



HAL
open science

L'expression de β -caténine est différente entre la dysplasie mésoenchymateuse du placenta et ses diagnostics différentiels

Pierre Alemany

► **To cite this version:**

Pierre Alemany. L'expression de β -caténine est différente entre la dysplasie mésoenchymateuse du placenta et ses diagnostics différentiels . Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. dumas-01518793

HAL Id: dumas-01518793

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01518793>

Submitted on 5 May 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE
Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé

Année 2015

N°

THESE DE
DOCTORAT en MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par

Mr ALEMANY Pierre

Né le 18 Octobre 1986, à BREST (Finistère, 29)

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 23 Septembre 2015 à 17h

L'EXPRESSION DE β -CATENINE EST DIFFERENTE ENTRE LA DYSPLASIE
MESENCHYMATEUSE DU PLACENTA ET SES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Président du Jury Mme le Professeur MARCORELLES Pascale

Membres du Jury Mme le Docteur DOUET-GUILBERT Nathalie
 Mr le Docteur TALAGAS Matthieu
 Mr le Docteur UGUEN Arnaud

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

**FACULTE DE MEDECINE ET
DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST**

| | |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| <u>DOYENS HONORAIRES</u> : | Professeur H. FLOCH |
| | Professeur G. LE MENN (†) |
| | Professeur B. SENECAIL |
| | Professeur J. M. BOLES |
| | Professeur Y. BIZAIS (†) |
| | Professeur M. DE BRAEKELEER |
| <u>DOYEN</u> | Professeur C. BERTHOU |

PROFESSEURS ÉMÉRITES

| | |
|-----------------------|---------------------|
| CENAC Arnaud | Médecine interne |
| LEHN Pierre | Biologie Cellulaire |
| YOUINOU Pierre | Immunologie |

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS EN SURNOMBRE

| | |
|-------------------------|----------|
| SENECAIL Bernard | Anatomie |
|-------------------------|----------|

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

| | |
|--------------------------|---|
| BOLES Jean-Michel | Réanimation Médicale |
| FEREC Claude | Génétique |
| JOUQUAN Jean | Médecine Interne |
| LEFEVRE Christian | Anatomie |
| MOTTIER Dominique | Thérapeutique |
| OZIER Yves | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1^{ÈRE} CLASSE

| | |
|--------------------------|---------------------------|
| BAIL Jean-Pierre | Chirurgie Digestive |
| BERTHOU Christian | Hématologie – Transfusion |
| BRESSOLLETTE Luc | Médecine Vasculaire |

| | |
|-----------------------------------|---|
| COCHENER - LAMARD Béatrice | Ophthalmologie |
| COLLET Michel | Gynécologie - Obstétrique |
| DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc | Pédiatrie |
| DE BRAEKELEER Marc | Génétique |
| DEWITTE Jean-Dominique | Médecine & Santé au Travail |
| DUBRANA Frédéric | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| FENOLL Bertrand | Chirurgie Infantile |
| FOURNIER Georges | Urologie |
| GILARD Martine | Cardiologie |
| GOUNY Pierre | Chirurgie Vasculaire |
| KERLAN Véronique | Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques |
| LE ROYER Christophe | Pneumologie |
| LE MEUR Yannick | Néphrologie |
| LE NEN Dominique | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| LOZAC'H Patrick | Chirurgie Digestive |
| MANSOURATI Jacques | Cardiologie |
| MARIANOWSKI Rémi | Oto. Rhino. Laryngologie |
| MISERY Laurent | Dermatologie - Vénérologie |
| NONENT Michel | Radiologie & Imagerie médicale |
| PAYAN Christopher | Bactériologie – Virologie; Hygiène |
| REMY-NERIS Olivier | Médecine Physique et Réadaptation |
| ROBASZKIEWICZ Michel | Gastroentérologie - Hépatologie |
| SALAUN Pierre-Yves | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| SARAUX Alain | Rhumatologie |
| SIZUN Jacques | Pédiatrie |
| TILLY - GENTRIC Armelle | Gériatrie & biologie du vieillissement |
| TIMSIT Serge | Neurologie |
| WALTER Michel | Psychiatrie d'Adultes |

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2^{ÈME} CLASSE

| | |
|------------------------------------|--|
| ANSART Séverine | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| BEN SALEM Douraied | Radiologie & Imagerie médicale |
| BERNARD-MARCORELLES Pascale | Anatomie et cytologie pathologiques |
| BEZON Eric | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| BLONDEL Marc | Biologie cellulaire |
| BOTBOL Michel | Psychiatrie Infantile |

| | |
|-----------------------------------|--|
| CARRE Jean-Luc | Biochimie et Biologie moléculaire |
| COUTURAUD Francis | Pneumologie |
| DAM HIEU Phong | Neurochirurgie |
| DEHNI Nidal | Chirurgie Générale |
| DELARUE Jacques | Nutrition |
| DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie | Rhumatologie |
| GIROUX-METGES Marie-Agnès | Physiologie |
| HU Weigo | Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique ; brûlologie |
| HUET Olivier | Anesthésiologie - Réanimation Chirurgicale/Médecine d'urgences |
| LACUT Karine | Thérapeutique |
| LE GAL Grégoire | Médecine interne |
| LE MARECHAL Cédric | Génétique |
| L'HER Erwan | Réanimation Médicale |
| MONTIER Tristan | Biologie Cellulaire |
| NEVEZ Gilles | Parasitologie et Mycologie |
| NOUSBAUM Jean-Baptiste | Gastroentérologie - Hépatologie |
| PRADIER Olivier | Cancérologie - Radiothérapie |
| RENAUDINEAU Yves | Immunologie |
| RICHE Christian | Pharmacologie fondamentale |
| STINDEL Éric | Biostatistiques, Informatique Médicale & technologies de communication |
| UGO Valérie | Hématologie, transfusion |
| VALERI Antoine | Urologie |

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - PRATICIEN LIBÉRAL

| | |
|---------------------------|-------------------|
| LE RESTE Jean Yves | Médecine Générale |
|---------------------------|-------------------|

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS ASSOCIÉS À MI-TEMPS

| | |
|--------------------------|-------------------|
| LE FLOC'H Bernard | Médecine Générale |
|--------------------------|-------------------|

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - LRU

| | |
|---------------------|-----------------------------------|
| BORDRON Anne | Biochimie et Biologie moléculaire |
|---------------------|-----------------------------------|

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE HORS CLASSE

| | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| AMET Yolande | Biochimie et Biologie moléculaire |
| LE MEVEL Jean Claude | Physiologie |

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ÈRE CLASSE

| | |
|--------------------------------|--|
| ABGRAL Ronan | Biophysique et Médecine nucléaire |
| DELLUC Aurélien | Médecine interne |
| DE VRIES Philine | Chirurgie infantile |
| DOUET-GUILBERT Nathalie | Génétique |
| HILLION Sophie | Immunologie |
| JAMIN Christophe | Immunologie |
| LE GAC Gérald | Génétique |
| LODDE Brice | Médecine et santé au travail |
| MIALON Philippe | Physiologie |
| MOREL Frédéric | Médecine & biologie du développement & de la reproduction |
| PERSON Hervé | Anatomie |
| PLEE-GAUTIER Emmanuelle | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| QUERELLOU Solène | Biophysique et Médecine nucléaire |
| SEIZEUR Romuald | Anatomie-Neurochirurgie |
| VALLET Sophie | Bactériologie – Virologie ; Hygiène |

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2ÈME CLASSE

| | |
|------------------------------|---|
| BROCHARD Sylvain | Médecine Physique et Réadaptation |
| HERY-ARNAUD Geneviève | Bactériologie – Virologie; Hygiène |
| LE BERRE Rozenn | Maladies infectieuses-Maladies tropicales |
| LE ROUX Pierre-Yves | Biophysique et Médecine nucléaire |
| PERRIN Aurore | Biologie et médecine du développement & de la reproduction |
| TALAGAS Matthieu | Cytologie et histologie |

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES

| | |
|----------------------|----------------------------|
| CORNEC Divi | Rhumatologie |
| LE GAL Solène | Parasitologie et Mycologie |

MAÎTRE DE CONFÉRENCES - CHAIRE INSERM

| | |
|-----------------------|-------------|
| MIGNEN Olivier | Physiologie |
|-----------------------|-------------|

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS ASSOCIÉS MI-TEMPS

| | |
|------------------------|-------------------|
| BARRAINE Pierre | Médecine Générale |
| BARAIS Marie | Médecine Générale |

CHIRON Benoît

Médecine Générale

NABBE Patrice

Médecine Générale

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

BERNARD Delphine

Biochimie et biologie moléculaire

FAYAD Hadi

Génie informatique, automatique et traitement du signal

HAXAIRE Claudie

Sociologie - Démographie

LANCIEN Frédéric

Physiologie

LE CORRE Rozenn

Biologie cellulaire

MORIN Vincent

Électronique et Informatique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - LRU

BALEZ Ralph

Psychologie sociale

AGRÉGÉS DU SECOND DEGRÉ

MONOT Alain

Français

RIOU Morgan

Anglais

Remerciements

Madame le Professeur Pascale Marcorelles,
Vous me faites l'honneur de présider mon jury et d'évaluer le travail que vous m'avez confié. J'apprécie beaucoup d'avoir découvert, grâce à vous, le monde de la Fœtopathologie.

Madame le Docteur Douet-Guilbert,
Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Je vous en suis reconnaissant et vous exprime ma plus grande estime.

Monsieur le Docteur Matthieu Talagas,
Matthieu, tu me fais l'honneur de juger mon travail. Tu as su susciter en moi un profond intérêt pour la Cytopathologie et je te témoigne ma plus grande gratitude.

Monsieur le Docteur Arnaud Uguen,
Arnaud, tu m'as énormément aidé pour ce travail mais également pendant mon internat. Tu es un modèle de persévérance et ton esprit de chercheur m'inspire beaucoup de respect.

Madame le Docteur Françoise Charles,
Ce stage de Cytopathologie a pris une ampleur sans commune mesure dans ma formation. Pourtant, bien au-delà, j'ai trouvé en toi une personne juste et droite. Je sens, derrière mon épaule, ta présence qui guide ma pratique.

Madame le Docteur Isabelle Quintin-Roué,
Isabelle, travailler à tes côtés est un réel plaisir grâce à tes compétences et ton enseignement. J'espère que tu percevras toujours cet enthousiasme en moi.

Madame le Docteur Virginie Conan-Charlet,
Merci Virginie de t'investir pleinement dans la formation des internes. Tes explications claires m'ont toujours permis de progresser. Ta disponibilité est remarquable.

Madame le Docteur Françoise Ledé,
Les séances de macroscopie de placentas sont toujours l'occasion d'échanger sur de nombreux thèmes, mais surtout de s'étonner des bizarreries de la pathologie placentaire. Comme tu aimes à le dire, tu es un peu notre mère spirituelle et j'apprécie beaucoup cette bienveillance.

Monsieur le Docteur Laurent Doucet,
Travailler avec toi est très agréable car tu aimes tant partager. Ton expertise est un vrai repère dans le service de la Cavale Blanche.

Monsieur le Docteur Jean-Luc Gripari,
Je vous remercie beaucoup Jean-Luc pour votre disponibilité quotidienne, ainsi que pour votre partage d'expérience.

Monsieur le Docteur Gilles Lemasson,
Les corrections du midi prennent une saveur particulière. Entre compagnonnage et bavardage, l'apprentissage est un régal. Merci.

Monsieur le Docteur Alain Volant

Ta fin de carrière coïncidait avec le début de la mienne. Tu m'as ouvert à l'importance d'une bonne cohésion dans un service pour que le travail se fasse en toute convivialité. Merci pour l'enseignement que tu m'as fourni pendant les 4 mois où j'ai travaillé avec toi.

Laura Samaison et Gwenaël Conq,

Je tiens à remercier mes ex-co-internes, Laura pour tes bons conseils et ta bienveillance, ainsi que Gwen, avec qui je n'ai pas suffisamment travaillé, sauf au babyfoot. Je continue sur cette voie et ne cesse de m'améliorer pour, un jour, faire jeu égal avec toi.

Je remercie particulièrement les Docteurs Corinne Jeanne-Pasquier, du CHU de Caen, et Madeleine Joubert, du CHU de Nantes, pour le prêt de cas de dysplasie mésoenchymateuse du placenta et sans qui cette étude n'aurait pas le même poids.

Je remercie mes co-internes qui sont devenus bien plus que de simples collègues de travail.

Toi Sophie, qui me fait toujours autant rire avec tes imitations et ton analyse aigüe de ton environnement.

Toi Fanny, qui est ouverte et généreuse. Nos rigolades dans le bureau rendent le travail plus agréable.

Toi Laetitia, qui veut nous faire découvrir ce que ton île a de plus beau.

Toi Caroline-Jade, à qui je disperse l'attention tous les jours. J'espère que la dermatopathologie te servira dans ton exercice futur et que tu penseras à moi quand tes prélèvements ne seront pas orientés.

Toi Sébastien, que je découvre de jour en jour et qui me fait tant rigoler.

Toi Benjamin, qui m'a guidé en anatomo-pathologie à mon début d'internat.

Toi Bribri, que j'apprécie tellement pour ta constance au travail mais aussi pour ton invariable bonne humeur et tes jeux de mots.

Toi Flo, qui possède un charme latin et une assurance à toute épreuve.

Toi Glen, que j'adore embêter au quotidien, alors que cela cache une grande affection pour une belle personne qui ne se dévoile pas à tout le monde.

Toi Paolo, si sympathique et si passionné par notre discipline.

Je remercie, bien sûr, tout le service : les secrétaires, les techniciens, les aides de laboratoire et le cadre de santé, Arnaud Le Comte, pour leur aide quotidienne ; sans oublier, Éric, qui, tous les matins, me réveille avec sa bonne humeur. Merci à Michèle, Édith, Régine, Stéphanie, Sandrine et Charline pour leur contribution à cette thèse.

Je remercie tout particulièrement mes parents (et sponsors), Françoise et Bernard, pour m'avoir toujours soutenu pendant mes longues années d'études. Sans leur amour et leur confiance, je n'aurais pas pu me lancer sur la voie de la Médecine après mon DUT.

Je remercie Laetitia, « mon Cœur », pour son amour indéfectible. Sans toi, je ne pourrai pas avancer dans la vie et tu resteras mon âme-sœur pour toujours.

Je remercie ma sœur, Pauline, que j'aime et qui forme ma base logistique parisienne. Je pense également fort à Marc, mon beau-frère, et à mes deux beaux neveux, Lucien et Léon.

A tous mes cousins, Maria, Céline, Stéphane, Gilles et Christophe ; mes tantes, Marie-Paule, Catherine et Brigitte et surtout mes grand-mères, Paulette et Yvonne : Merci.

Je remercie mes beaux-parents, Béatrice et Joël, ainsi que toute ma belle-famille, dont Fiona et Pierre, de m'avoir accueilli chez eux comme un membre à part entière de leur famille.

Une grande pensée à tous mes copains : Bénédicte, Pauline, Nathalie, Noémie, Marie, Camille, Stéphanie, Romain, Antoine, Brendan, Vincent, Kévin, Raphaël. Tout ce temps avec vous me permet de dire que je tiens vraiment à notre amitié. Tant de bons souvenirs nous lient. Si, parfois, des troubles surviennent, je sais que je peux compter sur vous. Une pensée également pour les autres copains de l'externat et de l'internat, notamment Marie et Romain avec qui nous partageons, Laetitia et moi, toujours d'excellents repas.

Je pense spécialement à toi, Rémi, qui constitue la vraie et belle rencontre de mon internat. Si nos chemins professionnels se sont écartés, je ferai tout pour que notre amitié persiste de nombreuses années et que tu restes mon confident.

Sans oublier Fanny et Fabien qui, même loin, sont toujours aussi proches de mon cœur.

Je n'oublie pas les membres du bureau de l'internat avec qui j'ai passé une excellente année associative, mais aussi festive.

Table des matières

| | |
|--|---------|
| Abréviations | Page 10 |
| Introduction | Page 11 |
| Étude : | Page 16 |
| Résumé | Page 16 |
| 1. Introduction | Page 17 |
| 2. Méthodes | Page 20 |
| 2.1. Échantillons | Page 20 |
| 2.2. Immunohistochimie | Page 21 |
| 2.3. Évaluation du marquage immunohistochimique de p57 | Page 21 |
| 2.4. Évaluation du marquage immunohistochimique de β -caténine | Page 22 |
| 2.5. Études cytogénétiques – Dual in situ hybridization (DISH) | Page 22 |
| 2.6. Analyses statistiques | Page 23 |
| 3. Résultats | Page 23 |
| 3.1. Corrélations concernant l'âge gestationnel | Page 23 |
| 3.2. Immunohistochimie de p57 | Page 24 |
| 3.3. Immunohistochimie de β -caténine | Page 27 |
| 3.4. Statut cytogénétique | Page 30 |
| 3.5. Score immunohistochimique | Page 30 |
| 4. Discussion | Page 32 |
| Références | Page 37 |
| Serment d'Hippocrate | Page 41 |

Abréviations

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ASCO : American society of clinical oncology

CDKN1C : Cyclin-dependent kinase inhibitor 1C

DISH : Dual in situ hybridization

DMP : Dysplasie mésoenchymateuse du placenta

EDTA : Acide éthylène-diamine-tétra-acétique

FCH : Fausse couche hydropique

FISH : Fluorescent in situ hybridization

HER2 : Human epidermal growth factor receptor-2

IHC : Immunohistochimie

MAB : Mosaïcisme androgénétique/biparental

MFIU : Mort fœtale *in utero*

MHC : Môle hydatiforme complète

MHP : Môle hydatiforme partielle

Q-RT-PCR : Quantitative - reverse transcriptase - polymerase chain reaction

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

SA : Semaines d'aménorrhée

SBW : Syndrome de Beckwith-Wiedemann

Introduction

La Dysplasie Mésoenchymateuse du Placenta (DMP) est définie par l'association de :

- une placentomégalie
- une dilatation des vaisseaux de la plaque chorale, pouvant être associée à celle des vaisseaux des villosités et/ou du cordon ombilicale
- une modification des troncs villositaires apparaissant kystiques, en « grappes de raisins »

Depuis la fin des années 1980, des placentas volumineux avec des fœtus normaux ont été décrits, se confondant ainsi avec des mûles hydatiformes complètes ou partielles.

Takayama *et al.*, en 1986, furent probablement les premiers à rapporter le cas d'un placenta d'environ 1500 g à 34 semaines d'aménorrhée – pour une normale théorique à 382 g – avec les caractéristiques d'une DMP, associé à un fœtus atteint d'un syndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) présentant, notamment, une omphalocèle.

De nombreux termes ont alors été employés durant les années 1990 pour décrire cette entité :

- « hyperplasie mésoenchymateuse diffuse associée à des malformations vasculaires placentaires »
- « pseudo-mûle partielle »
- placenta « bizarre »
- « placentomégalie avec hydrops massif des troncs villositaires »

En 1997, le terme de « Dysplasie Mésoenchymateuse Placentaire » est utilisé par Jauniaux *et al.*, qui vont affiner sa description au moyen de 6 cas personnels confrontés à 16 cas de la littérature. De plus, ils constatent une association dans 50% des cas avec un SBW et observent

une prédominance féminine. Ils émettent l'hypothèse d'une « hypovascularisation des lobules dysplasiques induisant une dilatation variqueuse et anévrysmale des vaisseaux chorioniques de façon progressive » pour expliquer cette pathologie.

L'incidence n'est pas claire à ce jour : quelques études rapportent des incidences très variables :

- Arizawa et Nakayama retrouvent 7 cas de DMP parmi les 30758 placentas de leur centre, durant 21 années, soit une incidence de 0,02%. Cette valeur est celle qui est actuellement la plus citée. Elle ne reflète cependant que l'incidence des placentas faisant l'objet d'une demande d'examen placentaire.
- Allias *et al.* retrouvent 3 cas sur 3378, soit 0,09% sur une période de 7 ans.
- Zeng *et al.* retrouvent seulement 2 cas sur une grande série de 95265 placentas ; soit 0,002%.

Cette dernière étude fut cependant critiquée et contestée car une sous-estimation était fortement probable devant l'absence d'examen macroscopique de placenta de fœtus de 1^{er} et 2nd trimestre et de prématurés par un pathologiste. Cet examen était fait par un technicien seul. Or, la DMP est fréquemment associée à une Mort Fœtale In Utero (MFIU), une prééclampsie, un SBW et des anomalies fœtales.

À noter, l'étude de Paradinas *et al.* qui en 2001 trouvaient 15 cas de DMP initialement diagnostiqués comme môles partielles, parmi 7560 cas de maladies molaires étudiées. Cette incidence de 0,2% de DMP parmi toutes les pathologies molaires a été mal interprétée par certains auteurs ensuite.

Cette pathologie est fréquemment l'objet d'associations fœto-pathologiques :

- Le SBW, qui est un syndrome génétique caractérisé par une croissance excessive (macroglossie, viscéralomégalie, gigantisme secondaire), des malformations congénitales (faciès caractéristiques avec yeux proéminents, anomalies des oreilles avec notamment rainures ou trous des lobules, anomalies de la paroi abdominale avec omphalocèle ou hernie ombilicale simple, malformations cardiaques, rénales, etc), une hypoglycémie, surtout en période néonatale, pouvant être létale et une prédisposition tumorale (principalement des tumeurs embryonnaires, hépatiques et surrenaliennes).

Ce syndrome pan-ethnique possède une incidence de 1 cas pour 13700 naissances et est sporadique dans 85% des cas. Il serait dû à des altérations épigénétiques ou génétiques qui dérèglent l’empreinte parentale des gènes de la région 11p15.5, activant ainsi le gène Insulin-like Growth Factor-2 (IGF-2), impliqué dans la croissance foetale.

De plus, une perte d’activité d’autres gènes a été décrite : p57 et H19 situés dans la même région du chromosome 11, provoquant la prédisposition aux tumeurs.

Le SBW est actuellement constaté dans 19 à 25% des cas de DMP.

- Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) concernant environ 50% des fœtus
- La MFIU, retrouvée dans un tiers des cas.
- Des tumeurs hépatiques, dont la plus fréquente est l’hamartome mésenchymateux du foie.
- Des aneuploïdies : trisomie 13, syndrome de Klinefelter, etc ; mais dont l’association n’est pas clairement établie (survenue fortuite probable).

Les hypothèses étiologiques furent nombreuses (processus ischémique, malformation du mésoderme, dérégulation impliquant VEGF-D et VEGFR-3 ou les gènes du spectre du SBW, etc) jusqu’à ce que Hoffner *et al.* détectent des cellules d’origine androgénétique dans les

conceptions chimériques en objectivant une différence de signature génétique entre le stroma et le cytotrophoblaste des villosités. Ce mosaïcisme androgénétique/biparentale (MAB) est également la cause du SBW, quand il est associé à la DMP, qui entraîne l'altération de la régulation des gènes à empreinte parentale, notamment p57. Le schéma suivant permet de comprendre le confinement possible du MAB au placenta (b), expliquant l'absence du SBW chez le fœtus.

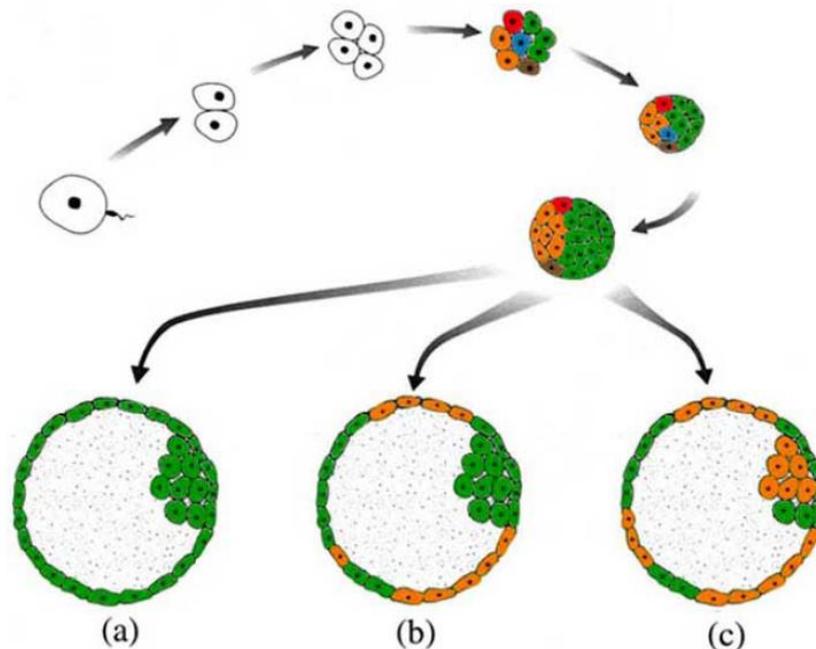


Fig. (1). The development of a human embryo to the blastocyst stage. The different colors at the eight cell stage represent mosaicism of normal blastomeres (green) and blastomeres carrying mitotically derived aneuploidies and mitotic structural aberrations (orange, red, blue and brown). When the embryo reaches blastocyst stage, the aberrant cells can be lost due to negative selection (a); they can segregate to the trophoblast only, leading to confined placental mosaicism (b); or they can be found in both the inner cell mass and the trophoblast resulting in an embryo that is affected in certain tissues (c).

Robberecht et al. Somatic genomic variations in early human prenatal development. Curr Genomics. 2010.

Dans le cas du diagnostic de DMP, l'étude immunohistochimique ne fut pas d'un grand apport jusqu'à ce que p57 soit utilisé pour distinguer les môles hydatiformes, puis la DMP. Cette confusion entre maladie trophoblastique et DMP persiste toujours car cette dernière est rare et méconnue. Cependant, éliminer une môle hydatiforme permet d'écarter le risque de transformation maligne et d'éviter le suivi prolongé du taux de β -HCG.

Actuellement, dans la littérature, environ 120 cas sont recensés, mais seuls les plus récents sont caractérisés avec p57 ou une étude du MAB. Il est convenu que l'étude de p57 en immunohistochimie, avec la présence d'un marquage positif du trophoblaste et négatif du mésenchyme, reflète ce MAB.

Étude

L'expression de β -caténine est différente entre la dysplasie mésoenchymateuse du placenta et ses diagnostics différentiels

Résumé :

Introduction : L'immunomarquage p57 est un marqueur clé pour différencier la dysplasie mésoenchymateuse du placenta et les môles hydatiformes. Son expression particulière traduit des anomalies de conception, notamment à travers les gènes à empreinte parentale. Cependant, l'interprétation de ce marqueur peut être difficile ou ambiguë dans le cas de placentas au terme avancé. Un marqueur immunohistochimique additionnel serait utile.

β -caténine est une protéine importante dans le développement embryonnaire, l'adhésion et la motilité cellulaires. Concernant les maladies placentaires, cette protéine n'a été étudiée que dans de rares études. Nous souhaitons évaluer ce marqueur dans une série de dysplasies mésoenchymateuses du placenta et de ses diagnostics différentiels.

Méthodes : Nous étudions l'immunomarquage de p57 et de β -caténine, en appliquant une règle précise de lecture. La série rassemble des pathologies placentaires – dysplasie mésoenchymateuse (n=9), môle hydatiforme complète (n=14), partielle (n=9) et des fausses couches hydropiques (n=5) – comparées à une série de produits placentaires non molaires et non dysplasiques de terme gestationnels très larges (n=13) et à quelques placentas normaux dont le fœtus est atteint du syndrome de Beckwith-Wiedemann (n=3).

Résultats : L'immunomarquage de p57 correspond à celui attendu dans les cas de môles hydatiformes complètes. Néanmoins, ceux de 5 cas de dysplasies mésoenchymateuses du placenta et d'une môle hydatiforme partielle apparaissent discordants ou ambigus.

Nous avons élaboré une règle de lecture particulière pour l'anticorps anti- β -caténine. Elle montre une diminution d'expression de la protéine, sans marquage nucléaire, pour les cas de dysplasie mésoenchymateuse ; alors que les môles hydatiformes et les fausses couches hydropiques présentent des signaux membranaire, cytoplasmique et nucléaire forts.

Discussion : Grâce à notre règle de lecture, nous observons une différence d'expression du marqueur immunohistochimique β -caténine entre les dysplasies mésoenchymateuses du placenta et ses diagnostics différentiels. Cela permet d'aider au diagnostic, en complément de p57. Nous proposons un algorithme décisionnel, intégrant un score associant l'expression immunohistochimique de p57 et de β -caténine, qui permet de diagnostiquer la dysplasie mésoenchymateuse du placenta et d'écarter les maladies trophoblastiques.

1. Introduction :

La dysplasie mésoenchymateuse du placenta (DMP) est une entité rare, décrite pour la première fois en 1986 (1), qui a été bien définie en 1991 (2) et dénommée en 1997 (3). Dans la littérature sont recensés environ 120 cas de DMP (4,5). Son incidence a été évaluée entre 0,02% (6) à 0,09% (7) pour les placentas adressés pour examen anatomo-pathologique ; une étude retrouve une fréquence plus rare (8), mais les critères diagnostiques n'étaient pas les mêmes (9). Cette pathologie est caractérisée par une placentomégalie, des pseudo-kystes en grappes de raisins au niveau des troncs villositaires et des anomalies des vaisseaux de la plaque chorale (2,10–13). Elle est associée au Syndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) dans 19 à 25% des cas (12,14), mais aussi à un retard de croissance intra-utérin (4,15). Le diagnostic de DMP peut être suspecté précocement par échographie avec des signes assez spécifiques (16) : kystes visibles durant la première moitié de la grossesse, vaisseaux dilatés au troisième trimestre et le signe du « vitrail » au Doppler couleur (17).

Le diagnostic différentiel de cette pathologie placentaire rare se pose réellement avec les maladies trophoblastiques, plus particulièrement la môle hydatiforme partielle (MHP), avec des ressemblances sur le plan échographique (18) et macroscopique : présence d'un fœtus avec un placenta pseudo-molaire (19). La môle hydatiforme complète (MHC), en particulier associée à une grossesse normale, et la fausse couche hydrique (FCH) sont également des diagnostics différentiels qui peuvent poser problème et confondre une DMP (18), surtout d'un point de vue microscopique avec de troncs villositaires dilatés.

Le gène suppresseur de tumeur Cyclin-dépendent kinase inhibiteur 1C (CDKN1C) est soumis à l'empreinte parentale et est situé au niveau de la région 11p15.5 (20). La traduction de ce gène aboutit à la protéine p57. En immunohistochimie (IHC), p57 permet de différencier la MHP, la MHC et la DMP. En effet, l'expression de cette protéine reflète les anomalies de conception liées à ces pathologies. La pathogénie des MHP est due à un lot chromosomique paternel surnuméraire aboutissant à une triploïdie (ou rarement une tétraploïdie, avec 2 lots chromosomiques) et à la présence d'un fœtus (21). Le marquage de p57 est similaire à celui d'un placenta non molaire car un lot chromosomique maternel est présent (22–24). À l'inverse, l'absence de patrimoine génétique maternel, dans tout le génome, se traduit par une perte d'expression de p57 (22–25), comme pour les MHC. La pathogénie des MHC n'est pas clairement identifiée mais les études cytogénétiques suggèrent un mécanisme où un ovocyte sans génome maternel est fécondé par un spermatozoïde secondairement dupliqué (diandrie) ou par deux spermatozoïdes (dispermie). Par ailleurs, la DMP est le résultat d'un mosaïcisme androgénétique/biparental (MAB) (12,26–28) qui explique l'absence d'expression de p57 au niveau des cellules mésenchymateuses des troncs villositaires et sa présence au niveau du cytotrophoblaste (29,30). L'absence de SBW associé peut s'expliquer par la non-extension du mosaïcisme cellulaire au fœtus (31,32), c'est-à-dire que les cellules

atteintes de MAB restent au niveau du trophoctoderme seulement, conduisant à un mosaïcisme confiné au placenta et n'affectant pas l'embryon.

Cependant, l'interprétation de p57 peut être difficile dans certains cas : un terme avancé entraînant une diminution du nombre de cellules cytotrophoblastiques, une expression ambiguë avec un pourcentage de cellules marquées entre 10 et 50% (33), un marquage peu intense ou focal.

Un second marqueur immunohistochimique pourrait être utile pour départager les cas d'interprétation difficile ou pour conforter un diagnostic. β -caténine, dont le gène est CTNNB1 (catenin (cadherin-associated protein) beta 1), joue un rôle important dans les processus développementaux, plus particulièrement la structuration embryonnaire, en lien avec l'activation de Wnt. β -caténine est aussi impliquée dans les phénomènes d'adhésion et de motilité cellulaires, interagissant avec les cadhérines. Les protéines de la voie de signalisation Wnt sont des marqueurs de pré-éclampsie (34).

L'expression de β -caténine a fait l'objet de quelques études relatives aux maladies trophoblastiques, mais une seule à la DMP : Takahashi *et al.* retrouvent une diminution des acides ribonucléiques messagers (ARNm) et du signal en IHC (sans description du type de signal) d'un placenta atteint de DMP comparée à un placenta normal (35). Concernant les maladies trophoblastiques, Candelier *et al.* observent, dans 8 cas de MHP et 14 de MHC, une expression similaire du marqueur immunohistochimique β -caténine à celle de placentas normaux, de termes semblables. Ce signal est localisé au niveau des membranes des cellules cytotrophoblastiques, mais également au niveau de leur cytoplasme et/ou de leur noyau (36). De plus, l'endothélium des vaisseaux des villosités semble être marqué dans le cas de MHP. Wong *et al.* ont étudié 60 cas de MHC comparés à 60 produits gestationnels normaux : l'expression immunohistochimique de β -caténine était diminuée au niveau membranaire et nucléaire (37). L'étude de l'ARNm par Q-RT-PCR de 40 de ces cas de MHC et de 40 cas de

placentas normaux retrouvent une positivité de 25% et 33% respectivement, avec des niveaux d'expression inférieurs pour les cas de produits molaires. Ces auteurs ont également proposé un score de lecture pour l'expression nucléaire de β -caténine en multipliant le pourcentage de cellules marquées et la valeur attribuée à l'intensité du marquage (score de 0 à 4), aboutissant à un résultat entre 0 et 400. Malheureusement, ce score ne distingue pas le type de cellules analysées, ni les autres localisations cellulaires du marquage.

Le but de notre étude est d'évaluer la pertinence d'un second marqueur immunohistochimique – β -caténine – pour faciliter le diagnostic positif de DMP et éliminer le diagnostic différentiel de la maladie trophoblastique, en tenant compte du terme de la grossesse. Notre étude insistera sur une règle de lecture de cet anticorps pour aider à la reproductibilité de son interprétation. Cette règle sera intégrée à un score immunohistochimique à deux marqueurs (p57 et β -caténine) qui permettra d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de DMP.

2. Méthodes

2.1. Échantillons :

Nous avons recueilli 9 cas de DMP de trois centres à partir de 15 ans de recueils placentaires (environ 1000 placentas par an et par centre). Cinq étaient associés à un fœtus atteint du SBW. Les âges gestationnels allaient de 13 semaines d'aménorrhée (SA) + 6 jours à 37 SA + 5 jours. Dix cas de MHC (de 5 à 13 SA, ajoutés à 4 cas dont le terme n'est pas connu), 6 de MHP (de 8 à 16 SA + 4 jours, ajoutés à 3 cas dont le terme n'est pas connu), 5 de fausses couches hydropiques (FCH) (de 6 SA + 4 jours à 14 SA), 3 cas de placentas non molaires et non dysplasiques associés à un fœtus porteur du SBW (de 17 à 36 SA + 6 jours) ont été inclus.

Ces maladies placentaires ont été comparées à 13 placentas non molaires et non dysplasiques dont les termes étaient compris entre 6 et 39 SA + 3 jours.

Hormis 5 cas de MHP provenant d'un 4^{ème} centre, tous les cas, autres que les DMP, provenaient du centre hospitalier de Brest.

2.2. Immunohistochimie :

Les IHC p57 et β -caténine ont été réalisées sur tissus fixés au formol et inclus en paraffine. Des coupes de 4 μ m d'épaisseur ont ensuite été utilisées sur un système automatisé de préparation de lame Ventana Benchmark® (Roche Diagnostics, Meylan, France), en se servant de l'« ultraView DAB Detection Kit » (Roche Diagnostics). Le démasquage antigénique a été réalisé par chaleur dans une solution EDTA (acide éthylène-diamine-tétracétique), pH 8.4, pendant 60 minutes. Une solution d'anticorps monoclonal primaire pré-diluée de p57 (clone 57PO6, MS-1062-R7, Thermo Scientific, UCA, USA) et une solution diluée au 1/400^{ème} d'anticorps monoclonal primaire de β -caténine (clone 14/ β -catenin, 610153, BD Biosciences) ont été incubées pendant 32 minutes à 37°C.

L'incubation de l'anticorps est suivie d'une amplification standard du signal avec le kit d'amplification Ventana et d'un rinçage à l'« ultraWash ». Les lames ont été contre-colorées à l'hématoxyline pendant 12 minutes puis par un réactif de bleuissement pendant 4 minutes.

2.3. Évaluation du marquage immunohistochimique de p57 :

L'interprétation de p57 dans les maladies molaires établie par Vang *et al.* a été utilisée (33). Les pourcentages de cellules marquées, au niveau nucléaire, du stroma vilieux et du cytotrophoblaste sont comptés semi-quantitativement et classés en 3 catégories : négatif avec moins de 10 % des cellules marquées, positif avec plus de 50 % des cellules marquées et ambigu entre 10 et 50 % des cellules marquées.

2.4. Évaluation du marquage immunohistochimique de β -caténine :

La règle de lecture de l'expression membranaire de β -caténine des cellules du cytotrophoblaste est la suivante : un signal fort est bien visible au grossissement x40-x50 ; un signal modéré est perceptible au x40-x50 et bien visible au x100-x200 ; un signal faible est imperceptible au x40-x50, perceptible au x100-x200 et bien visible au x400. Un marquage complet ou incomplet est également à noter. Cette règle de lecture est inspirée des dernières recommandations de l'American society of clinical oncology (ASCO) pour Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) (38).

Les deux autres critères à relever sont le pourcentage de cellules marquées au niveau cytoplasmique, évalué semi-quantitativement sur environ 4 champs au grossissement x400, et la présence d'un marquage nucléaire.

2.5. Études cytogénétiques – Dual in situ hybridization (DISH) :

Les données cytogénétiques ont été recueillies dans la base de données du service de Cytogénétique du centre de Brest. En l'absence de caryotype et de Fluorescent in situ hybridization (FISH), une DISH a été réalisée, comme préalablement publié (39), sur le système Ventana Benchmark®, avec la sonde ciblant le centromère du chromosome 17 provenant du kit HER2 utilisée pour le sein.

Les lames de 4 μ m d'épaisseur ont été déparaffinées, rincées puis traitées, pour le démasquage antigénique, avec une solution EDTA, pH 6.0, pendant 48 minutes.

Une solution d'ISH-protéase 3 a été appliquée pour une durée de 16 minutes. Les lames sont ensuite incubées dans la solution contenant les sondes HER2DNP (couplée à la dinitrophényle) et CHR17DIG (couplée à la digoxigénine) pendant 4 minutes. Une étape de dénaturation de 20 minutes, puis d'hybridation de 6 heures sont réalisées. L'anticorps HER2 est visualisé grâce à l' « ultraView Silver ISH DNP Detection Kit » (Roche Diagnostics). Le

centromère du chromosome 17 est détecté par l' « ultraView Red ISH DIG Detection Kit » (Roche Diagnostics). Les lames ont ensuite été rincées, avec un tampon de réaction (« ultraWash »), à plusieurs reprises et contre-colorées à l'hématoxyline puis par un réactif de bleuissement. La lecture s'est effectuée sur 50 cellules et le statut triploïdie (ou tétraploïdie) est retenu si plus de 10% des noyaux montrent 3 (ou 4) signaux (39).

2.6. Analyses statistiques :

En raison d'un faible effectif dans chaque groupe, un test non paramétrique (Kruskall-Wallis) a été réalisé concernant le type de marquage.

Un test de corrélation de Pearson a été pratiqué pour définir s'il y a un lien entre l'âge gestationnel et l'expression des protéines utilisées au niveau du groupe témoin.

Au moyen d'une courbe ROC, nous proposons un score permettant de différencier la DMP et ses diagnostics différentiels.

3. Résultats :

3.1. Corrélations concernant l'âge gestationnel :

Un test de coefficient de corrélation a été réalisé pour chaque type de marquages de p57 et de β -caténine vis-à-vis du terme. Il existe une corrélation entre le terme et le pourcentage de cellules marquées par l'anticorps anti-p57 ($p = 0,0386$ (cytotrophoblaste) et $p = 0,0133$ (mésenchyme)) : une diminution est observée avec l'avancée de l'âge gestationnel (moins de noyaux marqués), non dépendante du cytotrophoblaste, qui n'est plus continu.

Il existe également une corrélation entre le terme et l'association du caractère complet et de l'intensité de l'expression de β -caténine au niveau membranaire ($p = 0,0148$), avec une diminution du signal en fin de grossesse. Toutefois, cette corrélation n'est pas observée pour le marquage cytoplasmique ($p = 0,1034$) et nucléaire ($p = 0,2009$).

3.2. Immunohistochimie de p57 :

L'expression des résultats a été interprétée selon le guide de lecture de Vang *et al.* (33). Aucun changement n'a été opéré sur les pourcentages délimitant les 3 catégories (positif, négatif, ambigu).

Les résultats des produits placentaires non molaires, non dysplasiques sont reportés dans le Tableau 1 et constituent le groupe témoin.

Tous les produits placentaires non molaires et non dysplasiques montrent un double immunomarquage nucléaire de p57 au niveau cytotrophoblastique et des cellules mésenchymateuses.

Les résultats des placentas pathologiques sont reportés dans le Tableau 2.

L'expression de p57, dans la majeure partie des DMP, montre un contraste entre une négativité des cellules du stroma villositaire et une positivité (ou un signal ambigu) pour les cellules cytotrophoblastiques (Fig. 1A). Il n'est cependant pas possible de conclure formellement pour les 4 cas où l'interprétation est ambiguë (cas 3, 4, 6 et 9), car le marquage cytotrophoblastique est compris entre 10 et 50%. L'expression de p57 est négative pour un cas de DMP (cas 7), mais les contrôles internes positifs sont faibles. La présence ou non d'un SBW chez le fœtus n'influence pas le marquage de p57.

Un double marquage négatif est bien observé dans tous les cas de MHC (Fig. 1B) ; contrairement aux 8 cas sur 9 de MHP où un double marquage positif est retrouvé (Fig. 1C).

Le statut cytogénétique confirmait bien une triploïdie. Cependant, le dernier cas de MHP (cas 27) ne présente pas de signal au niveau des cellules mésenchymateuses, mais le statut de triploïdie n'est pas contributif (absence de caryotype et de FISH - DISH non contributive).

L'expression de p57 pour les cas de FCH (Fig. 1D) est semblable à celle du groupe témoin à terme égal. Aucune différence significative n'est retrouvée ($p < 0,0001$) pour le marquage cytotrophoblastique.

Il existe bien une différence entre les groupes de DMP, de MHC et de MHP ($p < 0,0001$) pour l'immunomarquage cytotrophoblastique et du stroma villositaire.

Une absence de marquage a été notée pour deux cas du groupe témoin dont le fœtus est atteint par le SBW (cas 38 et 39). Il s'avère que ces deux produits placentaires sont issus de la même patiente qui a récidivé au cours de la même année. De plus, le 3^{ème} cas de ce groupe (cas 40) possède seulement un marquage au niveau du cytotrophoblaste, comme les DMP. L'examen macroscopique rapportait une placentomégalie et un cordon ombilical géant, néanmoins sans zone kystique, ni vaisseaux anévrysmaux ; insuffisant donc pour porter le diagnostic de DMP.

Tableau 1
Immunomarquage de p57 and β -caténine du groupe témoin

| SA | Marquage cytotrophoblastique de p57 (%) | Marquage mésenchymateux de p57 (%) | Marquage cytotrophoblastique membranaire de β -caténine | Marquage cytotrophoblastique cytoplasmique de β -caténine (%) | Marquage cytotrophoblastique nucléaire de β -caténine |
|------|---|------------------------------------|---|---|---|
| 6 | 80 | 60 | modéré complet | 10 | absent |
| 7 | 80 | 60 | modéré incomplet | 20 | absent |
| 9 | 70 | 70 | fort complet | 30 | présent |
| 10 | 80 | 40 | modéré incomplet | 20 | présent |
| 11+3 | 80 | 30 | fort complet | 50 | absent |
| 15 | 50 | 50 | modéré incomplet | 10 | absent |
| 16 | 50 | 60 | fort complet | 90 | absent |
| 19 | 60 | 30 | fort complet | 60 | absent |
| 20+4 | 70 | 10 | fort complet | 70 | absent |
| 24+5 | 60 | 10 | modéré complet | 20 | absent |
| 30+6 | 50 | 5 | modéré incomplet | 10 | absent |
| 33 | 20 | <5 | faible incomplet | 10 | absent |
| 39+3 | 20 | <5 | faible incomplet | 10 | absent |

SA = Âge gestationnel en semaines d'aménorrhée.

Tableau 2
Immunomarquage de p57 and β -caténine des pathologies placentaires

| Cas | Diagnostic | SA | Marquage cytotrophoblastique de p57 (%) | Marquage mésenchymateux de p57 (%) | Marquage cytotrophoblastique membranaire de β -caténine | Marquage cytotrophoblastique cytoplasmique de β -caténine (%) | Marquage cytotrophoblastique nucléaire de β -caténine |
|-----|------------|------|---|------------------------------------|---|---|---|
| 1 | DMP | 13+6 | 70 | 0 | modéré complet | 20 | absent |
| 2 | DMP | 17 | 60 | 0 | modéré incomplet | <10 | absent |
| 3 | DMP | 25 | 30 | 0 | modéré incomplet | <10 | absent |
| 4 | DMP* | 27+1 | 30 | 0 | modéré incomplet | <10 | absent |
| 5 | DMP* | 30 | 60 | 0 | faible incomplet | 0 | absent |
| 6 | DMP | 34+6 | 20 | 0 | modéré incomplet | <10 | absent |
| 7 | DMP* | 35 | 0 | 0 | modéré incomplet | 0 | absent |
| 8 | DMP* | 37 | 50 | 0 | modéré incomplet | 0 | absent |
| 9 | DMP* | 37+5 | 30 | 0 | modéré incomplet | 15 | absent |
| 10 | MHC | 5 | 0 | 0 | fort complet | 70 | présent |
| 11 | MHC | 5+5 | 0 | 0 | fort complet | 50 | présent |
| 12 | MHC | 6+4 | 0 | 0 | fort complet | 60 | présent |
| 13 | MHC | 6+5 | 0 | 0 | fort complet | 70 | présent |
| 14 | MHC | 7+6 | 0 | 0 | fort complet | 50 | présent |
| 15 | MHC | 8 | 0 | 0 | fort complet | 70 | présent |
| 16 | MHC | 10+2 | <10 | 0 | fort complet | 50 | présent |
| 17 | MHC | 10+2 | 0 | 0 | fort complet | 80 | absent |
| 18 | MHC | 12 | 0 | 0 | fort complet | 80 | présent |
| 19 | MHC | 13 | 0 | 20 (focalement) | fort complet | 80 | présent |
| 20 | MHC | NC | 0 | 0 | fort complet | 70 | présent |
| 21 | MHC | NC | 0 | 0 | fort complet | 70 | présent |
| 22 | MHC | NC | 0 | 0 | fort complet | 50 | présent |
| 23 | MHC | NC | 0 | 0 | fort complet | 60 | présent |
| 24 | MHP | 8 | 80 | 70 | fort complet | 80 | présent |
| 25 | MHP | 10 | 70 | 90 | fort complet | 60 | présent |
| 26 | MHP | 11 | 90 | 50 | fort complet | 50 | présent |
| 27 | MHP | 12 | 80 | 0 | fort complet | 90 | présent |
| 28 | MHP | 12 | 90 | 80 | fort complet | 70 | présent |
| 29 | MHP | 16+4 | 70 | 50 | fort complet | 60 | présent |
| 30 | MHP | NC | 90 | 70 | fort complet | 50 | présent |
| 31 | MHP | NC | 80 | 50 | fort complet | 60 | présent |
| 32 | MHP | NC | 90 | 80 | fort complet | 80 | présent |
| 33 | FCH | 6+4 | 70 | 70 | fort complet | 80 | présent |
| 34 | FCH | 7+3 | 80 | 70 | fort complet | 80 | présent |
| 35 | FCH | 9+3 | 70 | 60 | fort complet | 80 | présent |
| 36 | FCH | 11 | 70 | 80 | fort complet | 40 | présent |
| 37 | FCH | 14 | 80 | 70 | fort complet | 90 | présent |
| 38 | SBW | 17 | 0 | 0 | modéré complet | 30 | présent |
| 39 | SBW | 23 | 0 | 0 | faible incomplet | 0 | absent |
| 40 | SBW | 36+6 | 60 | 0 | modéré incomplet | 0 | absent |

SA = Âge gestationnel en semaines d'aménorrhée, DMP = Dysplasie Mésenchymateuse du Placenta, * = associé à un fœtus atteint du SBW, MHC = Môle Hydatiforme Complète, MHP = Môle Hydatiforme Partielle, FCH = Fausse Couche Hydropique, SBW = Syndrome de Beckwith-Wiedemann (sans DMP), NC: Non connues.

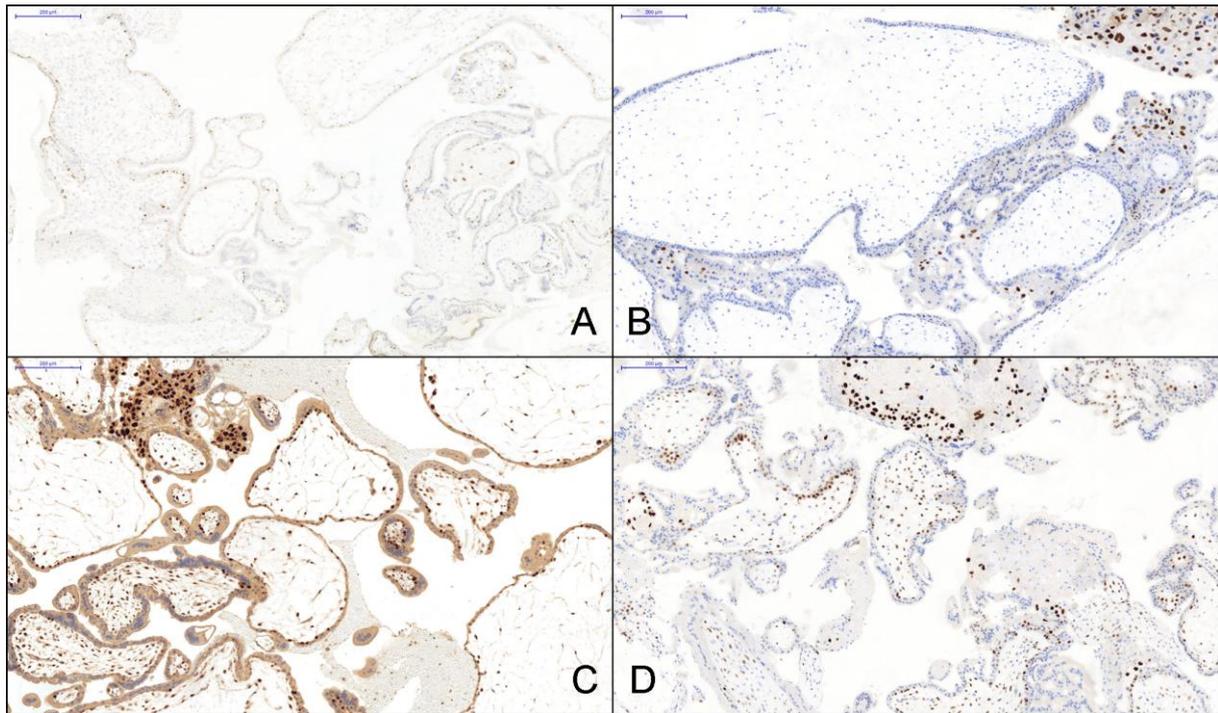


Fig. 1 : Immunomarquage de p57 de placentas pathologiques. A. La dysplasie mésenchymateuse du placenta montre fréquemment un marquage de plus de 50% des cellules de cytotrophoblaste, sans marquage des cellules du stroma villositaire (cas 1, x100). B. Dans les cas de môle hydatiforme complète, une absence de marquage cytotrophoblastique et mésenchymateux est observée (cas 10, x100). C. Les môles hydatiformes partielles expriment p57 de la même manière que les placentas normaux, c'est-à-dire un double marquage positif du cytotrophoblaste et du stroma villositaire (cas 25, x100). D. Les fausses couches hydropiques présentent également un double immunomarquage positif (cas 37, x100).

3.3. Immunohistochimie de β -caténine :

L'illustration de la règle de lecture pour β -caténine est reportée dans la Figure 2.

Les résultats des produits placentaires non molaires, non dysplasiques sont répertoriés dans le Tableau 1.

Au niveau des cellules cytotrophoblastiques, les placentas du groupe témoin montrent rarement de marquage nucléaire (2 cas sur 13), observé entre 9 et 10 SA. Il existe une diminution de l'intensité du signal membranaire et cytoplasmique plus l'âge gestationnel est avancé – cela étant décrit (37) –, avec un maximum aux alentours de 16 à 20 SA.

Les résultats des placentas pathologiques sont reportés dans le Tableau 2.

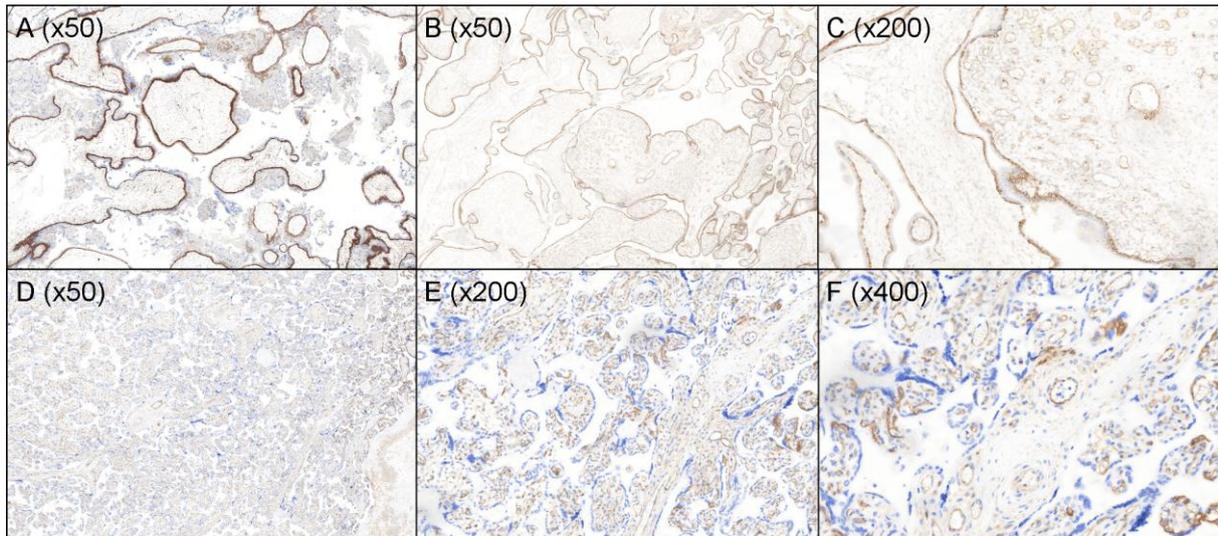


Fig. 2 : Règle de lecture de β -caténine. A = expression membranaire forte. Une forte expression membranaire de β -caténine au niveau du cytotrophoblaste est visible dès le grossissement x50. B et C = expression membranaire modérée. L'expression membranaire de β -caténine est perceptible au grossissement x50 (B). Le signal apparaît bien visible au grossissement x200 (C), permettant de classer ce marquage en « modéré ». D, E et F = expression membranaire faible. L'immunomarquage de ce cas n'est pas visible au x50 (D). Il existe un marquage des cellules endothéliales. Au grossissement x200 (E), le signal membranaire devient perceptible focalement au niveau cytotrophoblastique. Le marquage est faible au niveau membranaire au x400 (F), sans expression cytoplasmique, ni nucléaire de la protéine β -caténine.

Une absence de signal nucléaire est observée dans les cas de DMP quelque soit le terme. Cette différence par rapport aux autres groupes de pathologies molaires et aux FCH est significative ($p < 0,0001$). L'intensité d'expression membranaire et le pourcentage de cellules marquées au niveau cytoplasmique semblent légèrement plus bas que ceux des placentas du groupe témoin, à terme égal ($p < 0,0001$). De même, le marquage membranaire paraît plus souvent incomplet dans le cas de DMP. La présence ou non d'un SBW chez le fœtus n'influence pas le marquage de β -caténine.

Les MHC, MHP et FCH présentent un signal membranaire fort et complet, ainsi qu'une expression élevée de la protéine au niveau cytoplasmique. Hormis un cas de MHC (cas 17), il est observé, dans tous ces groupes, la présence d'un marquage nucléaire.

Les placentas non dysplasiques dont le fœtus est atteint pas le SBW montrent des profils immunohistochimiques variables ne permettant pas de conclure à une caractéristique notable.

Les niveaux d'expression sont, néanmoins, relativement modérés, proches de ceux des produits placentaires du groupe témoin, à terme égal.

Les différences d'expression importantes de β -caténine sont retranscrites dans la Figure 3.

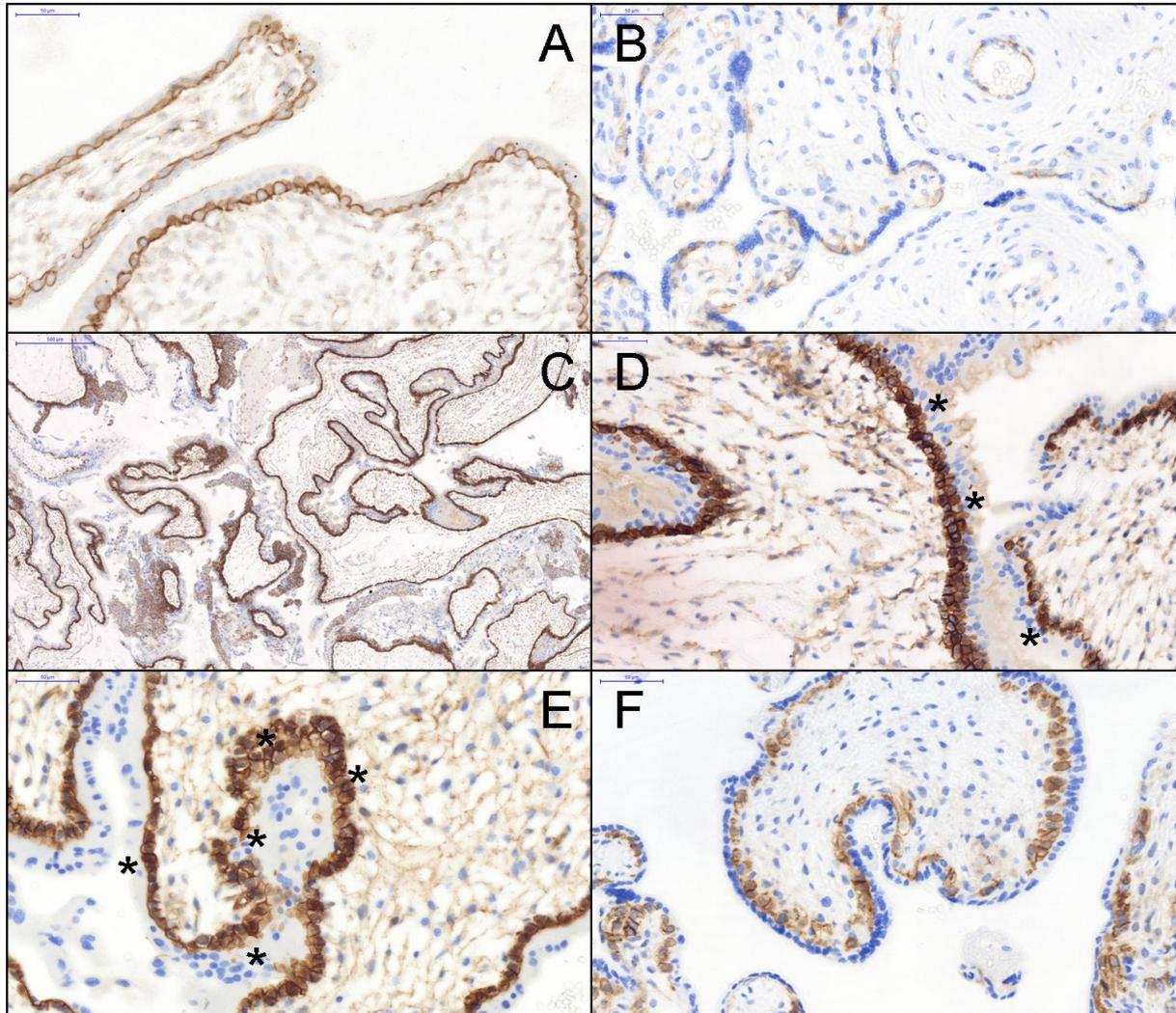


Fig. 3 : Immunomarquage de β -caténine de placentas non molaires, non dysplasiques et pathologiques. A. L'expression de β -caténine est modérée avec un marquage complet pour ce cas de DMP (cas 1, terme 13 SA + 6 jours, x400). B. Avec la diminution du nombre de cellules cytotrophoblastiques, l'immunomarquage est plus difficile à localiser. Il est ici faible, incomplet et exclusivement membranaire (cas 5, 30 SA, x400). C. D. Les MHC montrent une expression membranaire forte avec un marquage complet, visible dès le grossissement x50 (cas 17, 10 SA + 2 jours). Au grossissement x400, le marquage cytoplasmique et nucléaire (astérisques) est évident. E. Les MHP expriment β -caténine comme les MHC avec un marquage nucléaire (astérisques) élevé (cas 25, 10 SA, x400). F. Le marquage membranaire de ce cas de placenta non dysplasique avec fœtus atteint du SBW est ici modéré complet avec quelques cellules marquées au niveau nucléaire (Cas 38, 17 SA, x400).

3.4. Statut cytogénétique :

Neuf cas de DMP, 11 cas de MHC et 2 cas de FCH ont préalablement bénéficiés d'un caryotype et/ou d'une FISH. Aucun n'était pas porteur de triploïdie. Une des FCH est, cependant, atteinte d'un syndrome de Klinefelter. Les 3 MHC et 3 FCH restantes testées par DISH n'étaient pas triploïdes.

Concernant les MHP, 8 statuts cytogénétiques étaient disponibles et triploïdes. Le dernier, testé par DISH, n'est pas contributif (cas 27).

3.5. Score immunohistochimique :

Afin de consolider le diagnostic de DMP, nous avons créé un score immunohistochimique (Fig. 4B) intégrant l'expression de p57 au niveau cytotrophoblastique et mésenchymateux associé à celle de β -caténine au niveau cytotrophoblastique membranaire (intensité et caractère complet du marquage) et nucléaire. Une DMP est très probable si le score atteint 3 ou 4 ($p < 0,05$ – sensibilité 88,9%, spécificité 97,7%).

| | Dysplasie mésenchymateuse du placenta | Môles hydatiformes / Fausses couches hydropiques |
|--------------------------------|---|--|
| Membranaire: intensité | Faible à modéré | Fort |
| Membranaire: caractère complet | Non | Oui |
| Cytoplasmique | < 10% | > 20% |
| Nucléaire | Non | Oui |

| | | Point | |
|------------|-----------------------------------|--|----------------------------------|
| IHC | Localisation | 0 | 1 |
| p57 | Cytotrophoblaste | Absence d'expression ou expression ambiguë | Expression |
| | Mésenchyme | Expression | Absence d'expression |
| β-caténine | Membranaire (Cytotrophoblaste) | Fort complet | Faible ou modéré ou incomplet |
| | Nucléaire (Cytotrophoblaste) | Expression | Absence d'expression |

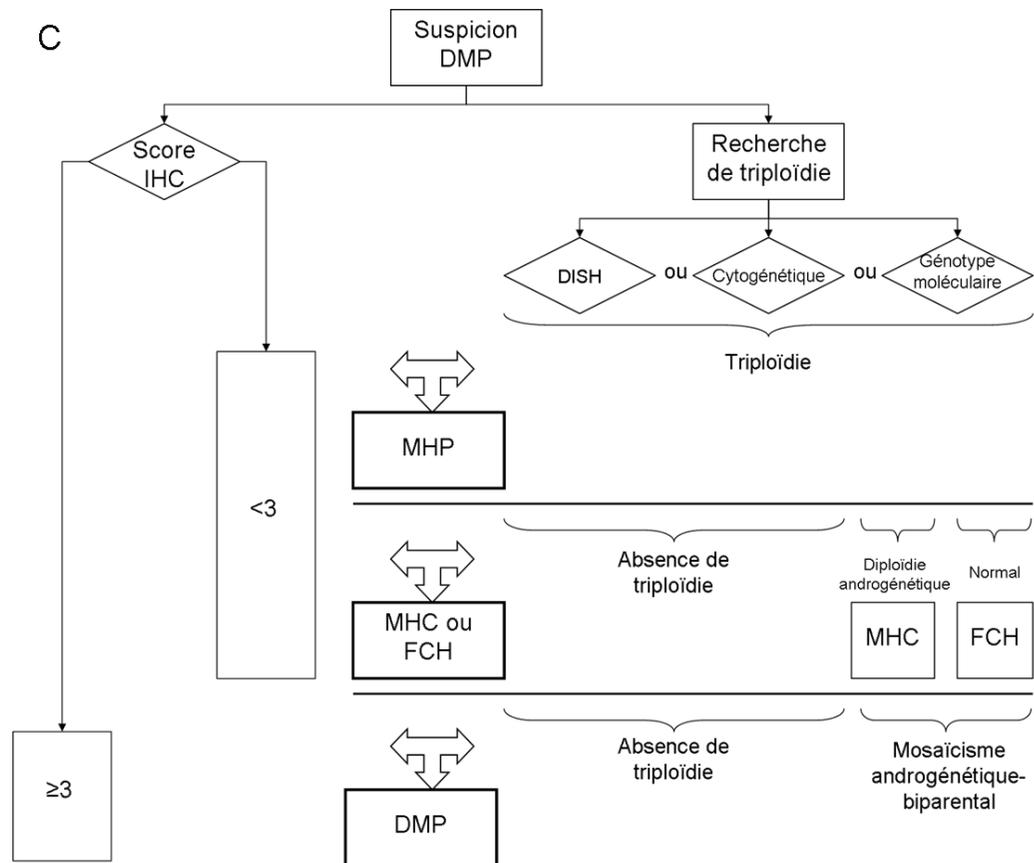


Fig. 4 : Synthèse de l'expression de β-caténine dans les DMP et ses diagnostics différentiels, score immunohistochimique p57 et β-caténine, algorithme décisionnel. A. Différence d'expression de β-caténine entre la dysplasie mésenchymateuse du placenta et ses principaux diagnostics différentiels. Les môles hydatiformes et les fausses couches ne présentent pas de différence significative d'expression. B. Le score, basé sur l'expression immunohistochimique de p57 et de β-caténine, permet d'orienter vers une dysplasie mésenchymateuse du placenta s'il est supérieur ou égal à 3 (addition des points). C. Un algorithme est proposé pour aider à la démarche diagnostique des dysplasies mésenchymateuses du placenta.

4. Discussion :

La DMP est une pathologie méconnue et rare. L'importance de faire ce diagnostic réside dans son pronostic, avec une suspicion de SBW pour le fœtus dans un cas sur 4 ; mais aussi d'écarter le potentiel dégénératif malin des maladies trophoblastique. D'un point de vue physiopathologique, la DMP est expliquée par l'existence d'un MAB. Le MAB est une anomalie de conception atteignant le placenta et/ou le fœtus, dont le risque de récurrence, pour le SBW, n'est pas rare du fait de l'existence d'une transmission héréditaire dans 15% des cas (40). Deux cas de SBW sans DMP de notre série sont attribués à la même patiente.

L'âge gestationnel a fait partie intégrante de l'étude car les marqueurs immunohistochimiques varient souvent avec le développement de l'organe placentaire. C'est le cas de p57 et de β -caténine pour les placentas du groupe témoin.

Le marquage immunohistochimique p57 est devenu un outil diagnostique majeur pour distinguer les maladies molaires et la DMP. Soma *et al.* sont les premiers à avoir utilisé p57 sur un placenta avec dysplasie mésoenchymateuse et ont noté cette expression contrastée entre la présence d'un marquage cytotrophoblastique et l'absence de marquage des cellules mésoenchymateuses (22). Ce marquage est le reflet de l'empreinte parentale et du MAB des DMP. Hoffner *et al.* ont testé ce marqueur sur une série de 58 cas de maladies molaires et non molaires et ont reclassé 6 cas en MAB, dont un en DMP (27). Dans notre étude, nous avons aussi mis en évidence une expression différente permettant de distinguer les DMP des MHC et MHP. La règle de lecture de Vang *et al.* autorise une interprétation reproductible (33) ; le type de cellules étant facilement identifié sur coupe. Cette règle a un intérêt majeur pour le diagnostic positif des MHC. Cependant, l'expression de cette protéine est la même pour les MHP, les FCH et les placentas du groupe témoin et laisse entière la distinction de ces entités. Un anticorps, réalisé seul, peut se heurter, dans certains cas, à des problèmes d'interprétation.

Dans la littérature, il existe quelques cas où les signaux sont discordants (27) ou faibles (29) posant le problème de la spécificité de cet anticorps anti-p57. Dans notre étude, un petit nombre de cas présentent un signal faible ou focal, et le nombre de cas de DMP interprétés comme ambigus (pourcentage compris entre 10 et 50%), selon la règle de lecture de Vang *et al.*, est de 44%. Cela peut s'expliquer par une lecture de p57 plus difficile avec un terme avancé, en raison d'une diminution du nombre de cellules du cytotrophoblaste avec un repérage moins aisé en IHC.

Devant ces situations, notamment dans les cas discordants – important dans notre étude –, pour compléter la démarche diagnostique, un autre marqueur immunohistochimique pourrait être avantageux. β -caténine semblait être un anticorps intéressant au vue des études précédentes et de sa disponibilité pour les diagnostics de routine dans les services d'anatomopathologie. Nous avons décidé de définir une règle de lecture pour être reproductible. Celle-ci permet de dégager deux critères importants et faciles à identifier : la présence ou non du marquage nucléaire, et l'intensité du marquage membranaire associé au caractère en cadre. Il est ainsi possible de différencier la DMP avec ses principaux diagnostics différentiels, même sans l'aide de p57. La protéine β -caténine semble également mieux conservée, là où p57 peut souffrir des problèmes de fixation dans notre étude, comme cela a été évoqué dans l'article de Banet *et al.* (41).

Deux études sur les maladies trophoblastiques et une sur la DMP, avec un seul cas, ont utilisées β -caténine (35–37) – aucune sur les FCH – et n'observaient pas forcément le type de localisation cellulaire du signal. De plus, les anticorps provenaient de différents fabricants et sont différents de celui de notre étude. Ceci peut expliquer les différences retrouvées, notamment concernant les mûles où, selon les études, le niveau d'expression est retrouvé soit

plus bas, soit identique à ceux des produits placentaires dits normaux. Une diminution de l'expression avec le terme gestationnel est aussi retrouvée dans l'article de Candelier *et al.*

β -caténine est une protéine située majoritairement au niveau membranaire, mais aussi dans le cytoplasme et plus rarement nucléaire. Ces localisations cellulaires traduisent des fonctions différentes. Le marquage de β -caténine est d'abord membranaire, puis cytoplasmique et, en cas d'accumulation cellulaire plus importante, le signal devient nucléaire (formation de complexe avec le T Cell Factor) pour réguler la voie Wnt (42). Ce marquage nucléaire est visible dans les môles hydatiformes, là où p57 ne peut diagnostiquer que les MHC. L'utilisation de β -caténine permet donc de repérer les MHC, mais aussi les MHP, grâce au marquage nucléaire, ce qui représente une aide diagnostique immunohistochimique majeure.

Nous pensons que pour les DMP (diminution du signal), ainsi que pour les môles hydatiformes et les FCH (forte augmentation du signal), le changement d'expression de β -caténine traduit une anomalie de régulation de la voie Wnt. Plus précisément, pour les maladies trophoblastiques, l'augmentation de β -caténine participerait au potentiel invasif, avec un accroissement de la prolifération et de l'adhésion cellulaire. En effet, l'anticorps anti- β -caténine, testé dans notre centre sur deux cas de môle invasive, retrouve des expressions membranaire, cytoplasmique et nucléaire élevées et similaires à celles des MHC et MHP (données personnelles ne rentrant pas dans l'étude). Le recul par rapport à la dernière grossesse est supérieur à 15 ans dans un cas et est de 3 ans après la prise en charge d'une MHC dans le second cas. Cette observation est concordante avec une étude précédente (36) qui retrouvait une expression semblable entre les MHC et les môles invasives.

Nous avons, dans notre série de DMP, un cas de fin de 1^{er} trimestre (cas 1), ce qui est rare. Il ne montre pas de changement d'expression de p57 et celle de β -caténine semble légèrement plus élevée que les autres du même groupe et que les placentas du groupe témoin de même

terme. Il pourrait également être intéressant d'étudier l'expression de β -caténine de mûles hydatiformes aux termes plus avancés. Cette possibilité peut être fournie par l'évolution conjointe d'une grossesse gémellaire conjointe entre une MHC et une grossesse évolutive normale aboutissant à la naissance d'un enfant vivant (43).

Les 3 cas de SBW sans DMP de notre série montrent des expressions de p57 et de β -caténine variables, différentes de celle des placentas du groupe témoin. Celles de β -caténine sont proches, statistiquement, de celles des DMP, orientant vers une physiopathologie commune. Un faible pourcentage de cellules présentant l'anomalie du gène à empreinte pourrait expliquer l'absence d'expression pathologique placentaire (32), sans modification de l'expression de la protéine β -caténine. En outre, la dérégulation des gènes à empreinte de la région 11p15.5 a différentes causes : duplication spécifique de l'origine parentale (Disomie uniparentale paternelle), translocation/inversion, microdélétion, hyperméthylation ou déméthylation des centres à empreintes, mutation du gène CDKN1C (40). Dans notre série, les deux cas familiaux (cas 38 et 39) présentent une délétion d'une paire de base du gène CDKN1C entraînant une mutation non-sens. Le dernier (cas 40) est porteur d'une anomalie de la méthylation du bras court du chromosome 11. Cette diversité d'étiologies peut expliquer la différence d'expression des protéines étudiées.

La FCH représente une difficulté diagnostique quand celle-ci est précoce. Il n'existe pas de marqueur fiable pour la distinguer des autres maladies placentaires abordées dans cette étude. L'expression de β -caténine est semblable à celle des mûles hydatiformes et peu discriminante. L'intérêt de Ki67 peut être considérable avec un index de prolifération bas comparé à celui des mûles hydatiformes (44–46).

La détermination de la triploïdie par la DISH ne fait pas la différence entre une triploïdie et une trisomie 17. L'étude de LeGallo *et al.* valide cette technique pour les maladies

trophoblastiques (39). Cette détermination est utilisée en routine, mais ne dispense pas d'une étude cytogénétique complète dans les cas douteux.

Nous proposons un score associant le marquage immunohistochimique de p57 et de β -caténine (Fig. 4B) rentrant dans un algorithme prenant ensuite en compte le statut cytogénétique ou génétique (47) et permettant d'aider au diagnostic en cas de suspicion de DMP (Fig. 4C). Cet algorithme permet d'étayer, par immunohistochimie, la discussion diagnostique entre des différentes entités placentaires et, en particulier, d'attirer l'attention sur le diagnostic de DMP qui reste difficile car très rare.

Références

1. Takayama M, Soma H, Yaguchi S, Funayama H, Fujiwara K, Irie H, et al. Abnormally large placenta associated with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 1986;22(3):165–8.
2. Moscoso G, Jauniaux E, Hustin J. Placental vascular anomaly with diffuse mesenchymal stem villous hyperplasia. A new clinico-pathological entity? *Pathol Res Pract.* 1991 Mar;187(2-3):324–8.
3. Jauniaux E, Nicolaidis KH, Hustin J. Perinatal features associated with placental mesenchymal dysplasia. *Placenta.* 1997;18(8):701–6.
4. Heazell AEP, Sahasrabudhe N, Grossmith AK, Martindale EA, Bhatia K. A Case of Intrauterine Growth Restriction in Association with Placental Mesenchymal Dysplasia with Abnormal Placental Lymphatic Development. *Placenta.* 2009 Jul;30(7):654–7.
5. Nayeri UA, West AB, Grossetta Nardini HK, Copel JA, Sfakianaki AK. Systematic review of sonographic findings of placental mesenchymal dysplasia and subsequent pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Apr;41(4):366–74.
6. Arizawa M, Nakayama M. Suspected involvement of the X chromosome in placental mesenchymal dysplasia. *Congenit Anom.* 2002;42(4):309–17.
7. Allias F, Lebreton F, Collardeau-Frachon S, Vasiljevic A, Rossignol S, Massardier J, et al. La dysplasie mésenchymateuse du placenta. *Ann Pathol.* 2008 Apr;28(2):85–94.
8. Zeng X, Chen MF, Bureau Y-A, Brown R. Placental mesenchymal dysplasia and an estimation of the population incidence: Placental mesenchymal dysplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Jun;91(6):754–7.
9. Agarwal R, Khatuja R, Sharma L, Singh A. Placental Mesenchymal Dysplasia: A Case Report. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2012;2012:1–3.
10. Lee GK, Chi JG, Cha KS. An unusual venous anomaly of the placenta. *Am J Clin Pathol.* 1991 Jan;95(1):48–51.
11. Chen C-P, Chern S-R, Wang T-Y, Huang Z-D, Huang M-C, Chuang C-Y. Case Report: Pregnancy with concomitant chorangioma and placental vascular malformation with mesenchymal hyperplasia. *Hum Reprod.* 1997;12(11):2553–6.
12. Chan YF, Sampson A. Placental mesenchymal dysplasia: a report of four cases with differentiation from partial hydatidiform mole. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43(6):475–9.
13. Gibson BR, Muir-Padilla J, Champeaux A, Suarez ES. Mesenchymal dysplasia of the placenta. *Placenta.* 2004 Aug;25(7):671–2.

14. Paradinas FJ, Sebire NJ, Fisher RA, Rees HC, Foskett M, Seckl MJ, et al. Pseudo-partial moles: placental stem vessel hydrops and the association with Beckwith–Wiedemann syndrome and complete moles. *Histopathology*. 2001;39(5):447–54.
15. Pham T, Steele J, Stayboldt C, Chan L, Benirschke K. Placental Mesenchymal Dysplasia Is Associated With High Rates of Intrauterine Growth Restriction and Fetal Demise: A Report of 11 New Cases and a Review of the Literature. *Am J Clin Pathol*. 2006 Jul 1;126(1):67–78.
16. Arigita M, Illa M, Nadal A, Badenas C, Soler A, Alsina N, et al. Chorionic villus sampling in the prenatal diagnosis of placental mesenchymal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Nov;36(5):644–5.
17. Kuwata T, Takahashi H, Matsubara S. ‘Stained-glass’ sign for placental mesenchymal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Mar;43(3):355.
18. Feinberg RF, Lockwood CJ, Salafia C, Hobbins JC. Sonographic diagnosis of a pregnancy with a diffuse hydatidiform mole and coexistent 46,XX fetus: a case report. *Obstet Gynecol*. 1988 Sep;72(3 Pt 2):485–8.
19. Jauniaux E, Campbell S. Ultrasonographic assessment of placental abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Nov;163(5 Pt 1):1650–8.
20. Soejima H, Wagstaff J. Imprinting centers, chromatin structure, and disease. *J Cell Biochem*. 2005 May 15;95(2):226–33.
21. Fox H. Current topic: trophoblastic pathology. *Placenta*. 1991 Oct;12(5):479–86.
22. Soma H, Osawa H, Oguro T, Yoshihama I, Fujita K, Mineo S, et al. P57kip2 immunohistochemical expression and ultrastructural findings of gestational trophoblastic disease and related disorders. *Med Mol Morphol*. 2007 Jun 18;40(2):95–102.
23. Fukunaga M. Immunohistochemical characterization of p57(KIP2) expression in early hydatidiform moles. *Hum Pathol*. 2002 Dec;33(12):1188–92.
24. Jun S-Y, Ro JY, Kim K-R. p57kip2 is useful in the classification and differential diagnosis of complete and partial hydatidiform moles. *Histopathology*. 2003 Jul;43(1):17–25.
25. Castrillon DH, Sun D, Weremowicz S, Fisher RA, Crum CP, Genest DR. Discrimination of complete hydatidiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57 KIP2. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(10):1225–30.
26. Kaiser-Rogers KA. Androgenetic/biparental mosaicism causes placental mesenchymal dysplasia. *J Med Genet*. 2005 Jun 17;43(2):187–92.
27. Hoffner L, Dunn J, Esposito N, Macpherson T, Surti U. p57KIP2 immunostaining and molecular cytogenetics: combined approach aids in diagnosis of morphologically challenging cases with molar phenotype and in detecting androgenetic cell lines in mosaic/chimeric conceptions. *Hum Pathol*. 2008 Jan;39(1):63–72.

28. H'mida D, Gribaa M, Yacoubi T, Chaieb A, Adala L, Elghezal H, et al. Placental Mesenchymal Dysplasia with Beckwith–Wiedemann Syndrome Fetus in the Context of Biparental and Androgenic Cell Lines. *Placenta*. 2008 May;29(5):454–60.
29. Allias F, Lebreton F, Collardeau-Frachon S, Vasiljevic A, Devouassoux-Shisheboran M, Aziza J, et al. Immunohistochemical expression of p57 in placental vascular proliferative disorders of preterm and term placentas. *Fetal Pediatr Pathol*. 2009 Jan;28(1):9–23.
30. Kapur RP, Cole B, Zhang M, Lin J, Fligner CL. Placental mesenchymal dysplasia and fetal renal-hepatic-pancreatic dysplasia: androgenetic-biparental mosaicism and pathogenesis of an autosomal recessive disorder. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2013 Jun;16(3):191–200.
31. Surti U, Hill LM, Dunn J, Prosen T, Hoffner L. Twin pregnancy with a chimeric androgenetic and biparental placenta in one twin displaying placental mesenchymal dysplasia phenotype. *Prenat Diagn*. 2005 Nov;25(11):1048–56.
32. Robberecht C, Vanneste E, Pexsters A, D'Hooghe T, Voet T, Vermeesch JR. Somatic genomic variations in early human prenatal development. *Curr Genomics*. 2010 Sep;11(6):397–401.
33. Vang R, Gupta M, Wu L-S-F, Yemelyanova AV, Kurman RJ, Murphy KM, et al. Diagnostic reproducibility of hydatidiform moles: ancillary techniques (p57 immunohistochemistry and molecular genotyping) improve morphologic diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2012 Mar;36(3):443–53.
34. Zhang Z, Li H, Zhang L, Jia L, Wang P. Differential expression of β -catenin and Dickkopf-1 in the third trimester placentas from normal and preeclamptic pregnancies: a comparative study. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2013;11:17.
35. Takahashi H, Matsubara S, Kuwata T, Saruyama M, Usui R, Ohkuchi A, et al. Changes in expression of vascular endothelial growth factor D-related genes in placental mesenchymal dysplasia: PMD and VEGF-D. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Apr;40(4):1145–9.
36. Candelier J-J, Frappart L, Diatta AL, Yadaden T, Cissé M-L, Afoutou J-M, et al. Differential expression of E-cadherin, β -catenin, and Lewis x between invasive hydatidiform moles and post-molar choriocarcinomas. *Virchows Arch*. 2013 Jun;462(6):653–63.
37. Wong SCC. Nuclear β -catenin and Ki-67 expression in choriocarcinoma and its pre-malignant form. *J Clin Pathol*. 2006 Apr 1;59(4):387–92.
38. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3997–4013.
39. LeGallo RD, Stelow EB, Ramirez NC, Atkins KA. Diagnosis of Hydatidiform Moles Using p57 Immunohistochemistry and HER2 Fluorescent In Situ Hybridization. *Am J Clin Pathol*. 2008 May 1;129(5):749–55.

40. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith–Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(1):8–14.
41. Banet N, DeScipio C, Murphy KM, Beierl K, Adams E, Vang R, et al. Characteristics of hydatidiform moles: analysis of a prospective series with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping. *Mod Pathol.* 2014;27(2):238–54.
42. Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling in Development and Disease. *Cell.* 2006 Nov;127(3):469–80.
43. Marcorelles P, Audrezet M-P, Le Bris M-J, Laurent Y, Chabaud J-J, Ferec C, et al. Diagnosis and outcome of complete hydatidiform mole coexisting with a live twin fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Jan;118(1):21–7.
44. Cheville JC, Robinson R, Benda JA. Evaluation of Ki-67 (MIB-1) in placentas with hydropic change and partial and complete hydatidiform mole. *Pediatr Pathol Lab Med J Soc Pediatr Pathol Affil Int Paediatr Pathol Assoc.* 1996 Feb;16(1):41–50.
45. Schammel DP, Bocklage T. p53 PCNA, and Ki-67 in hydropic molar and nonmolar placentas: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 1996 Apr;15(2):158–66.
46. Jeffers MD, Grehan D, Gillan JE. Comparison of villous trophoblast proliferation rate in hydatidiform mole and non-molar abortion by assessment of proliferating cell nuclear antigen expression. *Placenta.* 1994 Jul;15(5):551–6.
47. McConnell TG, Murphy KM, Hafez M, Vang R, Ronnett BM. Diagnosis and subclassification of hydatidiform moles using p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: validation and prospective analysis in routine and consultation practice settings with development of an algorithmic approach. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(6):805–17.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

ALEMANY (Pierre) – L'expression de β -caténine est différente entre la dysplasie mésoenchymateuse du placenta et ses diagnostics différentiels- 4f., 2 tabl.
Th. : Méd. : Brest 2015

RESUME : Introduction : L'immunomarquage p57 permet de différencier la dysplasie mésoenchymateuse du placenta et les môles hydatiformes. Son expression traduit des anomalies de conception. Un marqueur immunohistochimique additionnel serait utile dans certains cas difficiles. β -caténine est une protéine importante dans le développement embryonnaire et l'adhésion cellulaire, qui a été peu étudiée dans les maladies placentaires. Notre étude l'évalue sur des dysplasies mésoenchymateuses du placenta et ses diagnostics différentiels.

Méthodes : Nous étudions l'immunomarquage de p57 et de β -caténine, selon une règle de lecture respective, des cas de dysplasie mésoenchymateuse (n=9), de môle hydatiforme complète (n=14), partielle (n=9) et de fausse couche hydropique (n=5), comparés à une série de produits placentaires non molaires et non dysplasiques (n=13) et à des placentas normaux dont le fœtus est atteint du syndrome de Beckwith-Wiedemann (n=3).

Résultats : L'immunomarquage de p57 correspond à celui attendu dans la majorité des cas. Néanmoins, ceux de 5 cas de dysplasies mésoenchymateuses du placenta et d'une môle hydatiforme partielle apparaissent discordants ou ambigus.

À l'aide de notre règle de lecture, nous observons une diminution de l'expression de β -caténine, sans marquage nucléaire, des cas de dysplasie mésoenchymateuse ; alors que les môles hydatiformes et les fausses couches hydropiques présentent des signaux forts.

Discussion : Nous proposons un algorithme décisionnel, intégrant un score associant l'expression immunohistochimique de p57 et de β -caténine, qui permet de diagnostiquer la dysplasie mésoenchymateuse du placenta et d'écarter les maladies trophoblastiques.

MOTS CLES :

DYSPLASIE MESENCHYMATEUSE DU PLACENTA

MOLES HYDATIFORMES

MALADIE TROPHOBLASTIQUE

FAUSSE COUCHE HYDROPIQUE

p57

β -CATENINE

JURY :

Président : Madame le Professeur MARCORELLES

Membres : Madame le Docteur DOUET-GUILBERT

Monsieur le Docteur TALAGAS

Monsieur le Docteur UGUEN

DATE DE SOUTENANCE :

23 septembre 2015

ADRESSE DE L'AUTEUR :

6 rue de Gasté

29200 BREST