



Intérêt de l'analyse du Placenta pour le Pédiatre

 **SoFFœt**
Société Française de Foetopathologie

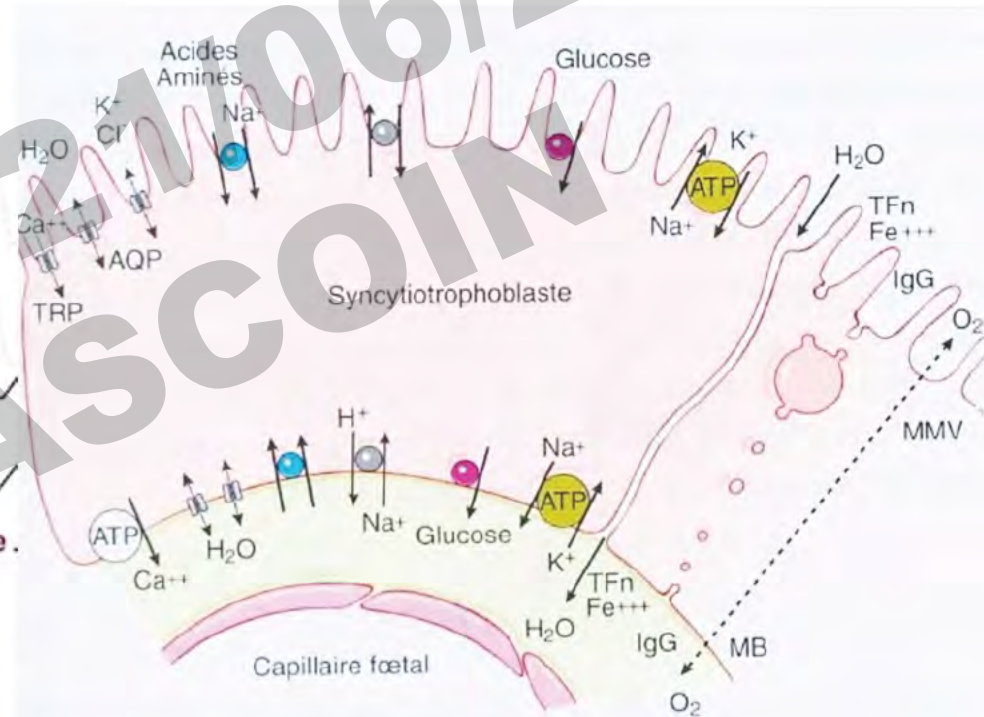
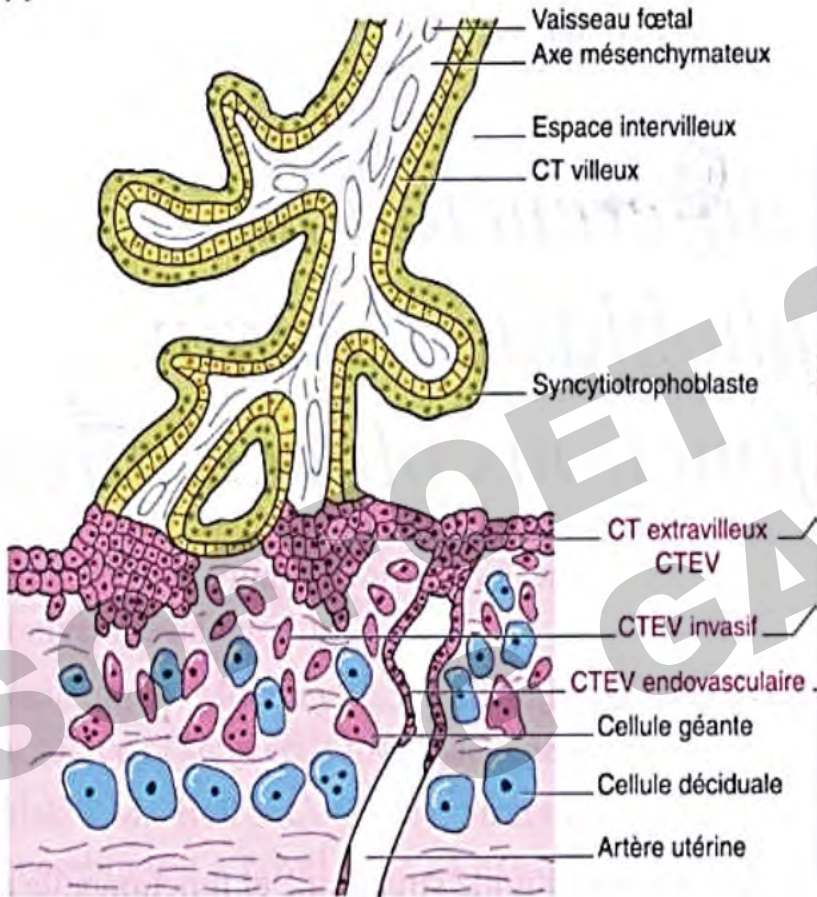
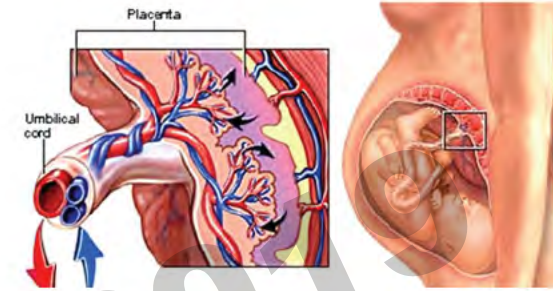
Paris, vendredi 21 juin 2019

Pr Géraldine GASCOIN

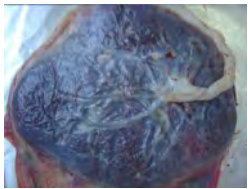
Réanimation et Médecine Néonatales, CHU Angers
Mitovasc, UFR Santé Angers (UI 1083 - CNRS 6214)



Role critique du placenta



Régulateur actif de l'homéostasie fœtale, de l'équilibre métabolique et endocrinien, modulant le transfert en oxygène et nutriments : boîte noire de la grossesse?



« Don't throw it away »



- **Lien entre lésions placentaires et lésions neurologiques à venir non clair mais son analyse est essentielle :**
 - AVC NN,
 - Encéphalopathie anoxo-ischémique,
 - Convulsions néonatales
 - RCIU
- **NN morts-nés:** 23% chorioA histo, 10% réponse inflammatoire fœtale (*Gordon, 2011*)
EAI avec hypothermie contrôlée: 87% ano face fœtale, 35% chorioA (*Wintermark, 2010*)
43% lésions inflammatoires placentas de **NN sains** (*Chang, 2012*)
- **Profils de réactions du placenta à des situations de stress environnemental** pour assurer le bon développement du fœtus jusqu'à un stade extrême où la protection de la maman prime aboutissant à une naissance prématurée ou un arrêt de la grossesse
- **Placenta endocrine qui formate le développement cérébral:** protection des hormones maternelles et production d'hormones intervenant dans maturation cérébrale (VIP, sérotonine, leptine, ghreline...): rôle neurotrophique et neuroprotecteur

Indications pour examen anatomopathologique du placenta

(College of american pathology, 1997)

Conserver au moins 3 jours les placentas (idéalement 7 jours)
pour les complications maternelles et fœtales tardives

Indications maternelles	Indications fœtales ou néonatales	Indications placentaires
<ul style="list-style-type: none">-maladies systémiques-accouchement prématuré-fièvre ou infection-saignement du 3^e trimestre-oligo/hydramnios sévère-grossesse pathologique-avortement, fausse couche-toxicomanie-Traumatisme-rupture prolongée des membranes	<ul style="list-style-type: none">-Admission en USI-Mort-nés-Anasarque-RCIU-Convulsion-Infection ou sepsis-Malformations congénitales majeures-Anomalie de caryotype-Croissance discordante entre jumeaux-Macrosomie-Croissance dysharmonieuse	<ul style="list-style-type: none">-Anomalies macroscopiques-Placenta petit ou trop gros pour AG-Anomalies cordon ombilical-Cordon court (<32 cm)-Cordon long (>100 cm)-Insertion marginale ou vélamenteuse du cordon

Consensus Amsterdam ne reprend pas les indications d'examens ni les bilans à suivre
(Khong, Arch Pathol Lab Med 2016)

A transmettre à l'anatomo-pathologiste

Placer le placenta, les membranes et le cordon dans un sceau

- Peut rester au frais pendant 3 jours
- Transport dans sac zipé avec glace

Demander une analyse macroscopique et microscopique

- mise en culture, cytogénétique, microscopie électronique, analyse métabolique possibles

Décrire les antécédents maternels pertinents

- diabète, fièvre, pré-éclampsie, infection TORCH, consommation de drogues,

Décrire les données fœtales ou néonatales pertinentes

- AG, PN
- Morts nés, grossesse multiple, transfert USI, RCIU, anomalie RCF, LA méconial, score Apgar bas, allo-immunisation

Décrire conditions recueil et aspect placenta

- avortement, infarctus, vaisseaux previa, masse placentaire, anomalies de cordon, placenta previa, calcifications

En pratique difficile de conserver tous les placentas 3J en SDN...
... délai de résultats (2 mois)

7. Placenta de RCIU

et Devenir de l'enfant

RISQUES liés à l'atteinte du réseau vasculaire foetal

Vasculopathie thrombosante foetale

Villite chronique

auteurs	Cas/ cas témoins	Patho placentaire	Pathologie court terme	Atteinte neurologique
Mc Donald et al 2004	93 / 387 >34 SA	Vasculopathie Thrombosante F dans 20,4%		93 À 3 ans
Redline 2005	125 > 36 SA	Villite tronculaire 19 % des cas		125 Délai variable
Redline 2008	158/250 >36 SA prospective	Vasculopathie Thrombosante F Ou Villite tronculaire 34%		158 Délai variable
Torrance et al 2010	180 nx nés <34 SA prospective	Villite 22 %	ECUN OR 2,55 (1,02-6,49) Décès 1ere année OR 5,7 (1,16-28,4)	à 2 ans OR 3,19(1,26-8,09)

Demande d'examen placentaire

- **Bilan étiologique du RCIU**
- Doit s'accompagner de renseignements

Indication d'examen placentaire

- **RCIU Troisième percentile ou inférieur au troisième percentile**

Recommandations American college of pathologists
Langston et al, Arch Pathol Lab Med 1997

Concertation anatomo-clinique

Intérêt de l'analyse du placenta

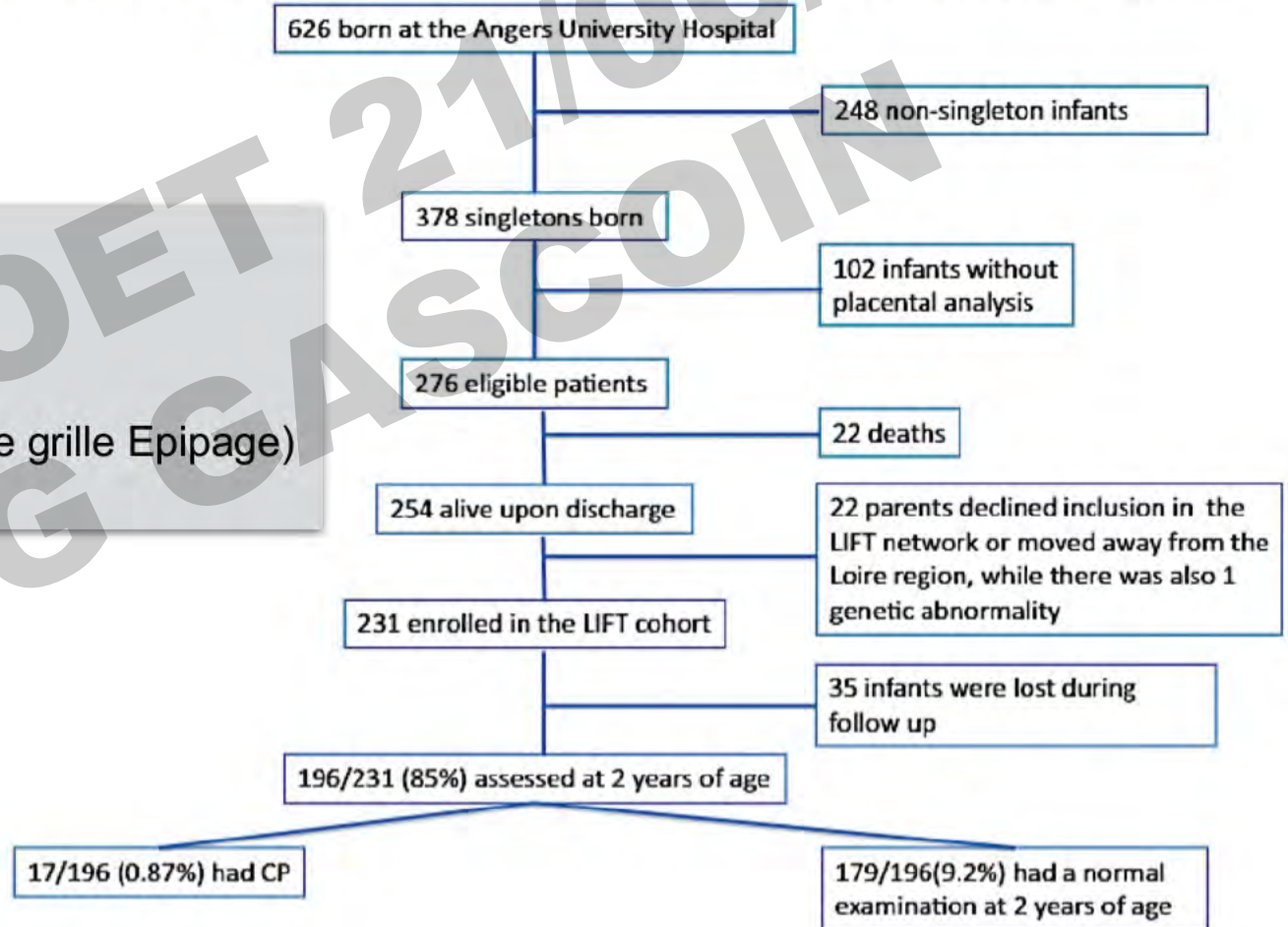
Nom auteur	Type étude	Terme	Nb patients	Pathologie analysée	OR/p	Résultats
Redline 2007	Cohorte Rétrospective	Tous	129 (PN<1kg)	Lésions placentaires et PC à 2 ans	Artériopathie déciduale, amas syncytiaux nucléaires en excès : p<0,05	Lésions placentaires liées à l'atteinte neurologique chez des enfants prématurés de très petits poids de naissance
Torrance 2010	Cohorte Rétrospective	< 34SA	180	Lésions placentaires et PC à 2 ans chez RCIU	- viliite proximale et IMOC (OR 3,19 (1,26-8,09)) - HIV et pré-éclampsie (OR 2,91 (1,22-6,93) mais non significatif pour une lésion placentaire précise	- aucune lésion placentaire n'est statistiquement corrélée avec la leucomalacie péri-ventriculaire - inflammation corrélée à PC (viliite)
Helderman 2011	Cohorte Rétrospective	<28SA	921 (11% mental development index < 55)	Lésions vasculaires	OR 3,1 (1,2-7,7)	Lésions vasculaires type thrombose foetale en lien handicap
Galinsky 2012	Revue / Cohorte prospective	< 37 SA / < 32SA	78 (Poids de naissance très bas)	Chorioamniotite	Association lésions placentaires vasculaires et chorioamniotite : p = 0.031, OR: 14.9, 95% IC: 1.2–192 Lésions substance blanche associées à des lésions placentaires : OR: 20.7, 95% IC: 2.6–163	Chorioamniotite corrélée trouble développement neurologique à 2 ans
Shevelle 2014	Cohorte Rétrospective	< 37SA	455 (12% avec chorioamniotite)	Chorioamniotite	37% vs 19,2% (p=0,003)	Diplégie associée à chorioamniotite



Association of severe placental inflammation with death prior to discharge and cerebral palsy in preterm infants

N Huetz,^a S Triau,^b B Leboucher,^{a,c} L Sentilhes,^d M Hanf,^c S Nguyen,^{c,e} C Flamant,^{c,f} JC Roze,^{c,f} G Gascoin^{a,c}

<34 SA
2008-2011
Inborn CHU Angers
Singleton
Examen placenta (relecture grille Epipage)
CJP DC ou CP à 2 ans



Perinatal characteristics

Weeks of gestation

24-28	24 (42.1%)	49 (22.4%)	0.003
29-31	21 (36.8%)	78 (35.6%)	
32-34	12 (21.1%)	92 (42%)	

Antenatal corticotherapy

34 (59.6%)	135 (61.6%)	0.45
------------	-------------	------

Male

27 (47.4%)	119 (54.3%)	0.22
------------	-------------	------

Birth weight (Z-score)

<1.41	0	56 (25.6%)	<0.001
-1.4 to 0.81	7 (12.3%)	48 (21.9%)	
-0.80 to 0.3	16 (28.1%)	39 (17.8%)	
-0.2 to 0.55	17 (29.8%)	38 (17.4%)	
>0.56	17 (29.8%)	38 (17.4%)	

Caesarean section before labour

14 (22.8%)	126 (57.5%)	<0.001
------------	-------------	--------

Apgar at 5 minutes <7

7 (12.3%)	22 (10%)	0.39
-----------	----------	------

Resuscitation in delivery room

31 (54.4%)	75 (34.2%)	0.005
------------	------------	-------

Respiratory distress syndrome

32 (56.1%)	98 (44.7%)	0.08
------------	------------	------

Bronchopulmonary dysplasia*

3 (5.3%)	13 (5.9%)	0.57
----------	-----------	------

Estate of shock**

8 (14%)	30 (13.7%)	0.55
---------	------------	------

Treatment for patent ductus arteriosus ***

14 (24.6%)	41 (18.7%)	0.21
------------	------------	------

Early onset sepsis****

10 (17.5%)	7 (3.2%)	<0.001
------------	----------	--------

Late onset sepsis*****

16 (28.1%)	52 (23.7%)	0.30
------------	------------	------

Cerebral lesions*****

IVH 1-2	11 (19.3%)	15 (6.8%)	0.023
IVH 3-4	3 (5.3%)	7 (3.2%)	
Periventricular leucomalacia	3 (5.3%)	7 (3.2%)	
IVH + periventricular leucomalacia	1 (1.8%)	1 (0.5%)	

Neonatal outcome at discharge

Dead (n = 22)	6 (10.5%)	16 (7.3%)	0.42
---------------	-----------	-----------	------

Alive (n = 254)	51 (89.5%)	203 (92.7%)	
-----------------	------------	-------------	--

Outcome at 2 years of corrected age

No information (n = 58)	15 (29.4%)	43 (21.2%)	0.40
-------------------------	------------	------------	------

Without CP (n = 179)	32 (88.9%)	147 (91.9%)	
----------------------	------------	-------------	--

With CP (n = 17)	4 (11.1%)	13 (8.1%)	
------------------	-----------	-----------	--

Table 3. Association between inflammatory lesions and death or CP outcome

	Odds ratio	95% CI	P-value
Inflammatory lesions as risk factor for death (n = 38)			
Model 1* (n = 276)	1.49	(0.56–4.01)	0.43
Model 2 (n = 276)	0.65	(0.21–1.97)	4.44
Model 3 (n = 276)	0.69	(0.20–2.30)	0.54
Inflammatory lesions as risk factor for CP (n = 17)			
Model 1 (n = 196)	1.41	(0.43–4.62)	0.57
Model 2 (n = 196)	1.07	(0.31–3.7)	0.92
Model 3 (n = 196)	0.98	(0.27–3.58)	0.97
Model 4 (n = 254)	0.82	(0.21–3.26)	0.65

*Model 1, no adjustment; Model 2, adjusted for gestational age; Model 3, adjusted for gestational age, birthweight Z-score, sex and antenatal corticotherapy; Model 4, multiple imputations.

Pas d'association entre lésion sévère inflammation et DC ou CP à 2 ans
ChorioA histo n'est plus un FR isolé de paralysie cérébrale

Association between cerebral palsy and microscopically verified placental infarction in extremely preterm infants

MARIE-THERESE VINNARS^{1,*}, BRIGITTE VOLLMER^{2,3}, JOSEFINE NASIELL¹, NIKOS PAPADOGIANNAKIS⁴ & MAGNUS WESTGREN¹

¹Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Division of Obstetrics and Gynecology, Karolinska Institute, Stockholm, ²Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, ³Clinical Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK, and ⁴Department of Laboratory Medicine, Division of Pathology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Possible association infarctus placentaire et CP 2 ans <27SA

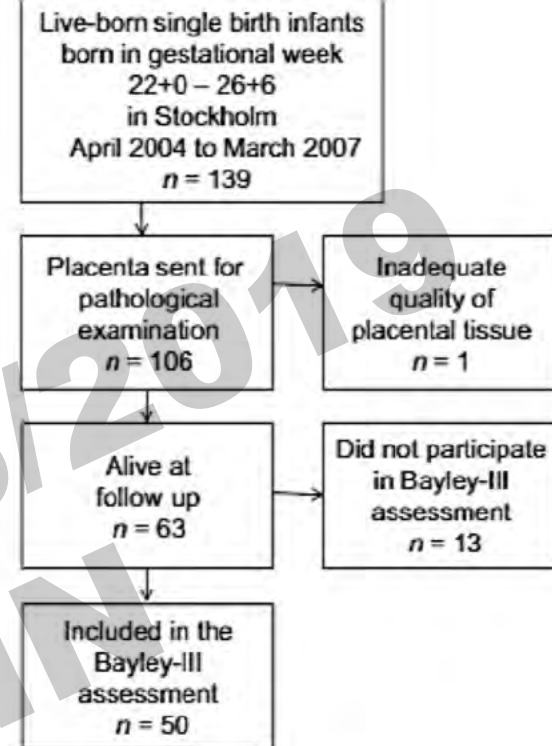


Table 2. Placental pathology in relation to developmental outcome.

	Bayley-III composite cognitive score			Bayley-III composite language score			Bayley-III composite motor score		
	n	Mean (SD)	Adjusted p-value GA ^a	n	Mean (SD)	Adjusted p-value GA ^a	n	Mean (SD)	Adjusted p-value GA ^a
Abruption									
Yes	20	97.3 (9.0)	0.55	20	99.2 (11.2)	0.45	20	100.0 (16.5)	0.61
No	29	95.5 (7.7)		28	95.3 (16.1)		27	102.4 (18.2)	
Accelerated villous maturation									
Yes	16	94.7 (4.6)	0.12	15	98.7 (9.3)	0.97	14	100.4 (16.3)	0.72
No	34	96.6 (9.5)		34	95.6 (16.1)		34	101.6 (17.7)	
Chorioamnionitis									
Yes	33	95.5 (8.5)	0.88	33	95.1 (15.4)	0.60	33	103.7 (17.8)	0.12
No	17	97.1 (7.9)		16	99.4 (11.8)		15	96.0 (14.8)	
Fetal thrombosis									
Yes	9	91.7 (8.7)	0.055	9	92.8 (10.8)	0.30	9	95.9 (14.7)	0.29
No	41	97.0 (8.0)		40	97.4 (15.0)		39	102.5 (17.6)	
Infarction									
Yes	7	94.3 (6.1)	0.34	7	101.4 (7.4)	0.53	7	98.3 (19.4)	0.56
No	43	96.3 (8.6)		42	95.7 (15.1)		41	101.8 (17.0)	



Histologic Chorioamnionitis and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: The Epidemiologic Study on Low Gestational Ages 2 Cohort

Héloïse Torchin, MD^{1,2,3}, Elsa Lorthe, RM, MSc^{1,4}, François Goffinet, MD, PhD^{1,2,5}, Gilles Kayem, MD, PhD^{1,4,6}, Damien Subtil, MD, PhD⁷, Patrick Truffert, MD, PhD⁸, Louise Devisme, MD⁹, Valérie Benhammou, PhD¹, Pierre-Henri Jarreau, MD, PhD^{1,2,3}, and Pierre-Yves Ancel, MD, PhD^{1,2,10}

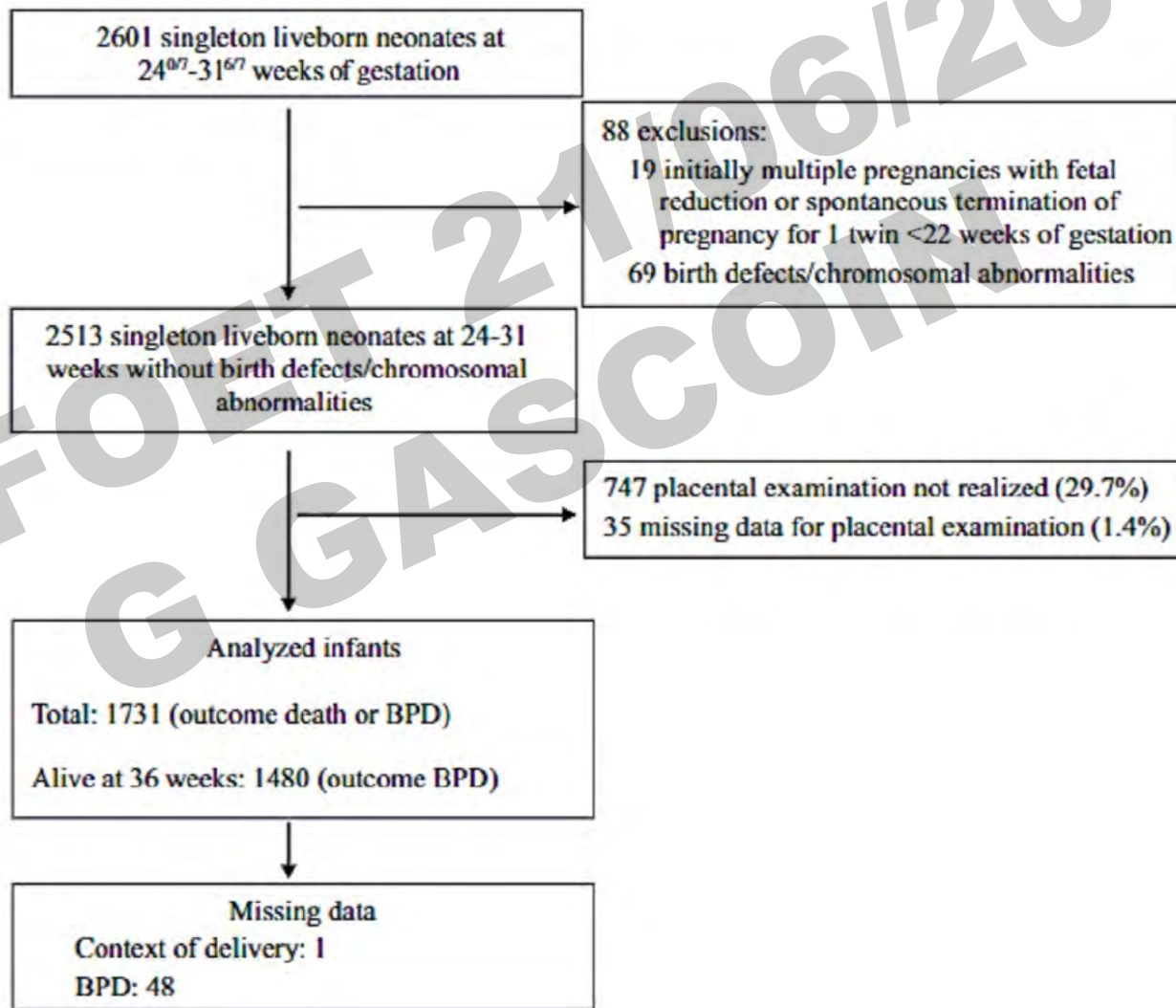


Table I. Placental histology and respiratory outcomes by context of delivery

	Total (N = 1731)	Preterm labor (n = 595)	pPROM (n = 380)	FGR (n = 442)	HD without FGR (n = 227)	Others (n = 86)	P value
HCA, n/N (%)							
No HCA	1212/1731 (71.6)	360/595 (62.0)	133/380 (36.0)	423/442 (95.8)	216/227 (95.4)	80/86 (92.8)	
HCA alone	250/1731 (13.7)	134/595 (21.6)	95/380 (24.8)	11/442 (2.5)	5/227 (2.1)	4/86 (4.8)	<.001
HCA + funisitis	269/1731 (14.7)	101/595 (16.4)	152/380 (39.2)	8/442 (1.7)	6/227 (2.5)	2/86 (2.4)	
Moderate/severe BPD*							
n/N (%)	196/1432 (12.5)	56/475 (10.3)	43/298 (12.6)	74/379 (18.8)	18/206 (7.8)	5/74 (6.5)	<.001
OR adjusted on gestational age [95% CI]	-	1	1.5 [0.9-2.4]	5.2 [3.3-8.3]	1.7 [0.9-3.2]	1.7 [0.6-4.8]	<.001
Death or moderate/severe BPD							
n/N (%)	447/1683 (23.9)	161/580 (24.3)	113/368 (27.3)	123/428 (27.4)	32/220 (12.9)	17/86 (18.2)	<.001
OR adjusted on gestational age [95% CI]	-	1	1.5 [1.1-2.2]	4.1 [2.8-6.0]	1.3 [0.8-2.2]	2.2 [1.1-4.4]	<.001

Table IV. Association between HCA and respiratory outcomes for infants delivered after preterm labor and pPROM

Histologic chorioamnionitis	Preterm labor			pPROM		
	Moderate/severe BPD			Moderate/severe BPD		
	n/N (%)	OR [95% CI]	aOR* [95% CI]	n/N (%)	OR [95% CI]	aOR* [95% CI]
No HCA	29/297 (8.5)	1	1	15/109 (12.1)	1	1
HCA	27/178 (13.4)	1.7 [1.0-2.8] P = .06	0.9 [0.5-1.8] P = .87	28/189 (12.9)	1.2 [0.6-2.2] P = .66	0.6 [0.3-1.3] P = .18
	Death or moderate/severe BPD			Death or moderate/severe BPD		
	n/N (%)	OR [95% CI]	aOR* [95% CI]	n/N (%)	OR [95% CI]	aOR* [95% CI]
No HCA	85/353 (20.9)	1	1	37/131 (25.0)	1	1
HCA	76/227 (30.0)	1.6 [1.1-2.3] P < .01	0.9 [0.5-1.4] P = .61	76/237 (28.7)	1.2 [0.8-1.9] P = .32	0.6 [0.3-1.1] P = .10

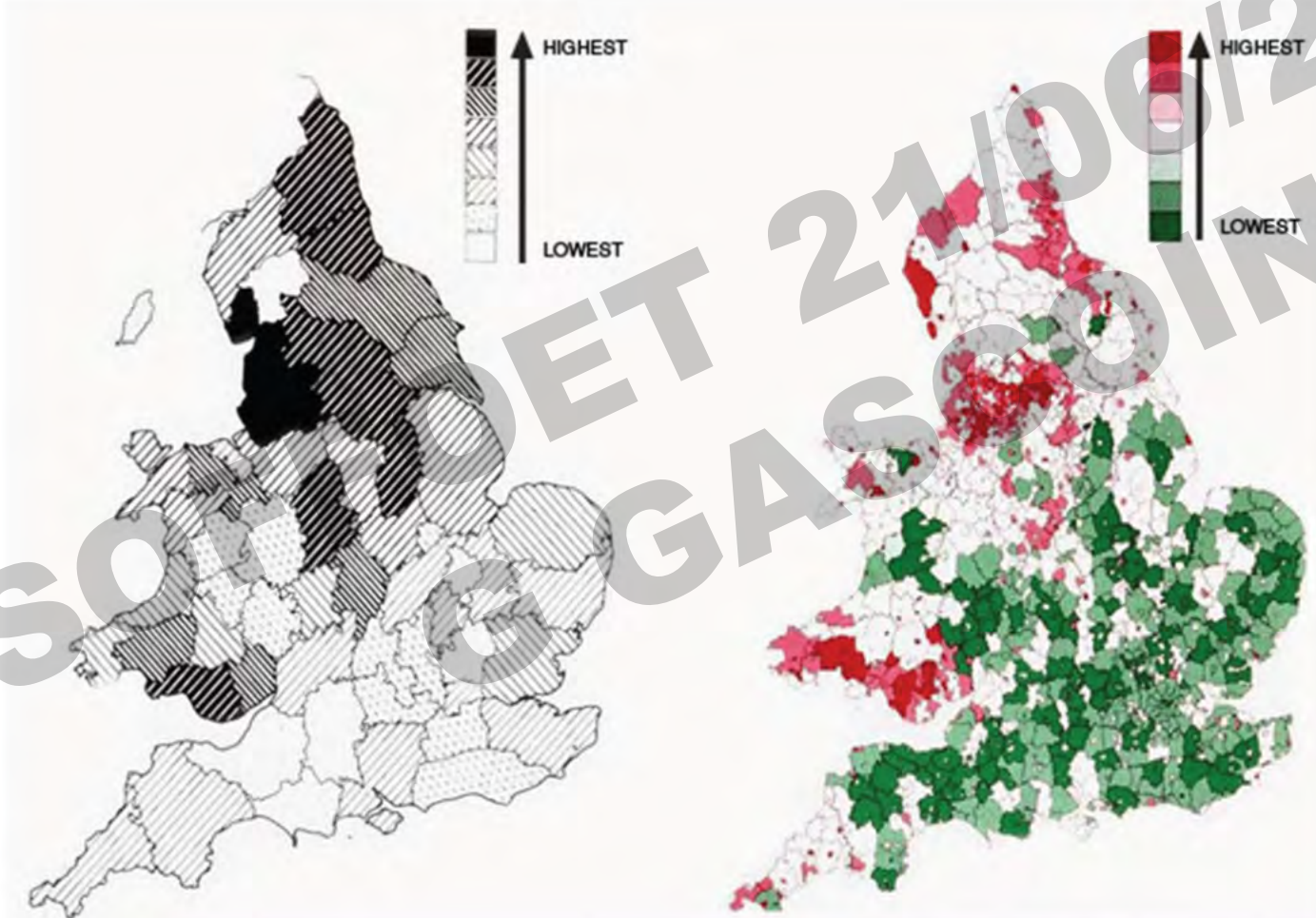
Pas d'association entre ChorioA et DBP chez NN <32 SA

Weight at Birth.	Weight 1st Year	Food.	No. of Visits.	Condition, and Health	Health Visits
8 1/4 lbs	24 1/2 lbs	B.	11	Y	W
Health	& well developed.			Buckland School.	6
7 lbs	18 1/2 lbs	B.	12	h	Y.
mother & Mary Green L.	Southam.			Had measles, for	
8	20	Bol.	11	Y.	Y.
18. Above in front of part.	Ant. Spinners with from 23 yrs. Abdomen				
8 1/2	22	B.B.	9	Y	Y
Health & normal.				Buckland School.	4



Syndrome métabolique

Hypothèse de Barker



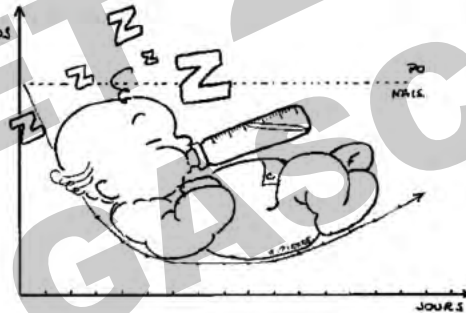
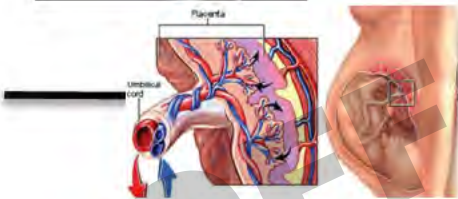
Infant mortality rate

Show me your placenta and I let you know who you are (D Barker)

Developmental Origins of Behaviour, Health, and Disease (DOBHAD) concept

Période postnatale

Nutrition
Croissance rattrapage
Autres stress...

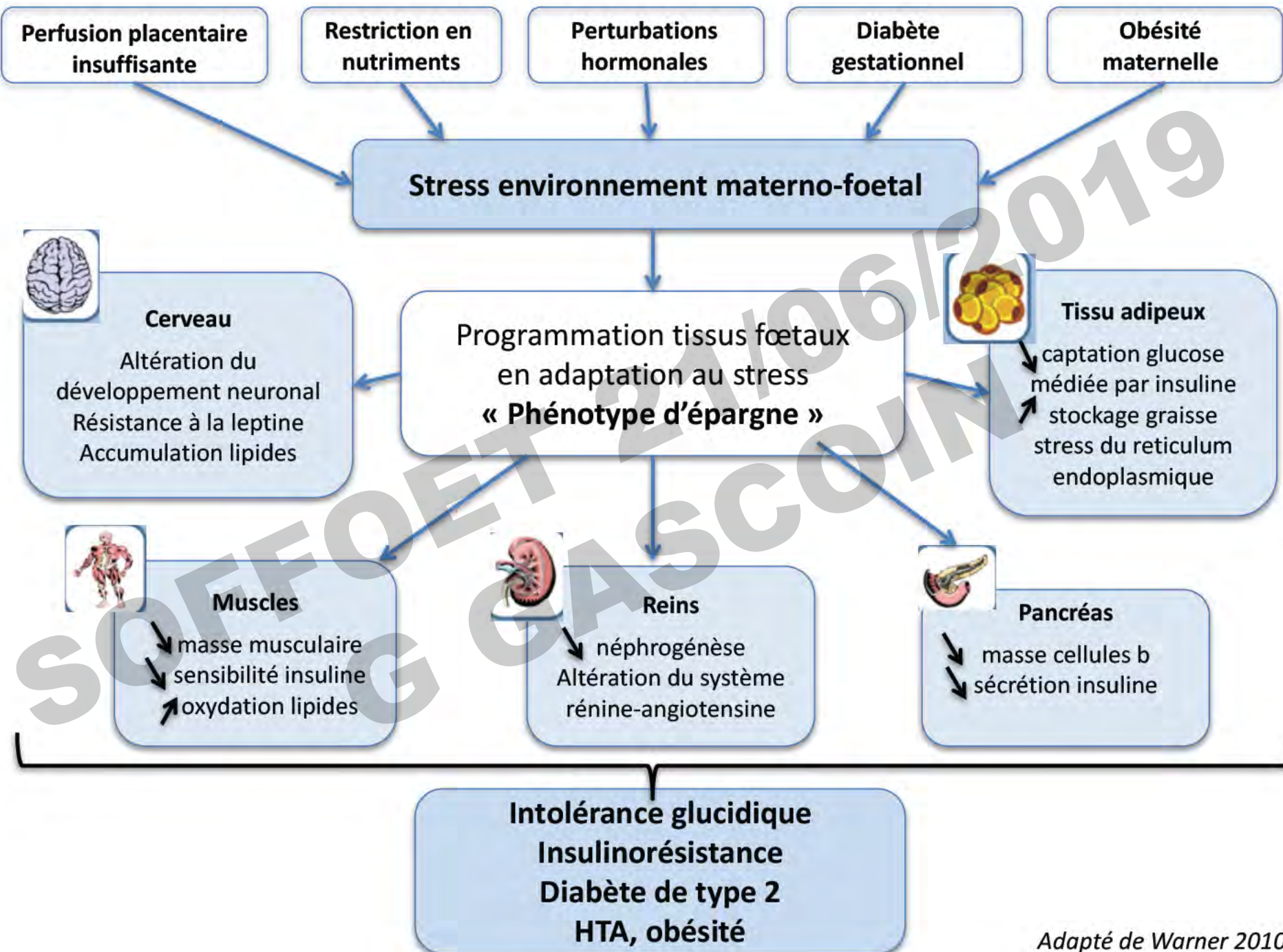


Période prénatale

RCIU
Prématurité
Obésité
Autres stress...

Santé à long terme

Syndrome métabolique
Anomalies neuro comportementales
Anomalies pubertaires, SOPK
DBP...
Autres...



Cerveau

Altération du développement neuronal
Résistance à la leptine
Accumulation lipides



Tissu adipeux

captation glucose médiée par insuline
stockage graisse
stress du reticulum endoplasmique



Muscles

↓ masse musculaire
↓ sensibilité insuline
↑ oxydation lipides



Reins

↓ néphrogénèse
Altération du système rénine-angiotensine

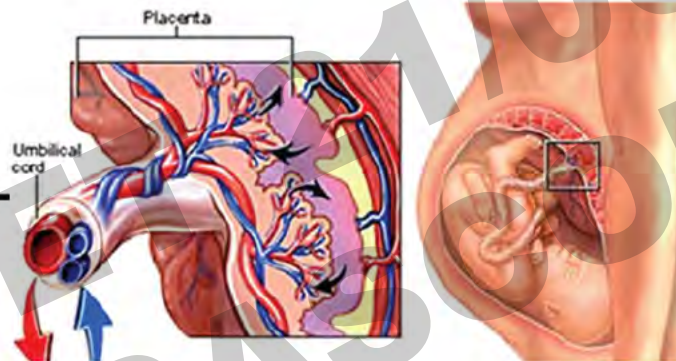


Pancréas

↓ masse cellules b
↓ sécrétion insuline

**Intolérance glucidique
Insulinorésistance
Diabète de type 2
HTA, obésité**

“Developmental Origins of Behaviour, Health, and Disease” (DOBHAD) concept



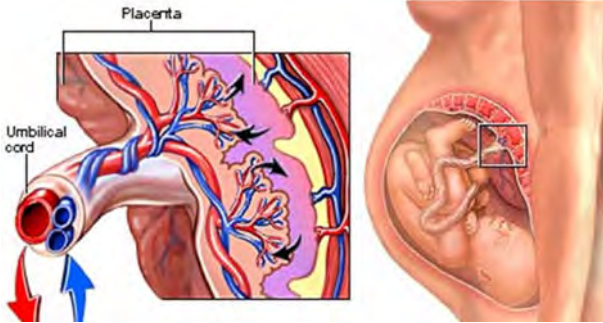
Période prénatale



Syndrome métabolique...
...et neuro comportemental

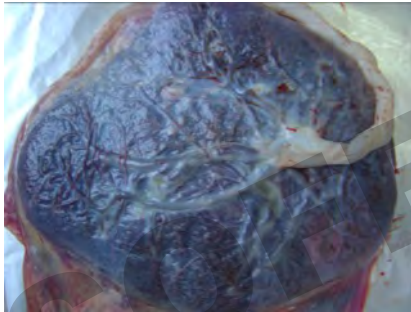
Rôle central du placenta dans programmation foetale :
“boîte noire” de la grossesse

INTERET DE L'ANALYSE DU PLACENTA



sang mère/ cordon, placenta, eCRF

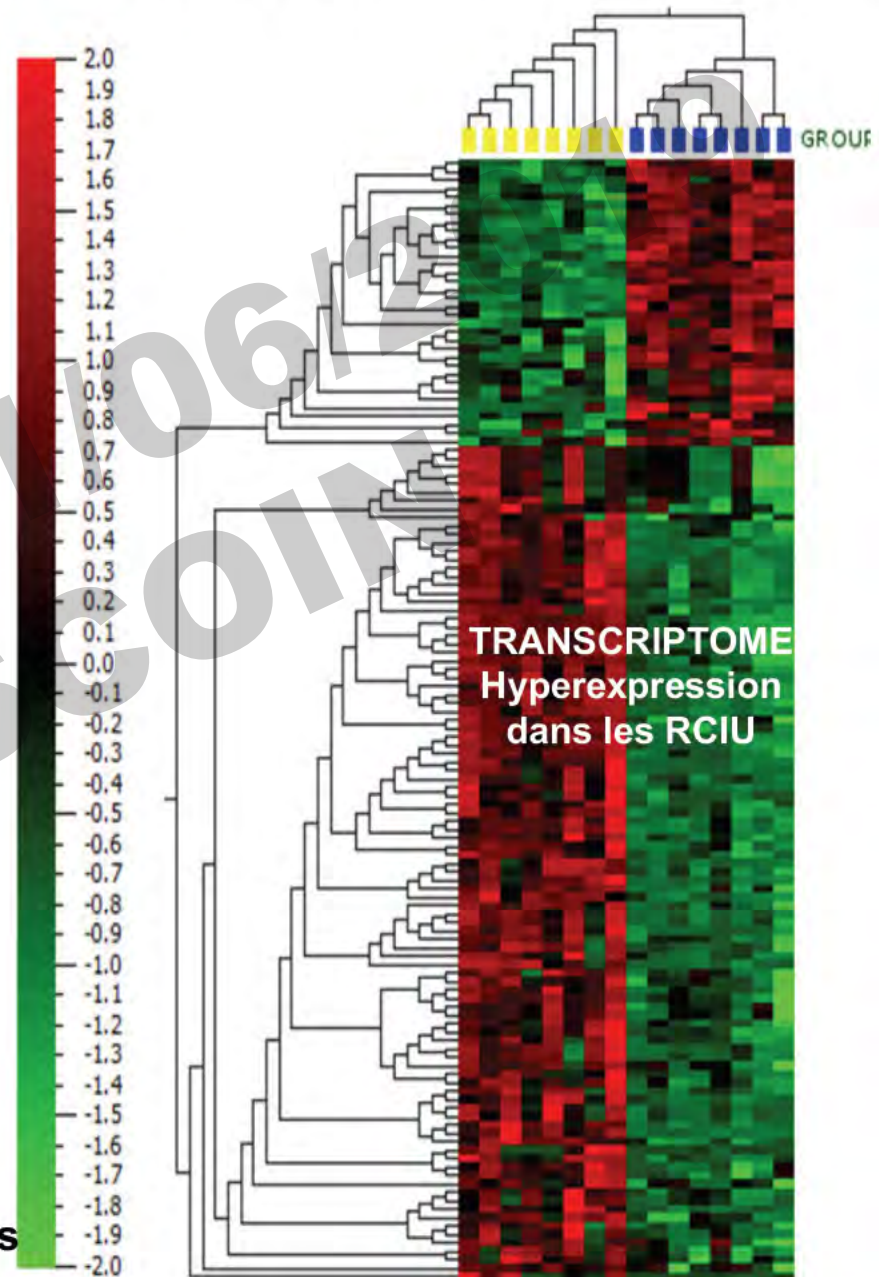
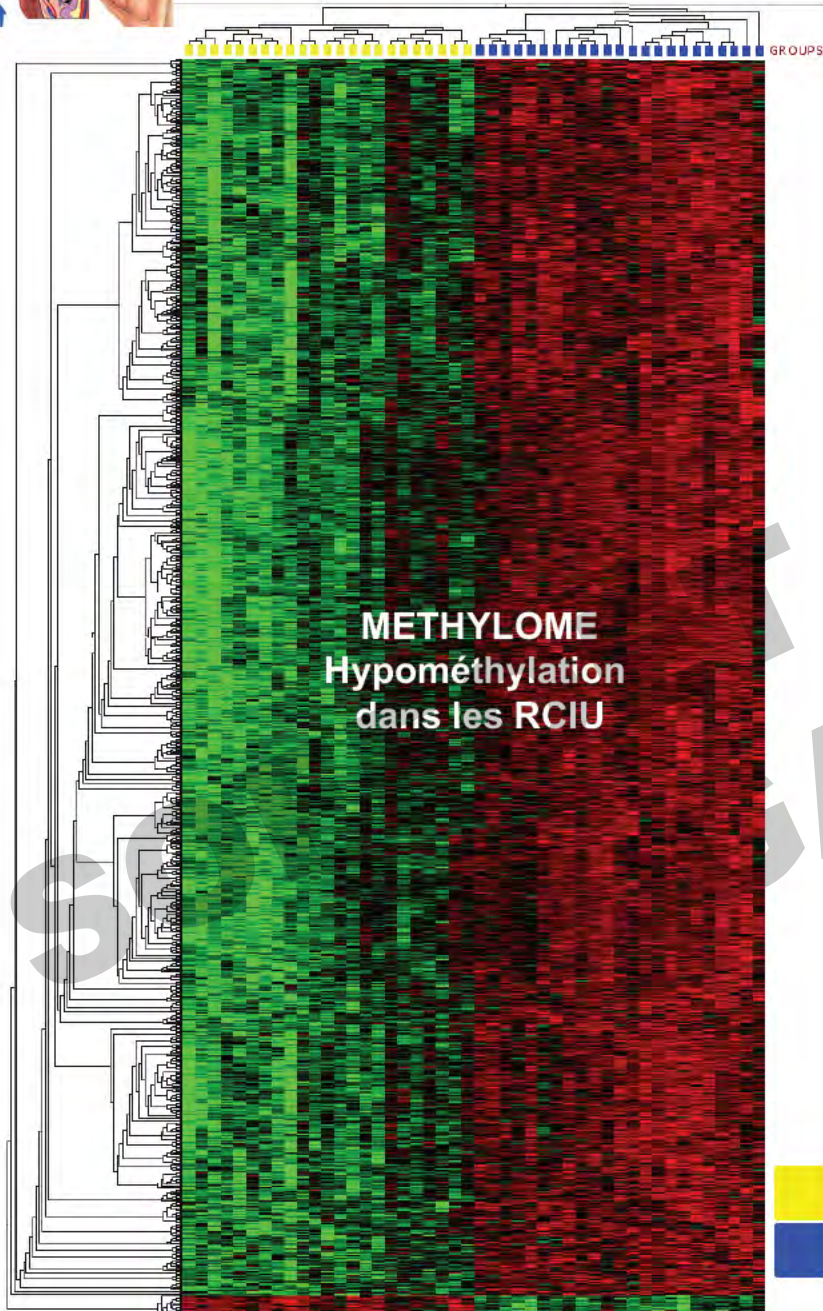
Questionnaire à 2 ans : ASQ, croissance, comportements alimentaires



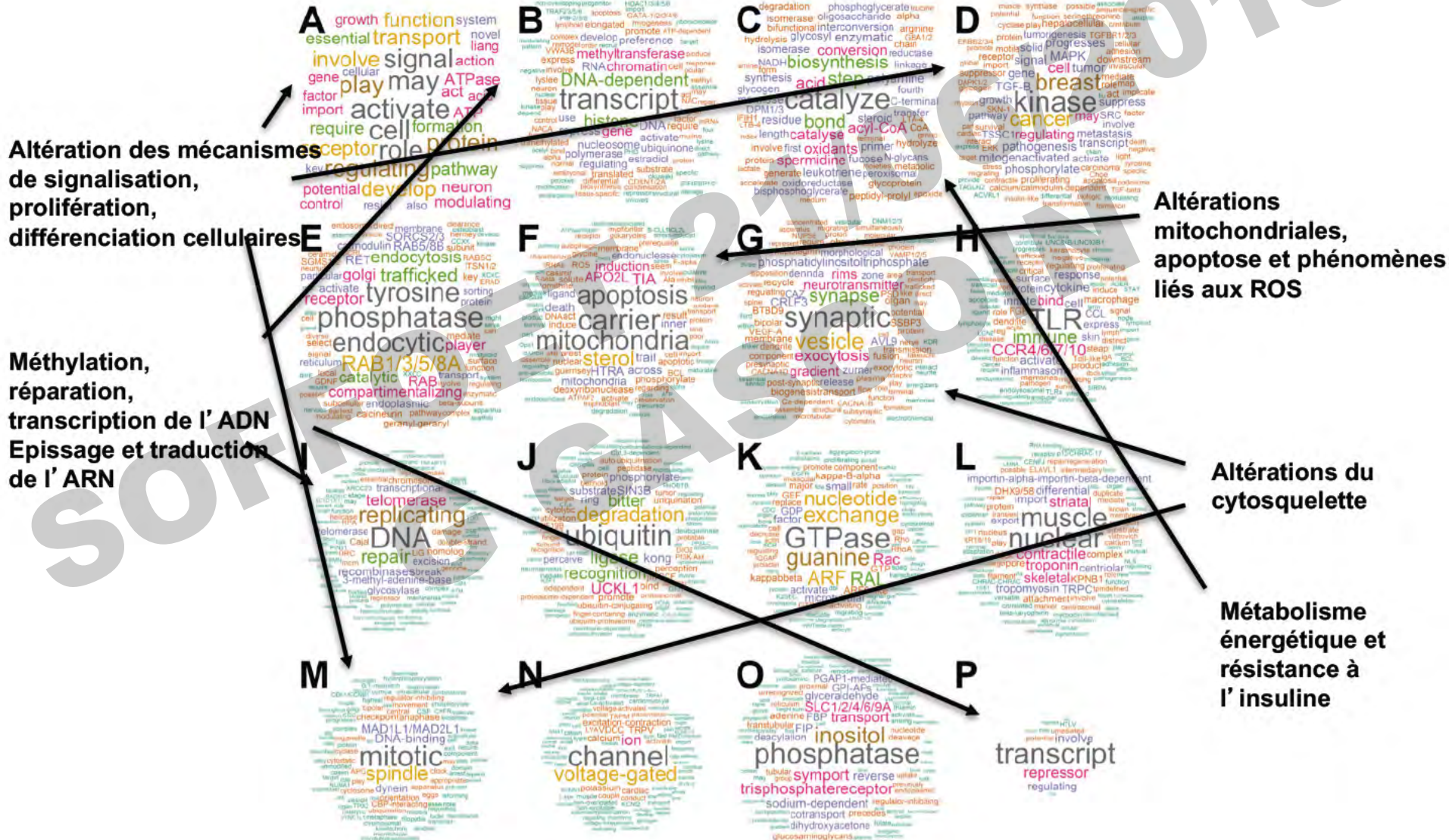


Méthylome/transcriptome RCIU

Huetz N, Master 2

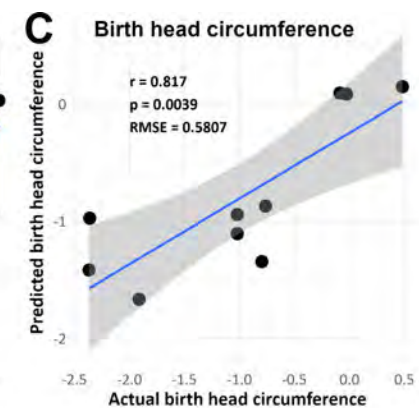
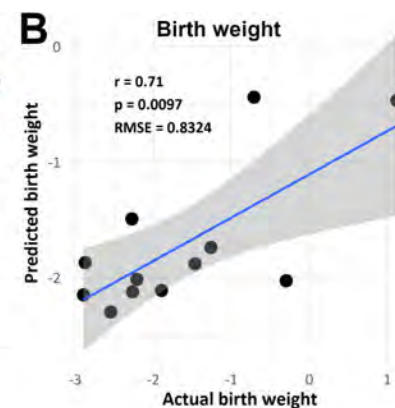
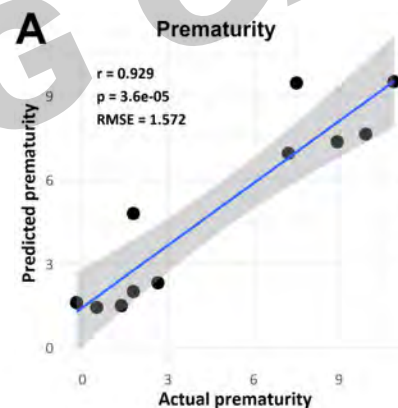
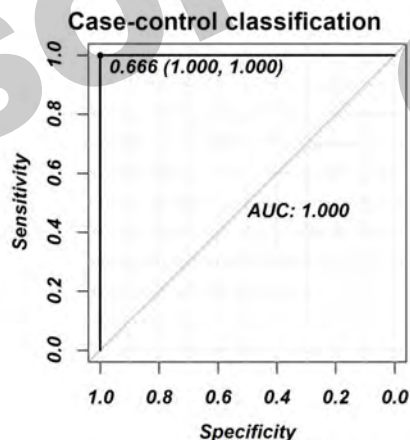
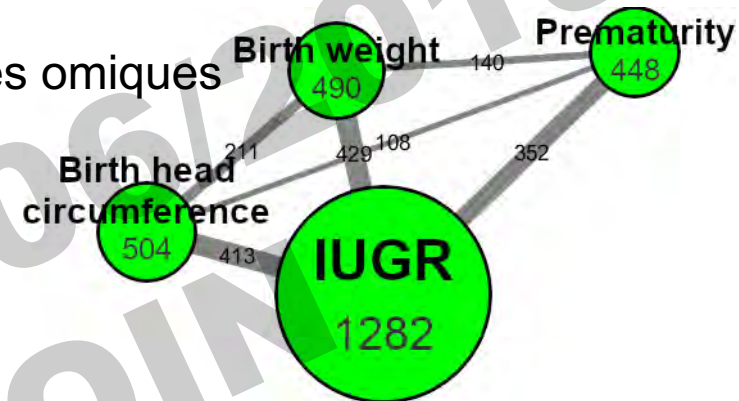


Représentation textuelle des altérations observées



Prédiction de sous-phénotypes

- Prédiction du phénotype sur 0,3% des données omiques
- Mise en évidence de gènes :
 - Fortement corrélés à des sous-phénotypes
 - Corrélés à l'ensemble des sous-phénotypes
- Impliqués dans : réponse au stress, régulation de l'apoptose, de la transcription, de la croissance et du développement cellulaires et tissulaires, de l'adhésion cellulaire, de la mitophagie et de l'autophagie



BON BEN VOILÀ,
C'EST UN BÉBÉ.

TAKE HOME MESSAGE



Pour le clinicien

Etiologie PAG/RCIU

EAI ou convulsions NN inexplicées

Pour le chercheur

Identification de marqueurs

précoces diagnostiques PE/RCIU

pronostiques programmation foetale

TADAAAAM!

FÉLICITATIONS MADAME GRUMEAU!
REGARDEZ COMME IL EST BEAU
CE PLACENTA!

