

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie



Thèse de Doctorat en Sciences Biologiques

Option : Biologie de la Reproduction et du Développement

**Evaluation des grossesses môleires au niveau de la wilaya
de Sidi Bel Abbés
(Epidémiologie et histopathologie)**

Présenté Par : Mme DERRAS Hadria

Membres Du Jury :

Présidente :	Pr. BENDAHMANE Malika	UDL-Sidi Bel Abbés
Examineurs	Pr. MERZOUK Hafida	Univ- Abou Bakr Belkaid - Tlemcen
	Pr. BOUALGA Ahmed	Univ – Oran 1
	Pr. KHAROUBI Omar	Univ – Oran 2
	Dr. CHENNI Fatima Zohra	UDL-Sidi Bel Abbés
Directrice De Thèse	Pr. ZAHZEH Touria	UDL-Sidi Bel Abbés

Année universitaire : 2020/2021

AVANT-PROPOS

À notre Professeure et Directrice de thèse, Madame ZAHZEH Touria

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse de doctorat, je vous remercie également de votre suivi, votre orientation, vos précieux conseils pendant toute la période de mon travail.

À notre Professeure et Présidente, Mme BENDAHMANE Malika

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ce travail. Veuillez trouver, Professeure, dans ce modeste travail, l'expression de ma très haute considération, ma profonde gratitude et mes sentiments les meilleurs.

A notre Professeure et Juge de thèse, Mme. MERZOUK Hafida

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger notre travail. Veuillez trouver l'expression de ma très haute considération.

A notre Professeur et juge De thèse, Monsieur BOUALÇA Ahmed

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver, chère maître, l'expression de ma très haute considération et ma profonde gratitude.

A notre Professeur et juge De thèse, Monsieur KHAROUBI Omar

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté d'examiner cette thèse et de l'intérêt que vous voulez bien y porter.

A notre Docteure et Juge de thèse, Madame CHENNI Fatima Zohra

Je vous remercie vivement pour avoir accepté de juger ce travail et de l'intérêt que vous voulez bien y porter.

Résumé :

- **Introduction :** Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) comprennent un large spectre de pathologies allant des lésions précancéreuses bénignes, môle hydatiforme partielle et complète (respectivement MP et MC), aux lésions malignes, môles invasives, choriocarcinomes et tumeurs du site d'implantation. La môle hydatiforme est une masse ou une croissance rare qui se forme dans l'utérus au début d'une grossesse.
- **Objectif :** Le but de ce travail était d'évaluer sur le plan épidémiologique et histopathologique, la fréquence des grossesses môlaires ainsi que leurs étiologies au niveau de la wilaya de Sidi Bel Abbès.
- **Méthodologie :** Ce travail a comporté une première enquête prospective menée de 2004 à 2008 au niveau de la maternité de notre wilaya et nous avons recensé 41364 grossesses avec 78 cas de grossesses môlaires (complètes et partielles) soit une fréquence de 9.4‰. Une deuxième enquête rétrospective effectuée de 2010 à 2016 dans le même service a objectivé 85564 grossesses parmi lesquelles 111 cas de grossesses môlaires (complètes et partielles) soit une fréquence de 1.3‰. Le nombre total de grossesses obtenu (pour les deux enquêtes) était de 126928 grossesses, avec 189 cas de grossesses môlaires (complètes et partielles) et une fréquence de 15‰. Divers paramètres socio-économiques et gynécologiques ont été pris en considération. L'étude histopathologique des produits d'avortement (grossesses môlaires) a eu lieu au niveau du service d'anatomie-pathologie du CHU de Sidi Bel Abbès.
- **Résultats :** Le profil commun à toutes nos patientes est celui de jeunes femmes d'âge compris entre 20 et 29 ans, ne présentant pas d'antécédents de fausses couches spontanées, paucigestes et paucipares et en aménorrhée depuis plus de 3 mois, avec des taux de β -hCG très élevés qui dépassent les 1500 UI/L. Les résultats de l'analyse histopathologique révèlent une prolifération et maturation anormales du tissu trophoblastique.
- **Conclusion :** La prise en charge des grossesses môlaires consiste en une évacuation utérine par simple curetage dans 87% et hystérectomie dans 4 % des cas et sous anesthésie générale.
- **Mots clés :** Môle hydatiforme, Grossesses, Etude épidémiologique, Etude histopathologique, Tissu trophoblastique.

Abstract

- **Introduction:** Gestational trophoblastic diseases (GTD) include a broad spectrum of pathologies ranging from benign precancerous lesions, partial and complete hydatidiform mole (PM and CM, respectively), to malignant lesions, invasive moles, choriocarcinomas and tumors of the implantation site. The hydatidiform mole is a rare lump or growth that forms in the uterus early in pregnancy.
- **Objective:** The aim of this work was to assess epidemiologically and histopathologically, the frequency of molar pregnancies as well as their etiologies in the wilaya of Sidi Bel Abbès.
- **Methodology:** This work included a first prospective survey conducted from 2004 to 2008 at the maternity ward of our wilaya and we identified 41,364 pregnancies with 78 cases of molar pregnancies (complete and partial), given a frequency of 9.4 ‰. A second retrospective survey carried out from 2010 to 2016 in the same department objected to 85,564 pregnancies among which 111 cases of molar pregnancies (complete and partial), given a frequency of 1.3 ‰. The total number of pregnancies obtained (for the two surveys) was 126,928 pregnancies, with 189 cases of molar pregnancies (complete and partial) and a frequency of 15‰. Various socio-economic and gynecological parameters were taken into consideration. The histopathological study of the abortion products (molar pregnancies) took place at the level of the anatomy-pathology department of the CHU of Sidi Bel Abbès.
- **Results:** The profile common to all our patients is that of young women aged between 20 and 29 years, without a history of spontaneous, paucigest and pauciparous miscarriages and amenorrhea for more than 3 months, with rates very high β -hCG levels that exceed 1500IU/L. The results of the histopathological analysis reveal an abnormal proliferation and maturation of the trophoblastic tissue.
- **Conclusion:** The management of molar pregnancies consists of uterine evacuation by simple curettage in 87% and hysterectomy in 4% of cases and under general anesthesia.
- **Keywords:** Hydatidiform mole, Pregnancies, Epidemiological study, Histopathological study, Trophoblastic tissue.

الملخص:

- **مقدمة:** أمراض المشيمية الحملية تشمل مجموعة واسعة من الأمراض تتراوح من الآفات السرطانية الحميدة ، الحمل العنقودي الجزئي والكامل (MP و MC على التوالي) ، إلى الآفات الخبيثة ، والأورام السرطانية المشيمية وأورام موقع التعشيش الجنيني. الحمل العنقودي هو كتلة أو نمو نادر يتشكل في الرحم في وقت مبكر من الحمل.
- **الهدف:** من هذا العمل هو التقييم الوبائي والتشريح المرضي لانتشار الحمل العنقودي ومسبباته في ولاية سيدي بلعباس.
- **المنهجية:** تضمن هذا العمل أول مسح استباقي تم إجراؤه من 2004 إلى 2008 في مصلحة التوليد و الأمراض النسائية في ولايتنا وحددنا 41364 حالة حمل مع 78 حالة حمل عنقودي (كامل وجزئي) ، أي بمعدل 9.4% . اعترض المسح الاستعادي الثاني الذي تم إجراؤه في الفترة من 2010 إلى 2016 في نفس القسم على 85564 حالة حمل من بينها 111 حالة حمل عنقودي (كامل وجزئي) ، أي بمعدل 1.3% . بلغ العدد الإجمالي لحالات الحمل (للمسحين) 126928 حالة حمل ، مع 189 حالة حمل عنقودي (كامل وجزئي) وتواتر 15% . تم أخذ مختلف العوامل الاجتماعية والاقتصادية وأمراض النساء في الاعتبار. أجريت الدراسة التشريحية المرضية لنواتج الإجهاض (الحمل العنقودي) على مستوى قسم علم التشريح والأمراض في المستشفى الجامعي بسيدي بلعباس.
- **النتائج:** الملف الشخصي المشترك لجميع مرضانا هو الشباب اللواتي تتراوح أعمارهن بين 20 و 29 عامًا ، ولا يقدم تاريخًا من حالات الإجهاض التلقائي ، وقلة الهضم ، وقلة الولادة ، وانقطاع الطمث لأكثر من 3 أشهر ، مع مستويات عالية جدًا من β -hCG تتجاوز 1500 وحدة دولية / لتر. تكشف نتائج تحليل الأنسجة المرضية عن تكاثر ونضج غير طبيعي لأنسجة الأرومة الغاذية.
- **الخلاصة:** إن إدارة الحمل العنقودي تتكون من تفريغ الرحم بكشط بسيط بنسبة 87% واستئصال الرحم في 4% من الحالات وتحت التخدير العام.
- **الكلمات المفتاحية:** الحمل العنقودي ، الحمل ، الدراسة الوبائية ، دراسة الأنسجة ، أنسجة الأرومة الغاذية.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES ET ILLUSTRATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION	1
PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	6
CHAPITRE I : DEBUT DE GROSSESSE ANORMAL	7
I.1. DEFINITION	8
I.2. ELEMENTS CLINIQUES	8
I.2.1. LA DOULEUR	8
I.2.2. LE SAIGNEMENT GENITAL	8
I.3. ELEMENTS BIOLOGIQUES	9
I.4. ELEMENTS ECHOGRAPHIQUES	10
CHAPITRE II : PHYSIOLOGIE PLACENTAIRE	11
II.1. DEFINITION	12
II.2. FORMATION DU PLACENTA	12
II.3. ANATOMIE DU PLACENTA	16
II.3.1. ANATOMIE MACROSCOPIQUE	17
II.4. VARIATIONS DE LA FORME PLACENTAIRE	22
II.5. NIDATION	24
II.5.1. MUQUEUSE UTERINE	24
II.5.2. TRAJET DE L'ŒUF DANS LA TROMPE	25
II.6. IMPLANTATION	26
II.7. DEVELOPPEMENT DES VILLOSITES CHORIALES	31
II.8. ROLE DU PLACENTA	43
II.8.1. LES ECHANGES FŒTO-MATERNELS	43

II.8.1.1. LES PROTAGONISTES	43
A. LA CIRCULATION MATERNELLE	44
B. LA CIRCULATION FŒTALE	45
C. LA BARRIÈRE PLACENTAIRE	46
II.8.1.2. LES MODES DE TRANSFERT TRANS-PLACENTAIRE	46
A. LA DIFFUSION SIMPLE	47
B. LA DIFFUSION FACILITÉE	47
C. LE TRANSPORT ACTIF	47
II.8.1.3. LES TRANSFERTS	48
A. GAZ : O ₂ , CO ₂	48
B. EAU ET LES IONS	48
C. LES NUTRIMENTS	50
D. « DECHETS » DU MÉTABOLISME FŒTAL : UREE, BILIRUBINE	50
E. LES AGENTS INFECTIEUX	51
II.8.2. FONCTION RESPIRATOIRE	52
II.8.3. FONCTION NUTRITIVE ET EXCRÉTRICE	52
II.8.4. FONCTION IMMUNOLOGIQUE	53
II.8.5. FONCTION PROTÉCTRICE	54
II.8.5.1. CONTRE LES BACTÉRIES	54
II.8.5.2. CONTRE LES VIRUS	54
II.8.5.3. CONTRE LES PARASITES : LA TOXOPLASMOSE	55
II.8.5.4. CONTRE LES ACTIONS PATHOGÈNES DES MÉDICAMENTS	55
II.8.6. FONCTION ENDOCRINE	56
II.8.6.1. HORMONES PROTÉIQUES SPÉCIFIQUES	56
A. HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPHIQUE (hCG)	56
B. HORMONE CHORIONIQUE SOMATOMAMMOTROPHIQUE (hCS)	57

C. HORMONE DE CROISSANCE PLACENTAIRE (GHP)	57
CHAPITRE III : HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPE (HCG)	59
III.1. DEFINITION ET DENOMINATIONS	60
III.2. STRUCTURE DE L'HCG	61
III.2.1. SOUS UNITE ALPHA α -hCG	61
III.2.2. SOUS UNITE BETA β -hCG	62
III.3. LA SECRETION PHYSIOLOGIQUE DE L'hCG	64
III.4. LES ROLES PHYSIOLOGIQUES DE L'hCG	68
CHAPITRE V : GENERALITES SUR LA GROSSESSE MOLAIRE	70
IV.1. DEFINITION	71
IV.2. LES ETATS MOLAIRES	73
IV.2.1. LA MOLE CLASSIQUE OU COMPLETE	75
IV.2.2. LA MOLE PARTIELLE OU MOLE EMBYONNEE	83
IV.3. EPIDEMIOLOGIE	89
IV.3.1. FREQUENCE	89
IV.3.2. ETIOPATHOGENIE	90
IV.3.2.1. L'AGE MATERNEL	90
IV.3.2.2. LA PARITE	91
IV.3.2.3. LA RACE	91
IV.3.2.4. LES ANTECEDENTS	91
IV.3.2.5. LES FACTEURS IMMUNOLOGIQUES	92
IV.3.2.6. AUTRES	92
IV.4. ETUDE CLINIQUE	93
IV.4.1. DIAGNOSTIC POSITIF	93
IV.4.1.1. SIGNES FONCTIONNELS	93
A. LES METRORRAGIES	93

B. LES SIGNES SYMPATHIQUES	94
IV.4.1.2. SIGNES PHYSIQUES	94
A. CARACTERE DE L'UTERUS	94
B. TOUCHER VAGINAL	94
IV.1.3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES	95
A. BIOLOGIE	95
B. ECHOGRAPHIE	95
C. HISTOLOGIE	95
PARTIE II : SUJETS ET METHODES	97
II.1. OBJECTIF	98
II.2. PERIODE ET POPULATION D'ETUDE	98
II.3. ETUDE DES DOSSIERS	99
II.4. ARCHIVES ET QUESTIONNAIRE	99
II.5. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	102
II.6. ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE	102
II.6.1. ETUDE MACROSCOPIQUE	102
II.6.2. ETUDE MICROSCOPIQUE :	105
PARTIE III. RESULTATS ET DISCUSSIONS	107
III.1. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	108
III.1. 1.LA FREQUENCE	108
➤ PAR RAPPORT AU NOMBRE DE GROSSESSES NORMALES	108
➤ PAR RAPPORT A L'AGE DE LA MALADE	110
III. 1.2. ANTECEDENTS	112
➤ PAR RAPPORT AUX ANTECEDENTS GYNECO-OBSTETRICAUX	112
➤ ANTECEDENTS PAR RAPPORT AU NOMBRE DE GESTITE	113

➤ ANTECEDENTS PAR RAPPORT AU NOMBRE DE PARITE	114
III.1.3. PAR RAPPORT AU TAUX DE β -hCG	115
III.1.4. PAR RAPPORT AU MODE DE CURETAGE	117
III.2. ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE	119
II.2.1. LA MOLE PARTIELLE (OU EMBRYONNEE)	122
II-2.2. LA MOLE COMPLETE	130
CONCLUSION	136
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	140
ANNEXE I	151
ARTICLE	153

LISTE DES FIGURES ET ILLUSTRATIONS

- Fig.1 : Tronc villositaire
- Fig.2 : Placenta normal
- Fig.3 : structure du Placenta
- Fig.4 : Placenta d'une grossesse de 13.5 SA (LCC = 70 mm)
Voir le réseau artériel superficiel et le réseau veineux profond
- Fig.5 : Placenta face maternelle
- Fig.6 : Placenta face foétale
- Fig.7 : Le chorion villeux et lisse
- Fig.8 : Coupe schématique du placenta
- Fig.9 : Variations de la forme placentaire
- Fig.10 : Vue de la surface de l'épithélium utérin en microscopie électronique à balayage
- Fig.11 : Fécondation et implantation
- Fig.12 : Chronologie de la nidation chez la femme
- Fig.13 : Implantation du 7^{ème} J : Début de l'invasion
- Fig.14 : Implantation 8^{ème} J :
- Fig.15 : Invasion
- Fig.16 : Représentation schématique de l'implantation du blastocyste dans l'utérus et formation du syncytiotrophoblaste.
- Fig.17 : Fibroblastes de l'endomètre avant et après la transformation déciduale
- Fig.18 : Fibroblastes de l'endomètre avant et après la transformation déciduale
- Fig.19 : schéma de l'œuf nidé
- Fig.20 : Formation des villosités choriales primitives
- Fig.21 : Implantation vers 12^{ème} Jour PC
- Fig.22 : Au 16^{ème} jour, formation de villosités choriales secondaires
- Fig.23 : Coupe cytotrophoblastique au contact de la caduque
- Fig.24 : Trophoblaste extra-villeux Migration de cytotrophoblastes marqués par anticorps anticytokératine dans la caduque basilaire (produit IVG)
- Fig.25 : Schéma du trophoblaste extravilleux
- Fig.26 : Schéma de la circulation embryonnaire placentaire
- Fig.27 : Développement des vaisseaux sanguins pour former les villosités

- Fig.28 : Cellule de Hofbauer
- Fig.29 : Schéma de la structure et de la vascularisation placentaire
- Fig.30 : Système tambour dans un placenta à terme
Thrombose intervilleuse (flèche)
- Fig.31 : Maturation de la villosité chorial à 7 et à 28 SA
- Fig.32 : Villosité choriale jeune (10 SA)
- Fig.33 : Villosité choriale à 27 SA
- Fig.34 : Villosités choriales matures (40 SA)
- Fig.35 : Schéma d'une villosité choriale mature
- Fig.36 : A - Placenta à terme, montrant les composantes maternelles et fœtales
- Fig.37 : Schéma montrant les trois mécanismes de transfert
- Fig.38 : structure tridimensionnelle de l'hCG
- Fig.39 : Structure cristalline de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG)
- Fig.40 : Représentation graphique des données du Tableau 4
- Fig.41 : A- Môle: Aspect macroscopique
B- Môle hydatiforme complète classique
Avec villosités choriales dilatées avec l'aspect typique en grappe
- Fig.42 : Vésicule en grappe de raisin
- Fig.43 : Vésicule en grappe de raisin
- Fig.44 : Môle embryonnée avec fœtus, quelques villosités hydropiques, submôlares sont visibles à la périphérie du sac amniotique
- Fig.45 : Totalité du prélèvement
- Fig.46 : Détail macroscopique sur la lésion
- Fig.47 : Détail macroscopique sur la lésion
- Fig.48 : Mécanisme de la formation de la môle hydatiforme
- Fig.49 : Aspect échographique d'une môle hydatiforme complète à 6 semaines d'aménorrhée (hCG = 940000 UI/l)
- Fig.50 : Môle hydatiforme à 8 semaines d'aménorrhées
- Fig.51 : Môle hydatiforme à 12 semaines d'aménorrhées
- Fig.52 : Coupe histologique sur la lésion
- Fig.53 : Coupe histologique sur la lésion
- Fig.54 : Coupe histologique sur la lésion
- Fig.55 : Aspect microscopique d'une môle hydatiforme

- Fig.56 : Môle partielle
- Fig.57 : Œuf clair
- Fig.58 : Syndactylie du 3ème et 4^{ème} doigts de la main
- Fig.59 : Bec de lièvre
- Fig.60 : Môle hydatiforme partielle, de faible puissance microscopique
- Fig.61 : Origine chromosomique triploïde d'une môle partielle (69 XXY- dispermie)
- Fig.62 : Villosités typiques d'une triploïdie
- Fig.64 : Aspect échographique en tempête de neige de la grossesse molaire
- Fig.65 : Chaîne d'acquisition des images
- Fig.66 : Répartition des cas de GM par rapport au nombre de grossesses par année
D : Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008
G : Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2016
- Fig.67 : Répartition des cas de GM par rapport à l'âge de la malade Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008
- Fig.68 : Répartition des cas de GM en fonction de l'existence d'antécédents de fausse couche
Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008
- Fig.69 : Répartition des cas de GM en fonction de la Gestité
G : Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008
D : Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2016
- Fig.70 : Répartition des cas de GM en fonction de la Parité
D : Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008
G : 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2016
- Fig.71 : Répartition des cas de GM selon les taux de β -hCG
1 : Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008
2 : Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2016
- Fig.72 : Répartition des cas de GM selon le mode de traitement
Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008
- Fig.73 : Villosité normale
- Fig.74 : Villosité normale
- Fig.75 : Photo d'une partie de môle partielle
- Fig.76 : Vésicules translucides d'une môle embryonnée
- Fig.77 : Villosités œdémateuses d'une môle partielle

- Fig.78 : Aspect typique d'une môle embryonnée
- Fig.79 : Invagination du trophoblaste
- Fig.80 : Invagination du trophoblaste
- Fig.81 : Villosités à axes hydropiques avec présence de villosité normale
- Fig.82 : Formation des citernes au centre des villosités d'une môle partielle
- Fig.83 : Invagination du trophoblaste
- Fig.84 : Invagination du trophoblaste
- Fig.85 : Villosité géante d'une môle complète avec une dégénérescence kystique centrale
- Fig.86 : Aspect typique d'une villosité de la môle hydatiforme
- Fig.87 : Villosité géante d'une môle complète
- Fig.88 : Villosité géante d'une môle complète
- Fig.89 : Villosité géante d'une môle complète

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Taux d'hCG par semaines d'aménorrhée

Tableau 2 : Gonadotrophine Chorionique humaine (hCG) plasmatique

Taux moyenne et limites en UI/litre

Tableau 3 : Comparaison entre Môle complète et partielle du point de vue transformation histologique [20]

Tableau 4 : Fréquence des Grossesse molaire

Tableau 5 : Etapes de la déshydratation

Tableau 6 : Etapes de la coloration

LISTE DES ABREVIATIONS

- AA : Acide Aminé
- CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
- FSH : Follicular stimulating hormone
- FCS : Fausse couche spontanée
- GeU : grossesse extra-utérine
- GTD : Gestational trophoblastic diseases
- hCG : hormone chorionique gonadotrophine
- Ig : Immunoglobuline
- IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
- LH : Hormone Lutéinisante
- MC : Môle Complète
- MGTP : Maladie Trophoblastique Gestationnelle Persistante
- MHC : Môle hydatiforme complète
- MHP : Môle hydatiforme partielle
- MP : Môle partielle
- MTG : Maladie Trophoblastique Gestationnelle
- mUI/ml : milliunité internationale par millilitre
- PM : Poids Moléculaire
- SA : Semaine d'Aménorrhé
- TSH : Thyroïde Stimulating Hormone
- µg : Microgramme

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Introduction

Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MT) représentent un large spectre de pathologies allant des lésions précancéreuses bénignes, môle hydatiforme partielle et complète (respectivement MP et MC), aux lésions malignes, môles invasives, choriocarcinomes et tumeurs du site d'implantation. **[Heffner, 2003 ; Faucher et Hassoun, 2005]**

Elles comprennent un groupe hétérogène de lésions dont l'origine est le trophoblaste villositaire, qui croît avec les villosités chorales. Composé essentiellement de cytotrophoblaste et de syncytiotrophoblaste, il se distingue du trophoblaste extravillositaire, constitué surtout de trophoblaste intermédiaire, capable d'envahir la déciduale, le myomètre et les vaisseaux du site placentaire. Le cytotrophoblaste prolifère rapidement, alors que le syncytiotrophoblaste, très différencié, sécrète la plupart des hormones placentaires. Les propriétés fonctionnelles du trophoblaste intermédiaire sont comprises entre celles du cytotrophoblaste, très peu différencié et très peu fonctionnel, et celles du syncytiotrophoblaste, très différencié et très fonctionnel. Les propriétés sécrétoires du trophoblaste intermédiaire sont moindres que celles du syncytiotrophoblaste. **[Nessmann et Larroche, 2001]**

Les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles sont globalement dénommées tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG). Pendant la grossesse, le trophoblaste normal envahit l'endomètre et les vaisseaux utérins pour former une zone d'échange entre le sang maternel et le sang foetal : c'est le placenta. **[Evain-Brion , 2006]**

Dans les TTG, les mécanismes régulant cette prolifération et cette invasion du trophoblaste sont défectueux. Les tumeurs qui en résultent sont en général richement vascularisées et peuvent disséminer rapidement des métastases à l'ensemble de l'organisme. Ceci peut entraîner à court terme le décès par extension tumorale majeure ou par hémorragie massive. De ce fait, la reconnaissance rapide de la transformation maligne est fondamentale pour instaurer une chimiothérapie, efficace pour presque toutes les patientes.

INTRODUCTION

Heureusement, l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) est produite par toutes les formes de MT et la surveillance régulière de cette hormone permet d'identifier rapidement une évolution anormale après môle partielle ou complète.

L'incidence de la MC est de une pour 1000 grossesses et de la MP de trois pour 1000 grossesses dans les pays occidentaux. Seules 16 % des MC et 0,5 % des MP présenteront une transformation maligne justifiant une chimiothérapie. **[Merviel et al, 2001 ; Antoine, 2002]**

Indépendamment de l'âge gestationnel, toute métrorragie survenant pendant la grossesse est un symptôme à prendre au sérieux et à élucider le plus rapidement possible.

De nombreuses femmes ne connaissent pas la date de leurs dernières règles avec exactitude ou ne tiennent pas de calendrier de leur cycle: c'est pourquoi les avortements précoces sont souvent pris à tort pour des menstruations retardées. Plus de 50% des grossesses précoces se terminent spontanément et généralement sans symptômes cliniques. C'est pourquoi, chez les femmes en âge de procréer présentant des troubles ménorragiques, il faudrait en principe toujours exclure une grossesse.

Il faut prêter une attention particulière aux métrorragies difficiles à déterminer et accompagnées de douleurs pelviennes, car dans ces cas il faut toujours exclure une grossesse extra-utérine. L'échographie est la meilleure méthode pour s'assurer de la cause d'une métrorragie, mais il ne faut pas non plus négliger l'anamnèse ni l'examen clinique. **[Camus et Heim, 2006]**

Les formes malignes regroupent: la môle invasive, le choriocarcinome et la tumeur du site d'implantation placentaire, et résultent d'une prolifération et une maturation anormale des différents types de cellules trophoblastiques. **[Cochard, 2003]**

La GM est une pathologie fréquente chez les femmes d'âge inférieur à 20 ans ou supérieur à 40 ans. **[Kone, 2001]**

INTRODUCTION

Le diagnostic exact de ces différentes maladies trophoblastiques est essentiellement histologique. Cependant, l'échographie utérine et/ou l'expulsion d'une grande quantité de villosités molaïres suffisent, en général, au diagnostic de môle complète. **[Kone , 2001]**

La fréquence des môles complètes est estimée au Japon à 2 / 1 000 grossesses alors qu'en Europe et en Amérique du nord la fréquence n'est que de 0,6 à 1,1 pour 1000 grossesses. Selon Hertig et Mansell, la fréquence des choriocarcinomes est de 1 pour 160 000 grossesses normales, 1 pour 15 386 avortements, 1 pour 5333 grossesses ectopiques et 1 pour 40 grossesses molaïres. **[Larsen et Dhem, 2003]**

La grossesse molaire ou môle hydatiforme ou vésiculaire est l'entité la plus fréquente des maladies trophoblastiques gestationnelles. Son diagnostic précoce est actuellement aisé grâce au trépied : clinique, (BHCG), échographie, confirmé par un examen anatomopathologique. **[Faucher et Hassoun, 2005]**

Diagnostiquée et traitée tôt, la grossesse molaire évolue favorablement. Cependant certaines complications sont possibles. Ce sont: l'avortement molaire qui est toujours parcellaire hémorragique entraînant l'anémie quelque fois grave nécessitant une transfusion sanguine dans certains cas, le choriocarcinome responsable de décès maternel dans 6,25% des cas. **[Eble et al, 2003]**

Au cours de ces dernières années, la pathologie trophoblastique a fait l'objet de plusieurs études et controverses, essentiellement en matière de:

- * La génétique qui a permis de mieux comprendre la pathogénie (Les môles hydatiformes (MH) sont des grossesses anormales liées à un excès de matériel chromosomique paternel).
- * La biologie dont le dosage de la fraction β de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG), moyen de surveillance qui permet de détecter rapidement une évolution anormale après moles complète ou partielle.

INTRODUCTION

* La thérapeutique: les progrès réalisés par la chimiothérapie ont amélioré de façon nette le pronostic en permettant le plus souvent d'obtenir la guérison en conservant la fonction de reproduction de l'utérus. **[Vargas, 2008]**

Nous rapportons deux séries de cas de grossesses molaires colligés au service de la maternité de la wilaya de Sidi Bel Abbes, l'une rétrospective durant une période s'étalant de Janvier 2004 à Décembre 2008, et l'autre prospective allant de Janvier 2010 à Décembre 2016.

A travers ce travail de thèse, nous avons plusieurs objectifs :

- * Déterminer la fréquence de la grossesse molaire ;
- * Présenter les données de la littérature en se basant sur le traitement et le pronostic de cette pathologie ;
- * Rapporter les résultats de notre étude en ce qui concerne les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostic ;
- * Etudier cette pathologie sur le plan histopathologique ;
- * Décrire les aspects cliniques et évolutifs de la GM ;
- * Confronter nos résultats avec les données de la littérature ;
- * Préciser les principales modalités de prise en charge de la GM dans notre structure hospitalière et la confronter avec celles de la littérature.
- * Etablir des recommandations.

PARTIE I :
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :
DEBUT DE GROSSESSE
ANORMAL

I.1. DEFINITION :

Toute perturbation des règles, quelles que soient ses modalités et ses circonstances d'apparition, peut correspondre à un début de grossesse, et éventuellement à un début de grossesse anormal.

Même dans les conditions les plus improbables, les plus imprévisibles, toute anomalie des règles doit faire envisager en premier lieu l'installation d'une grossesse. Le diagnostic de grossesse peut être l'un des plus difficiles à faire, et reste le piège dans lequel tout praticien, quelle que soit son expérience, est tombé et tombera encore, malgré la considérable augmentation de la sensibilité et du pouvoir discriminant du dosage de l'hCG d'une part, et de l'échographie pelvienne d'autre part. **[Empereire, 2000]**

Le problème se pose en pratique à deux niveaux :

La mise en évidence d'une grossesse, habituellement dans le cadre d'un « retard » de règle, mais parfois aussi en présence de saignements génitaux anormaux ; elle repose sur la détection de l'hCG.

Le développement précocement anormal d'une grossesse connue, devant des anomalies cliniques, biologiques ou échographiques, et ce jusqu'à la 14^{ème} semaine, les perturbations d'apparition plus tardives posant des problèmes très différents. **[Mathai et al, 2004]**

I.2. ELEMENTS CLINIQUES :**I.2.1. LA DOULEUR :**

La douleur n'est pas forcément le signe d'une anomalie de la grossesse. Certaines grossesses d'évolution tout à fait normale s'accompagnent de douleurs pelviennes à leur début soit dans le cadre de phénomènes difficiles à étiqueter, mais à composante congestive, soit liées à des anomalies annexielles comme le développement kystique d'un corps gestatif. Dans tous les cas, c'est l'échographie qui dépiste les phénomènes pelviens anormaux.

A l'inverse, l'absence de douleur ne permet pas d'écarter l'éventualité d'un arrêt du développement de l'œuf, ni même une grossesse extra-utérine, au moins pendant un certain temps. **[Martin et al, 2001]**

I.2.2. LE SAIGNEMENT GENITAL :

Au contraire, le saignement génital a toujours une signification péjorative jusqu'à preuve du contraire. C'est le signe d'alerte le plus habituel de grossesse qui ne va pas bien.

L'hémorragie brutale avec expulsion de débris ovulaires et muqueux, ne pose pas de problèmes diagnostiques, mais les saignements peu abondants, traînants, variables, posent essentiellement le problème de leur signification. **[Faucher et Hassoun, 2005]**

Il importe de toujours faire un examen au spéculum, pour dépister les saignements d'origine cervicale, à partir d'ectropions congestifs qui saignent spontanément, ou en période post coïtale.

L'examen clinique, en dehors de ces cas, est rarement déterminant. Il permet certes d'apprécier le degré de fermeture du col, l'existence d'une masse annexielle et le développement utérin par rapport à l'âge de la grossesse, mais ce dernier élément est souvent difficile à estimer au début, en l'absence de notions sur le volume initial de l'utérus ou à cause d'éléments anatomiques : patientes obèse, ou utérus rétroversé.

[Philippe, 2007]

Le saignement peut être de différentes natures :

- Saignement d'une grossesse toujours évolutive mais avec décollement trophoblastique ;
- Saignement pré-expulsif d'une grossesse arrêté ;
- Saignement accompagnant la résorption d'un fœtus lors d'une grossesse gémellaire, alors que l'autre embryon poursuit son développement normal ;
- Saignement avec vacuité utérine faisant craindre une grossesse extra utérine (GeU).

A ce stade, le dosage d'hCG n'est que de peu de secours. Même un dosage sensible peut être en retard sur l'évolution réelle de la grossesse telle qu'elle peut être objectivée par l'échographie : lorsque l'embryon a cessé de vivre, le trophoblaste continue en effet à sécréter de l'hCG pendant quelque temps ; il est donc possible de constater un taux d'hCG encore significatif, alors que la grossesse vient en réalité de cesser d'évoluer, comme le montre l'échographie.

En cas de discordance bio-échographique, l'échographie à toujours raison à condition que la date du début de la conception soit connue avec une quasi-certitude (courbe thermique). **[Emperaire, 2000 ; Philippe, 2007]**

I.3. ELEMENTS BIOLOGIQUES :

Si un taux isolé d'hCG a une faible valeur pronostique, par rapport notamment à l'échographie, en revanche l'évolution des taux comparatifs garde une signification précieuse et constitue un signe d'alerte : en l'absence complète de symptomatologie clinique, le taux d'hCG tel qu'il est suivi au cours d'une grossesse « précieuse » au début (antécédents d'infertilité ou d'avortements à répétition) peut évoluer anormalement, c'est-à-dire sortir des fourchettes très larges.

- Un taux d'hCG qui reste bas, qui ne double pas tous les trois jours, signe un développement anormal (menace de fausse couche, grossesse extra-utérine)
- Un taux d'hCG qui s'élève de façon trop rapide ou importante peut correspondre à une grossesse multiple, la môle hydatiforme étant d'apparition plus tardive ;
- L'échographie reste ici aussi l'examen indispensable qui tranche entre ces différentes éventualités, mais reste pratiquement aveugle avant trois et parfois quatre semaine de grossesse. **[Kalifa et al, 2004]**

I.4. ELEMENTS ECHOGRAPHIQUES :

L'évolution échographique de la grossesse au début peut être anormale sans symptomatologie clinique et alors que les taux d'hCG, compte tenu des très larges « fourchettes » physiologiques, sont peu évocateurs.

Il s'agit en général d'un retard de développement de l'œuf par rapport à la date théorique de la conception.

Le diagnostic d'hémorragies génitales est clinique. L'imagerie est essentielle puisqu'elle permet au premier trimestre d'apprécier la vitalité de l'œuf, sa qualité et sa topographie, et qu'elle participe au bilan étiologique. **[Nestor et Van den Hof, 2003]**

L'échographie est l'examen le plus performant et souvent suffisant. Au premier trimestre, l'échographie recherche des signes de Ge, d'interruption spontanée de grossesse, une prolifération du trophoblaste qui est multi vésiculaire, en général sans embryon, et rapport avec une môle hydatiforme, un hépatome décidual ou pré-ovulaire, et la résorption précoce d'un embryon gémellaire. **[Kalifa et al, 2004]**

CHAPITRE II :

PHYSIOLOGIE PLACENTAIRE

II.1. DEFINITION :

Placenta (**latin = galette**), c'est un organe transitoire, médiateur des échanges physiologiques entre la mère et le fœtus, génétiquement programmé pour une durée de vie de neuf mois. **[Larsen et Dhem, 2003]**

Il est destiné à protéger, nourrir et à oxygéner l'embryon, puis le fœtus, pendant les neuf mois de la vie intra-utérine. Organe d'échanges entre la mère et le fœtus, le placenta met en rapport de contiguïté le sang maternel et fœtal, sans que ces deux circulations communiquent directement. **[De Tourris et al, 2000]**

Il fait partie des annexes embryo-fœtales, qui sont composées du cordon ombilical, des membranes amniotiques enveloppant le sac amniotique occupé par le liquide amniotique et l'embryon puis le fœtus. **[Benirschke et Kaufmann, 2000]**

II.2. FORMATION DU PLACENTA :

Le trophoblaste, apparu au 5^{ème} jour après la fécondation, comprend deux couches :

- une interne : le **cytotrophoblaste** (cellule de Langhans) ;
- une externe : le **syncytiotrophoblaste**.

Il assure la nidation de l'œuf dans la muqueuse utérine grâce à son activité protéolytique (6^{ème} et 7^{ème} jour).

Il commence à proliférer en villosités sous forme de travées syncytiales dans lesquelles apparaissent vers le 13^{ème} jour des lacunes, puis un axe cytotrophoblastique.

Vers le 15^{ème} jour, les villosités ouvrent les vaisseaux maternels dont le contenu se répand dans les lacunes : c'est le début de la circulation maternelle placentaire.

Vers le 18^{ème} jour apparaissent dans les villosités des îlots vasculaires qui se raccordent vers le 21^{ème} jour aux vaisseaux ombilico-allantoïdiens, établissant ainsi la circulation fœtale placentaire. **[De Tourris et al, 2000]**

Puis les lacunes confluent pour former l'espace inter-villeux (chambre intervillieuse) limitée par le syncytiotrophoblaste. Cette chambre a pour plafond la lame chorionique (plaque choriale) en contact avec l'embryon et pour plancher la pastella basale (plaque basale) en contact avec la caduque utérine. **[Abbara, 2007]**

Certaines villosités vont se fixer à la caduque utérine formant les villosités crampons. Les autres restent flottantes dans la chambre intervillieuse.

Du 2^{ème} au 4^{ème} mois, les villosités se développent, recouvrant d'abord l'œuf entier et constituant le chorion frondosum (chorion villeux). Elles se groupent à un pôle de l'œuf pour former le placenta. Les autres dégénèrent (chorion lisse). **[Nessmann et Larroche, 2001]**

Le placenta, alors constitué de 20 à 30 gros troncs villositaires émanant de la plaque choriale, se subdivise en arborisations au tour d'un axe médian constituant un système (tambour). Chaque tronc contient une veine et une artère qui donnent d'importants réseaux capillaires par lesquels se font les échanges fœto-maternels. Dès la fin du 3^{ème} mois, les cellules de Langhans disparaissent progressivement **(Figure 1). [De tourris et al, 2000]**

La muqueuse utérine, qui a subi la réaction déciduale, s'est différenciée en caduque basale au niveau de la zone placentaire, en caduque capsulaire (caduque réfléchie) sur l'œuf, et en caduque pariétale qui tapisse le corps utérin en dehors de la zone placentaire. A partir du 4^{ème} mois, les caduques pariétale et capsulaire se soudent et effacent la cavité utérine. **[Shih et Kurman, 1997]**

La caduque basale est constituée par deux couches :

- une couche spongieuse, profonde, formée par les tubes glandulaires hypertrophiés ;

- une couche compacte, superficielle, constituée par les cellules déciduales.

Au moment de la délivrance, le plan de décollement du placenta se situe entre ces deux couches. A partir du 4^{ème} mois, des cloisons d'origines cytotrophoblastiques appelées septa inter-cotyledonnaires, issues de la plaque basale, séparent incomplètement l'espace intervilloux (chambre intervillieuse). Il est ainsi divisé en 20 à 30 cotylédons. Au 5^{ème} mois le placenta a acquis sa structure générale **(Figure 2)**. [De tourris et al, 2000]

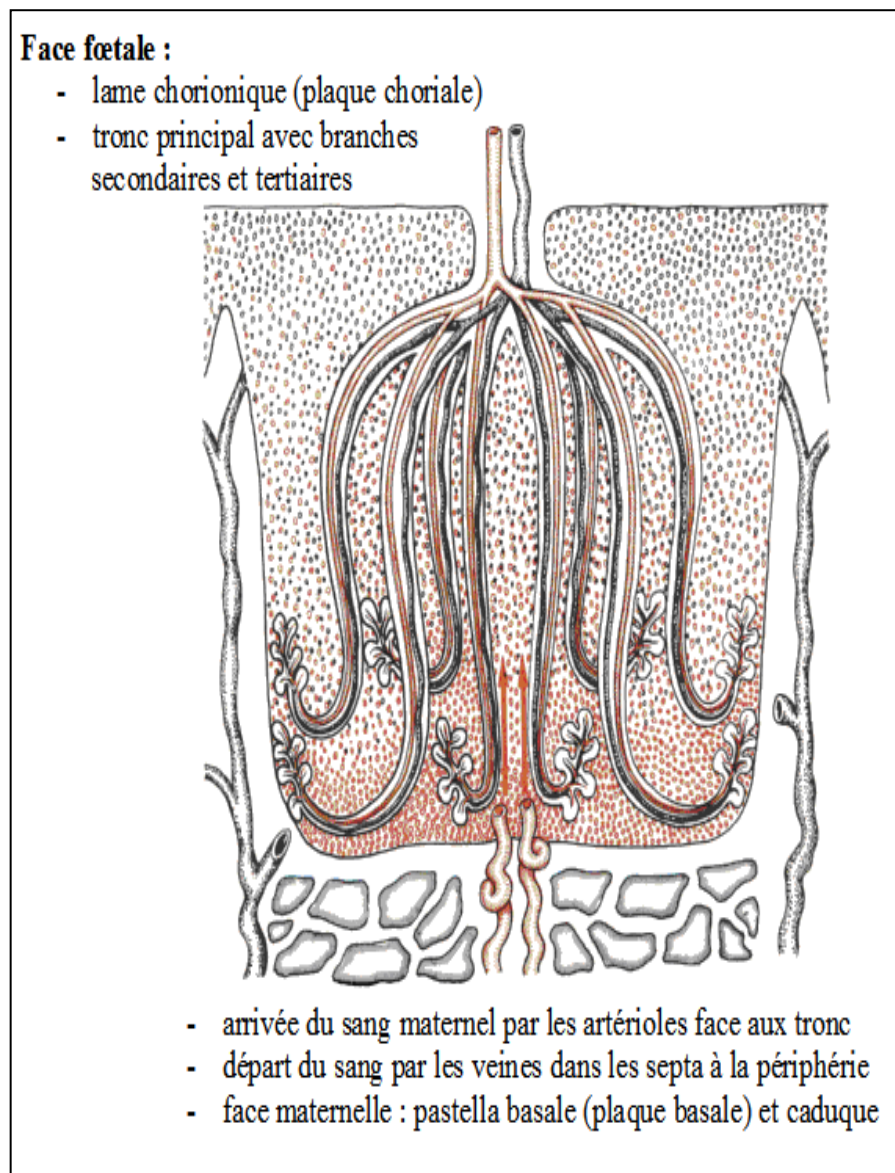


Fig.1 : Tronc villositaire [De tourris et al, 2000]

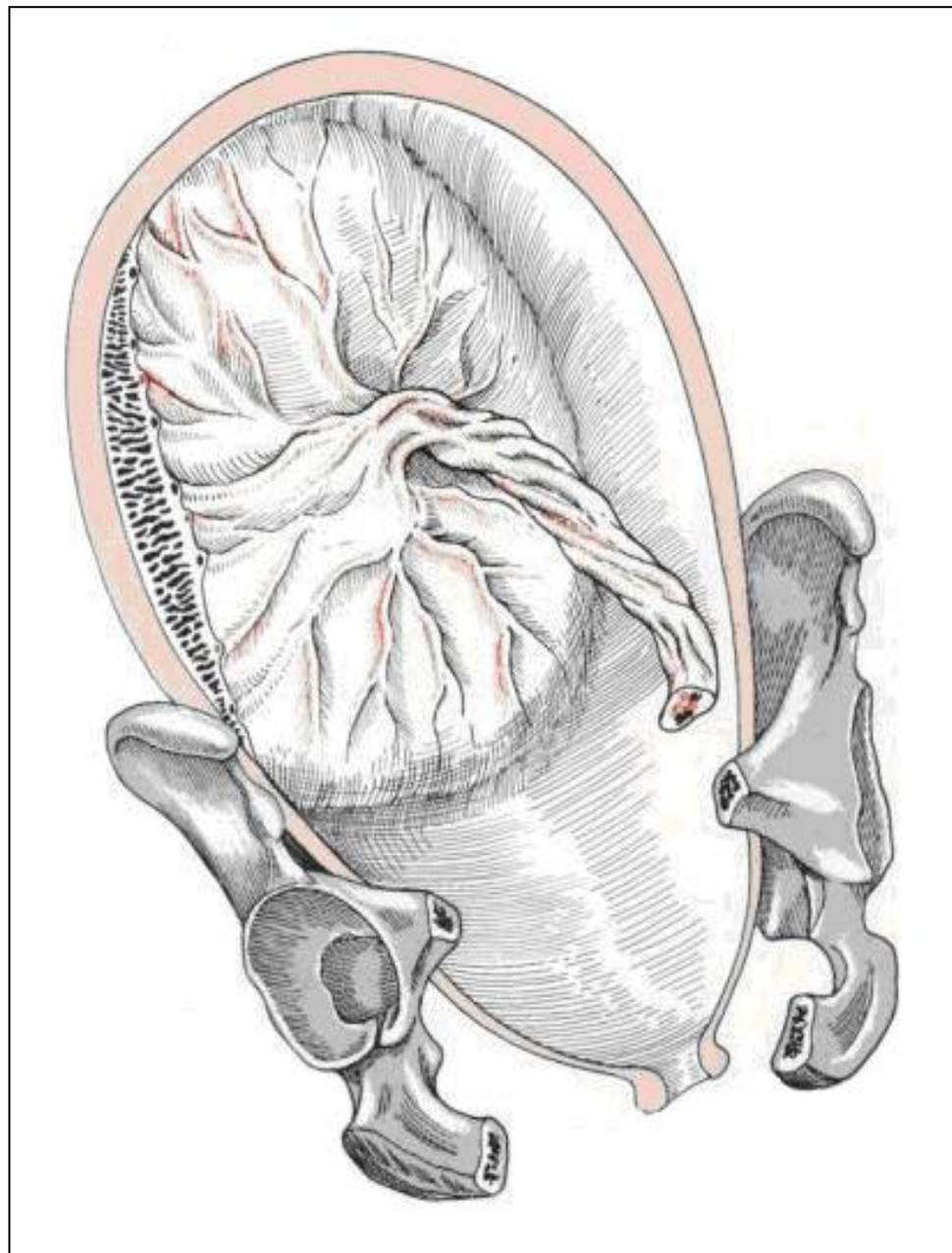


Fig.2 : Placenta normal

Disque étalé, inséré sur une face ou le fond à distance du col : plus de 10 cm

Cordon central : - 1 veine ; - 2 artères ;

- Tissu mucoïde de connexion (gelée de Wharton) inclus dans un réseau fibrillaire conjonctif ;

- entouré d'une gaine amniotique

[Benirschke et Kaufmann, 2000]

II.3. ANATOMIE DU PLACENTA :

Il est important, et ce afin de bien comprendre l'évolution chronologique des villosités chorales, de disposer d'une vision d'ensemble de l'anatomie placentaire.

Dans le schéma présenté ci-dessous, le placenta est âgé d'environ 4 mois.

On peut y distinguer les structures constitutives essentielles, à savoir le cordon ombilical, l'amnios, la plaque chorale, l'arborisation déjà complexe des villosités, la plaque basale et enfin la structure des cotylédons (arborisation des villosités chorales) (**Figure 3**). [Vargas, 2008]

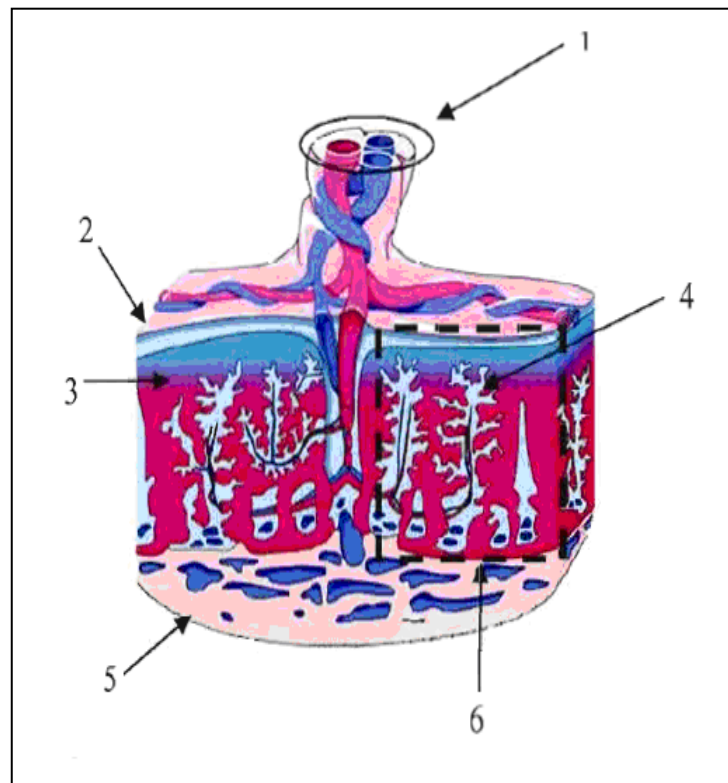


Fig. 3 : structure du Placenta

1- Cordon ombilical ; 2- Amnios ; 3- Plaque chorale ;
4- Chambre intervillieuse (sang maternel) ; 5- Plaque basale ; 6- Cotylédon

[Vargas, 2008]

II.3.1. ANATOMIE MACROSCOPIQUE :

Le placenta à terme, tel qu'on peut le voir après la délivrance, est une masse charnue discoïdale ou elliptique en forme de gâteau. Son poids est de 500 à 600g, soit le sixième de celui du fœtus. Il mesure de 16 à 20cm de diamètre et 2 à 3cm d'épaisseur en son centre, 4 à 6mm sur les bords (**Figure 4**). La face qui s'attache à l'utérus, ou face maternelle, est charnue, vallonnée et formée de cotylédons polygonaux séparés par les sillons. (**Figure 5**) [Abbara, 2007]

La face placentaire attachée à la paroi utérine est appelée plaque basale. Elle est essentiellement formée, en allant de la chambre intervillieuse vers la caduque basale par les éléments résiduels du syncitium et du cytotrophoblaste souvent recouverts d'une couche fibrinoïde. La couche de Nitabuch sépare cette assise de la caduque basale compacte. De la plaque basale partent les septa dont ils ne sont que l'évagination. [Lévy et al, 1995]

La face qui regardait vers l'intérieur de l'œuf, ou face fœtale, est lisse, luisante, tapissée par l'amnios transparent, sous lequel on voit courir les vaisseaux placentaires. De cette face fœtale se détache le cordon ombilical. Le bord du placenta est circulaire et se continue par les membranes (**Figure 6**). [Abbara, 2007]

La face qui est au contact de la cavité amniotique est appelée plaque chorale. Sur cette plaque on distingue :

- Une couche épithéliale externe dégénérée, vestige des cellules trophoblastiques primitives recouvertes par place de dépôts fibrinoïdes, qui forme le toit de la chambre intervillieuse ;
- Une couche interne de tissu conjonctif fibreux d'origine mésodermique, en continuité avec l'axe des villosités et avec la gélatine de Wharton du cordon où circulent les vaisseaux allantoïdo-ombilicaux. [Lévy et al, 1995]

Au début du développement, la totalité du chorion est recouverte de villosités, mais, au fur et à mesure du développement, celles-ci continuent de se développer seulement en face du pôle embryonnaire où elles forment le chorion villositéux, alors qu'elles dégèrent à l'autre pôle où le chorion est lisse (**Figure 7**).



Fig. 04 : Placenta d'une grossesse de 13.5 SA (LCC = 70 mm)

Voir le réseau artériel superficiel et le réseau veineux profond

[Abbara, 2007]

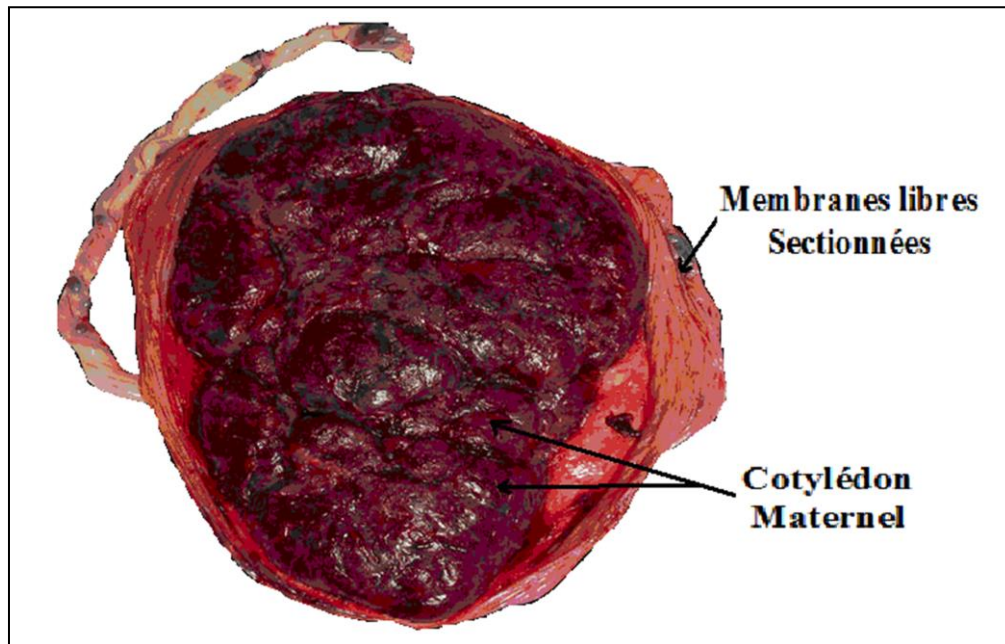


Fig. 05 : Placenta face maternelle
[Nachrichten F, 2005]

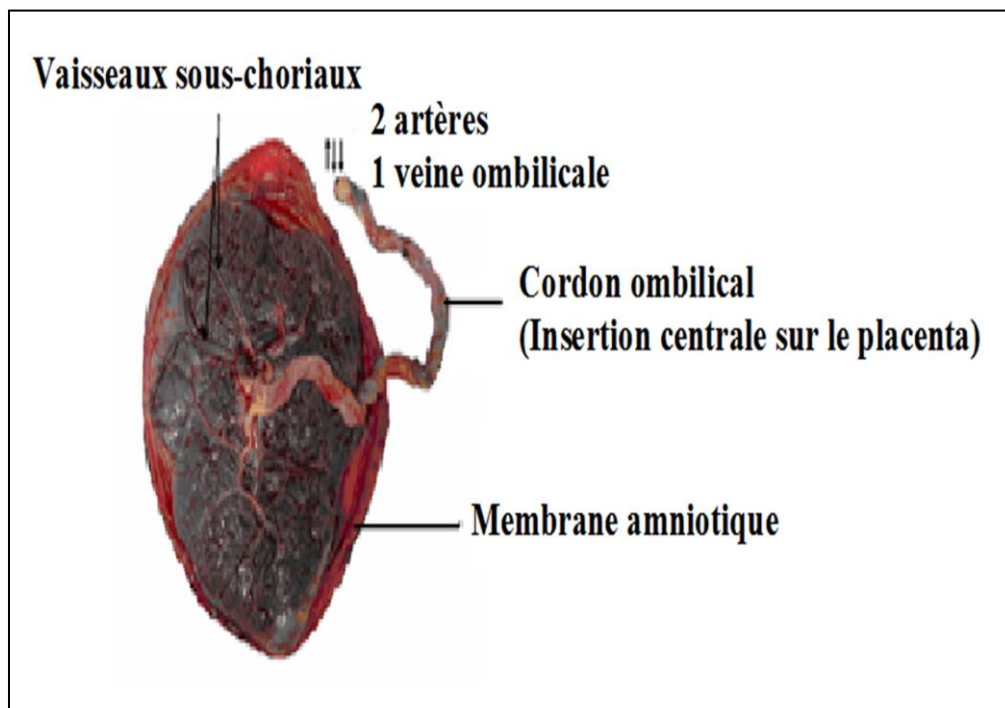


Fig. 06 : Placenta face fœtale
[Nachrichten F, 2005]

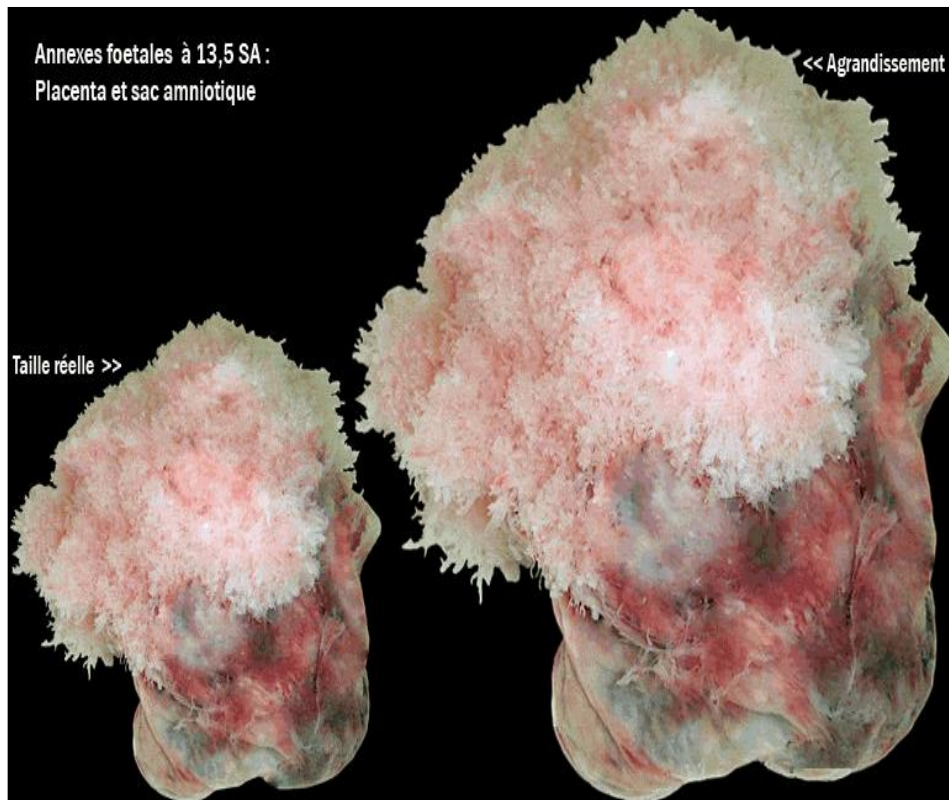


Fig. 7 : Le chorion vilieux et lisse

[Abbara, 2007]

A la périphérie du placenta la plaque basale adhère étroitement à la plaque chorale. Là se fait la jonction des trois caduques. En cet endroit une couronne de dégénérescence fibrinoïde forme l'anneau obturant de Winckler (**Figure 8**). Le complexe fœto-placentaire constitue une allogreffe naturelle résistante au rejet. **[Lévy et al, 1995]**

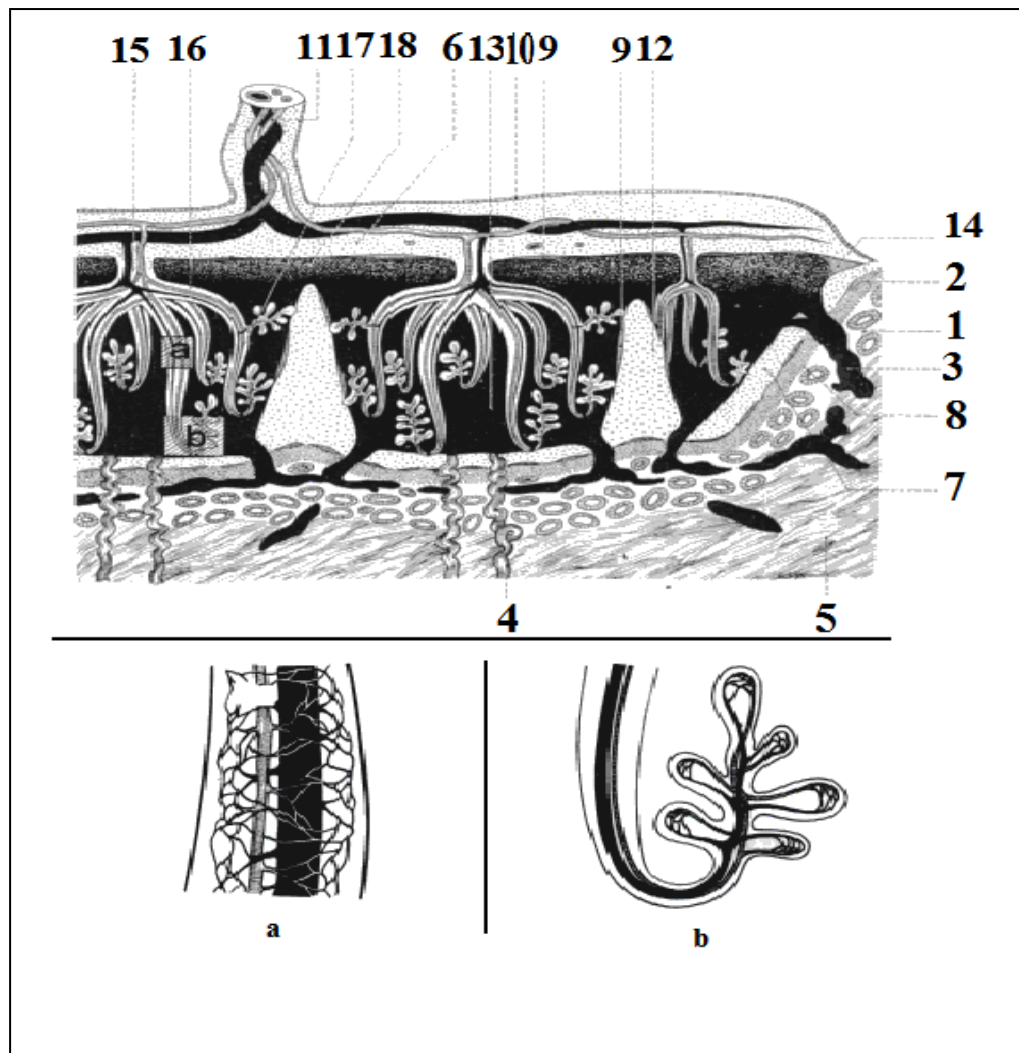


Fig.8 : Coupe schématique du placenta

1 : caduque basale, couche spongieuse ; **2** : caduque basale, lame de Winckler ; **3** : veine utérine ; **4** : artère utérin ; **5** : muscle utérin ; **6** : plaque chorale ; **7** : plaque basale ; **8** : couche de Nitabuch ; **9** : dépôts fibrinoïdes ; **10** : amnios ; **11** : artère et veine funiculaires ; **12** : septum ; **13** : chambre intervillieuse ; **14** : anneau obturant de Winckler ; **15** : tronc villositaire de 1^{er} ordre ; **16** : tronc villositaire de 2^{ème} ordre ; **17** : tronc villositaire de 3^{ème} ordre ; **18** : lac subchorial.

a) réseau capillaire en voilette

b) réseau capillaire terminal

[Empeaire, 2008]

II.4. VARIATIONS DE LA FORME PLACENTAIRE :

Un placenta peut posséder des cotylédons accessoires avec des connexions vasculaires entre eux (placenta succenturiata) ou des cotylédons sans aucune connexion vasculaire (placenta spuria). Le cordon ombilical peut être inséré au bord du placenta donnant un aspect en raquette à ce dernier. Parfois, le cordon s'insère sur le chorion et l'amnios (insertion vilamenteuse du cordon) et les vaisseaux traversent les membranes avant de se ramifier sur la surface placentaire. Dans le placenta circumvallata, la plaque choriale est plus petite que la plaque basilaire et les membranes fœtales forment un anneau replié autour de la face fœtale du placenta. Le plus souvent, ces variations de forme n'ont aucune conséquence, quoique l'insertion vilamenteuse du cordon puisse s'accompagner de saignements graves (**Figure 9**) [Weir et Murray, 1999 ; Cochard, 2003].

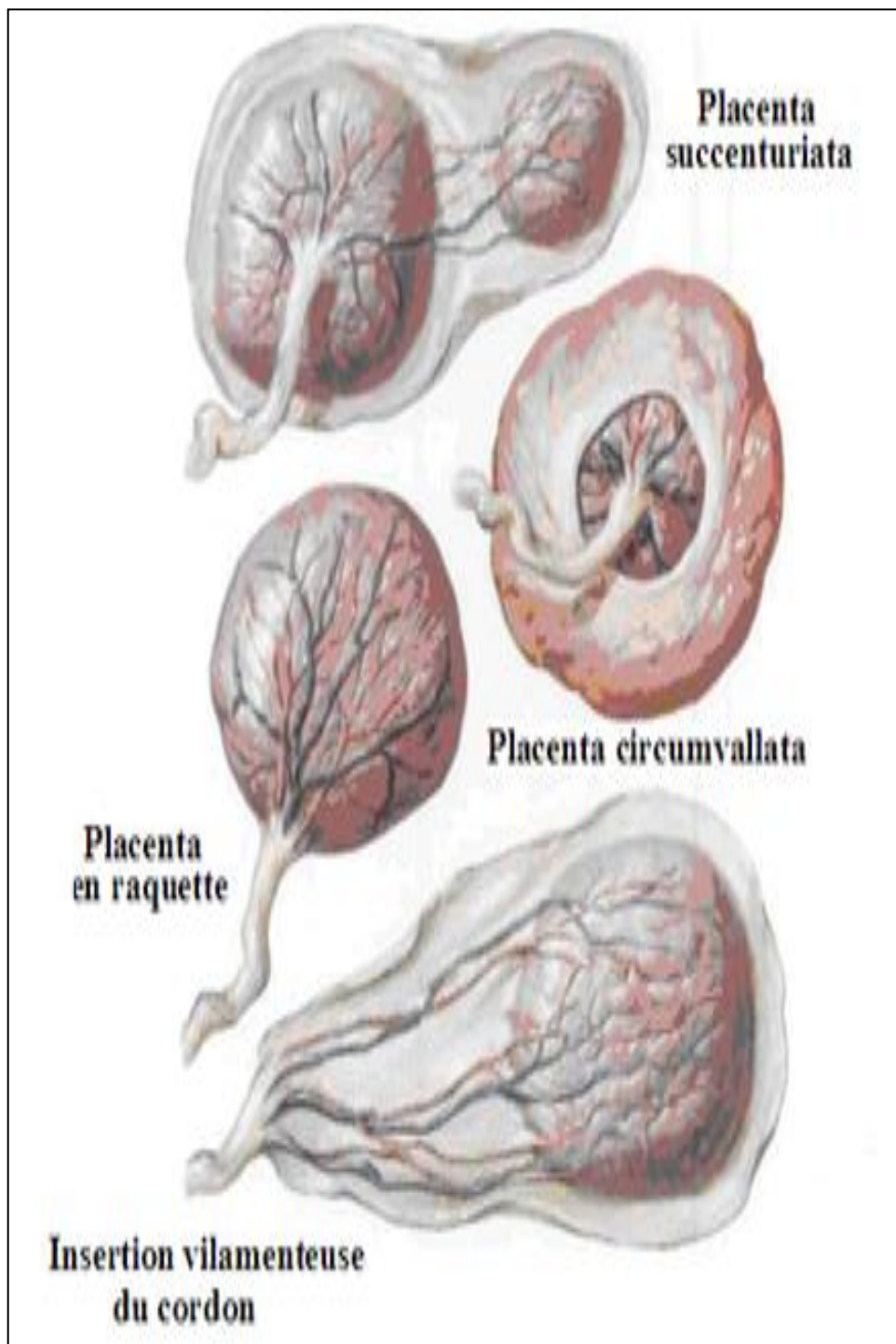


Fig. 9 : Variations de la forme placentaire
[Weir et Murray, 1999]

II.5. NIDATION :

La nidation correspond aux modifications aboutissant à la pénétration de l'œuf dans l'endomètre. [Camus et Heim, 2006]

II.5.1. MUQUEUSE UTERINE :

La muqueuse utérine se modifie lors de la phase lutéale du cycle, sous l'effet des sécrétions hormonales œstrogéniques et surtout progestatives du corps jaune. Ces modifications touchent surtout les glandes qui s'allongent et se chargent en glycogène, ainsi que la vascularisation du chorion qui se développe, l'endomètre est ainsi prêt à accueillir l'œuf vers le 20^{ème} jour du cycle (**Figure 10**). [Elie et Daval, 2001]

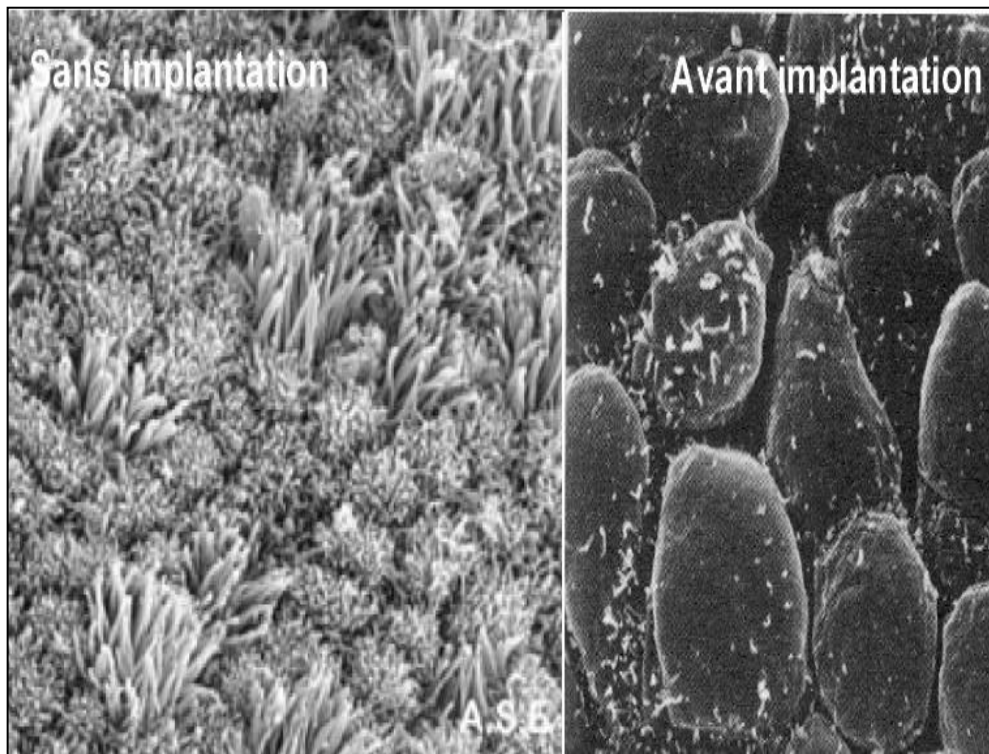


Fig.10 : Vue de la surface de l'épithélium utérin en microscopie électronique à balayage

Période de réceptivité de l'endomètre au blastocyste

- du 6^{ème} au 8^{ème} jour après l'ovulation
- Elle coïncide avec la formation de Pinopodes qui est induit par la progestérone et absorbent du liquide utérin

[Manuel, 2007]

II.5.2. TRAJET DE L'ŒUF DANS LA TROMPE :

L'œuf fécondé au niveau de l'ampoule tubaire commence sa division cellulaire pendant son trajet dans la trompe. Il se divise en deux, quatre, huit puis seize blastomères. C'est au stade de seize blastomères ou Morula qu'il arrive dans la cavité utérine. [Elie et Daval, 2001]

Du 4^{ème} au 6^{ème} jour l'œuf est libre dans la cavité utérine. Il poursuit sa segmentation et sa division cellulaire, avec formation du blastocyste : une cavité (blastocèle) se creuse au centre de l'œuf, bordé d'une couche monocellulaire ou couronne trophoblastique. Au niveau d'un pôle, se forme un amas cellulaire ou bouton embryonnaire (Figure 11 - 12). [Wheater et al, 2004]

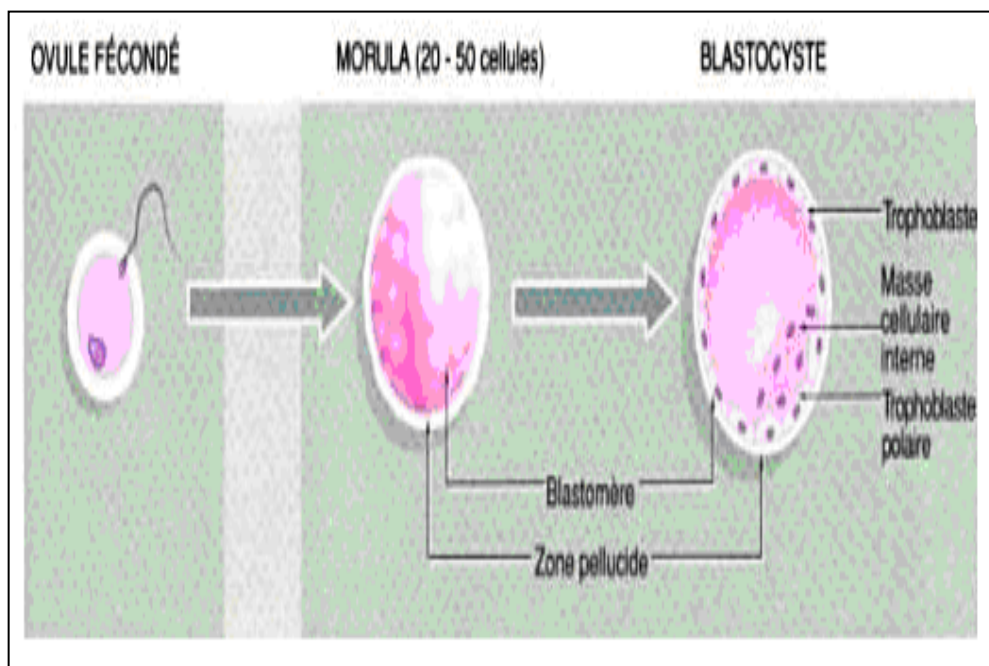


Fig. 11 : Fécondation et implantation
[Wheater et al, 2004]

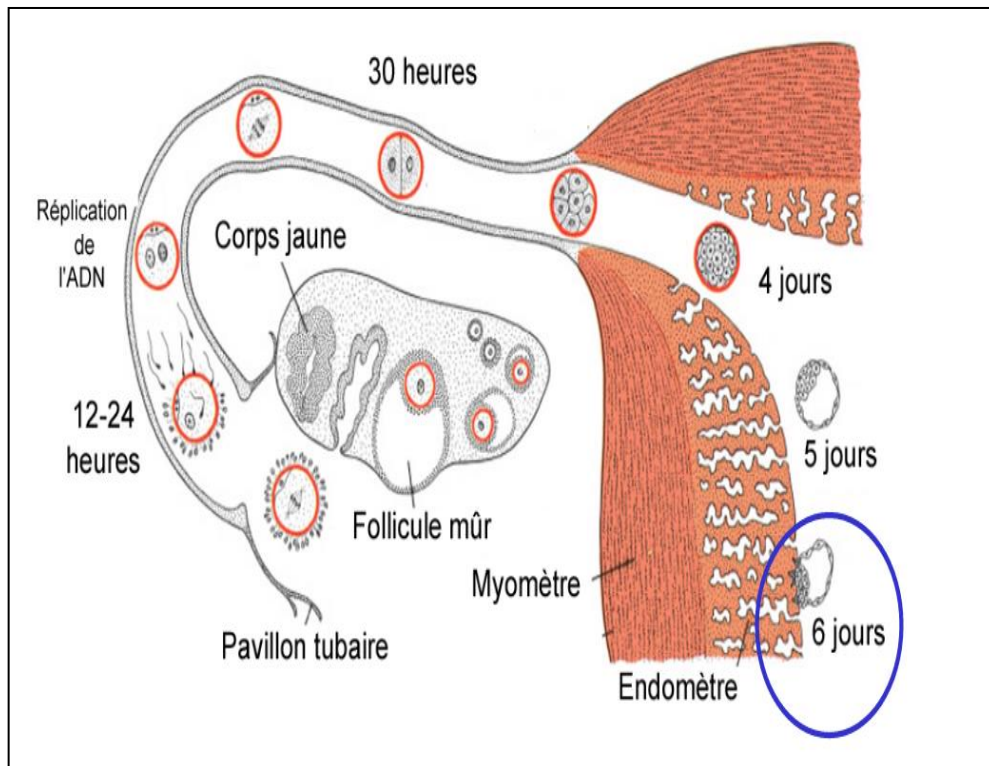


Fig. 12 : Chronologie de la nidation chez la femme
[Manuel, 2007]

II.6. IMPLANTATION :

L'implantation ou Nidation s'effectue entre le 6^{ème} et le 12^{ème} jour PC. Le trophoblaste, au contact de la muqueuse utérine, devient extrêmement invasif, détruit sans nécrose l'épithélium utérin et permet l'enfouissement progressif de l'œuf (**Figure 13**). Les cellules qui le composent se divisent et se différencient rapidement en deux couches, l'une interne ou cytotrophoblaste, l'autre externe ou syncytiotrophoblaste, formée par fusion des cytotrophoblastes. Le syncytiotrophoblaste constitue une masse cellulaire indivise directement au contact de l'endomètre (**Figure 14**). Sa surface est hérissée de microvillosités. Il est dépourvu des antigènes classiques d'histocompatibilité et ne suscite pas de réaction immunitaire de rejet de la part de l'organisme maternel. Il possède d'emblée une fonction endocrine manifestée initialement par la sécrétion d'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) (**Figure 15**). [Wheater et al, 2004

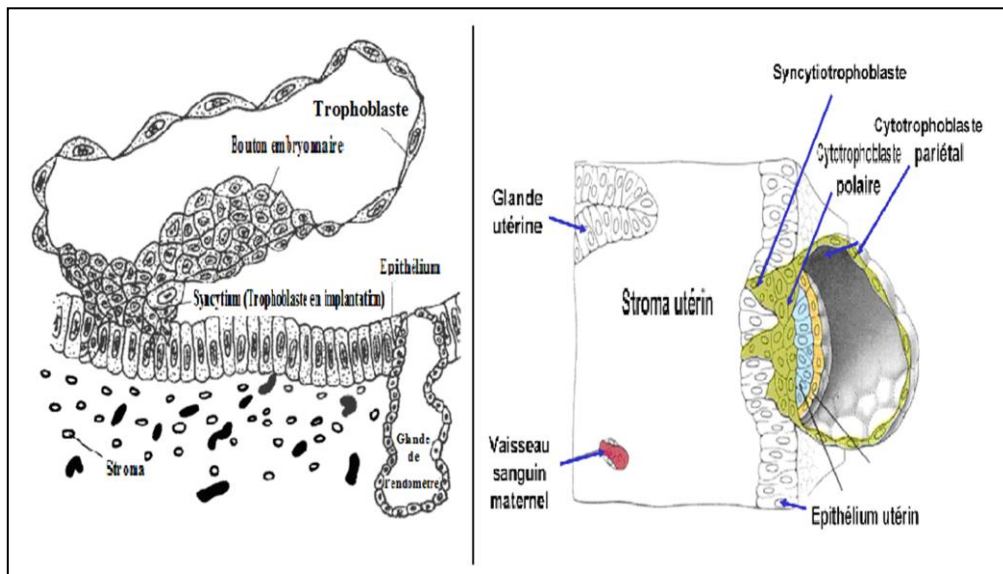


Fig. 13 : Implantation du 7^{ème} J : Début de l'invasion

[Manuel, 2007]

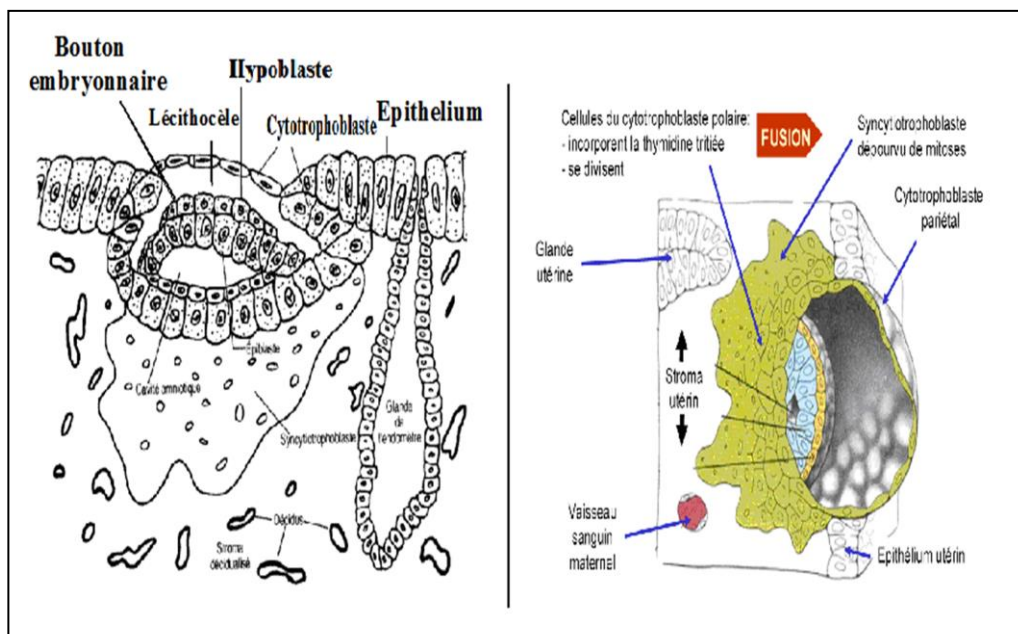


Fig. 14 : Implantation 8^{ème} J :

Différenciation du trophoblaste en cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste

[Manuel, 2007]

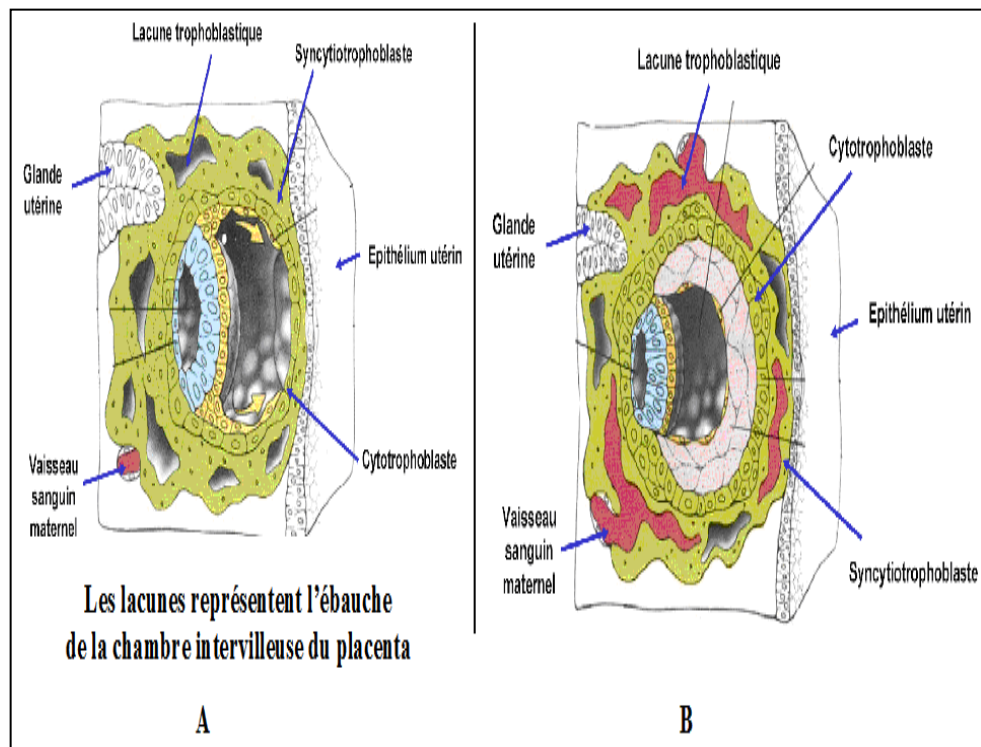


Fig. 15 : Invasion

A : 9^{ème} Jour ; B : 10^{ème} jour

[Manuel, 2007]

La muqueuse utérine, alors en phase lutéale, est composée d'un tissu conjonctif cellulaire et œdémateux, le chorion cytogène, qui renferme des capillaires, des artères spiralées à paroi musculaire et des glandes sécrétantes. L'implantation de l'œuf déclenche la décidualisation des cellules conjonctives qui s'hypertrophient et s'arrondissent, transformant progressivement toute la muqueuse utérine en un tissu compact, la caduque ou décidue (**Figure 16- 17- 18**). D'après sa localisation par rapport à l'œuf nidé, on parle de caduque basilaire réfléchie ou ovulaire et pariétale. [Nessmann et Laroche, 2001]

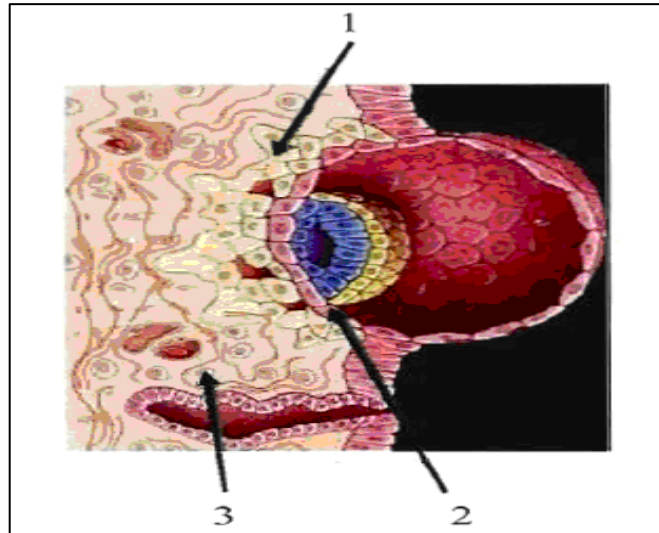


Fig. 16 : Représentation schématique de l'implantation du blastocyste dans l'utérus et formation du syncytiotrophoblaste.

Image adaptée de Tortora GI "Development during pregnancy in: principles of human anatomy"; 9^{ème} édition de New York: John Wiley, 1999.

1 : Syncytiotrophoblaste ; 2 : Cytotrophoblaste ; 3 : Cellules déciduales

[Vargas, 2008]

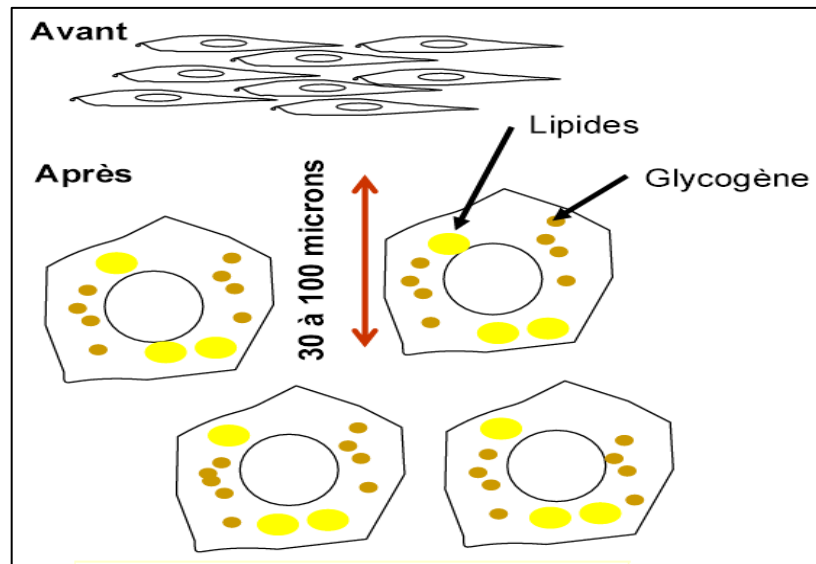


Fig.17 : Fibroblastes de l'endomètre avant et après la transformation déciduale

(Même grossissement)

[Manuel, 2007]

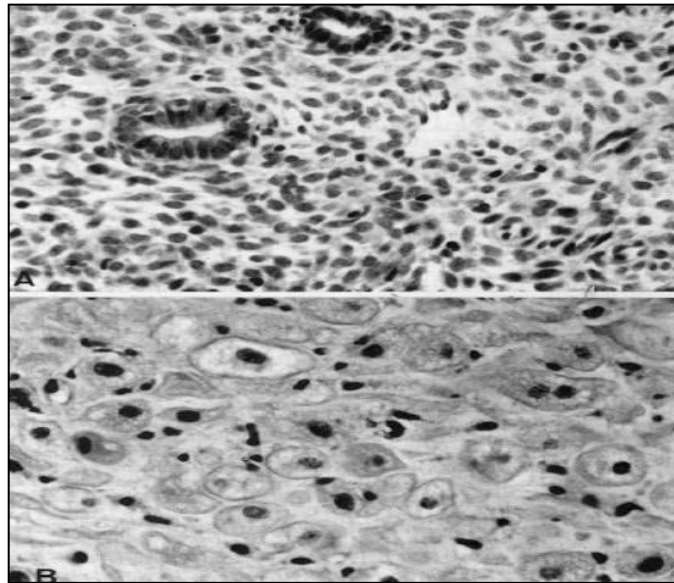


Fig.18 : Fibroblastes de l'endomètre avant et après la transformation déciduale
(Même grossissement)

[Edward et Klatt, 2008]

A ce stade du développement, l'embryon est un petit disque bilaminaire entouré de deux vésicules : la vésicule amniotique qui s'est creusée dans le bouton embryonnaire, sur sa face dorsale, et le lécithocèle, future vésicule vitelline, développée sur sa face ventrale. **[Martin et Barry, 2001]**

Au pôle caudal du disque embryonnaire, prolifère une population cellulaire mésenchymateuse, le mésoblaste extra-embryonnaire qui tapisse la face interne du trophoblaste avec lequel il constitue le chorion de l'œuf ainsi que la surface des deux vésicules, délimitant la cavité ovulaire ou cœlome externe **(Figure 19)**. Ce mésoblaste forme également le pédicule embryonnaire, futur cordon ombilical qui relie le pôle extérieur du disque embryonnaire au chorion de l'œuf. **[Nessmann et Larroche, 2001. Martin et Barry, 2001]**

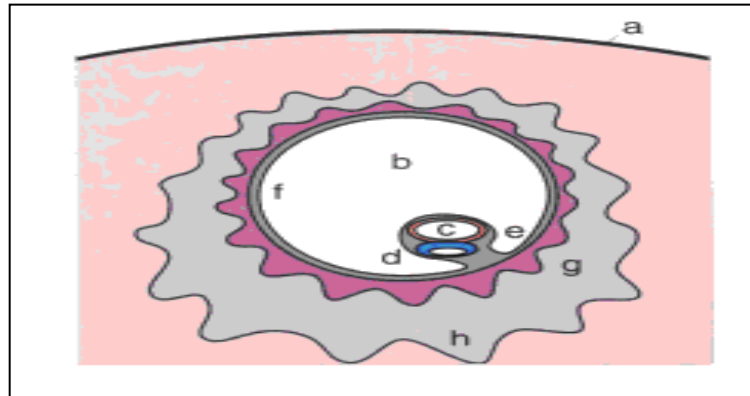


Fig. 19 : schéma de l'œuf nidé

- a** : Epithélium utérin ; **b** : Cœlume externe ; **c** : Vésicule vitelline ;
d : Vésicule amniotique ;
e : Pédicule embryonnaire ; **f** : Mésoblaste extra-embryonnaire ;
g : Cytotrophoblaste ; **h** : Syncytiotrophoblaste

[Ghanassia et Procureur, 2005]

II.7. DEVELOPPEMENT DES VILLOSITES CHORIALES :

Le placenta est composé de villosités choriales, structures élémentaires mises en place très précocement. A la fin de la nidation (12^{ème} jour PC), le trophoblaste s'organise : les cellules cytotrophoblastiques forment des colonnes pleines, orientées de façon radiaire sur tout le pourtour de l'œuf et entourée de syncytiotrophoblaste. Le mésoblaste extra-embryonnaire pénètre dans l'axe de ces colonnes. Cet ensemble constitue les villosités choriales primitives, initialement avasculaires (**Figure 20**). A ce stade l'œuf mesure 1 à 2 mm de diamètre. Il est totalement enfoui dans la muqueuse utérine dont l'épithélium s'est reconstitué en surface (**Figure 21**). **[Barry et Ram, 2005]**

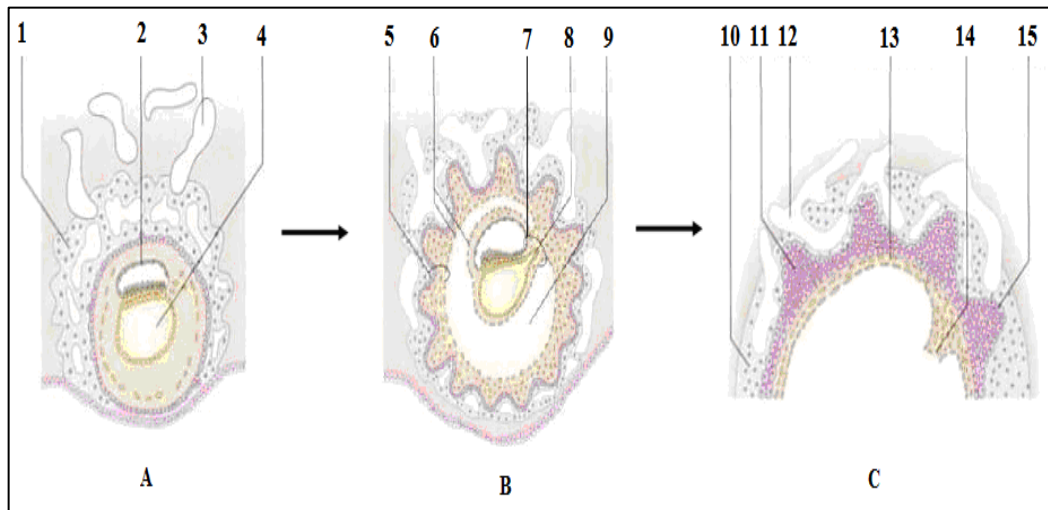


Fig.20 : Formation des villosités choriales primitives

A : Site de nidation au 10^{ème} jour

- 1- Syncytiotrophoblaste ; 2- Amnios ; 3- Capillaire sanguin maternel ;
- 4- Vésicule vitelline primaire

B : site de nidation au 15^{ème} jour

- 5- Chorion ; 6- Mésoderme extraembryonnaire ; 7- Pédicule embryonnaire ;
- 8- Allantoïde ; 9- Cavité choriale

C : Au 14^{ème} jour, les villosités choriales primaires apparaissent comme des expansions Cytotrophoblastique

- 10- Syncytiotrophoblaste ; 11- Cytotrophoblaste ; 12- Capillaire sanguin maternel ;
- 13- Mésoderme extraembryonnaire ; 14- Pédicule embryonnaire ;
- 15- Villosité primaire

[Barryet Ram, 2005]

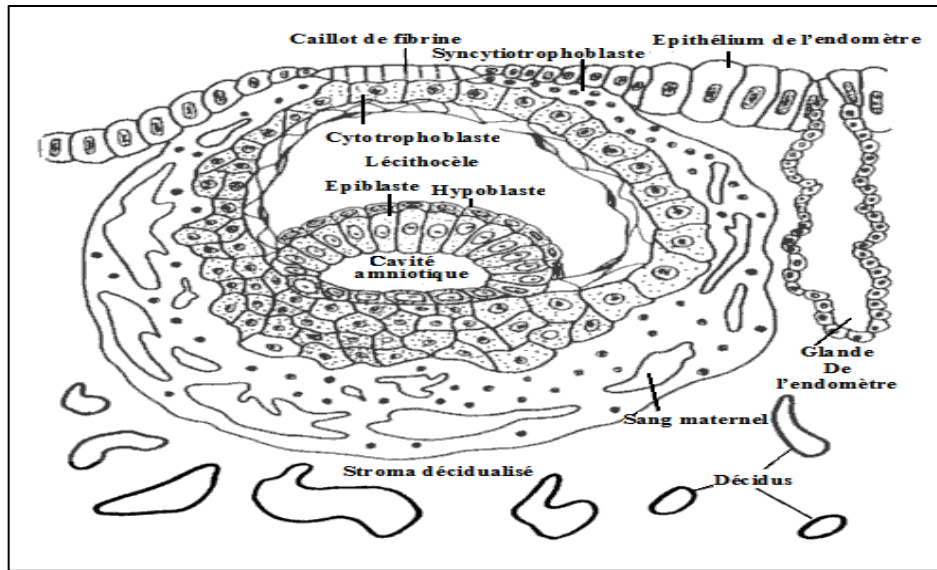


Fig. 21 : Implantation vers 12^{ème} Jour PC
[Ghanassia et Procureur, 2005]

Vers le 16^{ème} jour embryonnaire, les villosités choriales primaires se modifient et se transforment en villosités choriales secondaires. Ces villosités sont caractérisées par un axe central mésenchymateux (qui provient de la prolifération du mésoderme extra-embryonnaire qui soulève le cytotrophoblaste). Autour de cet axe, se disposent le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste. Par ailleurs, au sommet de la villosité, le cytotrophoblaste prolifère et migre entre le syncytiotrophoblaste et le tissu du chorion utérin. Ainsi se forme une coque cytotrophoblastique qui forme l'interface entre tissus maternels et fœtaux (**Figure 22 - 23**). **[Barry et Ram, 2005]**

Les cellules de cette coque constituent le trophoblaste extravilleux, qui a un pouvoir migrateur extraordinaire dans les tissus maternels, en particulier vers les artères spiralées qu'elles vont coloniser. La coque diminue rapidement d'épaisseur tandis qu'une couche de substance amorphe, acellulaire, la couche fibrinoïde de Nitabuch, apparaît, la séparant des tissus maternels (**Figure 24 - 25**). **[De Tourris et al, 2000]**

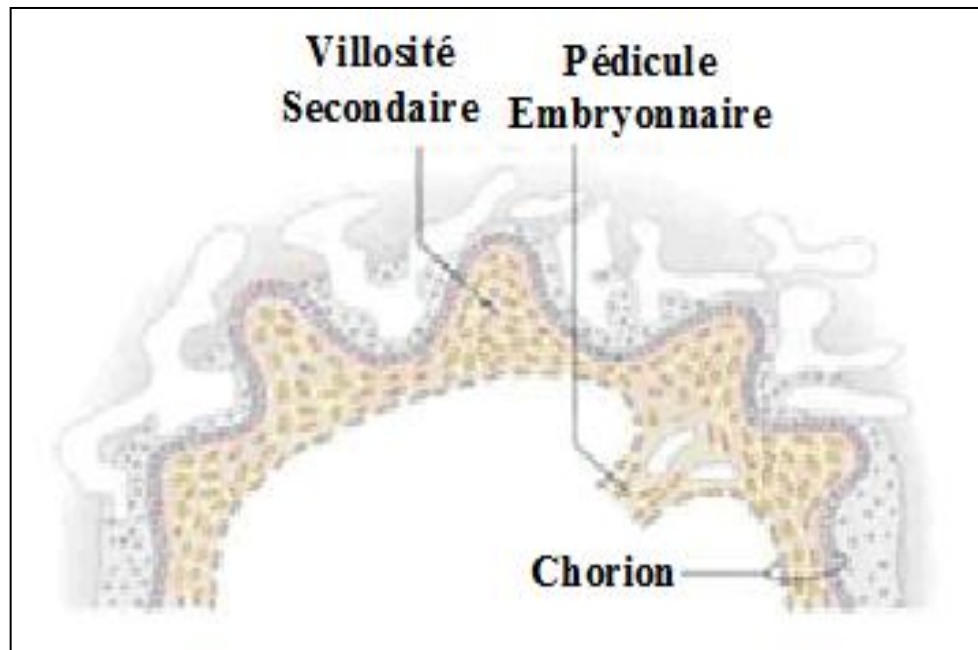


Fig. 22 : Au 16^{ème} jour, formation de villosités choriales secondaires
[Larsen et Dhem, 2003]

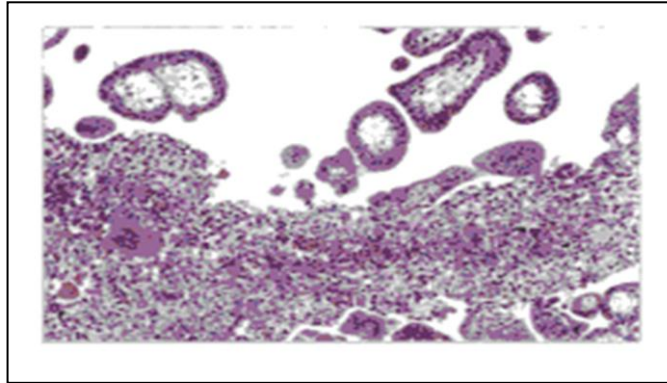


Fig. 23 : Coupe cytotrophoblastique au contact de la caduque
 Noter l'absence de sang dans les espaces intervilloux (produit IVG)
[Nessmann et Larroche, 2001]

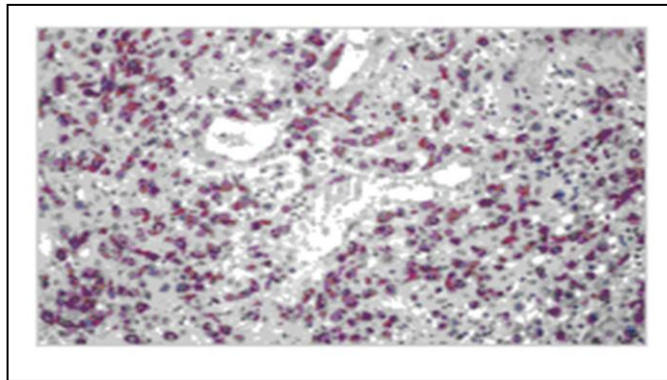


Fig. 24 : Trophoblaste extra-villeux
 Migration de cytotrophoblastes marqués par anticorps anticytokératine
 dans la caduque basilaire (produit IVG)
[Nessmann et Larroche, 2001]

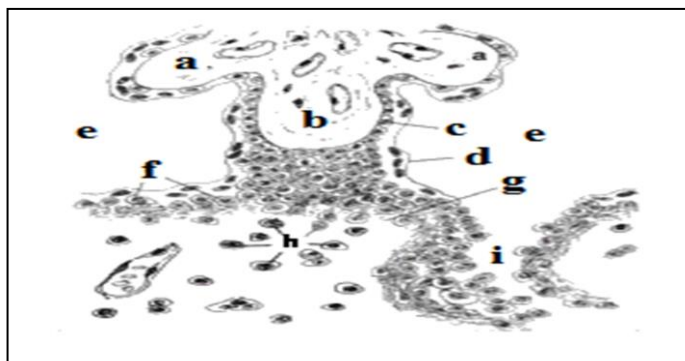


Fig. 25: Schéma du trophoblaste extravilleux
a- Villosités libres ; **b-** Villosité crampon ; **c-** Cytotrophoblaste ;
d- Syncytiotrophoblaste ; **e-** Chambre intervillieuse ;
f- Coque cytotrophoblastique ; **g-** Coque de Nitabuch ;
h- Trophoblaste extravilleux ; **i-** Artère spiralée en transformation
[Nessmann et Larroche, 2001]

Vers les 17^{ème}- 18^{ème} jours PC, des îlots vasculaires se forment (angiogénèse) à la fois dans le mésoblaste extra-embryonnaire et dans le mésoblaste développé lors de la gastrulation entre les deux feuillets du disque embryonnaire. Ces îlots vasculaires confluent pour former un réseau continu et clos qui relie l'embryon et le placenta. Ce réseau est alimenté par les premières cellules sanguines formées dans la paroi de la vésicule vitelline (**Figure 26 - 27**). [Kurjak et Guillermo, 2007]

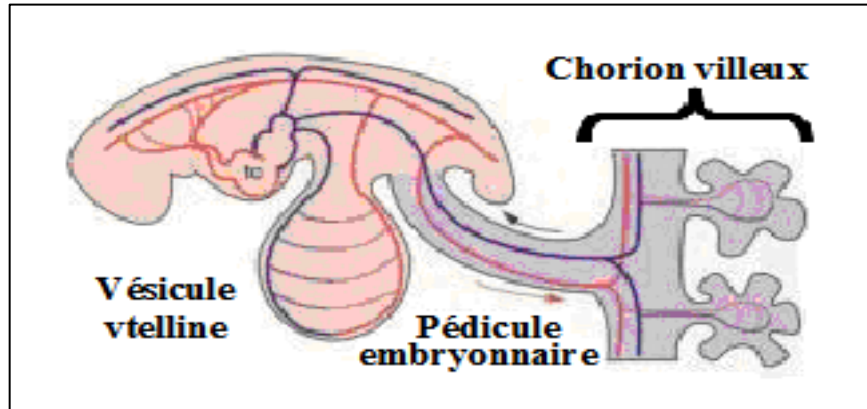


Fig. 26 : Schéma de la circulation embryonnaire placentaire (Embryon de 25 jours) ; tc : tube cardiaque [Kurjak et Guillermo, 2007]

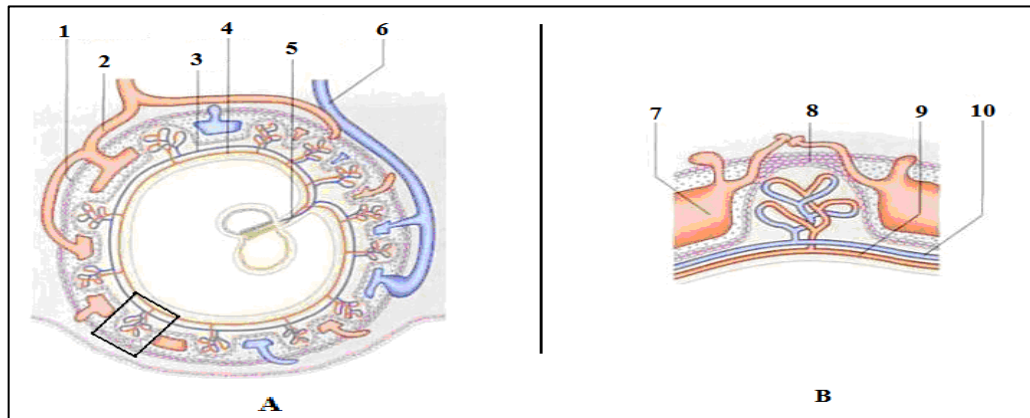


Fig. 27 : Développement des vaisseaux sanguins pour former les villosités tertiaires

A : Au 21^{ème} jour, des vaisseaux sanguins se développent dans le mésoderme chorial pour former les villosités tertiaires

- 1- Coque cytotrophoblastique ; 2- Artère spiralée ; 3- Veine ombilicale ;
- 4- Artère ombilicale ; 5- Vaisseaux ombilicaux dans le cordon ombilical ;
- 6- Veine endométriale

B : Agrandissement de la zone encadrée en A montrant une villosité tertiaire.

- 1- Espace intervilloux ; 2- Coque cytotrophoblastique ;
- 3- Artère spiralée ; 4- Veine ombilicale

[Kurjak et Guillermo, 2007]

✚ Les villosités choriales ont alors leurs caractères structuraux essentiels :

- Axe mésenchymateux vascularisé ;
- Couche cytotrophoblastique de Langhans, reposant sur une membrane trophoblastique ;
- Couche syncytiotrophoblastique externe.

Dans l'axe villositaire, les cellules mésenchymateuses indifférenciées sont prédominantes et dès le 18^{ème} jour PC, des macrophages tissulaires fœtaux, les cellules de Hofbauer, sont identifiables (**Figure 28**). Les villosités choriales situées en regard de la caduque basilaire connaissent un développement considérable. Elles s'allongent, se divisent pour constituer un ensemble de troncs villositaires de 1^{er}, 2^{ème} puis 3^{ème} ordre, dont l'arborisation est à l'origine des lobules placentaires ou cotylédons fœtaux ou encore placentomes. [**Ghanassia et Procureur, 2005**]

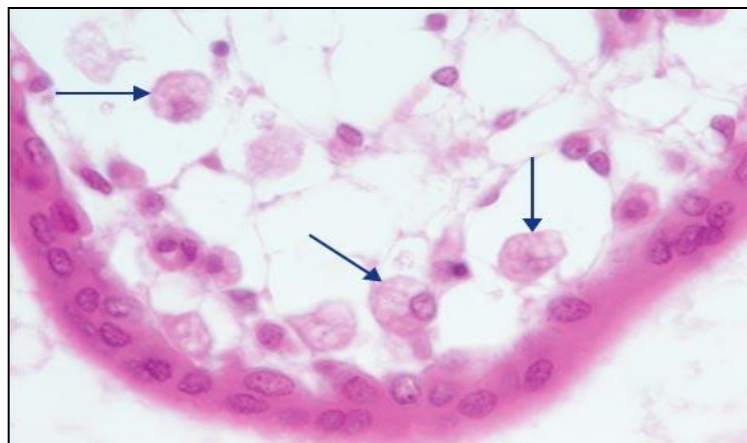


Fig. 28 : Cellule de Hofbauer

Sont des macrophages qui remanient le stroma pour en permettre la plasticité pendant le développement du placenta.

[**Adé-Damilano, 2005**]

Les troncs villositaires de 3^{ème} ordre se développent en direction de la zone basilaire où ils s'implantent en couronne dans la coque cytotrophoblastique et la caduque attenante. Ces « villosités crampons », autour de l'émergence d'une artère utéro-placentaire, réalisent un « système tambour » (**Figure 29 - 30**). Les troncs villositaires contiennent chacun une artère à média musculaire et une veine. [**Nessmann et Larroche, 2001**]

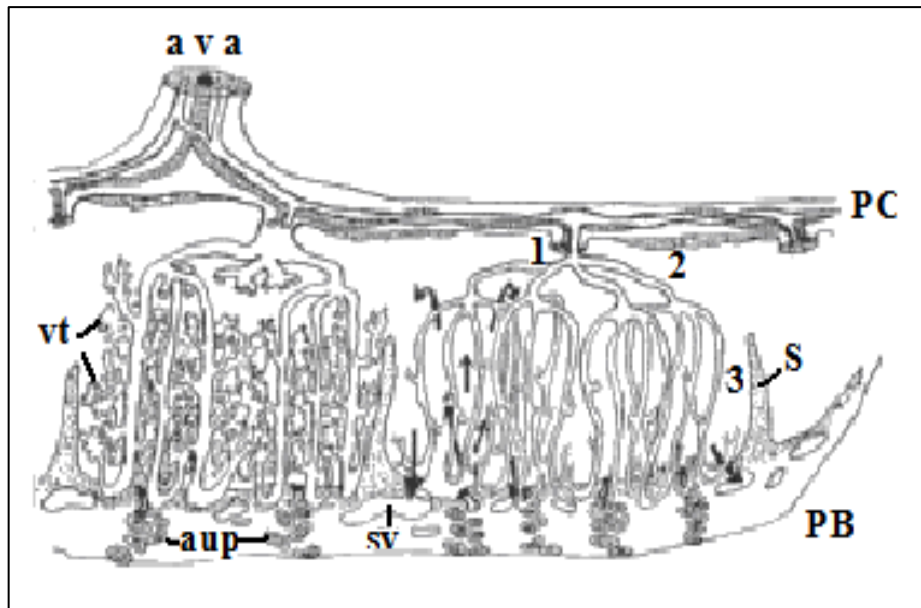


Fig. 29 : Schéma de la structure et de la vascularisation placentaire
PC : plaque chorale ; **PB :** plaque basale ; **a :** Artère ; **v :** Veine ; **s :** Septa
sv : sinus veineux ; **aup :** artère utéro-placentaire ; **vt :** villosité terminale

- 1- Artère tronculaire de 1^{er} ordre
- 2- Artère tronculaire de 2^{ème} ordre
- 3- Artère tronculaire de 3^{ème} ordre

[Adé-Damilano, 2005]

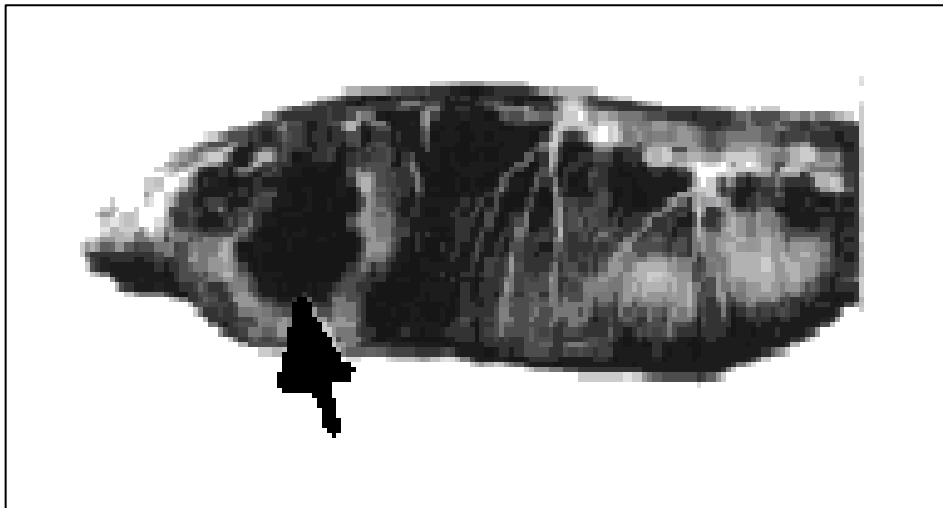


Fig. 30: Système tambour dans un placenta à terme
 Thrombose intervillieuse (flèche)

[Adé-Damilano, 2005]

A partir des troncs de 3^{ème} ordre, se développent des villosités intermédiaires. Elles sont de grande taille et comportent un stroma réticulaire, des vaisseaux de petit calibre et un revêtement trophoblastique épais. Ces villosités sont dites «intermédiaires immatures» du fait de leur position dans l'arbre villositaire et de leur caractère transitoire au cours de la maturation placentaire. En effet, à terme, elles ne représenteraient plus que 0 à 5 % du volume villositaire. Véritable centre de croissance, elles donnent naissance, par bourgeonnement, aux villosités terminales ou libres, caractérisées par un réseau capillaire très développé (**Figure 31**).

Celles-ci représentent les villosités fonctionnelles. Les échanges fœto-maternels s'effectuent au niveau de ces villosités terminales, à travers la «membrane placentaire d'échanges», structure constituée d'un ensemble de couches tissulaires dont l'épaisseur diminue au cours de la gestation. [**Lévy et al, 1995**]

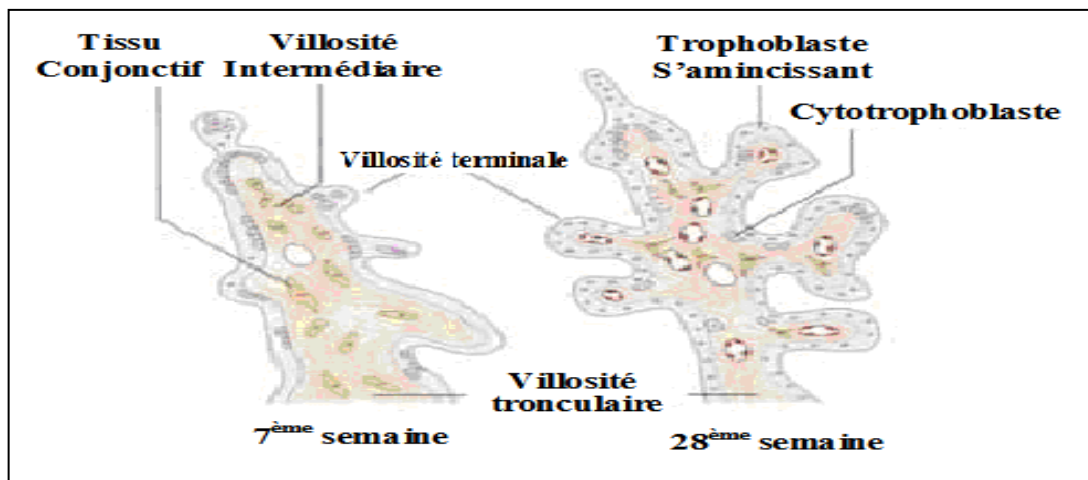


Fig.31 : Maturation de la villosité choriale à 7 et à 28 SA

[**Barry et Ram, 2005**]

Jusqu'à la 12^{ème} semaine d'aménorrhée, les villosités sont de grande taille,
de l'ordre de 150µm de diamètre, peu vascularisées.

Plusieurs structures, d'une épaisseur totale d'environ 25µm, séparent le sang foetal du sang maternel : l'endothélium des capillaires, qui sont au nombre de 2 à 3 par villosités en situation centrale, et leur membrane basale, le mésenchyme lâche formant l'axe villositaire, une couche cytotrophoblastique continue reposant sur la membrane basale trophoblastique et le syncytiotrophoblaste (**Figure 32**). [DeTourris et al, 2000]

Entre 12 et 20 semaines d'aménorrhées, la couche cytotrophoblastique de Langhans régresse pour ne persister que sous forme d'éléments cellulaires isolés, deux à trois par section villositaire, susceptibles de se diviser et de régénérer le Syncytiotrophoblaste à tout moment de la gestation. [Weir et Murray, 1999]

Après 20 SA, les villosités sont de plus en plus nombreuses et leur calibre diminue progressivement pour atteindre, au 3^{ème} trimestre, 50µm dans la villosité terminale mature (**Figures 33-34**). [Manuel, 2007]

Le mésenchyme villositaire se condense. Il comporte essentiellement des fibroblastes et des cellules de Hofbauer, moins nombreuses qu'en début de grossesse, reconnaissables à leur grande taille (10 à 20µm) et à leur cytoplasme vacuolisé. Les capillaires et leurs péricytes se développent, deviennent marginaux et sinusoïdaux ; on en compte 6 à 8 par section villositaire. [Kurjak et Guillermo, 2007]

Le syncytiotrophoblaste s'amincit, les noyaux sont concentrés en amas séparé par de fines lames cytoplasmiques ; ces éléments constituent, avec l'endothélium des capillaires et les membranes basales fusionnées, la membrane placentaire d'échanges réduite à une épaisseur de 2µm (**Figure 35**). [Nessmann et Larroche, 2001]

De par sa situation au contact au sang maternel et de part ses propriétés notamment anticoagulantes et vaso-relaxantes, le syncytiotrophoblaste est comparé à un endothélium. La surface villositaire d'échanges est estimée à 3.5m² à 25 SA, à 12m² à 36 SA et atteindrait 93m² si l'on tient compte des microvillosités qui hérissent la surface du syncytiotrophoblaste. Cette surface

d'échanges n'augmente plus après 36 semaines d'aménorrhées, voire diminue légèrement. [Evain-Brion, 2006]

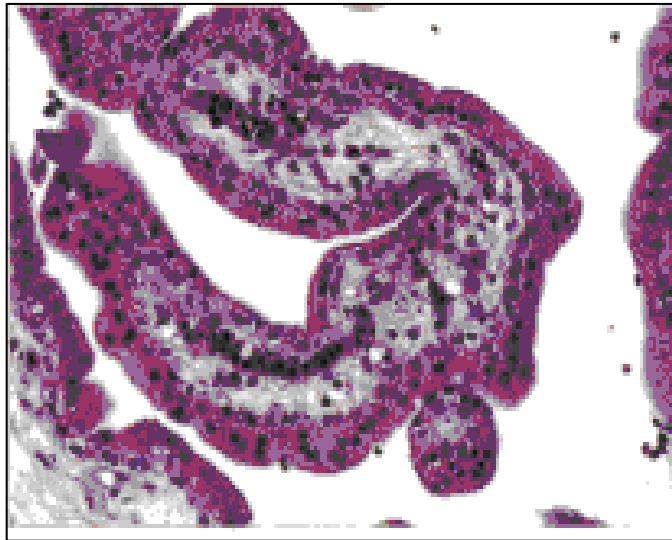


Fig. 32 : Villosité choriale jeune (10 SA)

Aspect lâche du mésenchyme, capillaires centraux avec hématies nucléées, assise cytotrophoblastique continue (produit IVG) [Vargas, 2008]

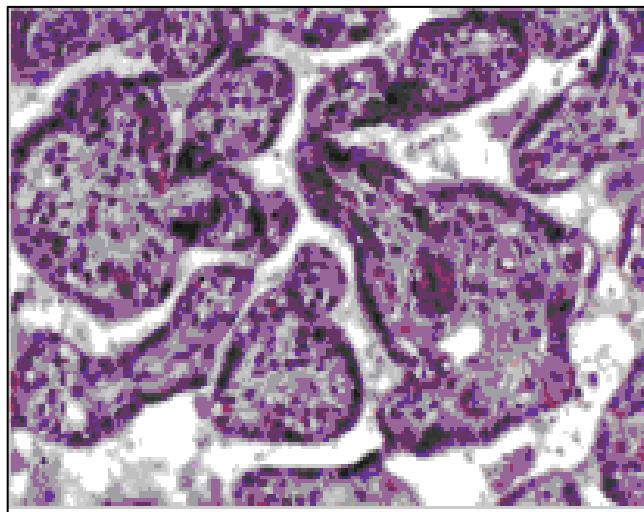


Fig. 33: Villosité choriale à 27 SA

(Même grossissement que la fig. 32). Axe plus fibreux, capillaires marginalisés, rares cytotrophoblaste [Vargas, 2008]

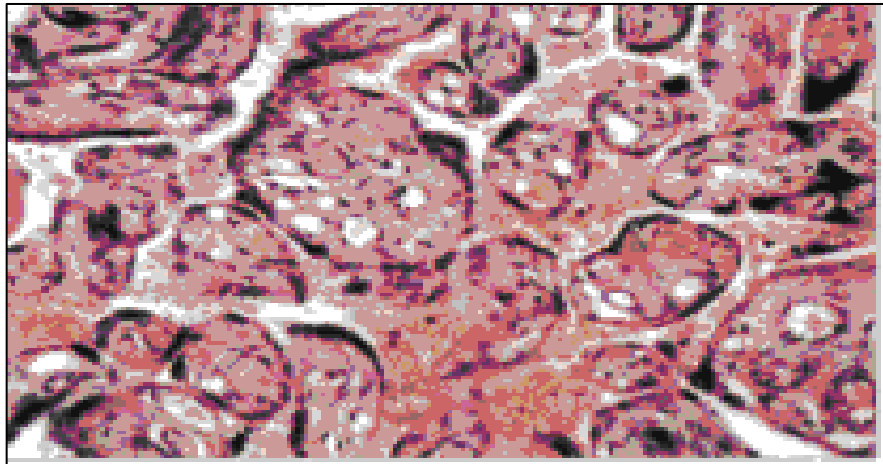


Fig. 34 : Villosités chorales matures (40 SA)

(Même grossissement que la fig. 32 et 33).

Nombreuses villosités congestives de petites tailles, amas syncytiaux

[Evain-Brion, 2006]

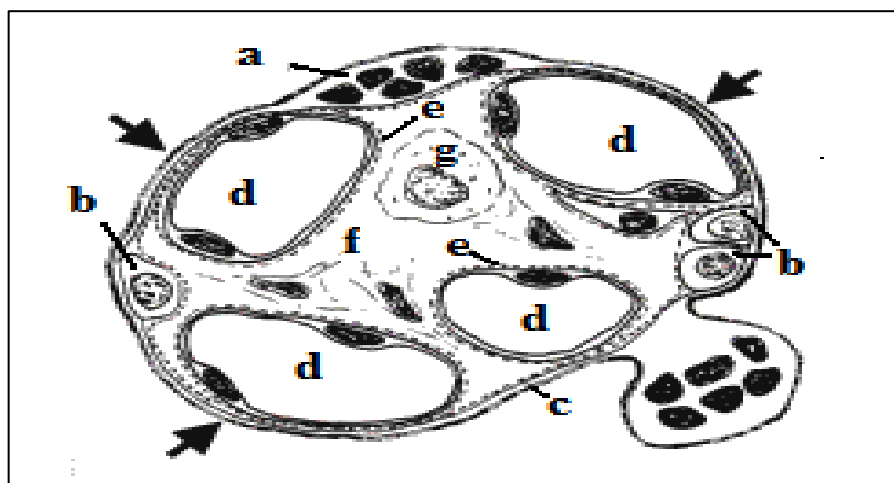


Fig. 35 : Schéma d'une villosité chorale mature

a- Syncytiotrophoblaste ; **b-** Cytotrophoblaste ;

c- Membrane basale trophoblastique ; **d-** Capillaire villositaire ;

e- Membrane basale du capillaire ; **f-** Fibroblaste ;

g- Cellules de Hofbauer : membrane placentaire d'échange (têtes de flèches)

[Evain-Brion, 2006]

II.8. ROLE DU PLACENTA :

Le placenta humain, organe transitoire, médie les échanges physiologiques entre la mère et le fœtus. Programmé génétiquement pour une durée de vie de 9 mois, il est constitué d'une partie maternelle et d'une partie fœtale. Ces cellules sont alors originaires de deux génotypes bien distincts. Lorsque le complexe fœto-placentaire est considéré pareillement à une allogreffe naturelle, résistante au rejet, des implications immunologiques importantes ont lieu. Afin de bien comprendre la structure placentaire, il devient essentiel de connaître la structure des membranes extra-embryonnaires et de l'endomètre utérin. Si l'association placentaire place les circulations fœtale et maternelle dans une situation de proximité importante, celles-ci sont néanmoins séparées par une couche tissulaire appelée barrière placentaire. Les éléments nutritifs ainsi que l'oxygène sont transférés du sang maternel au sang fœtal, tandis que l'acide carbonique et une large gamme de déchets métaboliques empruntent le sens opposé. Le placenta, considéré comme une interface d'échange importante, fonctionne de manière temporaire tout comme les poumons, les reins et l'intestin fœtal. En outre, le placenta assure également un rôle de glande endocrine qui préside au contrôle de la sécrétion d'hormones d'origine ovarienne, hypophysaire antérieure et hypothalamique. On saisit alors l'importance de l'autonomie fonctionnelle et le rôle régulateur du placenta durant toute la grossesse. **[Vargas, 2008]**

II.8.1. LES ECHANGES FŒTO-MATERNELS :

Les deux systèmes circulatoires de la mère et de l'embryon ou plu tard fœtus ne communiquent théoriquement pas ; ils sont séparés par la mince paroi capillaire et par l'épithélium de la villosité chorale. Cependant l'amincissement progressif des couches de revêtement des villosités permet bientôt une certaine filtration par transsudation plasmatique. Les échanges fœto-maternels sont multiples **(Figure 36)**. **[Fox et Neil, 2007 ; Nouveau Larousse Médical, 1986]**

II.8.1.1. LES PROTAGONISTES

Le placenta est un organe à trois composantes que l'on appelle les «protagonistes des échanges» du placenta. Ce sont la circulation maternelle, la circulation fœtale et la barrière placentaire qui sépare les deux circulations et qui les régule. Au cours de la grossesse, ils vont évoluer de façon à favoriser les échanges. **[Gillian et al, 2004]**

A. LA CIRCULATION MATERNELLE

La circulation maternelle est constituée par les artères utéro-placentaires qui ont été transformées grâce au trophoblaste. La bonne transformation de ces artères conditionne le bon débit sanguin du placenta et donc des échanges suffisants. **[Gillian et al, 2004]**

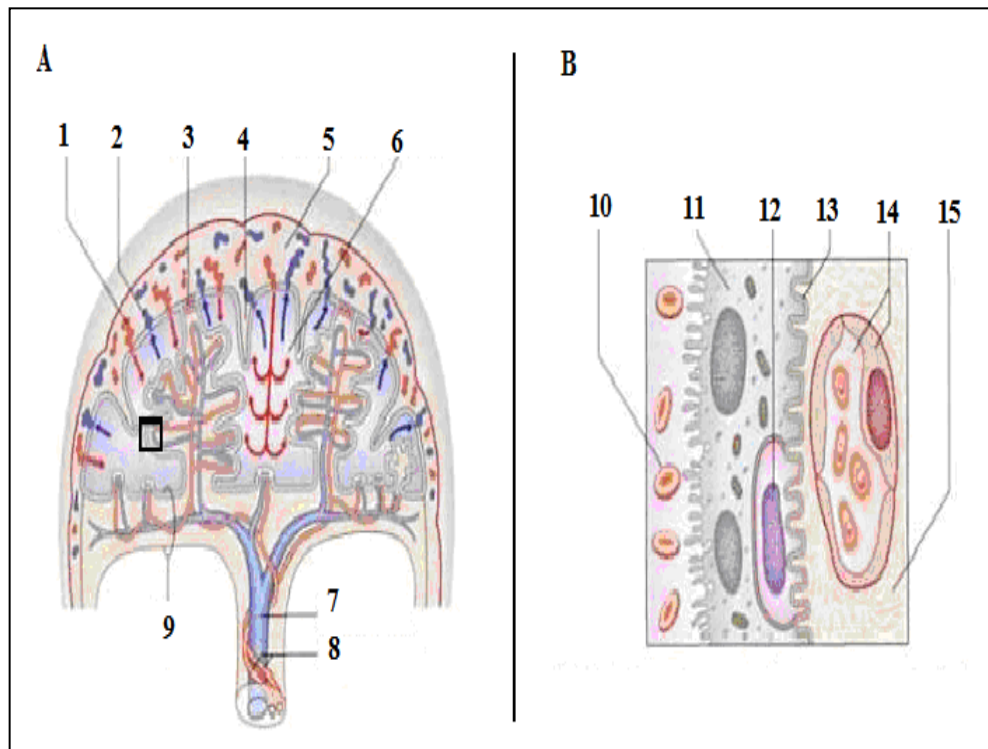


Fig.36 : A - Placenta à terme, montrant les composantes maternelles et fœtales

- Les septa déciduaux délimitent les cotylédons sur la face maternelle
- Les flèches indiquent le cheminement du flux sanguin maternel
 - La zone encadrée est agrandie en **B**

1- Artère spiralée ; 2- Veine endométriale ; 3- Villosité crampon ;

4- Septum décidual ; 5- Composante maternel du placenta (caduque basilaire) ;

6- Espace intervilloux ; 7- Veine ombilicale ; 8- Artères ombilicales ;

9- Plaque choriale ;

B - Barrière placentaire

10- Sang maternel dans l'espace intervilloux ; 11- Syncytiotrophoblaste ;

12- Cytotrophoblaste ; 13- Membrane basale ;

14- Capillaire fœtal et son endothélium ; 15- Tissu conjonctif

[Fox et Neil, 2007]

Ces artères utéro-placentaires arrivent dans la chambre intervilloux chacune au centre du lobule fœtal (au centre de la couronne formée par les villosités crampons) et envoient leur sang vers la plaque choriale du placenta. Le sang vient buter sur la plaque choriale et redescend sur les bords du lobule en baignant les villosités libres, réalisant les échanges à ce moment-là. Ce sang sort de la chambre intervilloux par des veines utéro-placentaires situées

plutôt à la périphérie des lobules. Chaque lobule foetal est une unité fonctionnelle du placenta car chacun possède une artère utéro-placentaire et au niveau de chacun a lieu cette révolution du sang à l'intérieur de la chambre intervillieuse. On appelle aussi ce système le système « tambour », un système tambour correspond à un lobule foetal. Au fur et à mesure que la grossesse avance, il y a plusieurs mécanismes du côté maternel et du côté artériel qui vont augmenter le débit sanguin dans cette chambre intervillieuse, ces artères utéro-placentaires permettent de réaliser cette circulation à faible résistance. A terme, le débit de la chambre intervillieuse est de 600ml/min. La chambre intervillieuse faisant 150ml, le sang est donc renouvelé à peu près 4 fois par minute. Encore une fois, cette circulation conditionne la bonne qualité des échanges et donc le développement de l'enfant. **[Lejeune et Carbonne, 2007]**

B. LA CIRCULATION FŒTALE :

La circulation fœtale est la circulation développée à partir du réseau chorio allantoïdien qui est relié à la circulation de l'embryon puis du fœtus par deux artères et deux veines jusqu'à cinq semaines. Il n'y aura ensuite plus qu'une artère et une veine. Ceci est bien entendu dans le cordon ombilical. Cette circulation s'arrange pour former un réseau qui deviendra un réseau capillaire dans les microvillosités libres. Ce réseau est également un réseau à faible résistance, ceci jusqu'à huit mois de grossesse ; après, la résistance va augmenter ce qui signifie que dans le dernier mois de la grossesse, toutes les fonctions du placenta vont décroître. Le placenta va entrer dans ce que l'on appelle vulgairement la «sénescence», il va devenir moins fonctionnel qu'avant et il va donc falloir que la grossesse s'arrête. Le placenta a sa fonction maximale à environ 8 mois. **[Gillian et al, 2004]**

Ce réseau a à peu près la moitié du débit cardiaque fœtal et le débit du cordon ombilical. Il y a un débit sanguin important dans le cordon ombilical. Ce flux vasculaire dans le cordon ombilical peut actuellement être examiné pendant la grossesse en couplant le Doppler avec l'échographie : on peut mesurer les flux au travers des artères ombilicales et de la veine ombilicale.

C'est ainsi que l'on sait que les artères ombilicales ont une faible résistance : comme pour les artères utéro placentaires, il reste un flux sanguin au moment de la diastole dans les artères ombilicales, ce qui signifie que le réseau d'aval laisse pénétrer le sang même lorsqu'il n'y a pas la pompe cardiaque qui fonctionne derrière. Cette surveillance par Doppler couplée à l'échographie se fait de façon systématique au cours de la grossesse lors des échographies et permet de vérifier le bien-être du fœtus. **[Martal, 2002]**

C. LA BARRIERE PLACENTAIRE :

La surface de la barrière placentaire, des membranes vasculo-syncytiales, va atteindre environ 12m² à terme. Le but de cette membrane vasculo-syncytiale au cours de la grossesse est d'augmenter sa surface via la croissance placentaire, et de diminuer son épaisseur via la maturation. **[Martal, 2002]**

II.8.1.2. LES MODES DE TRANSFERT TRANS-PLACENTAIRE :

Toujours pour comprendre pourquoi in utero certains bébés restaient petits et d'autres se développaient bien, des chercheurs ont étudié les échanges placentaires. Les physiologistes sont arrivés à une simplification du phénomène en montrant que ces échanges étaient réellement régulés que par une seule membrane cellulaire : la membrane apicale du syncytiotrophoblaste. A partir du moment où on admettait que la barrière placentaire se réduisait en physiologie à la membrane apicale du syncytiotrophoblaste, on se retrouvait devant ce qui se passe pour n'importe quelle membrane cellulaire. Les transferts de substances au travers du placenta ont été analysés et on a montré qu'ils se faisaient de la même façon qu'au travers d'une membrane cellulaire unique. **[Lejeune et Carbone, 2007]**

Il y a trois mécanismes différents de base **(Figure 37)**:

A. LA DIFFUSION SIMPLE :

C'est le mécanisme du haut, où l'échange se fait dans le sens d'un gradient de concentration, de la zone la plus concentrée à la zone la moins concentrée dans le but d'égaliser les concentrations de part et d'autre de la membrane (O₂, CO₂, graisses et alcool). [Gillian et al, 2004]

B. LA DIFFUSION FACILITEE :

C'est le mécanisme du milieu. C'est la même chose que la diffusion simple, c'est-à-dire dans le sens du gradient de concentration, mais c'est beaucoup plus rapide du fait de l'existence d'un transporteur. Ce transport ne demande pas d'énergie. [Gillian et al, 2004]

C. LE TRANSPORT ACTIF :

On va concentrer une substance du compartiment où elle est moins concentrée vers le compartiment où elle est plus concentrée. On lutte donc contre le gradient de concentration et ceci nécessite un transporteur qui va être spécifique de la substance et qui va consommer de l'énergie. De ce fait, il va y avoir deux sortes de substances : celles qui vont dépendre de la disponibilité d'un transporteur pour passer la barrière (donc surtout celles passant par transport actif), et celles qui vont dépendre du maintien d'un gradient de concentration constant de part et d'autre de la membrane et donc des flux sanguins. Donc, certaines sont sensibles au flux et d'autres sont sensibles à la structure du placenta (transport actif). [Evain-Brion, 2006]

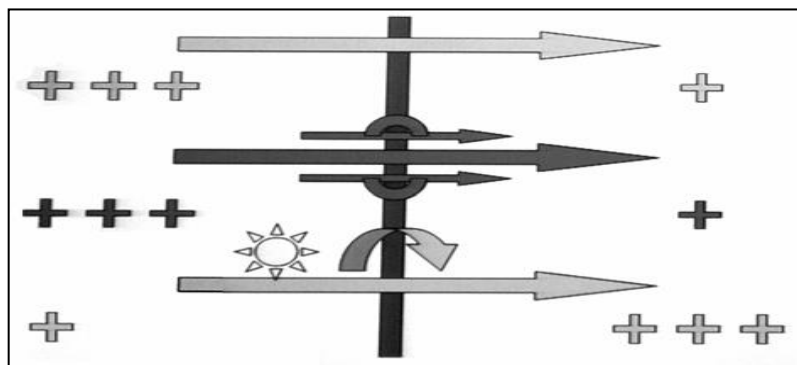


Fig.37 : Schéma montrant les trois mécanismes de transfert

[Gillian et al, 2004]

II.8.1.3. LES TRANSFERTS:**A. GAZ : O₂, CO₂ :**

La circulation maternelle va fournir l'oxygène à la circulation fœtale. A l'inverse, le sang fœtal se fait capter son CO₂ par la circulation maternelle. Le transfert d'oxygène va s'effectuer par un système de diffusion facilité via un transporteur que l'on appelle le «cytochrome P450». Ce transport de l'oxygène va s'effectuer selon un gradient de concentration sachant que, dans le système tambour, lorsque le sang maternel arrive en haut du lobule fœtal on commence entre le sang artériel maternel et le sang artériel du fœtus. La pression partielle en oxygène dans le sang fœtal est de l'ordre de 17mmHg tandis que la pression partielle maternelle en oxygène est de 100mmHg. Lorsque les deux circulations se séparent à la base du lobule fœtal, les deux pressions partielles se seront équilibrées ce qui veut dire que le fœtus aura capté le maximum d'oxygène de la circulation maternelle. **[Fox et Neil, 2007]**

B. EAU ET IONS :

L'eau va passer d'une circulation à une autre suivant tous les phénomènes de pressions osmotiques et autres. Les échanges entre ces deux circulations sont farineux et bidirectionnels. Ils sont très mal régulés et il suffit qu'il y ait un problème de concentration de protéine, par exemple dans la circulation fœtale, pour qu'il y ait un déséquilibre de ces échanges avec des conséquences néfastes pour le fœtus. Les ions ont beaucoup excité tous les physiologistes car la plupart des éléments connus sur le transport transmembranaire des ions ont été démontrés sur le placenta. C'est en effet le seul organe humain relativement accessible expérimentalement sans que ça pose de problèmes éthiques. La plupart des pompes à (Ca²⁺, Na⁺, K⁺, etc.) ont été décrites sur cet organe. **[Gillian et al, 2004 ; Fox et Neil, 2007]**

➤ LE SODIUM :

Le transfert du sodium de la mère au fœtus se fait de façon extrêmement complexe. A une certaine époque, lorsque l'on ne savait rien en médecine fœtale, on avait tendance à mettre les femmes enceintes au régime sans sel pour éviter qu'elles soient hypertendues. Cela finissait par créer une privation du fœtus en sodium pouvant aller jusqu'à des conséquences sur le nouveau-né à la naissance avec des réactions hormonales traduisant un manque de sodium. **[Martal, 2002]**

➤ LE CALCIUM ET LE FER :

Le fœtus va concentrer ces deux ions dans sa circulation, le calcium pour minéraliser son squelette et le fer pour fabriquer ses hématies. Il a un besoin absolument vital de ces ions et va donc les capter de la circulation maternelle par un transport actif utilisant des transporteurs spécifiques identiques aux transporteurs intestinaux. Si la mère a un mauvais approvisionnement en calcium et fer, le fœtus n'est pas affecté car de toute façon le placenta va prendre ces ions dont il a besoin dans les réserves maternelles via son transport actif : le calcium dans l'os maternel et le fer dans les hématies maternelles ou le foie. La mère peut donc décalcifier son squelette et devenir complètement anémique. Donc le transport actif protège complètement le fœtus d'une mauvaise nutrition maternelle. C'est un phénomène extrêmement important pour la conservation de l'espèce. **[Martal, 2002]**

C. LES NUTRIMENTS : Il y a plusieurs nutriments traversant le placenta :

➤ LE GLUCOSE :

C'est le nutriment majeur du fœtus, qui réalise pratiquement 50% de son métabolisme énergétique. Le transport trans-placentaire du glucose est extrêmement important qui va se faire par diffusion facilitée via un transporteur ubiquitaire du glucose appelé «GluT». Ce transport est toujours réglé de telle sorte que la glycémie maternelle évolue de façon parallèle à la glycémie fœtale. **[Donnadieu et Firtion, 2006]**

➤ LES ACIDES AMINES :

Le fœtus en a besoin pour fabriquer ses protéines bien qu'il fabrique aussi ses protéines via son glucose. Il les fait pénétrer dans son organisme via des systèmes de transport actif souvent spécifiques de groupes d'acides aminés : il y a un transporteur spécifique des acides aminés neutres, un autre pour les basiques, un autre pour les acides. **[Donnadieu et Firtion, 2006]**

➤ LES LIPIDES :

Ils participent au métabolisme énergétique du fœtus et à l'édification de ses graisses. Dans le dernier trimestre de la grossesse, un fœtus fabrique 500g de graisse. **[Ghanassia et Virginie, 2005]**

D. « DECHETS » DU METABOLISME FŒTAL : UREE, BILIRUBINE :

A l'inverse, il y a des substances qui sont des produits de dégradation habituels du métabolisme étant éliminés chez l'adulte par le foie ou le rein. Ces déchets ne peuvent pas être éliminés par le fœtus et traversent donc la barrière placentaire pour être éliminés par le système maternel. **[Donnadieu et Firtion, 2006]**

➤ L'UREE :

Elle est le produit de catabolisme des protéines, qui est normalement éliminé dans l'urine. Le fœtus va l'éliminer en petite quantité mais de façon non suffisante dans son urine, elle va passer directement par diffusion simple dans la circulation maternelle pour y être éliminée. **[Donnadieu et Firtion, 2006]**

➤ LA BILIRUBINE :

Elle est le produit de dégradation de l'hémoglobine. Elle est fabriquée sous une forme libre qui est soluble et qu'on ne sait pas éliminer tel quelle. Après la naissance, la bilirubine est récupérée par le foie, conjuguée et normalement éliminée par la vésicule biliaire via les sécrétions exocrines du foie.

Chez le fœtus, la bilirubine libre étant une petite protéine, elle va passer le placenta, être conjuguée par le foie maternel et être éliminée par les voies maternelles. Le foie fœtal étant trop immature, il ne sait pas conjuguer la bilirubine. Ce n'est qu'après la naissance que l'enfant sera capable d'éliminer ses déchets d'hémoglobine. Parfois les bébés sont un peu jaunes, ceci est dû au fait qu'il ne sait pas encore bien éliminer sa bilirubine et fait donc la «jaunisse du prématuré». **[Ghanassia et Virginie, 2005]**

➤ AUTRES :

Il faut savoir que toutes les substances, et également les agents infectieux, qui passent dans la circulation maternelle sont susceptibles de traverser la barrière placentaire et passer dans la circulation fœtale. Ceci a des implications physiologiques et pathologiques pour l'enfant. **[Gillian et al, 2004]**

E. LES AGENTS INFECTIEUX :

Lorsqu'il y a une bactérie ou un virus dans le sang maternel, ils peuvent traverser la barrière placentaire et contaminer le fœtus. Cela se passe en deux étapes : la traversée de la barrière (la « contamination ») qui aboutit à la présence de l'agent infectieux dans le sang fœtal puis la réaction ou non du fœtus à cet agent. Ce qui va déterminer la contamination du fœtus par un agent infectieux est :

- La taille (plus il est petit et plus il va traverser facilement la barrière placentaire ; les virus vont traverser plus facilement que les parasites).
- Le degré de perméabilité placentaire : en début de grossesse, l'épaisseur de la barrière va décourager certains agents infectieux, en particulier les bactéries, qui ne passeront donc qu'en deuxième partie de la grossesse.

Donc, plus on avance dans le temps et plus le risque de contamination fœtale par un agent infectieux est important, mais moins le risque de maladie est important du fait de l'apparition de la défense du fœtus. **[Gillian et al, 2004]**

II.8.2. FONCTION RESPIRATOIRE :

Le fœtus in utero a des poumons qui se développent progressivement, mais ils ne communiquent qu'avec la cavité amniotique et ne pourront donc pas assurer l'oxygénation et l'élimination du CO₂ du fœtus. **[Donnadieu et Firtion, 2006]**

La respiration du fœtus est assurée par le placenta qui permet les échanges gazeux avec le sang maternel. L'oxygène arrive par les artères utérines dans la chambre intervillieuse, passe vers les vaisseaux villositaires et le sang fœtal artérialisé retourne au fœtus par les veines ombilicales. **[Martal, 2002 ; Fox et Neil, 2007]**

II.8.3. FONCTION NUTRITIVE ET EXCRETRICE :

Le placenta remplace est le tube digestif : chez le fœtus, l'intestin n'est pas en relation avec l'extérieur et ne peut donc pas assurer la nutrition. L'apport nutritif du fœtus, indispensable à sa croissance et à ses dépenses énergétiques sans cesse croissantes est assuré par la mère. **[Gillian et al, 2004]**

- **L'eau** : Traverse le placenta par diffusion dans le sens d'un gradient osmolaire. Les échanges d'eau augmentent avec la grossesse jusqu'à 35 semaines (3,5 l/J). **[Gillian et al, 2004]**

- **Les électrolytes** : Suivent les mouvements de l'eau. Le Fe et le Ca⁺⁺ ne passent que dans le sens mère-enfant.

- **Le glucose** : Est la principale source d'énergie du fœtus et passe par transport facilité. La glycémie fœtale est égale aux 2/3 de la glycémie maternelle. Le placenta est capable de synthétiser et de stocker du glycogène au niveau du trophoblaste afin d'assurer les besoins locaux en glucose par glycogénolyse. **[Ghanassia et Virginie, 2005]**

- **Les protéines** : Ne passent pas la barrière placentaire à cause de leurs grand PM. Les peptides et les AA, en revanche, passent par transport actif et permettent ainsi au fœtus d'assurer sa propre synthèse protéique.

- **Les lipides et les triglycérides** : Sont dégradés au niveau du placenta qui synthétise de nouvelles molécules lipidiques.
- **Le cholestérol** : Passe facilement la membrane placentaire ainsi que ses dérivés (en particulier les hormones stéroïdes).
- **Les vitamines hydrosolubles** : Traversent facilement la membrane placentaire, en revanche le taux des vitamines liposolubles (A, D, E, K) est très bas dans la circulation fœtale.

Les transferts placentaires concernent également l'élimination des déchets du métabolisme fœtal qui sont rejetés dans le sang maternel puis éliminés (urée, acide urique, créatinine). **[Gillian et al, 2004]**

II.8.4. FONCTION IMMUNOLOGIQUE :

Le fœtus et le nouveau-né sont protégés par l'intermédiaire d'anticorps selon un mécanisme d'immunité passive (dans le cas de la rubéole, par exemple, les anticorps sont ceux de la mère). Toutes les immunoglobulines (Ig) ne passent pas la membrane (excepté IgG) à cause de leurs poids moléculaire par trop excessifs. **[Donnadieu et Firtion, 2006]**

- **IgG** : Son taux augment dès le début de sa sécrétion, atteint son maximum au 2^{ème} mois de vie intra-utérine, puis diminue et se stabilise le 4^{ème} mois à un niveau assez bas. Il reste constant jusqu'à la fin de la grossesse.

- **IgM** : Le fœtus synthétise des IgM dès la fin de la grossesse. Le taux augment après la naissance et se stabilise à la normale aux alentours de son premier anniversaire (plus tôt en cas d'infection). Le placenta empêche le passage des IgM. **[Ghanassia et Virginie, 2005]**

II.8.5. FONCTION PROTECTRICE :

II.8.5.1. CONTRE LES BACTERIES :

- **Bacille de Koch** : C'est la bactérie responsable de la tuberculose. Elle n'a pratiquement aucune chance de passer la membrane placentaire.

- **Tréponema pallidum** : C'est la bactérie responsable de la syphilis. Elle passe à partir du 5^{ème} mois et entraîne par conséquent des anomalies congénitales.

[Larsen et Dhem, 2003]

II.8.5.2. CONTRE LES VIRUS :

Beaucoup de virus peuvent franchir la membrane placentaire et entraîner des conséquences néfastes pour le fœtus :

- **Le SIDA** : Il a des chances de passer. Pour savoir si un enfant est séropositif (c'est-à-dire qu'il possède des anticorps anti-HIV dans le sang), il faut attendre qu'il synthétise ses propres cellules immunitaires. On peut désormais savoir dès la naissance, grâce à des techniques de biologie moléculaire, si le virus a été transmis par la mère. [De Tourris et al, 2000]

- **La rubéole** : Pour la mère, cela se témoigne par une éruption passagère bénigne. Seulement, pour le fœtus, les conséquences sont bien plus graves :

- Fausse couche (si le virus est contracté avant le 1^{er} mois) ;
- Embryopathies rubéoliques (si le virus est contracté entre le 1^{er} et le 3^{ème} mois) : souvent graves, elles se manifestent par des anomalies comme la cataracte, une microcéphalie, des cardiopathies, une surdité congénitales ;
- Fœtopathies rubéoliques (si le virus est contracté après le 3^{ème} mois) : le fœtus est moins sujet à malformations. Ces fœtopathies se manifestent par de la fièvre, un gros foie ou hémorragies.

Une simple vaccination est possible (en dehors de la grossesse, toutefois). On l'administre en même temps qu'un traitement contraceptif.

Un examen sérologique peut être pratiqué à l'occasion d'une grossesse pour savoir si la mère possède des anticorps contre ce virus. [Adé-Damilano, 2005]

II.8.5.3. CONTRE LES PARASITES : LA TOXOPLASMOSE :

Il s'agit d'une affection bénigne pour la mère mais le parasite étant capable de franchir la membrane dès le 3^{ème} mois, il peut être la cause d'anomalies graves chez le fœtus :

- Troubles oculaires ;
- Hydrocéphalie (excès de liquide céphalo-rachidien dans les cavités céphaliques appelées ventricules : tissu nerveux est comprimé, ce qui entraîne des troubles neurologiques).

Il n'existe, en revanche, aucune vaccination. On peut toujours pratiquer l'examen sérologique et, en cas d'absence d'anticorps, donc de protection, prendre certaines précautions pour réduire les chances de contracter la maladie comme :

- Manger de la viande bien cuite ;
- Eviter les contacts avec les chats, porteurs de cet hôte déplaisant ;
- Pratiquer régulièrement un examen de surveillance. **[Ghanassia et Virginie, 2005]**

II.8.5.4. CONTRE LES ACTIONS PATHOGENES DES MEDICAMENTS :

- **Antibiotiques et corticoïdes** : Ils passent la membrane et peuvent même traiter le fœtus. Ils ne sont pas tératogènes.

- **Antimitotiques** : Utilisés contre certains cancers comme la leucémie. Ils sont néfastes pour le fœtus et peuvent entraîner des malformations (c'est pourquoi, à l'instar du vaccin anti-rubéolique, on les administre avec un contraceptif).

- **Hormones stéroïdes** : Certains passent la membrane, d'autres non.

- **Thalidomide** : C'est un médicament qui était administré, dans les années 60, contre la nausée et les vomissements. Il fut la cause de malformations fœtales graves.

- **Roaccutane** : Traitement intensif contre l'acné, extrêmement tératogène, il doit être prescrit avec contraceptif sûr. **[Adé-Damilano, 2005]**

II.8.6 FONCTION ENDOCRINE :

Le placenta se trouve entre deux compartiments : compartiment maternel et compartiment fœtal. Le syncytiotrophoblaste est directement en contact avec le sang maternel au niveau de la chambre intervillieuse. Le placenta est également relié à l'organisme fœtal via le réseau chorio-allantoïdien. Le syncytiotrophoblaste assure l'essentiel des sécrétions endocrines du placenta, il va déverser ces sécrétions directement dans la chambre intervillieuse. Les hormones syncytiales placentaires sont destinées en premier lieu à la mère et vont agir de façon endocrine sur l'organisme maternel. Ces hormones sont susceptibles d'agir par effet soit paracrine soit autocrine sur le placenta lui-même. Elles peuvent éventuellement agir sur le fœtus mais à une condition : qu'elles puissent traverser la barrière placentaire. **[Quevauvilliers et al, 2005]**

II.8.6.1. HORMONES PROTEIQUES SPECIFIQUES :

Ce sont des protéines spécifiquement synthétisées par le placenta.

A. HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPHIQUE (hCG) :

Elle diffuse dans le sang maternel où elle permet le maintien du corps jaune et donc la sécrétion d'œstrogène et de progestérone (action comparable à la LH). D'ailleurs, on voit bien que la dégénérescence et la perte d'activité sécrétrice du corps jaune de gestation, qui est totale au 4^{ème} mois, est contemporaine de la chute du taux d'Hcg.

Elle diffuse dans le sang fœtal où elle permet :

- Le développement du cortex de la surrénale fœtale ;
- La stimulation de sécrétion de testostérone par testicule fœtal mâle.

[Evain-Brion, 2002 ; Ghanassia et Virginie, 2005]

B. HORMONE CHORIONIQUE SOMATOMAMMOTROPHIQUE (hcs) :

On l'appelle également hormone lactogène placentaire (hLP). Elle est produite par le placenta et plus précisément par le syncytiotrophoblaste. Elle a beaucoup intéressé les physiologistes car son taux augmente de façon continue dans le sang maternel, son taux reflète le poids du placenta. A une époque où on ne savait pas examiner les femmes enceintes et surveiller les grossesses, on dosait cette hormone dans le sang maternel pour voir si le placenta se développait bien.

On n'utilise plus cette hormone car elle est plutôt de fin de grossesse. Elle agit chez la mère en favorisant l'apport de nutriments au fœtus : elle modifie le métabolisme maternel de façon à ce qu'elle ne garde pas le glucose pour elle, mais qu'elle le donne au fœtus. On a longtemps cru qu'elle pouvait avoir un effet chez le fœtus parce qu'elle a une structure très proche de l'AGH. En fait, le fœtus ne grandit pas comme l'enfant : l'enfant grandit parce qu'il sécrète l'hormone de croissance (AGH) qui fait pousser les cartilages de croissance ; le fœtus fabrique de l'AGH mais il ne grandit pas à cause d'elle. Elle ne passe pas dans la circulation fœtale. [Ader, 2006 ; Quevauvilliers et al, 2005]

C. HORMONE DE CROISSANCE PLACENTAIRE (GHP) :

Il y a à peu près 20 ans, on a découvert une hormone fabriquée par le placenta (pas tout à fait spécifique car elle a un équivalent dans la circulation) : l'hormone de croissance placentaire que l'on appelle aussi l'AGH placentaire. On s'est aperçu qu'elle était fabriquée par le syncytiotrophoblaste, passait dans l'organisme maternel et exerçait un rétrocontrôle sur l'hypophyse maternel pour diminuer l'AGH. Donc lorsqu'on dose l'AGH chez une femme enceinte, on dose l'AGH fabriquée par le placenta. Quand on a découvert cette hormone, tout le monde s'est dit «ça y est, c'est cette hormone qui fait grandir le fœtus». En fait c'est une protéine qui ne passe pas dans la circulation fœtale et n'a probablement pas de rôle sur la croissance fœtale. On ne sait toujours pas ce qui fait grandir le fœtus in utéro. [Ader, 2006]

Le placenta est le premier organe à se développer au cours de l'embryogenèse, il joue tout d'abord un rôle essentiel par ses messages

hormonaux pour prévenir l'organisme maternel de la grossesse et l'adapter à celle-ci. De nombreuses hormones placentaires vont ensuite relayer et supplanter le système endocrinien maternel pour permettre le bon déroulement de la grossesse et la croissance fœtale. Cependant le placenta reste encore un organe mal connu. La croissance fœtale est tributaire de la qualité du développement placentaire. Il est donc indispensable que toute étude menée sur la physiopathologie de la croissance fœtale inclue l'étude des fonctions placentaires. **[Empereire, 2000]**

CHAPITRE III :
RAPPELS SUR L'HORMONE
B-HCG

III.1. DEFINITION ET DENOMINATIONS :

Découverte en 1927 chez la souris par Ascheim et Zondeck, et qui se retrouvent en quantités considérables chez les mammifères supérieurs, dans le sang et dans les urines, au décours de la grossesse. Leur origine est placentaire, mais elles sont très proches des gonadotrophines hypophysaires, tant par leur nature que par leurs actions. Pour cette raison, elles sont maintenant appelées gonadotrophines chorioniques. L'hormone chorionique hCG est spécifique de l'espèce humaine et de la grossesse.

L'hCG a pour origine le placenta (gonadotrophine chorionique) et le sérum (gonadotrophine sérique), et dont les actions sont identiques à celle de l'hormone gonadotrope de l'hypophyse. **[Di Costanzo, 2021]**

- Gonadotrophine chorionique
- Gonadotrophine chorionique humaine
- HCG ; hCG
- Hormone urinaire de grossesse (dans les préparations pharmaceutiques)

La hCG ou gonadotrophine chorionique humaine est «l'hormone de la grossesse» qui avertit le corps de la femme qu'elle est enceinte. Après l'implantation de l'ovule fertilisé, le placenta commence à libérer la hCG dans le sang et l'urine de la femme.

Le plus important, l'hormone peut être décelée dans le sang de la mère avant que la femme ait sauté ses règles, habituellement aussi tôt que 7 à 8 jours après l'ovulation par des dosages très sensibles de l'hCG (dosages de recherche). **[Evain-Brion, 2006]**

Les normes de taux de la hCG sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Taux d'hCG par semaines d'aménorrhée
[Massardier et al, 2007 ; Cano et al, 2007]

Semaine de la dernière période menstruelle	Taux de HCG mIU/ml
3	5 -50
4	3 – 426
5	19 - 7,340
6	1,080 - 56,500
7 - 8	7,650 - 229,000
9 - 12	25,700 - 288,000
13 - 16	13,300 - 254,000
17 - 24	4,060 - 165,400
25 - 40	3,640 - 117,000

III.2. STRUCTURE DE L'hCG :

C'est une hormone glycoprotéine de **37,9 kDa** ; la molécule entière d'hCG (appelé aussi Holo hCG) est composée de **237 AA** et comporte deux sous unités associées par une liaison non covalente (Structure quaternaire) (**Figures 38 - 39**). [Kamal, 2006 ; Laphorn et al, 1994]

III.2.1. SOUS UNITE ALPHA α -hCG :

- Elle est composée de 92 AA ;
- La séquence en AA de cette sous unité α -hCG, à l'exception de quelques différences, est très proche de la séquence en AA des sous unités α des autres gonadotrophines (α -LH de 89 acides aminés, α -FSH de 92 AA et TSH) ;
- Elle est codée par un seul gène situé sur le chromosome 6. [Andrieu et al, 1997]

III.2.2. SOUS UNITE BETA β -hCG :

- Elle est composée de 145 AA (112 à 115 pour la sous unité β -LH);
- La séquence en AA de cette sous unité β -hCG n'est pas identique à celle de la β -FSH, β -LH et β -TSH bien que toutes ces sous unités β soient similaires en plusieurs points ;
- C'est elle qui confère à l'hCG sa spécificité et elle est considérée comme marqueur de l'activité trophoblastique ;
- Elle est codée par sept séquences génomiques homologues (gènes et pseudogènes) situées sur le chromosome 19 ;
- Les sous unités α et β séparées ne sont pas activées car, la combinaison de ces deux sous unités est nécessaire pour que la hCG (comme toutes les autres gonadotrophines : FSH, LH et TSH) soient actives du point de vue hormonal ;
- La sous unité α de n'importe quelle gonadotrophine (hCG, FSH, LH et TSH) peut se combiner avec n'importe quelle sous unité β spécifique (β -hCG, β -FSH, β -LH et β -TSH) pour engendrer la gonadotrophine active de cette sous unité β ; comme par exemple, la combinaison de la sous unité α -FSH avec la sous unité β -hCG engendrera l'activité de l'hCG.
[Kamal, 2006 ; Cano et al, 2007]



Fig. 38 : structure tridimensionnelle de l'hCG

La figure montre l'hCG «vue de face», Les parties blanches constituent la sous unité α et les parties noires, la sous unité β

[Kamal, 2006]

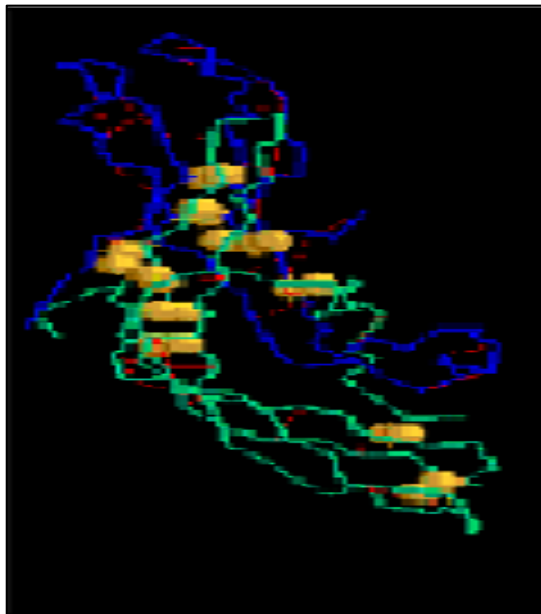


Fig. 39 : Structure cristalline de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG)

La sous-unité alpha est indiquée en bleu, la sous-unité bêta en vert. Les liaisons hydrogènes sont représentées par des lignes pointillées rouges, les atomes de soufre de sulfure par de boules jaunes

[Lapthorn et al, 1994]

III.3. LA SECRETION PHYSIOLOGIQUE DE L'hCG :

- L'hCG est la première hormone sécrétée par le placenta, Elle a d'ailleurs un rôle sur la sécrétion des autres hormones.
- L'hCG est sécrétée par les cellules syncytiotrophoblastes et les cytotrophoblastes villositaires placentaires qui sécrètent cette hormone dès l'implantation. **[Ghanassia et Virginie, 2005]**
 - Les deux sous unité β -hCG et α -hCG sont présentes dans les cellules syncytiotrophoblastiques et les cytotrophoblastiques villositaires ;
 - En début de grossesse, le taux de la sous unité β -hCG est prédominant alors qu'en fin de grossesse c'est la sous unité α -hCG qui prédomine. **[Kamal, 2006 ; Bossuyt et Boeynaems, 2001]**
- L'hCG est détectable dans le sang maternel périphérique dès le 9^{ème} jour qui suit l'ovulation si l'œuf fécondé s'implante au cours de ce cycle (ou 48 heures après l'implantation de la grossesse dans l'endomètre) et ensuite, elle reste dosable dans le sang maternel pendant toute la durée de la grossesse **(Tableau 3, Figure 40)**;
- Le taux de sécrétion de l'hCG augmente rapidement entre la 4^{ème} et 8^{ème} semaine d'aménorrhée et son taux plasmatique double tous les 2 à 3 jours ;
- Il atteint son maximum à la 8^{ème} semaine d'aménorrhée ; puis il chute rapidement entre la 14^{ème} et 18^{ème} semaine d'aménorrhée et se maintient, à une valeur basse et relativement constante, autour de **5000 UI/l**, jusqu'à la fin de la grossesse ;
- L'hCG disparaît totalement de l'organisme de la femme dans les 5 jours qui suivent l'accouchement ;
- L'hCG traverse le placenta, pour cette raison on peut remarquer la même évolution des taux de l'hCG :

- Dans le sang foetal (1 - 3 % des taux maternels) ;
 - Dans le liquide amniotique (20-25% des taux maternels)
-
- Les taux d'hCG sont deux fois plus élevés lors de grossesses gémellaires ;
 - Les taux sont anormalement abaissés lors de l'avortement et la grossesse extra-utérine : Un taux d'hCG plasmatique qui ne double pas tous les 2 à 3 jours témoigne d'un développement anormal de la grossesse : menace de fausse-couche, grossesse extra-utérine.
[Bossuyt et Boeynaems, 2001 ; Combarous et Volland-Nail, 1997]

Tableau 2 : Gonadotrophine Chorionique humaine (hCG) plasmatique
Taux moyenne et limites en UI/litre [Abbara, 2007]

Semaine d'aménorrhée (SA)	J = Jour à compter à partir du dernier point bas de la courbe de température	Moyenne	Zone de limite inférieure de la normale	Limite supérieure de la normale
4 ^e SA 7 ≤ J ≤ 13	10	10		30
	11	18		40
	12	30		110
	13	50	10	180
5 ^e SA 14 ≤ J ≤ 20	14	80	16	300
	15	130	27	300
	16	220	44	800
	17	350	70	1 300
	18	600	120	2 000
	19	900	190	3 500
	20	1 500	320	6 000
6 ^e SA 21 ≤ J ≤ 27 Valeur du 1 ^{er} et 2 ^{ème} jour de cette semaine	21	2 500	550	9 500
	22	4 000	850	15 000
6 ^e SA révolue		28 000	2 400 - 7 000	70 000
7 ^e SA révolue		57 000	10 000 - 25 000	130 000
8 ^e SA révolue		94 000	30 000 - 46 000	190 000
9 ^e SA révolue		87 000	35 000 - 48 000	160 000
10 ^e SA révolue		76 000	25 000 - 39 000	140 000
11 ^e SA révolue		67 000	20 000 - 33 000	120 000
12 ^e SA révolue		57 000	16 000 - 28 000	105 000
13 ^e SA révolue		48 000	12 000 - 24 000	90 000
14 ^e SA révolue		37 000	10 000 - 19 000	79 000
15 ^e SA révolue		27 000	7 000 - 15 000	62 000
16 ^e SA révolue		22 000	5 500 - 11 000	43 000
17 ^e SA révolue		18 000	4 000 - 9 500	30 000

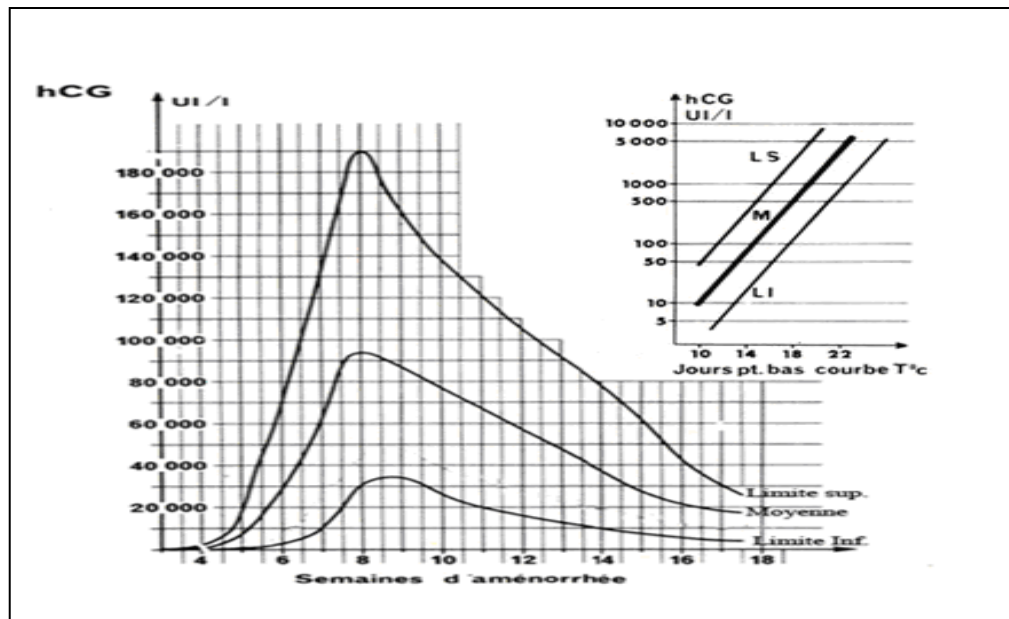


Fig. 40 : Représentation graphique des données du Tableau 2
[Abbara, 2007]

- La positivité de l'hCG plasmatique ne témoigne pas de la vitalité de l'embryon et du fœtus; elle témoigne seulement de la présence de cellules trophoblastiques actives ; pour cette raison on peut trouver des taux d'hCG plasmatiques significativement élevés :
 - Sur une grossesse qui vient de cesser d'évoluer (mort de l'embryon ou du fœtus) ;
 - Sur une grossesse de type œuf clair (sac gestationnel sans embryon) ;
 - Dans les grossesses môleires : absence d'embryon ; absence de placenta avec dégénérescence vésiculaire des villosités trophoblastiques et une hyperplasie cellulaire trophoblastique.
 - Dans les MTG on constate une élévation rapide et importante des taux d'hCG :
 - la valeur du rapport β -hCG libre/hCG oriente vers l'origine de la sécrétion hormonale :
 - Au cours de la grossesse normale ce rapport est compris entre 0,05 et 1% ;
 - Dans la grossesse môleire ce rapport est de 1 et 5 % ;
 - En cas de choriocarcinome le rapport est supérieur à 5%.
- [Combarous et Volland-Nail, 1997]**

III.4. LES ROLES PHYSIOLOGIQUES DE L'hCG :

- Le rôle de l'hCG est de **maintenir l'activité du corps jaune** dès le 10^{ème} jour de grossesse en reliant la LH hypophysaire (qui maintient cette activité pendant les neuf premiers jours après la fécondation).
- Une fois que le corps jaune cyclique est transformé en corps jaune gravidique sous l'effet de l'hCG, ce corps jaune va assurer, grâce à la fonction lutéotrophique (LH) de sa sous unité bêta-hCG, la sécrétion des œstrogènes et de la progestérone nécessaires à l'évolution de la grossesse jusqu'à la 7^{ème} semaine d'aménorrhée ; ensuite c'est le placenta qui va assurer cette activité hormonale sécrétoire jusqu'à la fin de la grossesse encore sous l'influence de la stimulation par l'hCG, qui permet de produire des œstrogènes et la progestérone à partir de précurseurs androgéniques.
- Enfin, l'hCG, en traversant le placenta, joue un rôle capital dans la différenciation sexuelle de l'embryon car la gonadotrophine hCG module la production des hormones stéroïdes par le testicule fœtal.
- L'hCG pourrait avoir une action relaxante au niveau du myomètre et des vaisseaux utérins et contribue au maintien de la grossesse.
- L'hCG joue un rôle important dans la maturation folliculaire et le déclenchement de l'ovulation puis la formation du corps jaune ; pour ces effets elle est utilisée chez la femme en thérapie dans le traitement de l'anovulation, dysovulation et dans les protocoles de la procréation médicalement assistée.
- L'hCG est utilisée chez l'homme aussi car elle possède quelques effets thérapeutiques. [**Andrieu et al, 1997**]

CHAPITRE IV :
GENERALITES SUR LA
GROSSESSE MOLLAIRE

IV.1. DEFINITION

La grossesse molaire ou môle hydatiforme est le terme consacré par les gynécologues-obstétriciens, pour qualifier une fausse grossesse. Elle représente un exemple de complication de la grossesse, saignement du 2^{ème} trimestre qui dans les normes et procédures constitue une urgence obstétricale à prendre en charge rapidement pour réduire la mortalité maternelle. **[Le centre de référence des maladies trophoblastiques Lyon, 2020]**

La môle hydatiforme fait partie des maladies trophoblastiques gestationnelles, qui regroupent plusieurs entités totalement distinctes :

- **GROSSESSE MOLAIRE :**
 - Môle partielle : môle embryonnée ou embryon triploïde.
 - Môle complète. **(Voir figure 41)**

- **TUMEURS TROPHOBLASTIQUES :**
 - Môle invasive (Chorio-adénome Destrueus).
 - Choriocarcinome.
 - Tumeur du site d'implantation. **[Merviel et al ; 2001]**

La môle hydatiforme est une dégénérescence kystique des villosités du placenta, aboutissant à la formation d'une grappe volumineuse de vésicules translucides ressemblant à celle des kystes hydatiques (d'où le nom de môle hydatiforme qui lui est souvent donné), ces vésicules sont réunies par des filaments très ténus et sont contenues dans une membrane **(Figure 41)**. Elle est caractérisée par un processus à la fois hyperplasique et dystrophique par un dysfonctionnement vasculaire frappant les villosités choriales. L'hyperplasie intéresse l'épithélium et la dystrophie intéresse le tissu conjonctif. **[Lévy et al, 1995]**

C'est une affection fréquente, bénigne en elle-même, mais dont les suites doivent être surveillées pendant longtemps en raison de la possibilité de transformation ultérieure en choriocarcinome malin.

L'attention est attirée sur cette dégénérescence placentaire par des hémorragies survenant dans les premiers mois de la grossesse. D'abondance variable, elles se répètent et vont en augmentant. Les signes d'accompagnement habituels de la grossesse sont exagérés : vomissements et nausées intenses, crampes, insomnies et agitation. L'examen permet de reconnaître que l'utérus est très gros pour la date des dernières règles. La matrice présente un développement anormal qui, au 3^{ème} mois de la grossesse a le volume du 6^{ème} mois ; qu'il est trop mou et qu'il subit des alternatives d'augmentation et de diminution. Signe important mais inconstant, on perçoit des kystes ovariens bilatéraux. Mais, par le seul examen clinique, le diagnostic ne peut être que soupçonné. Pour le confirmer, il faut faire le dosage des hormones gonadotropes, ou prolans, dont le taux dépasse 80 000 unités-lapines, s'il s'agit bien d'une môle. **[Boehlen et al, 2011]**

L'évolution d'une môle tend vers l'avortement spontané vers le 4^{ème} mois de grossesse. Cet avortement molaire se fait par fragments et s'accompagne d'hémorragies pouvant retentir sur l'état général. Dans la très grande majorité des cas, la môle guérit. Les récurrences sont exceptionnelles et les grossesses ultérieures évoluent normalement. Mais des complications peuvent survenir : il peut s'agir d'hémorragies, graves par leur répétition, ou d'infection utérine ou pelvienne. Surtout elle peut se compliquer de chorio-épithéliome. La possibilité de survenue de cette dernière complication explique que la surveillance médicale et biologique doit être prolongée, faite à intervalles réguliers, pendant un an au moins. Normalement après l'évacuation de la môle le taux des hormones gonadotropes diminue rapidement et, au bout d'un mois, est pratiquement nul. La persistance ou l'augmentation de ces hormones dans les mois qui suivent feraient suspecter le Chorio-épithéliome. **[Nouveau Larousse médical, 1986]**

La môle évoluant spontanément vers l'avortement, le seul traitement est la révision utérine faite avec douceur, c'est-à-dire par curage digital de préférence à la curette mousse. **[Mellier et al, 1997]**

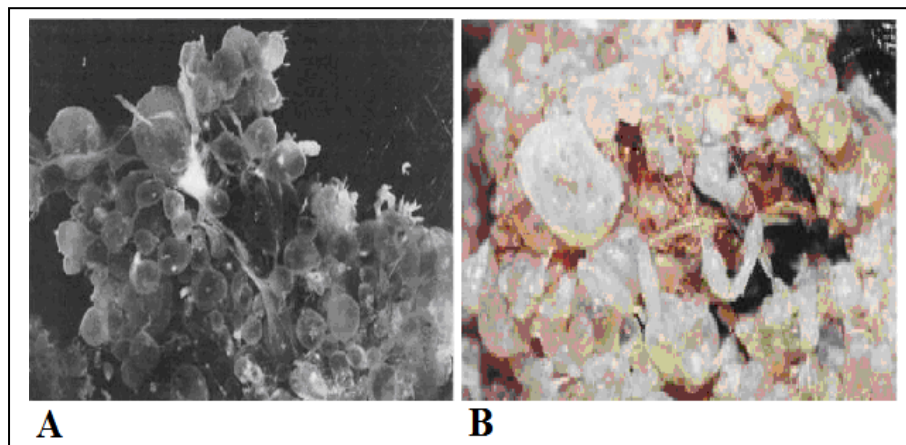


Fig. 41: A- Môle: Aspect macroscopique
B- Môle hydatiforme complète classique
Avec villosités choriales dilatées avec l'aspect typique en grappe
[Eble et al, 2003]

IV.2. LES ETATS MOLAIRES :

Il existe deux grands types de môle proprement dits, qui ont été récemment définis, selon des critères morphologiques et cytogénétiques.
[Brewer et al, 1968]

- ✚ La môle totale, classique. **(Figures 42-43) [Edward et Klatt, 2008]**
- ✚ La môle partielle ou embryonnée. **(Figure 44) [Waterstone et Seckl, 2007]**

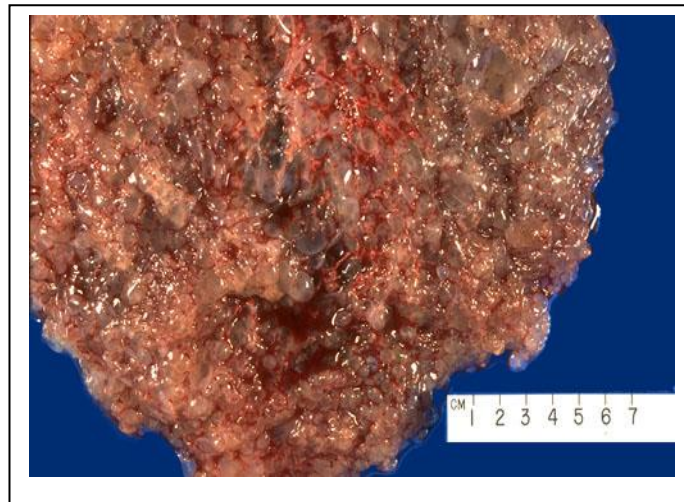


Fig. 42 : Vésicule en grappe de raisin [Edward et Klatt, 2008]



Fig. 43 : Vésicule en grappe de raisin [Edward et Klatt, 2008]



Fig. 44 : Môle embryonnée avec fœtus, quelques villosités hydropiques, submôlaires sont visibles à la périphérie du sac amniotique

[Waterstone et Seckl, 2007]

IV.2.1. LA MOLE CLASSIQUE OU COMPLETE :

La môle hydatiforme complète est considérée comme une tumeur placentaire à potentiel malin. **[Nessmann et Larroche, 2001]**

Cette forme se traduit par un avortement au terme de 3 à 5 mois, spontané et le plus souvent incomplet et très hémorragique. Le début de la grossesse est souvent anormal avec des hémorragies spontanées, capricieuses, en effet, dans 84% des cas, le symptôme le plus courant est le saignement vaginal ; des signes «toxiques» (vomissements très importants, signes rénaux avec œdème, protéinurie, parfois hypertension artérielle) sont observés.

A l'examen, dans les quatre premiers mois l'utérus est trop gros pour le terme, trop mou, les culs de sac peuvent être occupés par kystes ovariens bilatéraux. **[Massardier et al, 2007]**

➤ **ANATOMIE MACROSCOPIQUE :**

La môle complète est caractérisée par une hyperplasie trophoblastique qui diffuse à tout le trophoblaste avec dégénérescence hydropique de toutes les villosités qui sont distendues par des citernes et sont avasculaires (absence habituelle de vaisseaux fœtaux). L'embryon, le cordon et les membranes amniotiques sont absents. **[Wheater et al, 2004]**

Il est important de noter que les MC diagnostiquées tôt peuvent présenter des tissus fœtaux et donc la présence de globules rouges fœtaux ne peut être en soi un critère diagnostique d'une môle partielle. **[Gemer et al, 2000]**

L'aspect macroscopique est habituellement typique, en frai de grenouille ou en grappe de raisins. Le diamètre des vésicules est de 5-15mm et 300grammes de poids (**Figure 45**). Elles sont tendues, arrondies ou fusiformes, translucides ou blanchâtres (**Figures 46 et 47**). Après dissection minutieuse, les vésicules apparaissent alignées sur l'axe villositaire et séparées des segments villositaires subnormaux. **[Massardier et al, 2007]**

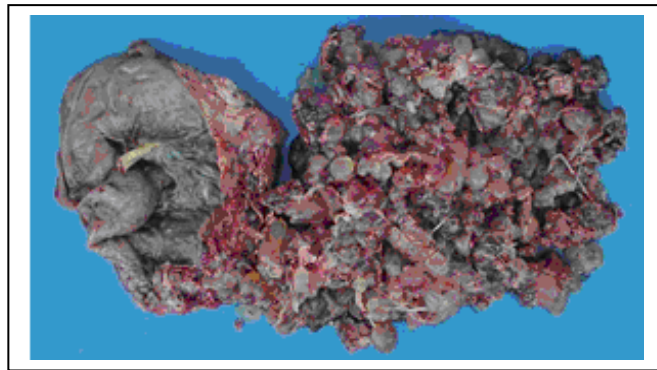


Fig. 45 : Totalité du prélèvement [Négrier, 2006]



Fig. 46 : Détail macroscopique sur la lésion [Négrier, 2006]

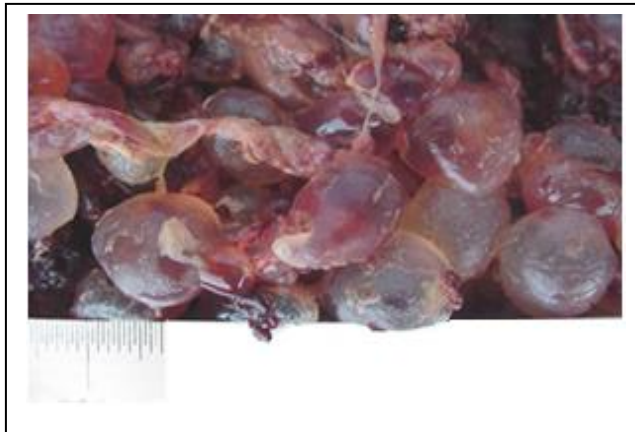


Fig. 47 : Détail macroscopique sur la lésion [Négrier, 2006]

➤ **CYTOGENETIQUE :**

Les études cytogénétiques ont permis d'établir les caractéristiques des deux syndromes molaire. **[Emile et Charpin, 1992]**

Dans la môle hydatiforme classique, la formule chromosomique est toujours normale, diploïde (46 chromosomes). Dans 90% des môles complètes, il y a des chromosomes d'origine paternelle ayant un caryotype 46 XX. Le fait qu'une majorité des môles soit féminine (génotype XX) est expliqué par endoreduplication (Processus de duplication des chromosomes sans division ni du noyau, ni de la cellule, contrairement à une mitose normale) du deuxième corpuscule polaire. Pour certains auteurs aujourd'hui, une endoreduplication d'un gamète haploïde porteur d'un chromosome X, d'origine paternelle, aboutit à un génotype XX : cette hypothèse rejetant toute participation maternelle. **[Berek et al, 2004 ; Munier-Jolain et al, 2005]**

Les môles complètes sont presque toujours diploïdes. Les deux jeux de chromosomes sont la plupart du temps d'origine paternelle (origine androgénétique), soit monospermique (75 % des cas) et alors 46 XX par duplication du spermatozoïde X haploïde, soit dispermique (25 % des cas) et alors 46 XX ou 46 XY. Rarement, une MC peut découler de la fécondation d'un ovocyte qui a conservé son ADN maternel (**Figure 48**). **[Lansac et et al, 2003]**

Le rôle de l'empreinte parentale semble déterminant dans la genèse des pathologies molaire. **[Massardier et et al, 2007]**

La môle complète est souvent suspectée par l'échographie (classique aspect en «tempête de neige» ou en «mie de pain») avant d'être confirmée par l'anatomopathologiste (**Figure 49 - 50 - 51**). Le taux de détection des MC par l'échographie varie de 80 à 95%. Actuellement, les MC sont diagnostiquées vers 12 semaines d'aménorrhée, contre 16-17 semaines d'aménorrhée il y a 20 ans. Dans le même intervalle, les complications associées à la môle complète ont régressé. La fréquence de l'anémie au moment du diagnostic est ainsi passée de 54 à 5%, la pré éclampsie de 27 à 1% et les vomissements

incoercibles de 26 à 8%. Le taux d'hCG sérique est augmenté dans plus de 60% des cas. [Weir et Murray, 1999 ; Robert et al, 2003]

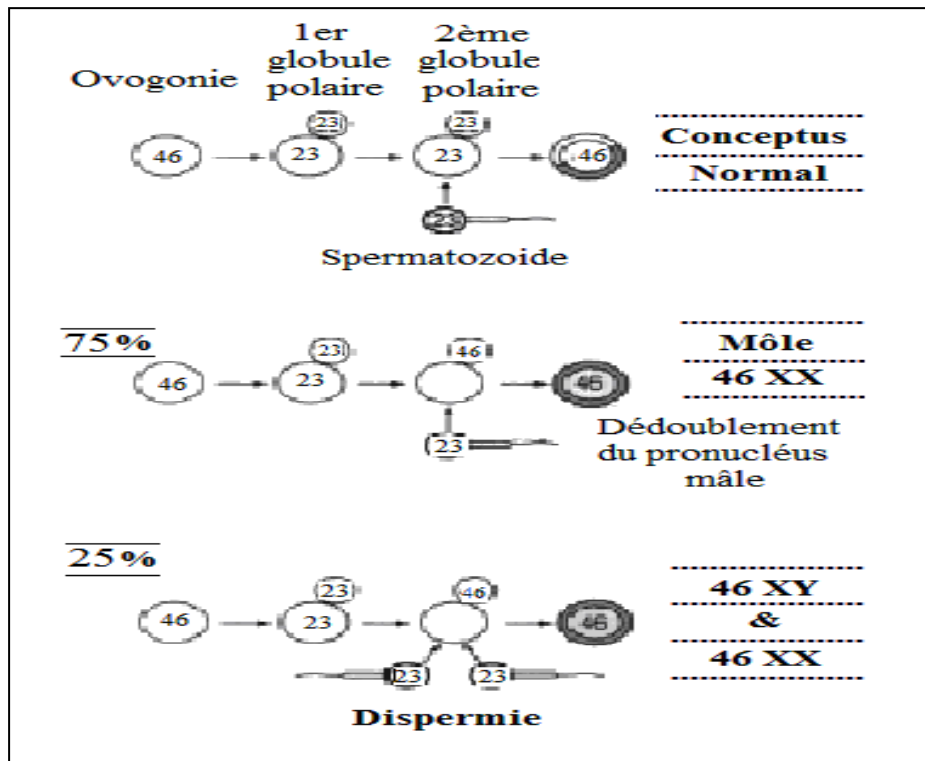


Fig. 48 : Mécanisme de la formation de la môle hydatiforme [Lansac et et al, 2003]



Fig. 49 : Aspect échographique d'une môle hydatiforme complète à 6 semaines d'aménorrhée (hCG = 940000 UI/l)

[Weir et Murray, 1999]



Fig.50 : Môle hydatiforme à 8 semaines d'aménorrhées :
Aspect multi-vésiculaires précoce (=>)
[Robert et al, 2003]

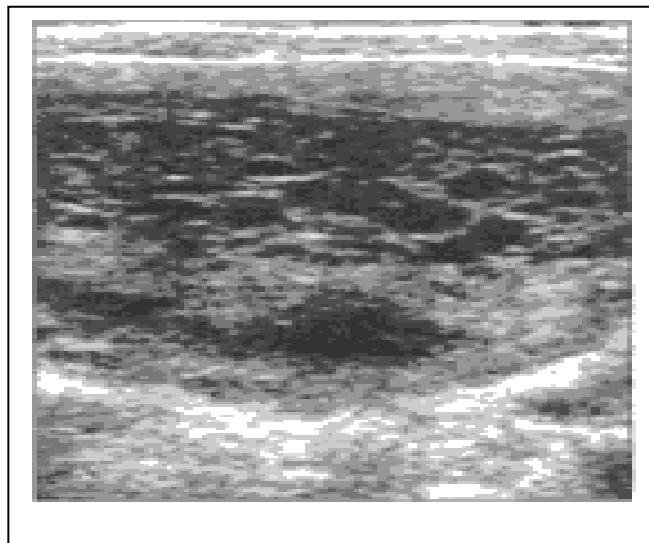


Fig. 51 : Môle hydatiforme à 12 semaines d'aménorrhées
[Robert et al, 2003]

➤ HISTOLOGIE :

La villosité molaire est caractérisée par la prolifération trophoblastique, la rareté ou l'absence de vaisseaux (villosités avasculaires), la dégénérescence hydropique du stroma (**Figure 52**).

L'axe conjonctif, d'abord faiblement œdématié, est peu à peu distendu par un liquide clair, devenant ainsi une vésicule. Ce qui reste du stroma est refoulé vers la paroi ; il a peu, ou pas de vaisseaux (**Figure 53**). [Andrieu et al, 1997 ; Daly-Schveitzer, 2008]

La prolifération trophoblastique, plus ou moins marquée, intéresse à des degrés variables les cellules de Langhans et le syncytium, celui-ci formé de cellules volumineuses, multinucléées, parfois apparemment isolées (**Figure 54 - 55**). [Négrier, 2006 ; Waterstone et seckl, 2007]

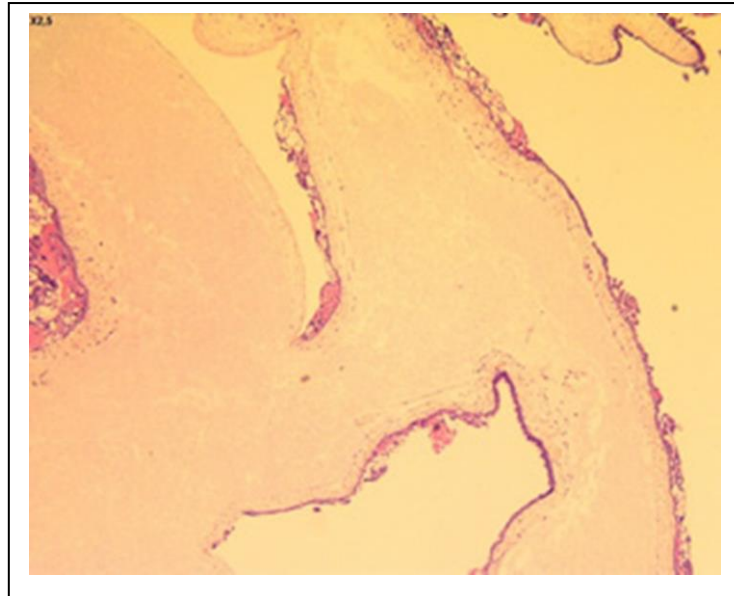


Fig. 52: Coupe histologique sur la lésion. Grossissement X 25, coloration HES
[Négrier, 2006]

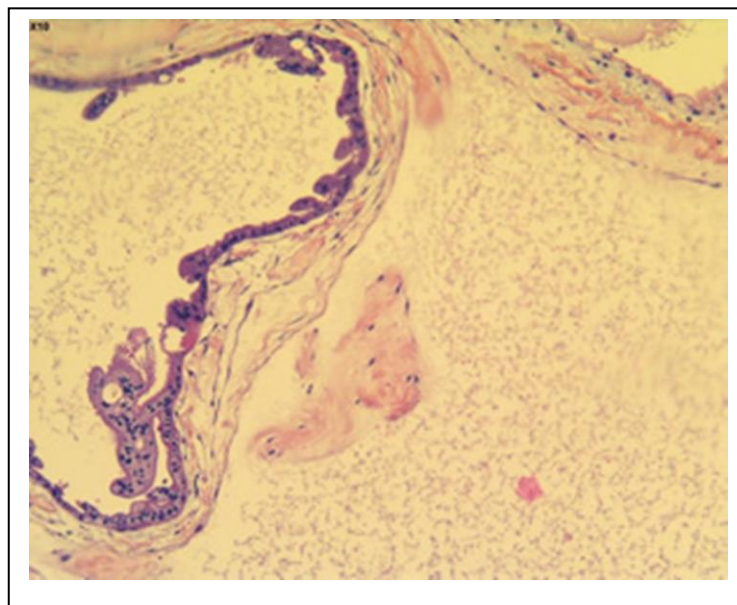


Fig. 53: Coupe histologique sur la lésion. Grossissement X 100, coloration HES
[Négrier, 2006]

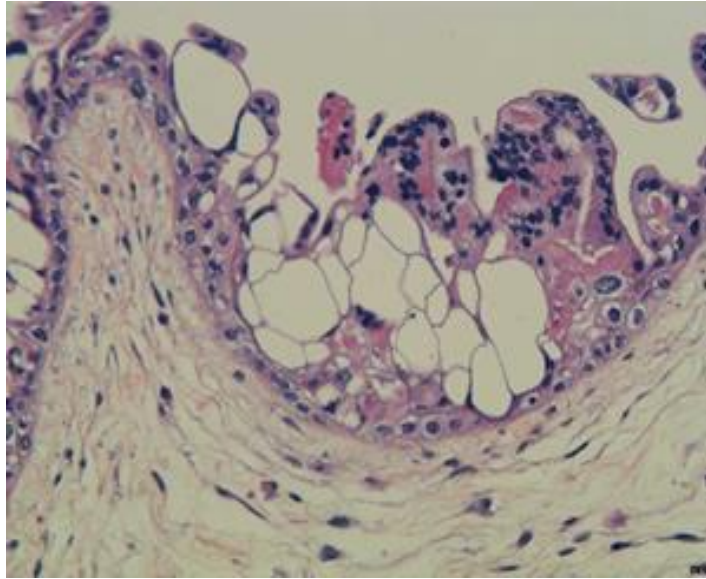


Fig. 54 : Coupe histologique sur la lésion
Grossissement X 250 [Négrier, 2006]

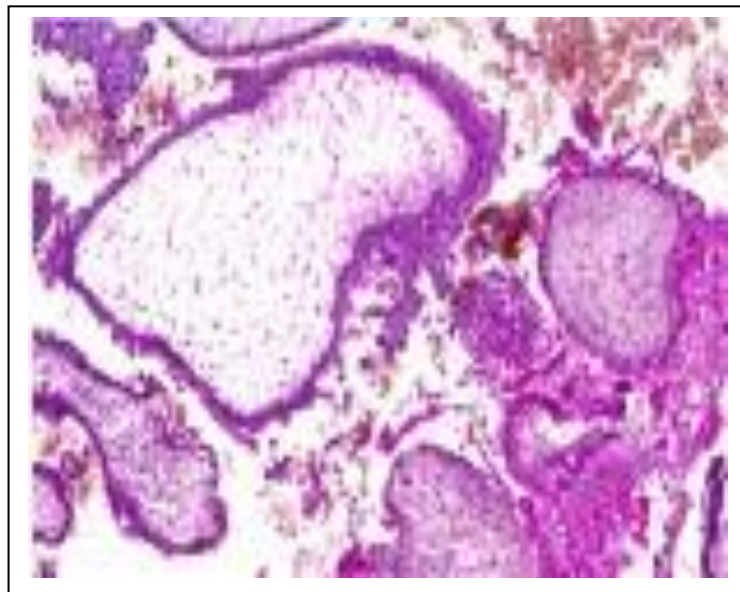


Fig. 55 : Aspect microscopique d'une môle hydatiforme
Villosités volumineuses, hydropiques, avasculaires entourées d'îlots
trophoblastiques matures hypertrophiques.
Des vaisseaux sont parfois visibles dans les segments rétrécis de ces
villosités mais ils ne contiennent pas d'hématies nucléées.
Amas cellulaires fait de cytotrophoblaste, syncytiotrophoblaste et de cellules
intermédiaires
[Waterstone et seckl, 2007]

➤ **CONSEQUENCES FONCTIONNELLES : KYSTES LUTEINIQUES OVARIENS**

Conséquence de l'abondante sécrétion de gonadotrophine chorionique, la prolifération lutéinique dans les ovaires est inconstante et de degrés variable, parfois purement histologique. D'autre fois des kystes se développent, atteignent d'importantes dimensions ; ils sont alors bilatéraux, multiloculaires, et mesurent jusqu'à 1cm de diamètre. Ils contiennent un liquide clair à surface lobulée. La paroi est mince, lisse, sa couleur jaune est due à une couche de cellules à lutéine.

Les kystes lutéiniques, étant fonctionnels, régressent spontanément après l'élimination de la môle. **[Alan et al, 1996]**

IV.2.2. LA MOLE PARTIELLE OU MOLE EMBRYONNEE :

Leur fréquence est multipliée par deux par rapport aux môles hydatiformes complètes (variant de 3 à 35%), mais aucun facteur épidémiologique n'est retrouvé pour expliquer leur survenue.

La symptomatologie des môles embryonnées est identique au syndrome molaire classique ; mais elles sont marquées de manifestations dysgravidiques précoces et intenses. Les cas de môle partielle s'accompagnent de signes et symptômes d'avortement incomplet ou de rétention fœtale, de saignements, d'un petit utérus et de faibles taux d'hCG. **[Kurjak et Guillermo, 2007 ; Emile et Charpin, 1992]**

Le terme de môle partielle est utilisé car la transformation vésiculaire des villosités semble plus localisée et plus lente que dans les môles complètes, au même âge gestationnel mais les différentes étapes de la transformation molaire semblent être identiques dans les deux types de môle **(Figure 56)**. **[Lejeune et Carbonne, 2007 ; Robert et al, 2003]**

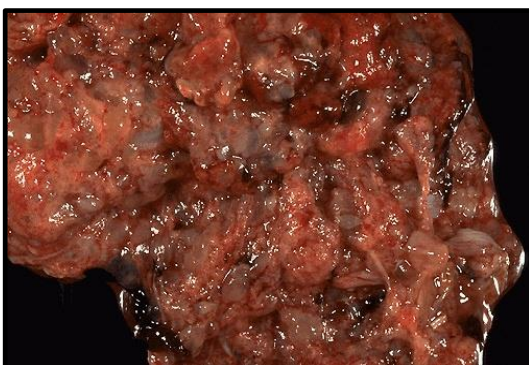


Fig. 56 : Môle partielle
[Edward et Klatt, 2008]

➤ **ANATOMIE MACROSCOPIQUE :**

Le produit de conception comporte des éléments embryonnaires directs (embryon, cordon, membranes amniotiques) ou indirects (érythroblastes) **(Figure 57)**. Le fœtus est soit mort avant huit semaines d'aménorrhée et qui se momifie, mais parfois, il est vivant et présente des anomalies morphologiques, essentiellement du système nerveux central (porteur d'un syndrome polymalformatif «syndrome triploïde» hypotrophie fœtale, bec de lièvre, hypoplasie pulmonaire, ambiguïté sexuelle (correspond à un aspect non ou mal différencié des OGE ou à un état de discordance entre organes génitaux externes et organes génitaux internes) et syndactylie des 3^{ème} -4^{ème} doigts **(Figures 58 -59)**. **[Guero, 2009 ; Rocherieux, 2009]**

Le processus dégénératif reste limité, n'occupant que le tiers ou les deux tiers du placenta. **[Lamazou et Samuel, 2007]**

Il existe une transformation vésiculaire partielle ou totale du placenta. Le trophoblaste est immature avec une hyperplasie localisée et discrète : c'est en fonction de cette terminologie que ce groupe bien particulier d'hydrops villositaires secondaires a été classé comme môle, bien que les avis soient partagés quant à un éventuel potentiel malin évolutif **(Figure 60)**. **[Kierszenbaum, 2006 ; Kurjak et Guillermo, 2007]**

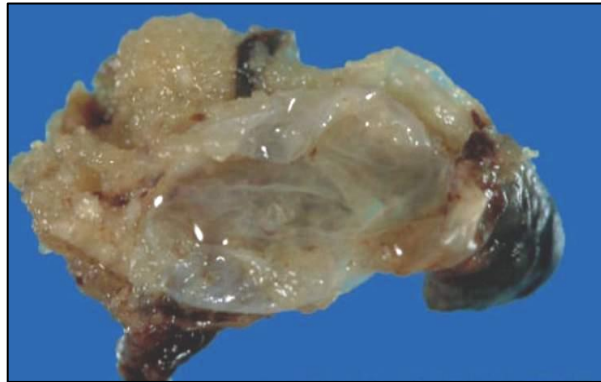


Fig. 57 : Œuf clair
[Edward et Klatt, 2008]

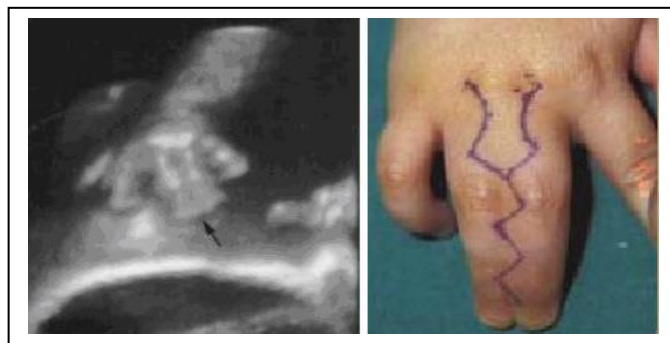


Fig. 58 : Syndactylie du 3ème et 4^{ème} doigts de la main
[Edward et Klatt, 2008]

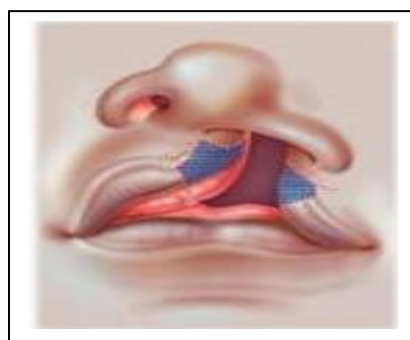


Fig. 59 : Bec de lièvre
[Rocherieux, 2009]

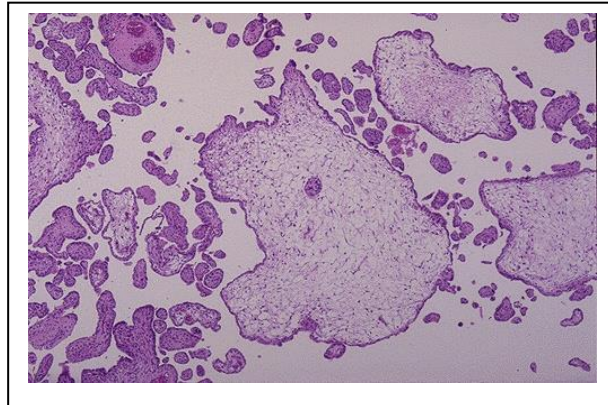


Fig. 60 : Môle hydatiforme partielle, de faible puissance microscopique

Dans les môles partielles, quelques villosités semblent normales tandis que d'autres sont gonflées, avasculaires (cependant pas aussi grandes comme celle de la môle complète) [Nessmann et Larroche, 2001]

➤ **CYTOGENETIQUE :**

Les môles partielles sont le plus souvent dues à une erreur de fécondation dans laquelle un ovule normal est fécondé par deux spermatozoïdes résultant en un caryotype triploïde (69 XXY). Donc deux jeux de chromosomes sont d'origine paternelle et un jeu est d'origine maternelle (triploïdie par diandrie) (**figure 61**). C'est cette composition diandrique qui est à l'origine des MP puisque les triploïdies d'origine digynique (avec 46 chromosomes maternels et 23 chromosomes paternels) ne conduisent pas à des môles partielles, mais au syndrome triploïde vu dans le cadre du diagnostic prénatal, avec un embryon ou un fœtus polymalformé, un petit placenta hypotrophique, et sans hyperplasie trophoblastique. [Kierszenbaum, 2006 ; Heffner, 2003 ; Massardier et al, 200]

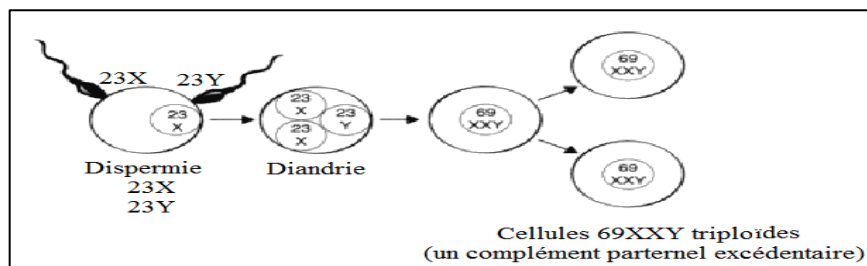


Fig.61 : Origine chromosomique triploïde d'une môle partielle (69 XXY- dispermie) [Heffner, 2003]

➤ HISTOLOGIE :

Le placenta présente une association entre des villosités sub-normales et des vésicules plus petites. Trois lésions sont retrouvées à son niveau :

- Un gonflement hydropique du chorion villositaire avec existence de citerne et de méandres ;
- Un aspect festonné des contours villositaires avec des microkystes trophoblastiques (**Figure 62**) ;
- Une hyperplasie focalisée et discrète du Cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste (**Tableau 4**). [**Berek et al, 2004**]

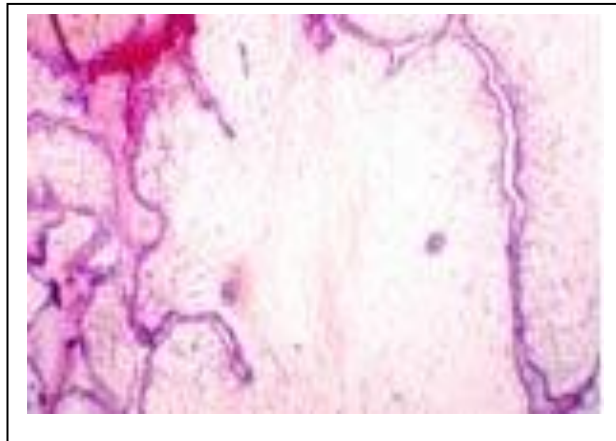


Fig. 62 : Villosités typiques d'une triploïdie

Nombreuses invaginations trophoblastiques avec micro kystiques dans un chorion œdémateux

[**Waterstone et seckl, 2007**]

Le tableau suivant illustre les différences du point de vue transformation histologique entre la MC et la MP.

Tableau 3 : Comparaison entre Môle complète et partielle du point de vue transformation histologique [Benirschke et Kaufmann, 2000]

	EMBRYON (fœtus)	Mésenchyme	Transformation molaire	Vascularisation des villosités	Trophoblaste
MÔLE TOTALE (46 XX)	Absent	Retard de la maturation Rareté des cellules de Hofbauer Caryorexie mal systématisée pendant la formation de la cavité liquidienne centrale	Très importante Toutes les villosités sont intéressées et très tôt	Capillaires au sein du mésenchyme vide de sang, disparaissent lorsque la formation liquidienne centrale apparaît	Hyperplasie importante non systématisée sans relation avec les modifications du mésenchyme
MÔLE PARTIELLE (Triploïde)	Présent	Retard moins important de la maturation Pas de caryorexie	Moins important et plus lente Un nombre variable de villosités demeurent immatures ne sont pas atteintes par la transformation espaces « labyrinthes »	Capillaires fonctionnels qui persistent longtemps et qui disparaissent très tard Souvent érythroblastose excessive Fibrose des petites villosités et absence de vascularisation après la mort fœtale	Immaturité et discrète hyperplasie focale le plus souvent syncytiale Inclusions trophoblastiques dans le stroma de la villosité

IV.3. EPIDEMIOLOGIE :

L'incidence des MHC en Europe occidentale et en Amérique du nord est comprise approximativement entre une sur 2500 à une sur 100 naissance. Elle est très supérieure dans de nombreux « pays du sud », où l'on peut observer des incidences supérieures à une sur 500. **[Goldstein et al, 2011]**

IV.3.1. FREQUENCE :

Les môles hydatiformes surviennent environ 1 fois toutes les 1000 à 1500 grossesses dans les pays occidentaux. Cette fréquence semble bien plus élevée dans les pays du Moyen-Orient, d'Amérique latine et en Asie. Le facteur de risque le plus fort reste l'âge maternel avec une incidence plus forte chez les adolescentes et chez les femmes de plus de 45 ans. Le risque augmente après une première môle à près de 1 % et à près de 23 % après une deuxième môle. Les formes familiales et les formes récurrentes chez une même femme sont exceptionnelles. Dans ce cadre, plusieurs mutations d'un gène situé sur le 19q13.4 (NALP7) ont été identifiées. **[Massardier et al, 2007 ; Antoine, 2002]**

En Amérique du nord, l'incidence est d'environ 0.6 à 1.1 par 1000 grossesses, ce taux est environ trois fois plus élevé en Asie (1/85 grossesses). Il est de 1/1000 à 1/2000 grossesses en Europe.

En Afrique centrale et en Amérique du sud l'incidence est de 1/100 à 1/500 grossesses.

Tableau 4 : Fréquence des Grossesse môlaires [Massardier et al, 2010]

Année	Pays/ Auteurs	Pourcentage
1984	Etats unis / Buckly	0.67
1992	Brésil / Sun	4.65
1995	Corée du sud / Martin	2.3
2000	Japon / Malsui	0.49
2001	Finlande / Loukouara	1
2002	Sénégal / Cisse	2.5
2003	Chine / Wang	2
2004	Espagne / Drak	2.4
2005	Afrique du sud / Moodley	1.2
2006	Mali / Couli Bary	0.1
2007	France / Golfier	1
2011	Mali / Diarisso	0.4
2012	Maroc (Marrakech) / Azzimani	0.2
2016	Maroc (Fès) / Mahman	0.17
2016	Maroc (Rabat) / Bahiz	0.2
2019	Maroc (Rabat) / Dalhi	0.35

IV.3.2. ETIOPATHOGÉNIE:

L'étiopathogénie de la môle hydatiforme reste encore inconnue, cependant on incrimine plusieurs facteurs de risques :

IV.3.2.1. L'ÂGE MATERNEL :

La môle hydatiforme est plus fréquente aux extrémités de l'âge de reproduction. Les femmes en leurs années d'adolescence ou périménopause tôt sont les plus en risque. Les femmes âgées de plus de 35 ans ont 2 fois plus de risque. Les femmes âgées de plus de 40 ans ont 7 fois plus de risque par rapport aux femmes plus jeunes. La parité n'affecte pas le risque.

De même, le risque est plus élevé avant 20 ans (risque relatif : 1.5 avant 20 ans, pour un risque de 1 entre 25 et 29 ans). [Merviel et al, 2001]

IV.3.2.2. LA PARITE :

Une augmentation du risque est notée avec la parité, cependant lorsque celui-ci est corrigé par rapport à l'âge maternel, il disparaît. La gémellité, les antécédents de fausses couches spontanées et l'âge paternel au moment de la conception sont également des facteurs de risque potentiels. **[Baasanjav et Kihara, 2010]**

IV.3.2.3. LA RACE :

L'incidence des grossesses molaires varie selon les groupes ethniques et est la plus haute dans certains pays d'Amérique latine et du Moyen-Orient et l'Extrême-Orient. Globalement les taux sont de 1/500 dans les pays orientaux et de 1/1500 en Occident. Une étude menée à Hawaï a montré que la fréquence de la MH était de 54% chez les femmes asiatiques de l'île contre 14% pour les femmes de race blanche. On retrouve également une augmentation de la fréquence des MH dans la race noire.

Cette augmentation du risque a été mise sur le compte de l'alimentation, carencée en graisses animales et en carotène (rétinol) chez les femmes de race asiatique ou noire. **[Wheater et al, 2004]**

IV.3.2.4. LES ANTECEDENTS :

Le risque de récurrence d'une MH varie en fonction des antécédents : 0.5 à 2% de récurrence après une MH et 28% après deux mûles hydatiformes. Le risque de survenue d'une grossesse molaire est multiplié par 10 en cas d'antécédent de maladies gestationnelles trophoblastiques (MGTP). **[Brewer et al, 1968]**

IV.3.2.5. LES FACTEURS IMMUNOLOGIQUES :

Il existe au niveau des villosités choriales de la MH une expression inhabituelle d'antigènes des groupes HLA de classe 1. Par ailleurs, elles expriment également l'antigène Rhésus, ce qui nécessite l'injection d'immunoglobulines anti D au cours du traitement.

Au plan histologique on remarque la présence au site d'implantation molaire de lymphocytes T Helper sans présence d'immunoglobulines ou de complément.

Au niveau plasmatique existent des complexes immuns circulants contenant des antigènes HLA d'origine paternels qui peuvent persister après le traitement de la môle hydatiforme. **[Baasanjav et Kihara, 2010]**

IV.3.2.6. AUTRES :

- Mauvaises conditions socio-économiques : insuffisance en carotène et en graisses animales.
- Malnutrition en cours de gestation. **[Merviel et al, 2001]**

IV.4. ETUDE CLINIQUE :

IV.4.1. DIAGNOSTIC POSITIF :

La môle hydatiforme fait partie des métrorragies du 1^{er} trimestre.

IV.4.1.1. SIGNES FONCTIONNELS :

A. LES METRORRAGIES :

C'est le signe majeur elles sont pratiquement et constituent dans 80% des cas le symptôme initial, elles sont capricieuses et surviennent sans cause apparente, dans le courant du 2-3^{ème} mois de la grossesse.

Ces métrorragies sont habituellement indolore faites de sang noir sépia ou rouge, d'abondance variable, au début elles sont en larmes (**Figure 63**) puis elles se répètent et augmentent en intensité ce qui entraîne un état d'anémie (5 - 54%) et d'asthénie très prononcée. Lorsque le sang est en rétention dans la cavité utérine, la femme peut avoir mal (signe d'ANDERAUDIAS). **[Weir et Murray, 1999]**

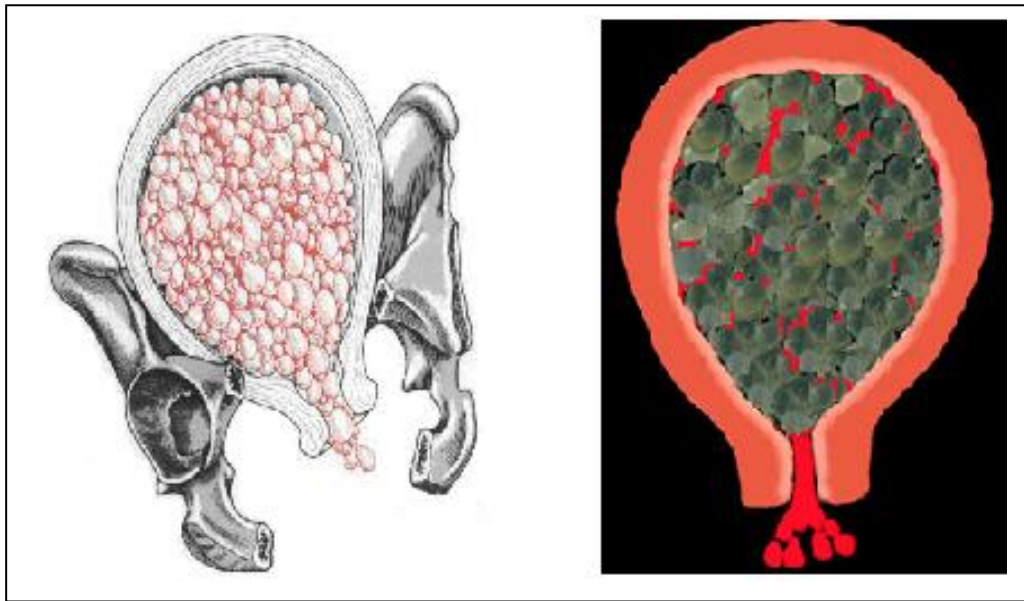


Fig. 23 : Aspect macroscopique de la môle
[Cochard, 2003 ; Abbara, 2007]

B. LES SIGNES SYMPATHIQUES :

Ils sont exagérés :

- Troubles digestifs : Nausées, sialorrhée, vomissements, subictère ;
- Troubles nerveux : Insomnie, agitation, crampes, troubles psychiques ;
- Troubles rénaux : Protéinurie, dont l'apparition précoce éveille l'idée de môle.

Parfois apparaissent les signes d'hyperthyroïdie : thermophobie, tachycardie, tremblements, agitation. **[Boufettal et al, 2011]**

IV.4.1.2. SIGNES PHYSIQUES :

A. CARACTERE DE L'UTERUS : L'examen physique retrouve des anomalies des caractères de l'utérus :

- Utérus mou, augmenté de volume par rapport à l'état gestationnel (il peut être diminué de volume en cas de môle morte) ;

- Ce volume peut différencier d'un jour à l'autre sous l'effet de la constitution et de l'évacuation de la collection sanguine : utérus-accordéon de JEANNIN ;
- L'utérus est trop mou, avec absence de ballottement fœtal et aucun bruit du cœur fœtal ;
- La présence de kystes de l'ovaire dans les culs-de-sac vaginaux (40 - 50%), ils sont uni- ou bilatéraux, leur fréquence est variable mais leur valeur diagnostic est grande. Leur régression après évacuation de la môle est de règle. [Tsuala et al, 2011]

B. TOUCHER VAGINAL :

- le segment inférieur paraît trop rempli trop bombant ;
- pas de ballottement fœtal
- kyste de l'ovaire dans les culs de sac vaginaux. Bien souvent aussi ce col d'utérus gravide est trop dur. Les débuts de telles grossesses ont souvent pris l'étiquette d'utérus fibromateux".

Le col est-il ouvert qu'on ne sent aucune présentation ou aucune partie fœtale ? : une sorte de matelas mou en impose pour un placenta prævia avec membrane "inaccessible". [Bjorje et al, 2002]

IV.1.3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

A. BIOLOGIE :

Le dosage des gonadotrophines chorioniques représente l'examen capital pour différencier la môle hydatiforme d'une grossesse normale. Le dosage quantitatif des β -hCG urinaires atteint un taux très élevé, spécial à la môle, supérieur à 500000 UI/l. Cependant, un quart des môles ont des taux inférieurs

à cette limite et par ailleurs, certaines grossesses gémellaires peuvent la dépasser, ce taux peut être normal ou bas en cas de môle inactive.

Le dosage quantitatif des β -hCG sur les urines ou le sérum doit être comparé aux taux obtenus au cours de la grossesse normale de même âge gestationnel par le même laboratoire et la même méthode. **[Lamazou et Samuel, 2007]**

B. ECHOGRAPHIE :

L'échographie est l'examen fondamental qui montre des images caractéristiques, sous l'aspect de «flocons de neige, nid d'abeille ou en tempête de neige» remplissant la totalité de la cavité utérine. Aucun écho fœtal ne peut être mis en évidence avec absence de cavité amniotique et d'embryon. Les kystes ovariens sont bien visualisés et l'échographie permet d'en suivre l'évolution. **[Weir et Murray, 1999]**

Parfois même l'échographie découvre des images de môle avant toute manifestation clinique. Cependant, il est des grossesses molaïres rapidement interrompues où civilisée, l'aspect échographique est celui d'un avortement banal **(Figure 64)**. **[Laphorn et al, 1994]**

Malgré la performance des ultrasons dans la découverte des grossesses molaïres quelques cas de môles sont méconnus. La réalisation précoce du couple échographie- β -hCG devant une métrorragie sur une notion d'aménorrhée, semble être l'association qui permet de mieux circonscrire le diagnostic de la môle hydatiforme. **[Recommandations de bonne pratique, 2010]**



Fig. 64 : Aspect échographique en tempête de neige de la grossesse molaire
[Weir et Murray, 1999]

C. HISTOLOGIE :

Examen sur produit d'avortement (ABRT), de curetage, de pièce 'hystérectomie (exceptionnelle), biopsie d'une métastase. [Wheater et al, 2004]

PARTIE II :
SUJETS ET METHODES

II.1. OBJECTIF :

La môle hydatiforme constitue une des pathologies les plus graves du placenta, qui peut survenir dès le premier trimestre de la grossesse. Si on ne la traite pas correctement, le risque de récurrence et de malignité s'accroît. La détermination de sa fréquence ainsi que ses facteurs de risques s'avèrent nécessaires. L'objectif de notre travail était de colliger les patientes présentant des grossesses môleires admises à la maternité de Sidi Bel Abbès pour une prise en charge gynécologique et obstétricale pendant les périodes d'étude.

Dans ce cadre, notre travail a comporté une première enquête prospective menée de 2004 à 2008 au niveau de la maternité de Sidi Bel Abbès, où nous avons recensé 41364 grossesses avec 78 cas de grossesses môleires (complètes et partielles) soit une fréquence de 9.4‰. Une deuxième enquête rétrospective effectuée de 2010 à 2016 dans le même service a objectivé 85564 grossesses parmi lesquelles 111 cas de grossesses môleires (complètes et partielles) soit une fréquence de 1.3‰. Le nombre total de grossesses obtenu (pour les deux enquêtes) était de 126928, avec 189 cas de grossesses môleires (complètes et partielles) et une fréquence de 15‰.

Pour notre première enquête, nous avons opté pour un questionnaire comportant diverses variables (caractéristiques sociodémographiques, valeurs β -hCG, mode de curetage).

Pour notre deuxième travail, nous avons consulté les dossiers des patientes au niveau du service des archives de la maternité de SBA.

Par la suite, une étude histopathologique des grossesses môleires dans le service d'anatomo-pathologie du CHU de la wilaya de Sidi Bel Abbès a été élaborée. Dans cette partie l'aspect des villosités de la môle hydatiforme est mis en évidence.

II.2. PERIODE ET POPULATION D'ETUDE :

Notre travail a comporté :

- Une première enquête prospective s'étendant sur une durée de 5 ans (du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008) basée sur un questionnaire distribué aux patientes réalisé et rempli par nos soins, a été effectuée au niveau de la maternité. Elle a concerné 41364 grossesses dont 78 cas de grossesses molaire (complètes et partielles).

-Une deuxième enquête rétrospective allant de l'année 2010 à 2016 a été menée sur 85564 grossesses parmi lesquelles 111 cas de grossesses molaire (complètes et partielles).

-Le nombre total de patientes colligées pour grossesses molaire et prises en charge au niveau du service de Gynécologie Obstétrique de la maternité de Sidi Bel Abbès a atteint 189 cas pour les deux périodes d'étude.

II. 3. ETUDE DES DOSSIERS :

Les critères de base de sélection de nos patientes (consultées ou orientées vers la maternité de la Wilaya de SBA) retenus pour notre étude sont :

- Métrorragies du premier trimestre avec douleurs pelviennes ;
- Diagnostic d'une grossesse molaire affirmé par un examen échographique.

II.4. ARCHIVES ET QUESTIONNAIRE :

Dans un premier temps, les 78 patientes ayant fait partie de notre enquête prospective, ont été soumises à une séquence organisée de questions, qui comprend deux volets :

A- Volet réservé aux malades : Il comprend quatre sections (**Annexe 1**) :

- Identification générale : Elle comprend les paramètres suivants de la malade :
 - Age ;
 - Poids ;
 - Taille ;
 - Région.

- Questionnaire gynécologique : Il traite les points suivants :
 - Nombre d'enfants vivants, d'enfants morts, de grossesses gémellaires, de grossesses môleuses et de fausses couches ;
 - Antécédents familiaux ;
 - Âge de la toute 1^{ère} menstruation ;
 - Date du dernier accouchement ;
 - Date du dernier examen gynécologique ;
 - Nature et date du saignement.

- Les risques pour faire une GM : Ensemble de questions afin d'étudier les facteurs de risques ou la causalité de cette pathologie :
 - Le niveau socio-économique ;
 - Consanguinité ;
 - Prise de médicaments durant la grossesse ;
 - Exposition au tabagisme passif.

- Les risques pour faire une tumeur trophoblastique :
 - Taux de β -hCG avant évacuation ;
 - Taille utérine avant évacuation ;
 - Kystes lutéiniques ;
 - Problèmes médicaux (HTA, Hyperglycémie).

B- **Volet réservée aux personnels** : Il comprend des questions sur le mode d'évacuation des môles ainsi que la surveillance des patientes :

Le mode d'évacuation utérine pratiqué à la maternité de SBA est le curetage utérin sous anesthésie générale et sans surveillance échographique endo-vaginale pendant le curetage.

Les instruments utilisés sont les suivants :

- Spéculum ;
- Pince Pozzi ;
- Curette mousse (moyenne et grande);
- Hystéromètre (en cas d'hystérectomie).

Généralement il y a trois méthodes d'évacuation utérine qui dépendent de l'âge de la grossesse :

- Le curetage chimique ou médicamenteux : Il est appliqué sur des malades de 9 semaines d'aménorrhée, mais son efficacité et sa sécurité pour des grossesses de 9 à 12 semaines d'aménorrhées sont actuellement en cours d'étude ;
- L'aspiration (manuelle ou électrique) : Elle suppose l'évacuation du contenu de l'utérus au moyen d'une canule en plastique ou métallique reliée à une pompe à vide (ou une pompe à vide électrique en cas d'aspiration électrique), elle est pratiquée de 12 à 15 semaines d'aménorrhée.
- Le curetage : Pratiqué à l'aide d'une curette métallique pour racler les parois de l'utérus. Cette méthode est moins sûre que l'aspiration et beaucoup plus douloureuse pour les femmes. La fréquence des grandes complications du curetage est deux à trois fois supérieure à celle de l'aspiration. **[O.M.S, 2004]**

En cas de grossesse molaire, les spécialistes préfèrent faire une aspiration sous contrôle échographique endo-vaginal suivi d'un curetage avec la curette, car ils ont constaté que le curetage utérin avec la curette favorise la pénétration des cellules trophoblastiques dans l'endomètre utérin qui dans une

semaine ou plus donne une persistance du trophoblaste ou une môle invasive ce qui nécessite un deuxième curetage et un traitement chimiothérapique : fait remarqué chez la pluparts de nos patientes. **[O.M.S, 2004 ; Sekharan, 2004]**

II.5. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES :

Le calcul des moyennes et des pourcentages a été effectué par le logiciel Excel 2013.

II.6. ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE :

À la maternité, après le curetage, les produits d'avortement notamment ceux de la grossesse molaire doivent être inclus dans le formol pour les conserver ; puis ils seront adressés vers le service d'Anatomopathologie pour la confirmation du diagnostic préopératoire.

Ces prélèvements nécessitent le plus souvent des traitements particuliers afin d'arriver à un meilleur résultat ; en effet, l'observation avec microscope photonique ordinaire exige l'utilisation d'échantillons très fins pour que la lumière les traverse. Dans ces conditions, les structures cellulaires sont extrêmement difficiles à distinguer et des méthodes de coloration particulières s'avèrent le plus souvent indispensables pour pouvoir les étudier.

L'étude histopathologique passe par deux principales étapes : une étude macroscopique et microscopique.

II.6.1. ETUDE MACROSCOPIQUE :

L'étude macroscopique permet de faire les constatations primaires et la préparation des échantillons en passant par les étapes suivantes :

➤ CONSTATATION ET DECOUPAGE :

- a) Nous posons le prélèvement sur la paillasse pour observer les différentes caractéristiques macroscopiques notamment : la couleur, l'aspect, la taille et le poids ;

- b) A l'aide d'une pince nous découpons le produit en plusieurs morceaux minces d'environ 0.5cm d'épaisseur, puis ils seront mis dans des cassettes.

➤ **FIXATION ET REALISATION DES COUPES:**

Dans le but d'avoir des préparations durables nous nous dirigeons vers la fixation préalable des tissus, de façon à «figer» les structures, puis leur imprégnation par un milieu solide afin de faciliter la réalisation des coupes minces selon le protocole suivant :

- a) Nous passons les cassettes préparées dans une série de bains d'alcool et de solvant afin de réaliser une déshydratation (Tableau 05) ;
- b) Le milieu d'imprégnation classique est la paraffine qui a l'avantage de se liquéfier à une température supérieure à 56°C et se solidifier lorsque la température passe en dessous de cette limite ;
- c) Une fois imprégnées par la paraffine, les pièces peuvent alors être débitées avec un microtome en coupes semi-fines de quelques micromètres d'épaisseur de 2 à 25µm.

➤ **COLORATION :**

Ces coupes subissent ensuite un ensemble de traitements destinés à en colorer les éléments de façon plus ou moins spécifique avant d'être recouvertes d'une résine naturelle ou synthétique permettant de maintenir en place une lamelle couvre-objet assurant leur protection.

L'inclusion de l'échantillon dans la paraffine implique son élimination préalablement à la coloration car la paraffine est hydrophobe tandis que les colorants sont hydrophiles. C'est pourquoi la coloration des coupes comporte une étape de déparaffinage et de réhydratation.

Cette étape est assurée par une succession de bains, d'abord dans un solvant permettant l'élimination de la paraffine (Toluène ou Xylène) puis dans des alcools de titre décroissant, de 100% (compatible avec le solvant

précédent) jusqu'à 70% (compatible avec l'eau), avant un bain dans l'eau assurant la réhydratation finale.

Après réhydratation, la coupe est colorée. Elle est d'abord plongée dans l'**Hématoxyline Harris** pendant 5 secondes, rincée par trois bains successifs dans l'eau de conduite.

La coupe est ensuite recouverte pendant 10 secondes d'une goutte d'éosine directement sur la lame.

La déshydratation est réalisée en plongeant successivement la lame dans deux bains d'alcool à 100% puis dans un seul bain de solvant (Toluène ou Xylène) (Tableau 6).

➤ **MONTAGE :**

Le montage des lames colorées est réalisé avec l'Eukitt qui est un liquide d'inclusion rapide entre lame et lamelle et séchage à l'étuve (70-75°C) pour une meilleure fixation.

Tableau 5 : Etapes de la déshydratation

N° du bain	Produit	Durée
01	Formol	1h : 20
02	Alcool 75%	1h : 30
03	Alcool 95%	1h : 30
04	Alcool 100%	2h
05	Acétone	1h : 30
06	Acétone	1h : 30
07	Xylène	1h
08	Xylène	1h
09	Xylène	1h
10	Paraffine	1h
11	Paraffine	1h : 30
12	Paraffine	1h : 30

Tableau 6 : Etapes de la coloration

N° bain	produit utilisé	Durée
01	Toluène ou Xylène	2 mn
02	Alcool 100°	2 mn
03	Alcool 95°	2 mn
04	Alcool 75°	2 mn
05	Eau	10 secondes
06	Hématoxyline Harris	05 secondes
07	Eau	10 secondes
08	Acide Chlorhydrique	10 secondes
09	Carbonate de lithium	08 secondes
10	Eau	10 secondes
11	Alcool 95°	1 mn
12	Eosine	10 secondes
13	Alcool 100°	2 mn
14	Alcool 100°	2 mn
15	Xylène ou Toluène	2 mn

II.6.2. ETUDE MICROSCOPIQUE :

L'étude microscopique est la lecture des lames. Afin d'éviter les erreurs diagnostiques très fréquentes entre une môle partielle et complète, la présence d'un anatomopathologiste expérimenté est utile.

SEGMENTATION :

Les images ont été numérisées en vraies couleurs en utilisant la chaîne d'acquisition des images de biopsie, qui est formé d'une caméra installée sur le microscope photonique et reliée à un micro-ordinateur (**Figure 65**).

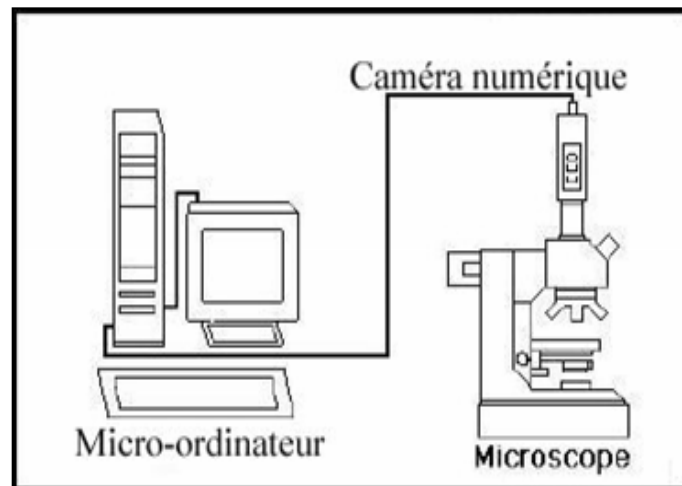


Fig.65 : Chaîne d'acquisition des images
[Abid et al, 2005]

PARTIE III :

RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

III.1.1. LA FREQUENCE :

1. PAR RAPPORT AU NOMBRE DE GROSSESSES NORMALES :

VOIR FIGURES CI-APRES.

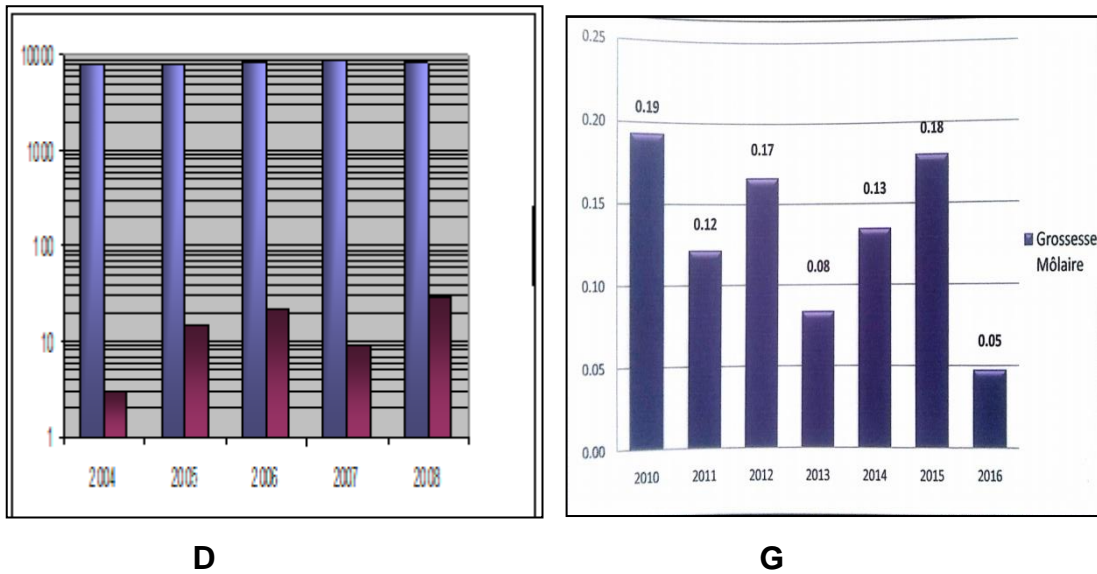


Fig. 66 : Répartition des cas de GM par rapport au nombre de grossesses par année

D : Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008

G : Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2016

Au cours de cette étude, nous avons recensé 41364 grossesses, avec 78 cas de grossesses molaire (complètes et partielles) de 2004 à 2008 soit une fréquence de 9.4‰ ; et nous avons recensé 85564 de grossesses normales avec 111 cas de grossesses molaire (complètes et partielles) de 2010 à 2016 soit une fréquence de 1.3‰.

La fréquence de la môle hydatiforme est très variable, suite à l'hétérogénéité des populations à risque. Les études déjà faites dans ce contexte montrent que la fréquence est donnée en fonction du nombre d'accouchements, du nombre de grossesses ou du nombre de naissances vivantes. Actuellement, les études sont basées sur les nouvelles techniques de biologie moléculaire et d'analyses cytogénétiques qui permettent de distinguer les différents entités anatomo-cliniques.

En Europe et en Amérique, l'incidence de la môle est de 1 pour 2000 à 3000 grossesses selon **ACOSTA- SISON, 1959**. Il ressort de la littérature que la maladie trophoblastique est plus fréquente en Asie et en Afrique que dans les pays de l'Occident. Dans les pays du Sud –Est Asiatique, de l'Afrique et de l'Amérique du Sud, la fréquence de la môle varie entre 1 pour 120 à 240 grossesses. Au Maroc, **AZZIMANI en 2012** à travers une étude menée au niveau de maternités a montré une incidence de 2 cas pour 1000 grossesses.

Une autre étude menée à la maternité de l'hôpital militaire de Rabat a montré une incidence de 1 cas pour 372 grossesses. **[Boufettal et col, 2011]**

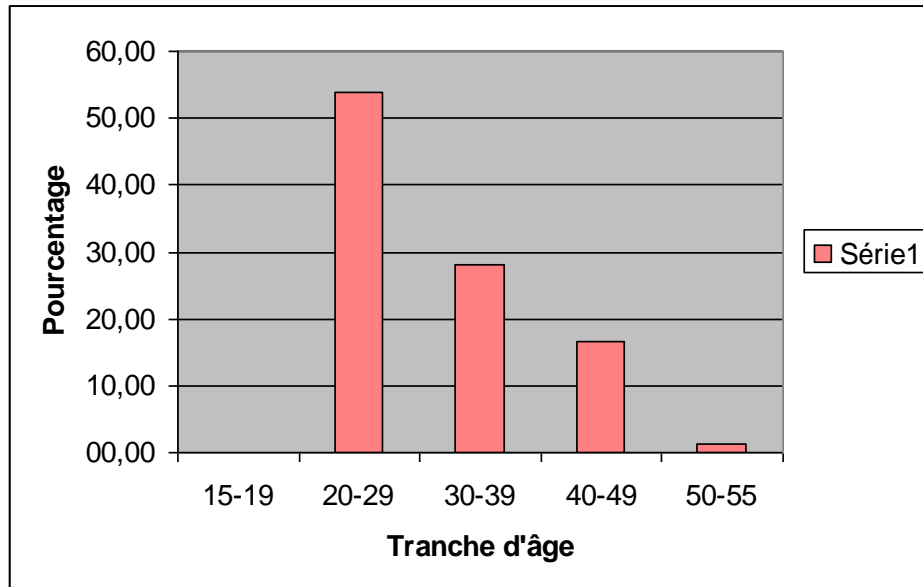
Nos résultats sont supérieurs à ceux de certaines études africaines notamment à celles effectuées au Sénégal (2.5‰), au Maroc (2.3‰ et 1.3‰ et 3.5‰). **[Faye, 1984 ; Abbasi et col, 1999 ; Khabouze et col, 2002 ; Saadi et col, 2002]**

Ils dépassent aussi ceux des études réalisées en Europe avec 4.4‰ en Hollande et 1‰ en France. **[Franke, 1983 ; Massardier et col, 2002]**

Cette diversité de la fréquence ainsi que ces variations pourraient correspondre à des biais de recrutement. Il existe une surestimation dans les populations hospitalières des pays en voie de développement. En effet, en milieu rural de nombreux accouchements normaux se déroulent à domicile et seules les grossesses pathologiques sont hospitalisées. Inversement, il existe une sous-estimation dans les séries qui excluent les avortements spontanés.

2. PAR RAPPORT A L'AGE DE LA MALADE :

VOIR LA FIGURE CI-DESSOUS



**Fig.67 : Répartition des cas de GM par rapport à l'âge de la malade
Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008**

Dans notre série, l'âge de nos patientes est compris entre 16 et 55 ans avec un pic de fréquence entre 20-30 ans.

Nous avons constaté que la grossesse molaire est plus fréquente dans la tranche d'âge **20 - 29 ans** avec un pourcentage qui atteint les **53 %**, suivi d'un deuxième pic dans la tranche d'âge comprise entre **30 - 39 ans** qui atteint les **28%**, tandis qu'elle est minime dans les tranches d'âge : 15-19 (petit âge) et 50-55 (grand âge) qui représente les extrémités de la période d'activité génitale.

L'âge maternel est un facteur de risque certain avec une augmentation de fréquence aux deux extrêmes de la vie génitale.

Nos résultats sont comparables à ceux d'autres études telles que celle menée au Maroc par **Azzimani en 2012** qui a trouvé que la môle prédomine dans la tranche d'âge comprise entre 20 et 29 ans avec une fréquence de **44,9%**.

Abassi et al ont trouvé un âge compris entre 17 et 55 ans avec un pic entre 20-29 ans soit **35,5%**. Au Mali, **Sacko en 2010** a noté un âge compris entre 15 et 59 ans avec un pic de fréquence entre 20-29 ans.

Selon les données de la littérature, la môle est plus fréquente aux âges extrêmes de l'activité génitale de la femme à savoir la femme jeune de moins de 20 ans et âgée de plus de 40ans. **[Le centre de référence des maladies trophoblastiques, 2020]**

Ce facteur semble indépendant de l'ethnie ou du pays. Le risque relatif est multiplié par 1,5 si les patientes ont moins de 20 ans, et par 7,6 après 40 ans.

Ce pic peut être expliqué par l'immaturation maternelle et le vieillissement des ovocytes et par conséquent l'âge semble un des facteurs favorisant la survenue d'une grossesse molaire.

III.1.2. ANTECEDENTS :

➤ PAR RAPPORT AUX ANTECEDENTS GYNECO-OBSTETRICAUX :

VOIR FIGURE 68

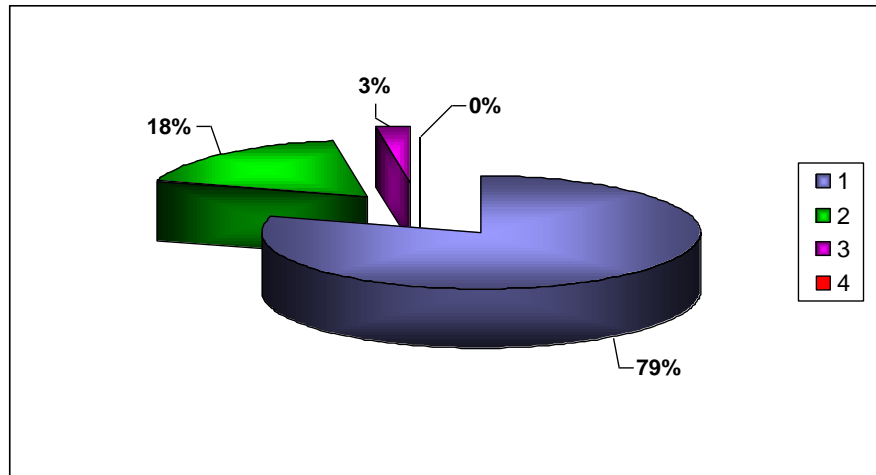


Fig. 68 : Répartition des cas de GM en fonction de l'existence d'antécédents de fausse couche

Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008

Certains antécédents pourraient être des facteurs de risque de la mole hydatiforme selon certains auteurs [Martin H et al, 2001], notamment les antécédents de mole hydatiforme et de fausses couches.

L'antécédent de fausse couche n'a pas été retrouvé chez nos patientes dans 79,49 % des cas. 18% des cas ont fait deux fausses couches, et 3% ont fait trois fausses couches.

Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature. Bjorje et al ont objectivé 11% de fausses couches en 2002 en France, Andrea et al, 14% en Norvège en 2003, et Ben Hazim 9.5% au Maroc. [Bjorje et al, 2002 ; Andrea et al, 2003 ; Ben Hazim, 2012]

Actuellement il est communément admis que, l'existence d'une môle dans les antécédents multiplie par 10 le risque de récurrence de mole, et que deux antécédents de mole augmentent le risque de 15 à 28%. [Drefus M et al, 2000]

- ANTECEDENTS PAR RAPPORT AU NOMBRE DE GESTITE : VOIR FIGURES CI-DESSOUS

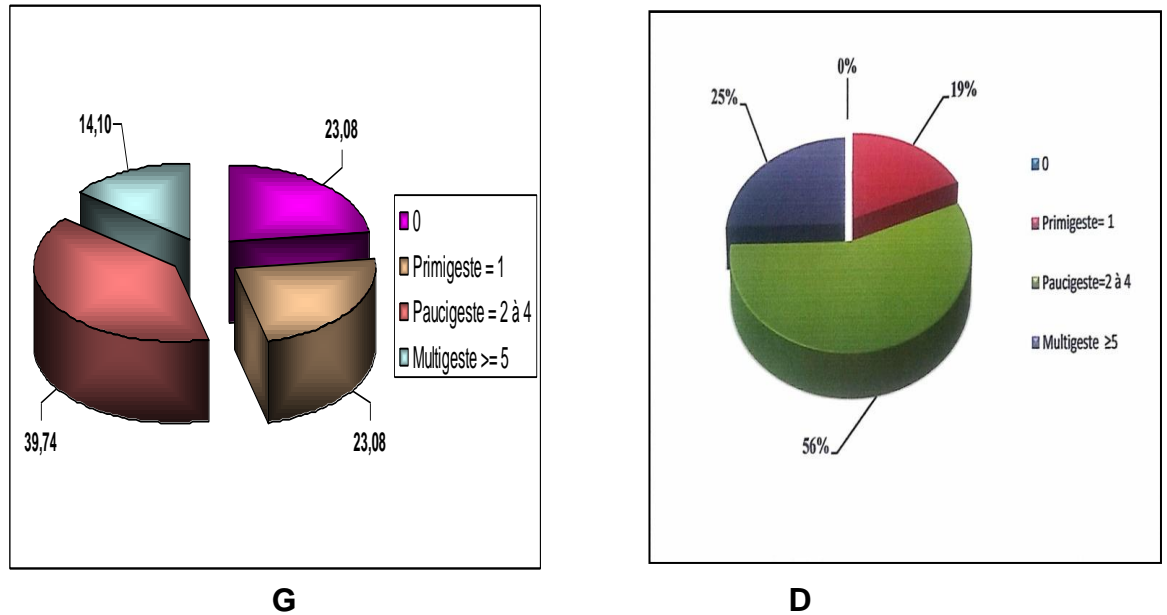


Fig.69 : Répartition des cas de GM en fonction de la Gestité

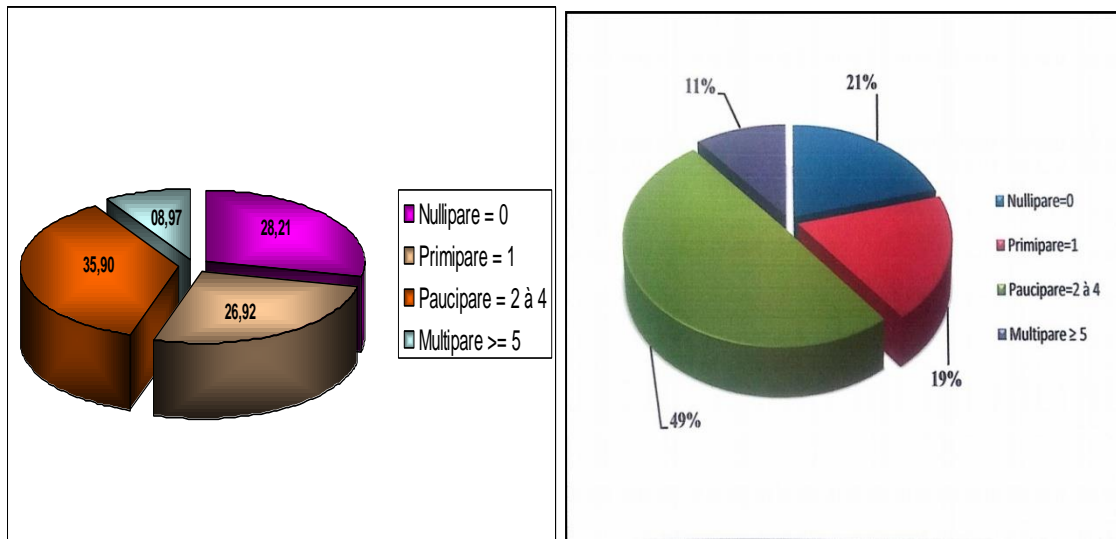
G : Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008

D : Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2016

Nous avons constaté que la GM est fréquente chez les paucigestes dans **39,74%** des cas entre 2004 et 2008 ; et dans **56%** des cas entre 2010 et 2016

Nous constatons que le risque de survenue des môles augmente au fur et à mesure que la gestité avance et d'après **Lansac** et collaborateurs, à partir de la 4^{ème} gestité, le risque de survenue des môles est doublé. [**Lansac et coll, 1997**]

➤ ANTECEDENTS PAR RAPPORT AU NOMBRE DE PARITE :



G

D

Fig.70 : Répartition des cas de GM en fonction de la Parité

D : Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008

G : 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2016

Les résultats révèlent que la GM est fréquente chez les paucipares avec environ 35% à 49%, avec un deuxième pic chez les nullipars.

Certains antécédents pourraient être des facteurs de risque de la môle hydatiforme selon certains auteurs, notamment les antécédents de môle hydatiforme, de fausses couches, de gestité et parité.

Cette constatation n'a pas d'explication scientifique précise d'après la littérature. Cependant, voir les conditions de suivi des femmes, la négligence des contrôles périodiques et se satisfaire d'un examen clinique chez les sages-femmes sans passer par l'examen échographique qui peut déceler le reste des débris de placenta ou de tissu trophoblastique -qui peut récidiver en môle hydatiforme tout en supposant que c'est une grossesse normale- est une situation très fréquente.

Certains auteurs expliquent l'augmentation du risque de grossesse molaire avec la parité par l'âge maternel et les antécédents des femmes multipares. [Mathai M et al, 2004]

III.1.3. PAR RAPPORT AU TAUX DE β -hCG :

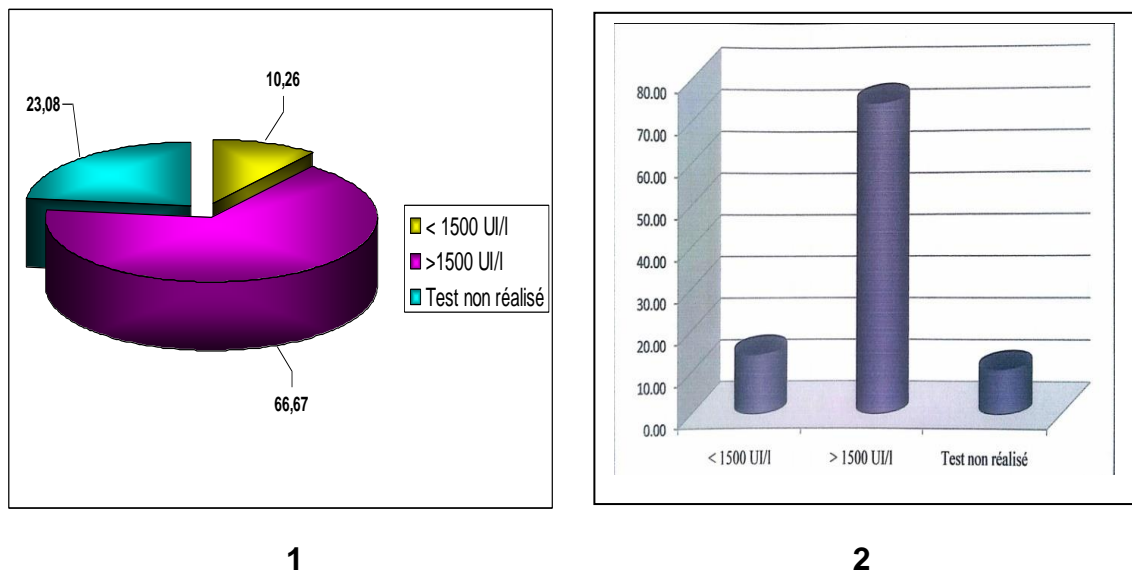


Fig.71 : Répartition des cas de GM selon les taux de β -hCG

1 : Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008

2 : Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2016

Il est indispensable de savoir que le taux élevé de β -hCG est un élément de diagnostic positif de la môle. Cependant, cette élévation peut se voir au cours d'autres grossesses comme la grossesse gémellaire.

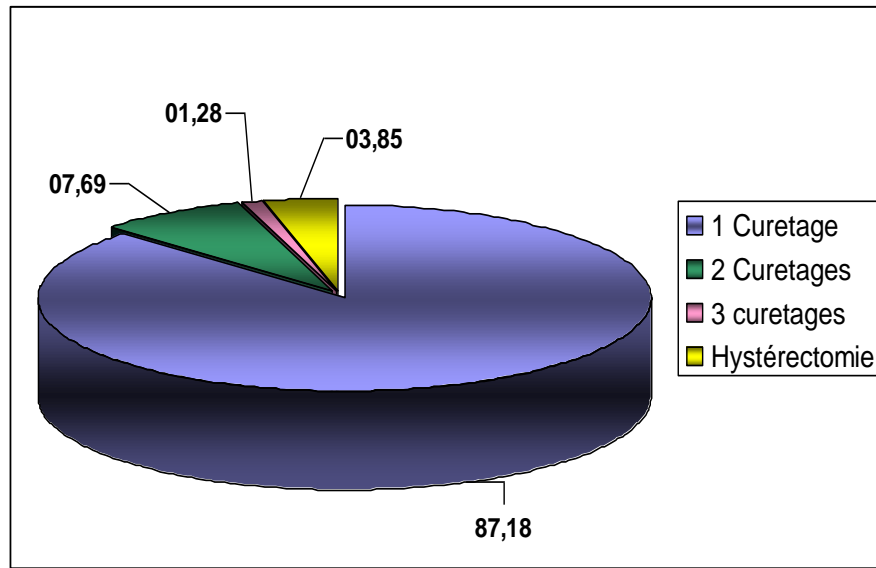
Les résultats montrent que plus de la moitié de la population étudiée (**66.67%**) présente des taux de β -hCG élevés, et seulement **10%** ont des taux inférieurs à 1500UI/L. Tandis que **23.08%** n'ont pas fait le test (probablement à cause du coût de l'analyse).

D'après la littérature la môle hydatiforme est suspectée lorsque le taux de β -hCG est supérieur à 100UI/L. [Kurjak et Guillermon, 2007]

Nos données sont comparables à celles du **centre de référence des maladies trophoblastique en France (2020)**.

Notons que l'hCG est un excellent marqueur chez les femmes puisqu'elle est spécifique du tissu trophoblastique et par conséquent marqueur de grossesse, môle hydatiforme et du choriocarcinome.

Elle est très indispensable pour la surveillance de ces affections. Même si l'échographie fournit souvent un diagnostic de certitude, l'étude de SEBIRE, montre qu'elle demeure insuffisante pour faire le diagnostic de grossesse molaire chez 2/3 des patientes d'après **Goldstein DP et al, 2011**.

III.1.4. PAR RAPPORT AU MODE DE CURETAGE :**Fig.72 : Répartition des cas de GM selon le mode de traitement**

Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2008

Lorsque la môle est diagnostiquée l'évacuation est décidée. L'évacuation molaire se fait par les voies naturelles par aspiration sous perfusion d'ocytocine avec du sang à portée de main en cas d'hémorragie

Le curetage a été pratiqué dans 87,18% des cas avec 3,85% d'hystérectomie.

Notons que le mode de curetage n'est pas précisé sur les dossiers alors que le curetage aspiratif est la méthode la plus utilisée dans la littérature, par contre le curetage simple à la curette est parfois hémorragique et présente un risque de perforation et de rétention de débris trophoblastique même si nous n'avons pas enregistré de cas.

L'hystérectomie est l'ablation chirurgicale de l'utérus. Elle est le traitement principal des femmes lorsque la grossesse molaire est détectée après le 5^{ème} mois de grossesse ou encore lorsqu'elles surviennent chez des patientes de plus de 40 ans ne souhaitant plus d'enfant. Cette hystérectomie évite le risque de rétention mais ne supprime pas le risque de tumeur trophoblastique et ne dispense donc jamais de la surveillance des β -hCG.

Notre pays ne dispose pas d'une plateforme électronique nationale qui enregistre les femmes malades et les invite à un contrôle.

Aujourd'hui la maladie molaire se traite et se guérit. Ainsi 90% des môles guérissent après un simple curetage [**Recommandations de bonne pratique, 2010**]. Cependant le choriocarcinome post molaire est fréquent. En effet un choriocarcinome sur deux procède d'une môle, un sur quatre d'une fausse couche, un sur quatre d'une grossesse menée à terme. [**Singh J et al, 2016**]

III.2. ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE :

Les figures 73 et 74_ : représentent des coupes histologiques intéressant la partie profonde d'un placenta à terme.

Dans la figure 73, nous constatons des villosités normales tapissées par une double couche cellulaire l'une interne faite de cellules aux limites nettes correspondant au cytotrophoblaste ; l'autre externe faite de grandes cellules multinucléées correspondant au syncytiotrophoblaste.

Dans la figure 74, nous distinguons un amas cellulaire fait de cellules du syncytiotrophoblaste laissant une seule couche du cytotrophoblaste, cet amas est appelé : Nœud syncytial.

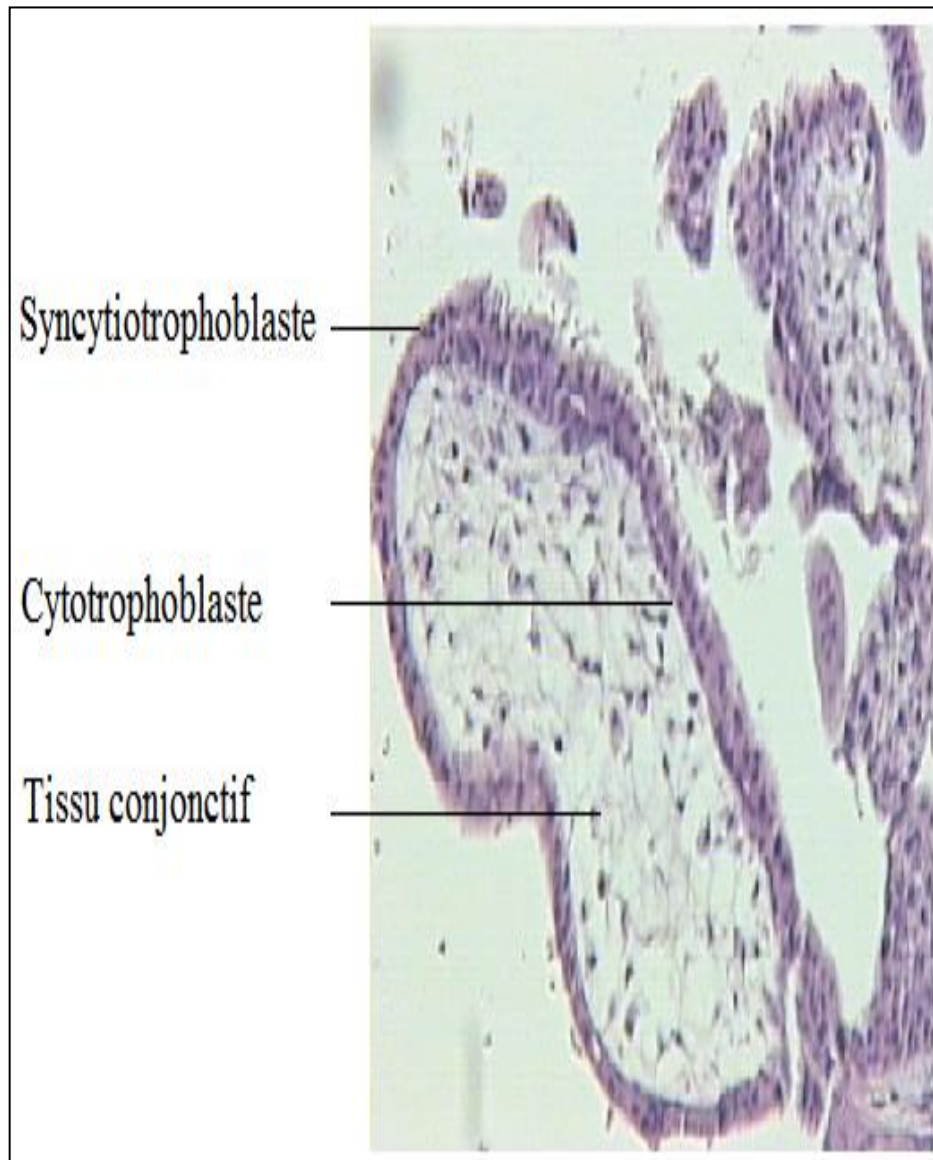


Fig.73 : Villosité normale

Grossissement (G x 10)

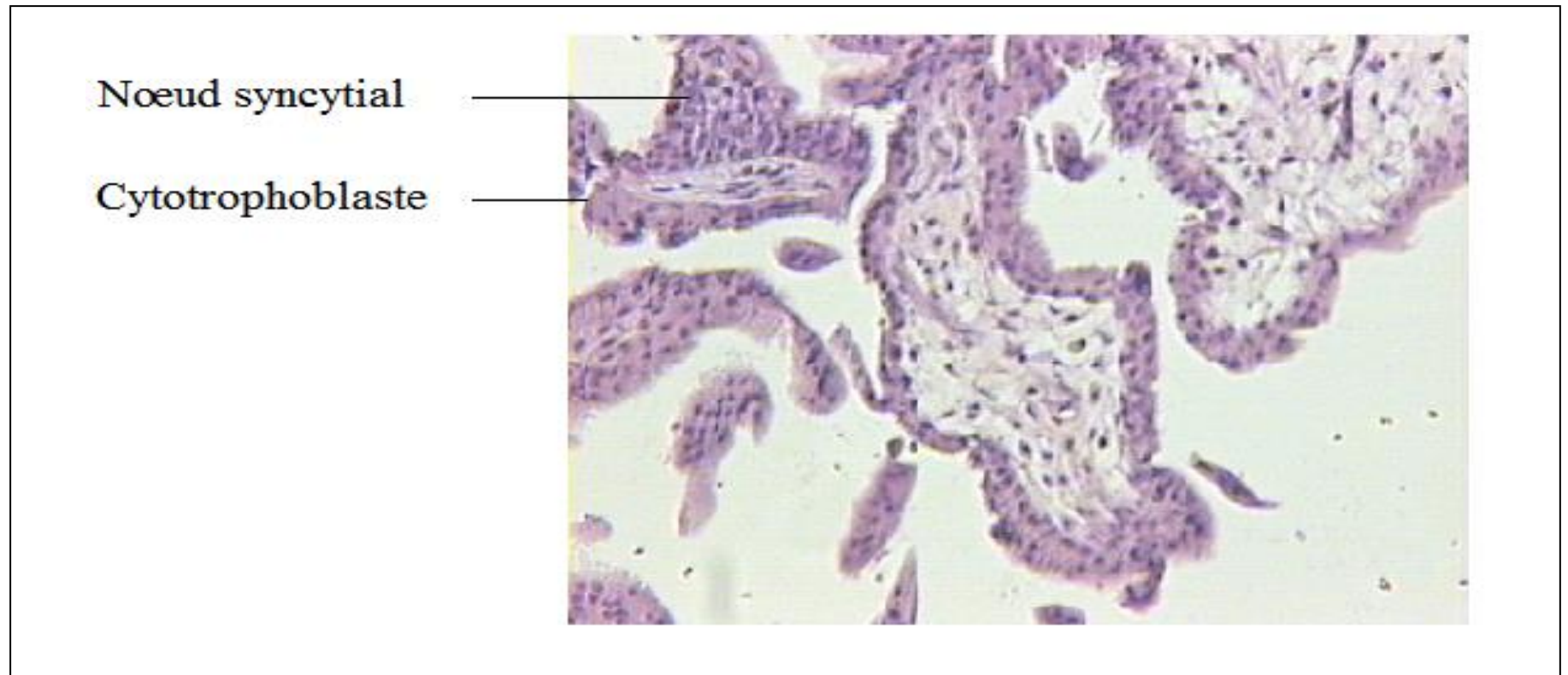


Fig.74 : Villosité normale

A grossissement (G x 10)

II.2.1. LA MOLE PARTIELLE (OU EMBRYONNEE) :

La môle hydatiforme correspond à un ensemble de lésions placentaires caractérisées par une prolifération et une maturation anormale du trophoblaste.

La môle embryonnée à un aspect en grappe de raisin avec des vésicules translucides, notons l'absence de sac gestationnel, amnios, cordon ombilical et tissus fœtaux, comme le montrent les **figures 75 et 76**.



Fig.75 : Photo d'une partie de môle partielle



Fig.76 : Vésicules translucides d'une môle embryonnée

Dans la Figure 77_: Nous constatons de grandes villosités a architecture irrégulière d'une môle embryonnée avec :

1. Aspect festonné des contours villositaires ;
2. Dégénérescence kystique centrale aboutissant à la formation des citernes ;
3. Prolifération modérée du trophoblaste.

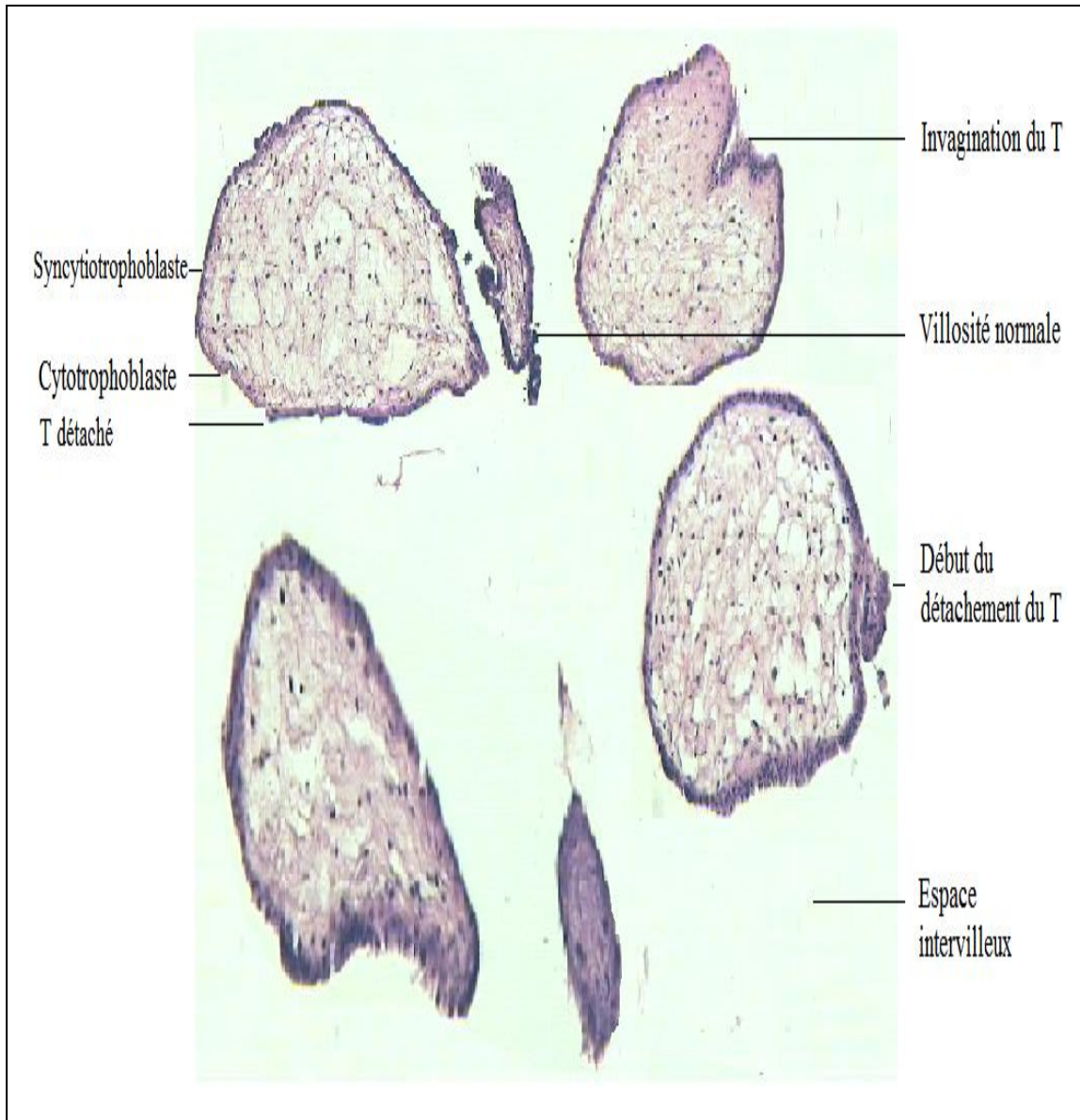


Fig. 77 : Villosités œdémateuses d'une môle partielle

Grossissement (G x 10)

- T : Trophoblaste

La figure 78_ Représente l'aspect typique d'une môle partielle qui est caractérisée par :

1. Grandes villosités ;
2. Invagination du trophoblaste ;
3. Fragments de syncytiotrophoblaste.

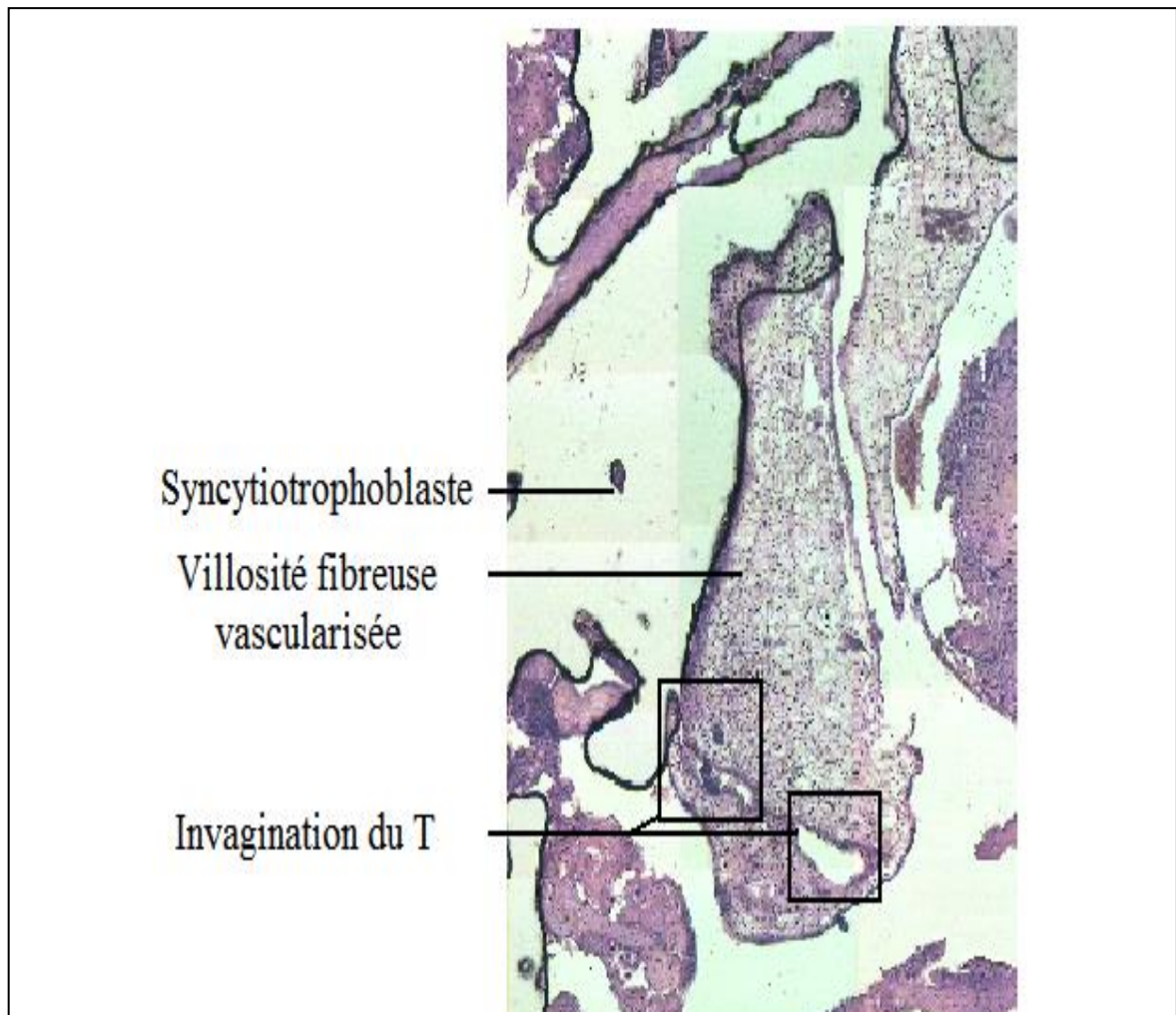


Fig.78 : Aspect typique d'une môle embryonnée

Grossissement (G x 10)

Les parties encadrées sont représentées dans les Figures 79, 80

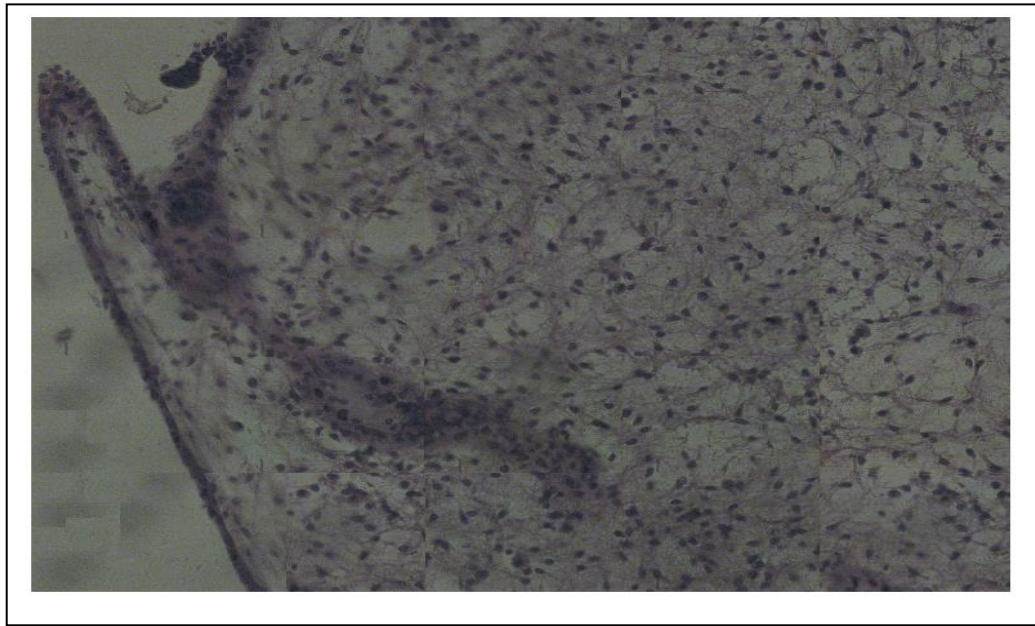


Fig. 79 : Invagination du trophoblaste

Grossissement (G x 40)

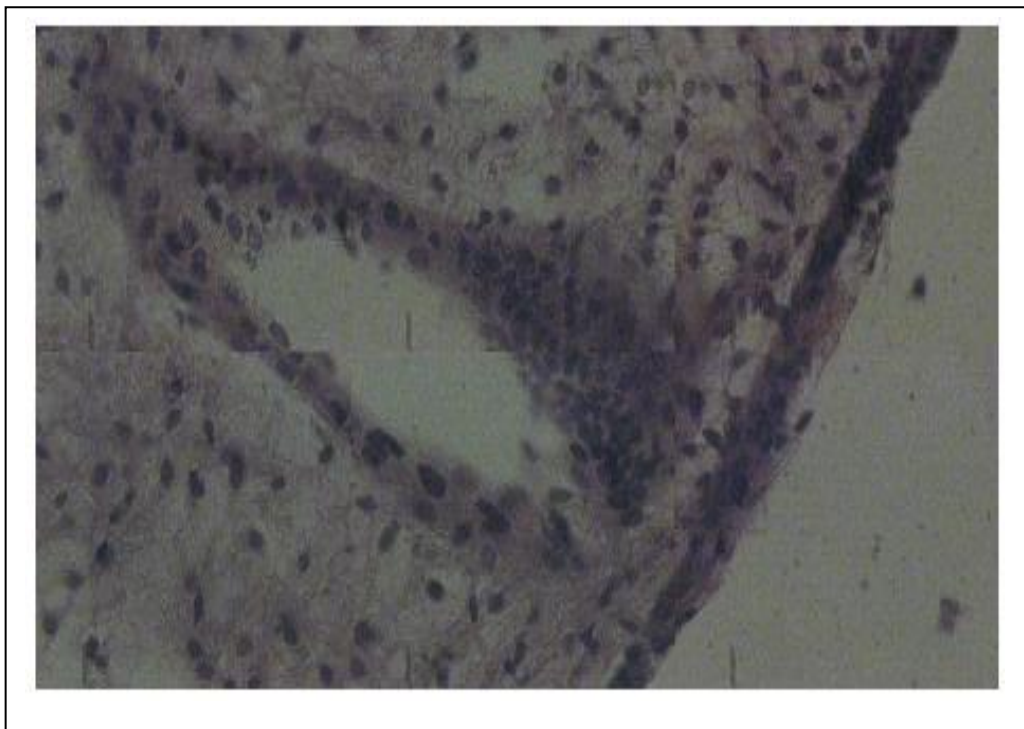


Fig. 80 : Invagination du trophoblaste

Grossissement (G x 40)

Dans la figure 81_: Nous remarquons la présence de deux populations de villosités :

4 -Villosité à axe hydrophique, volumineuse avec une couche externe dense qui représente le syncytiotrophoblaste qui est en contact direct avec l'espace intervilloux [normalement contient le sang maternel, alors qu'ici il est avasculaire] ; sous cette dernière, existe une couche continue de cytotrophoblaste. L'axe conjonctif, d'abord faiblement œdématié, est peu à peu distendu par un liquide clair devenant ainsi une vésicule ;

-5 Villosité normale dont la présence est une caractéristique pour diagnostiquer une môle partielle.

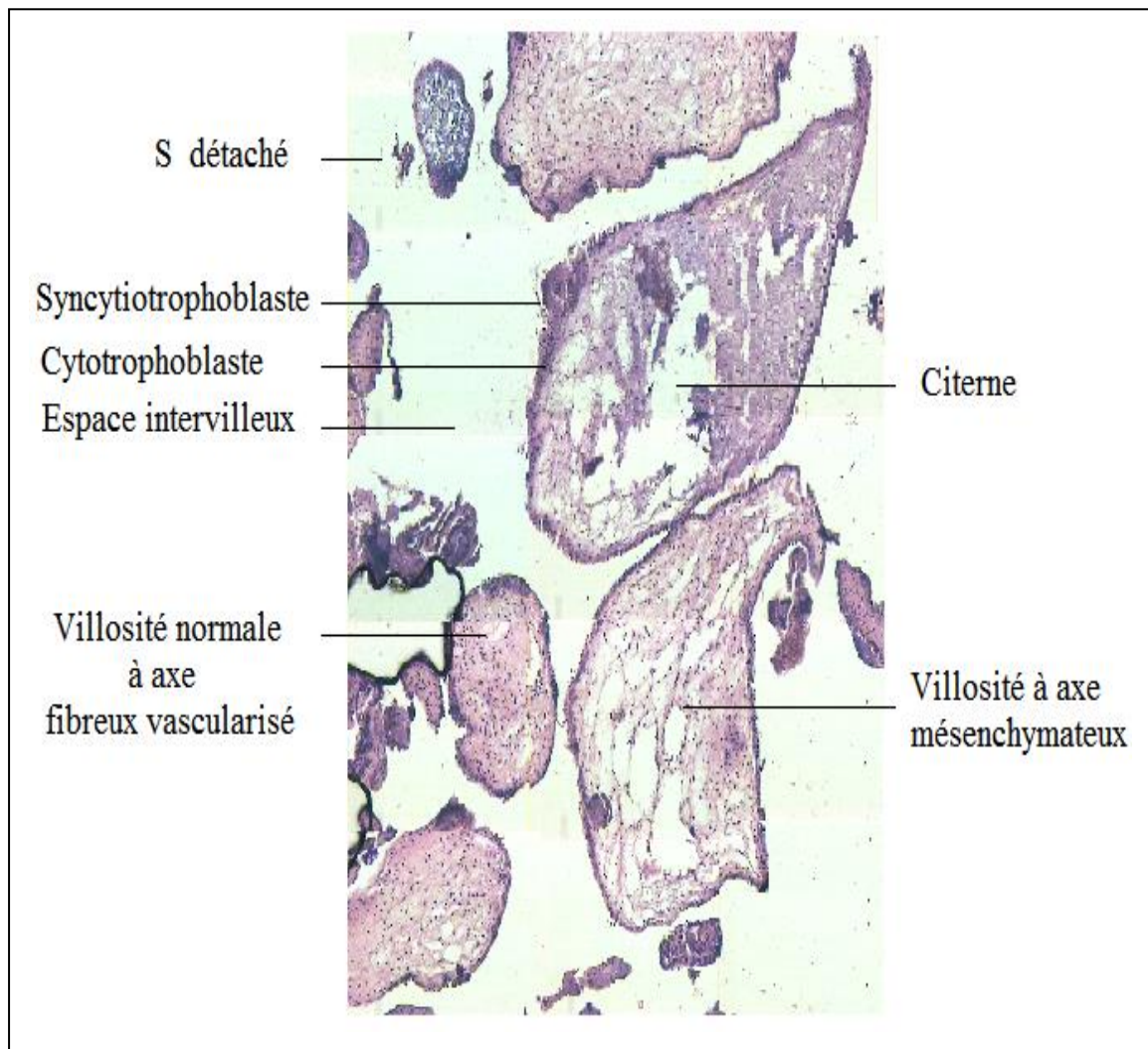


Fig.81 : Villosités à axes hydrophiques avec présence de villosité normale

Grossissement (G x 10)

La figure 82_ : Représente plusieurs caractéristiques de la môle partielle :

1. Des villosités de taille variable à axe œdémateux hydropique d'aspects irréguliers disposées en carte géographique ;
2. Villosité à axe fibro-vasculaire ;
3. Villosité normale ;
4. Les contours des villosités sont invaginés (*) ;
5. Au centre des villosités on constate les citernes ;
6. Détachement de fragments de syncytiotrophoblaste (>).

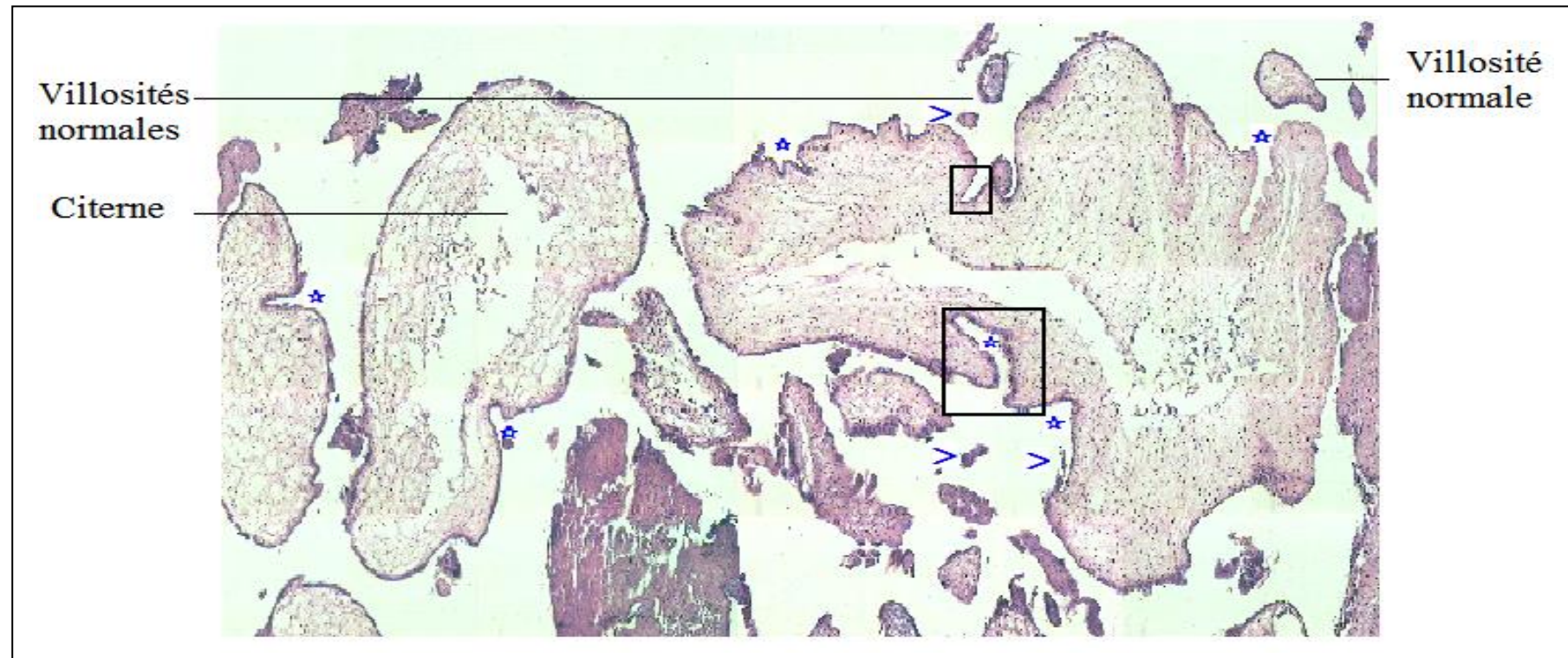


Fig.82 : Formation des cisternes au centre des villosités d'une môle partielle

Grossissement (G x 10)

7. * : Invagination du trophoblaste ;
8. > : Syncytiotrophoblaste détaché

Les parties encadrées sont représentées dans les Figures 83 - 84

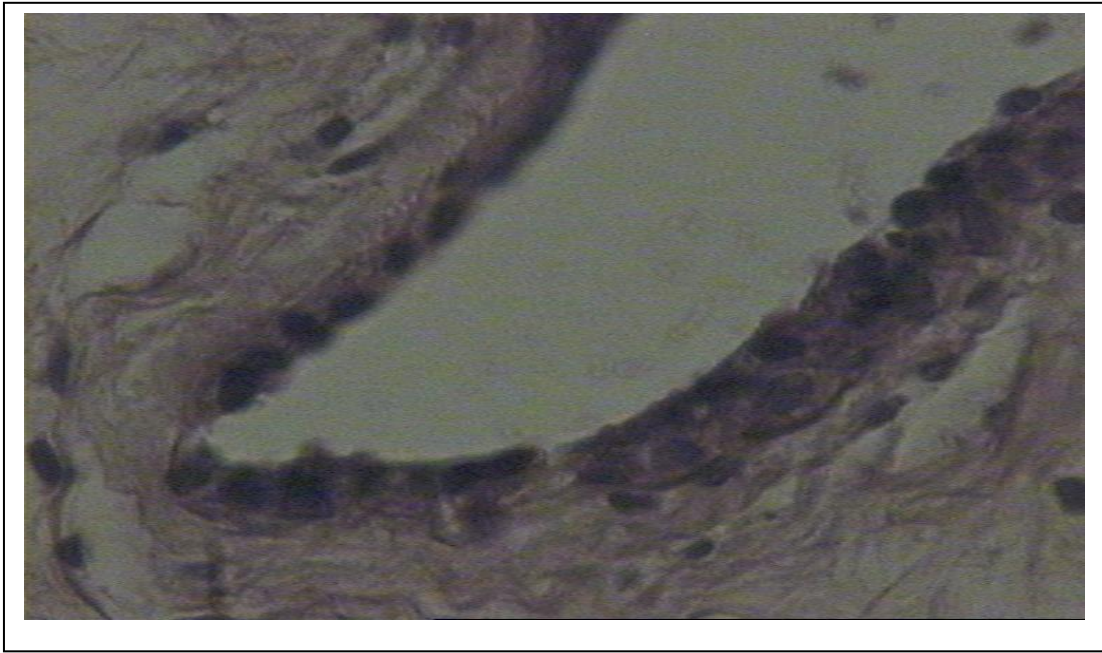


Fig. 83 : Invagination du trophoblaste

Grossissement (G x 40)

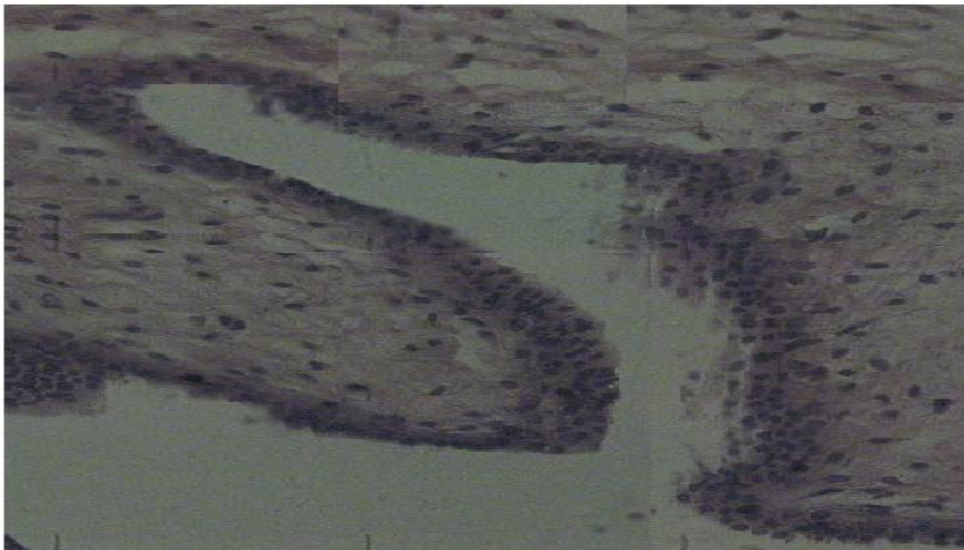


Fig. 84 : Invagination du trophoblaste

Grossissement (G x 40)

II.2.2. LA MOLE COMPLETE :

Les figures 85, 86, 87 et 88 représentent la même caractéristique de la môle complète :

1. Villosité œdémateuse géante (l'œdème villositaire est plus marqué dans la MC que la MP) ;
2. Villosités avasculaires ;
3. Volumineuse citerne centrale (vaste cavitation remplie de fluide) ;
4. Architecture irrégulière des contours.

Nous avons constaté que la villosité normale à un Apparence minuscule par rapport à celui de la môle partielle, tandis que la villosité de la môle complète à un aspect géant, turgescents et œdémateux.

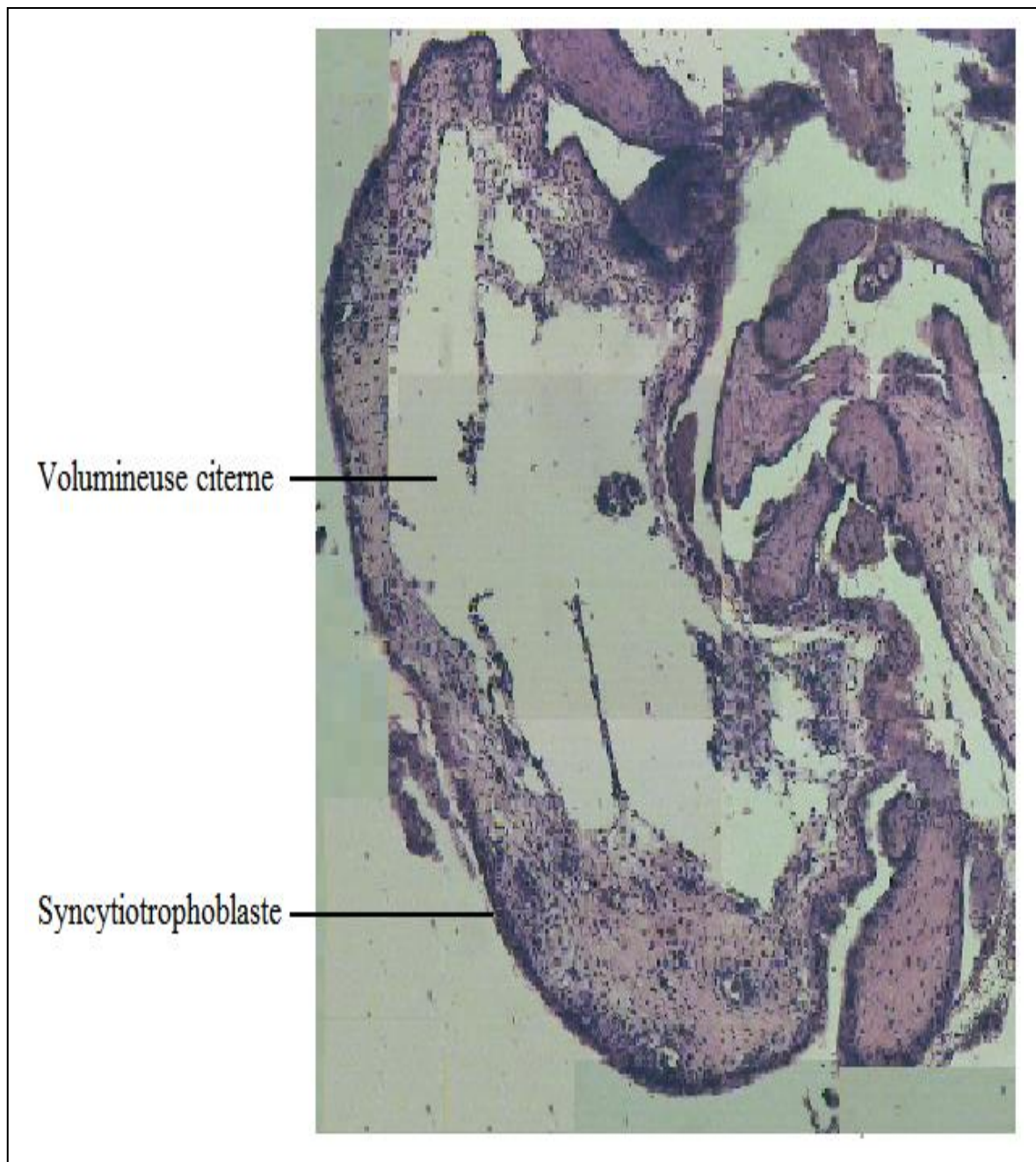


Fig. 85 : Villosité géante d'une môle complète avec une dégénérescence kystique centrale

Grossissement (G x 10)



Fig. 86 : Aspect typique d'une villosité de la môle hydatiforme
Grossissement (G x 10)

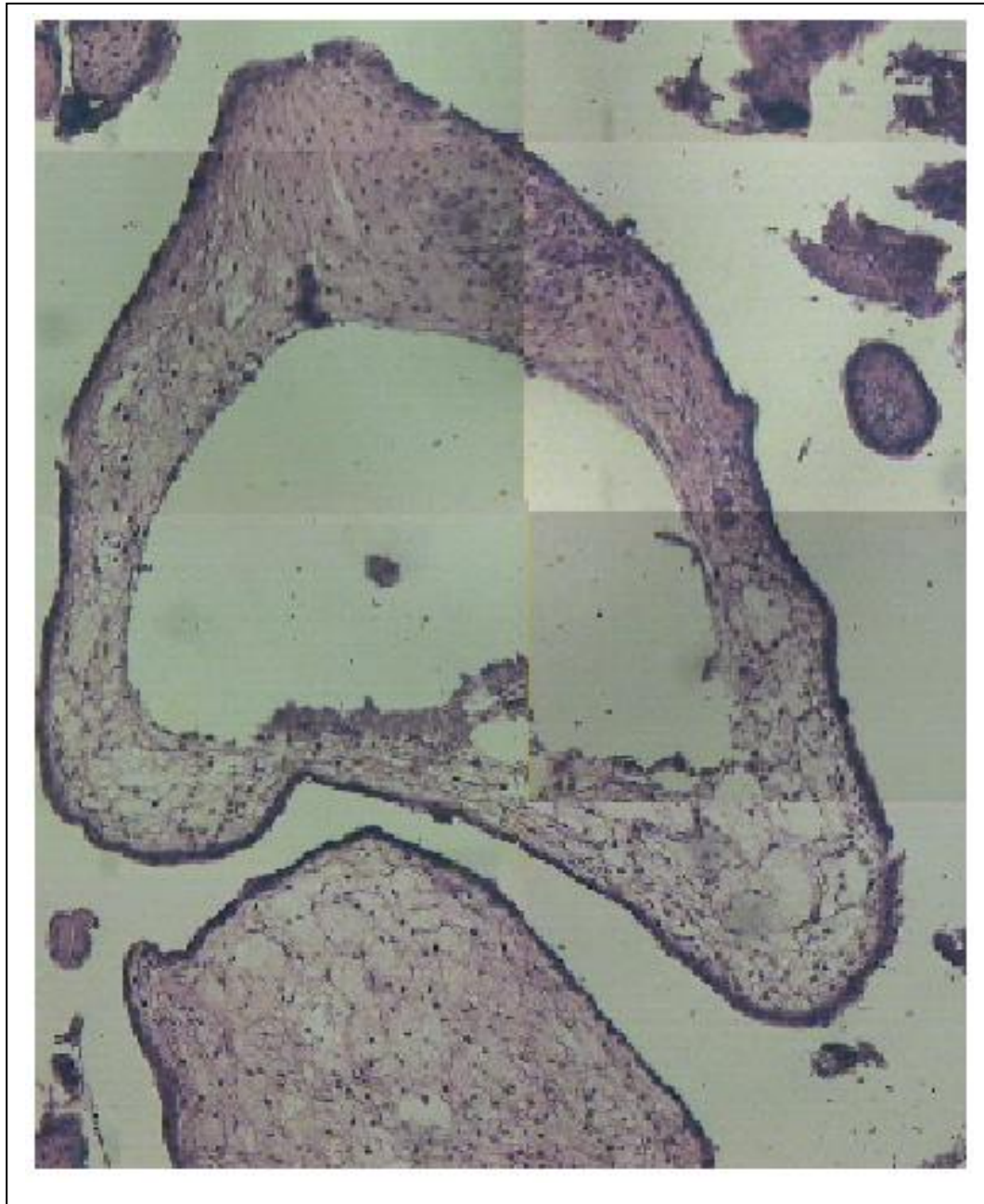


Fig. 87 : Villosité géante d'une môle complète

Grossissement (G x 10)

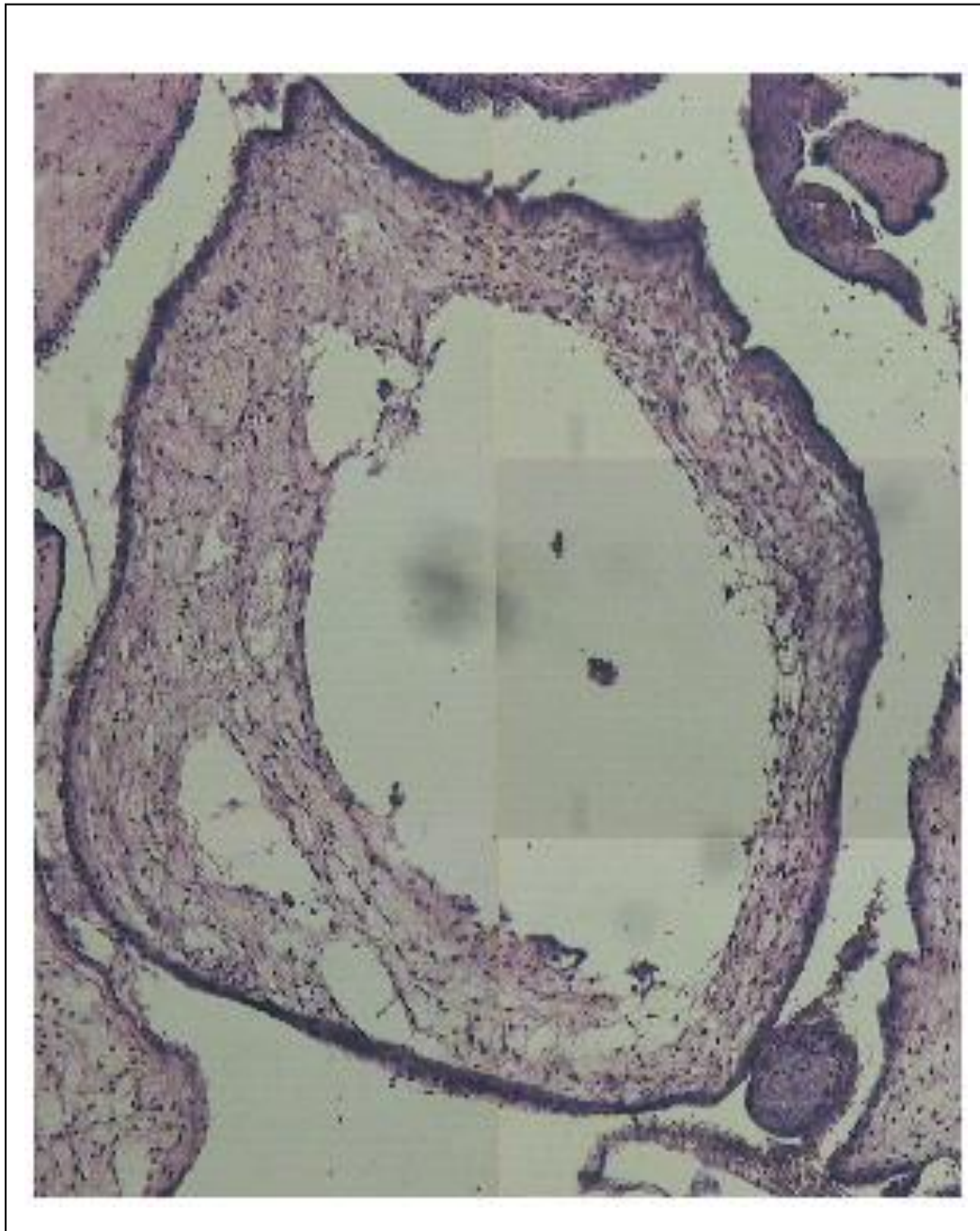


Fig. 88 : Villosité géante d'une môle complète

Grossissement (G x 10)

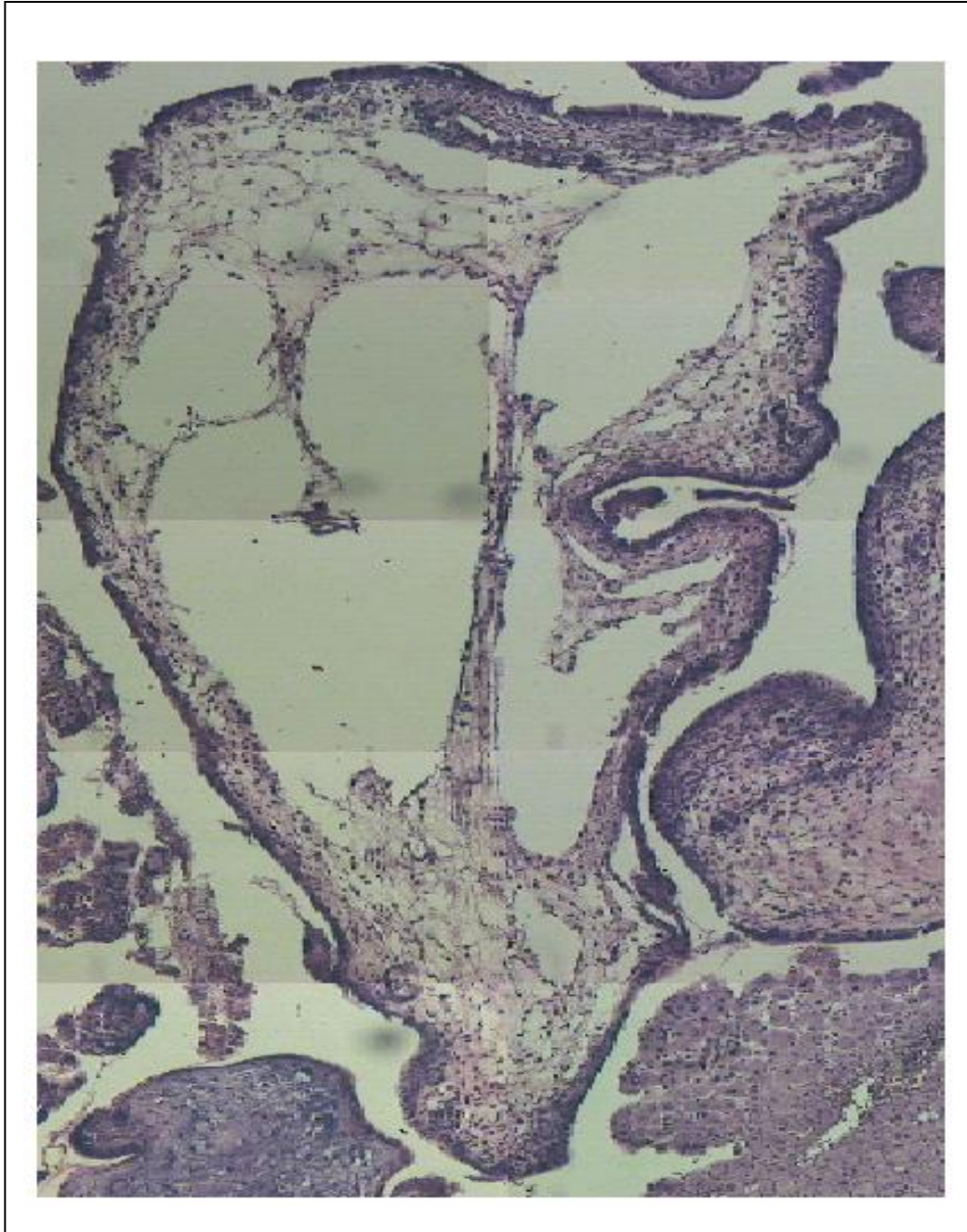


Fig. 89 : Villosité géante d'une môle complète
Grossissement (G x 10)

CONCLUSION

CONCLUSION

Conclusion

La découverte d'une masse des tissus mous chez une femme est une situation clinique fréquente. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une grossesse molaire partielle ou complète qui s'est avérée fréquente dans la Wilaya de SBA avec une prévalence de **15‰** : taux qui semble élevé comparée à ceux relevés lors d'enquêtes épidémiologiques réalisées dans d'autres pays du Grand Maghreb, en Europe et aux Etats-Unis.

Le profil commun à toutes nos patientes est celui de jeunes femmes :

- D'environ 29 ans dans 53% de la population étudiée ;
- Ne présentant pas d'antécédents de fausses couches spontanées à l'exception de 18% des cas qui ont fait deux fausses couches et un seul cas de grossesse gémellaire ;
- Paucigestes et paucipares dans respectivement presque 40% et 50% des cas ;
- En aménorrhée depuis moins de 3 mois, venant consulter pour hémorragie avec douleur pelvienne, et chez lesquelles la taille de l'utérus est plus grande que la taille théorique de l'aménorrhée.

L'exploration initiale était basée sur l'examen clinique et le célèbre couple : dosage β -hCG et échographie pelvienne est suffisant pour porter un diagnostic de grossesse molaire :

- Les valeurs des dosages β -hCG étaient très élevées dans presque 70% des cas, alors qu'environ 25% des femmes n'ont pas réalisé le test, malgré son importance car il est l'indicateur majeur de cette pathologie.
- L'échographie est très performante, utile aussi bien pour le diagnostic que pour le suivi post-opératoire.

L'évacuation a été pratiquée par curetage aspiratif dans 97% des cas avec seulement 3% des femmes ont subi une hystérectomie. Si l'évacuation spontanée intervient vers le quatrième mois, la môle hydatiforme risque de devenir invasive ou encore dégénérer en un choriocarcinome.

CONCLUSION

L'hystérectomie est le traitement principal des femmes lorsque la grossesse molaire est détectée après le 5^{ème} mois de grossesse ou encore lorsqu'elles surviennent chez des patientes de plus de 40 ans ne souhaitant plus d'enfant. Cette hystérectomie évite le risque de rétention mais ne supprime pas le risque de tumeur trophoblastique et ne dispense donc jamais de la surveillance des β -hCG.

Sur la population étudiée, les produits de curetages étaient destinés à l'étude anatomopathologique afin de confirmer le type de la maladie trophoblastique gestationnel et dans la majorité des cas, c'était soit une grossesse molaire complète, soit partielle.

La prise en charge de cette grossesse molaire consistait en une évacuation utérine par simple curetage sous anesthésie générale.

Après curetage, la triade : surveillance échographique, dosage du taux de β -hCG et le diagnostic histopathologique constitue la clé des indications thérapeutiques à suivre par la malade.

Lorsque la présentation clinique d'une masse n'est pas typique, elle doit être prise en charge dans une structure pluridisciplinaire. Le rôle diagnostique de l'imagerie et l'analyse histopathologique du produit de curetage sont alors essentiels, soit pour orienter vers la bénignité soit, au contraire, pour poser l'indication du traitement des lésions malignes.

Certes il s'agit, pour la plupart, de pathologies d'excellent pronostic, guérissables, permettant, en outre, de préserver la fertilité des patientes du fait du faible taux de récurrence lors des grossesses ultérieures.

La grossesse molaire est une pathologie fréquente, qui nécessite une surveillance particulière et un traitement adéquat afin de détecter à temps toute reprise de l'activité trophoblastique anormale, nécessitant un traitement spécifique à base de chimiothérapie associée ou non à l'hystérectomie.

En Algérie, on constate l'absence d'une plateforme électronique régionale ou nationale et donc la création d'un centre de référence des maladies trophoblastiques existant déjà dans d'autres pays est indispensable pour plusieurs raisons :

CONCLUSION

- Eviter les erreurs et aider les médecins dans le suivi et la surveillance de l'évolution de ces pathologies ;

- Assurer une meilleure orientation et rappeler aux patientes leurs contrôles périodiques pour éviter le maximum le développement des formes malignes et améliorer et préserver leur fertilité.

REFFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- **Abbasi H., El Jersifi H., Matar N., Bouhya S** ; Môle hydatiforme à propos de 73 cas -Maternité Lalla Meryem, CHU, Ibn Rochd, Casablanca, Maroc- ; Ed : Maghreb Médical N° 340 ; 1999
- 2- **Acosta Sison H** ; Observations which many indicate the étiology of hydatiforme mole and explain its high incidence in the phillipines and Asiatic contries-phillipines journal of surgery and surgical specialities ; 1959 ; pp 14:290-293.
- 3- **Ader J –L** ; Physiologie ; Ed: Elsevier Masson ; 2006 ; pp 343
- 4- **Alan S., Lowe J., Gompel C** ; Anatomie pathologique générale et spéciale ; Ed: De Boeck Université ; 1996 ; pp 377
- 5- **Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al** ; Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases ; Lancet Oncol ; 2003;4:670–8
- 6- **American Cancer Society**; Gestational Trophoblastic Disease. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2014, March 3
- 7- **American Society of Clinical Oncology (ASCO)**; Gestational trophoblastic tumor; 2012, January
- 8- **Andrea A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J and La Vecchia C** ; Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases ; The Lancet Oncology ; Volume 4 November 2003
- 9- **Andrieu M., Colonna P., Lévy R.J** ; Cancers: Guide pratique d'évaluation, de traitement et de surveillance ; Ed: Estem ; 1997 ; pp 581-586
- 10- **Antoine J.M** ; Cancers et grossesse ; John Libbey Eurotext ; 2002 ; pp 69-75
- 11- **Avortement médicalisé: directives techniques et stratégiques à l'intention des systèmes de santé** ; Organisation mondiale de la santé ; 2004 ; pp 26-46
- 12- **Baasanjav Bk Usui H, Kihara M** ; The risk of post-molar gestational trophoblastic neoplasia is higher in heterozygous than in homozygous complete hydatidiform moles; 2010, May ; Human Reproduction. Oxford University Press
- 13- **Barry M., Ram S**; Embryologie; Ed: Elsevier Masson; 2005; pp12
- 14- **Ben Hazim O** ; Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles à propos de 118cas ; thèse de Doctorat en Médecine ; 2012
- 15- **Benirschke K et Kaufmann P**; Pathology of the Human Placenta; Ed: Springer; 2000; pp 718-742: 440-456

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 16- **Benzineb N, Mourali M, Boussen H** ; Les maladies trophoblastique gestationnelles –Etat des lieux en Tunisie- ; Service de Gynécologie Obstétrique, -hopital de l'Arianna Institut Salah Azaïez ; 2002
- 17- **Berek J-S, Neville F, Hacker**; Practical Gynecologic Oncology; Ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; pp 603-607
- 18- **Bernard B., Ludovic C** ; Abord Clinique En Gynecologie ; Ed: Springer ; 2004 ; pp 107-111
- 19- **Bjorje T, Abeler M, Tropé G** ; Gestational trophoblastic Tumors in Norway,1968-1997: Patient characteristics , treatment ,and prognosis ; Gynecologie oncology ; 2002. 87,71-76
- 20- **Boehlen F., Hohlfeld, H., Extermann, P.** ; Platelet count at term pregnancy : Areappraisal of the threshold ; Obstet Gynecol ; 2000 ; pp 29-33, 95
- 21- **Bossuyt X et Boeynaems J.-M.**; Repères en diagnostic de laboratoire ; Ed: Garant ; 2001 ; pp 371
- 22- **Boufettal, H., Coullin, P., Mahdaoui, S., Noun, M., Hermas, S., & Samouh, N** ; Les môles hydatiformes complètes au Maroc : étude épidémiologique et clinique. J Gynecol Obstet Biol Reprod.; 2011
- 23- **Brewer J.I., Torok E.E., Welster A.**; hydatidiforme mole: a follow up regimen for identification of invasive mole and choriocarcinoma and for selection of patients for treatment; Am.j. Obstet-Gynec 101; 1968; pp 557
- 24- **Camus E., Heim N** ; Gynécologie obstétrique : soins infirmiers ; Ed: Elsevier Masson ; 2006 ; pp 41
- 25- **Candelier, J-J** ; La môle hydatiforme complète. Med Sci ; 2015
- 26- **Cano Y et al** ; Guide des analyses spécialisées- Laboratoire Pasteur CERBA- ; Ed : Elsevier Masson ; 2007 ; pp 489-490
- 27- **Cates W, Grimes DA et Schultz KF**; Abortion surveillance at CDC: creating public health light out political heat; Ed: American Journal of Preventive Medecine 19 (Vol 1); pp 12-17
- 28- **Cheung AN.** ; Pathology of gestational trophoblastic diseases. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol ; 2003, 17:849-68
- 29- **Cochard L.C** ; Atlas d'embryologie humaine de Netter ; Ed: Masson ; 2003 ; pp 39-44
- 30- **Combarous Y et Volland-nail P** ; Les gonadotropines, Ed: Quan ; 1997 ; pp 27-28 : 157

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 31- **Daly-Schweitzer N** ; Cancérologie clinique ; Ed: Elsevier Masson ; 2008 ; pp 207-210
- 32- **De Tourris H, Magnin G, Fabrice P** ; Gynécologie et obstétrique ; Ed: Elsevier Masson ; 2000 ; pp 212-216, 340-342
- 33- **Di Costanzo G** ; PROLANS ou GONADOTROPHINES CHORIONIQUES ; Ed : Universalis ; 2021
- 34- **Donnadieu A.C., Firtion C** ; Gynécologie-Obstétrique ; Ed: Elsevier Masson ; 2006 ; pp 7-9
- 35- **Drefus M, Tissier I, Philippe E** ; Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classification, épidémiologie et bases génétiques ; J. Obstet Biol. Reprod ; 2000 ; 29 : 125-130
- 36- **Eble J-N, Fattaneh A. Tavassoli, Devilee P** ; Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs: Tumours of the Breast and Female Genital Organs; Ed: illustrated; 2003; pp 250-254
- 37- **Elie Saliba, J -L Daval** ; Médecine et biologie du développement: du gène au nouveau-né ; Ed: Elsevier Masson ; 2001 ; pp 75-101
- 38- **Emile P., Charpin C** ; Pathologie gynécologique et obstétricale ; Ed: Elsevier Masson ; 1992 ; pp284
- 39- **Empereire J-C** ; Gynécologie endocrinienne du Praticien ; Ed : Frison Roche ; 2000 ; pp 2-3 : 17-19
- 40- **Evain-Brion D** ; Hormones placentaire humaines ; Nutrition clinique et métabolisme; volume 16; Issue 3; Septembre 2002 ; pp 206-209
- 41- **Evain-Brion D** ; Le placenta endocrine ; Ed : Quae ; 2006 ; pp 23
- 42- **Faucher P, Hassoun D** ; IVG médicamenteuse ; Ed: Estem ; 2005 ; pp 42-44
- 43- **Faye O** ; Le complexe majeur d'histocompatibilité : application à l'étude du mécanisme génétique de formation des môles hydatiformes sénégalaises ; Thèse Médecine Dakar ; 1984 ; N°95
- 44- **Fioravante F. and Hermann B** ; Métrorragies et grossesse ; 2006 ; pp 84
- 45- **Fox H., Neil J. S** ; Pathology of the Placenta; Ed: Elsevier Health Sciences; 2007; pp 57- 65
- 46- **Franke HR., Risse EJ., Kenemans-Vooijs GP., Stolk JG** ; Epidemiologie Features -of hydatiform mole in the netherlands; Obstetrique-Gynecologie; 1983; pp 613-616

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 47- **Gabriel K., Tubiana J.M., Arrivé L., Azizi L** ; Radiodiagnostic; Ed: Elsevier Masson; 2004; pp 128
- 48- **Gemer O, Segal S, Kopmar A, Sassoon E** ; The current clinical presentation of complete molar pregnancy ; Ed: Arch Gynecol Obstet ; vol : 264 ; 2000 ; pp. 33.
- 49- **Gerulath A.H** ; directive clinique de la SOGC, N°114 ; Mai 2002 1-6
- 50- **Ghanassia E et Procureur V** ; Embryologie – Biologie du développement et de la Reproduction ; Ed : Estem ; 2005 ; pp 198-218, 226
- 51- **Gillian P, Christopher D.R., BrunJ.F** ; Physiologie humaine les fondements de la médecine ; Elsevier Masson ; 2004 ; pp 472-481 : 515-51
- 52- **Goldstein D. P., Berkowitz R-S., Berstein M-R.**; Ed: Journ. of Reprod. Med; 2011; Vol 26 (4); pp 206-212.
- 53- **Heffner L-J** ; Reproduction humaine ; Ed: De Boeck Université ; 2003 ; pp91-92
- 54- **Hernandez E.**; Gestational Trophoblastic Neoplasia; 2012, January 30
- 55- **Horn LC, Emmrich P, Bilek K** ; The early placental trophoblast. Zen- tralbl Gynakol 1996 ; 118 : 487-97
- 56- **Huault G., Labrune P., Oriot D** ; Urgences pédiatriques: Volume 1; Ed: Estem ; 2004 ; pp 1420-1422
- 57- **Kalifa G., Tubiana J-M., Arrivé L., Azizi L**; Radiodiagnostic; Ed: Elsevier Masson; 2004; p 128
- 58- **Kane Ba** ; Etude des hémorragies du premier trimestre de la grossesse au centre de santé de référence de Bougoni ; Thèse de Doctorat en Médecine ; p 86 ; 2009
- 59- **KEITA B-M** ; Etude épidémiologique clinique et thérapeutique de la maladie molaire au service de gynéco-obstétrique du centre de santé de référence de la commune de Bamako ; 2003.
- 60- **Khabouze S., Erchidi I. E., Bouchikhi C., Chahtane A., Kharbach A. et Chaoui A.** ; Les maladies gestationnelles trophoblastiques: A propos de 105 cas ; Journal Title : Gynécologie obstétrique & fertilité ; Ed : Scientifiques et médicales Elsevier SAS ; 2002 ; vol. 30 (n°1) ; pp. 42-49
- 61- **Kierszenbaum A.L** ; Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique ; Ed: De Boeck Université ; 2006 ; pp 598
- 62- **Kone K.N** ; Grossesse molaire à propos de 16 cas -dans le service de Gynécologie Obstétrique du CHU Gabriel Touré- ; Thèse Médecine Bamako 2001 (N° 106) ; pp 73

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 63- **Kurjak A., Guillermo A**; The Fetus in Three Dimensions: Imaging, Embryology and Fetoscopy; Ed: illustrated; 2007; pp 143-147
- 64- **Lamazou F, Samuel S** ; Gynécologie Obstétrique ; Ed: Elsevier Masson ; 2007 ; pp 84-86
- 65- **Lansac J, Berger C, Magnin G** ; Le placenta obstétrique pour le Praticien. Paris ; Masson ; 1997 ; pp 13-16
- 66- **Lansac J, Berger C, Magnin G** ; Obstétrique ; Ed: Elsevier Masson ; 2003 ; pp 268-269
- 67- **Lapthorn, AJ, Harris, DC, Littlejohn, A, Lustbader, JW, Canfield, RE, -Machin, KJ, Morgan, FJ, Isaacs**; Crystal structure de la gonadotrophine chorionique humaine ; Ed : Nature ; 1994 ; 369, 455-461
- 68- **Larsen W.J, Dhem A** ; Embryologie humaine ; Ed: De Boeck Université ; 2003 ; pp 44
- 69- **Le centre de référence des maladies trophoblastiques** Lyon Sud [<http://www.mole-chorio.com>] ; Mise à jour 1^{ER} Juin 2020
- 70- **Lejeune V, Carbone B** ; Fausses couches et morts fœtales : Prise en charge immédiate et à long terme ; Ed: Elsevier Masson ; 2007 ; pp 97
- 71- **Lévy J., Melchior J., Merger R** ; Précis d'obstétrique ; Ed: Elsevier Masson, 1 995 ; pp 14-24
- 72- **Lisa D, Liangtao Z, Karen S, Donald RL, Alice** ; MG ; The Diagnosis of Choriocarcinoma in Molar Pregnancies : A Revised Approach in Clinical Testing ; Ed : Med Res ; 2015
- 73- **Manuel M** ; NIDATION OU IMPLANTATION DE L'EMBRYON ; Ed : ulp université Louis Pasteur Strasbourg ; 2007
- 74- **Martal J** ; L'embryon chez l'homme et l'animal ; Ed: Quae ; 2002 ; pp 223-226 : 232
- 75- **Martin C** ; Embryologie: Développement précoce chez l'humain ; Ed: Elsevier Masson ; 2006 ; pp 169
- 76- **Martin H. J, Barry J. E** ; Reproduction; Ed: De Boeck Université; 2001; pp 172-181
- 77- **MASSARDIER J** ; MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES (Môles hydatiformes et tumeurs trophoblastiques gestationnelles) DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE ; 2010
- 78- **MASSARDIER J, FRAPPART L, MATHIAN B** ; Qu'est-ce qu'une môle hydatiforme?; Ed : Onco-Centre ; 2007 ; pp 1-5.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 79- **Mathai M, Sanghvi H, Guidotti R-J** ; Prise en charge de complications de la grossesse et de l'accouchement : guide destiné à la sage-femme et au médecin ; Ed : World Health Organization ; 2004 ; pp 69-77
- 80- **Mellier G, Dargent D** ; Maladies trophoblastiques gestationnelles. *Cancers gynécologiques* 1994 ; 226-49 35. Zalel Y, Dgani R. Gestational trophoblastic disease following the evacuation of partial hydatiform mole : a review of 66 cases. *Eur J Obs-tet Gynecol Biolog* 1997 ; 71 (1) : 67-71 (19)
- 81- **Merviel P, Challier J.C. et Foidart J.M** ; Implantation et placentation: physiologie, pathologies et traitements ; Ed: Elsevier Masson ; 2001 ; pp 267-279
- 82- **Messedé T** ; Interet Du Dosage De L'hormone Chorionique Gonadotrope Dans Les Maladies Trophoblastiques Gestationnelles (Etude Prospective A Propos De 35 Patientes) Thèse De Médecine ; Faculté De Médecine Rabat 2011
- 83- **Moodley M ., Marishane T** ; Demographic variables of gestational trophoblastic disease in Kwan Zulu-Nata, South Africa ; *J Obstet Gynaecol* ; 2005; 25: 482-5
- 84- **Munier-Jolain N., Carrouée B., Biarnès V., Chaillet I** ; Agrophysiologie du pois protéagineux ; Ed : Quae ; 2005 ; pp 133
- 85- **Nafidi M** ; Prise En Charge Des Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelle, Expérience Du CHU Mohamed 6 ; Thèse De Médecine, Faculté De Médecine Marrakech 2018
- 86- **Nessmann C. et Larroche J.C** ; Atlas de pathologie placentaire ; Ed: Masson ; 2001 ; pp 1-7, 135
- 87- **Nouveau Larousse Médical** ; Ed: Librairie Larousse ; 1986 ; pp 459 : 645 : 784-785
- 88- **O.M.S Organisation Mondial de la Santé** ; Avortement médicalisé : directives techniques et stratégiques à l'intention des systèmes de santé ; 2004 ; pp26-46
- 89- **Philippe H.J** ; Gynécologie – obstétrique ; collège national des gynécologues et obstétriciens français ; Ed : Elsevier Masson ; 2007 ; pp 273-283
- 90- **Quevauvilliers J, Perlemuter L, Perlemuter G** ; Dictionnaire -médical de l'infirmière: encyclopédie pratique ; Ed: Elsevier Masson ; 2005 ; pp 617-618
- 91- **Recommandations de bonne pratique** ; Maladies trophoblastiques gestationnelles (moles hydatiformes et tumeurs trophoblastiques gestationnelles) ; Avril 2010
- 92- **Robert Y, Guérin B du Masgenêt Y.A, Bourgeot P** ; Echographie en pratique - obstétricale ; Ed: Elsevier Masson ; 2003 ; pp 77-78

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 93- **Saadi et col** ; Les maladies trophoblastique gestationnelles -Service de Gynécologie Obstétrique, Tunisie- ; Ed : Maghreb Médical N° 339 ; 2008
- 94- **Sacko K** ; GROSSESSE MOLLAIRE DANS LE SERVICE DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE DU CHUGABRIEL TOURE DE 2003-2007 ; Thèse Doctorat en Médecine ; 2010
- 95- **Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S** ; Gestational trophoblastic disease ; Lancet ; 2010 ; 376:717—29
- 96- **Shih I.M., Kurman R.J** ; New concepts in trophoblastic growth and differentiation with practical application for the diagnosis of gestational trophoblastic disease ; Verh Dtsch Ges Pathol 1997 ; 81 : 266- 72
- 97- **Singh, J., Sharma, S., Kour, K., & Bashir, S** ; Prevalence of molar pregnancy (a three year retrospective study) in a tertiary care hospital. Annals of Applied Bio-Sciences; 2016 ; 3(1) ; Disponible sur <http://www.pacificjournals.com/aabs>
- 98- **Tsuala et al.** ; Grossesse Molaire et Difficultés de Prise en Charge en Milieu Rural ; 2011 ; ResearchGate
- 99- **Vargas A** ; Expression et fonction des gènes env associés aux HERVs dans les cellules trophoblastiques humaines ; 2008 ; pp 17-23
- 100- **Vuong P.N, Guillet J.L, Houissa-Vuong S, Lhommé C, Proust A, Cristalli B** ; pathologies des tumeurs trophoblastiques gestationnelles; Gynécologie Obstétrique & Fertilité ; Volume 28 ; Issue 12 ; December 2000 ; pp 913-926
- 101- **Weir J., Murray A.D** ; Atlas d'anatomie clinique: Radiologie et imagerie médicale ; Ed: De Boeck Université ; 1999 ; pp 128-133
- 102- **Wheater P.R., B Young B et Heath J.W** ; Histologie fonctionnelle; Ed: De Boeck Université ; 2004 ; pp 360-367
- 103- **Williams D, Hodgetts V, Gupta J.**; Recurrent hydatidiform moles; 2010, January 24; European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. Elsevier

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BIBLIONET

- 1'- **Abbara A** ; Interactif en Gynécologie Obstétrique – Placenta et Annexes embryofœtales- ; 2007 ; [En ligne]. Disponible sur : http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/ > (02/01/2007)
- 2'- **Abid W., Taouil K., Rebai T., Bouhlel MS** ; Segmentation d'image par seuillage d'histogramme application à l'analyse des coupes histologiques ; Ed : Setit ; 2005 ; pp 2 ; [En ligne]. Disponible sur http://www.setit.rnu.tn/last_edition/setit2005/image-video/80;PDF> (02/01/2009)
- 3'- **Adé-Damilano M** ; Embryologie humaine – la circulation placentaire- ; Ed : UniRflètes N°8 ; 2005 ; [En ligne]. Disponible sur : <http://embryology.ch/français/fplacenta/circulplac01.html> >(12/07/2008)
- 4'- **Edward C. Klatt MD**; Placental Pathology; The Internet Pathology Laboratory for Medical Education; 2008; [En ligne]. Disponible sur : <http://library.med.utah.edu/WebPath/PLACHTML/PLAC063.html>> (13/11/2007)
- 5'- **Empeaire L.C** ; Gynécologie endocrinienne du Praticien- Début de grossesse anormal- ; Ed : GYN web ; 2008 ; [En ligne]. Disponible sur : <http://www.gyneweb.fr/sources/gdpublic/debgr/deb-anl.htm> > (06/12/2007)
- 6'- **Guero S /I.F.C.M** ; Qu'est-ce qu'une syndactylie ?; 2009 ; [en ligne]. Disponible sur : <http://www.institut-main.fr/pathologies-du-membre-superieur/maladies-de-la-main/syndactylie.html-85.html>> (25/08/2008)
- 7'- **Kamal A** ; Gonadotrophines chorioniques humaines hCG – Point de vue d'un pharmacien d'Officine - ; Mars 2006 ; [en ligne]. Disponible sur : <http://pharmacies.ma/pharmacie/upload/Sections/file/gonadotrophines.pdf>> (1/11/2008)
- 8'- **N'golet A, Moukassa D** ; Les maladies trophoblastiques gestationnelles : les limites du diagnostic anatomoclinique en Afrique ; Médecine Tropicale ; 2000 ; N°60 ; pp 101-102 ; [en ligne]. Disponible sur <http://www.revue-medecinetropicale.com/099-103-lettre-cor-essai.pdf>> (19/11/2008)
- 9'- **Nachrichten F** ; Embryologie humaine –la circulation placentaire- ; Ed : UniReflets N°8 ; 2005. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/circulplac01.html>> (12/5/2008)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 10'** **Négrier M.L** ; Etude de cas anatomo clinique, [En ligne]. Disponible sur : http://www.chu-clermontferrand.fr/soffoet/fr/pages/etudes/cas_n1_0203.html (02/01/2008)
- 11'** **Nestor N. D, Van den Hof M.C** ; UTILISATION DE L'ÉCHOGRAPHIE DU PREMIER TRIMESTRE; DIRECTIVES CLINIQUES DEL ASOGC ; No 135 ; 2003 ; pp 3-4 ; [En ligne]. Disponible sur : <http://www.sogc.org/guidelines/public/135F-CPG-October2003.pdf> (23/6/2008)
- 12'** **Rocherieux s** ; Qu'est-ce que la fente labio-palatine ?; [En ligne]. Disponible sur : <http://www.bonjour-docteur.com/article.asp?ldArticle=246&ldBloc=Tout> (23/06/2008)
- 13'** **Sekharan P.K** ; THE MANAGEMENT OF GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA; FOGSI–ICOG CONSENSUS STATEMENT; 2004 ; pp2-3 ; [En ligne]. Disponible sur : <http://www.fogsi.org/Management%20of%20Gestational%20Trophoblastic%20Neoplasia-Dr.P.K.Sekharan.pdf> (2/8/2008)
- 14'** **Waterstone A, Seckl M**; La môle hydatiforme ; [En ligne]. Disponible sur : <http://www.mole-chorio.com> (22/10/2007)

ANNEXE I

IDENTIFICATION GENERALE

DATE D'HOSPITALISATION :

* Nom & prénom	:.....
Age	:..... ans
Poids	:..... Kg
Taille	:..... Cm
Occupation	:.....
Région	:.....
* Conjoint	:.....
Age	:..... ans
Poids	:..... Kg
Taille	:..... Cm
Occupation	:.....
Région	:.....

QUESTIONNAIRE GYNECOLOGIQUE

Nombre d'enfants vivants	
Nombre d'enfants morts et causes	
Nombre de grossesses gémellaires (+ enfants vivants ou morts)	
Nombre de grossesses molaire (+ âge de la femme + Nbre de SA)	
Nombre de fausses couches et causes	
Antécédents familiaux (point de vue GM ou MTG)	

<ul style="list-style-type: none"> - Age de la toute 1^{ère} menstruation : - Date du dernier accouchement : - Date du dernier examen gynécologique : - Saignement : - abondance : <li style="padding-left: 20px;">- Coloration : <li style="padding-left: 20px;">- Date du début de saignement :

<ul style="list-style-type: none"> - Le niveau socio-économique :..... - Consanguinité : - Prise de médicaments durant la grossesse : - Exposition au tabagisme passif :.....

LES RISQUES POUR FAIRE UNE TUMEUR TROPHOBLASTIQUE

<ul style="list-style-type: none"> - Taux de β-hCG avant évacuation : - Taille utérine avant évacuation : - Kystes lutéiniques : - Problèmes médicaux (HTA, Hypoglycémie) :..... - -
