

## Pré-éclampsie et hydramnios subaigu révélateurs d'une triploïdie fœtale

### Diagnostic *in utero* à la 28<sup>e</sup> semaine

C. Dognin \*, J.C. Monnier \*, B. Lanciaux \*, J.B. Savary \*\*,  
M. Daminatti \*\*, B. Gosselin \*\*\*

\* Service de Gynécologie-Obstétrique du Pavillon V. Olivier (P<sup>r</sup> MONNIER), C.H.U. de Lille, place Barthélémy-Dorez, F 59000 Lille.

\*\* Laboratoire de Cytogénétique, Hôpital Calmette (P<sup>r</sup> DAMINATTI), C.H.U. de Lille, F 59000 Lille.

\*\*\* Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Calmette (P<sup>r</sup> GOSSELIN), C.H.U. de Lille, F 59000 Lille.

### RÉSUMÉ

A l'occasion d'une observation de triploïdie diagnostiquée *in utero* par amniocentèse à 28 semaines d'aménorrhée, chez une femme présentant un hydramnios subaigu, un syndrome pré-éclampsiq ue et un kyste dermoïde praevia, il est rappelé les similitudes et les différences existant entre le syndrome triploïde et le concept de môle hydatiforme.

La triploïdie peut avoir un aspect molaire partiel (50 à 60 %), mais le terme de môle embryonnée doit être rejeté car les caractéristiques anatomo-cliniques et l'évolution de la triploïdie ne sont pas superposables à celles de la môle hydatiforme classique.

**SUMMARY :** Sub-acute pre-eclampsia and hydramnios showing fetal triploidy which was diagnosed *in utero* at the 28th week of pregnancy.

The authors report a case of triploidy that was diagnosed *in utero* by amniocentesis at the 28th week of amenorrhoea which presented with a classical picture of sub-acute hydramnios and pre-eclampsia and a dermoid cyst in the pelvis below the uterus.

This case has given us a chance of showing the clinical evolution that led us to carry out amniocentesis and make the diagnosis of triploidy.

A review of the literature gives us the chance of showing the incidence of triploidy and its genetic origin and the characteristics that this chromosome abnormality produces.

The value of the study is to show the differences that exist between this condition and partial molar triploidy demonstrating the anatomo-pathological, genetic and developmental changes that can be recognized.

The conclusion that this article reaches could be that the term « triploid embryonic mole » should be abandoned because it brings under one heading two quite different pictures.

### OBSERVATION

M<sup>me</sup> L..., âgée de 26 ans, II<sup>e</sup> geste, II<sup>e</sup> pare, A Rhésus+, n'a aucun antécédent médical notable. Une première grossesse en 1981 s'est terminée par une césarienne pour dystocie cervicale donnant naissance à une fille de 3 300 g, parfaitement constituée.

La grossesse actuelle a débuté le 10 mars 1982 mais la patiente ne consulte pour la première fois que le 26 juillet 1982 (21<sup>e</sup> semaine); elle présente alors des œdèmes des membres inférieurs sans hypertension mais avec protéinurie à 5 g/l.

Suspectant un syndrome néphrotique, son médecin traitant nous l'adresse en urgence le 30 juillet. L'examen d'entrée révèle une hauteur utérine à 23 cm, avec excès de liquide manifeste, un col long, postérieur et fermé, des bruits du cœur fœtal normaux, et retrouve une masse sous tension de 10 cm de diamètre environ au niveau du cul-de-sac de Douglas. Il existe par ailleurs une tension artérielle à 16/11 puis 14/9 après repos, avec prise pondérale de

2 kg depuis le début de la grossesse, des œdèmes discrets des membres inférieurs et une protéinurie importante.

L'examen échographique montre : une présentation du siège avec TM positif, un bipariétal à 55 mm soit le 50<sup>e</sup> percentile de l'âge (22 semaines), un diamètre abdominal transverse à 60 mm soit le 90<sup>e</sup> percentile, un excès de liquide amniotique, un placenta postérieur inséré normalement, très épais de 50 mm (épaisseur maximum) avec une plaque chorale bien visible, enfin une tuméfaction de 10 cm sur 8 incluse dans le Douglas, hétérogène évoquant un kyste dermoïde.

Devant ce tableau de dysgravidie avec début d'hydramnios, elle est hospitalisée pour bilan vasculo-rénal (2 août 1982) et mise d'emblée sous traitement anti-hypertenseur (Clonidine) 2 fois 1/2 cp par jour. Les seuls éléments pathologiques du bilan complémentaire sont une hypoprotidémie (47 g/l) et une protéinurie à 2 g/l, alors que l'uricémie est sub-normale à 52 mg/l.

Par ailleurs, 2 clichés d'urographie intraveineuse sont réalisés, retrouvant, hormis une discrète dilatation urétéro-pyélo-calicielle

**MOTS-CLÉS :** Syndromes vasculo-rénaux. Eclampsie. Hydramnios. Triploïdie. Echographie.

*Tirés à part :* J.C. MONNIER, à l'adresse ci-dessus.

Reçu le 21 mars 1983. Avis du Comité de lecture le 6 juin 1983. Définitivement accepté le 18 juillet 1983.



FIG. 1.

droite peu significative au cours de la grossesse, des concrétions calcaires typiques dans le pelvis qui confirment la nature dermoïde de la masse pelvienne (fig. 1).

On pense alors à une néphropathie préalable à la grossesse, sans pouvoir l'étiqueter, avec prescription d'un traitement  $\alpha$  et  $\beta$  bloquants (Labétanol) à la dose de 2 cps par jour.

Sortie le 14 août 1982 du service, la malade sera revue en consultation le 3 septembre à 27 semaines d'aménorrhée pour des douleurs abdominales avec un tableau d'hydramnios subaigu manifeste, la hauteur utérine étant à 36 cm et le diamètre ombilical à 102 cm. Il existe par ailleurs un ballonnement fœtal excessif, le col restant fermé, la tumeur praevia inchangée et l'activité cardiaque fœtale normalement retrouvée. Si la tension artérielle est stable à 13/9, la prise de poids est de 10 kg en 1 mois avec œdèmes importants des membres inférieurs et du visage. Une nouvelle hospitalisation est décidée pour un nouveau bilan et pour une ponction amniotique afin de réaliser un caryotype fœtal.

A l'échographie, le fœtus est en présentation céphalique avec TM positif et mouvements actifs normaux, la biométrie reste stable pour le bipariétal et la longueur fémorale, alors que le diamètre abdominal transverse est largement supérieur au 90<sup>e</sup> percentile de l'âge. L'épaisseur placentaire maximum est désormais de 60 mm avec hydramnios important, le kyste dermoïde restant inchangé dans ses dimensions et dans sa localisation.

Devant la gêne fonctionnelle importante (dyspnée) on évacue 2,6 litres de liquide amniotique clair (7 septembre 1982) avec recherche du caryotype fœtal et dosage de l'alpha-fœto-protéine. Dans les jours qui suivent la ponction, on assiste à une stabilisation de l'hydramnios, sans modification de la hauteur utérine, du périmètre ombilical et du poids. Par contre, la tension artérielle nécessite le passage à 3 cps de Labétanol par jours avec un régime hyposodé. Tandis que l'hypoprotidémie et la protéinurie persistent, il apparaît une anémie à 10 g/l d'hémoglobine et

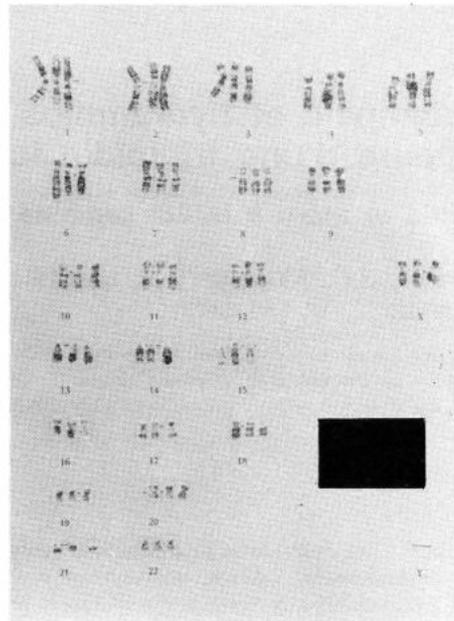


FIG. 2.

27 % d'hématocrite justifiant une thérapeutique martiale continue. Parallèlement, l'uricémie continue à croître à 67 mg/l.

A 29 semaines d'aménorrhée, soit le 14 septembre 1982 le dosage d'alpha-fœto-protéine sanguine maternelle est à 675 Ku/l soit 2 fois supérieur à la normale, l'alpha-fœto-protéine amniotique étant elle à 60 ng/l soit 3 fois supérieure à la normale.

La situation se dégrade ensuite rapidement avec altération de la fonction rénale (urée à 0,77 g/l, créatinine à 11 mg/l, uricémie à 92 mg/l le 21 septembre 1982), associée à une stagnation échographique de la croissance fœtale, le bipariétal n'ayant pas évolué en une semaine, alors que l'épaisseur placentaire maximum atteint 80 mm au terme de 29 semaines et demi.

Cette dégradation se traduit enfin par une difficulté de plus en plus grande à contrôler la tension artérielle avec obligation par suite de la baisse continue de la protidémie (40 g/l le 21 septembre) de passer de la sérum albumine concentrée en perfusion intraveineuse.

Le 22 septembre 1982 à 30 semaines d'aménorrhée, nous parvient le résultat du caryotype fœtal qui révèle une triploïdie avec 69 chromosomes XXX et un taux d'alpha-fœto-protéine maternel 4 fois supérieur à la normale, c'est-à-dire à 1 700 Ku/l (fig. 2).

Le bilan hormonal réalisé le jour de la découverte de la triploïdie met en évidence un taux d'HCG bêta à 216 pg/l, un HCS à 13 877 ng/ml (pour une normale inférieure à 8 300 ng/ml), une progestérone plasmatique élevée à 248 ng/ml, enfin un 17-bêta-œstradiol légèrement supérieur à la normale à 21 200 pg/ml.

Cette grossesse triploïde de 30 semaines avec hydramnios et syndrome vasculo-rénal en voie de décompensation nous amène donc à pratiquer une hystérotomie le 22 septembre 1982 étant donné la présence d'un utérus cicatriciel et d'un kyste dermoïde praevia.

La césarienne permet d'extraire un enfant hypotrophique de sexe féminin (fig. 3), pesant 1 200 g, mesurant 35 cm et présen-

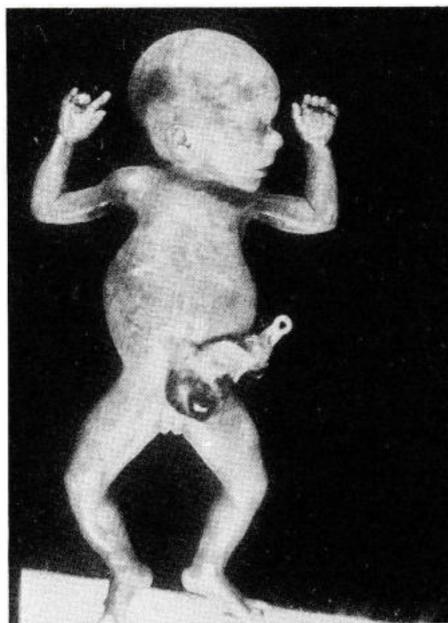


FIG. 3.



FIG. 5.

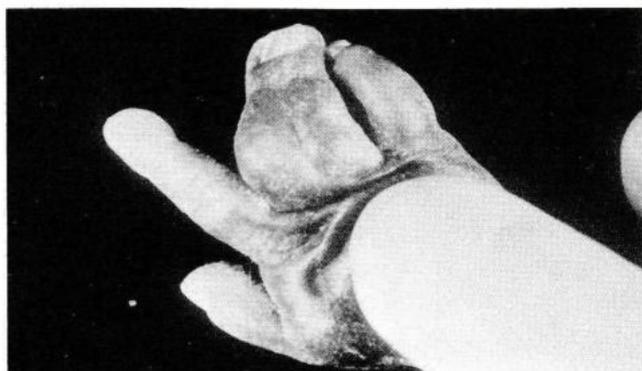


FIG. 4.

tant une petite hernie ombilicale, des pieds et des mains simiesques (fig. 4), une syndactylie des 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> doigts à droite (fig. 5), un raccourcissement du 1<sup>er</sup> orteil des 2 côtés et une implantation plantaire du 5<sup>e</sup> orteil, sans que l'autopsie (P<sup>r</sup> Gosselin) ne permette de mettre en évidence d'hypoplasie ovarienne ni d'autre lésion viscérale.

Le placenta est volumineux, pesant 980 grammes alors que le kyste dermoïde praevia pesait 450 grammes. L'examen anatomopathologique du placenta ne met pas en évidence de structure vésiculaire mais retrouve des altérations villositaires, caractérisées par un gonflement hydropique du chorion qui contient des vaisseaux fonctionnels, un aspect festonné des contours et une hyperplasie discrète et harmonieuse du cyto et du syncytiotrophoblaste, très évocatrices de triploïdie.

Les suites opératoires furent simples avec réparation rapide des constantes biologiques alors que le traitement anti-hypertenseur a

pu être suspendu rapidement. Par contre le taux d'HCG bêta ne se négative que 3 mois après la césarienne.

La malade a été revue en consultation en janvier 1983 avec un examen clinique parfaitement normal. le bilan vasculo-rénal ne montrant aucune séquelle biologique et l'examen gynécologique étant tout à fait satisfaisant.

### COMMENTAIRES

Cette observation exceptionnelle nous a donné l'occasion de revoir la littérature sur la triploïdie et ses rapports avec la môle car il semble y avoir quelques confusions entre les termes; la triploïdie qui ne peut être au plus qu'une môle partielle est appelée souvent à tort môle embryonnée.

#### A. Fréquence de la triploïdie

Elle représente 20 % des avortements chromosomiques et 1 % des gestations, mais elle se traduirait par la naissance d'un enfant non viable à terme que dans 1 cas sur 10 000 ou 1 cas sur 100 000 selon les auteurs [7, 2]. La majorité des triploïdies avorte précocement ou avant 24 semaines d'aménorrhée; néanmoins en juillet 1981 Cain [3] relevait 40 cas de grossesses à terme publiés dont 1 observation d'enfant ayant vécu 9 jours [5]. Les cas de triploïdie diagnostiquée *in utero* par amniocentèse restent très exceptionnels et dans la littérature on ne trouve que 5 cas avec le nôtre.

#### B. Origine de la triploïdie

Elle surviendrait préférentiellement chez des femmes aux cycles longs, 32 jours en moyenne selon Lawler [10]. Il y a 3 mécanismes possibles à la triploïdie :

— La digynie dans environ 23 % des cas où il y a

2 jeux haploïdes de chromosomes maternels par non expulsion d'un globule polaire à la 1<sup>re</sup> ou à la 2<sup>e</sup> division méiotique et fécondation par un spermatozoïde haploïde.

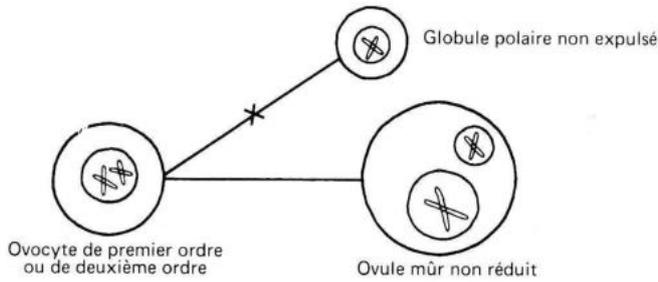


FIG. 6 a.

— La diandrie dans environ 2 % des cas par la présence de 2 jeux haploïdes de chromosomes paternels par défaut de réduction des chromosomes dans le spermatozoïde associés à un jeu haploïde maternel (fig. 6 b).

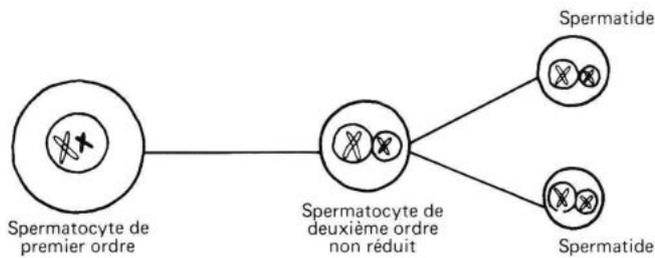
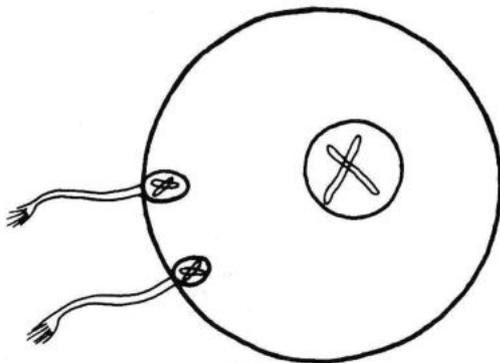


FIG. 6 b.

— La dispermie enfin dans la majorité des cas (75 %) où il y a fécondation d'un ovule haploïde par 2 spermatozoïdes à la faveur peut-être d'une similitude des haploïdes parentaux (antigène HLA) (fig. 6 c).



2 spermatoïdes haploïdes + 1 ovule haploïde

FIG. 6 c.

Selon les jeux haploïdes présents, l'âge gestationnel moyen de survie de triploïdies est variable, soit 122 jours quand il y a 2 jeux paternels et 74 jours en cas de 2 jeux maternels. Les caryotypes retrouvés lors des études systématiques donnent une majorité de 69 XXY et pratiquement jamais de 69 XYY (tableau I).

TABLEAU I. — Répartition en pourcentage selon les caryotypes retrouvés.

	Nombre de cas	69 XXX	69 XXY	69 XYY
[10] LAWLER	50	42 %	58 %	0
[9] KAJIT	387	38 %	59 %	3 %
[4] GOSDEN	32	48 %	53 %	0

### C. Le fœtus et l'enfant triploïde

Grâce aux travaux de Philippe [12], nous connaissons mieux l'aspect du produit de cette aberration chromosomique. Les fœtus expulsés au 1<sup>er</sup> trimestre paraissent normaux bien que macérés dans un tiers des cas, alors que dans les 2 autres tiers il existe des malformations du système nerveux central (*spina bifida* surtout). Au 2<sup>e</sup> trimestre, les malformations sont en général mineures. Les nouveau-nés qui ont une survie inférieure à 9 jours et qui sont toujours hypotrophiques, peuvent être porteurs de tout ou partie des malformations suivantes :

- microcéphalie relative, petite face, oreilles bas implantées, microphthalmie,
- syndactylie des 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> doigts,
- fontanelle postérieure de grande taille,
- hypoplasie surrénalienne,
- dans 25 % des cas : *spina-bifida* et méningocèle,
- les XXY présentent une ambiguïté sexuelle alors que les XXX ont en général une hypoplasie ovarienne.

Dans notre observation, l'enfant ne présentant qu'une microcéphalie relative avec syndactylie sans *spina-bifida* et sans hypoplasie ovarienne et une petite hernie ombilicale.

### D. Rapports avec la môle hydatiforme

La triploïdie correspond à une entité définie par des critères cytogénétiques et elle a, jusqu'à une période récente, été confondue avec la môle hydatiforme.

Cette confusion tient à ce que les placentas de certaines triploïdies présentent un aspect molaire focal d'où le nom de môle embryonnée ou môle partielle.

Mais plusieurs études [10, 11, 12, 14, 15] ont montré que le concept de Hertig [6], c'est-à-dire évolution de la môle microscopique à la môle embryonnée puis classique pour finir en choriocarcinome, était faux. En fait, il existe deux entités différentes : les môles classiques complètes représentant 95 % des cas; les môles partielles environ 5 % des cas. Ces 2 entités sont définies par des critères anatomo-pathologiques, cytogénétiques, biochimiques et évolutifs différents. Le syndrome triploïde quand le placenta a un aspect molaire partiel rentre dans le 2<sup>e</sup> cas, c'est-à-dire les môles partielles.

#### 1) Fréquence de l'association môle partielle et triploïdie

Les triploïdes ne présentent classiquement une dégénérescence molaire partielle que dans 50 à 60 % des cas ce qui fut reconnu en 1962 par Atkin [1].

Effectivement si la très grande majorité des môles partielles sont triploïdes, par contre toutes les triploïdies n'ont pas de môle partielle à l'examen anatomo-pathologique placentaire. Plus récemment (1982 Lawler) [10], sur 106 triploïdies, retrouve 86 % de môle partielle et 14 % de placenta non molaire sans qu'il existe de forme de transition comme dans notre observation.

#### 2) Comparaisons anatomo-pathologiques entre môle et triploïdie

La triploïdie s'associe donc à un aspect placentaire, soit normal, soit proche de la môle classique, mais dans tous les cas, il existe des membranes amniotiques, chorales, un cordon et un fœtus volontiers hypotrophique avec œuf hydramnionique. Dans 60 % des cas, il existe macroscopiquement quelques vésicules molaire, de moins de 3 mm de diamètre. En microscopie, à part quelques cas paraissant normaux, il existe une alternance de villosités subnormales et de villosités pathologiques (fig. 7).

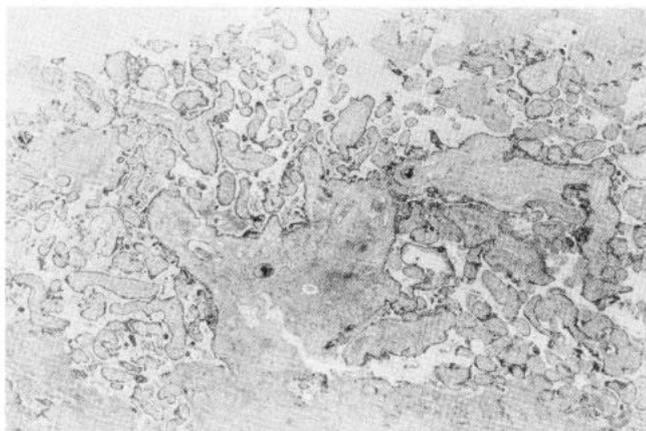


FIG. 7.

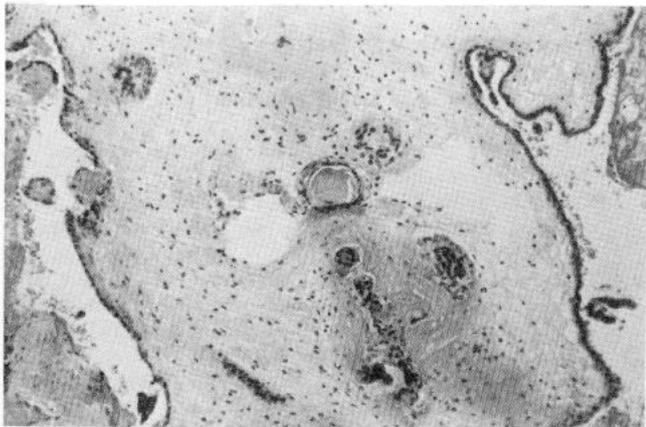


FIG. 8.



FIG. 9.

Celles-ci associent trois types de lésions pathologiques :

- un gonflement hydropique du chorion villositaire aboutissant à la formation de citernes de petite taille ainsi que de méandres. Il existe dans le chorion des vaisseaux villositaires fonctionnels résiduels avec éventuellement des érythroblastes et des érythrocytes fœtaux (fig. 8);
- un aspect festonné des contours villositaires avec microkystes trophoblastiques intrachoriaux par invagination (fig. 9);
- une hyperplasie discrète, harmonieuse, du cyto et du syncytiotrophoblaste prenant souvent un aspect dystrophique bulleux peu intense.

Ces différents éléments du syndrome triploïde anatomo-pathologiques permettent de faire le diagnostic différentiel avec la môle hydatiforme classique qui se caractérise par :

- absence de sac amniotique, d'embryon, de cordon;
- hydros villositaire avec nécrose centrale donnant naissance à des citernes volumineuses;
- absence de réseau vasculaire villositaire;
- hyperplasie importante du cyto et du syncytiotrophoblaste avec dystrophie bulleuse excessive de ce dernier.

### 3) Rapports entre génétique et aspect molaire de la triploïdie

La môle complète classique se caractérise presque toujours par un caryotype 46 XX dont l'origine paternelle est exclusive donc sans participation d'un jeu chromosomique maternel. Des études récentes [7, 10] ont révélé que la très grande majorité des triploïdies d'origine paternelle présentait un aspect molaire partiel alors que parmi les triploïdies d'origine maternelles, seules celles résultant d'un défaut de la 1<sup>re</sup> division méiotique avaient un aspect molaire partiel.

Deux interprétations sont actuellement avancées :

— La môle partielle se développerait à partir de 60-70 jours de grossesse; or, les triploïdies paternelles vivent spontanément plus longtemps que les maternelles. L'aspect molaire dépendrait donc de l'âge gestationnel, ce qui a été infirmé par plusieurs publications [13, 16] qui retrouvent des môles partielles à 44 jours de grossesse.

— La 2<sup>e</sup> interprétation rattache la survenue de la

môle complète à la présence de 2 jeux haploïdes paternels, alors que dans la môle partielle, le jeu haploïde maternel viendrait atténuer l'effet des 2 jeux paternels. Cette interprétation n'apporte par contre pas d'explication à la présence de môle partielle lorsqu'il y a un défaut lors de la première division méiotique maternelle.

### 4) Pronostic de la triploïdie

La triploïdie est un accident génétique qui peut se reproduire chez la même femme, mais sans risque de malignité supplémentaire par rapport à l'ensemble des processus gravidiques. Il peut y avoir une sécrétion excessive d'HCG avec même des taux résiduels au-delà de la 8<sup>e</sup> semaine suivant l'expulsion [8, 13, 14, 15], expliquant la surveillance systématique de ces taux dans le post-partum ou le post-abortum. En effet, si aucun cas de carcinome trophoblastique n'a été décrit, un syndrome triploïde a évolué une fois vers une môle invasive, l'autre vers la greffe pulmonaire bénigne, nécessitant une chimiothérapie.

### E. Aspects cliniques de la triploïdie

La revue de la littérature n'apporte que peu de précisions à ce sujet; en effet, les triploïdies restent la plupart du temps dans le cadre des avortements spontanés plus ou moins précoces. Dans les rares triploïdies évoluant après 24 semaines de grossesse, il semble, comme dans notre observation, que l'hydramnios soit fréquent ainsi que l'association à un syndrome pré-éclamptique [2]. Il faudrait réaliser plus souvent des amniocentèses devant un tableau d'hydramnios associé un syndrome pré-éclamptique à la recherche du caryotype fœtal.

### Références bibliographiques

1. ATKIN, N.B., KLINGER, H.P. : Superfemal mole. *Lancet*, 1962, 2, 727-728.
2. BLOCK, M.F. *et al.* : Hydatidiform mole with coexistent fetus. *Obstet. Gynecol.*, 1982, 60, 129-134.
3. CAIN, J.M. *et al.* : Triploid fetus and hydatidiform mole. Antenatal diagnosis and cytogenetic study. *Gynecol. Oncol.*, 1982, 13, 329-334.
4. GOSDEN, C.M., WRIGHT, M.O., PATERSON, W.G., GRANT, K.A. : Clinical details, cytogenetic studies and cellular physiology of a 69 XXX fetus, with comments on the biological effect of triploidy in man. *J. Med. Genet.*, 1976, 13, 371-380.
5. GROUCHY, J. DE, ROUBIN, M., RISSE, J.C., SARRUT, S. : Enfant triploïde (69 XXX) ayant vécu 9 jours. *Ann. Genet.*, 1974, 17, 283-286.
- 5 bis. HARRIS, M.J., POLAND, B.J. : Triploidy in 40 human spontaneous

- abortuses. Assesment of phenotyp in embryos. *Obstet. Gynecol.*, 1981, 57, 600.
6. HERTIG, A.T., EDMONDS, H.W. : Genesis of hydatidiform mole. *Arch. Pathol.* (Chicago), 1940, 30, 260-291.
  7. JACOBS, P.A., SZULMAN, A.E., HATSUGRA, J.S., WILSON, C. : Human triploidy : relationship between parental origin of the additional haploid complement and development of hydatidiform mole. *Ann. Hum. Genet.*, 1982, 46, 223-231.
  8. JONES, W.B., LAURERSEN, N.H. : Hydatidiform mole with coexistent fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 122, 267.
  9. KAJII, T., OMAHA, K. : Androgenic origin of hydatifform mole. *Nature*, 1977, 268, 633-634.
  10. LAWLER, S.D., FISHER, R.A., PICKHAU, V.J., POVEY, S., EVANS, M.W. : I. The origin of partial mole. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1982, 5, 309-320.
  11. PHILIPPE, E., BOUE, J.G. : Le placenta des aberrations chromosomiques létales. *Ann. Anat. Pathol.*, 1969, 14, 249-266.
  12. PHILIPPE, E., BOUE, J., BOUE, A. : Les maladies trophoblastiques gestationnelles. *Ann. Anat. Pathol.*, 1980, 25, 13-38.
  13. STONE, M., BAGSHAWE, K.D. : Hydatidiform mole : two entities. *Lancet*, 1976, 1, 535-536.
  14. SZULMAN, A.E., SURTI, U. : The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 131, 665-671.
  15. SZULMAN, A.E., SURTI, U. : The syndrome of hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 132, 20-27.
  16. SZULMAN, A.E., PHILIPPE, E., BOUE, J.G., BOUE, A. : Human triploidy : association with partial hydatidiform moles and non-molar conceptuses. *Hum. Pathol.*, 1981, 12, 1016-1021.
-