passé cet âge, le risque de développer une néoplasie trophoblastique post-molaire est plus important (34,36). L'ablation de l'utérus permet d'éliminer le risque d'invasion myométriale locale. Les annexes utérines peuvent être laissées intactes. Néanmoins, cette chirurgie ne dispensera pas du suivi continu des taux sériques d'hCG car elle n'élimine pas le risque de choriocarcinome (27,34).

Des méthodes d'évacuation des môles hydatiformes par induction médicamenteuse du travail par misoprostol (Gymiso[®]) ou sulprostone (Nalador[®]) existent mais ne sont pas recommandées. En effet, elles conduisent à une augmentation du risque hémorragique maternel ainsi que de celui de développement d'une néoplasie trophoblastique post-molaire. De plus, l'induction médicamenteuse présente un taux d'échec plus important que le traitement chirurgical (36,46). Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Il est indiqué dans le cadre d'interruption médicamenteuse de grossesse ou en préparation du col utérin avant l'interruption chirurgicale de grossesse. Cette molécule n'a pas d'AMM dans l'indication des môles hydatiformes (50). En ce qui concerne le Nalador[®], c'est un lyophilisat de 500 µg de sulprostone, pour usage parentéral. Il est administré par voie IV uniquement. Le sulprostone est quant à lui un dérivé synthétique de la prostaglandine E2 qui agit sur l'utérus gravide au niveau du col utérin et du myomètre. Il provoque alors des contractions qui sont responsables de l'expulsion du contenu utérin et une dilatation du col facilitant la dilatation mécanique (51). Il possède l'AMM dans l'expulsion du contenu utérin en cas de môle hydatiforme mais son utilisation n'est aujourd'hui pas recommandée (36).

Une échographie de contrôle de la vacuité utérine doit être réalisée dans un délai de 7 à 15 jours après l'intervention (34). Elle permet de diagnostiquer une rétention post-opératoire dans 25% des cas. Si la rétention est associée à une stagnation ou une élévation du taux d'hCG, une seconde aspiration est réalisée sous contrôle échographique (36).

Dans tous les cas, une troisième aspiration ne sera jamais justifiée. En effet, cela n'a jamais démontré de bénéfice. De plus, cela expose la patiente à un risque de complication hémorragique plus important, en particulier de perforation utérine (34,36).

III.2. Suivi biologique post-évacuation molaire

Suite à l'évacuation utérine, une surveillance biologique de la décroissance du taux d'hCG est essentielle pour éliminer toute évolution vers une tumeur trophoblastique gestationnelle. Le suivi s'appuie sur le dosage en série de l'hCG, jusqu'à la normalisation des taux. La surveillance est d'abord hebdomadaire, puis mensuelle, une fois la négativation obtenue. Cela permet un diagnostic précoce et non invasif du développement d'une éventuelle tumeur trophoblastique gestationnelle (16,17,25,34).

En France, nous avons un protocole de suivi précis qui a été modifié, et plus particulièrement raccourci en 2013. Le suivi débute toujours par une surveillance hebdomadaire des taux d'hCG. Ensuite, dans le cas d'une MHP, lorsque 3 dosages consécutifs se sont normalisés, la surveillance est arrêtée. Dans le cas d'une MHC, le protocole est plus long car les risques de transformations en tumeur trophoblastique gestationnelle sont plus importants. Les dosages hebdomadaires deviennent mensuels dès que les taux d'hCG se normalisent. Les dosages mensuels se poursuivent alors pour une durée de 6 mois, afin de vérifier la stabilité de leur négativation (52).

Il est conseillé aux patientes de réaliser l'ensemble des analyses de leur suivi biologique dans un même laboratoire, pour que les tests soient réalisés avec les mêmes kits de dosage. Cela permet de limiter les variations de dosage liées à des facteurs externes qui pourraient avoir un impact sur leur suivi (52).

Dans le mois qui suit une môle hydatiforme, le diagnostic de tumeur trophoblastique gestationnelle peut être posé sur la base de deux critères différents, qui se rapportent tous deux à une évolution anormale des taux d'hCG. Le premier critère correspond à une augmentation des hCG sur au moins 3 dosages consécutifs. Ces dosages sont réalisés à une semaine d'intervalle chacun, soit une augmentation des hCG sur au moins 2 semaines. Pour qu'elle soit comptabilisée, l'augmentation doit être d'au moins 10%. Le deuxième critère correspond à une stagnation des taux d'hCG sur au moins 4 dosages consécutifs, effectués à une semaine d'intervalle chacun. Cela représente une stagnation sur au moins 3 semaines. Une stagnation se définit comme une variation de moins de 10% du taux d'hCG (34,36).

En pratique, il a été remarqué qu'attendre trois ou quatre semaines avant de porter le diagnostic de tumeur trophoblastique gestationnelle ne constitue pas une perte de chances pour la patiente et permet de ne pas poser à tort le diagnostic de tumeur trophoblastique gestationnelle. En effet, lorsque les patientes présentent de faibles taux d'hCG, c'est-à-dire inférieurs à 10 000 UI / L, ils vont se négativer spontanément pour une grande partie d'entre elles. Les accidents de décroissance sont très fréquents et ce, en l'absence de toute transformation tumorale. Une stagnation isolée des niveaux d'hCG ne doit donc pas faire porter le diagnostic de néoplasie trophoblastique gestationnelle (34).

Un troisième critère était utilisé auparavant pour diagnostiquer les TTG, il correspondait à une persistance du taux d'hCG au bout de 6 mois, soit 24 semaines, après l'aspiration initiale. C'était une situation beaucoup plus rare que les deux autres. Il a été décidé, par consensus entre la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), de ne plus utiliser ce critère. De plus, il n'est pas nécessaire de prolonger la surveillance des taux d'hCG pour ce motif (34,36).

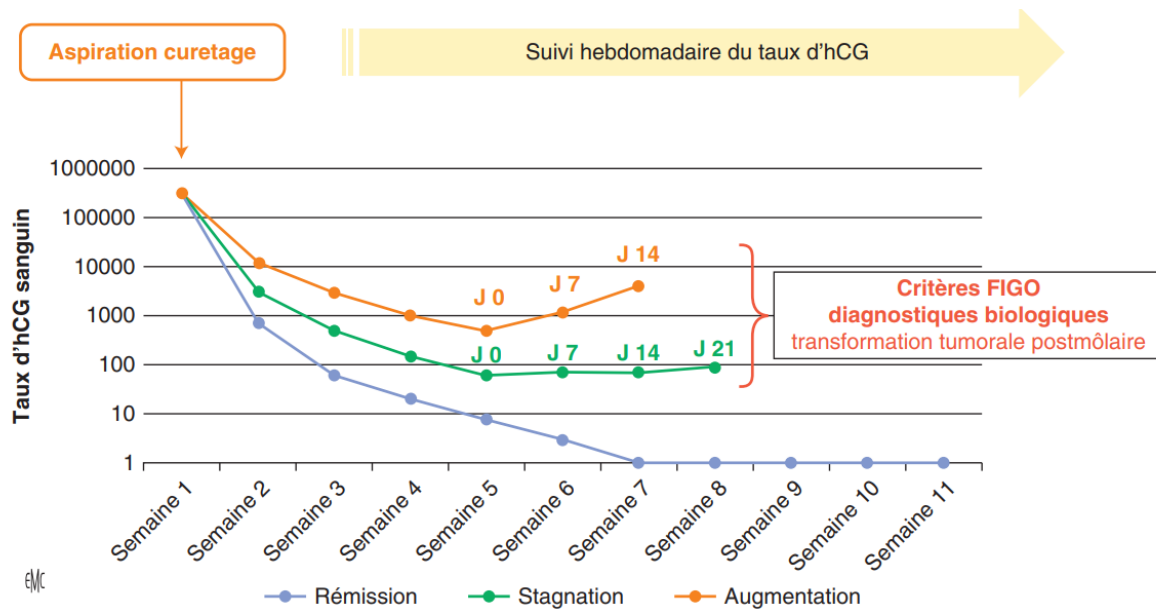


Figure 29 : Critères biologiques diagnostiques de l'évolution en tumeur trophoblastique gestationnelle post-molaire

Source : Bolze PA, Obstétrique, avril 2024 (36)

Le risque de transformation maligne d'une môle hydatiforme partielle est faible. Si elle a été diagnostiquée histologiquement, le risque devient négligeable après la normalisation des taux d'hCG. Cela appuie l'intérêt d'un suivi de courte durée et de l'arrêt de la surveillance dès que deux valeurs d'hCG sériques normales sont obtenues (46,52).

Si, au cours d'une surveillance, les niveaux d'hCG d'une patiente réascensionnent, il est inutile et contreproductif de rapprocher les dosages. En effet, le rythme hebdomadaire permet de lisser les fluctuations et de minimiser les erreurs d'interprétation (34).

Durant toute la période de surveillance, une grossesse est à éviter car elle modifierait les taux d'hCG de la patiente et risquerait donc de masquer une éventuelle tumeur trophoblastique gestationnelle et d'en retarder le diagnostic (34,36). Ainsi, une contraception œstroprogestative est recommandée pendant une durée de six mois après l'aspiration initiale de la môle. Cela permet de distinguer une élévation causée par une maladie trophoblastique persistante d'une grossesse ultérieure. L'utilisation d'une pilule œstroprogestative présente l'avantage de supprimer le pic endogène de LH pouvant interférer lors des dosages, particulièrement quand les taux d'hCG sériques sont faibles (27,46). Cette contraception n'accroît pas le risque de développement de tumeur trophoblastique post-molaire (27,36,46). Les dispositifs intra-utérins ne sont pas recommandés après l'évacuation d'une môle hydatiforme car ils augmentent le risque potentiel de perforation utérine (46).

Les femmes ayant été traitées avec succès pour une grossesse molaire, ont un risque de 1% d'en développer une seconde. Ce risque est plus important dans le cas d'une MHC que dans celui d'une MHP. Ces patientes peuvent reprendre leurs tentatives de conception après 6 mois sans récurrence. Une surveillance étroite des grossesses ultérieures est tout de même recommandée. La plupart des patientes pourront mener des grossesses à terme (46).

III.3. Détermination du score pronostic des choriocarcinomes gestationnels

Les TTG sont toutes classées selon un stade anatomique et un score pronostic. Cette classification a été établie par la fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO). Le bilan d'extension permet de réaliser la cotation. Le score FIGO détermine la prise en charge de la patiente. S'il est inférieur ou égal à 6, la TTG est à faible risque d'échec de traitement tandis que s'il est supérieur à 6, elle est à haut risque d'échec du traitement. Les tumeurs à faible risque se traiteront par une monochimiothérapie, le plus souvent à base de méthotrexate. Les tumeurs à haut risque feront l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) urgente entre un gynécologue et un oncologue experts du centre des maladies trophoblastiques et seront traitées par des protocoles de polychimiothérapie (17,45)

Tableau 3 : Classification FIGO des stades anatomiques

Source : Noal S, Gynécologie Obstétrique & Fertilité. mars 2010 (45)

I	Maladie limitée à l'utérus
II	TTG étendue en dehors de l'utérus, mais limitée aux structures génitales (annexes, vagin, ligament large)
III	TTG étendue aux poumons avec ou sans atteinte connue du tractus génital
IV	Tout autre site métastatique

Pour réaliser la stadification locorégionale, un examen gynécologique est nécessaire (52). Il est indispensable de rechercher des extensions vaginales de la tumeur et ce, particulièrement en cas de saignements vaginaux, c'est une localisation qui est très fréquente (45). L'examen clinique doit être accompagné d'un bilan d'imagerie comprenant une échographie Doppler pelvienne et une IRM pelvienne ainsi qu'une tomographie par ordinateur (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne et une IRM cérébrale. Si des métastases pulmonaires sont détectées par la TDM, il est recommandé de réaliser une radiographie thoracique (52). Un scanner thoracique peut être prescrit mais seules les lésions visibles à la radiographie sont prises en compte pour calculer le score pronostic. En pratique, une lésion d'un centimètre ou plus, localisée derrière le cœur et visible uniquement au scanner, sera prise en compte dans le calcul du score. En effet, cette lésion pourrait être difficile à détecter sur une radiographie (46). Les métastases pulmonaires constituent la localisation secondaire la plus fréquente des tumeurs trophoblastiques gestationnelles mais elles ont un faible impact sur le taux de guérison des patientes. A l'inverse, les métastases cérébrales ou hépatiques sont responsables d'hémorragies massives et de résistances aux traitements (45).

Tableau 4 : Classification FIGO des scores pronostiques

Source : Noal S, Gynécologie Obstétrique & Fertilité. mars 2010 (45)

	0	1	2	4
Âge	< 40	≥ 40	-	-
Grossesse précédente	Môle	Avortement	Grossesse à terme	-
Délai entre la fin de la grossesse et le début de la chimiothérapie	< 4 mois	4 ≤ 7	7 ≤ 13	≥ 13
hCG plasmatiques avant le début du traitement (UI/L)	< 10 ³	10 ³ ≤ 10 ⁴	10 ⁴ ≤ 10 ⁵	≥ 10 ⁵
Plus grande taille tumorale	-	3 ≤ 5 cm	≥ 5 cm	-
Site(s) métastatique(s)	Poumon (radio standard)	Rate Rein	Gastro-intestinal	Cerveau Foie
Nombre de métastases	0	1-4	5-8	> 8
Échec d'une chimiothérapie préalable	-	-	Mono-chimiothérapie	Poly-chimiothérapie

III.4. Prise en charge thérapeutique et suivi du choriocarcinome gestationnel

Le choriocarcinome est une pathologie avec un excellent pronostic de par son caractère fortement chimiosensible (45). Des chimioprophylaxies suite à l'évacuation d'une môle hydatiforme ont été proposées afin de diminuer l'intensité des traitements de chimiothérapie et d'augmenter les chances de guérison des patientes (27). Ce n'est cependant recommandé par aucune instance internationale. En effet, il n'existe aucun critère prédictif d'évolution vers une tumeur trophoblastique post-molaire à ce jour. Ainsi, aucun bénéfice, suite à l'administration d'une chimioprophylaxie, n'a été démontré (36).

Les patientes traitées d'emblée dans les centres de références présentent de meilleurs résultats et des taux de survie plus élevés que celles qui y sont adressées après un échec de traitement initial. Il est donc recommandé de réaliser un transfert précoce des patientes vers le centre de référence si cela est possible (45,46).

Avant l'initiation de toute chimiothérapie, il est primordial de déterminer les stades des tumeurs car ce sont eux qui conditionnent le choix de la thérapeutique qui sera utilisée. Les patientes développant une tumeur trophoblastique après normalisation de l'hCG et dont le score FIGO est compris entre 0 et 6, indiquant une tumeur à faible risque, seront traitées par monochimiothérapie en première intention (46). Près de 95% des formes malignes qui se développent au cours d'une maladie trophoblastique gestationnelle sont des tumeurs à faible risque (53). A l'inverse, un score FIGO supérieur à 6 indique que la tumeur est à plus haut risque de résistance à une chimiothérapie en monothérapie. La patiente devra alors être traitée par une chimiothérapie combinée (46).

III.4.1. Traitement par monochimiothérapie

Deux molécules sont principalement utilisées pour le traitement des choriocarcinomes par monochimiothérapie. Ce sont le méthotrexate et la dactinomycine parfois retrouvée sous le nom d'actinomycine-D dans la littérature (45).

Le traitement de première intention est le méthotrexate. En cas de contre-indication ou d'échec du méthotrexate, la dactinomycine peut être utilisée (34,52). En effet, 10 à 30% des patientes développeront une résistance à l'agent unique initial lors d'une monothérapie. Cependant, elles répondent majoritairement à un autre agent unique (25).

Le traitement le mieux toléré est le méthotrexate. Il est administré en alternance avec de l'acide folinique un jour sur deux. Ainsi, le méthotrexate est administré à J1, J3, J5 et J7 à un dosage de 1 mg / kg. L'acide folinique est, quant à lui, administré à J2, J4, J6 et J8. Ce protocole représente un cycle de traitement. Les cycles sont espacés de 14 jours et sont répétés jusqu'à négativation des taux d'hCG, suivie de 2 ou 3 cycles de consolidation ou jusqu'à ce qu'une résistance au méthotrexate soit détectée. Le méthotrexate et l'acide folinique peuvent être administrés par voie intra-musculaire ou per os (34,45,53).

Le méthotrexate est un agent cytotoxique faisant partie de la classe des antimétabolites, il inhibe la synthèse de l'ADN. C'est un analogue structural de l'acide folique. Il empêche la réduction de l'acide folique en acide tétrahydrofolique (acide folinique) par la dihydrofolate réductase. L'acide folinique est nécessaire à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, elles-mêmes essentielles à la synthèse de l'ADN. En inhibant la synthèse de l'ADN, le méthotrexate bloque ainsi la prolifération cellulaire. Son efficacité est dépendante de la phase

du cycle cellulaire, il est actif uniquement au cours de la phase S (phase de réplication de l'ADN). Ainsi, il agit préférentiellement sur les cellules à division rapide. Ces cellules comportent les cellules cancéreuses mais pas uniquement, c'est notamment ce qui est responsable de l'importante toxicité du méthotrexate. En effet, son action touche également les cellules de la moelle osseuse et les cellules cutanéomuqueuses. Les principaux effets indésirables du méthotrexate sont sa toxicité hématopoïétique, avec l'induction de thrombopénies et de leucopénies à forte dose, une toxicité hépatique se manifestant par une augmentation des transaminases et une toxicité cutanéomuqueuse avec l'apparition de mucites ou d'alopécie. Il présente aussi une toxicité rénale par précipitation et formation de cristaux pouvant provoquer une nécrose tubulaire conduisant à une insuffisance rénale irréversible. La prolifération des cellules malignes étant plus importante que celles des cellules saines, cela permet d'expliquer l'efficacité du méthotrexate. Cependant, il est indispensable d'administrer de l'acide folinique afin de protéger les cellules saines (54–56).

L'administration d'acide folinique à la suite de celle du méthotrexate porte couramment le nom de sauvetage folinique. Il doit être administré au plus tard 24 heures après la fin de la perfusion de méthotrexate. L'acide folinique correspond dans les spécialités médicamenteuses à du folinate de calcium, c'est la forme réduite de l'acide folique. Il a pour rôle la prévention et la correction des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate dans le traitement des tumeurs malignes. Il permet la reprise de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

Pendant le traitement, les niveaux d'hCG doivent être surveillés toutes les une à deux semaines afin de déterminer la réponse au traitement. La résistance au traitement de première ligne est définie par une élévation persistante des niveaux d'hCG sur 3 échantillons consécutifs ou une augmentation sur 2 échantillons consécutifs durant plus de deux semaines (46). Une résistance à la monothérapie aggrave le pronostic de la tumeur et ajoute 2 points sur le score FIGO (34).

Si le traitement par méthotrexate échoue chez une patiente, les alternatives thérapeutiques sont soit une monochimiothérapie par dactinomycine soit une chimiothérapie combinée. La polychimiothérapie EMA-CO a un taux de guérison proche de 100% mais présente un risque élevé de toxicité à long terme (45,46,53).

La dactinomycine est un antibiotique cytotoxique produit par *Streptomyces parvullus*. Il s'intercale dans la chaîne d'ADN et forme un complexe dactinomycine-ADN qui bloque la transcription de l'ADN en ARN par l'ARN-polymérase (57). La dactinomycine est utilisée sous forme de bolus IV à une posologie de 10 µg / kg. Un cycle compte deux administrations, l'une à J1 et l'autre à J5. Les cycles sont espacés de 14 jours jusqu'à négativation des taux d'hCG, suivi de 2 cycles de consolidation (58). Une surveillance par numérations plaquettaire et leucocytaire est importante au cours de ce traitement car il est susceptible d'entraîner une hypoplasie médullaire sévère. Si les taux sont bas, le médicament doit être interrompu pour permettre une régénération de la moelle osseuse, qui nécessite généralement trois semaines (59).

III.4.2. Traitement par polychimiothérapie

La chimiothérapie combinée est le traitement utilisé en première ligne en cas de tumeur trophoblastique gestationnelle à haut risque de résistance à la monochimiothérapie (34,45). Elle peut aussi être utilisée comme traitement de seconde intention lorsqu'une TTG de faible

risque présente une résistance à la chimiothérapie par agent unique (45). Le protocole utilisé en premier lors de son initiation est EMA-CO (46). Les principes actifs qui le composent sont l'étoposide, le méthotrexate, la dactinomycine (ou actinomycine-D) ainsi que le cyclophosphamide et la vincristine (Oncovin®) (25,45,46,58).

Un cycle de chimiothérapie EMA-CO s'administre sur deux semaines. L'association EMA s'administre la première semaine tandis que l'association CO s'administre la seconde (34,45,58). Ainsi à J1, le méthotrexate est administré en IV à la dose de 100 mg / m² puis en perfusion de 200 mg / m² sur 12 heures. Le même jour, la patiente reçoit un bolus de 0,5 mg de dactinomycine en IV et 100 mg / m² d'étoposide en perfusion de 30 min. A J2, la patiente reçoit les mêmes quantités de dactinomycine et d'étoposide que la veille. De plus, de l'acide folinique lui est administré à la dose 15 mg, deux fois par jour pendant deux jours. L'acide folinique doit être pris 24 heures après le début de l'administration du méthotrexate. La deuxième semaine, à J8 du cycle, la vincristine est administrée en bolus IV à une dose de 1 mg / m² avec un maximum de 2 mg. Le même jour, 600 mg / m² de cyclophosphamide sont administrés en perfusion de 30 min (34,45). Comme pour les monochimiothérapies, cette chimiothérapie combinée est administrée jusqu'à négativation des hCG et avec 3 cycles de consolidation ensuite (45,46,58).

Tableau 5 : Protocole EMA-CO

J1	Etoposide	100 mg/m ² en perfusion de 30 min
	Méthotrexate	100 mg/m ² puis perfusion de 200 mg/m ² en sur 12 h
	Dactinomycine	0,5 mg en bolus IV
J2	Etoposide	100 mg/m ² en perfusion de 30 min
	Dactinomycine	0,5 mg en bolus IV
	Acide folinique	15 mg, 2 fois par jour, débuté 24h après la perfusion de méthotrexate
J3	Acide folinique	15 mg, 2 fois par jour
J8	Cyclophosphamide	600 mg/m ² en perfusion de 30 min
	Vincristine	1 mg/m ² en bolus IV

L'étoposide est un dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine, c'est un inhibiteur de la topoisomérase II. Il empêche l'entrée en mitose des cellules tumorales. La topoisomérase II possède une action sur la structure de l'ADN. En effet, les topoisomérases sont des enzymes qui contrôlent la structure topologique de l'ADN par des mécanismes de coupure et ressoudure. Lorsque la topoisomérase induit une cassure physiologique entre les brins d'ADN, l'étoposide inhibe la ressoudure des brins d'ADN. Cela entraîne donc l'accumulation de cassures dans la molécule d'ADN qui conduit à la mort cellulaire. Ces effets se déroulent lors de la phase S tardive du cycle cellulaire et en début de phase G2. Les principaux effets indésirables à court terme de l'étoposide sont cutanéomuqueux avec de l'alopecie et des

mucites. De plus, l'étoposide présente une cardiotoxicité, entraînant une hypotension. Cet effet indésirable peut être prévenu avec une administration par perfusion lente de 30 à 60 minutes (48,55,56,60). L'étoposide présente aussi une toxicité à long terme avec un risque de cancer secondaire significativement augmenté, surtout pour les leucémies myéloïdes, les cancers coliques, les mélanomes et les cancers du sein (34).

Dans ce protocole, le méthotrexate, seconde molécule de l'association EMA-CO, est administré uniquement par voie intraveineuse contrairement au protocole de monochimiothérapie où il pouvait être utilisé per os (45).

Le cyclophosphamide est un agent alkylant de la famille des moutardes azotées. C'est un composé électrophile qui réagit avec les bases de l'ADN qui sont nucléophiles. Cette réaction entraîne un transfert de radicaux alkyles et la formation de liaisons covalentes avec les bases nucléotidiques. Cela entraîne la formation de ponts intrabrin et interbrins inhibant alors la réplication et la transcription de l'ADN, ce qui entraîne la mort des cellules cancéreuses. Cette action est dépendante du cycle cellulaire, elle respecte les cellules en phase G0. Le cyclophosphamide est une prodrogue. Il doit être métabolisé au niveau hépatique par le CYP2B6 (isoforme 2B6 du cytochrome P450), donnant le 4-hydroxyphosphamide. Ce dernier est ensuite converti en deux composés qui sont le phosphoramidite et l'acroléine. Le phosphoramidite est la moutarde azotée responsable de l'action thérapeutique. L'acroléine est, pour sa part, responsable d'une importante toxicité vésicale. En effet, elle est responsable de cystites hémorragiques amicrobiennes. Cela peut être en partie prévenu par une hyperhydratation IV ou orale avec une eau alcaline. Les autres effets indésirables majeurs du cyclophosphamide sont l'induction de nausées et vomissements, de mucites et une alopecie de forte intensité (48,55,56,61).

Le dernier principe actif de ce protocole est la vincristine. C'est un poison du fuseau qui fait partie des alcaloïdes de la Pervenche. Les poisons du fuseau sont des antimitotiques, ainsi leur action est dépendante de la phase M (phase de mitose) du cycle cellulaire. Le fuseau mitotique résulte de la polymérisation de dimères de tubulines qui forme les microtubules. Ils se forment en métaphase et se raccourcissent en anaphase par dépolymérisation. Les poisons du fuseau, comme la vincristine, inhibent la polymérisation des microtubules en se fixant sur leur sous-unité β . Cela bloque alors la cellule en métaphase lors de sa mitose. La vincristine, peut être responsable de neuropathies périphériques par son effet déstabilisateur des microtubules au niveau des neurones. Cela entraîne un défaut de transmission des neuromédiateurs à l'origine des paresthésies ou d'aréflexies. Cette toxicité est cumulative. Il est possible de prévenir cet effet indésirable par l'administration de vitamine B6. La vincristine provoque également une alopecie réversible à l'arrêt du traitement ainsi que des troubles digestifs (48,55,56,62).

L'ensemble de ces principes actifs agissent en synergie. En effet, ils permettent de contrôler la lyse tumorale au niveau de l'ensemble des cibles d'action des médicaments cytotoxiques c'est-à-dire au niveau de la synthèse des nucléotides et de l'ADN ainsi qu'au niveau de la division cellulaire.

En ce qui concerne les métastases cérébrales, elles sont traitées à l'aide de ce protocole, mais avec une administration du méthotrexate à forte dose (1 mg / kg), en association avec du méthotrexate intrathécal (12,5 mg à chaque cycle CO), c'est-à-dire dans le liquide cérébrospinal. De plus, une irradiation cérébrale complète par radiothérapie peut être réalisée à hauteur de 30 Gy en 10 fractions (34,45). Si cette radiothérapie est utilisée, le méthotrexate

ne doit pas être administré au même moment en raison du risque de leucoencéphalopathie multifocale. Cependant, il n'existe aucune preuve que la radiothérapie cérébrale complète améliore la survie à long terme. De plus, elle est connue pour augmenter les troubles de la mémoire et les risques de cancers secondaires à long terme (46,58).

En cas d'échec du traitement par le protocole EMA-CO, une autre chimiothérapie contenant du cisplatine devra être mise en place, généralement en suivant le protocole EP-EMA (34,45,63). Les critères de résistance sont identiques à ceux définis pour les monochimiothérapies. Cependant, ici, une résistance aggrave le pronostic de la tumeur par une augmentation de 4 points sur le score FIGO. Le protocole EP-EMA est donc le traitement de seconde ligne pour les tumeurs trophoblastiques à haut risque et permet d'obtenir 70% de rémission. Dans ce protocole, la vincristine est remplacée par du cisplatine. Le schéma d'administration débute à J1 par de l'étoposide à 200 mg / m² en perfusion de 30 minutes ainsi que du cisplatine à 100 mg / m² en perfusion de 12 heures. Ensuite, à J8 et J9 l'étoposide est de nouveau administré mais à une dose de 100 mg / m², toujours en perfusion de 30 minutes. Ces deux mêmes jours, 0,5 mg de dactinomycine sont administrés en bolus IV. A J8, le méthotrexate est administré en IV à la dose de 100 mg / m² puis en perfusion de 200 mg / m² sur 12 heures. Le sauvetage folinique commencera 12 heures après la fin de la perfusion de méthotrexate à 15 mg en IM, deux fois par jour et pendant deux jours. Cela représente un cycle de 14 jours (45).

Tableau 6 : Protocole EP-EMA

J1	Etoposide	200 mg/m ² en perfusion de 30 min
	Cisplatine	100 mg/m ² en perfusion de 12 h
J8	Etoposide	100 mg/m ² en perfusion de 30 min
	Méthotrexate	100 mg/m ² puis perfusion de 200 mg/m ² en sur 12 h
	Dactinomycine	0,5 mg en bolus IV
J9	Etoposide	100 mg/m ² en perfusion de 30 min
	Dactinomycine	0,5 mg en bolus IV
	Acide folinique	15 mg en IM, 2 fois par jour, débuté 24h après la perfusion de méthotrexate
J10	Acide folinique	15 mg en IM, 2 fois par jour

Le cisplatine est un agent alkylant, il forme des liaisons covalentes avec les bases de l'ADN. Il inhibe ainsi la réplication et la transcription de l'ADN. De plus, il forme des radicaux libres qui provoquent des cassures des brins d'ADN. Il présente cependant de nombreux effets indésirables dont une ototoxicité par son accumulation au niveau de la huitième paire de nerfs crâniens. Il entraîne alors une surdité progressive. L'audition doit être surveillée avant et pendant le traitement à l'aide d'audiogrammes. Le cisplatine présente aussi une néphrotoxicité en induisant une nécrose tubulaire. Une hyperhydratation orale ou IV de la patiente est alors

nécessaire afin de diluer le médicament et de faciliter son élimination. De plus, le cisplatine est fortement émétisant et présente une forte toxicité hématologique (48,55,56,64).

III.4.3. Suivi biologique de l'évolution des choriocarcinomes post-chimiothérapie

La surveillance se réalise sur le dosage hebdomadaire des hCG au cours de la chimiothérapie. Les dosages s'espacent ensuite, ils sont réalisés tous les 15 jours et ce pendant 8 semaines. Les intervalles entre les surveillances s'allongent ensuite de nouveau pour devenir mensuels, jusqu'à 12 mois en cas de tumeur de bon pronostic et 18 mois en cas de tumeur de mauvais pronostic. De plus, après la négativation des hCG, un examen gynécologique avec échographie pelvienne et endovaginale est réalisé après la négativation des hCG. Cet examen est renouvelé à 3, 6 et 12 mois plus tard. Un bilan d'imagerie est également réalisé au niveau de tous les sites pathologiques initiaux, deux semaines après la normalisation des hCG. Des images résiduelles peuvent être vues lors d'un examen par imagerie après négativation des taux d'hCG, au niveau pulmonaire entre autres. Ce ne sont pas des cellules tumorales actives qui sont alors observées mais plutôt un squelette vasculaire et conjonctif résiduel. Ces images s'estomperont spontanément au fil du temps. C'est la négativation des taux d'hCG qui signe la guérison de la patiente (34,45).

La contraception est obligatoire pour toutes les patientes jusqu'à la normalisation des taux d'hCG et pendant les 12 mois qui la succèdent. Elle est importante pour ne pas interférer avec le suivi biologique et ainsi ne pas confondre une nouvelle grossesse avec une récurrence de la maladie (45).

Lors des grossesses ultérieures, aucune surveillance particulière n'est recommandée hormis un dosage des hCG trois mois après chaque accouchement. Cependant si une grossesse survient au cours de la période de surveillance, cette dernière doit être suivie de manière attentive et rapprochée afin de s'assurer de ne pas passer à côté d'une récurrence (45).

III.4.4. Pistes d'évolution de la prise en charge thérapeutique des choriocarcinomes vers l'immunothérapie

Depuis quelques années l'immunothérapie est testée dans le traitement du choriocarcinome dans des cas isolés mais des études cliniques ont aussi été débutées. En France, la cohorte TROPHIMMUN a été créée pour déterminer l'intérêt de l'avélumab chez les patientes atteintes de tumeurs trophoblastiques gestationnelles. L'approche du traitement par l'immunothérapie présente un intérêt pour élargir l'arsenal thérapeutique face aux tumeurs trophoblastiques gestationnelles résistantes à la polychimiothérapie, mais aussi à cause des toxicités aiguës et à long terme de cette dernière (63). Ce sont environ 5% des patientes qui sont résistantes aux traitements par chimiothérapie (65).

L'immunothérapie est une nouvelle manière de prendre en charge les tumeurs. Son objectif n'est pas de cibler directement les cellules tumorales comme dans la chimiothérapie mais de stimuler les fonctions des cellules effectrices immunitaires et de perturber l'évasion tumorale de la surveillance immunitaire. Ainsi c'est le système immunitaire lui-même qui détruit la tumeur. Il existe plusieurs formes d'immunothérapie mais nous ne nous intéresserons ici uniquement aux inhibiteurs de points de contrôle et plus particulièrement à PD1 (Programmed

cell Death protein 1) et son ligand PD-L1 (65). Ce sont des traitements qui sont généralement bien tolérés (58).

PD1 et PD-L1 sont des protéines transmembranaires. Leur interaction peut inhiber l'activation des lymphocytes T et entraîner une immunosuppression dans le micro-environnement tumoral (65). PD-L1 est exprimé de manière constitutive par les cellules trophoblastiques, ce qui concourt à la tolérance fœto-maternelle (46,58). Il a aussi été montré par immunomarquage que les maladies trophoblastiques gestationnelles malignes et pré-malignes expriment fortement ce ligand, indépendamment du score FIGO ou de la chimiorésistance. PD-L1 pourrait donc jouer un rôle crucial dans la tolérance immunitaire de ces pathologies. Ainsi, le blocage de PD1/PD-L1 pourrait avoir le potentiel de renverser la tolérance des TTG. Cela fait de l'immunothérapie une cible prometteuse par l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

Deux molécules sont principalement étudiées dans cette indication, ce sont l'avélumab et le pembrolizumab (46,53). Ce sont les anticorps monoclonaux de type IgG. L'avélumab est dirigé contre PD-L1, il bloque l'interaction ligand-récepteur entre PD1 et PD-L1. Cela supprime les effets inhibiteurs que PD-L1 induisait sur les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques. Ces lymphocytes rétablissent alors leur réponse antitumorale. L'avélumab induit aussi une lyse directe des cellules tumorales par les cellules NK *via* la toxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (66). Le pembrolizumab est, quant à lui, dirigé contre le récepteur PD1. Il bloque également l'interaction ligand-récepteur PD1/PD-L1. Cela potentialise la réponse des lymphocytes T car PD-L1 est exprimé par les cellules présentatrices d'antigène et par les cellules tumorales ou de leur micro-environnement (67).

L'essai clinique TROPHIMMUN a été sponsorisé par le CHU de Lyon (Hospices Civils de Lyon). Il comporte deux cohortes de patientes atteintes de choriocarcinomes gestationnels. Dans la cohorte A, ces choriocarcinomes sont résistants à la chimiothérapie par agent unique tandis que dans la cohorte B, ils sont résistants aux chimiothérapies combinées. Les observations présentées ci-après découlent de la phase II de cet essai clinique. Il a été réalisé dans sept centres faisant partie du réseau du Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques. L'avélumab a été administré à la posologie de 10 mg / kg toutes les deux semaines. Le traitement était administré jusqu'à la normalisation des taux d'hCG, puis suivi de 3 cycles supplémentaires de consolidation (53).

Dans la cohorte A, toutes les patientes avaient reçu le traitement préalable par méthotrexate. A la fin, parmi les 15 patientes, 53% d'entre elles ont atteint un taux normalisé d'hCG pendant ou après le traitement et aucune rechute n'a été détectée dans le suivi post-traitement qui s'est déroulé sur 29 mois tandis que le taux de rechute après une chimiothérapie combinée est de 85% dans les 24 mois. Ainsi, l'avélumab a permis d'éviter les toxicités à court et long termes des chimiothérapies combinées chez au moins 33% des patientes incluses dans l'essai. Le stade de la maladie, le score FIGO et le niveau d'hCG de base n'ont pas prédit le bénéfice de ce principe actif. Ainsi, l'avélumab pourrait être une nouvelle option thérapeutique pour les patientes résistantes à la chimiothérapie à agent unique et qui devraient recevoir une polychimiothérapie (53).

Dans la cohorte B, l'efficacité de l'avélumab s'est révélée limitée pour les patientes ayant des tumeurs trophoblastiques gestationnelles résistantes à la polychimiothérapie. Il a été très efficace pour une patiente mais cette efficacité reste inexplicée (63).

Un autre essai qui étudie l'association de l'avelumab avec le méthotrexate comme traitement de première ligne (TROPHAMET) s'est déroulé entre avril 2020 et décembre 2023. Le méthotrexate était injecté un jour sur deux, à 1 mg / kg / j, à J1, J3, J5 et J7 sur des cycles de deux semaines. L'avelumab était administré à J1, soit toutes les deux semaines, à une dose de 800 mg. Les cycles de traitement étaient enchaînés jusqu'à normalisation des taux d'hCG puis poursuivis sur 3 cycles de consolidation. Cette association a significativement augmenté l'efficacité du méthotrexate et a pu guérir 95% des 26 patientes ayant reçu le traitement et présentant une tumeur trophoblastique gestationnelle à faible risque. Cela montre l'effet synergique de ces deux molécules (68).

En ce qui concerne le pembrolizumab, certains cas de rémission, après échec de la polychimiothérapie ont été rapportés dans la littérature. Il est possible que le pembrolizumab soit plus actif que l'avelumab dans les populations de patientes présentant une tumeur trophoblastique gestationnelle résistante à la polychimiothérapie. Néanmoins, aucun essai clinique n'a été réalisé à ce jour pour déterminer l'efficacité du pembrolizumab et il n'y a pas non plus eu d'essai randomisé de comparaison avec l'avelumab (63). La posologie du pembrolizumab est de 200 mg toutes les 3 semaines en perfusion de 30 minutes. Il a été administré en monothérapie dans cinq cas de rémissions rapportés à ce jour. L'un des cas explique que le pembrolizumab a fonctionné en 4 cycles et que 3 cycles supplémentaires de consolidation ont ensuite été réalisés (69). Dans un autre cas, le pembrolizumab a été associé à une bichimiothérapie par étoposide et cisplatine. La patiente qui en a bénéficié avait eu précédemment des échecs de chimiothérapie par agent unique avec du méthotrexate puis avec la dactinomycine. La polychimiothérapie EMA-CO qui lui avait ensuite été administrée sur 4 cycles n'a pas fonctionné non plus. Ainsi de l'avelumab en monothérapie a été essayé sur 3 cycles mais s'est avéré être également un échec. La patiente a alors été traitée en urgence par l'association d'étoposide et de cisplatine avec du pembrolizumab. L'étoposide était administré à la dose de 500 mg / m² et le cisplatine à la dose de 60 mg / m². Ces deux chimiothérapies étaient administrées tous les 14 jours. Le pembrolizumab était, quant à lui, administré à une posologie de 200 mg tous les 21 jours. La patiente a reçu 8 cycles d'étoposide/cisplatine et 12 cycles de pembrolizumab supplémentaires en tant que traitement d'entretien. Ce cas semble être le premier à obtenir une réponse complète avec l'association du pembrolizumab et d'une chimiothérapie, suivi d'un traitement d'entretien par pembrolizumab en monothérapie et ce, après une résistance de quatre lignes de traitements antérieurs. Ainsi, cela montre que la réponse à un inhibiteur de point de contrôle immunitaire ne préjuge en rien de la réponse à un autre principe actif de cette même classe thérapeutique (58).

Le traitement des choriocarcinomes gestationnels par immunothérapie semble être une piste prometteuse pour la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Les résultats des essais cliniques comme TROPHIMMUN et TROPHAMET montrent un réel potentiel pour améliorer la prise en charge de ces tumeurs et diminuer la toxicité du traitement actuel par chimiothérapie combinée. Cependant, des essais cliniques supplémentaires sont nécessaires pour obtenir des données plus précises sur leur efficacité dans les différentes situations cliniques. Ces recherches sont complexes à mettre en œuvre au vu de la faible incidence des choriocarcinomes gestationnels mais elles pourraient transformer prochainement la prise en charge de cette pathologie.

Conclusion

La môle hydatiforme est un terme qui regroupe deux pathologies au sein des maladies trophoblastiques gestationnelles qui sont les môles hydatiformes complètes et partielles. Elles ne dérivent pas de la même anomalie de fécondation. Elles sont diandriques dans les deux cas, seulement, les MHC sont diploïdes et monoparentales tandis que les MHP sont triploïdes et biparentales. Il en découle une physiopathologie et des symptômes moins marqués lors du développement d'une MHP que lors de celui d'une MHC. Leur évolution vers des tumeurs trophoblastiques gestationnelles suit la même logique. Ainsi, il est important de réaliser le diagnostic différentiel de ces deux pathologies.

De nos jours, le diagnostic final des môles hydatiformes, bien qu'histologique, commence souvent par une détection échographique. Cette dernière permet de dépister précocement une grossesse molaire. Cependant, lorsque le tissu molaire est à un stade de développement précoce, ses caractéristiques morphologiques typiques sont peu développées. Il est alors nécessaire de faire appel à des techniques auxiliaires afin d'affiner le diagnostic. Par des approches algorithmiques, l'histologie, le génotypage et l'immunohistochimie P57 permettent d'aboutir à un diagnostic précis.

Les grossesses molaires peuvent alors être prises en charge dans les plus brefs délais et avec une surveillance biologique appropriée. Cette surveillance biologique aidera à la détection précoce du développement d'une éventuelle tumeur trophoblastique gestationnelle tels qu'un choriocarcinome gestationnel ou qu'une môle invasive. La classification FIGO permet une cotation par stades et scores pronostics quant au risque de résistance de la tumeur à une chimiothérapie par agent unique. La prise en charge est ensuite déterminée par le score FIGO : s'il est inférieur ou égal à 6, la patiente sera traitée par une monochimiothérapie tandis qu'à partir de 7, elle sera traitée par un protocole de polychimiothérapie.

Depuis quelques années, une nouvelle approche des traitements en oncologie émerge : c'est l'immunothérapie. Elle a pour principe rendre le système immunitaire de nouveau actif contre la tumeur. Ainsi, contrairement à la chimiothérapie, la cible de l'immunothérapie n'est pas la tumeur elle-même mais l'inhibition qu'elle exerce sur le système immunitaire. Des essais cliniques comme TROPHIMMUN et TROPHAMET ont été réalisés et montrent le potentiel de l'avélumab dans l'amélioration de la prise en charge des patientes. Même si ces essais sont prometteurs, d'autres devront être effectués afin de mesurer l'efficacité de ces nouveaux traitements dans la prise en charge du choriocarcinome gestationnel. Ces recherches pourraient transformer la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles en diminuant le recours aux protocoles de chimiothérapies combinées et ainsi réduire leurs effets indésirables à court et long termes sur la qualité de vie des patientes.

Références bibliographiques

1. Langman J, Sadler TW, Bloch B. Embryologie médicale. 9e éd. française. Montrouge: Pradel; 2018.
2. Trocka D, Satie AP, Ravel C. La zone pellucide: Aspects génétiques et infertilité. médecine/sciences. juin 2023;39(6-7):522-9.
3. Alexandre H, Milaire J. Embryologie humaine de Larsen. 4e éd. Louvain-la-Neuve [Paris]: De Boeck supérieur; 2017.
4. Feng Y, Ma X, Deng L, Bin Yao, Xiong Y, Wu Y, et al. Role of Selectins and their Ligands in Human Implantation Stage. Glycobiology. 23 janv 2017;cxw009.
5. Évain-Brion D, Malassiné A. Le placenta humain. Cachan: Éd. médicales internationales-Lavoisier; 2010.
6. Académie Nationale. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 05/2009 [Internet]. 2009 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/03/2009.5.pdf>
7. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. Thromb Res. janv 2004;114(5-6):397-407.
8. Maltepe E, Fisher SJ. Placenta: The Forgotten Organ. Annu Rev Cell Dev Biol. 13 nov 2015;31(1):523-52.
9. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. Clin Dev Immunol. 2012;2012:985646.
10. Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. sept 2007;7(9):715-25.
11. Fournier T, Fallet C. Développement placentaire et hCG. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2010;39(5):H9-10.
12. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Hormone%20Placentaire%20Lactog%C3%A8ne%20humaine>
13. Costa MA. The endocrine function of human placenta: an overview. Reprod Biomed Online. janv 2016;32(1):14-43.
14. Carosella ED. HLA-G : de la tolérance fœto-maternelle à l'acceptation d'organe. Bull Académie Natl Médecine. avr 2014;198(4-5):801-12.
15. Ander SE, Diamond MS, Coyne CB. Immune responses at the maternal-fetal interface. Sci Immunol. 11 janv 2019;4(31):eaat6114.
16. Patrier S. Pathologie du placenta. Cas no 1. Môle hydatiforme complète vue précocement. Ann Pathol. août 2010;30(4):275-9.
17. Allias F, Bolze PA, Gaillot-Durand L, Devouassoux-Shisheboran M. Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Ann Pathol. déc 2014;34(6):434-47.

18. Lisman BAM, Boer K, Bleker OP, Van Wely M, Exalto N. Vasculogenesis in complete and partial hydatidiform mole pregnancies studied with CD34 immunohistochemistry. *Hum Reprod.* 1 août 2005;20(8):2334-9.
19. Florea A, Caba L, Grigore AM, Antoci LM, Grigore M, Gramescu MI, et al. Hydatidiform Mole—Between Chromosomal Abnormality, Uniparental Disomy and Monogenic Variants: A Narrative Review. *Life.* 10 déc 2023;13(12):2314.
20. Candelier JJ. La môle hydatiforme complète. *médecine/sciences.* 1 oct 2015;31(10):861-8.
21. De Marcillac F, Akladios CY, Hui-bon-hoa I, Fritz G, Nisand I, Langer B. Les grossesses gémellaires molaires associant une môle complète à un fœtus sain à partir de 4 cas et d'une revue de la littérature. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* nov 2015;44(9):840-7.
22. Bartosch C, Nadal A, Braga AC, Salerno A, Rougemont AL, Van Rompuy AS, et al. Practical guidelines of the EOTTD for pathological and genetic diagnosis of hydatidiform moles. *Virchows Arch.* mars 2024;484(3):401-22.
23. Patrier S. Pathologie du placenta. Cas n° 5. Môle hydatiforme partielle. *Ann Pathol.* août 2010;30(4):296-300.
24. Boufettal H, Feige JJ, Benharouga M, Aboussaouira T, Nadifi S, Mahdaoui S, et al. Rôle potentiel du facteur angiogénique « EG-VEGF » dans les maladies gestationnelles trophoblastiques. *Pathol Biol.* oct 2013;61(5):178-83.
25. Bruce S, Sorosky J. Gestational Trophoblastic Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 8 août 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470267/>
26. Kubelka-Sabit K, Prodanova I, Jasar D, Bozinovski G, Filipovski V, Drakulevski S, et al. Molecular and immunohistochemical characteristics of complete hydatidiform moles. *Balk J Med Genet.* 30 juin 2017;20(1):27-34.
27. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2010;203(6):531-9.
28. Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. *F1000Research.* 10 avr 2019;8:428.
29. Alfaidy N, Hoffmann P, Boufettal H, Samouh N, Aboussaouira T, Benharouga M, et al. The Multiple Roles of EG-VEGF/PROK1 in Normal and Pathological Placental Angiogenesis. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1-10.
30. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=pr%C3%A9%20clampsie>
31. Triratanachat S, Nakaporntham P, Tantbiroj P, Shuangshoti S, Lertkhachonsuk R. Role of P57KIP2 Immunohistochemical Expression in Histological Diagnosis of Hydatidiform Moles. *Asian Pac J Cancer Prev.* 1 juin 2016;17(4):2061-6.
32. Ronnett BM. Hydatidiform Moles: Ancillary Techniques to Refine Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1 déc 2018;142(12):1485-502.

33. Mole chorio | Le centre - Mole chorio [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.mole-chorio.com/le-centre/>
34. Golfier F, Massardier J, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, Frappart L, Mathian B, et al. Prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* mai 2010;39(3):F25-32.
35. Hussein MRA. Analysis of the vascular profile and CD99 protein expression in the partial and complete hydatidiform moles using quantitative CD34 immunohistochemistry. *Exp Mol Pathol.* déc 2010;89(3):343-50.
36. Bolze PA, Provost M, Massardier J, Hajri T, Descargues P, Msika A, et al. Maladies trophoblastiques gestationnelles : môles hydatiformes. *Obstétrique.* 1 avr 2024;47(2):1-12.
37. Pereira JVB, Lim T. Hyperthyroidism in gestational trophoblastic disease – a literature review. *Thyroid Res.* déc 2021;14(1):1.
38. Ramos MM, Maesta I, De Araújo Costa RA, Mazeto GMFS, Horowitz NS, Elias KM, et al. Clinical characteristics and thyroid function in complete hydatidiform mole complicated by hyperthyroidism. *Gynecol Oncol.* avr 2022;165(1):137-42.
39. Jayasuriya A, Muthukuda D, Dissanayake P, Subasinghe S. Recurrent Thyroid Storm Caused by a Complete Hydatidiform Mole in a Perimenopausal Woman. *Mastrandrea L, éditeur. Case Rep Endocrinol.* 23 déc 2020;2020:1-5.
40. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=hauteur+ut%C3%A9rine>
41. Borson-Chazot F, Lasolle H, Castellnou S, Abeillon - du Payrat J. Hyperthyroïdie. *Endocrinol - Nutr.* 1 juin 2021;32(3):1-12.
42. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la prééclampsie. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* févr 2008;37(1):16-23.
43. Harsono AB, Hidayat YM, Winarno GNA, Nisa AS, Alkaff FF. A Case of Rapid Transformation from Hydatidiform Mole to Invasive Mole: The Importance of β -hCG (Human Chorionic Gonadotropin) Serum Levels in Follow-Up Evaluation. *Am J Case Rep [Internet].* 11 mai 2021 [cité 3 oct 2024];22. Disponible sur: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/931156>
44. Shibata M, Yoshida K, Yokoi A, Suzuki H, Yamamoto Y, Kitagawa M, et al. Elucidation of the role of XBP1 in the progression of complete hydatidiform mole to invasive mole through RNA-seq. *Gynecol Oncol.* nov 2024;190:189-99.
45. Noal S, Joly F, Leblanc E. Prise en charge d'une tumeur trophoblastique gestationnelle. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mars 2010;38(3):193-8.
46. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol.* janv 2017;144(1):200-7.
47. Résumé des caractéristiques du produit - RHOPHYLAC 300 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68484547&typedoc=R>

48. Étienne-Selloum N, Faure S. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique: sciences du médicament. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. (Les cours de L2-M2 pharma).
49. Résumé des caractéristiques du produit - SYNTOCINON 5 U.I./1 ml, solution injectable en ampoule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63355694&typedoc=R>
50. Résumé des caractéristiques du produit - GYMISO 200 microgrammes, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69981979&typedoc=R>
51. Résumé des caractéristiques du produit - NALADOR 500 microgrammes, lyophilisat pour usage parentéral - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61722693&typedoc=R>
52. Descargues P, Hajri T, Massardier J, Lotz JP, Devouassoux-Shisheboran M, Allias Montmayeur F, et al. Gestational trophoblastic neoplasia after human chorionic gonadotropin normalization in a retrospective cohort of 7761 patients in France. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2021;225(4):401.e1-401.e9.
53. You B, Bolze PA, Lotz JP, Massardier J, Gladieff L, Joly F, et al. Avelumab in Patients With Gestational Trophoblastic Tumors With Resistance to Single-Agent Chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMMUN Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 20 sept 2020;38(27):3129-37.
54. Résumé des caractéristiques du produit - IMETH 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60819417&typedoc=R>
55. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 2e éd. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2018. (Prépa pharma).
56. Faure S, Pudlo M. Médicaments 2024-2025. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2024. (Objectif internat pharmacie).
57. Allain P. Antinéoplasiques intercalants et générateurs de radicaux libres [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mdicaments-acides-nucliques-protines/antinoplasiques-intercalants-gnrateurs-radicaux-libres/>
58. Lehmann M, Hosa H, Bartl T, Tsibulak I, Polterauer S, Pötsch N, et al. Combined chemotherapy and pembrolizumab salvages multi-chemotherapy agent and avelumab resistant choriocarcinoma: A case report. *Gynecol Oncol Rep.* oct 2023;49:101259.
59. Résumé des caractéristiques du produit - COSMEGEN 0,5 mg, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66507634&typedoc=R>
60. Résumé des caractéristiques du produit - ETOPOSIDE TEVA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 oct 2024].

- Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61425560&typedoc=R>
61. Résumé des caractéristiques du produit - ENDOXAN 500 mg, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64635418&typedoc=R>
 62. Résumé des caractéristiques du produit - ONCOVIN 1 mg, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60368099&typedoc=R>
 63. You B, Bolze PA, Lotz JP, Massardier J, Gladieff L, Floquet A, et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors with resistance to polychemotherapy: Cohort B of the TROPHIMMUN phase 2 trial. *Gynecol Oncol*. janv 2023;168:62-7.
 64. Résumé des caractéristiques du produit - CISPLATINE VIATRIS 10 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62432376&typedoc=R>
 65. Tu M, Xu J. Advances in immunotherapy for gynecological malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. août 2023;188:104063.
 66. [bavencio-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_fr.pdf
 67. [keytruda-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf
 68. 711O Avelumab + methotrexate to eradicate low-risk gestational trophoblastic tumors in first-line setting: TROPHAMET phase I/II trial. *Ann Oncol*. 1 sept 2024;35:S545.
 69. Paspalj V, Polterauer S, Poetsch N, Reinthaller A, Grimm C, Bartl T. Long-term survival in multiresistant metastatic choriocarcinoma after pembrolizumab treatment: A case report. *Gynecol Oncol Rep*. août 2021;37:100817.

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Grossesse molaire : du développement placentaire à la gestion des complications

Les môles hydatiformes sont des pathologies rares qui surviennent dans 0,1 % des grossesses. Elles appartiennent aux maladies trophoblastiques gestationnelles dont elles constituent une forme bénigne mais peuvent cependant devenir malignes et invasives. C'est pour cette raison qu'un diagnostic précis et une prise en charge homogénéisée sont indispensables. Le Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques joue un rôle essentiel dans la prise en charge et le suivi des patientes qu'il permet d'optimiser tout en harmonisant les pratiques. Lorsqu'une môle hydatiforme évolue vers un choriocarcinome gestationnel, une prise en charge par différents protocoles de chimiothérapie s'impose. Une nouvelle approche des traitements oncologiques par immunothérapie pourrait faire évoluer ces protocoles dans un futur proche.

Mots-clés : placenta, môle hydatiforme, maladies trophoblastiques gestationnelles, choriocarcinome gestationnel

Molar pregnancy: from placental development to complications management

Hydatidiform moles are rare pathologies that occur in 0.1% of pregnancies. They belong to gestational trophoblastic diseases of which they constitute a benign form. However, they can become malignant and invasive. This is why an accurate diagnosis and standardized management are essential. The Trophoblastic Disease Reference Center plays an essential role in the management and monitoring of patients, which it helps to optimize while harmonizing practices. When a hydatidiform mole evolves into gestational choriocarcinoma, management by different chemotherapy protocols is required. A new approach to oncological treatments by immunotherapy could lead to changes in these protocols soon.

Keywords : placenta, hydatiform mole, gestational trophoblastic diseases, gestational choriocarcinoma

