

PLACENTA ET CROISSANCE FCETALE

Dr Fabienne ALLIAS

Service de Pathologie

Centre Hospitalier Lyon Sud

Placenta et croissance fœtale

I - Mécanismes placentaires impliqués dans la croissance fœtale

- Fonction endocrine du placenta
- Modifications épigénétiques de l'ADN
- La réponse immunitaire au niveau du placenta

II - En pratique: étiologies, diagnostic macroscopique et microscopique

1) Fonction endocrine du placenta

- Hormones/facteurs de croissance **sécrétés principalement par le trophoblaste**
- T1 (EVT): stimule l'invasion trophoblastique et favorise la placentation
- T2 (VT): modifie le métabolisme fœtal et maternel

GH placentaire et hPL (ou hCS)

- ⇒ hyperglycémie maternelle
- ⇒ ↗ passage du glucose dans le sang foetal
- ⇒ hyperglycémie foetale
- ⇒ ↗ **Insulinémie foetale** (rôle anabolique, mitogène et vasculgénique de l'Insuline)
- ⇒ ↗ **synthèse des IGF1 et IGF2 par placenta et foetus**

Systeme Insuline / IGFs

– Insuline /Insuline Growth Factor :

- IGF1: rôle sur le métabolisme foetal (anabolique G, L , P), transfert transplacentaire des nutriments.

Régulé par glycémie, insulinémie.

- IGF2: Rôle mitogène, différenciation cellulaire.

Régulé par glycémie, insulinémie, méthylation +++

- IGF BPs

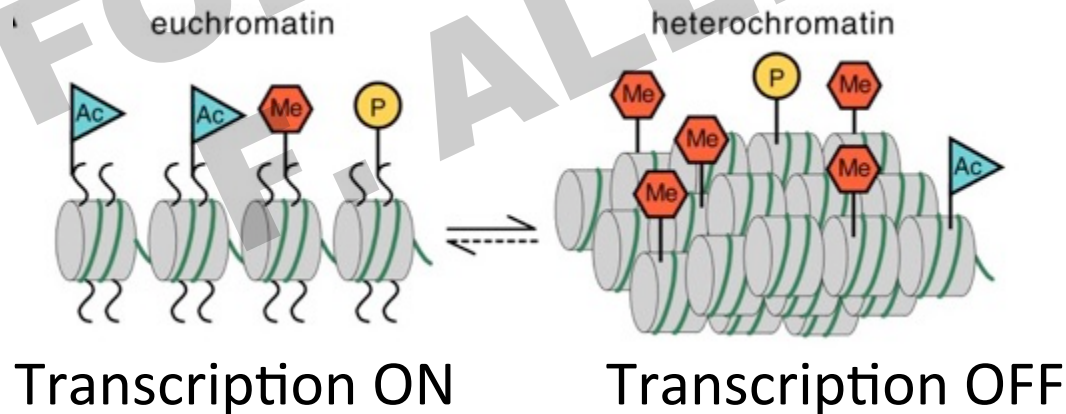
– Facteurs angiogéniques: VEGF, PlGF, EGF2.

Fonction hormonale du placenta

- Quand ces fonctions hormonales vont-elles être perturbées ?
 - Masse placentaire insuffisante ou trop importante
 - Dérégulation de la sécrétion (facteurs génétiques, épigénétiques, maternels-diabète, environnementaux, socio-économiques)
 - Altération du trophoblaste

2) Modifications épigénétiques

- Modifications réversibles sans modification de la structure de l'ADN qui régulent l'expression de certains gènes
- Méthylation de l'ADN tissu-spécifique

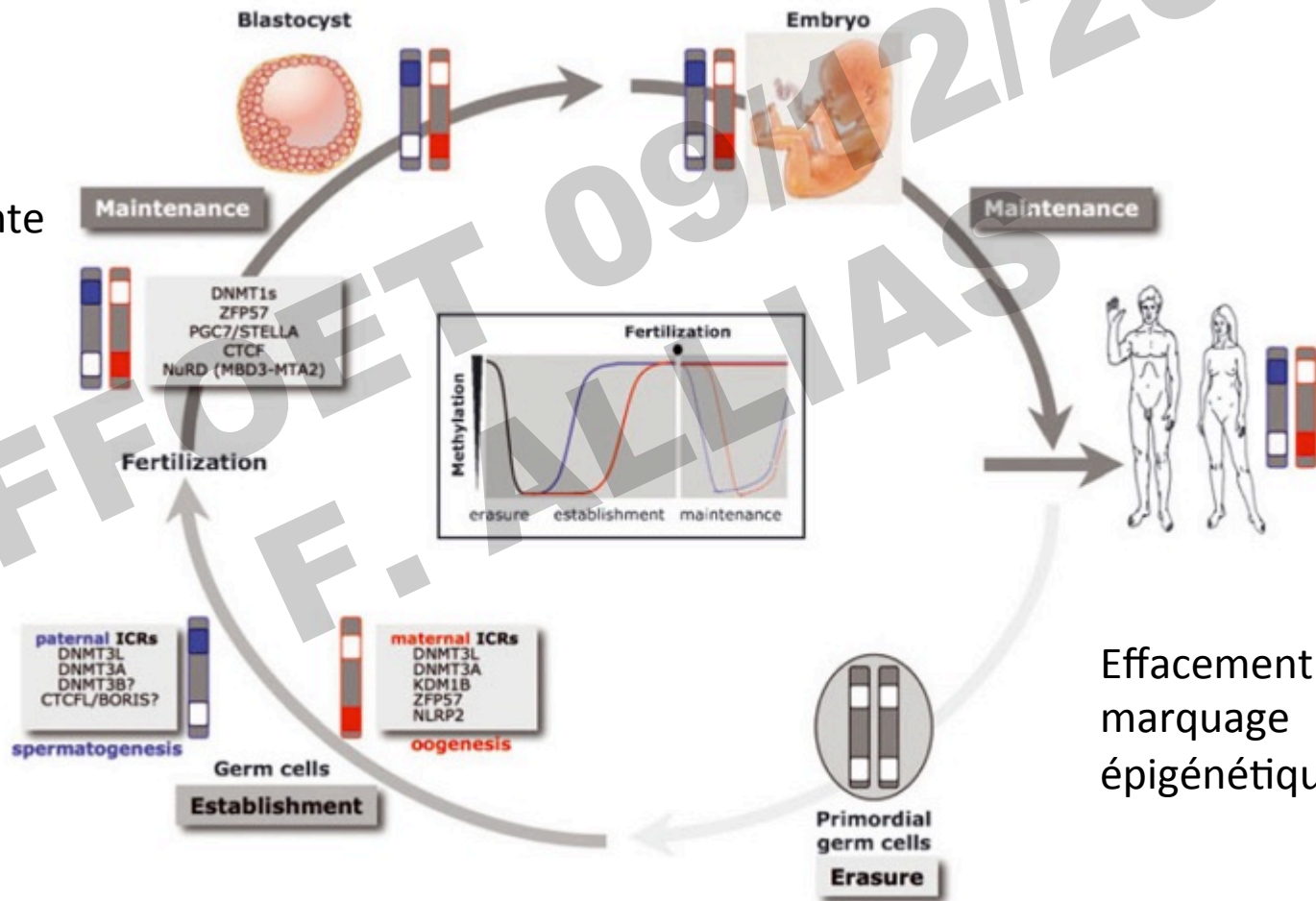


D'après Jenuwein et Allis

Cycle de l'empreinte

Période critique pour les DMR

Déméthylation
générale puis
reméthylation
tissu dépendante

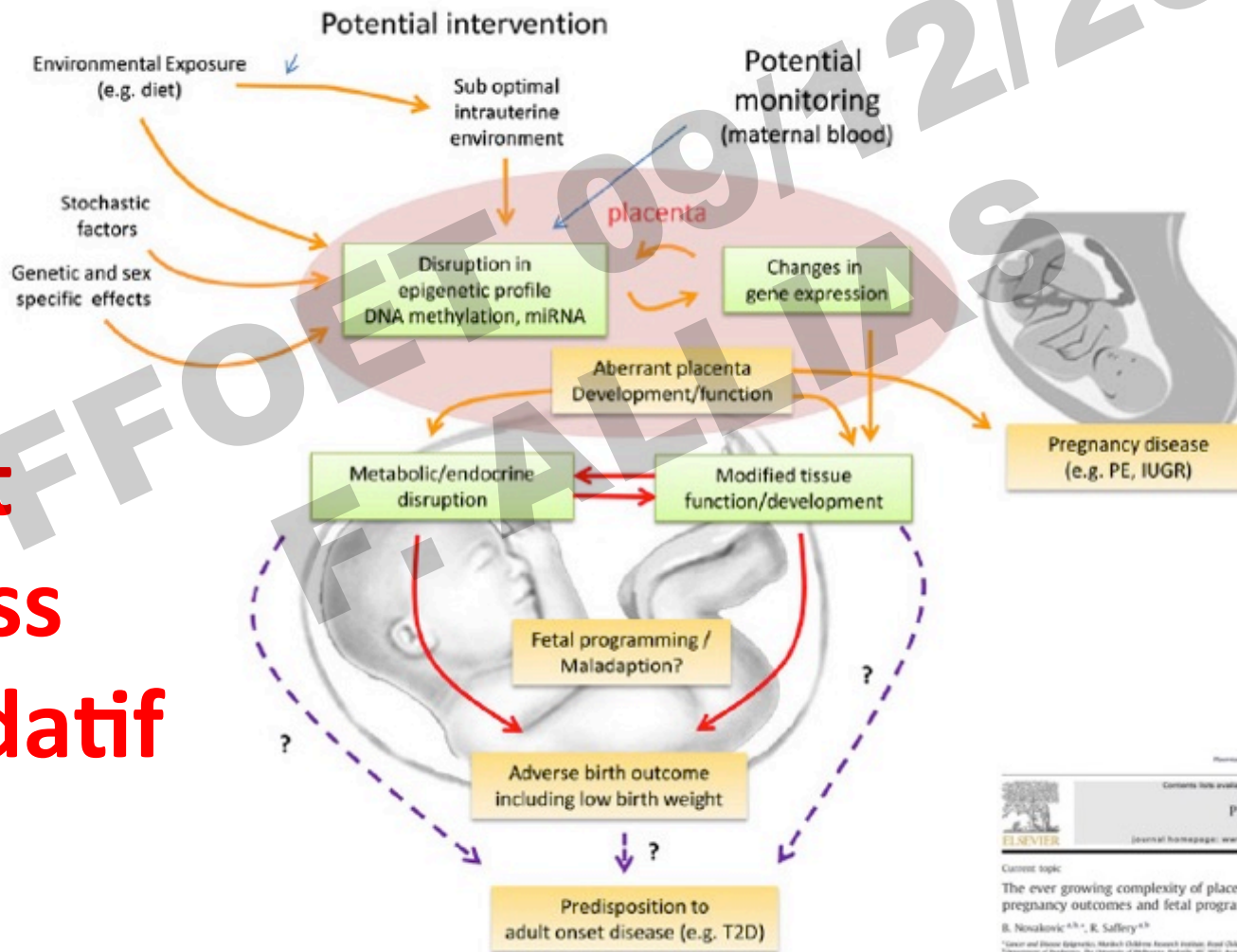


Méthylation de novo lors de la gamétogenèse

D'après J Demars et Gicquel

Placenta = tissu dans lequel l'état de méthylation est le **moins stable** par rapport aux autres tissus somatiques

Causes des modifications de la méthylation ?



Tout stress oxydatif

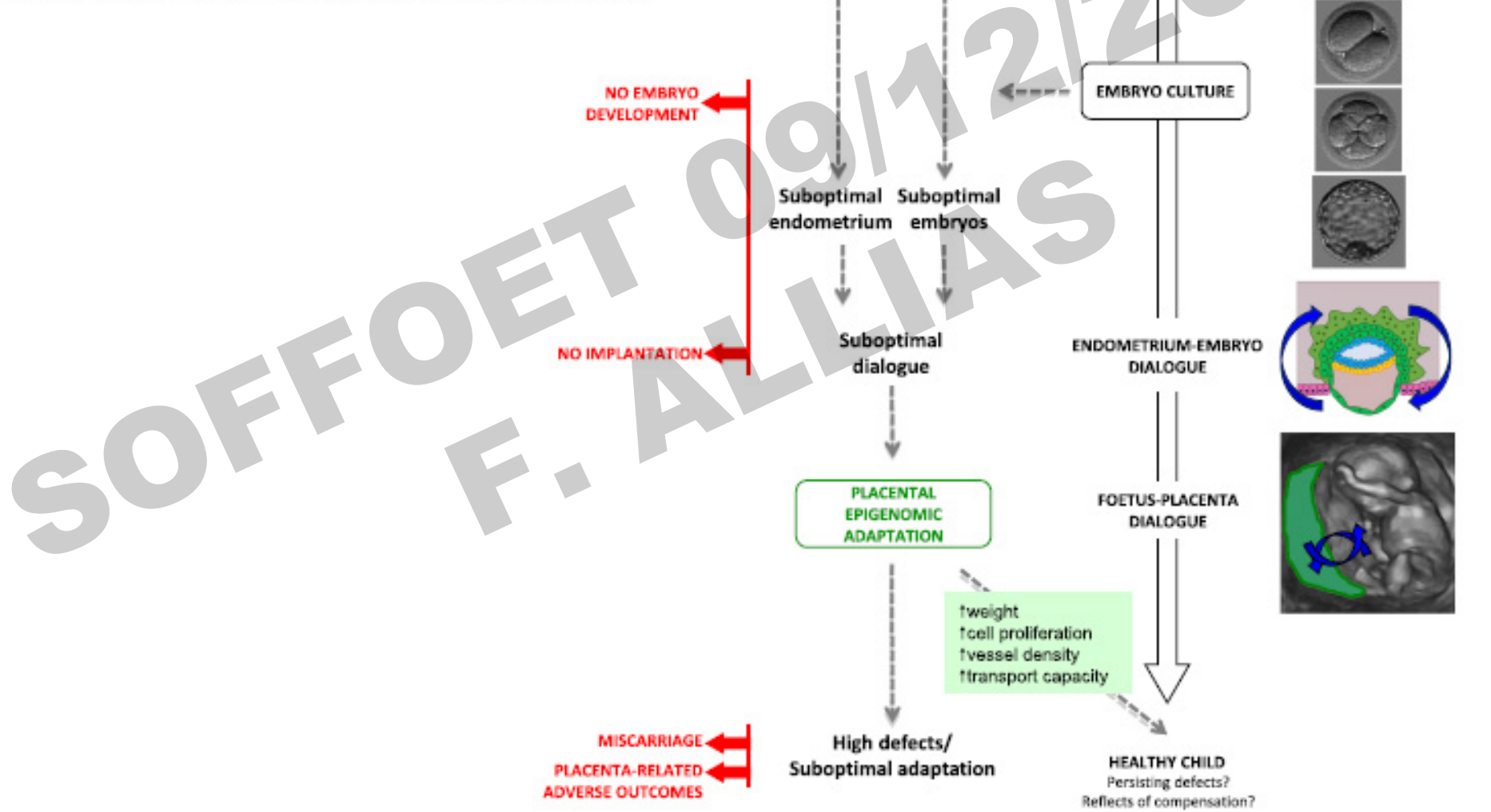
REVIEW

Open Access



The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy

Cécile Choux^{1,2}, Virginie Carmignac², Céline Bruno^{2,3}, Paul Sagot¹, Daniel Vaiman⁴ and Patricia Fauque^{2,3*}





Original Article

Aneuploidy: the impact of chromosome imbalance on nuclear organization and overall genome expression

Hervé B., Coussement A., Gilbert T., Dumont F., Jacques S., Cuisset L., Chicard M., Hizem S., Bourdoncle P., Letourneur F., Dupont C., Vialard F., Choiset A., Dupont J.-M. Aneuploidy: the impact of chromosome imbalance on nuclear organization and overall genome expression.

**B. Hervé^{a,b,c,d}, A. Coussement^c,
T. Gilbert^e, F. Dumont^f,
S. Jacques^f, L. Cuisset^{b,g},
M. Chicard^f, S. Hizem^c,**

Gènes soumis à empreinte dans le placenta

- Gènes d'expression paternelle favorisent la croissance:
 - IGF2,
 - PEG1/MEST
- Gènes d'expression maternelle diminuent la croissance:
 - CDKN1C/p57

Gènes	Localisation chromosomique
PEG10	7q21,3
SGCE	7q21,3
PEG1/MEST	7q32
CDKN1C	11p15,5
HASH2	11p15,5
IGF2	11p15,5
IPL	11p15,5
PEG3/PW1	19q13,4

Existe-t-il des anomalies de méthylation IGF2/ CDKN1C dans les placentas de SGA/LGA ?

Résultats préliminaires:

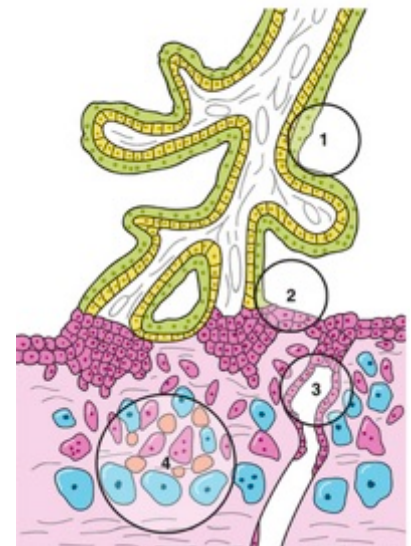
- Guo 2008
- Bourque 2010
- Tabano 2010
- Cordeiro 2014
- Xiao 2016
- Lopez-Abad 2016
- Etc ...

Etudes du méthylome placentaire

- Etudes de méthylation limitées
 - Populations de petite taille
 - Grande variation de la méthylation (instabilité) dans le placenta influencée par
 - Site du prélèvement (central vs périphérique)
 - **Tissus de différentes origines** (trophectoderme -> trophoblaste ≠ mésoderme, endoderme -> stroma + vx)
or la **méthylation est tissu-spécifique**
 - Mode d'accouchement
 - Sexe foetal
 - Âge gestationnel
- **Diagnostic anténatal encore non validé**

3) La réaction immunitaire dans le placenta

- Grossesse = état de tolérance d'une « greffe » semicompatible
- Placenta = interface materno-foetale (expression des Ag paternels / cellules immunitaires maternelles)



D'après Evain-Bion et Malassiné

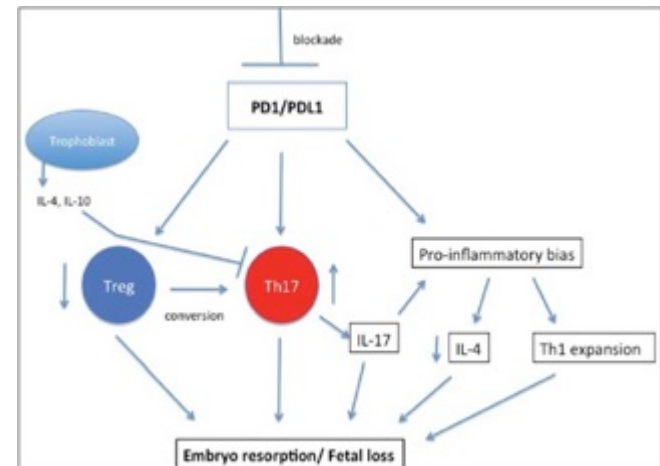
Particularité de la réaction immunitaire au cours de la grossesse

- Au niveau du placenta la tolérance immunitaire est assurée par:
 - Sécrétion progestérone, hormone immunosuppressive
 - Production de chémokines par tropho: afflux de cel dNK ≠ NK sang périphérique (faible pouvoir cytotoxique, mais rôle important dans le remodelage vasculaire utérin)
 - Présence de CD4+ Treg : favorise tolérance immunitaire
 - Production de cytokines immunosuppressives inhibant les Lympho T CD8+ et CD4+
 - Absence d'expression de HLA type II
 - Absence d'expression HLA-A et B responsables du rejet
 - Expression **HLA-C polymorphe** et HLA-G peu polymorphe, se lie aux KIR pour inhiber l'effet cytotoxique des cellules dNK = rôle immunosuppresseur.
 - PDL-1 très présent sur le trophoblaste = immunomodulateur

La réaction immunitaire dans le placenta

- Treg exprime PD1
- Trophoblaste exprime PDL1
- Interaction PD1-PDL1 = inhibiteur des lympho T effecteurs
 - ↳ liaison PD1-PDL1 (altération du trophoblaste ?)
 - ⇒ FCS ⇒ RCIU ???

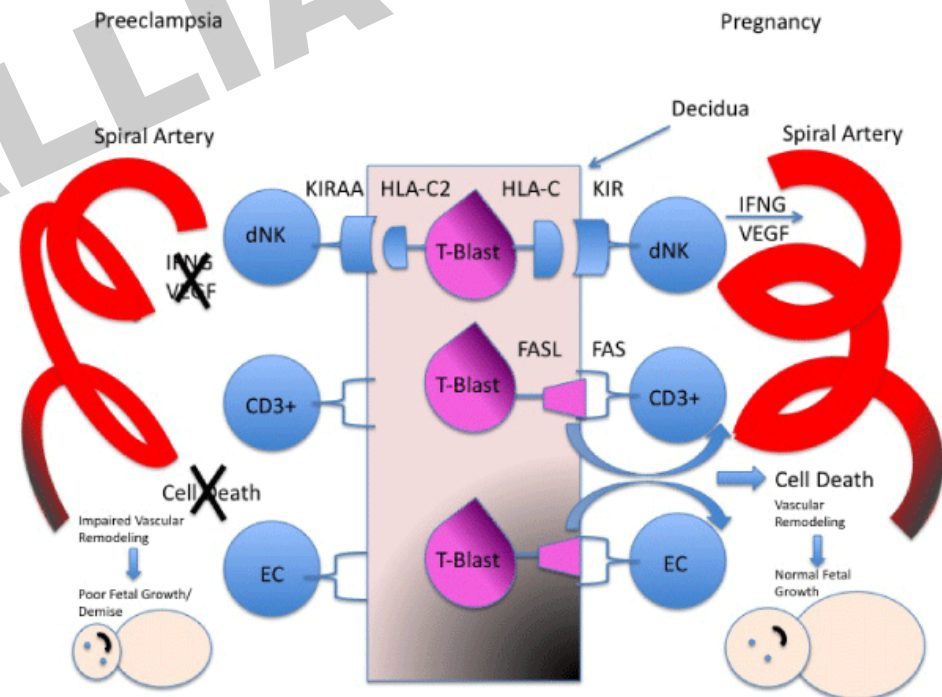
D'après Tripathi et Guleria 2015



Réaction immunitaire pathologique et impact sur la croissance foetale

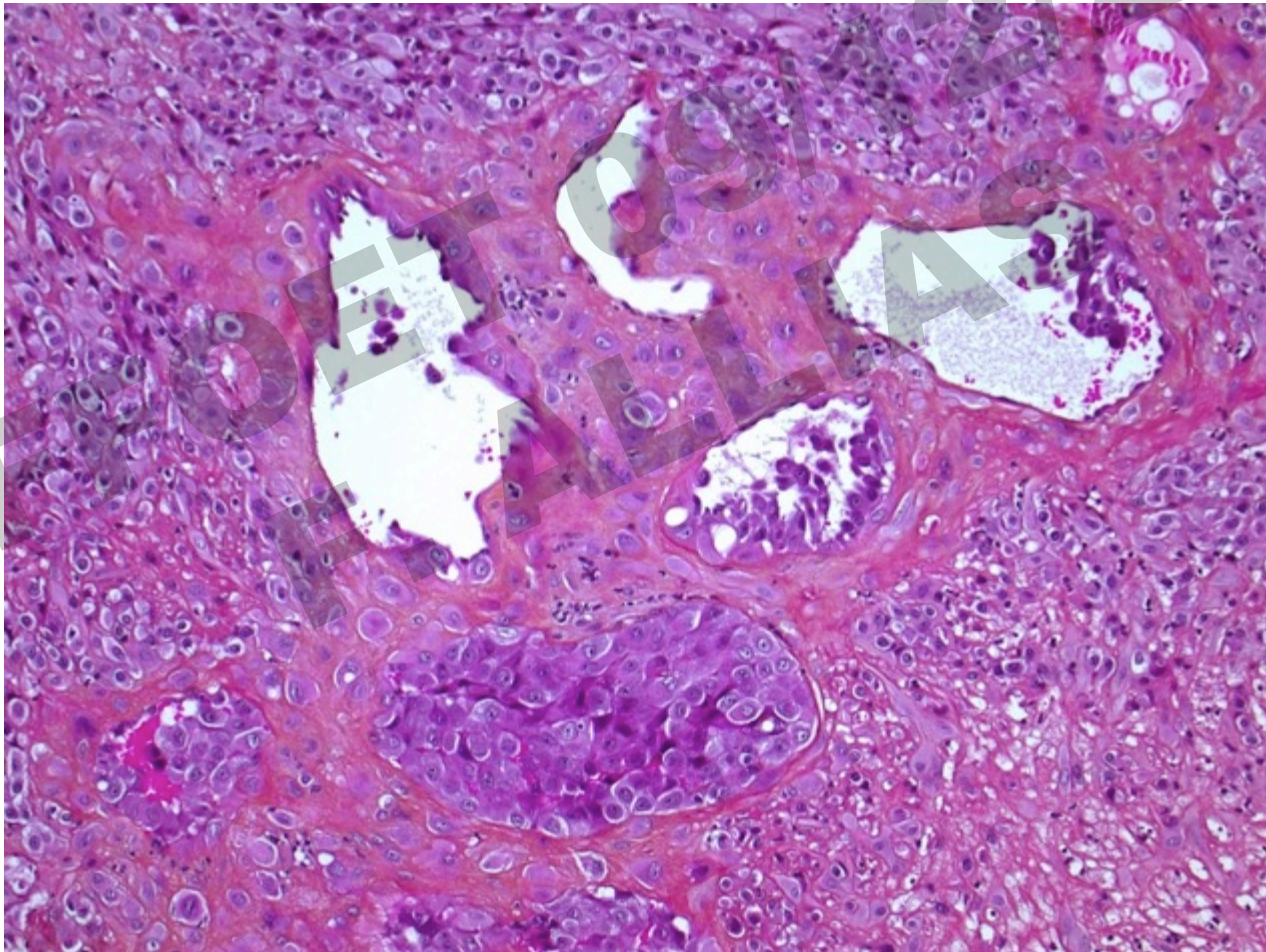
1) Prééclampsie précoce < 34SA

- Liaison HLA-C et KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor) porté par les dNK => mauvaise invasion trophoblastique et mauvais remodelage des artères spiralées utérines.
- Surtout HLA-C2 et KIRAA



D'après Kane et al.

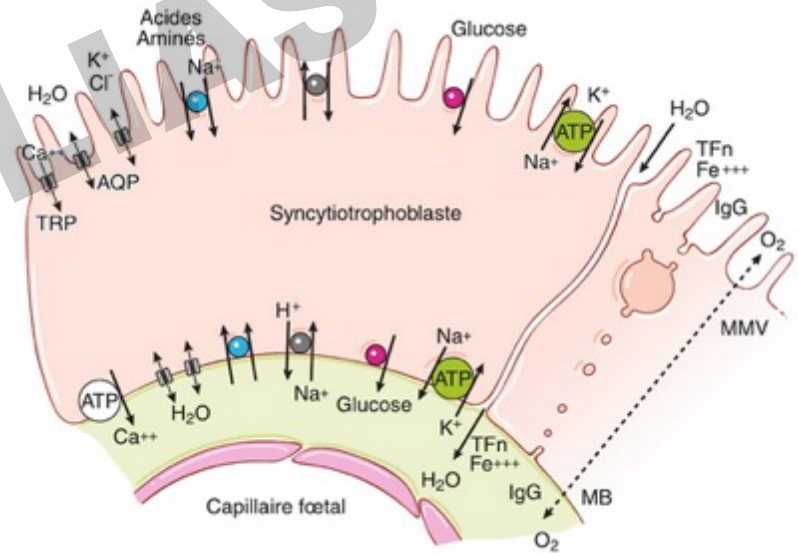
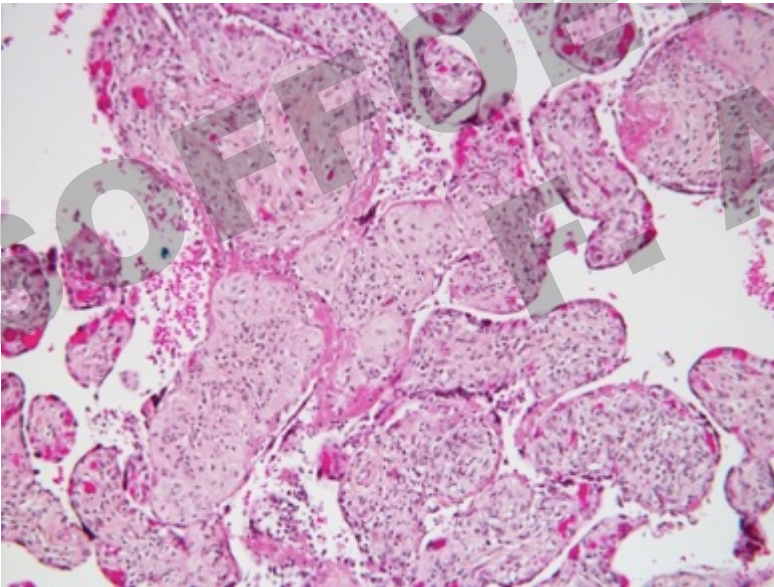
Prééclampsie: pathologie du EVT
endovasculaire et intramural => absence de
remodelage des artères utéroplacentaires



Réaction immunitaire pathologique et impact sur la croissance fœtale

2) Diminution des échanges materno-fœtaux due à l'infiltrat inflammatoire

(villite, intervillite, NIDF)



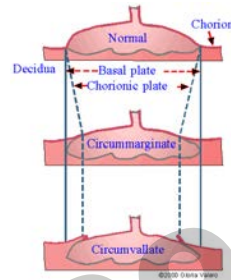
D'après Evain-Bion et Malassiné

L'examen du placenta peut-il orienter
vers une étiologie
du RCIU/ de la macrosomie?

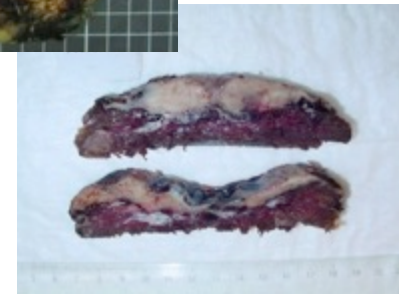


1) Pathologies de l'implantation

Anomalies de configuration / d'insertion du cordon



- Implantation
 - **trop profonde** (stase sanguine),
 - **trop superficielle**, au niveau de l'orifice cervical, zone d'accrétion (mauvaise colonisation des artères utéroplacentaires),
- Cordon marginal, vélamenteux



- AOU isolée n'influe pas sur la croissance

2) Malperfusion vasculaire maternelle

« ischémie chronique »

- Lésions: (consensus Amsterdam)
 - Placenta hypotrophe (< 10^{ème} p)
 - Cordon grêle (< 8 mm à terme ou 10^{ème} p)
 - Infarctus
 - Hématome rétroplacentaire
 - Avance de maturation
 - Hypoplasie des villosités terminales (quand doppler ombilical perturbé)
 - Artériopathie déciduale (athérose aiguë, nécrose fibrinoïde ou thrombose, défaut de remodelage ou hypertrophie murale, persistance de trophoblaste intramural au 3^{ème} trimestre)

Infarctus

(pathologique sur placenta prémature, si $> 5\%$ et non périphériques sur placenta mature)



Hématome
rétroplacentaire



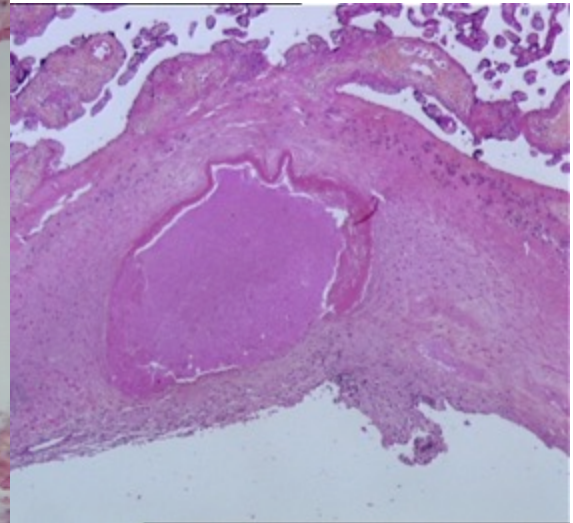
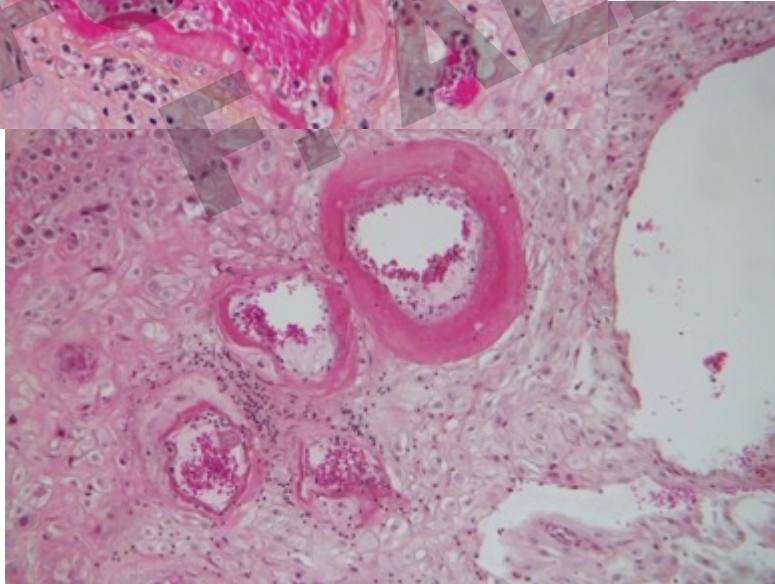
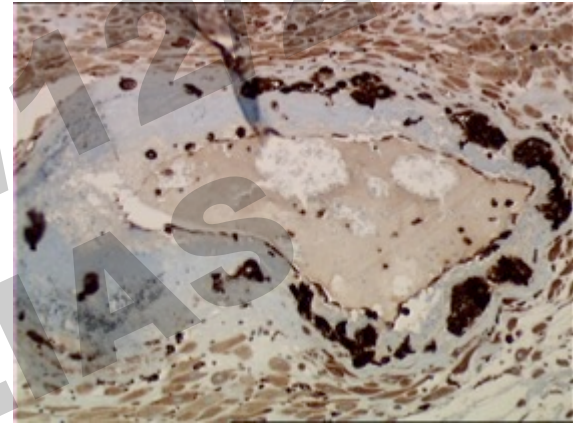
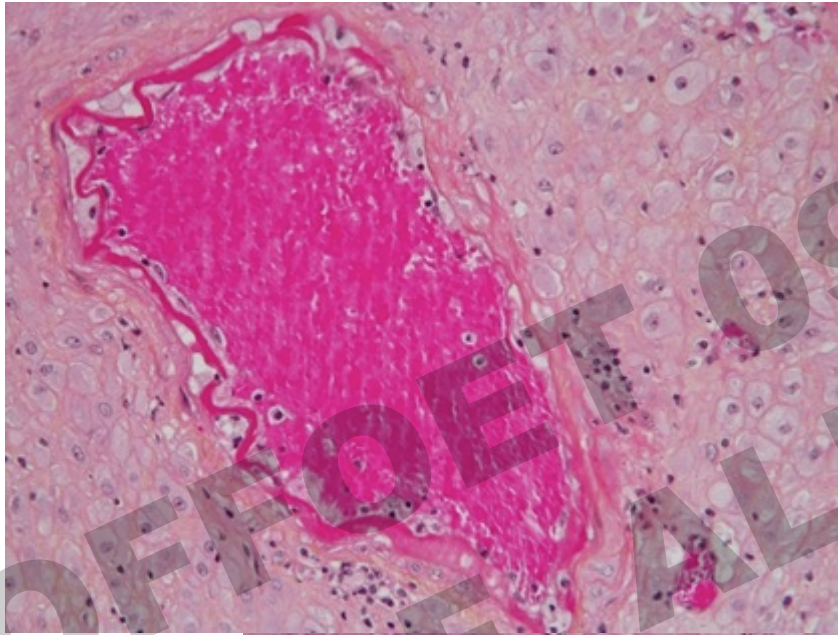
Artériopathie déciduale (consensus Amsterdam)

- Athérose
- Nécrose fibrinoïde +/- cellules spumeuses
- Hypertrophie murale
- Périvasculite chronique
- Absence de remodelage des artères spiralées
- Thrombose artérielle
- Persistance de trophoblaste intraluminal à T3

Artériopathie déciduale

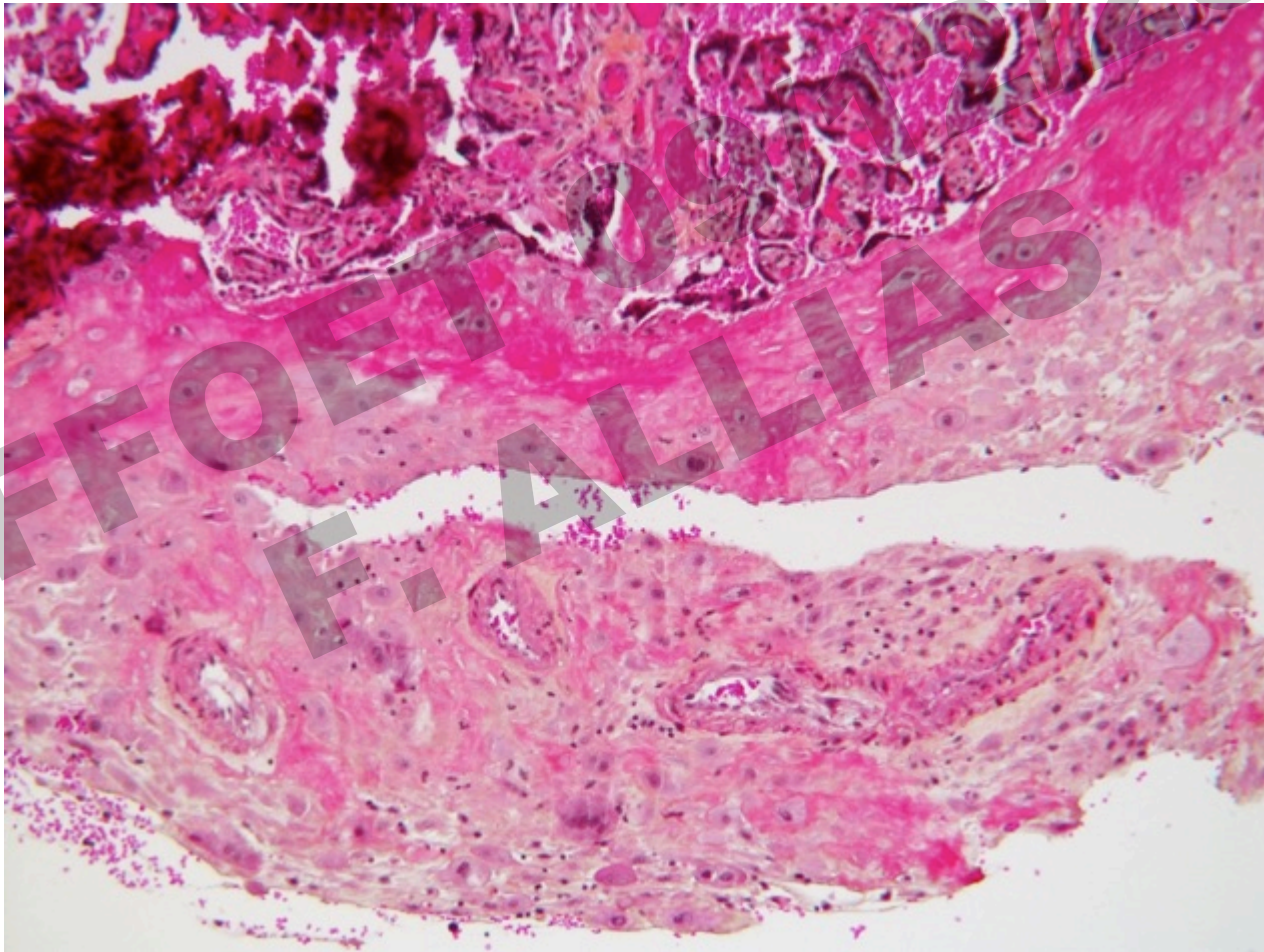
Athérose aiguë +/- histiocytes spumeux

Nécrose fibrinoïde - Thrombose



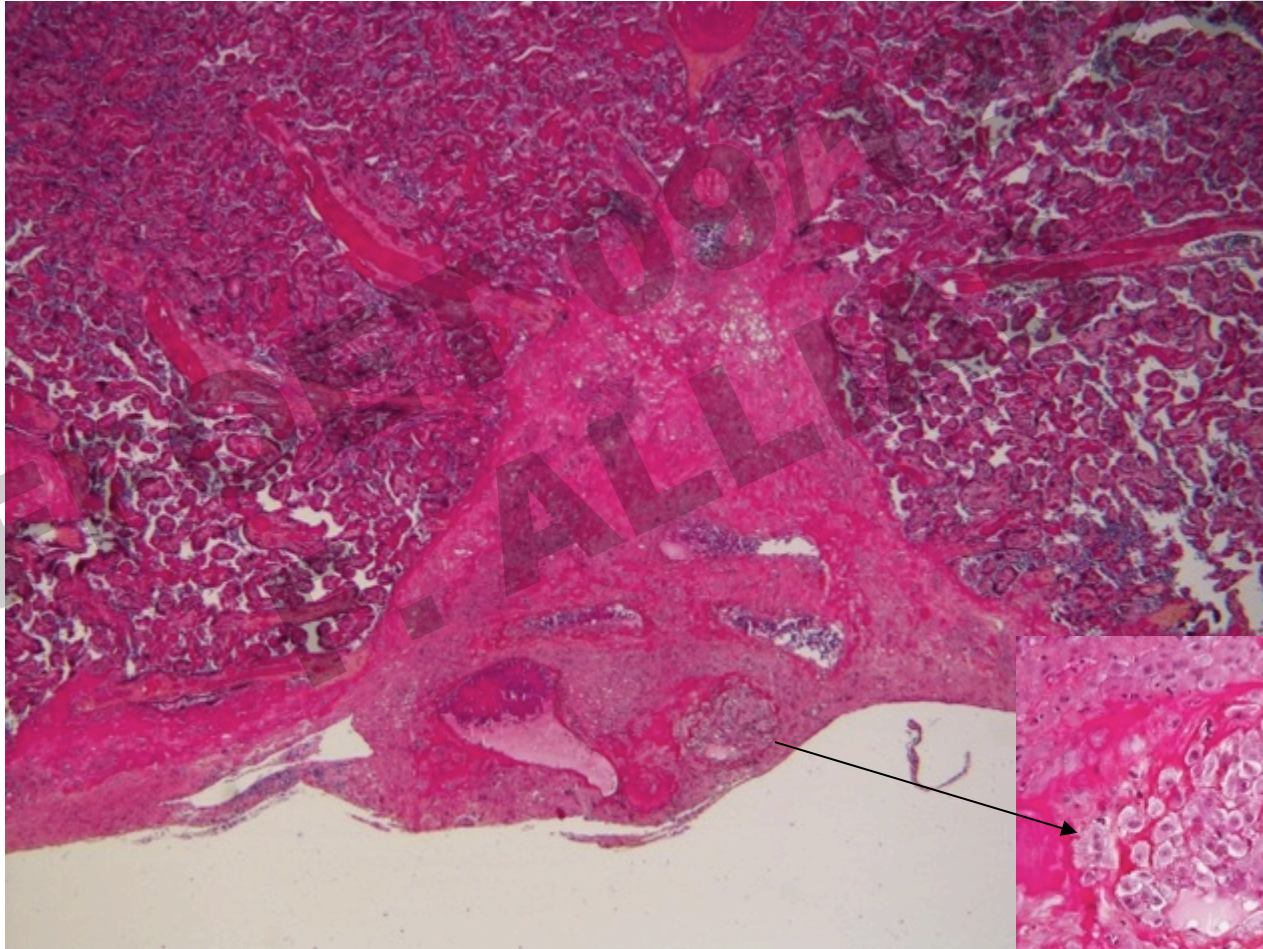
Artériopathie déciduale

Défaut de remodelage des artères spiralées
ou hypertrophie murale



Artériopathie déciduale

Persistance de trophoblaste intraluminal au 3^{ème} T

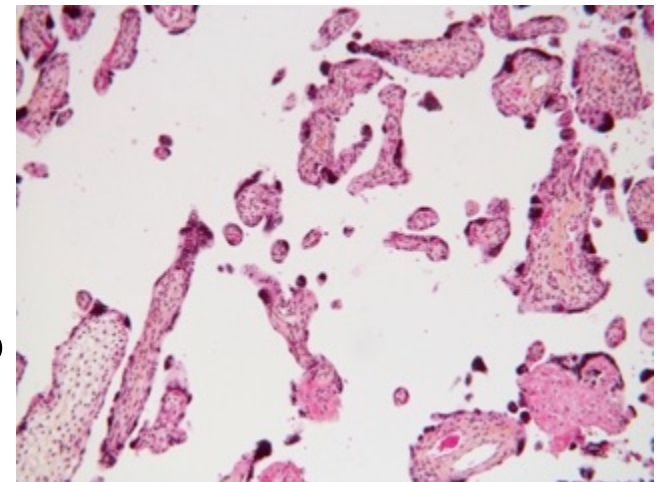


Avance de maturation villositaire

- Villosités trop matures pour l'âge
- ↗ des amas nucléaires
- ↘ de l'espace intervillositaire
- +/- dépôts fibrinoïdes intervillositaires
- Ne pas examiner les zones en périphérie des lésions
- Difficile à apprécier à terme

Hypoplasie des villosités terminales (consensus Amsterdam)

- Villosités trop petites pour l'âge
- Aspect allongé peu ramifié
- Paucité des villosités terminales (chambre intervilleuse vide)
- Ne pas examiner le 1/3 sup du placenta sous-chorial
- $\geq 30\%$ d'une tranche de section
 - Focal: sur 1 lame
 - Diffus: ≥ 2 lames
- Associé à RCIU précoce
- Doppler ombilical pathologique ?



Malperfusion vasculaire maternelle

- Discuté (non reconnu par le consensus d'Amsterdam):
 - kystes trophoblastiques dans les membranes,
 - nécrose laminaire de la caduque membranaire,
 - cell islands,
 - CD10 périvillositaire

Malperfusion vasculaire maternelle

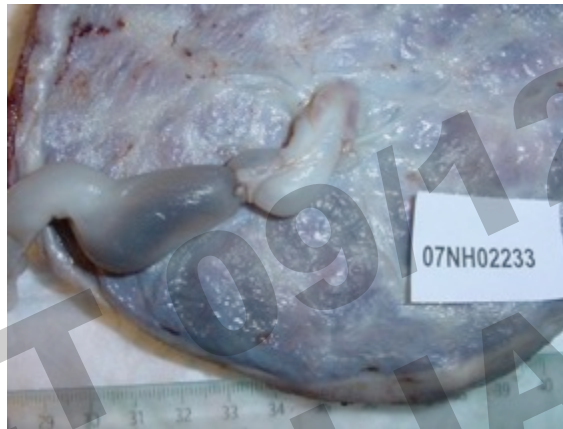
- Mécanisme du RCIU:
 - ∨ de la valeur fonctionnelle du placenta (petit placenta), ∨ des apports de nutriments, modifications épigénétiques (stress oxydatif de la prééclampsie)?
- Causes:
 - **Hypoxie préplacentaire**
 - anémie,
 - tabac,
 - maladies chroniques (Ins Resp Chron, Ins Rénale Chron, ...)
 - haute altitude,
 - insertion sur myome,
 - irradiation pelvienne
 - **Hypoxie utéroplacentaire**
 - HTA,
 - prééclampsie

3) Malperfusion vasculaire foetale

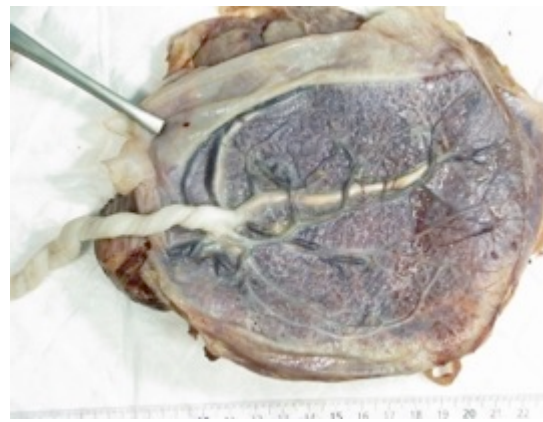
« Vasculopathie Thrombotique Foetale »

- Lésions de la circulation foetale
 - Thrombose
 - Caryorrhexie vasculo-stromale villositaire (endovasculite hémorragique)
 - Dépôt de fibrine intramural (coussin endothélial)
 - Villosités avasculaires
- Mécanisme du RCIU: ↘ des échanges, de la masse placentaire fonctionnelle, modif épigéniques ?
- Causes
 - Causes funiculaires
 - Causes infectieuses
 - Hypercoagulabilité

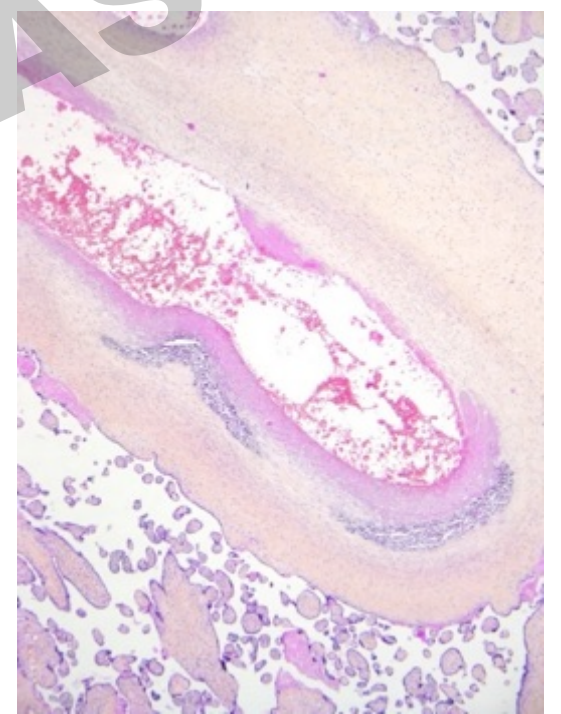
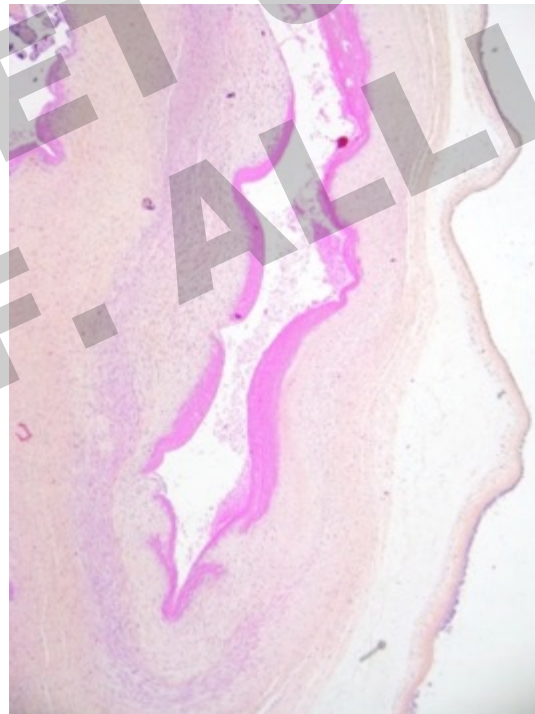
Y penser devant anomalie funiculaire



Thromboses



Thromboses murales ou occlusives vaisseaux chorioniques, +/- tronculaires.



Villosités avasculaires

- Consensus Amsterdam:

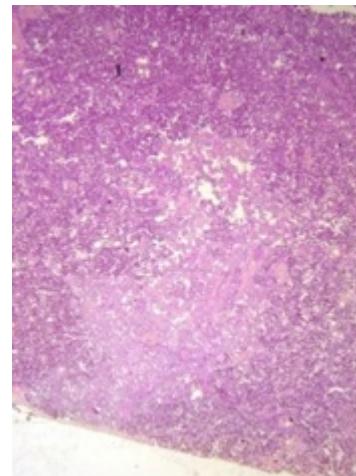
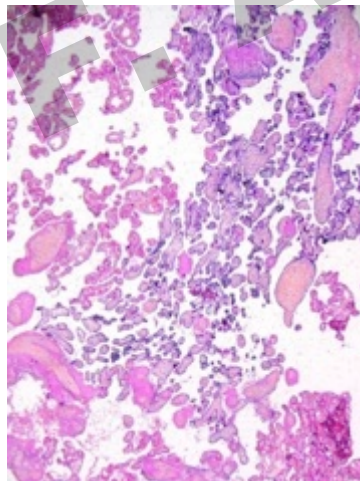
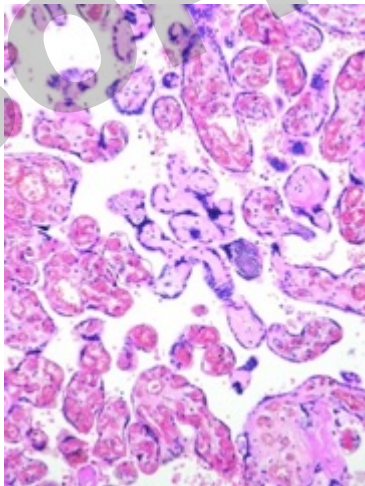
- ≥ 3 small foci: 2 à 4 villosités
- 1 intermediate focus: 5 à 10 villosités
- 1 large focus: $>$ à 10 villosités

Haut grade:

$>$ 15 VA contigües

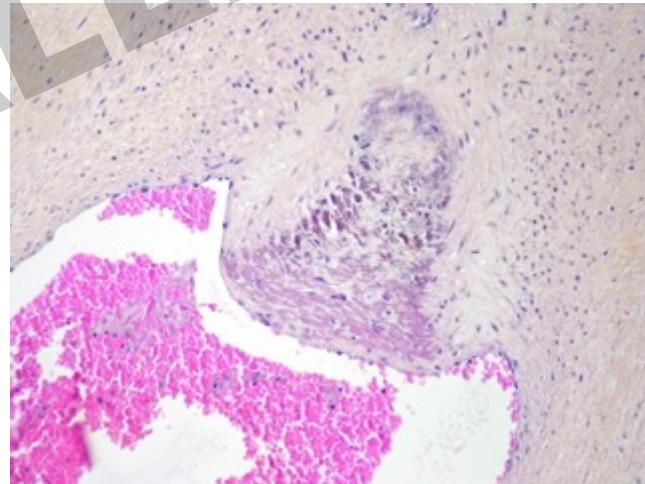
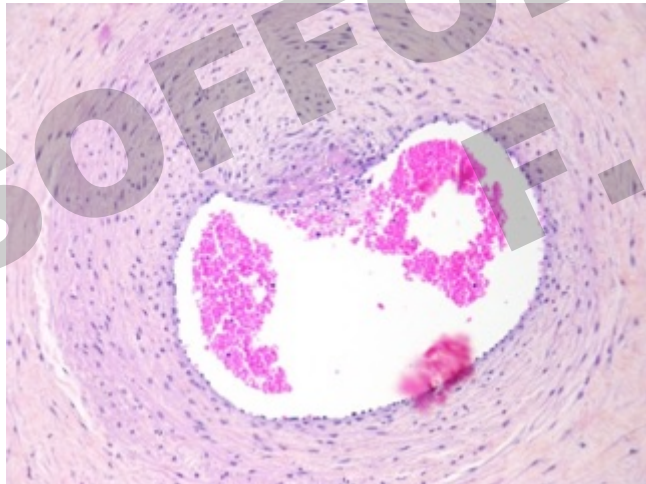
$>$ 45 VA non contigües

\geq thrombose vx cordon/chorion/TV



Dépôts fibrinoïdes intramuraux (ex « coussin endothélial »)

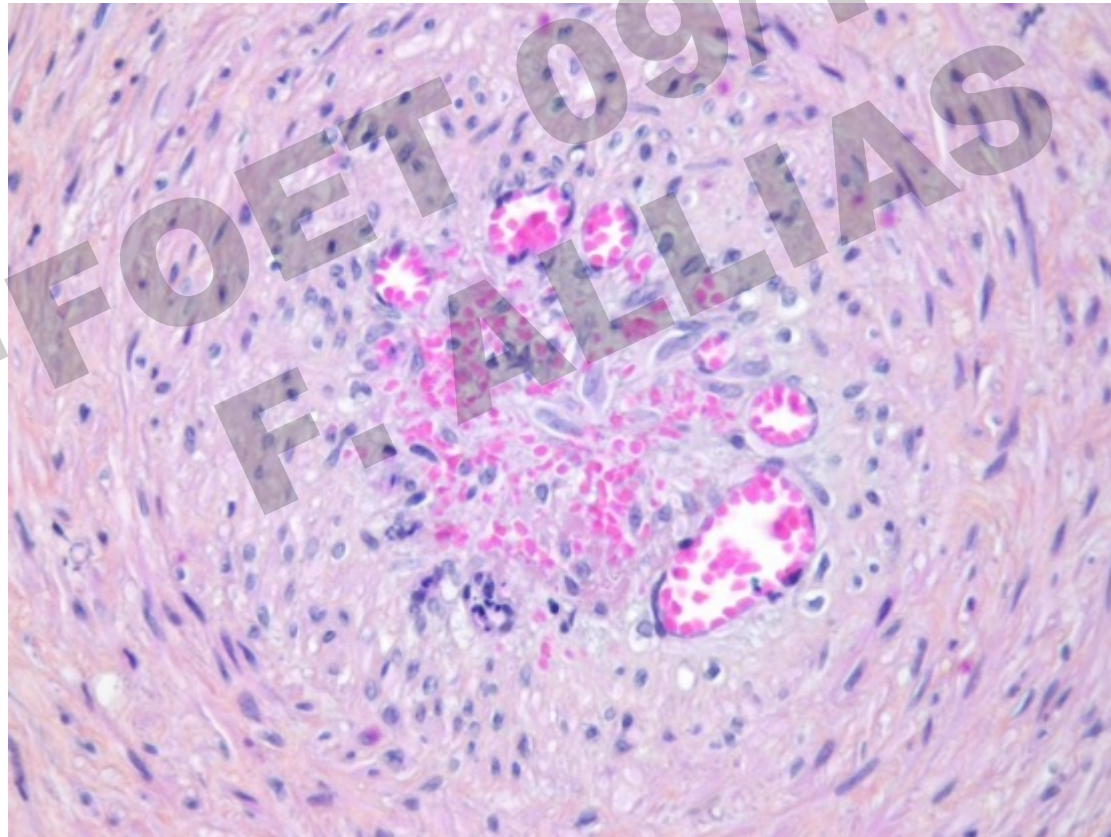
Accumulation de fibrine dans l'intima +/- PN
et prolifération fibroblastique -> surélévation = *cushion*
Calcifications si ancien



Caryrrhexie vaculo-stromale villositaire

Ex « Endovasculite hémorragique »

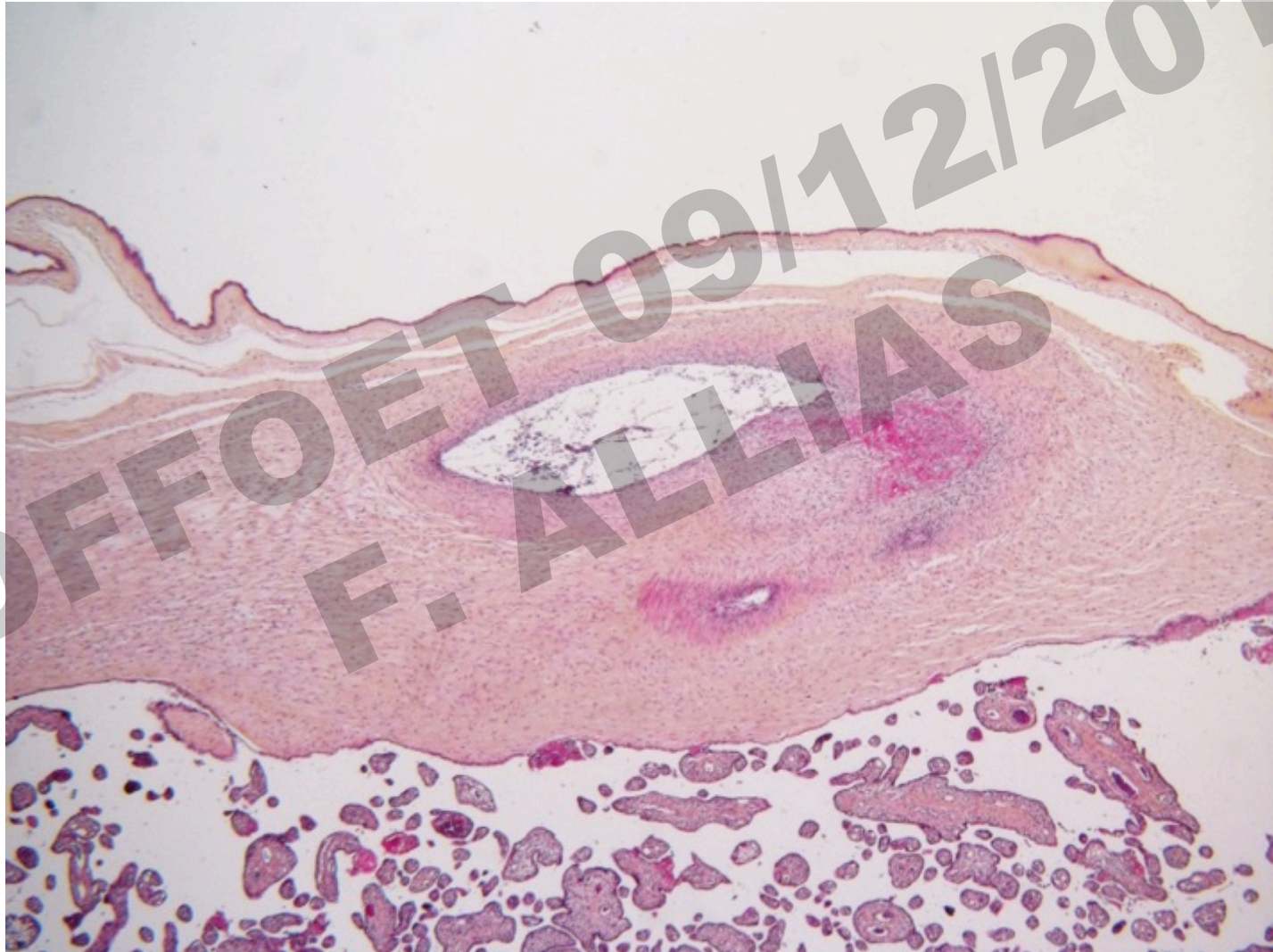
Oblitération de la lumière vasculaire, extravasation d'hématies, caryorrhexie, +/- septation



4) Pathologies infectieuses

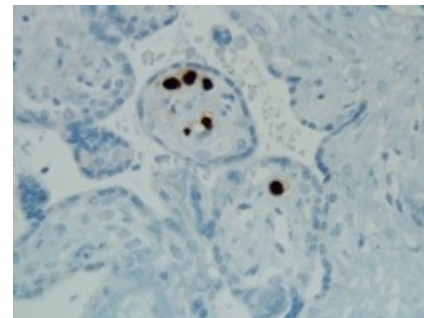
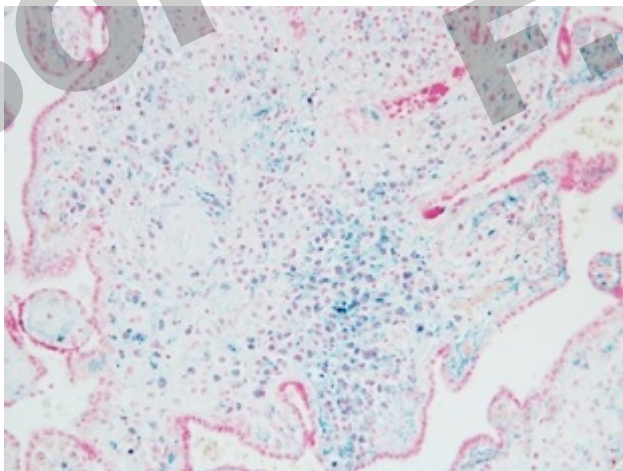
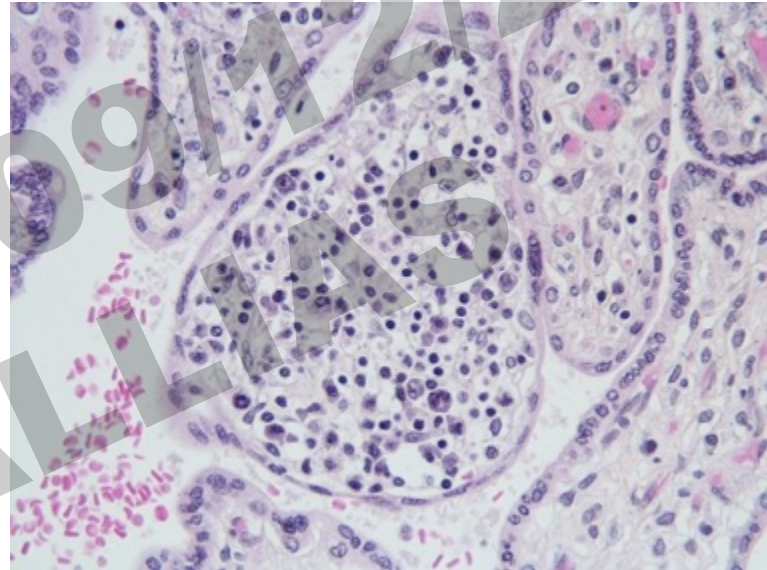
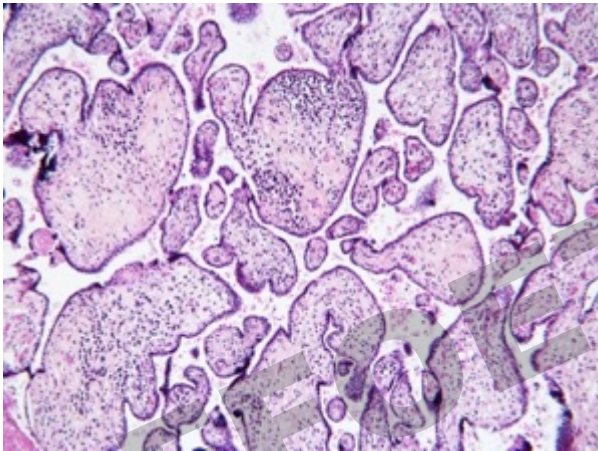
- Lésions: CA, FA, villite, dépôts fibrinoïdes intervilleux en excès
- Causes: Viral (sauf parvo), bactérien, parasitaire
- Mécanismes du RCIU:
 - Infiltrat inflammatoire (villite, CA ?)
 - Lésions de VTF/MVF (CMV, vasculite chorionique)
 - Modifications épigénétiques ?

Vasculite chorionique + VTF/MVF

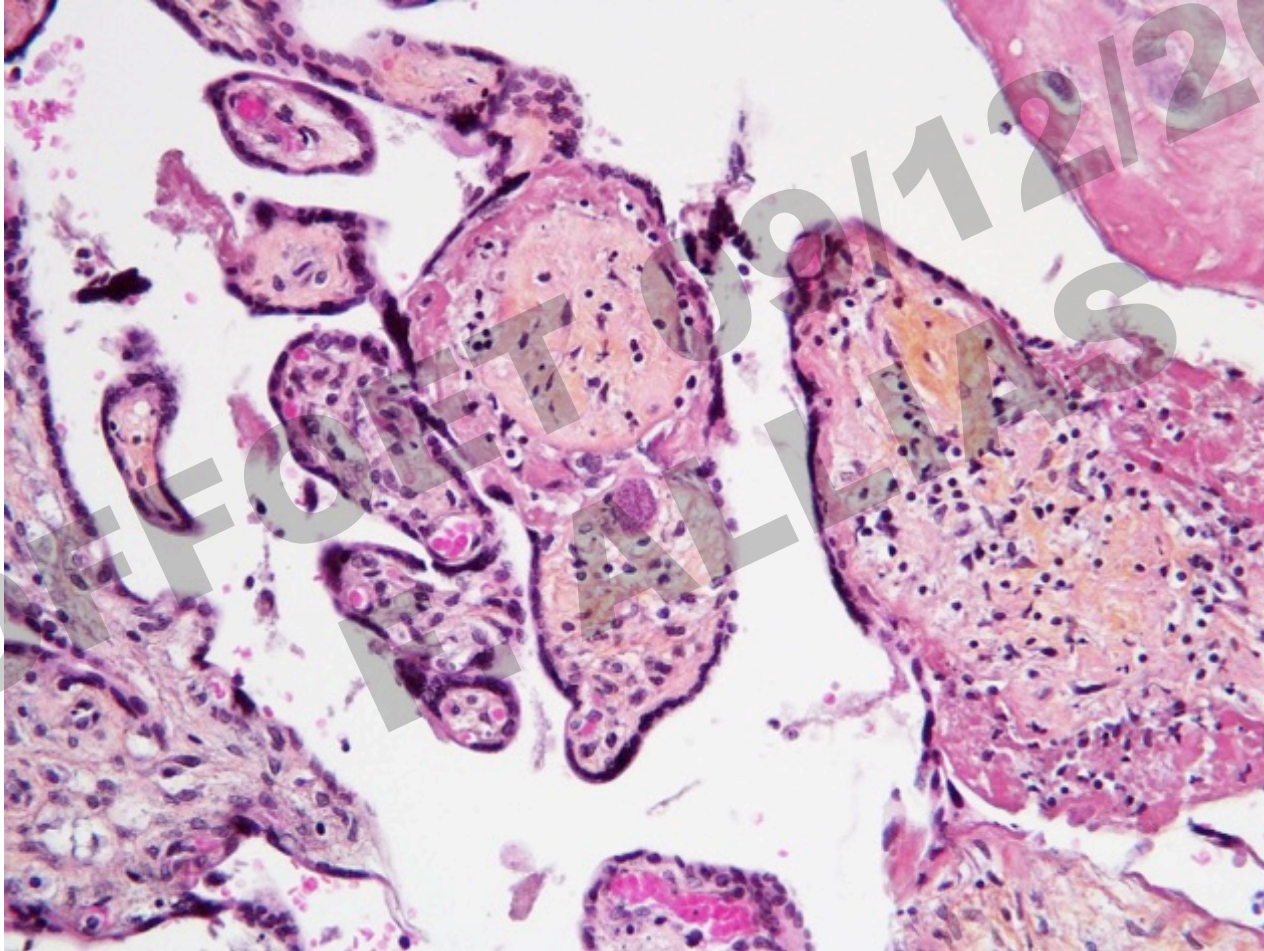


Villite chronique CMV

- Plasmocytes, fer, villosités avasculaires

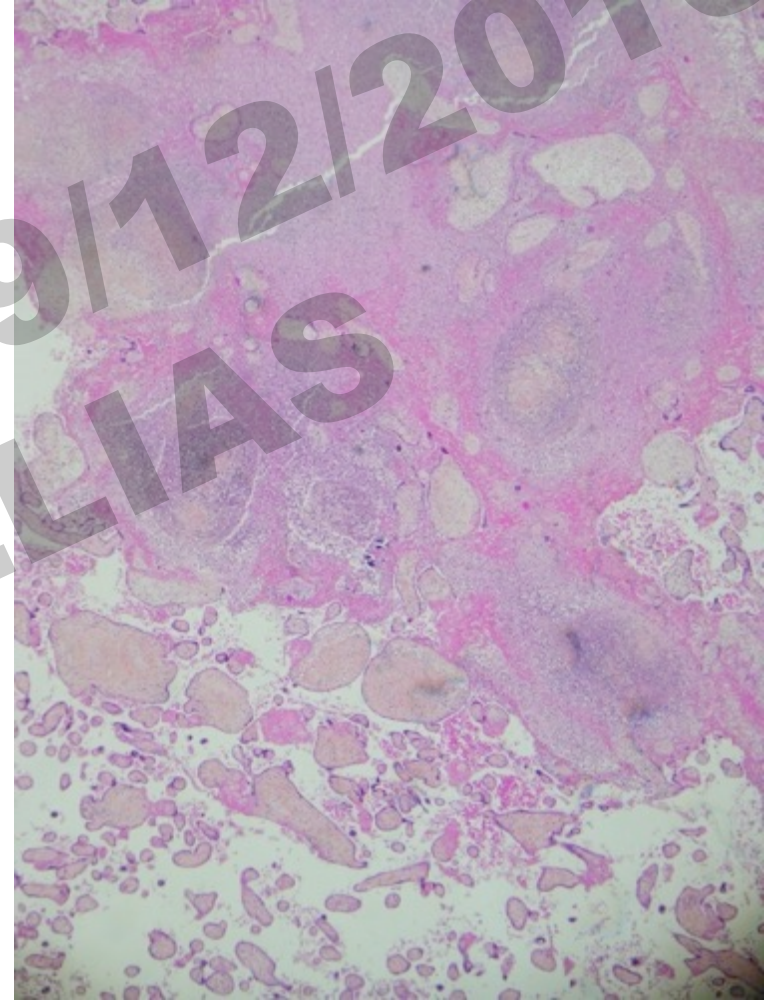
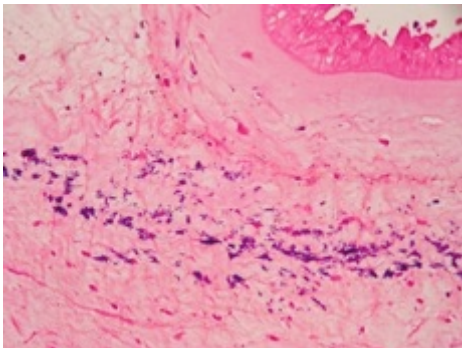


Villite chronique toxoplasmose



Listériose

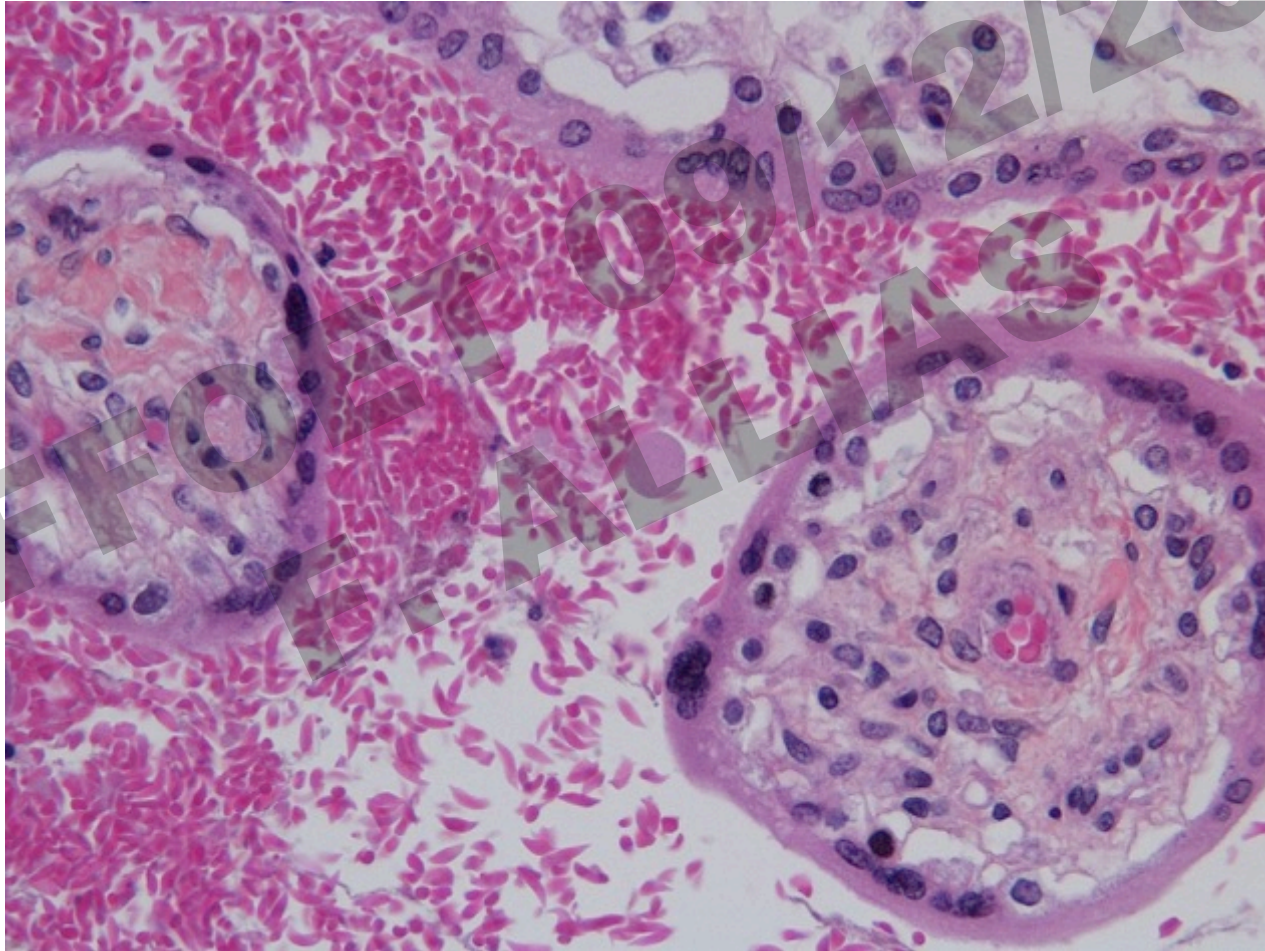
- CA + VA + microabcès englobant des villosités nécrotico-inflammatoires



5) Hémoglobinopathie

- Lésions: hématies falciformes, microthrombi chambre intervilleuses, signes de malperfusion vasculaire maternelle, hématies nucléées
- Mécanisme du RCIU: hypoxie foetale, prééclampsie
- Causes:
 - Mutation hémoglobine S (forme homozygote maternelle > forme hétérozygote)(forme foetale : révélation post-natale)

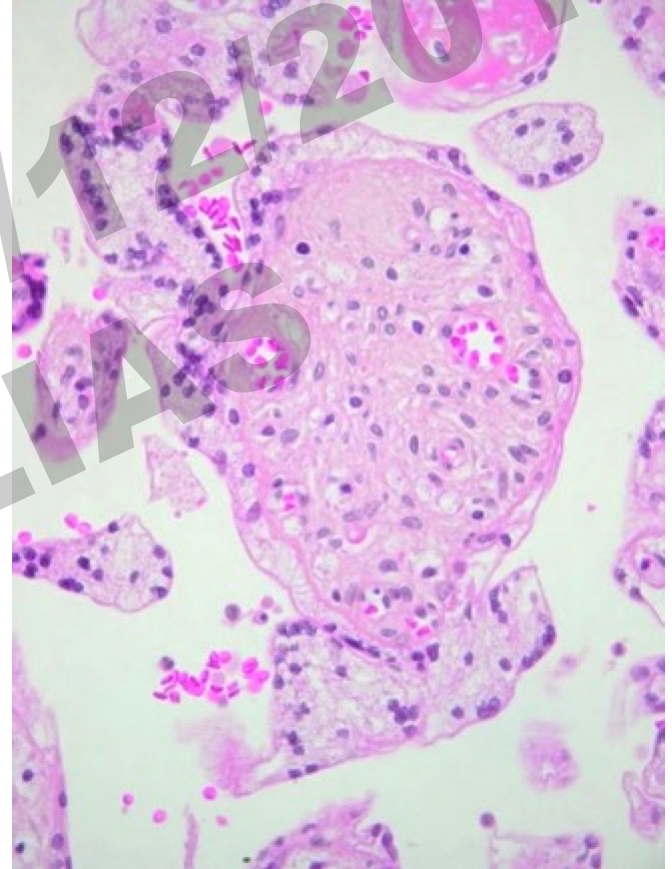
Drépanocytose



6) Maladie métabolique/ de surcharge

- Lésions:
 - Cellules de surcharge au niveau du stroma et du cytotrophoblaste
 - Hydrops
- Mécanisme du RCIU (si pas d'hydrops):
 - Altération du trophoblaste
 - Métabolisme foetal perturbé (hépatique)

Maladie de surcharge



Surcharge en acide sialique

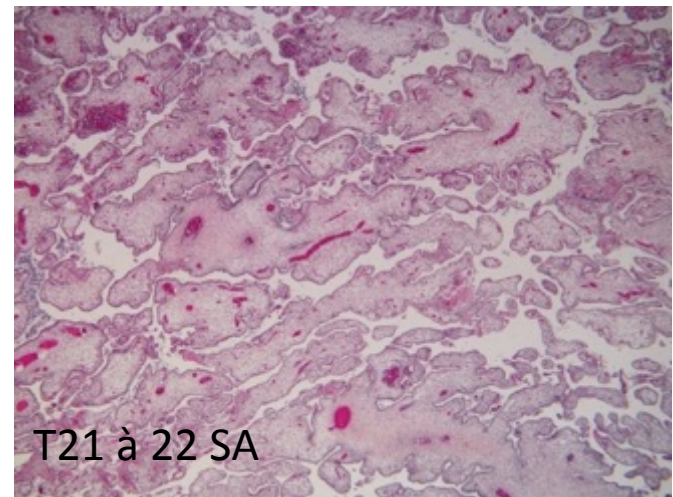
7) Aneuploïdies

- Lésions

- Trisomies 1^{er} trimestre: **villosités dysmorphiques**, retard de maturation villositaire, villosités anfractueuses, kystes trophoblastiques, œdème
- Triploïdie digynique: foetus et **placenta très hypotrophe**, avance de maturation, hypoplasie des villosités terminales
- Triploïdie diandrique: **placenta molaire**, en général pas de RCIU
- T21: **retard de maturation villositaire**
- Pas grand chose: mosaïque confinée au placenta: trisomie 16 +++

Aneuploïdies

- Mécanisme du RCIU:
 - Placenta trisomique moins fonctionnel
 - Dérégulation méthylation (Hervé B et al. 2016)
 - Risque plus élevé de DUP pour le fœtus lors de la correction de la trisomie



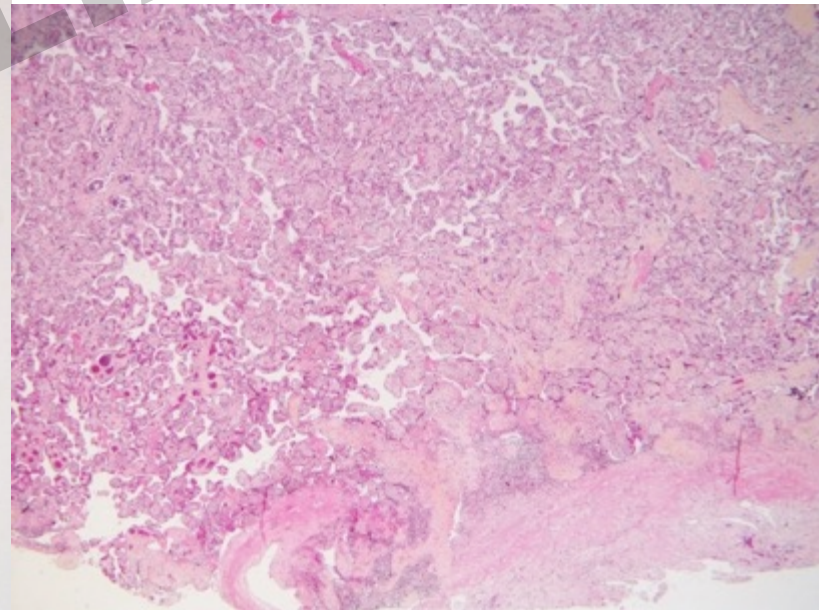
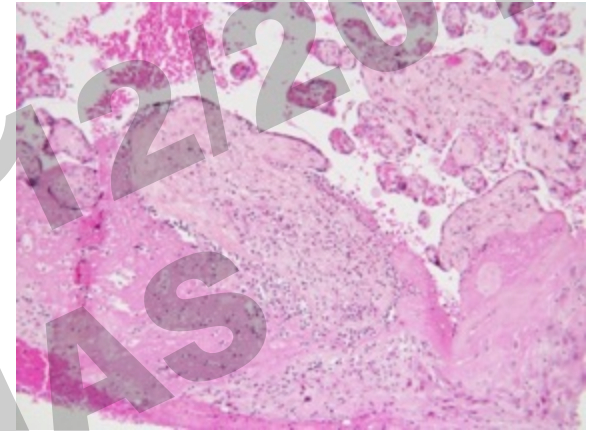
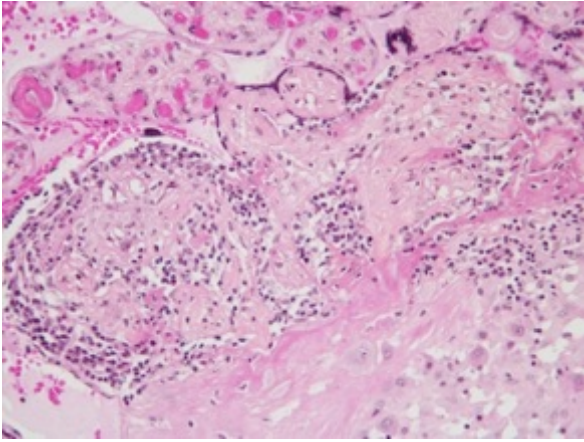
8) Conflit immunologique mère-fœtus

- Réaction de type GVH / alloimmunisation
- Y penser devant toutes les lésions inflammatoires chroniques du placenta
 - **Villite chronique** CVUE
 - **Intervillite chronique**
 - **Chorioamniotie chronique**
 - **Déciduite chronique**
 - NIDF ?
- Causes: allo-anticorps anti-Plq, anti-HLA, autres ...
- Mécanismes du RCIU: diminution des échanges, modifications épigénétiques ?

Villite chronique d'étiologie indéterminée

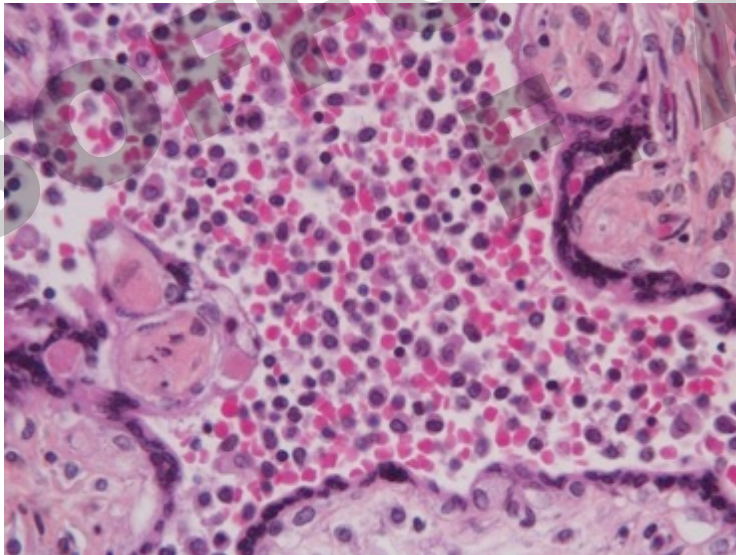
- Villite chronique (consensus Amsterdam)
 - Bas grade: < 10 villosités
 - Focal: 1 bloc
 - Multifocal: ≥ 2 blocs
 - Haut grade: > 10 villosités par focus
 - Patchy: < 5% des villosités distales
 - Diffus > 5% des villosités distales

Villite chronique basale: villosités inflammatoires localisées à l'interface villosités-caduque



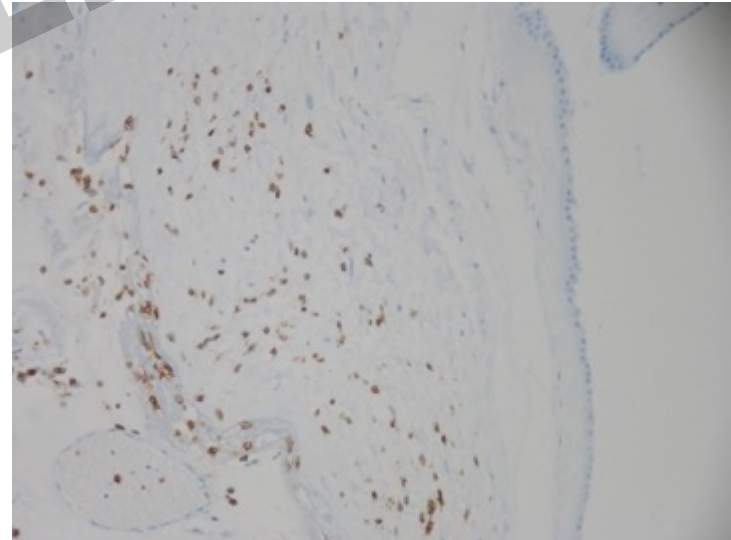
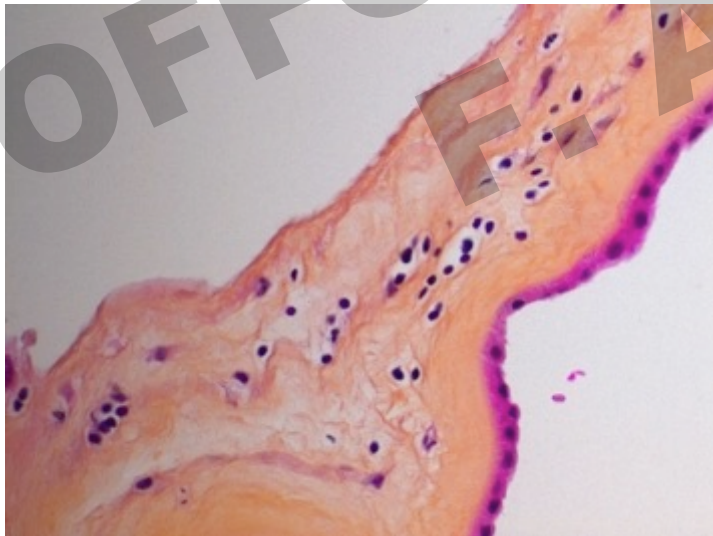
Intervillite chronique

- (Rota et al.)
 - Grade 1: < 10% de l'espace intervilloux
 - Grade 2: 10 à 50%
 - Grade 3: > à 50%



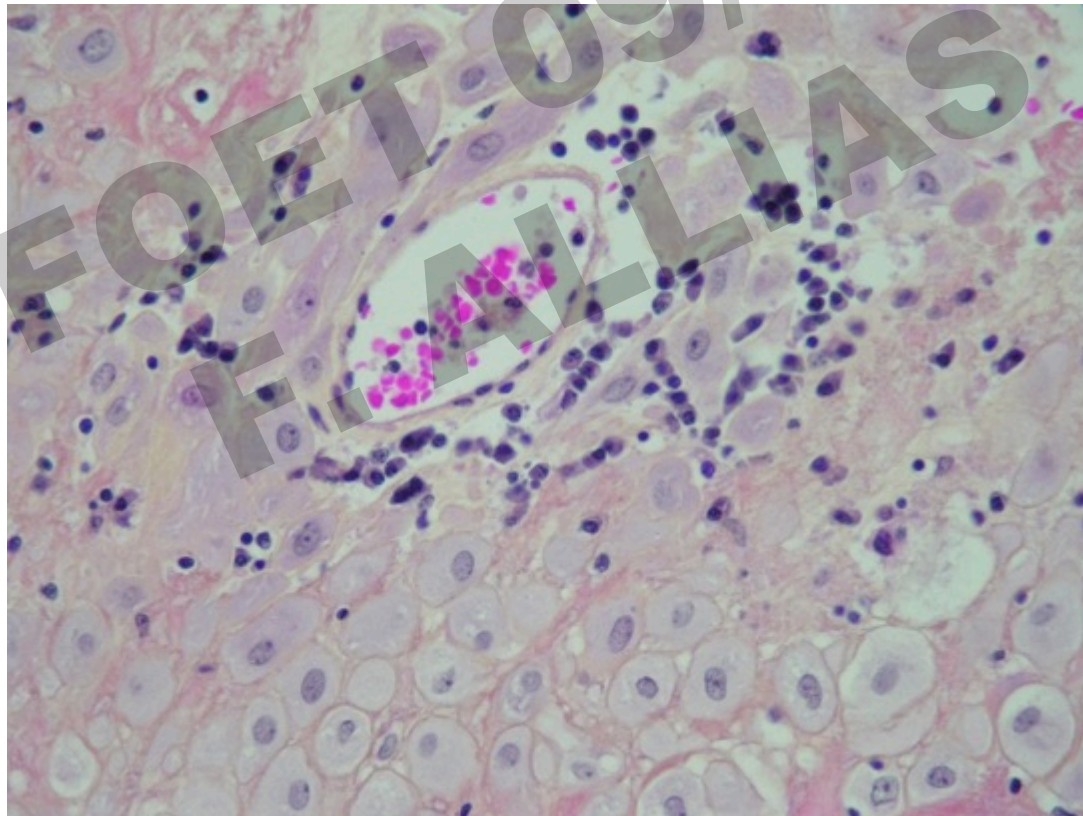
Chorioamniotite chronique

- (Katzmann et al.)
 - Grade 1: ≥ 2 foci ou patchy inflammation
 - Grade 2: inflammation diffuse
 - Stade $\frac{1}{2}$: idem Chorioamniotite aiguë



Déciduite chronique

- présence de plasmocytes dans la caduque sur la plaque basale ou sur les membranes

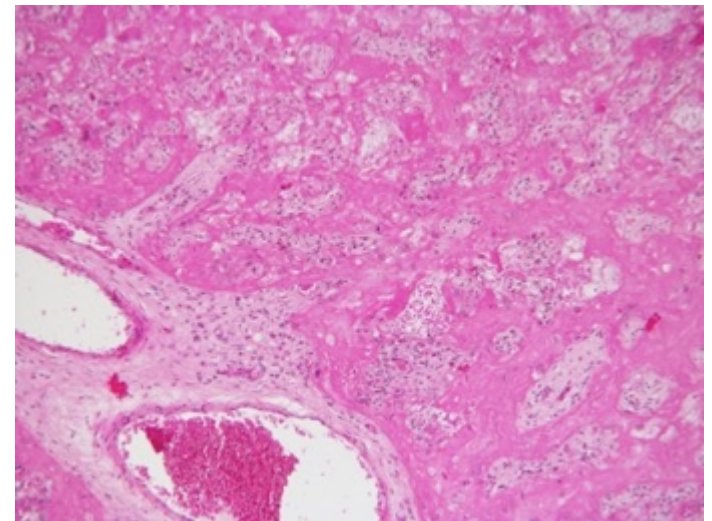
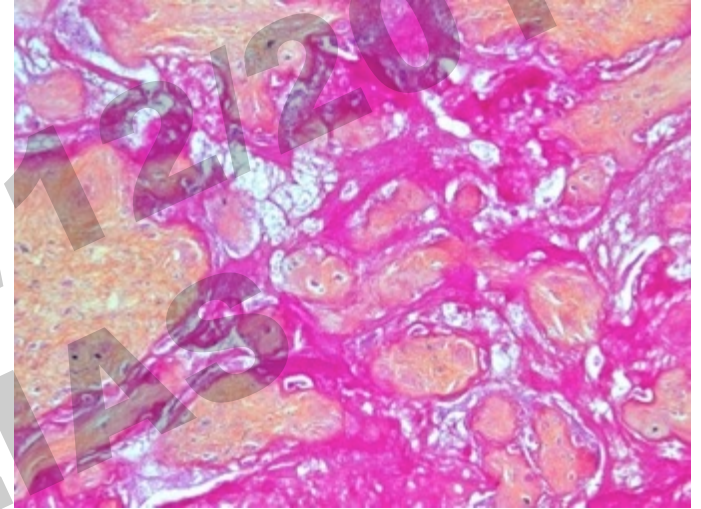


9) Contexte dysimmunitaire maternel

- Lésions:
 - Placenta hypotrophe
 - VUE
 - Excès de dépôts fibrinoïdes périvillositaires/ maternal floor infarct
- Mécanismes du RCIU
 - ↘ de la valeur fonctionnelle du placenta (petit placenta), ↘ des apports de nutriments et des échanges, modifications épigénétiques ?
 - Se rapproche d'un conflit immunologique (auto-anticorps traversent la barrière placentaire ?)
- Causes
 - Lupus, autres maladies auto-immunes

NIDF/ dépôts fibrinoïdes massifs périvilleux

- Stase circulation maternelle ?
- Pathologie infectieuse ?
- Pathologie auto-immune ?
- Pathologie du trophoblaste et de la matrice extracellulaire ?



10) GGMCBA

Syndrome transfuseur-transfusé

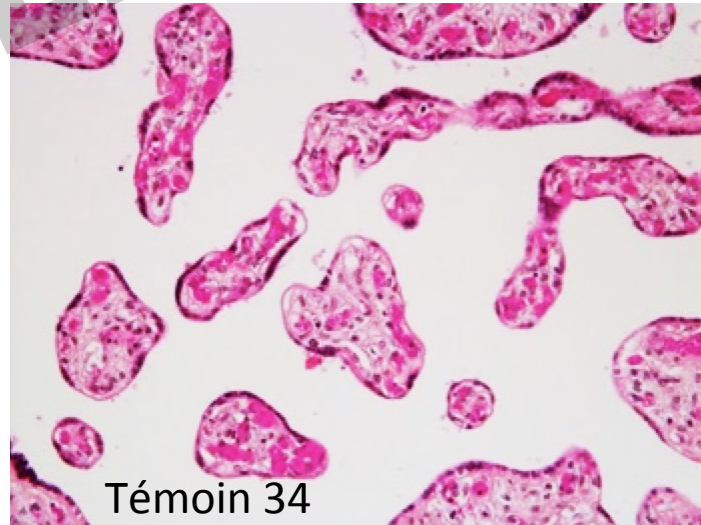
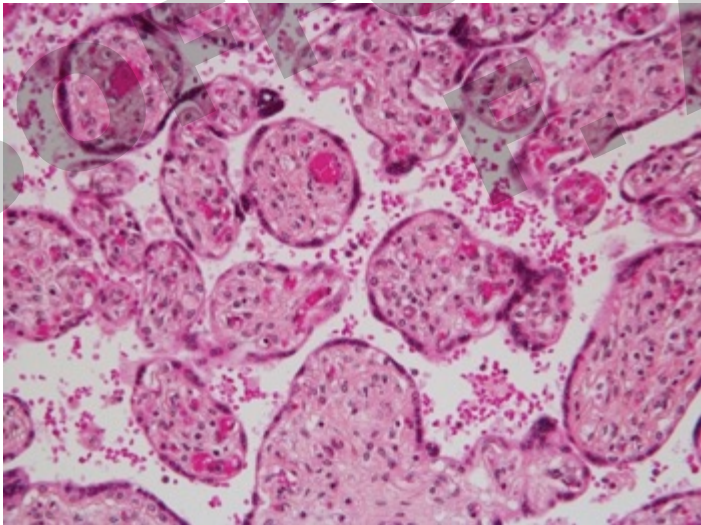


11) Diabète maternel déséquilibré

- Lésions:
 - Placentomégalie
 - Retard de maturation villositaire, +/- œdème, NIDF, hématies nucléées
 - Chorangiome
 - **Diabète bien équilibré, pas grand-chose**
 - **Diabète compliqué (néphropathie): lésions de malperfusion vasculaire maternelle**
- Mécanisme de la macrosomie:
 - Hyperglycémie maternelle $\Rightarrow \nearrow$ hyperglycémie fœtale, $\Rightarrow \nearrow$ hyperinsulinisme
 - Rôle du système Insuline/IGF sur l'angiogenèse

Diabète

- **Retard de maturation villositaire** (taille, cytotrophoblaste continu, peu de syncytio, capillaires centraux avec ∇ des mb vasculo-syncytiales)
 - Focal: 30% d'une tranche totale
 - Diffus: présent sur plusieurs tranches

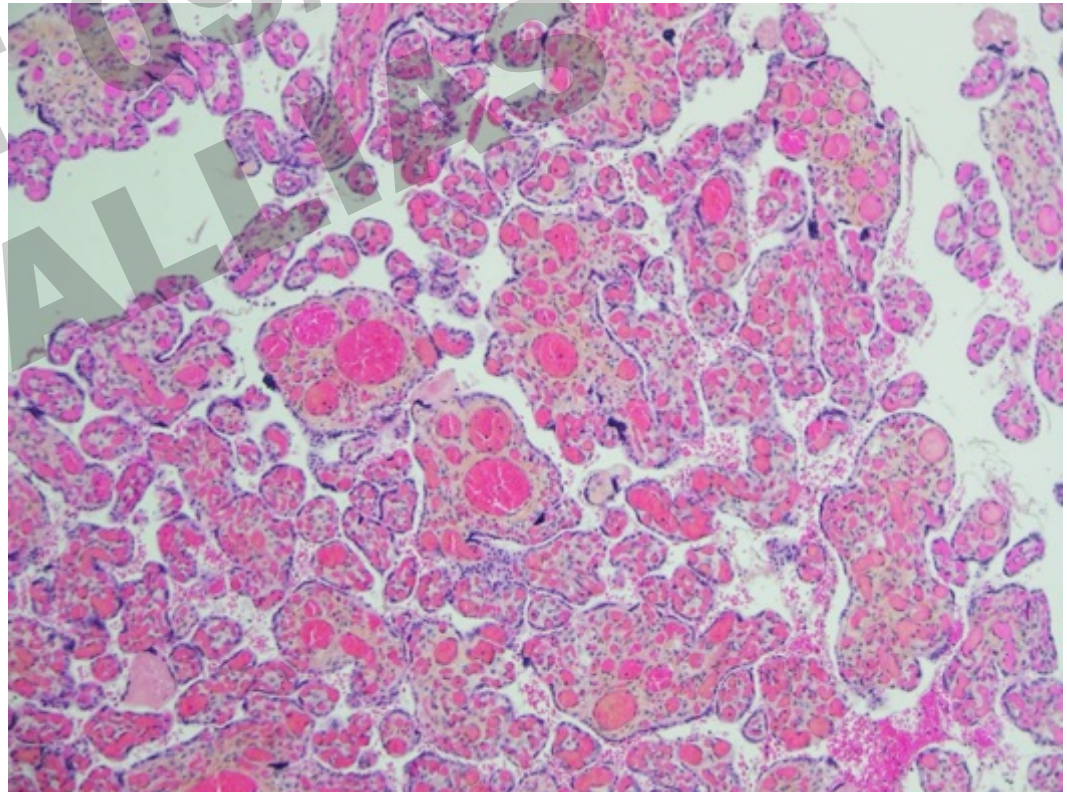


Témoin 34

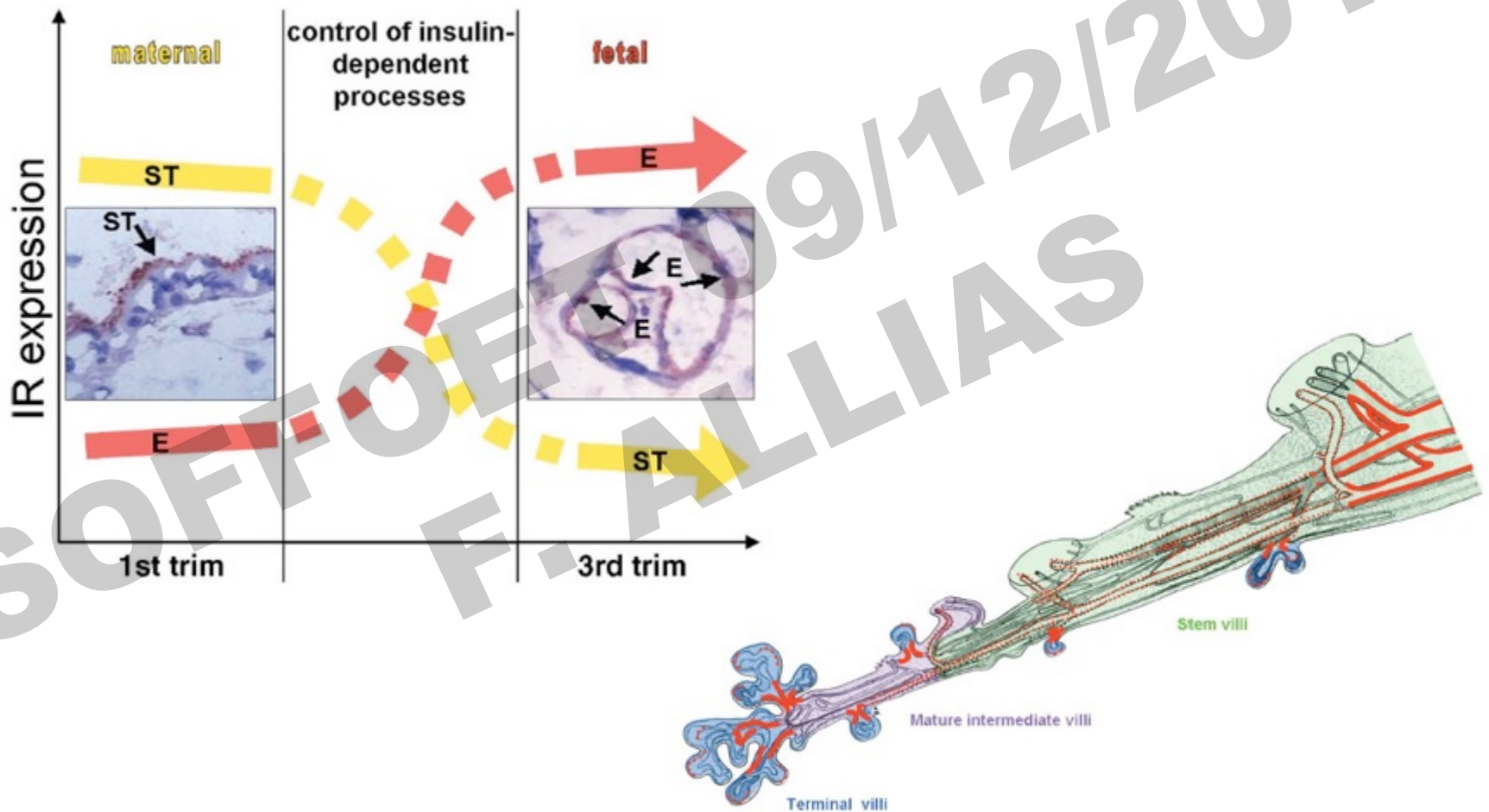
SA

Chorangiome

- Althuser 1994
- ≥ 10 capillaires / villosités terminales, objectif x 10
- Sur ≥ 10 villosités
- (10 champs) ou plusieurs champs en fonction du nombre de prélèvements
- (Taille de la villosité \nearrow)



Rôle du système Insuline/IGF sur l'angiogenèse placentaire



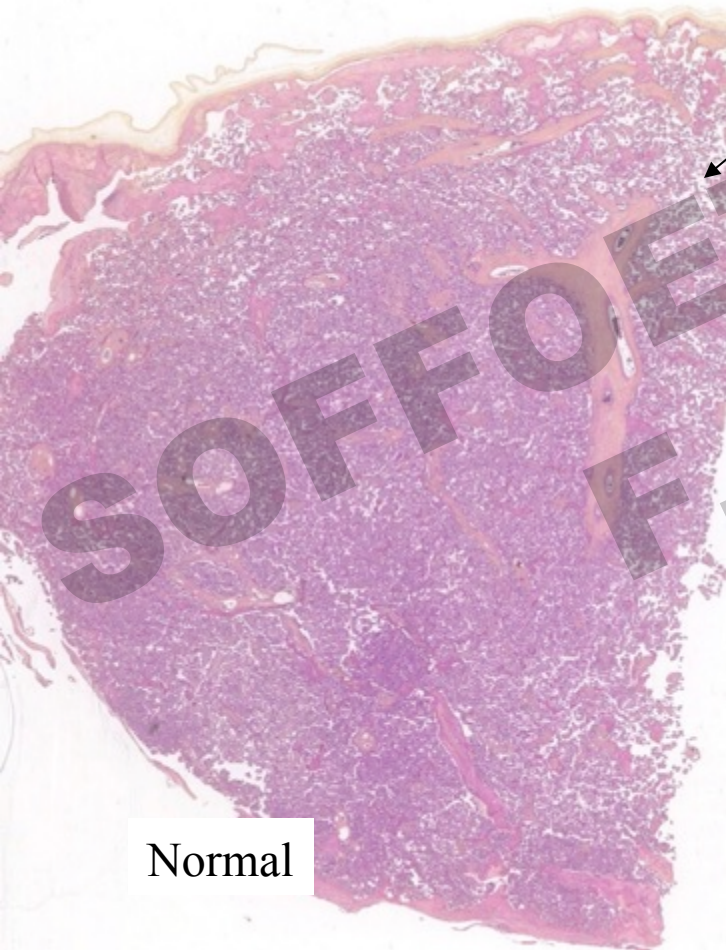
D'après Hiden et al. 2009

12) Dysplasie mésoenchymateuse du placenta

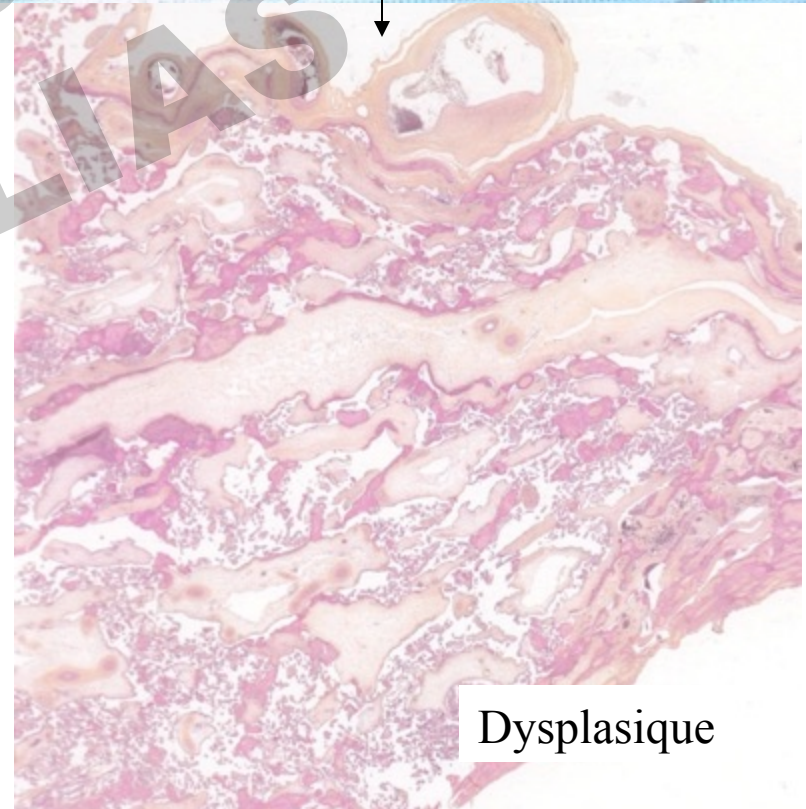
(1/3 macrosome si BWS, 1/3 RCIU, 1/3 eutrophe)

- Lésions:
 - Placentomégalie
 - Vx chorioniques tortueux, +/- thrombosés
 - Kystes, vésicules
 - Histo:
 - pseudokystes dans troncs villositaires, œdème, cellules du stroma dystrophiques
 - chorangiome, chorangiomatose
 - Perte d'expression de p57 dans le stroma des troncs villositaires
- Mécanisme de la macrosomie: anomalies de la région 11p15, du RCIU: placenta moins fonctionnel
- Causes: Sd de Beckwith Wiedemann, chromosomiques, inconnu

Dysplasie mésoenchymateuse

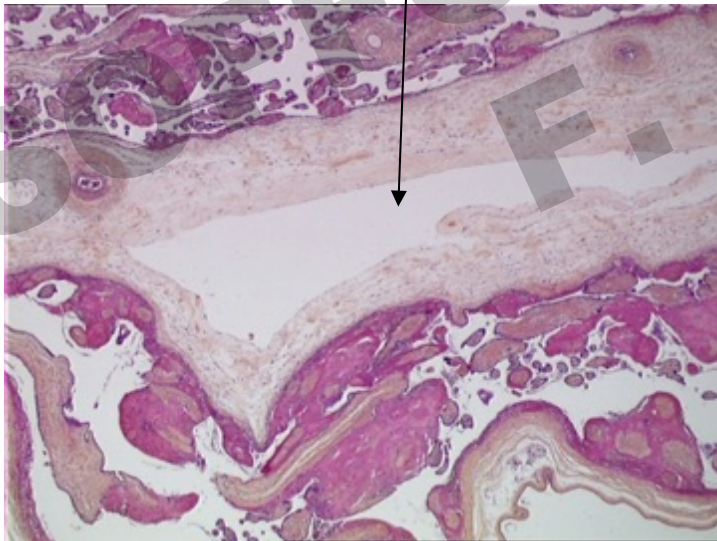
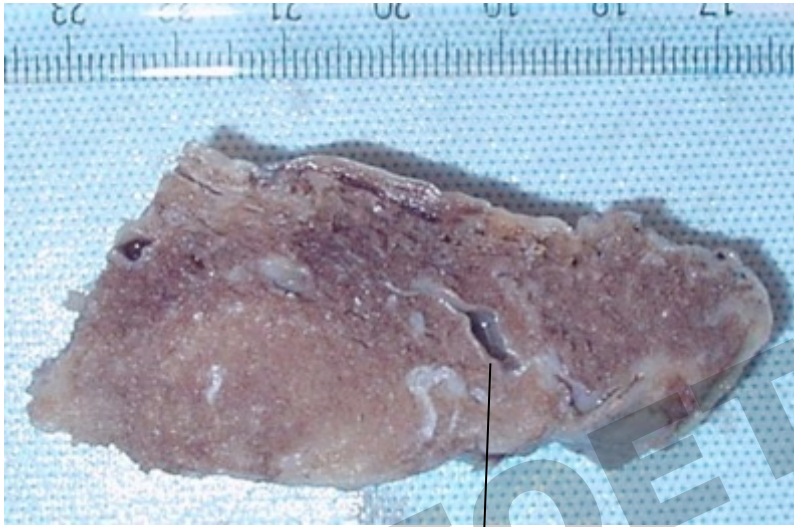


Normal



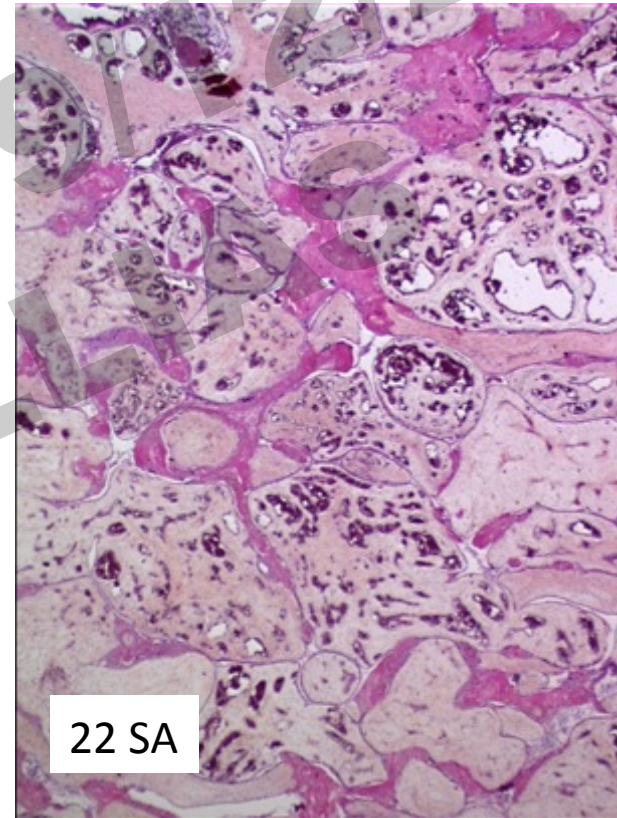
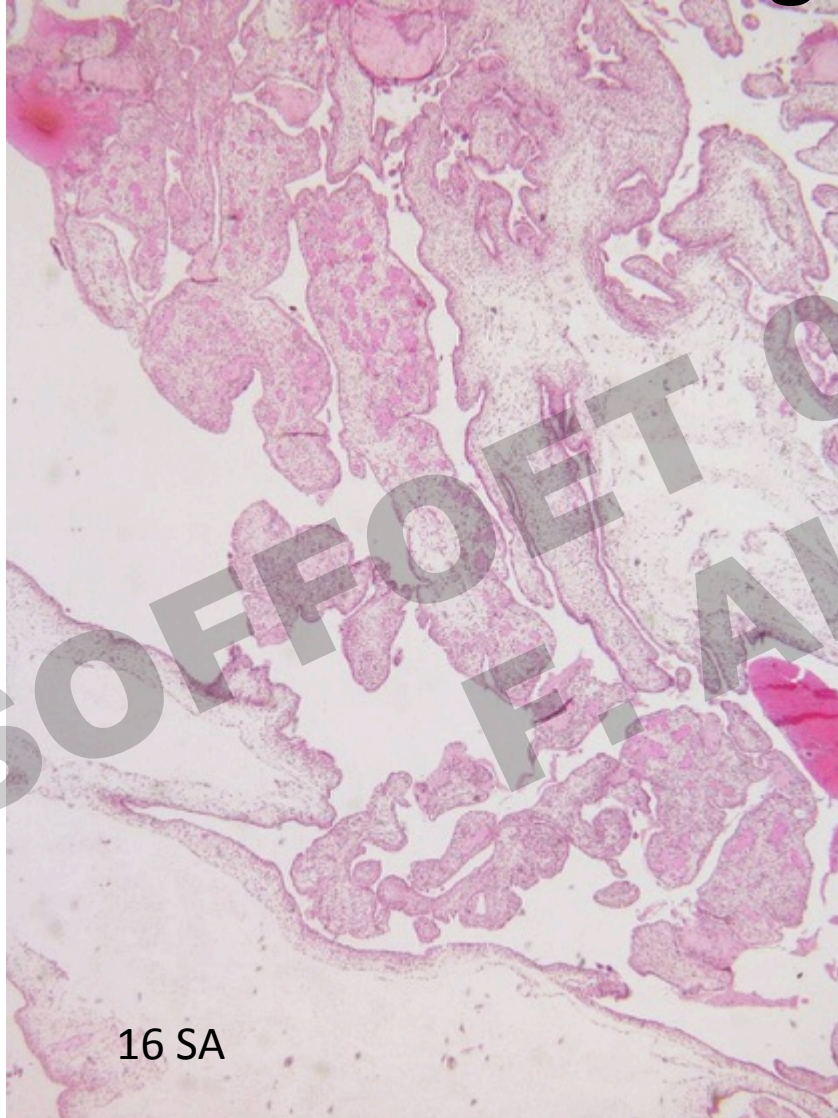
Dysplasique

Dysplasie mésenchymateuse



Dysplasie mésoenchymateuse

Zones angiomateuses



- Autres macrosomies ???

- Perlman

- Simpson Golabi Behmel

- Sotos

- Weaver

- Pallister Killian

- Autres ...

CONCLUSION

Placenta et croissance foetale

- Le **trophoblaste** joue un rôle primordial.
- Placenta = organe de l'interface materno-foetale, donc des conflits immunologiques.
- **Grande plasticité** en ce qui concerne son état de **méthylation**, donc son expression génique.