Développement placentaire normal et anomalies ovulaires au 1^{er} trimestre de la gestation

Catherine NESSMANN

*Laboratoire de Biologie du Développement et de la Reproduction
Hôpital Robert Debré, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris Cedex 19.*

Summary. *Normal placental development and ovular anomalies during the first trimester of gestation.*

The normal sequences of placental development are first briefly summarized to allow a better understanding of ovular pathology.

Fifteen percent of recognized pregnancies end with miscarriages, and probably one out of two conceptuses fail even before implantation.

Most spontaneous abortions occur before 15 weeks of gestation, and are caused by zygotic defects : abnormal karyotypes represent more than 50 % of the cases. Trisomies predominate (50 to 60 %), followed by triploidy (20 %), monosomy X (15 %) and structural anomalies (4 %).

The phenotype of these lethal anomalies have been meticulously described so that the pathologist is allowed to diagnose aneuploidy on morphological features.

It should be emphasized that similar abnormal phenotypes have been observed with normal karyotypes suggesting undetected genetic factors. Hydatidiform mole, twinning, whose incidence is much higher among aborted material than among live births, are other zygotic causes of abortion.

Embryonic death or placental insufficiency leading to miscarriage can also result from abnormal implantation or be secondary to lesions of the membranes, as observed in amniotic band syndrome.

Maternal causes of spontaneous abortions, local or general, are probably rare at this stage of gestation and difficult to diagnose by the pathologist. Retroplacental haematoma, infarcts or endometritis are often undistinguishable from leucocytic infiltrates or necrosis following the usual long period of retention.

Introduction.

15 % des grossesses reconnues aboutissent à un avortement spontané qui, 9 fois sur 10, survient au 1^{er} trimestre de la gestation. Ce chiffre est beaucoup plus élevé si l'on tient compte des anomalies rapidement léthales du zygote, incompatibles avec l'implantation, ou donnant lieu à des nidations précocement abortives (Boué *et al.*, 1975). Celles-ci passent totalement inaperçues, ou sont diagnostiquées par le dosage de β -hCG réalisé en période périmenstruelle (Chartier *et al.*, 1979 ; Wilcox *et al.*, 1988), ou encore sont découvertes fortuitement à l'occasion d'une biopsie de l'endomètre (fig. 9 et 10). L'examen

attentif de tout produit d'expulsion spontanée ne doit pas être négligé. « Il apporte vraisemblablement davantage de renseignements que celui du placenta à terme » (Philippe, 1986). Pour mieux comprendre cette pathologie nous rappellerons au préalable les grandes étapes de la mise en place du placenta.

Le développement placentaire normal. Rappel embryologique.

L'œuf fécondé dans le tiers supérieur de la trompe, se segmente au cours de son trajet tubaire, et pénètre dans la cavité utérine au stade morula, 3 à 4 jours après la conception, toujours entouré de sa membrane pellucide.

Pendant la courte période de vie libre intra-utérine, la morula se transforme en blastocyste par l'apparition d'une cavité, futur cœlome extraembryonnaire, qui met en évidence deux contingents cellulaires distincts : le trophoblaste en périphérie, et le bouton embryonnaire appendu à un pôle. C'est seulement au 6^e jour post-conceptionnel (PC), après l'élimination de la membrane pellucide, que débute la nidation. Le trophoblaste en contact avec l'endomètre, manifeste d'emblée une activité endocrine, la sécrétion de β -hCG étant précocément décelable dans la circulation maternelle. La nidation se poursuit au cours de la 2^e semaine et aboutit à l'enfouissement total de l'œuf dans la muqueuse utérine avec reconstitution de l'épithélium utérin de surface au 12^e jour PC. L'œuf mesure alors moins de 1 mm de diamètre (Boyd et Hamilton, 1970). Sa croissance est rapide, liée à l'extraordinaire prolifération du trophoblaste, bientôt doublé du mésenchyme extraembryonnaire avec lequel il constitue le chorion.

Parallèlement, le développement de la cavité amniotique, et, de façon transitoire, de la vésicule vitelline, au sein du cœlome extraembryonnaire, contribue à l'accroissement de l'œuf. A la fin de la période embryonnaire (8 semaines PC), la cavité ovulaire mesure 40 mm de diamètre, l'embryon atteignant une taille vertex-coccyx de 30 mm (fig. 1). Sa croissance peut être suivie avec précision par l'échographie (Borruto *et al.*, 1982).

Entre 8 et 12 semaines de gestation, le chorion qui s'était développé sur tout le pourtour de l'œuf se localise en regard de la caduque basilaire où s'ouvrent les vaisseaux maternels, tandis que les villosités choriales situées face à la caduque réfléchie s'atrophient faute d'une vascularisation suffisante, formant le « chorion lisse ». Vers 16 semaines, sous la poussée du liquide amniotique, l'amnios s'accôle au chorion (fig. 2). Un peu plus tard, les caduques réfléchie et pariétale fusionnent, ce qui entraîne la disparition de la cavité utérine.

FIG. 1. — *Œuf de 7 semaines P.C.* Chorion chevelu-petit sac amniotique (sa) — vésicule ombilicale (vo) en régression.

FIG. 2. — *Œuf de 16 semaines.* Placenta localisé — membranes ovulaires.

FIG. 3. — *Fausse couche spontanée (9 semaines) : œuf clair.* Chorion hypoplasique — contenu mucoïde — absence d'embryon.

FIG. 4. — *Fausse couche spontanée (13 semaines).* Vaste cavité ovulaire — chorion hypoplasique — malformation du pôle céphalique embryonnaire.

2

4

1

3

Trois conditions sont nécessaires pour que s'effectue la placentation : un trophoblaste de bonne qualité, le développement d'une vascularisation utéroplacentaire adaptée et la mise en place d'une circulation embryoplacentaire efficace.

Le trophoblaste est au contact direct des tissus maternels. Plus épais au pôle embryonnaire, qui correspond au pôle d'implantation, il forme rapidement deux assises au cours de la nidation. La masse syncytiale externe est hérissée de microvillosités, et bientôt trouée de lacunes où s'ouvrent les capillaires maternels, ébauchant la future chambre intervillueuse. La couche cellulaire interne, ou cytotrophoblaste, se divise activement. Elle est à l'origine du syncytiotrophoblaste qu'elle renouvelle continuellement, et produit sur sa face profonde le mésenchyme extraembryonnaire. La prolifération trophoblastique s'organise en quelques jours de façon radiaire au pourtour de l'œuf, associée au mésenchyme extraembryonnaire qui constitue l'axe des villosités. Dès la fin de la 2^e semaine PC, le cytotrophoblaste fait effraction à l'extrémité distale des villosités, au travers du syncytiotrophoblaste, pour créer au contact de la muqueuse utérine déciduallisée, une véritable coque, aussitôt séparée des tissus maternels par une mince couche de substance fibrinoïde (fig. 5).

Les cellules de la coque, douées d'un étonnant pouvoir migrateur, infiltrant en profondeur la muqueuse et le myomètre adjacent dans la zone d'implantation (fig. 6). Ces mêmes cellules envahissent à contre-courant la lumière des vaisseaux maternels qu'elles obstruent, avant d'en détruire la paroi, les transformant progressivement en structures béantes non contractiles, les artères utéroplacentaires (fig. 7). Cette transformation intéresse d'abord le segment décidual des artères spiralées ; elle atteint le segment myométrial vers la 10^e semaine (de Wolf *et al.*, 1980). Elle permet l'établissement d'une circulation efficace au niveau de la chambre intervillueuse. Toutefois, il semble que cette circulation ne soit réellement fonctionnelle qu'après la 12^e semaine, et que jusqu'à cette date, l'espace intervilloux renferme très peu de sang maternel (Hustin et Schaaps, 1987).

La mise en place de la vascularisation fœtoplacentaire est également précoce. Des ébauches vasculaires apparaissent simultanément dans le mésenchyme extraembryonnaire et au sein de l'embryon, entre le 18^e et 21^e jour PC. Elles confluent et constituent un réseau raccordé au niveau du pédicule embryonnaire par les vaisseaux allantoïdiens, futurs vaisseaux ombilicaux. Ce réseau est alimenté par les 1^{res} cellules sanguines formées hors de l'embryon, dans la paroi de la vésicule vitelline. La circulation embryoplacentaire s'amorce avec les premiers battements cardiaques, vers le 23^e jour PC. Elle se développe parallèlement à l'arborisation et à l'évolution des structures villositaires. Le sang fœtal contenu dans les vaisseaux fœtoplacentaires, est séparé du sang maternel qui

FIG. 5. — *Placenta (4 semaines P.C.)*. Villosités choriales jeunes, coque cytotrophoblastique (cc), substance fibrinoïde (sf) formant la couche de Nitabuch, caduque basilaire (cb).

FIG. 6. — *Hystérectomie (gestation de 11 semaines)* : Myomètre. Migration trophoblastique (t).

FIG. 7. — *Hystérectomie (gestation de 11 semaines)* : artère utéroplacentaire. A noter, l'infiltration lymphocytaire diffuse de la caduque basilaire.

FIG. 8. — *Placenta (gestation de 10 semaines)* — *Avortement thérapeutique*. Villosités choriales jeunes : Hématies nucléées dans les capillaires fœtaux (flèche).

circule librement dans l'espace intervilleux par une couche de tissus fœtaux constituant au niveau des villosités terminales la membrane placentaire. Epaisse d'environ 25 μ jusqu'à la 12^e semaine (fig. 8), elle s'amincit progressivement tandis que les échanges fœtomaternels s'intensifient.

Les anomalies du développement ovulaire.

Les avortements spontanés du 1^{er} trimestre sont dans leur très grande majorité liés à une anomalie du zygote. Celle-ci est le plus souvent génétique, ou peut être secondaire à une perturbation de l'implantation, ou à des lésions des annexes.

Les causes non zygotiques, maternelles, locales ou générales, sont probablement rares à ce stade de la gestation, et en tout cas peu accessibles au pathologiste.

Les facteurs génétiques.

Les *Aneuploidies* sont responsables d'au moins 50 % des fausses couches spontanées précoces. Plusieurs mécanismes sont à l'origine des anomalies chromosomiques du zygote. Il peut s'agir d'un accident de la gamétogenèse (non- disjonction chromosomique) aboutissant à la constitution d'un œuf trisomique ou monosomique, de la fécondation (dispermie, non expulsion d'un globule polaire) provoquant une triploïdie, ou encore des premières divisions de l'œuf (tétraploïdies, mosaïques).

Les anomalies de la structure chromosomique ne représentent que 4 % des cas. Toutefois, elles justifient le caryotype du couple parental, car 1 fois sur 2 elles sont transmises par l'un des parents.

Boué *et al.* (1975), dans une importante série de 1 500 œufs avortés et caryotypés ont précisé la répartition de ces aneuploïdies, et plusieurs études récentes ont confirmé leurs résultats (Andrews *et al.*, 1984 ; Eiben *et al.*, 1987). Les trisomies représentent plus de la moitié des cas (48 % à 66,2 % selon les séries), les chromosomes 22, 16 et 13 étant le plus souvent en cause. Les triploïdies sont observées dans 20 % des cas, les monosomies X dans 7 à 15 % et les tétraploïdies dans 5 % des cas.

Il est vraisemblable que les accidents de non-disjonction touchent de la même façon tous les autosomes, mais que la plupart des anomalies engendrées sont précocement léthales. Boué *et al.* (1975) ont émis l'hypothèse qu'en réalité 1 conception sur 2 serait anormale et aboutirait à un avortement.

FIG. 9. — *Biopsie d'endomètre : petit œuf hypoplasique.* Caduque nécrosée.

FIG. 10. — *Biopsie d'endomètre (détail).* Villosités choriales rares, trophoblaste picnotique, peu migrateur.

FIG. 11. — *Fausse couche spontanée (13 semaines).* Villosités choriales en rétention : cytotrophoblastes axiaux (flèche).

FIG. 12. — *Fausse couche spontanée (19 semaines) : Monosomie X.* Villosités choriales à contours échancrés — minéralisation de la basale trophoblastique (flèche).

Le phénotype des anomalies ovulaires léthales a été bien décrit par E. Philippe, dans l'étude de Boué *et al.* (1976). La longue période de rétention qui précède l'expulsion de l'œuf est responsable de la plupart des signes observés. En effet, si l'arrêt du développement embryonnaire se produit précocement, le plus souvent entre 3 et 6 semaines PC, l'avortement survient après un délai qui varie entre 4 et 10 semaines. L'embryon est absent ou lysé (« œuf clair » : fig. 3, 9, 10), rudimentaire ou macéré, avec des malformations parfois évidentes (fig. 4). L'aspect du placenta est également évocateur. La cavité ovulaire est vaste, le chorion hypoplasique (fig. 4). La rétention entraîne un œdème villositaire parfois très marqué, visible macroscopiquement, les villosités atteignant 2 à 6 mm de diamètre. C'est l'aspect « pseudomolaire » qui est observé non seulement dans les triploïdies, mais également dans certaines trisomies (Verjerslev *et al.*, 1987).

Histologiquement, l'hypoplasie du trophoblaste est associée à une faible migration dans les tissus maternels, et des picnoses nucléaires témoignent de dégénérescences cellulaires. La régression des vaisseaux fœtaux peut être totale (fig. 9 et 10). Quelques aspects spécifiques ont été décrits en association avec différentes anomalies chromosomiques. Ainsi, la présence de cytrophoblastes axiaux évoquerait plus volontiers une trisomie (fig. 11), des invaginations pseudokystiques du trophoblaste dans l'axe villositaire seraient caractéristiques de la triploïdie (fig. 13), tandis que la minéralisation de la basale trophoblastique serait plus fréquente dans les monosomies X, comme nous l'avons personnellement constaté (fig. 12). Toutefois, il ne s'agit que de signes d'orientation, et il serait imprudent d'affirmer à la fois l'anomalie chromosomique et son type sur le seul examen histologique (Barson, 1982).

Parmi les autres causes génétiques d'avortement, la *Môle hydatiforme* répond à une pathogénie particulière. Sa fréquence varie suivant les ethnies, entre 1/2 000 en Europe et 1/200 dans certains pays d'Asie ou d'Amérique du Sud. Elle est caractérisée par l'absence de toute formation embryonnaire et de sac amniotique, l'œdème kystique considérable des villosités qui atteignent le volume de grains de raisin (fig. 4), et, sur le plan histologique, hyperplasie constante du trophoblaste (fig. 15), comportant un risque de dégénérescence carcinomateuse. Le caryotype des môles est diploïde « féminin normal » dans 90 % des cas (46, XX), mais l'origine purement androgénique du génome a été démontrée à la fois par des marqueurs chromosomiques et HLA (Couillin *et al.*, 1985). L'hypothèse de la duplication d'un spermatozoïde haploïde dans le cytoplasme « vide » d'un ovocyte est généralement admise.

FIG. 13. — *Fausse couche spontanée (15 semaines)*. Aspect pseudomolaire des villosités chorales — kystes trophoblastiques intravillositaires (*Triploïdie*).

FIG. 14. — *Môle hydatiforme (macroscopie)*. Aspect en grains de raisin des villosités chorales.

FIG. 15. — *Môle hydatiforme (histologie)*. Œdème kystique des villosités — hyperplasie considérable du trophoblaste.

FIG. 16. — *Fausse couche spontanée (11 semaines) : Maladie amniotique*. Fœtus non macéré, décapité — amputation d'un membre supérieur — bride traversant la cavité ovulaire (flèche).

Toujours dans le cadre de la génétique, la *Gémellité* représente une cause non négligeable d'avortements spontanés. Sa fréquence serait de l'ordre de 1 sur 30 avortements du 1^{er} trimestre, soit 2 à 3 fois plus élevée qu'à la naissance (Uchida *et al.*, 1983). Enfin des *Facteurs zygotiques* non détectés par le caryotype sont vraisemblablement responsables des anomalies morphologiques ovulaires, comparables à celles des aneuploïdies, observées par Boué *et al.* (1975) dans la moitié des avortements à caryotype normal.

Les anomalies ovulaires secondaires.

Lors de l'implantation, c'est normalement le pôle embryonnaire du blastocyste qui entre en contact avec l'endomètre. Toute modification de la polarité de l'œuf peut entraîner une position anormale du pédicule embryonnaire, et donc une anomalie de développement du cordon ombilical, réalisant au maximum l'agénésie du cordon, son insertion vélamenteuse ou un défaut de sa longueur (McLennan, 1968), susceptibles d'entraîner une insuffisance placentaire et la mort fœtale. Les anomalies funiculaires sont observées aussi bien au 1^{er} qu'au 2^e trimestre de la gestation dans les produits d'avortement (Nessmann, 1984 ; Philippe, 1986). De même, la profondeur de l'implantation conditionne la configuration placentaire, et une nidation trop profonde (placenta membranacea), ou trop superficielle (placenta extrachorialis) peut être incompatible avec le maintien de la gestation (Torpin, 1969).

Une lésion des membranes ovulaires peut également se produire précocement. C'est ainsi que nous avons observé un cas tout à fait exceptionnel de maladie amiotique, ayant entraîné l'expulsion d'un fœtus non macéré de 9 semaines, décapité et amputé par des brides fibreuses traversant la cavité ovulaire (fig. 16). La fréquence de cette affection est difficile à évaluer. Si elle est bien connue des pathologistes au 2^e trimestre de la gestation, et souvent évoquée par les échographistes, la confirmation anatomique est rarement réalisée. En effet, lorsque l'accouchement survient à terme, il ne persiste habituellement aucune bride au niveau placentaire.

Les causes maternelles.

Deux types de lésions peuvent évoquer une étiologie maternelle de l'avortement : les phénomènes hémorragiques, et les remaniements inflammatoires de la caduque. Ils sont d'observation banale et peuvent être secondaires à l'arrêt du développement ovulaire. C'est ainsi qu'il est très difficile d'affirmer un authentique hématome décidual basal, ou une endométrite, ou encore une réaction leucocytaire qui pourrait traduire un processus immunologique, par les techniques usuelles de l'anatomopathologie (Barson, 1982).

Nous citerons les résultats d'une étude que nous avons réalisée en 1978 à la Clinique Baudelocque (Pr. Sureau). 117 avortements spontanés du 1^{er} trimestre, ayant permis une interprétation histologique, ont été analysés (voir tabl.).

TABLEAU

	Nombre de cas	%
<i>Répartition au cours du trimestre</i> (en semaines d'aménorrhée) :		
≤ 8 semaines	12	10,2
9-10 semaines	25	21,4
11-12 semaines	26	22,2
13-14 semaines	21	18,0
15 semaines	16	13,7
non précisé	17	14,5
	117	
<i>Examen macroscopique :</i>		
— Œuf complet fermé	42	35,0
= œuf clair	14	
dont = embryon rudimentaire	10	
= embryon macéré (dont 1 gémellaire)	18	
— Œuf ouvert vide	26	22,2
— Débris fragmentés interprétables	50	42,8
<i>Conclusions de l'examen histologique :</i>		
— Aspect rétionnel compatible avec une anomalie chromo-somique	97	83
— Anomalies ovulaires diverses	13	11
— Œuf normal (cause maternelle ?)	7	6

Conclusion.

Malgré ses limites, l'examen minutieux de tout produit d'expulsion est une étape indispensable du bilan d'un avortement précoce. La formation spécialisée des pathologistes est nécessaire, afin que des interprétations abusives ne perturbent pas à la fois l'obstétricien et le couple concerné.

D'autres abords sont nécessaires pour préciser les causes maternelles éventuelles de ces avortements.

*27^e Réunion de la Société française pour l'Etude de la Fertilité.
Paris, 29, 30 sept., 1^{er} oct. 1988.*

Références

- ANDREWS T., DUNLOP W., ROBERTS D. F., 1984. Cytogenetic studies in spontaneous abortuses. *Hum. Genet.*, **66**, 77-84.
- BARSON A., 1982. *Fetal and neonatal pathology*. Praeger éd. (262 p.).
- BORRUTO F., HANSMANN M., WLADIMIROFF J. W., 1982. *Fetal ultrasonography*. John Wiley & Sons éd. (162 p.).
- BOUÉ J., BOUÉ A., LAZAR Ph., 1975. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1 500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology*, **12**, 11-26.

- BOUÉ J., PHILIPPE E., GIROUD A., BOUÉ A., 1976. Phenotypic expression of lethal chromosomal anomalies in human abortions. *Teratology*, **14**, 3-20.
- BOYD J. D., HAMILTON W. J., 1970. *The human placenta*. Heffer (365 p.).
- CHARTIER M., ROGER M., BARRAT J., MICHELON B., 1979. Measurement of plasma human chorionic gonadotropin (hCG) and β -hCG activities in the late luteal phase : evidence of the occurrence of spontaneous menstrual abortions in infertile women. *Fertil. Steril.*, **31**, 134-137.
- COUILLIN P., AFOUTOU J. M., FAYE O., RAVISE N., CORREA P., BOUÉ A., 1985. Androgenetic origin of African complete hydatidiform moles demonstrated by HLA markers. *Hum. Genet.*, **71**, 113-116.
- EIBEN B., BORGMANN S., SCHUBBE I., HANSMANN I., 1987. A cytogenetic study directly from chorionic villi of 140 spontaneous abortions. *Hum. Genet.*, **77**, 137-141.
- HUSTIN J., SCHAAPS J. P., 1987. Echographic and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester et pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **157**, 162-168.
- Mc LENNAN J. E., 1968. Implications of the eccentricity of the human umbilical cord. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **101**, 1124-1130.
- NESSMANN C., 1984. Les avortements spontanés du 2^e trimestre. Etude collaborative. *1^{re} Journ. Soc. Franç. Fœtopathologie*, Paris, St Antoine, 16-XI-1984.
- PHILIPPE E., 1986. *Pathologie fœtoplacentaire*. Masson éd. (250 p.).
- TORPIN R., 1969. *The human placenta*. Ch. Thomas éd. (190 p.).
- UCHIDA I. A., FREEMAN V. C. P., GEDEON M., GOLDBAKER J., 1983. Twinning rate in spontaneous abortions. *Am. J. Hum. Genet.*, **35**, 987-993.
- VEJERSLEV L. O., DISSING J., HANSEN H. E., POULSEN H., 1987. Hydatidiform mole : genetic origin in polyploid conceptuses. *Hum. Genet.*, **76**, 11-19.
- WILCOX A. J., WEINBERG C. R., O'CONNOR J. F., BAIRD D., SCHLATTERER J. P., CANFIELD R. E., ARMSTRONG F. G., NISULA B. C., 1988. Incidence of early loss of pregnancy. *New Engl. J. Med.*, **319**, 189-194.
- WOLF F. de, WOLF-PEETERS C. de, BROSENS I., ROBERTSON W. B., 1980. The human parental bed : Electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **137**, 58-70.
-