

UNIVERSITE DE NANTES
UFR DE MEDECINE
ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'État de Sage-femme

LA VILLITE CHRONIQUE
D'ETIOLOGIE INDETERMINEE

Camille LARONZE

Née le 10 Mai 1985

Directeur de mémoire : Professeur Georges BOOG

Promotion 2004-2009

Lexique

Tous les mots ou expressions de ce mémoire marqués du signe* sont définis ci-dessous.

Alpha-foetoprotéine : Glycoprotéine présente dans le sérum du fœtus ; elle disparaît normalement dans les semaines qui suivent la naissance ; une faible partie passant dans le sang maternel en cours de grossesse. Son dosage permet de rechercher les anomalies de fermeture du tube neural chez le fœtus ou d'autres malformations (défaut de fermeture de la paroi abdominale...). Son taux est diminué en cas de souffrance fœtale. C'est également un marqueur élevé dans certains cancers.

CH50 = *Complément Hémolytique 50* : Son dosage apprécie l'activité fonctionnelle globale des protéines du complément.

Chorioamnionite : Inflammation placentaire la plus fréquente, traduisant une infection d'origine maternelle, essentiellement bactérienne, par voie ascendante. Elle se caractérise par un infiltrat à polynucléaires neutrophiles de la plaque chorale.

Chorioangiose : Elle est caractérisée par une augmentation du nombre des capillaires villositaires dans les villosités terminales. Réactionnelle, elle augmente la surface d'échange.

C.M.H = *Complexe Majeur d'Histocompatibilité* : Système de reconnaissance du soi, présent chez la plupart des vertébrés. Il est responsable d'un rejet de greffe de tissu d'un donneur à un receveur génétiquement distinct.

CMH II : Molécules retrouvées à la surface des cellules présentatrices de l'antigène tels que les macrophages ou les cellules dendritiques. Elles présentent les peptides aux lymphocytes T.

Complément : Système complexe de protéines présent dans tout sérum sanguin frais Il est constitué de 11 composants, formés essentiellement dans les macrophages et les monocytes Il joue un rôle majeur dans les réactions immunologiques de défense de l'organisme.

Complexes immuns : Combinaison d'un antigène et d'un anticorps spécifique, formée localement ou circulant, capable de fixer le complément. C'est un mécanisme de défense du système immunitaire. Il constitue la première étape de l'immunité humorale. Il se retrouve essentiellement dans les maladies inflammatoires.

Cytotrophoblaste : Couche profonde, unicellulaire du trophoblaste. Situé sous le syncytiotrophoblaste, il disparaît presque complètement au cours du quatrième mois.

Effet Bohr : Le sang maternel libère de l'oxygène, récupéré par le sang fœtal et accepte de celui-ci des métabolites acides :

- Le pH sanguin maternel va alors diminuer ainsi que l'affinité du sang maternel pour l'oxygène.
- Le pH sanguin fœtal augmente ainsi que l'affinité de l'hémoglobine fœtale pour l'oxygène.

Facteur IX : Facteur de la coagulation. Protéine présente sous forme inactive dans le sang, elle est activée lors d'un contact avec une surface étrangère au sang des vaisseaux. Il interagit avec le facteur VII pour former la thromboplastine, enzyme indispensable à la coagulation du sang.

Hématome décidual basal : Il est difficilement clivable, adhérent à la plaque basale. Il laisse souvent une empreinte placentaire importante. Il est généralement considéré comme dû à la rupture d'une artère utéro-placentaire. Son pronostic fœto-maternel est grave.

Hématome décidual marginal : Il ne se propage pas au reste de la plaque basale et n'entraîne pas de compression des cotylédons. Son pronostic fœto-maternel est souvent bon.

Histiocytes : Une des formes de transformation du monocyte. La cellule est de grande taille, avec un noyau arrondi et clair. Le cytoplasme est rempli de manière très variable, de débris de macrophagie, de formes et de couleurs diverses.

Infarctus : Nécrose ischémique d'un territoire vasculaire bien limitée due à l'oblitération d'une artère utéro-placentaire. Il prend constamment appui sur la plaque basale et reste toujours séparé de la plaque chorale. Il est pathologique si sa taille est supérieure à 3 centimètres ou s'il y en a plus de trois.

Lupus : Maladie auto-immune, systémique, évoluant par poussées entrecoupées de phases de rémission. Il y a présence d'anticorps dirigés contre les constituants du noyau. Le système immunitaire s'attaque aux tissus conjonctifs. Cette pathologie touche surtout les femmes en âge de procréer. Les symptômes sont multiples ainsi que l'atteinte des organes.

Mésenchyme : Tissu conjonctif jeune constitué chez l'embryon dès la quatrième semaine. Il se différencie en fibroblastes, chondroblastes et ostéoblastes.

Mésoblaste : Troisième feuillet embryonnaire mis en place au cours de la gastrulation. Sa formation succède à la migration des cellules ectoblastiques sous l'entoblaste au niveau de la ligne primitive. Il donne le squelette, les muscles, le tissu conjonctif, l'appareil circulatoire et l'appareil rénal.

Monocyte/Macrophage : Globule blanc (leucocyte) du sang produit par la moelle osseuse. Le monocyte est une cellule jeune. Lorsqu'il devient âgé et qu'il quitte le sang, il devient un macrophage. Le monocyte intervient dans la phagocytose et l'hémostase.

Placentite : Inflammation du placenta contractée notamment dans le cadre d'infection virale ou bactérienne.

Plasmocyte : Cellule de la moelle osseuse et du tissu lymphoïde (ganglion, rate, amygdale), proche des lymphocytes et responsable de la production d'anticorps.

Syncytiotrophoblaste : Couche superficielle du trophoblaste, épaisse et d'aspect syncytial, apparaissant en regard du pôle embryonnaire dès l'implantation de l'œuf dans la muqueuse utérine. Il prolifère et entoure complètement l'œuf. Il participe à la formation des villosités choriales dont il forme la couche externe.

Syndrome des anti-phospholipides : Maladie auto-immune, caractérisée par la présence d'anticorps anti-phospholipides. Il peut être associé à un lupus ou survenir de façon isolée, en l'absence de toutes manifestations auto-immunes: syndrome primaire des anti-phospholipides. Ses manifestations sont multiples. Il est à l'origine de nombreuses pertes fœtales.

Thrombose : Lésion placentaire fréquente qui se présente sous la forme d'un caillot sanguin stratifié, rougeâtre (récent) ou blanchâtre (ancien), ovoïde. Les thromboses n'ont pas de conséquences pathologiques fœtales sauf si elles sont nombreuses ou volumineuses.

Thrompocytopénie = *thrombopénie* : Abaissement du nombre de thrombocytes (plaquettes sanguines) dans le sang.

Trophoblaste : Annexe de l'embryon, d'origine exclusivement embryonnaire à l'origine du placenta. Il apparaît le cinquième jour à la partie superficielle du blastocyste. Il possède une activité lytique permettant l'implantation de l'œuf dans la muqueuse utérine. Il est constitué d'une couche externe, le syncytiotrophoblaste et d'une couche interne, le cytotrophoblaste. Il s'organisera en villosités choriales.

Vasculopathie déciduale : Mauvaise perfusion maternelle du placenta, résultant elle-même d'une mauvaise transformation par le trophoblaste extra-villeux des artères de la paroi utérine en artère utéro-placentaire.

Table des matières

Introduction	1
PARTIE 1 : A propos des villites chroniques	3
1.1. Partir sur de bonnes bases : quelques rappels sur l'anatomie placentaire.....	3
1.1.1. Généralités	3
1.1.2. Mise en place des villosités placentaires	4
1.1.3. Organisation du tissu placentaire	6
1.1.4. La circulation placentaire	8
1.1.5. Les fonctions placentaires.....	8
1.2. Définitions	9
1.3. L'épidémiologie	11
1.4. Physiopathologie	12
1.4.1. Vers une origine immunologique.....	12
1.4.2. Le mécanisme hypothétique de la villite	13
1.4.3. Une origine maternelle la plus probable	15
1.5. Les facteurs de risque.....	17
1.6. Les conséquences.....	19
1.6.1. La mort in utero.....	19
1.6.2. Le retard de croissance intra-utérin	20
1.6.3. Hypertension artérielle et pré-éclampsie	22
1.6.4. L'accouchement prématuré	24
1.6.5. L'asphyxie per-partum	24
1.7. Les récurrences	26
PARTIE 2 : L'intervillite chronique d'étiologie inconnue, quel rapport ?	28
2.1. Définitions.....	28
2.2. Les points communs	29
2.3. Les différences.....	30
PARTIE 3 : Études.....	31
3.1. Étude rétrospective au CHU de Nantes à propos de la villite chronique.	31
3.1.1. Critères d'inclusion.....	31
3.1.2. Critères d'exclusion	31
3.1.3. Biais	31
3.1.4. Méthodes.....	32
3.1.5. Résultats.....	32
3.1.5.1. Caractéristiques de la population des singletons	32
3.1.5.2. Caractéristiques de la population des jumeaux.....	39
3.2. Comparaison entre l'étude sur la villite et celle sur l'intervillite.	41
PARTIE 4 : Discussion	43
4.1. Comparaison de notre étude aux données de la littérature.....	43
4.1.1. La population des singletons.....	43
4.1.2. La population des jumeaux	46
4.2. Villite et intervillite : proches mais différentes	47
4.3. Vers une prise en charge efficace.	50
4.3.1. Les traitements possibles	50
4.3.2. Prévenir les récides.....	52
4.3.3. Une prise en charge pluridisciplinaire	53
4.4. Le rôle de la sage-femme	54
Conclusion.....	56

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXE 1: Liste des abréviations

ANNEXE 2: Le placenta au laboratoire

ANNEXE 3: Les placenta à envoyer en anatomo-pathologie

ANNEXE 4: Description de quelques cas marquants de l'étude

Induction

Lors d'un stage réalisé dans un cabinet de sages-femmes libérales, je me rends chez Mme A pour une surveillance de RCIU. Cette patiente, âgée de 32 ans, originaire de Côte d'Ivoire, se trouve en France avec son mari depuis peu de temps. La sage-femme m'explique qu'elle avait déjà suivi cette patiente lors de sa première grossesse pour un placenta grade III et un RCIU. Cette dame avait alors été hospitalisée pendant 5 jours en grossesse à risque au CHU de Nantes et avait bénéficié d'une cure de corticoïdes. Cette grossesse s'était terminée par un accouchement voie basse rapide à 41 SA, donnant naissance à une fille, pesant 2860 grammes (entre le 3ème et le 5ème percentile), d'Apgar 10/10, qui va bien. En raison du contexte, le placenta a été envoyé au laboratoire d'anatomopathologie. Le rapport de cet examen a permis de diagnostiquer une villite chronique d'étiologie inconnue expliquant le RCIU.

Madame A, pour cette nouvelle grossesse, bénéficie à nouveau d'un suivi par une sage-femme libérale deux fois par semaine pour une récurrence de RCIU. Nous tenons à faire remarquer qu'aucun traitement ne lui a été prescrit pour cette grossesse. En discutant avec elle, nous nous rendons compte qu'elle ne savait même pas qu'elle avait eu une villite pour la première grossesse ni qu'il s'agissait probablement de la cause du RCIU. Bien sûr, comme nous le verrons plus tard, nous ne pouvons pas poser le diagnostic de villite chronique tant que l'examen anatomo-pathologique du placenta n'est pas fait. Toutefois, il semblerait que la pathologie récidive avec un tableau clinique quasi identique à la première grossesse. Il convient donc d'être particulièrement vigilant pour le suivi de cette grossesse et d'envoyer impérativement le placenta pour un examen anatomo-pathologique approfondi.

Ce mémoire va traiter des villites chroniques, pathologie placentaire peu ou mal connue des professionnels et pourtant responsable de nombreuses atteintes variées sur le fœtus (RCIU, MIU...) et l'enfant à la naissance (détresse respiratoire...). Il s'agit d'une pathologie complexe ou de nombreux points restent encore en suspens notamment l'origine de l'origine de la villite. Par contre, il a bien été démontré que cette pathologie pouvait récidiver lors des grossesses ultérieures avec des tableaux cliniques de plus en plus sévères. Ce travail

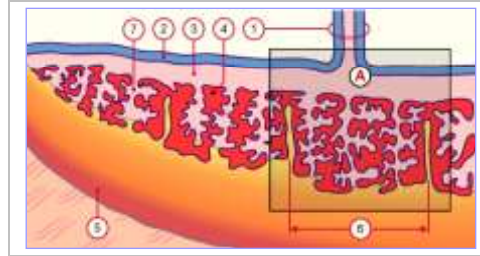
va s'appuyer sur une étude rétrospective effectuée au CHU de Nantes et va tenter de faire le distinguo avec l'intervillite, pathologie proche qui touche aussi le placenta.

Nous avons décidé de travailler sur les problématiques suivantes, après un bref rappel sur l'anatomie placentaire :

- Comment expliquer le mécanisme de la villite chronique ?
- Comment en faire le diagnostic ?
- Comment la prévenir et ainsi empêcher les récides ?

PARTIE 1 : A propos des villites chroniques

1.1. Partir sur de bonnes bases : quelques rappels sur l'anatomie placentaire.



- | | |
|--------------------|--------------------------|
| 1 cordon ombilical | 4 chambre intervillieuse |
| 2 amnios | 5 plaque basale |
| 3 plaque chorale | 6 cotylédon |

Figure 1 : Représentation schématique d'un placenta vers le 4ème mois. [84]

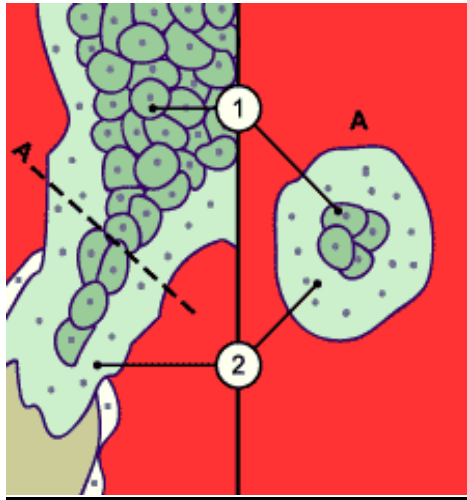
1.1.1. Généralités

La mise en place du placenta permet la survie de l'œuf. Il s'agit d'un organe transitoire, évoluant tout au long de la grossesse. Il est le siège des échanges materno-fœtaux. Ses fonctions sont multiples comme la nutrition, la respiration ou encore certaines fonctions endocrines... On lui attribue cinq caractéristiques :

- hémochorial : pénétration dans la muqueuse utérine de l'œuf et érosion des vaisseaux sanguins maternels. Il y a alors formation de lacs sanguins maternels qui donnent la chambre intervillieuse, dans laquelle trempe les villosités chorales.
- discoïde : implantation de l'œuf en forme de disque.
- déciduale : l'expulsion du placenta entraîne la chute d'une partie de la muqueuse utérine et une hémorragie.
- pseudo-cotylédonné : regroupement des villosités placentaires en amas (=cotylédon) séparés par des cloisons incomplètes.
- chorio-allantoidien : la circulation fœtale est bien distincte de la circulation maternelle.

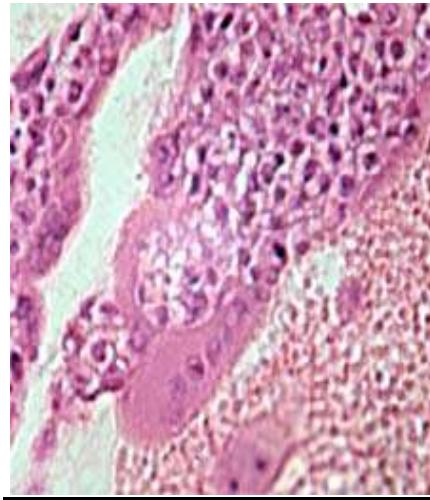
1.1.2. Mise en place des villosités placentaires

Entre le 13^{ème} et le 15^{ème} jour : les cellules du cytotrophoblaste* prolifèrent et s'insinuent dans les travées de syncytiotrophoblaste* pour former les **villosités placentaires primaires**.



1 cytotrophoblaste*

2 syncytiotrophoblaste*

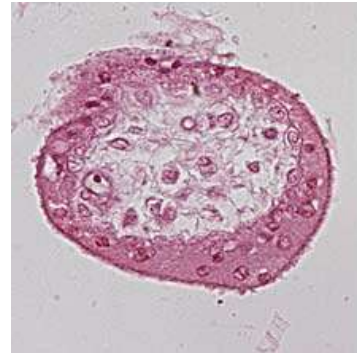
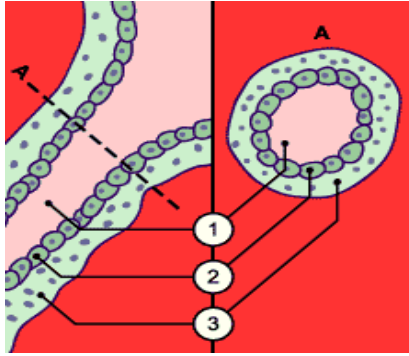


Villosité primaire avec le cytotrophoblaste* s'insinuant dans les travées de syncytiotrophoblaste* formant les villosités trophoblastiques primaires.

Figure 2 : Villosité primaire au 11^{ème}-13^{ème} jour.

Schéma et vue au microscope après fixation et coloration [84]

A la fin de la 2^{ème} semaine, vers le 15^{ème} jour : le mésenchyme* extra-embryonnaire prolifère dans l'axe des travées des villosités primaires pour former les **villosités placentaires secondaires**. Ces protrusions s'étendent jusque dans les lacunes remplies de sang maternel entraînant avec elles le syncytiotrophoblaste*.



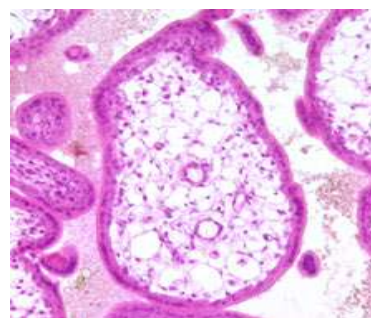
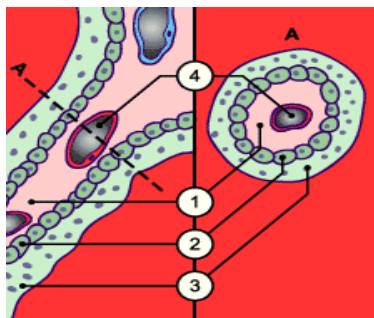
- 1 mésoblaste* extra-embryonnaire
- 2 cytotrophoblaste*
- 3 syncytiotrophoblaste*

Villosité secondaire avec au centre le mésoblaste* extra embryonnaire bordé par le cytotrophoblaste* et en périphérie le syncytiotrophoblaste*

Figure 3 : Villosité secondaire au 16^{ème} jour.

Schéma et vue au microscope après fixation et coloration [84]

Durant la 3^{ème} semaine, entre le 18^{ème} et le 21^{ème} jour : la différenciation d'îlots sanguins primitifs dans le mésenchyme* des villosités secondaires va former les **villosités placentaires tertiaires**.



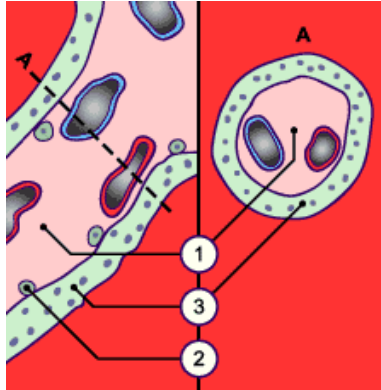
- 1 mésoblaste* extra embryonnaire
- 2 cytotrophoblaste*
- 3 syncytiotrophoblaste*
- 4 capillaires fœtaux

Villosité tertiaire avec au centre le mésoblaste* extra embryonnaire auquel s'ajoutent les vaisseaux sanguins embryonnaires. Le mésoblaste* reste bordé par le cytotrophoblaste* à ce stade.

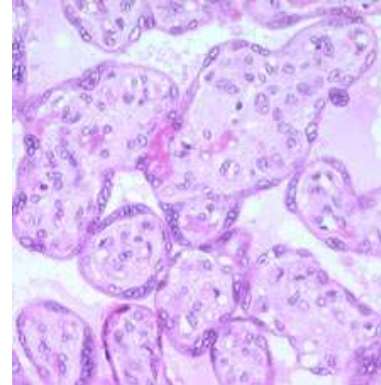
Figure 4 : Villosité tertiaire au 21^{ème} jour.

Schéma et vue au microscope après fixation et coloration [84]

Après le quatrième mois, le cytotrophoblaste* disparaît peu à peu de la paroi des villosités tertiaires, réduisant la distance entre la chambre intervillieuse remplie de sang et les vaisseaux fœtaux. **Les villosités à terme** sont ainsi formées.



1 mésoblaste* extra embryonnaire
2.cytotrophoblaste* en voie de résorption



Villosité à terme avec au centre le mésoblaste* extra embryonnaire et les vaisseaux sanguins fœtaux. Le mésoblaste* extra embryonnaire restant n'est plus bordé que par quelques îlots de cytotrophoblaste* isolés.

Figure 5 : Villosité à terme dès la fin du 4ème mois.
Schéma et vue au microscope après fixation et coloration. [84]

1.1.3. Organisation du tissu placentaire

La chambre intervillieuse : Suite à l'érosion des capillaires maternels proches par l'activité lytique du syncytiotrophoblaste*, ces derniers s'anastomosent avec les lacunes du trophoblaste* pour former les sinusoides maternels. A terme, ces lacunes communiquent entre elles pour former des cavités uniques, limitées par le syncytiotrophoblaste*.

La plaque choriale : Elle correspond à la face fœtale, en contact avec la cavité amniotique. C'est donc la partie profonde du placenta. Tapissée en dedans par l'amnios, elle est le lieu d'insertion du cordon ombilical. Son origine est ovocytaire.

La plaque basale : Elle correspond à la face maternelle, en contact avec l'utérus. C'est la partie externe du placenta, d'origine mixte.

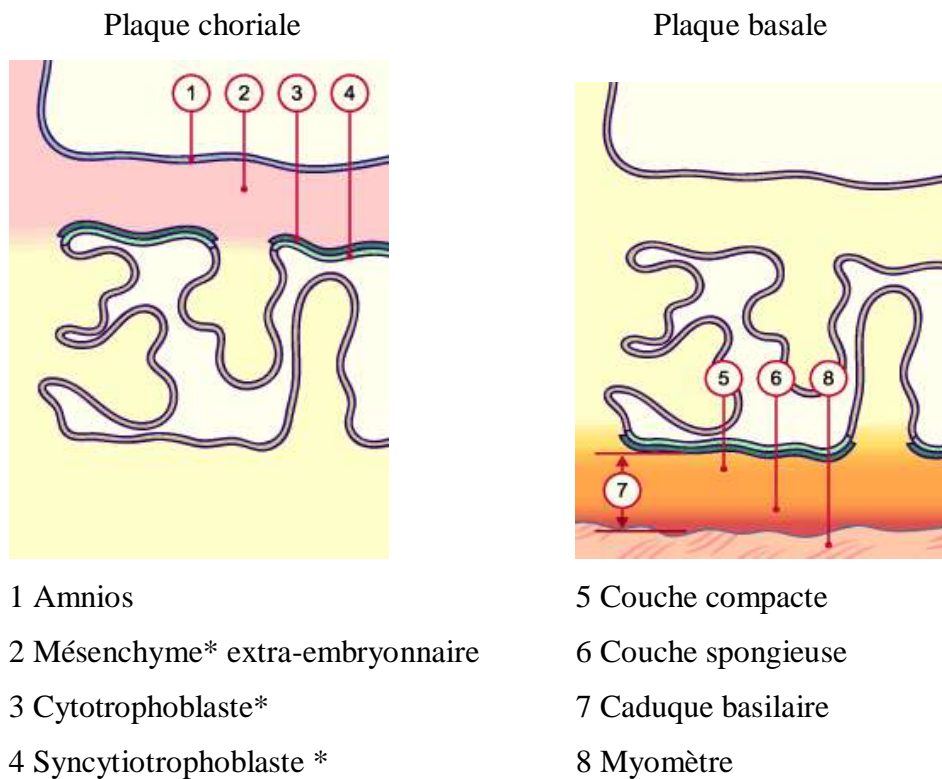


Figure 6 : Représentation schématique des plaques chorale et basale. [84]

Chaque villosité se ramifie dans la chambre intervillieuse et une villosité maternelle donne plusieurs villosités filles. Certaines villosités flottent dans la chambre intervillieuse : ce sont les villosités libres et d'autres s'implantent sur la plaque basale : ce sont les villosités crampons. Les villosités forment des troncs villositaires de 1^{er} ordre, qui vont former des troncs villositaires de 2^{ème} ordre, qui vont former des troncs villositaires de 3^{ème} ordre. L'ensemble des villosités issu d'un même tronc est appelé **cotylédon**.

1.1.4. La circulation placentaire

La circulation utéro-placentaire se met en place dès le 9^{ème} jour au stade dit lacunaire. Il s'agit initialement de vacuoles ou de lacunes du trophoblaste* qui s'ouvrent dans le syncytiotrophoblaste*. Les circulations maternelles et fœtales sont bien séparées et ne se mélangent pas. La première se trouve au niveau de la chambre intervillieuse tandis que la seconde se fait dans les villosités. Les échanges se font à travers la paroi des villosités.

1.1.5. Les fonctions placentaires

- La barrière placentaire : La paroi des villosités sépare le sang maternel du sang fœtal et constitue ainsi la barrière placentaire. Celle-ci est formée de trophoblaste (syncytiotrophoblaste* et cytotrophoblaste*), de mésenchyme* extra-embryonnaire et de capillaires fœtaux. Le placenta forme un filtre sélectif laissant passer certaines protéines comme les immunoglobulines ou l'héparine ou bloquant des agents pathogènes et éléments toxiques.
- Les transferts gazeux:
 - Le transfert d'oxygène va se faire à l'aide de la diffusion facilitée. Ce phénomène est conditionné entre autre par la concentration d'hémoglobine de la mère et du fœtus ainsi que par l'effet Bohr.*
 - Le transfert de dioxyde de carbone se fait par diffusion simple, c'est à dire sans consommation d'énergie, avec un passage rapide.
- Les transferts non gazeux : Le placenta permet le passage d'eau (diffusion simple, rapide), d'électrolytes (Na, Cl, K⁺, Fe) ainsi que de substrats tels que les glucides ou encore les vitamines.
- La fonction endocrine : Le placenta est un organe endocrine incomplet. Il est capable de synthétiser certaines hormones comme l'hCG mais ne peut pas synthétiser le cholestérol.

1.2. Définitions

La villite chronique est caractérisée par des zones d'inflammation avec des cellules mononucléées et des zones de nécrose de fibrine à l'intérieur des villosités placentaires. Les lésions inflammatoires incluent des lymphocytes, des plasmocytes*, des histiocytes* et des inflammations granulomateuses avec des cellules géantes multinucléées [1]. Dans la majorité des lésions, c'est un mélange de lymphocytes et d'histiocytes* qui est retrouvé [2].

Labarere et al [3] considèrent qu'il s'agit d'une destruction des villosités chorioniques avec un infiltrat mononucléaire et des zones focales de nécrose de fibrine. Peuvent donc être présents dans les zones de villite : des dépôts fibrinoïdes, avec nécrose trophoblastique ou fibrose du stroma.

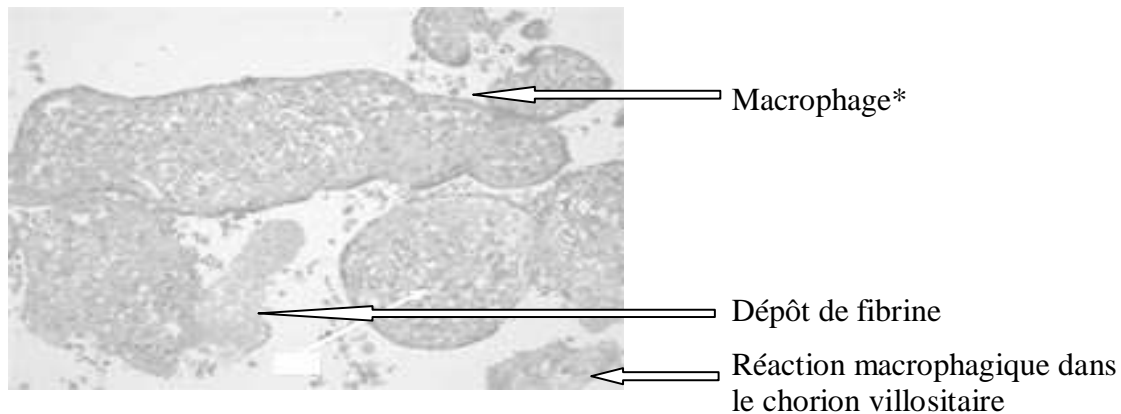


Figure 7 :Aspect de villite chronique.

Coloration hemalin éosine safran (grossissement x200) [1]

Il faut préciser que les villites sont diagnostiquées seulement après un examen histopathologique du placenta car il n'existe pas de modèle macroscopique. On peut néanmoins noter certaines lésions microscopiques associées mais peu spécifiques et non systématiques telles que des infarctus*, des thromboses* ou des hématomes déciduaux* basaux ou marginaux. On retrouve fréquemment associées aux villites, des thromboses* des troncs villositaires, une endovascularite hémorragique, une sclérose du chorion villositaire, une chorioangiose* [1,4]. Les lésions inflammatoires chroniques peuvent également être associées à une atteinte des membranes sous forme d'une chorioamniotite* chronique ou de la chambre intervillieuse donnant un aspect d'intervillite chronique [1]. Le terme chronique

indique la présence de cellules de l'inflammation chronique telles que des lymphocytes, des plasmocytes*... Ces villites sont aussi appelées placentites* granulomateuses.

Ce type de lésion a été décrit pour la première fois en 1975 par Altshuler et Russel [84]. Cette modification placentaire réduirait considérablement les échanges materno-fœtaux de gaz, de nutriments...[5].

Lorsque l'étiologie est connue, on parle alors de **villite chronique d'étiologie connue**. C'est le cas dans le cadre d'infections materno-fœtales avec des germes du groupe TORCH (Toxoplasmose, Rubéole, CMV, HSV) [6,7,8,9] mais aussi la syphilis ou l'enterovirus [1,10,11]. Prenons comme exemple le CMV pour illustrer ce type de villite. Sa présence dans les villosités placentaires est mise en évidence par la technique de PCR d'où l'importance d'envoyer ces placenta en anatomo-pathologie. Nous rappelons que le plus grand risque de transmission de la mère au fœtus est en début de grossesse [12]. Il ressort d'une étude menée par Nakamura et al [13] que le CMV est en fait le principal germe à l'origine des villites chroniques d'étiologie connue, les autres étant retrouvés de façon plus anecdotique. Ce type de villite est caractérisé par l'agglutination de villosités dont le revêtement est détruit par l'infiltrat mononucléé.

On distingue ces villites d'étiologie connue de celles **d'étiologie inconnue ou indéterminée**. Il s'agit d'une lésion placentaire que l'on retrouve à la fois dans les grossesses de déroulement normal et dans les grossesses à haut risque [14,15]. Ce type de villite est plus fréquent que le précédent puisque dans plus de 90% à 98% des cas, aucune origine n'est retrouvée [16].

Ces villites sont classées en trois grades suivant la sévérité des lésions et le nombre de foyers immunologiques. Il s'agit d'une classification anglo-saxonne. Le grade trois correspond à nos placentites* [84]. Celle-ci est le résultat de l'extension très importante de l'inflammation, pouvant entraîner notamment des RCIU et des MIU [17].

Ces deux types de villites sont responsables de nombreuses pathologies fœtales (RCIU, MIU...) mais aussi d'atteintes néonatales telles que des atteintes neurologiques ou des asphyxies en post-partum. Il s'agit d'une lésion placentaire à risque de récurrence.

1.3. L'épidémiologie

La villite est une pathologie placentaire relativement fréquente. Il semble qu'elle représente un pourcentage de 10% à 33% dans les placenta recueillis auprès des grossesses à risque, 11,7% après la naissance d'enfants de poids normal et dans 7,6% à 14% des placenta en étude de population. Une étude réalisée dans un hôpital américain [18] analysant macroscopiquement et pendant 2 ans 7505 placenta, retrouve 575 placenta atteints de villite soit 7,6%. La fréquence semble donc assez importante dans cette partie du monde. Selon Redline [19], il s'agit d'une lésion qui touche 5% à 15% des placenta. Pour Altemani et al [20], la fréquence de villite chronique est plus importante dans les pays en voie de développement. Le graphique suivant nous permet de noter effectivement de grandes variations entre les populations.

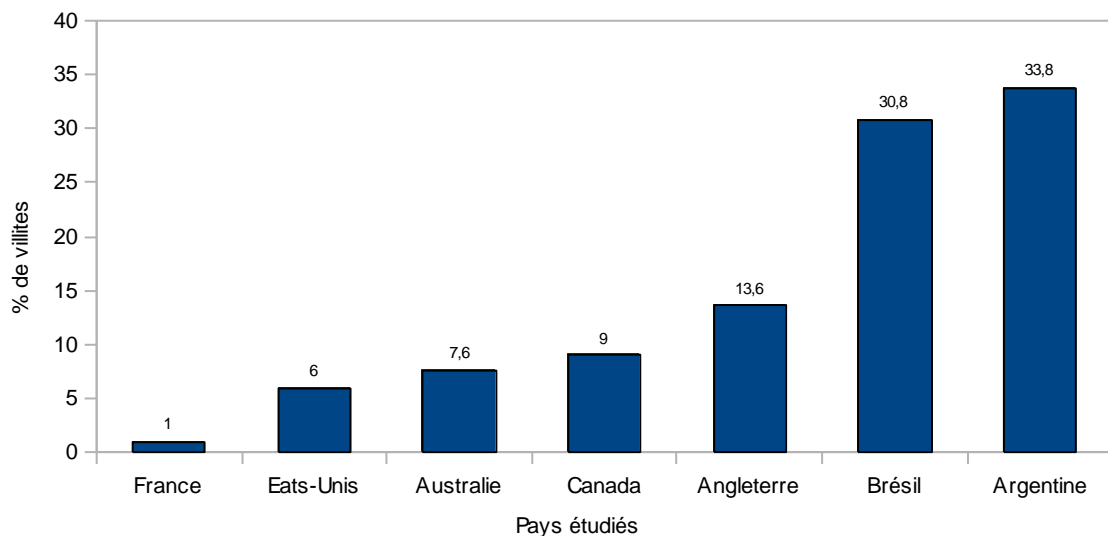


Figure 8 :Épidémiologie de la villite chronique.

1.4. Physiopathologie

1.4.1. Vers une origine immunologique

Comme nous l'avons précisé au début de notre travail, la villite chronique est encore une pathologie mal connue et peu étudiée. Cependant, aujourd'hui, il semble qu'elle survienne suite à une réaction immunologique maternelle. Cette hypothèse se fonde sur la récurrence des lésions et sur l'association supposée de cette pathologie à certaines maladies auto-immunes. Il s'agirait en fait d'une agression maternelle envers les tissus fœtaux. Une grossesse physiologique peut être considérée comme une greffe semi-allogénique puisque la moitié du patrimoine génétique de l'enfant provient du père. Dans le cas de la villite, le système immunitaire de la femme pourrait donc être mis en jeu dans une réaction de type hôte contre greffon. Pour confirmer l'origine immunologique, nous allons citer trois études importantes, toutes conduites par Labarrere et al.

La première [21] étudie le taux de CH 50* en cours de grossesse. Ils mettent en évidence, en cas de villite chronique, dans le sérum maternel, une baisse de ce CH50*. Sachant que celui-ci est un complément* hémolytique et que le complément* est le principal constituant de l'immunité maternelle, sa forte baisse observée dans l'étude de Labarrere et al nous confirme donc un défaut de l'immunité chez les femmes dont les placenta sont atteints de villite chronique. Ils complètent ces résultats en mesurant le taux de complément* et de complexes immuns* circulant dans 22 placenta issus d'enfants de petit poids de naissance [22]. Ils retrouvent un taux de complément* faible dans les lésions de villite confirmant leurs observations précédentes. Aucun complexe immunitaire* n'est retrouvé dans les placenta sans villite. Par contre, leur présence dans les placenta atteints d'une villite confirme une réaction immunologique maternelle. La troisième étude porte sur les anticorps bloquants. Labarrere et al évoquent un déficit de ces anticorps uniquement dans les placenta présentant une villite chronique. Or, ces anticorps sont capables d'inhiber la réponse immunitaire maternelle envers les antigènes paternels protégeant ainsi contre le rejet de l'allogreffe de la grossesse.

Labarrere et al [23] remarquent aussi que les lésions vasculaires retrouvées dans les villites (nécrose fibrinoïde...) sont les mêmes que celles décrites dans les placenta lors des

lupus* érythémateux ainsi que dans les rejets de greffes notamment rénales. Cela suggère que l'infiltration cellulaire mononucléée (lymphocytes, monocytes*...) caractéristique des villites est le reflet d'une réaction immunologique entre la mère et le fœtus. L'aspect histologique des villites semblent bien typique d'une pathologie d'origine immunologique.

1.4.2. Le mécanisme hypothétique de la villite

Nous allons proposer ici, en nous appuyant sur différentes études de la littérature, le schéma privilégié actuellement quant à l'apparition de la villite.

Labarrere et al [14], en étudiant les éléments présents dans les zones de villite font les remarques suivantes :

- présence de nombreux macrophages* activés et de lymphocytes T-helper.
- absence de lymphocytes B.
- présence de dépôts de facteurs IX * et de fibrine en péri-vasculaire et au niveau de la membrane basale du trophoblaste
- augmentation des plaquettes.

Ces observations nous permettent de tirer un début de schéma quant aux mécanismes responsables des villites :

La stimulation des lymphocytes T-helper maternels activerait les macrophages* présents dans les villosités placentaires soit les cellules de Hofbauer*, entraînant ainsi une réaction inflammatoire. Celle-ci entraînerait une altération de l'endothélium, provoquant la cascade de coagulation (confirmée par les dépôts de facteurs IX* et de fibrine), amplifiée par l'augmentation des plaquettes. L'altération de l'endothélium est mesurée par la perte de facteurs Von Willebrand*. Cette combinaison d'événements immunologiques et hématologiques entraîne des changements tissulaires que l'on peut diagnostiquer histologiquement dans les zones de villite telle que la nécrose ischémique.

Revenons plus en détail sur l'étape de la coagulation toujours avec Labarrere et al [24]. Ils mettent en évidence la présence de facteur tissulaire dans les zones de villite.. Rappelons que ce facteur tissulaire est le principal activateur de la coagulation. Dans le cas des villites, il est activé par les lésions endothéliales provoquées par la réaction inflammatoire. De plus, la libération de cytokines par les macrophages* activés augmente

l'activité de ce facteur tissulaire expliquant ainsi la cascade de coagulation retrouvée dans les villites [25].

Labarrere et al démontrent également qu'en cas de villite, il y a présence d'anticorps dirigés contre les antigènes d'histocompatibilité HLA-DR [3,26]. Cela entraînerait une levée de l'inhibition physiologique et la destruction des cellules fœtales par l'organisme maternel. L'allogreffe serait alors rejetée.

Voici le schéma retenu pour la physiopathologie des villites chroniques :

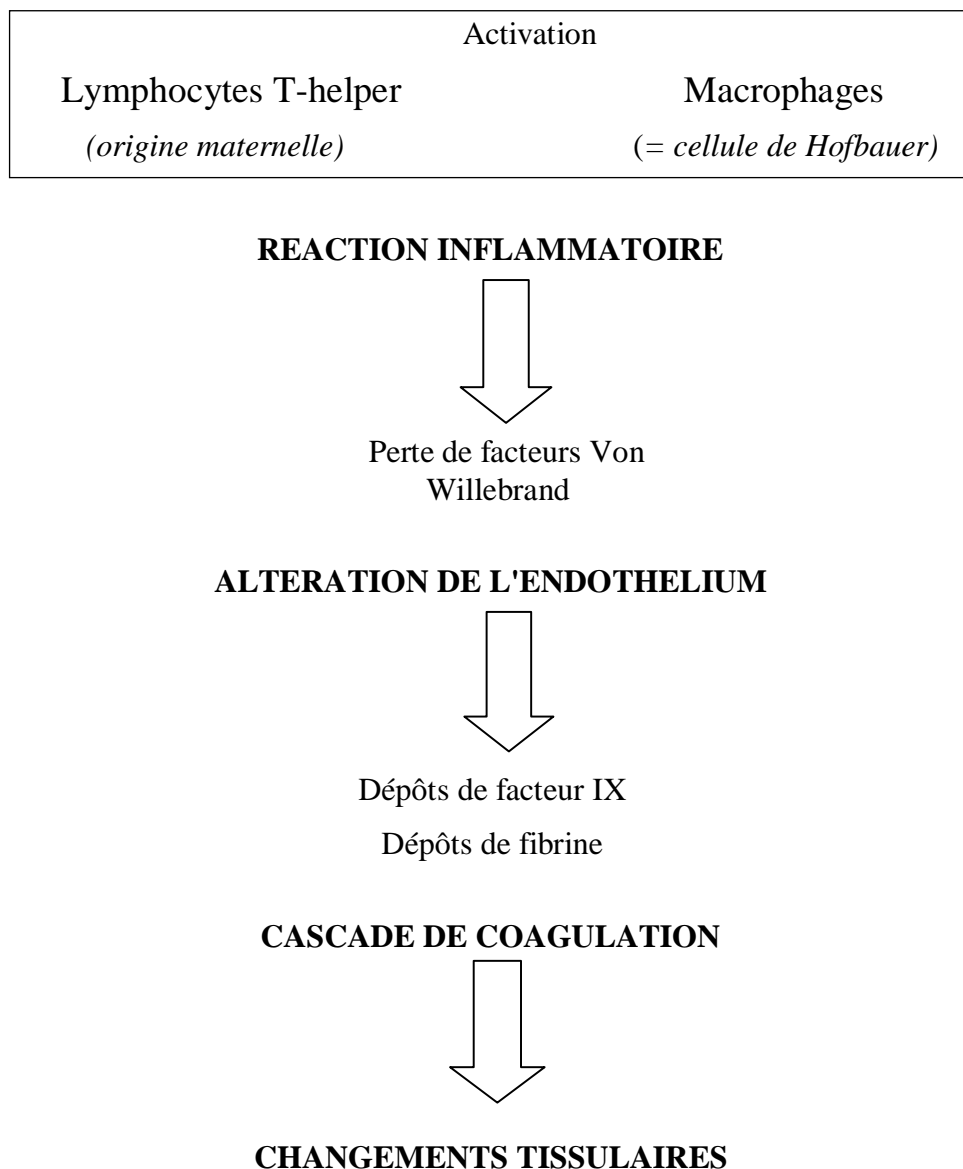


Figure 9 : Physiopathologie de la villite chronique

Remarque :

Kapur et al [27] soulignent que les mécanisme de la réponse immunitaire sont les mêmes que les villites soient d'étiologie connue ou non. En étudiant en FISH, 4 placenta atteints d'une villite chronique d'étiologie inconnue et 2 placenta dont la villite est due à une syphilis, ils constatent la présence des mêmes cellules inflammatoires : macrophages*, peu de lymphocytes B et une prédominance des lymphocytes T.

1.4.3. Une origine maternelle la plus probable

Altshuler et al [28] soulèvent la question de l'origine des cellules inflammatoires visibles dans les villosités choriales. Pour eux, plusieurs éléments participent à prouver que la villite d'étiologie inconnue n'est pas la manifestation d'un rejet de greffe par la mère :

- Les aspects histologiques de la villite chronique sont identiques à ceux de la réaction fœtale face à une infection chronique.
- La villite ne s'exprime pas avant la présence de cellules immuno-compétentes chez le fœtus, c'est à dire après le premier trimestre.
- Les 2 couches trophoblastiques s'opposent normalement au passage de cellules maternelles.
- Dans le cas de villites précoces, les cellules inflammatoires sont visibles dans leur migration des capillaires fœtaux vers la surface trophoblastique des villosités.
- Les cellules d'origine maternelle ne sont repérées que dans des lésions de villite très avancées.
- Les pathologies associées à un passage important d'antigènes fœtaux comme les allo-immunisation, ne s'accompagnent pas de lésions de villite.

Altshuler et al considèrent donc que la réponse inflammatoire et immunologique serait initiée par le fœtus.

Cependant, aujourd'hui, une réaction inflammatoire immunologique d'origine maternelle est privilégiée quant à l'origine de la villite. Celle-ci serait présente dans toutes les grossesses en réaction à la libération, dans la circulation générale, de débris liés à l'apoptose

et au renouvellement des villosités trophoblastiques. C'est au cours de cette apoptose que des solutions de continuité entre les deux couches trophoblastiques permettraient le passage de cellules maternelles dans les villosités [1]. Prenons, pour appuyer cette hypothèse, une étude de Redline et al [29]. Ils utilisent des techniques d'hybridation in-situ et immunohistochimiques sur des placenta masculins atteints de villite chronique d'étiologie inconnue. Ils mettent en évidence la présence de lymphocytes T maternels dans les villosités placentaires. D'autres études démontrent que la vaste majorité des cellules immunologiques (75% à 100%) présentes dans les villosités enflammées sont d'origine maternelle et ce aussi bien dans les grossesses physiologiques que dans les grossesses pathologiques. Ces dernières possèdent juste un nombre plus important de villosités enflammées [27,30]. Enfin, nous citerons une étude de Myerson et al [31]. Ils vont révéler que 88.8% des lymphocytes CD3+ présents dans les villosités sont d'origine maternelle alors que 11.2% sont d'origine fœtale. Par contre, les macrophages* CD68+ présents à l'intérieur des villosités sont seulement à 10.5% d'origine maternelle. La majorité de ces macrophages* est donc d'origine fœtale : ce sont les cellules de Hofbauer* [32]. De plus, les cellules géantes multinuclées caractéristiques des lésions de villite sont toutes exclusivement d'origine maternelle. Cette étude confirme donc que les lymphocytes retrouvés dans les lésions de villite sont majoritairement d'origine maternelle mais pas exclusivement. De plus, l'invasion des villosités fœtales par les lymphocytes T maternels est associée à une destruction focale du syncytiotrophoblaste*. Le passage des cellules maternelles dans la circulation fœtale est confirmée par une étude de Johnsson et al [33]. Grâce à la technique de PCR, ils vont étudier la présence de cellules maternelles hématopoïétiques dans différents tissus fœtaux au deuxième trimestre de grossesse. Celles-ci sont retrouvées dans le foie, la rate, le cœur ou encore les reins du fœtus. Les cellules maternelles sont donc largement diffusées au fœtus au cours du 2 trimestre de grossesse [34].

L'origine de la pathologie inflammatoire chronique du placenta est sans doute immunitaire, par rejet de l'allogreffe fœtale, en rapport avec l'absence de production d'anticorps bloquants. Ainsi, les différentes hypothèses avancées permettent aux chercheurs de mieux appréhender cette pathologie. Ceci nous permet de mettre l'accent sur la complexité de l'interaction entre le fœtus et sa mère au niveau de l'interface placentaire.

1.5. Les facteurs de risque

Les facteurs favorisant de la villite chronique ont été analysés par Bercroft et al [35] dans une étude menée sur des placenta d'enfant de poids correspondants ou non avec le terme. Ils ont mis en évidence les items suivants :

- les complications urinaires pendant la grossesse.
- l'origine ethnique avec une moindre fréquence chez les Maoris, les Chinois et les Hindous. Par contre, les populations des pays en voie de développement sont plus à risque.
- L'indice de de masse corporelle maternelle élevé. [36]
- la multi-gravidité.

Deux hormones peuvent être dosées pendant la grossesse : l'Alpha-foetoprotéine* et l'hCG. Elles permettent notamment de mettre en évidence des malformations fœtales justifiant la réalisation d'une amniocentèse. Salafia et al [37] suggèrent une association entre un taux élevé d'alpha-foetoprotéine* en début de deuxième trimestre et la présence de deux types de lésions placentaires : les villites chroniques et les lésions vasculaires d'infarctus* ou de thrombose* intervillueuse. Quand à l'hCG, il semblerait, selon Redline et al [38], que son augmentation soit également corrélée avec la survenue des villites chroniques.

Dans un contexte de maladie auto-immune comme le lupus*, le syndrome des anti-phospholipides*, le purpura thrombocytopénique idiopathique, la thyroïdite auto-immune et les scléroses multiples, des lésions de villite chronique sont plus souvent retrouvées. Il est à noter que l'aspect histologique des lésions est identique pour chacune de ces 5 pathologies auto-immunes [39]. Dans le cas particulier du lupus* érythémateux, Magrid et al [40] retrouvent une fréquence de 28% de villite contre 5,5% en l'absence de cette maladie auto-immune. Salafia et al s'attardent sur le lupus* et le syndrome des anti-phospholipides*, responsables de nombreuses pertes fœtales. En étudiant des placenta issus de grossesses touchées par ces 2 maladies, ils trouvent de nombreuses villites d'étiologie inconnue. Ils précisent également que dans la majorité des cas, ces lésions étaient répétées dans les grossesses suivantes.[41,42]. L'examen anatomo-pathologique du placenta a donc permis

d'élucider quelques aspects de la pathologie responsables des pertes fœtales. De plus, cet examen est indispensable afin de déterminer les traitements appropriés. Pour le syndrome des anti-phospholipides*, les lésions de villite sont plus fréquentes dans les fausses-couches après 18 SA et lorsque la pathologie est symptomatique, que lors d'avortements survenus après des SAPL uniquement sérologiques (p=0007).

Des lésions de villite chronique ont aussi été mises en évidence dans un contexte de thrombopénie* néonatale sévère [43]. Les pathologies allo-immunes apparaissent donc comme un facteur de risque de la villite. Althaus et al [44] ont ainsi détecté 83% de lésions de villite dans les placenta associés à une pathologie néonatale allo-immune telle que la thrombopénie* suite à la destruction des plaquettes fœtales par des anticorps maternels.

Remarque :

Aucun placenta de patientes traitées par immunoglobulines intraveineuses ne montre de villite. Il semble donc que ces injections atténuent la réponse inflammatoire immunologique. Nous reviendrons sur ce point un peu plus tard.

De façon plus incertaine, il semblerait que le sexe du fœtus représente un facteur de risque quant aux lésions de villite chronique. Par contre, aucune différence n'est notée sur les lésions d'inflammation aiguë. En observant la distribution des lésions inflammatoires chroniques, elles apparaissent beaucoup plus graves, dans les placenta de fœtus masculin, à l'endroit du site implantatoire. C'est à ce niveau que l'invasion trophoblastique a été la plus importante [45].

Les deux remarques suivantes font réfléchir sur d'autres associations avec les villites chroniques.

Remarque 1 :

L'endovascularite hémorragique correspond à une involution prématurée des vaisseaux utéro-placentaires. Elle est responsable de RCIU, de mortalité périnatale et à long terme d'un retard dans le développement psycho-moteur de l'enfant. Il s'agit d'une pathologie placentaire fréquemment associée aux villites chroniques d'étiologie indéterminée [46,47,48, 49].

Remarque 2 :

Une étude de Perni et al [50] permet de comparer la pathologie placentaire et les grossesses issues de la fécondation in vitro soit avec donneuses d'ovocytes soit sans donneuses. Ils analysent ainsi 91 placenta : 36 issus de donneuses d'ovocytes et 55 sans donneuses. Chaque placenta est examiné par un seul anatomo-pathologiste à la recherche de signes indiquant une réponse immunitaire incluant la villite chronique. Ils ont ainsi constaté que les placenta issus des grossesses avec donneuses d'ovocytes présentaient plus de pathologies et notamment plus de villites chroniques ($p < 0.001$). Il semblerait donc que les pathologies d'origine immunologiques soient plus prononcées dans les grossesses avec donneuses d'ovocytes que sans donneuses.

1.6. Les conséquences

1.6.1. La mort in utero

Définition :

Décès du produit de conception entre 22 SA et le début du travail. En pratique, sont considérées comme mort in utero toutes les morts fœtales du deuxième et du troisième trimestre.

C'est une pathologie grave, à risque de récurrence, très difficile à gérer pour les parents. Pour l'illustrer, nous vous proposons le cas clinique suivant concernant une 5^{ème} grossesse [51]. Ses 4 premières grossesses se sont toutes terminées par une MIU inattendue au troisième trimestre. Pour sa 5^{ème} grossesse, elle donne naissance à un enfant vivant à 37SA. Celui-ci a présenté un retard de croissance intra-utérin sévère mais sans autres signes d'infection chronique. L'examen du placenta des trois grossesses précédentes a montré des signes très clairs de villite chronique tels que des zones de nécrose de fibrine. La villite chronique d'étiologie inconnue, particulièrement sévère dans ce cas, permet d'expliquer les MIU.

1.6.2. Le retard de croissance intra-utérin

Définitions :

- Poids de naissance < 10^{ème} percentile.
- RCIU sévère : poids de naissance < au 5^{ème} voire au 3^{ème} percentile.
- RCIU dysharmonieux : atteinte plus importante de l'abdomen que de la tête. Le retard prédomine sur un pôle du fœtus.
- RCIU harmonieux : tous les paramètres sont diminués proportionnellement. Il touche le fœtus de manière homogène.

On peut le considérer comme étant la première manifestation clinique des villites chroniques. Prenons pour commencer cette étude de Labarrere et al [23], à propos de 63 placenta d'enfants nés à terme dont 44 présentaient un RCIU. Une villite chronique était présente dans 68% de l'ensemble de ces placenta avec une fréquence de seulement 26% en l'absence de RCIU. De même, pour les enfants de poids normal, il existait pour 1.2% de villosités, une réaction inflammatoire contre 10% en cas de RCIU. Altemani et al [52] dans une étude portant sur 96 placenta, retrouvent 36 placenta atteints de villite chronique soit 41.8%, avec une incidence plus élevée pour les petits poids de naissance. Ainsi la villite chronique pourrait expliquer certains RCIU et faible poids de naissance [35,53]. Bjorno et al [2] font la différence entre les lésions de villite sévères et les lésions de villite modérées. Dans 108 cas de RCIU, 16 cas (14,8%) montrent une villite sévère alors que 15 (13,8%) montrent une villite modérée. Dans ces derniers cas, les RCIU semblent plus sévères. De plus, dans la majorité des villites modérées, aucune cause n'est retrouvée. Habituellement, 24% à 31.5% des RCIU idiopathiques pourraient être attribués à une villite chronique d'étiologie inconnue [54,55,52] et 11% des RCIU sévères (<au 3^{ème} percentile).

Deux autres éléments importants sont apportés par une étude de Labarrere et al [56] : la villite chronique est 2 fois plus fréquente lorsque la croissance fœtale a été ralentie et la villite est d'autant plus fréquente que le RCIU est grave. Ainsi, plus il y a de paramètres de la biométrie fœtale touchés par le RCIU, plus les inflammations villositaires sont sévères. Ils remarquent aussi que cette lésion placentaire est plus fréquente dans les RCIU harmonieux ou symétriques. Ainsi, Salafia et al [57] retrouvent une proportion de villite pour 6,3% des RCIU

harmonieux et aucune lésion pour les RCIU dysharmonieux. Labarrere suggère donc une réaction immunologique maternelle aux tissus fœtaux plus précoce et plus sévère dans le cas des RCIU harmonieux puisque ce type de RCIU survient relativement précocement dans la grossesse.

Selon ces mêmes auteurs qui vont travailler sur 249 enfants de poids de naissance inférieur à 1500 grammes [58], les lésions placentaires des RCIU sont liées à la présence ou non d'une hypertension artérielle maternelle qu'elle soit gravidique ou non. En l'absence de cette hypertension artérielle, des lésions de villite chronique sont retrouvées dans quasiment la moitié des placenta (41%) . Ainsi, ces lésions représentent une part importante des complications des petits poids de naissance non compliqués d'une hypertension artérielle soit dans les RCIU idiopathiques. En présence d'hypertension artérielle, les lésions placentaires des RCIU sont directement en rapport avec la vasculopathie déciduale* et prédominent dans les vaisseaux sur le versant maternel.

Altemani et al [52] remarquent que pour les placenta de petits poids de naissance ou pour ceux des grossesses marquées par une HTA, les lésions de villite sont associées à une composante parenchymateuse. Il y a donc une extension de ces lésions placentaires contrairement aux grossesses normales ou au poids de naissance en accord avec le terme. Cependant, la villite chronique est un risque indépendant de petit poids de naissance.

Explication du mécanisme

L'origine du RCIU est à rechercher d'une part dans l'association de la villite à des aspects histologiques d'endovascularite hémorragique et d'autre part dans le rôle des cytokines qui pourraient inhiber la phosphoénolpyruvate carboxykinase impliquée dans la néoglucogenèse. En fait, la phosphoénolpyruvate carboxykinase est une enzyme du foie et des reins, première enzyme cytoplasmique spécifique de la néoglucogenèse. Or, si celle-ci est inhibée par les cytokines relarguées lors de la réaction inflammatoire à l'origine de la villite, la glycogenèse est imparfaite. Les besoins fœtaux en glucose ne sont donc pas entièrement satisfaits, la croissance fœtale est ralentie et le RCIU se développe. Il s'agit aussi d'insuffisance placentaire en lien avec les dépôts de fibrine et la réaction inflammatoire engendrée par la villite. En effet, les dépôts fibrinoïdes tendent à engainer les villosités, à les nécroser et peuvent ainsi entraver la circulation maternelle.

Jacques et al [59], vont étudier 22 placenta issus de grossesses gémellaires présentant une villite chronique d'étiologie inconnue. Ils vont ainsi montrer que le jumeau dont le placenta présente des lésions de villite, a un poids de naissance inférieur à l'autre jumeau qui n'en présente pas ou moins. Ainsi, dans les grossesses bi-choriales, bi-amniotiques, la discordance de poids entre les jumeaux peut être expliquée, non pas par la différence des poids placentaires mais par une plus grande fréquence de lésions de villite chronique chez le jumeau atteint [60,61]. Étant donné que l'environnement maternel est le même, les chercheurs en déduisent que chaque placenta possède une capacité différente à induire une réponse maternelle immunitaire.

1.6.3. Hypertension artérielle et pré-éclampsie

Définitions

La pré-éclampsie associe:

- Une hypertension artérielle gravidique: TA > 140/90mmHg
- Une protéinurie > 0.30g/24 heures
- Des œdèmes.

Le facteur déclenchant n'est pas connu. On connaît cependant certains facteurs de risque tels que la prédisposition génétique, la primiparité ou encore des facteurs immunologiques.

HTA gravidique: La tension artérielle augmente après 20 semaines d'aménorrhée.

HTA chronique: présence d'une hypertension artérielle pendant la grossesse avant 20 semaines d'aménorrhée.

Nous allons d'abord présenter une étude de Labarrere et al [62]. Ils ont étudié les lésions placentaires pour 361 enfants nés à terme puis ont constitué 2 groupes:

- 146 placenta issus de grossesses marquées par une HTA gravidique
- 215 placenta issus de grossesses marquées par une TA normale

Ils ont ensuite divisé ces groupes en trois sous groupes selon le poids de l'enfant à la naissance. Il ressort de cette étude que les villites chroniques sont plus fréquentes (60% versus 25%) et plus graves (6.6 % versus 1.8%) dans les placentas issus de grossesses hypertendues. Labarrere et al rappellent également que ces lésions placentaires avaient été décrites en plus

grand nombre dans les pré-éclampsie. Il semblerait donc que la pathologie placentaire qu'est la villite chronique soit fréquemment associée aux pathologies hypertensives.

Une autre étude, menée à nouveau par Labarrere et al [63] nous conforte dans cette hypothèse. 96 placenta issus de grossesses menées à terme ont été examinés:

- 72 placenta venant de grossesses non compliquées d'une hypertension artérielle maternelle.
- 24 placenta venant de grossesses compliquées d'une hypertension maternelle
 - 19 des femmes étaient porteuses d'une HTA chronique
 - 5 des femmes étaient en plus pré-éclampsiques

Tous les enfants issus de ces grossesses avaient un poids de naissance supérieur au 25^{ème} percentile. Une CVUE a été retrouvée dans 25% des grossesses du groupe contrôle soit sans HTA et dans 26% des grossesses compliquées d'une HTA chronique sans pré-éclampsie surajoutée. Enfin, 80% des placenta des grossesses marquées par une HTA chronique compliquée d'une pré-éclampsie avaient cette lésion placentaire. La proportion de villosités inflammatoires ainsi que les lésions vasculaires est également plus fréquente dans ce groupe. Ces résultats suggèrent que la villite chronique d'étiologie inconnue est liée à la pré-éclampsie plutôt qu'à l'HTA maternelle.

Nous citerons une dernière étude conduite par Salafia et al [64]:

- 76 placenta d'enfants nés entre 22 et 32SA issus d'une grossesse marquée par une pré-éclampsie
- 353 placenta de naissances prématurées spontanées entre 22 et 32SA.

Ils remarquent que la villite chronique d'étiologie inconnue est retrouvée dans 20% des cas du premier groupe contre seulement 3% du deuxième groupe ($p < 0.001$). La villite s'exprime donc plus souvent dans les placenta de naissances très prématurées, de 22 à 32 SA, dans un contexte de pré-éclampsie, que dans les accouchements prématurés spontanés ou survenant après une rupture prématurée des membranes.

Explication du mécanisme

Les grossesses compliquées d'une hypertension artérielle sont fréquemment associées à une insuffisance placentaire. Il y a donc une réduction voire une occlusion de la vascularisation placentaire ainsi qu'une ischémie placentaire. Or dans ce type

de placenta, on retrouve souvent des lésions de villite chronique. Ainsi, comme dans le RCIU, les dépôts de fibrine et la réaction inflammatoire engendrés par la villite seraient responsables de cette insuffisance placentaire [65].

1.6.4. L'accouchement prématuré

Définitions

Accouchement survenant entre 22 SA et 37 SA. Avant 22 SA, on parle de fausse-couche. On distingue la prématurité consentie (40%) de la prématurité spontanée (60%). On définit par grande prématurité, les naissances avant 33 SA et par prématurité extrême, les naissances avant 28 SA. Les étiologies sont nombreuses telles les infections, les surdistensions utérines...

Le mécanisme d'activation des phénomènes inflammatoires, observés dans la villite chronique, a été fréquemment décrit dans les placenta d'accouchements prématurés : 4% entre 22 SA et 28 SA, 9% à 14% entre 29 SA et 32SA 16% à 44% entre 33 SA et 36 SA [66,67]. Nous pouvons donc constater que plus l'accouchement est prématuré, moins la fréquence de villite est importante. Une des explications pourrait être l'immaturité des macrophages* placentaires.

Pour Salafia et al [67], la villite chronique est à associer avec la survenue d'un accouchement prématuré. Ainsi, les villites chroniques d'étiologie inconnue sont plus fréquentes dans les naissances prématurées spontanées sans contexte infectieux que lorsqu'il existent des signes d'infection bactérienne ascendante visibles (17% versus 8% soit $p < 0.05$).

1.6.5. L'asphyxie per-partum

Près de 90% des troubles neurologiques apparaissent dans la période anténatale. Les pathologistes sont en mesure d'en expliquer certains grâce à l'examen placentaire révélant des lésions de ce dernier. Ainsi, les lésions de villite chronique sont à risque important d'encéphalopathie néonatale et de paralysie cérébrale [19]. Altshuler affirme que dans ce genre de pathologies, des lésions de villite chronique sont retrouvées dans 10% des cas [68]. Ce sont donc des lésions qui fragilisent le fœtus lors de sa naissance.

L'étude rétrospective de Salafia et al [69] inclue 431 enfants nés entre 22 et 32 SA. Elle pose la question suivante : « *Les lésions placentaires histologiques telles que la villite chronique pourraient-elles être le reflet d'une fonction respiratoire placentaire altérée ?* ». En étudiant les gaz du sang des artères et de la veine ombilicales, en présence d'une villite, ils obtiennent les résultats suivants :

- Diminution du pH veineux et artériel ($p < 0.05$).
- Augmentation de la PCO₂ dans les artères et la veine ombilicales ($p < 0.05$).
- Diminution de la PO₂ dans les artères et la veine ombilicales ($p < 0.001$).

Les changements présents dans les artères et la veine ombilicales sont significativement reliés aux lésions placentaires observées. Ainsi, la villite chronique d'étiologie inconnue peut être responsable de souffrance fœtale chronique en altérant l'oxygénation fœtale et en modifiant le statut acido-basique. De plus, le nombre excessif d'érythrocytes nucléaires circulants observé suggère que la fonction respiratoire placentaire est anormale en présence d'une villite conduisant à l'hypoxie des tissus fœtaux.

Agapitos et al [70] s'intéressent aux liens existants entre les lésions placentaires et les décès fœtaux, périnataux ou néonataux précoces. En plus de l'autopsie, ils vont réaliser un examen anatomopathologique systématique du placenta. Pour 300 placentas étudiés sur trois ans, l'autopsie ne révélait la cause du décès que dans 12.9% des cas. Par contre, l'examen placentaire a été contributif et a permis d'apporter une explication dans 48.4% des cas en particulier dans les avortements (54.4%). Là encore, on retrouve fréquemment la villite chronique impliquée dans les décès. Il est donc particulièrement important d'associer l'examen du placenta à l'autopsie pour déterminer les causes des pertes fœtales d'autant que celui-ci est souvent plus contributif. De plus, il permet de prévenir les récurrences et de mettre en place un suivi prénatal plus efficace pour les prochaines grossesses ainsi qu'un traitement adapté.

La paralysie cérébrale et l'atteinte neurologique ont un impact particulièrement difficile à vivre pour les parents d'autant plus que ces anomalies se répètent dans les grossesses suivantes. Or leur cause n'est connue que dans moins de 10% des cas. Bien souvent, dans de tels cas, de gros litiges pèsent sur les praticiens dont la responsabilité peut être engagée. Le placenta est souvent un outil important pour expliquer ces pathologies et prouver ainsi qu'aucune erreur médicale n'a été commise [71]. La CVUE permet ainsi de

rattacher des convulsions néonatales et des handicaps neurologiques ultérieurs à une pathologie anté-natale ayant favorisé l'asphyxie per-partum [1].

Redline et al [72] analysent 40 placenta d'enfants à terme victimes d'atteintes neurologiques et constatent que 9 lésions placentaires sont retrouvées fréquemment :

- 5 lésions apparaissent seulement quelques jours avant le travail : une chorioamniotite* sévère ou encore un décollement placentaire.
- 4 autres surviennent bien avant le travail et l'accouchement : la villite chronique ou encore des dépôts de fibrine périvillositaires.

Or, le risque d'atteinte neurologique augmente avec le nombre de lésions et plus particulièrement quand celles-ci surviennent précocement dans la grossesse et bien avant le travail comme la villite chronique. Cela nous permet donc de confirmer ce qui avait été évoqué ci-dessus : la pathologie placentaire peut contribuer à la compréhension des mécanismes responsables des atteintes neurologiques à terme.

Une nouvelle étude de Redline [73] compare les placentas de 125 enfants nés à terme avec des atteintes neurologiques avec ceux de 250 enfants nés à 36 SA ou après. Les placentas sont examinés à la recherche de lésions affectant les vaisseaux sanguins. 4 lésions placentaires sévères dont la villite chronique ont été retrouvées dans 51% des placentas du premier groupe contre seulement 10% dans le deuxième ($p < 0.001$). La prévalence de ces lésions pour 64 enfants atteints de paralysie cérébrale est de 52% ($p < 0.001$). Ainsi, les lésions placentaires sévères sont corrélées aux atteintes neurologiques et aux paralysies cérébrales.

Dans un groupe de 73 enfants ayant eu un EEG dans la période néonatale, 43 ont présenté une attaque cérébrale dans la période néonatale immédiate. Les placenta de ces enfants sont examinés. On remarque alors des lésions de villite chronique ainsi que des infarctus* ou une maturation anormale des villosités. Ces lésions sont considérées comme ayant une action dans la période prénatale [74].

1.7. Les récurrences

L'un des points caractéristiques de la villite chronique est sa possible récurrence [75]. Ce risque est estimé à 15%. Pour l'illustrer, voici une étude de Labarrere et al [76] portant sur 10 cas de récurrence de RCIU. Or, une villite chronique d'étiologie inconnue a été retrouvée

dans les premières grossesses puis dans les suivantes. Si, comme nous l'avons vu précédemment, la CVUE est due à une réponse maternelle immune aux antigènes placentaires, les grossesses suivantes avec le même père peuvent être affectées. Nous pouvons également revenir ici sur le facteur de risque qu'est la multiparité. On comprend que la première grossesse amorce les réactions immunologique et inflammatoire. Celles-ci pourront donc alors être de plus en plus précoces et de plus en plus sévères dans les grossesses ultérieures. Redline et al [75] vont même jusqu'à montrer que les récurrences entraînent des pertes fœtales très importantes : leur pronostic est particulièrement sévère. Ils vont évaluer ces pertes à 60% en cas de récurrence contre seulement 37% sans. Ils affirment, en cas de récurrence, une incidence plus élevée de RCIU dans les grossesses suivantes : 18 RCIU pour 41 grossesses avec récurrence contre seulement 2 pour 82 grossesses sans récurrence ($p<0.01$). Ils retrouvent aussi une augmentation des accouchements prématurés. Cette étude nous permet aussi de rappeler que l'obésité est un facteur de risque non seulement des villites mais aussi des récurrences. Cinq patientes sur les 10 ayant une récurrence sont en état d'obésité et aucune dans le groupe contrôle des 20 femmes ayant présenté une villite lors d'une grossesse précédente. Pour illustrer l'élévation de mortalité périnatale entraînée par les récurrences de villite, nous pouvons reprendre le cas clinique suivant : cette femme avait perdu 4 grossesses sur les 5 au troisième trimestre de gestation. Or les placentas des trois premières grossesses montraient chacun des lésions de villite chronique. Enfin, il semble que le taux de récurrence soit corrélé à l'importance de la première villite chronique. Plus celle-ci était sévère et plus le taux de récurrence est élevé ($p<0.02$).

PARTIE 2 : L'intervillite chronique d'étiologie inconnue, quel rapport ?

2.1. Définitions

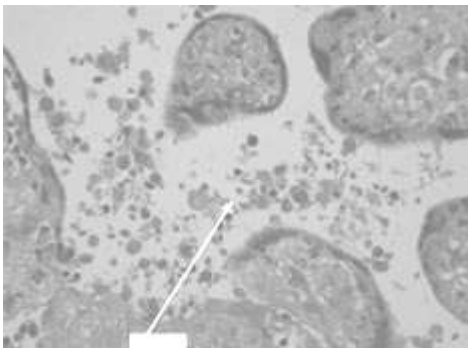
L'intervillite d'étiologie indéterminée, aussi appelée placentite* monocyttaire, est caractérisée par les lésions histologiques suivantes :

- des amas intervillositaires de monocytes* macrophagiques pouvant comporter quelques cellules géantes multinuclées isolées.
- des massifs intervilleux constitués d'un mélange de fibrine et d'histiocytes*. Cette fibrine tend à engainer les villosités, entraînant la nécrose du trophoblaste péri-villositaire et des villosités sous jacentes.

Ces 2 types de lésions sont constantes mais à des degrés différents selon leur répartition sur la galette placentaire. Ainsi peut-on trouver des intervillites dites « diffuses », localisées sur tout le volume placentaire, ou plus « focales », lésions concentrées sur un territoire délimité. L'intervillite est dite chronique du fait de la présence de cellules de l'inflammation chronique tels les lymphocytes, plasmocytes* et macrophages*.

Labarrere et al [77] décrivent des dépôts de fibrine et une infiltration massive de l'espace intervillitaire par des cellules mononuclées.

Elle est caractérisé par de nombreux histiocytes* et des lymphocytes dans la chambre intervilleuse. Elle est également souvent associée à une nécrose ischémique avec la présence de dépôts de substances fibrinoïdes basales et à un contexte d'avortement spontané.



Aspect d'intervillite chronique. L'infiltrat inflammatoire lymphocytaire et histiocyttaire, prédomine dans la chambre intervilleuse du placenta. Coloration hemalin éosine safran, (grossissement $\times 400$)

Figure 10 : Coupe histologique d'un placenta présentant une intervillite après fixation et coloration.

Il s'agit d'une lésion placentaire rare, responsable de nombreuses pathologies telles que : l'avortement spontané, la mortalité périnatale, l'accouchement prématuré ou encore le RCIU. Tout comme la villite, il existe une réaction inflammatoire capable de récidiver dans les grossesses ultérieures avec des accidents de plus en plus graves et précoces. L'intervillite chronique est donc le plus souvent de mauvais pronostic.

En exemple, nous prendrons l'étude de Boyd et Redline [78]. Pour 45 placentas examinés, 31 présentaient une intervillite. Parmi ceux-ci, voici les chiffres qu'ils avancent :

- un taux de récurrence de 67%
- une mortalité périnatale de 77%
- 18% de grossesses atteignant 37 SA
- un taux élevé de RCIU sévères.

Remarque :

Les lésions placentaires malariennes sont similaires à celles engendrées par une intervillite. En effet, dans les 2 cas, on retrouve un infiltrat massif d'histiocytes* dans l'espace intervillieux. La clinique est alors essentielle pour éliminer ce diagnostic. Il est aussi important que l'examen du placenta soit réalisé par un expert puisque le diagnostic est particulièrement difficile.

2.2. Les points communs

Pour ces 2 pathologies, on retrouve très peu de manifestations macroscopiques en dehors d'une discrète hypotrophie placentaire fréquente. Peuvent être également associées aux villites et intervillites, certaines lésions macroscopiques peu spécifiques telles que des hématomes* décidaux basaux ou marginaux ainsi que des infarctus*. Cependant, tous ces signes sont inconstants et non spécifiques. Le diagnostic est donc exclusivement d'ordre histopathologique suite à une étude anatomopathologique du placenta, réalisée de préférence par un spécialiste. Au niveau histologique, on pourra retrouver dans les 2 pathologies, la présence de cellules multinucléées isolées ainsi que des dépôts fibrinoïdes avec nécrose trophoblastique ou fibrose de stroma. Elles sont toutes les 2 chroniques du fait de la présence des cellules de l'inflammation (lymphocytes, plasmocytes* et macrophages*). Bien que ce ne soit pas encore clairement défini, l'origine semble immunologique dans les 2 cas. Dans plus

de 95% des placenta, aucune cause n'est retrouvée pour expliquer ces pathologies en dehors de certaines infections materno-fœtales comme le paludisme. Elles vont être toutes deux responsables de RCIU (par l'insuffisance placentaire en lien avec la présence de dépôts de fibrine et la réaction inflammatoire), de MIU et de pertes fœtales. Elles peuvent donc associer une souffrance fœtale chronique mais aussi aiguë, cause d'un fort taux de césariennes pour sauvetage fœtal. Ces complications obstétricales sont donc responsables d'une importante prématurité consentie. Elles ont toutes les 2 tendance à récidiver dans les grossesses suivantes avec des complications majorées. Lors de l'examen des placenta issus de grossesses marquées par une hypertension artérielle gravidique ou d'une maladie auto-immune, on pourra retrouver ces pathologies. Elles prédominent chez les enfants de sexe masculin bien que ce facteur de risque ne soit pas clairement identifié. En réalité, la frontière entre villite et intervillite n'est pas clairement définie. Ainsi, on peut parfaitement admettre qu'au départ la réaction immunitaire s'installe dans la chambre intervillieuse puis qu'elle diffuse dans la circulation fœtale [1]. On peut retrouver les 2 types de lésions dans le même placenta. Certains auteurs retrouvent une association à hauteur de 25% [79].

2.3. Les différences

Dans la villite, les lésions vont être retrouvées à l'intérieur des villosités et non entre comme dans l'intervillite. Dans la villite, l'infiltrat inflammatoire (lymphocytes, histiocytes*...) est donc localisé à l'intérieur de la substance des villosités. La conséquence principale de l'intervillite est l'avortement spontané contrairement aux villites entraînant le plus souvent des RCIU. Cependant, une fois la grossesse installée, la complication majeure de l'intervillite est le RCIU. Celui-ci est le plus souvent sévère pouvant amener à une décision d'IMG. Ainsi, dans les intervillites, on trouve des valeurs plus basses de poids et de taille du fœtus [77]. L'intervillite est souvent associée à des hématomes* décidaux basaux ou marginaux et plus rarement à des infarctus*. On retrouvera plutôt la villite associée à une thrombose* des troncs villositaires, une endovascularite hémorragique ou une chorioangiose*.

Ainsi, comme l'évoquent Labarrere et Mullen [77], l'intervillite est non seulement différente de la villite chronique d'étiologie inconnue mais pourrait aussi représenter une variante extrême de la villite.

PARTIE 3 : Études

3.1. Étude rétrospective au CHU de Nantes à propos de la villite chronique.

3.1.1. Critères d'inclusion

91 dossiers de singletons et 15 dossiers de jumeaux ont été étudiés depuis 2004 soit en moyenne 21 cas par an. Le taux d'incidence peut être estimé à 6,2 cas pour 1000 accouchements (106 pour 17 000 accouchements au CHU de Nantes). L'inclusion de nos dossiers dans l'étude est basée uniquement sur la mise en évidence d'une villite chronique d'étiologie inconnue à l'examen anatomopathologique du placenta.

3.1.2. Critères d'exclusion

Aucune grossesse n'a été exclue de notre étude. L'association avec une intervillite n'est pas considérée comme un critère d'exclusion.

3.1.3. Biais

Il est important de noter ici le problème des indications d'envoi des placenta en anatomopathologie. Trop de placenta sont négligés malgré des signes de souffrance fœtale aiguë ou chronique. Il apparaît comme essentiel de bien redéfinir les critères d'envoi des placenta pour leur analyse.

Nous tenons à faire remarquer que la consommation tabagique peut constituer un biais quant aux retards de croissance répertoriés.

3.1.4. Méthodes

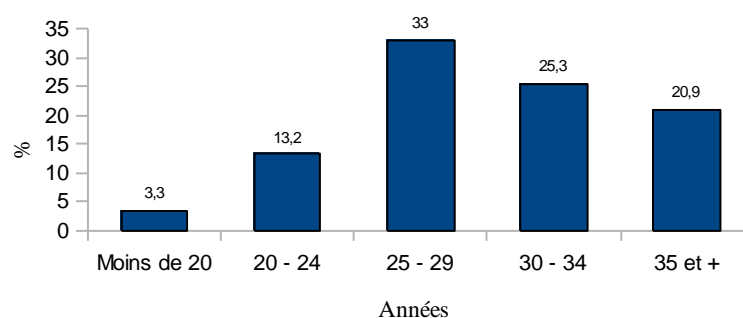
Le recueil des données concernant les patientes s'est fait à la fois à partir des cahiers d'accouchement en salle de naissance et des informations apportées par le laboratoire d'anatomopathologie. Nous avons pris en compte des généralités sur la patiente (l'âge, la gestité, l'origine ethnique, l'IMC.), des données sur le déroulement de la grossesse (taux des marqueurs sériques, présence d'HTA, de pré-éclampsie...), sur le mode d'accouchement et l'état de l'enfant à la naissance (Apgar, transfert...). Ces données ont été enregistrées sur l'ordinateur à l'aide du programme «Epidata». L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel «Epidata Analysis».

3.1.5. Résultats

3.1.5.1. Caractéristiques de la population des singletons

- L'âge moyen des mères était de 29,8 ans \pm 5,5 (19 – 41).

Figure 11 : Répartition des âges des mères des singletons



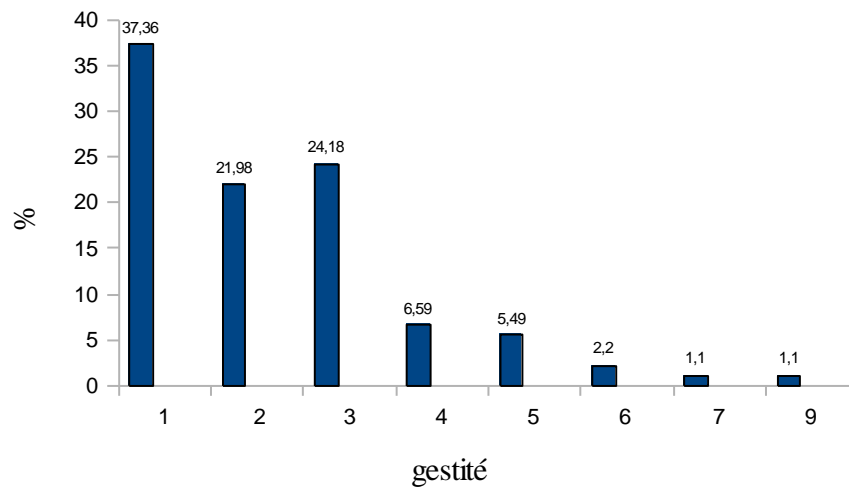
Remarque

L'âge moyen des mères de notre étude coïncide avec la moyenne nationale de l'âge maternel pour une première grossesse.

- La gestité moyenne des mères était de $2,38 \text{ grossesses} \pm 1,55 (1-9)$.

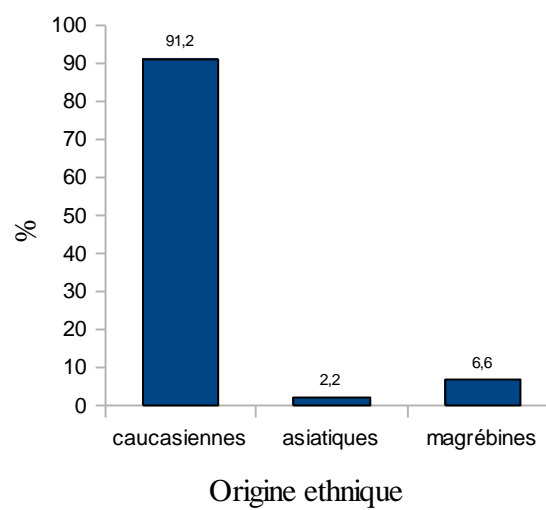
Il y a 37,36% de nulligestes contre 62,64% de multigestes.

Figure 12 : Répartition de la gestité des mères des singletons



- L'origine ethnique :

Figure 13 : Répartition de l'origine ethnique des mères des singletons.

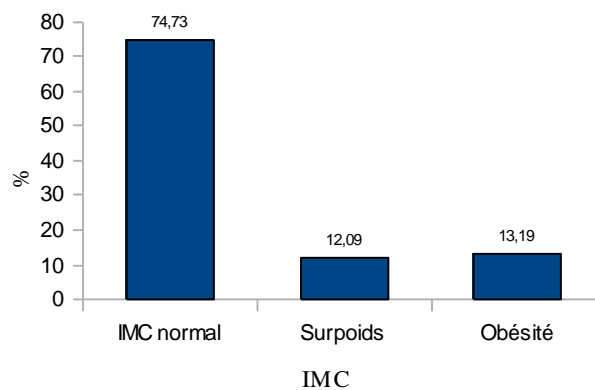


- L'IMC

Voici les chiffres retenus pour les différents IMC dans notre étude :

- IMC normal : ≥ 18 et < 25
- Surpoids : ≥ 25 et < 30
- Obésité : ≥ 30

Figure 14 : Répartition des IMC chez les mères des singletons.



Remarques

Le pourcentage de femmes avec un IMC élevé (surpoids et obésité) est de 25,28% soit un quart de la population.

Le nombre de femmes obèses est légèrement supérieur à celui des femmes en surpoids (12 versus 11).

Les taux d'IMC de l'étude correspondent à ceux de la population générale.

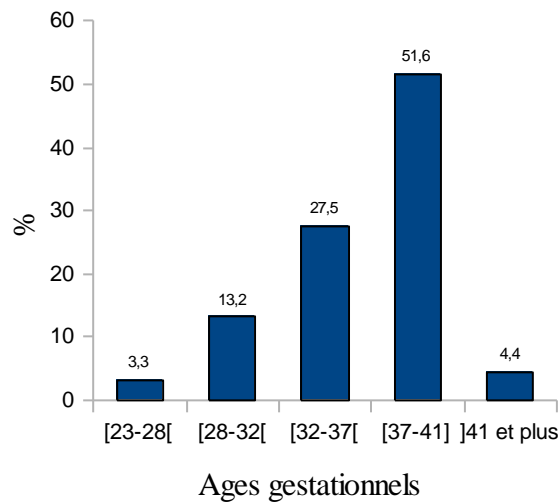
- L'âge gestationnel moyen d'accouchement est de 36,11 SA \pm 4,09 (23,14 – 41,86).

Dans la figure suivante, la répartition des âges gestationnels est faite comme suit :

- Extrême prématurité : [23-28[
- Grande prématurité : [28-32[
- Moyenne prématurité : [32-37[

- Naissance à terme : [37-41]
- Naissance post-terme :]41 et plus

Figure 15 : Répartition des âges gestationnels des mères des singletons.



Remarque :

Les taux de prématurité sont multipliés par 3 par rapport à la population générale.

- Le taux sérique d'alpha-fœtoprotéine* était élevé ($> 2,5$ MOM) pour 13,19% des patientes et celui d'hCG ($> 2,5$ MOM) dans 20,88% des cas.
- Le placenta était hyperéchogène (d'aspect pommelé) à l'échographie pour 12,09% des patientes.
- 26 mères de singletons (28,57%) ont fumé durant leur grossesse.
- Les pathologies obstétricales :

Figure 16 : Description des pathologies

Pathologie	Pourcentage	n
Complications urinaires	4,40%	4
Pathologie auto-immune	2,20%	2
Pathologie allo-immune	4,40%	4
pré-éclampsie	23,08%	21
Hypertension artérielle	15,38%	14

Remarques :

Nous n'avons pris en compte que les pathologies de la grossesse en lien avec la villite.

On note que le taux de pré-éclampsie est multiplié par 6 par rapport à la population générale.

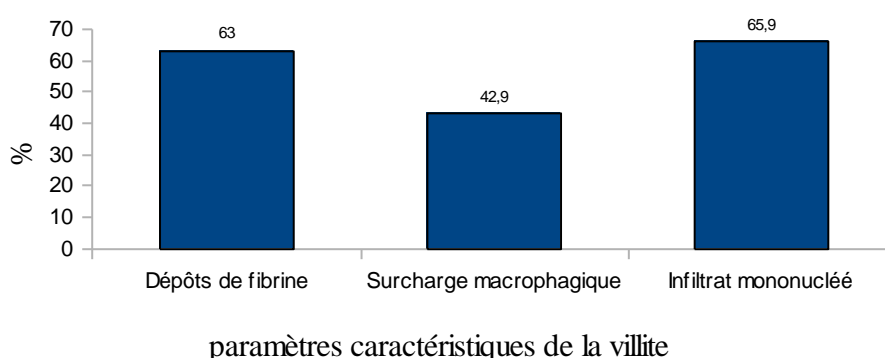
- 49 des 91 enfants inclus dans l'étude ont présenté un retard de croissance intra-utérin pendant la grossesse soit 53,85%. Parmi ces RCIU, nous avons fait la différence entre les RCIU harmonieux et dysharmonieux. Les cas de RCIU harmonieux sont majoritaires puisqu'ils représentent 30 des 49 cas de RCIU totaux.
- 17 enfants ont eu des vélocimétries doppler pathologiques durant la grossesse soit 18,68%. Autant de doppler utérins qu'ombilicaux sont pathologiques. On note deux altérations du doppler cérébral.
- La mort in utero a touché 5 (5,49%) des fœtus dont le placenta présentait des zones de villite.
- 11 patientes ont été déclenchées soit 12% de la population totale et 24,4% de la population ayant accouché voie basse. 16 patientes ont été maturées soit 17,6% de la population totale et 35,6% de la population ayant accouché voie basse. Deux maturations ont été réalisées par de la Prostin 2 mg. Toutes les autres ont été faites par Propess 10 mg. Parmi ces maturations, une s'est terminée en césarienne et deux autres ont été suivies d'un déclenchement.
- 34 enfants de la population étudiée ont présenté des anomalies de rythme cardiaque à l'enregistrement en salle de naissance soit 37,78 %. Nous avons pris en compte tous les types de ralentissements : tardifs, précoces ou variables mais aussi les rythme micro-oscillants ou plats.
- Dans la majorité des cas, le liquide amniotique était clair (87,91%). Il était teinté pour 7 enfants (7,69%) et méconial pour 4 enfants (4,40%). Nous avons retenu les 2 types de rupture de la poche des eaux : spontanée ou artificielle.

- On note environ le même nombre d'accouchements voie basse que de césariennes : 45 AVB soit 49,45% contre 46 césariennes soit 50,55%.
- Le poids moyen des enfants nés dans un contexte de villite chronique est de 2122,89 grammes (380 – 4190).
- 53,85% des nouveau-nés (n=49) sont des garçons contre 46,15% (n=42) de filles. Les garçons sont donc légèrement majoritaires.
- A la naissance, nous avons pris en compte les valeurs du score d'Apgar coté à 1 et 5 minutes de vie pour chaque nouveau-né. Nous avons défini, conformément aux données de la littérature, comme Apgar normal, un score ≥ 7 à 1 et 5 minutes de vie ou ≥ 7 à 5 minutes de vie. Pour la plupart des enfants, l'Apgar était compris entre 7 et 10 (74,42%).
- 23,2% des prélèvements au cordon (n=24) n'ont pas été retrouvés, soit parce qu'ils n'ont pas été réalisés, soit que la quantité de sang s'est avérée insuffisante, soit parce que le sang a coagulé (souvent lié à un envoi du prélèvement trop tardif). Il n'est pas rare que ce soit dans les circonstances les plus graves que ceux-ci ne sont pas effectués. Un pH normal soit $> 7,25$ a été retrouvé pour 46 des nouveau-nés soit 50,6%. Pour le diagnostic de l'acidose, nous avons adopté comme valeur seuil dans l'artère ombilicale 7,15. Ainsi, 8 nouveau-nés (8,8%) sont en acidose et 13 (14,4%) en pré-acidose.
- La variable transfert regroupe l'ensemble des nouveau-nés dont l'état a nécessité une hospitalisation en unité de néonatalogie, soins intensifs ou réanimation néonatale. Plus de la moitié de ces bébés (52,33%) ont dû subir un transfert. Bien que les motifs soient variés, le plus fréquent est la détresse respiratoire. Un enfant est décédé des suites des complications de sa naissance. Pour les autres, l'évolution a été favorable.
- La majorité des envois de placenta au laboratoire d'anatomo-pathologie a été faite sur indication de RCIU.
- En ce qui concerne les récides de villite, peu d'informations ont été obtenues. En effet, les placenta des femmes ayant présenté la pathologie lors d'une première grossesse n'ont pas été systématiquement étudiés dans les grossesses

ultérieures. Une récurrence est retrouvée dans seulement 2 cas soit 2,20% de la population étudiée. Pour ces 2 cas, aucun traitement n'avait été mis en place au cours de la grossesse.

- Trois patientes ont reçu de l'acide folique en préconceptionnel et une seule grossesse à été mise sous Aspégic. Cela représente donc seulement 4,4% de la population mise sous traitement. Malgré ces traitements, ces grossesses ont toutes été marquées par un RCIU. L'examen anatomopathologique du placenta a montré une villite pour chacune.
- L'un des signes macroscopiques pouvant signer une villite est l'hypotrophie placentaire. Nous prenons comme référence de poids placentaire celle de l'analyse anatomopathologique soit un placenta « fixé sans cordon ni membrane ». 57 placentas (62,64%) étaient considérés comme trop petits pour le terme.
- La villite chronique peut être caractérisée par 3 paramètres selon la définition histologique : le dépôt de fibrine, la surcharge macrophagique et l'infiltrat mononucléé. Dans l'étude anathomopathologique du placenta, ces 3 facteurs ne sont pas toujours présents. Voici leur pourcentage dans notre étude :

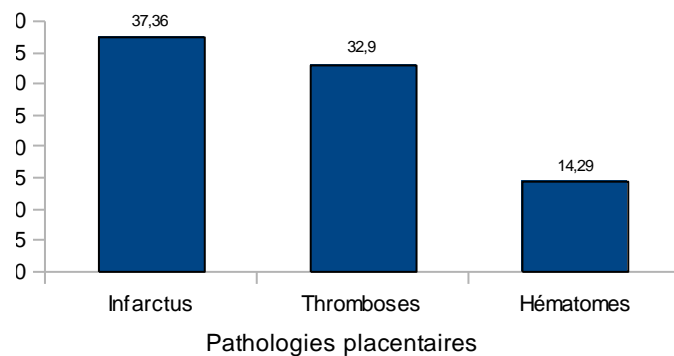
Figure 17 : Présence des différents paramètres caractéristiques de la villite.



- L'association entre villite et intervillite est fréquente dans notre étude puisque retrouvée dans 51,65% des cas.

- Certaines pathologies placentaires peuvent être associées à la villite : infarctus, thrombose, hématomes.

Figure 18 : Pathologies placentaires pouvant être associées à une villite.



- La villite étant d'origine immunologique, chaque patiente a eu un bilan immunologique, revenu normal pour tous les dossiers.

3.1.5.2. Caractéristiques de la population des jumeaux.

Les termes et les définitions utilisés sont les mêmes que ceux de la population des singletons.

- L'âge moyen des mères était de 31,53 ans \pm 4,24 (22 – 37).
- La gestité moyenne des mères était de 1,73 grossesses \pm 0,96.
- 93,33% de la population est caucasienne et 6,67% est maghrébine.

- 13 femmes avaient un IMC normal (86,67%) et 2 étaient obèses (13,33%).
- 7 femmes ont fumé durant la grossesse soit 46,67% de la population.
- Durant la grossesse, les taux d'hCG et d'AFP n'ont pas été mesurés. Aucun placenta n'était hyperéchogène à l'échographie.
- Trois femmes (20%) ont présenté une pré-éclampsie et une femme (6,67%) a présenté une HTA
- L'âge gestationnel moyen des accouchements est de $33,94 \text{SA} \pm 1,76$ (30,71 – 36,86).
- Seulement 2 patientes ont accouché par voie basse spontanée.
- La population des nouveau-nés : les deux jumeaux confondus.
 - 13 cas de RCIU (43,3%) dont 11 RCIU harmonieux (84,6%).
 - 6 cas de vélocimétries doppler pathologiques soit 20%.
 - La SFA englobe toutes les anomalies du rythme cardiaque fœtal enregistrées au monitoring : 3 fœtus (10%).
 - Le poids moyen du premier jumeau est de 1680 grammes (1180 _ 2475) tandis que celui du deuxième jumeau est de 1498,33 grammes (880 _ 2285).
 - 6 enfants ont présenté un Apgar pathologique soit 20%
 - 24 enfants ont subi un transfert néonatal soit 80%
 - 16 enfants ont présenté une villite sur leur placenta soit 53,3%

Comme pour la population des singletons, l'indication d'envoi placentaire a été le RCIU

Variables	Jumeau porteur d'une villite	Jumeau sans villite
RCIU	10 soit 66,67%	2 soit 13,33%
Doppler pathologiques	6 soit 40%	Aucun
SFA	5 soit 33,33%	Aucun
SFC	7 soit 46,67%	1 soit 6,67%
Ph pathologique	6 soit 40%	2 soit 13,33%
Apgar pathologique	4 soit 26,67%	2 soit 26,67%
Transfert	11 soit 73,33%	11 soit 73,33%

Figure 19 : Comparaison entre les jumeaux porteurs d'une villite et les jumeaux sains

3.2.Comparaison entre l'étude sur la villite et celle sur l'intervillite.

Nous allons comparer ici l'étude menée par Mélanie Coutaud en 2006 portant sur l'intervillite chronique avec la nôtre qui traite des villites chroniques. Elles ont toutes deux été réalisées au CHU de Nantes. Cependant pour l'intervillite, 16 cas ont été étudiés dont une grossesse gémellaire tandis que pour la villite 91 dossiers de singletons et 13 dossiers de gémellaires ont été inclus.

L'âge moyen des patientes dans l'étude sur la villite est de 30 ans et de 29 ans dans l'étude sur l'intervillite. On retrouve la même moyenne d'âge entre les 2 populations, qui correspond à celle de la population générale.

Variables	Étude sur la villite	Étude sur l'intervillite	OR IC 95	p
	n=91	n=16		
Tabac	26	5	0,88 0,25 _ 3,25	NS
IMC élevé	28	4	1.33 0.35 _ 5.41	NS
Origine ethnique				
<i>Caucasiennes</i>	83	14	1.48 0.19 _ 8.89	NS
<i>asiatiques</i>	2	1	0.34 0.02 _ 10.04	NS
<i>maghrébines</i>	6	1	1.06 0.11 _ 25.01	NS
AFP élevée	12	2	1,14 021 _ 2,81	NS
HCG élevée	19	0	3,96 0,49_ 175.28	NS
HTA	14	1	2,91 0,35 _ 63,42	NS
Pré-éclampsie	21	1	4,80 0,60 _ 102,64	0,09
Pathologie auto-immune	2	1	0.34 0.02 _ 10.04	NS
Traitements reçus	4	2	0.32 0.04 _ 2.82	NS
Avortement	0	1		NS

spontané				
	Étude sur la villite	Étude sur l'intervillite		
	n=91	n=17		
RCIU	49	8	1,31 0,42 _ 4,16	NS
Naissance à terme	51	6	2,34 0,72 _ 7,87	NS
MIU	5	2	0,44 0,06 _ 5,02	NS
SFA	34	6	1,09 0,33 _ 3,69	NS
Transferts	48	6	2,05 0,63 _ 6,88	NS
Hypotrophie placentaire	57	3	7,82 1,90 _ 37,19	0,0006
Infarctus associés	34	1	9,54 1,23 _ 201,46	0,02
Thrombose associée	30	1	7,87 1,01 _ 166,5	0,02
Présence d'hématomes	13	5	0,40 0,11 _ 1,56	NS
Association villite et intervillite	47	7	1,53 0,48 _ 4,93	NS
Récurrences	2	1	0,36 0,02 _ 10,67	NS

Figure 20 : Comparaison entre villite et intervillite.

PARTIE 4 : Discussion

4.1. Comparaison de notre étude aux données de la littérature

4.1.1. La population des singletons

Il est important de constater, avant tout, qu'aucun des placenta inclus dans notre étude n'a été envoyé sur indication de villite. Cela confirme donc qu'il n'existe pas de modèle macroscopique pour le diagnostic de la villite. C'est à dire qu'à l'œil nu, aucun signe spécifique ne permet de mettre en évidence une villite.

Villite et données générales.

Notre étude retrouve 62,64% de femmes multigestes présentant une villite soit plus de la moitié de notre population. Ainsi, la gestité semble favoriser l'apparition de la villite. Bercroft l'a défini comme un facteur de risque : $p=0,03$ [35].

Celui-ci a aussi identifié l'excès de poids comme facteur de risque : $p=0,04$. Notre étude irait dans ce sens puisqu'un quart de la population est obèse ou en surpoids. Pour expliquer le lien qui existe entre l'apparition des villites et l'indice de masse corporelle élevé, nous prendrons cet article de Steinman et al [36]. Il explique qu'un excès de poids est une situation qui diminue la fonction immunitaire. Or nous rappelons que la villite chronique étant d'origine immunologique, il est logique qu'un IMC élevé favorise l'apparition de cette lésion placentaire.

L'élévation d'hCG et d'AFP, hormones dosées en début de deuxième trimestre de grossesse, a été avancée comme indicateur potentiel de villite [37,38]. Cependant ces hormones ne peuvent pas être des signes spécifiques de la villite. Une élévation d'AFP peut aussi signer un spina bifida et celle d'hCG, une pathologie vasculaire. Il ne s'agit encore que d'une hypothèse et nos résultats ne nous permettent pas de le confirmer.

12,09% des patientes de notre étude présentaient un placenta hyperéchogène à l'échographie. Ce signe a aussi été avancé par la littérature [1], comme éventuel reflet d'une villite.

Cependant, ce type de placenta peut aussi signer d'autres pathologies comme des infarctus récents ou des thromboses anciennes.

Dans notre étude, un quart des patientes ont fumé durant leur grossesse. Aucune donnée dans la littérature concernant une éventuelle association entre villite et tabac n'a été trouvée . Pourtant il pourrait être intéressant de l'étudier pour informer les patientes en début de grossesse et ainsi prévenir l'apparition d'une villite.

Pathologies obstétricales et villites.

4,4% de notre population a présenté des complications urinaires. Ces résultats ne semblent pas significatifs mais ce facteur de risque a bien été isolé par Bercroft [35] comme une complication obstétricale liée aux villites ($p=0,05$).

4 (4,40%) patientes de notre étude ont présenté une villite dans un contexte de maladie allo-immune. Althaus et al [44] ont détecté 83% de lésions de villite dans les placenta associés à une pathologie néonatale allo-immune telle que la thrombopénie suite à la destruction des plaquettes fœtales par des anticorps maternels.. Notre population est malheureusement insuffisante et nos résultats non significatifs pour confirmer ces observations.

Il en est de même pour les pathologies auto-immunes. Labarrere et al [39] ont étudié la présence et l'implication de ces lésions dans 18 placenta de mères atteintes d'une maladie auto-immune sévère. Ils sont arrivés aux résultats suivants : cette atteinte placentaire est plus fréquente dans le groupe d'étude (61%) que dans le groupe contrôle (11%).

Nos résultats, montrent un quart de la population atteinte de pré-éclampsie ou d'HTA. Or, ces deux pathologies, ont clairement été identifiées par la littérature comme associées aux villites. Ainsi, pour la pré-éclampsie, Labarrere et al [63] retrouvent une fréquence de villite de 26% dans les grossesses compliquées d'une HTA. Dans les grossesses marquées par une HTA, compliquée d'une pré-éclampsie, la fréquence de villite était de 80%.

Villites et complications pédiatriques.

Dans notre étude, 53,85% des fœtus soit plus de la moitié, ont présenté un RCIU pendant la grossesse. Ces résultats se rapprochent de ceux de la littérature. Bercroft et al [35] mettent en évidence une villite chronique d'étiologie inconnue chez 17.3% des enfants de petit poids de naissance et chez 11.7% des enfants de poids de naissance normal. Nordenvall et al [53], retrouvent une villite pour 2.8% enfants de poids normal pour le terme contre 7.5% pour des

faibles poids de naissance. Ainsi la villite chronique pourrait expliquer certains RCIU et faibles poids de naissance. Enfin, Altshuler et al [54], dans une étude incluant 63 placenta d'enfants de petits poids de naissance remarquent cette lésion placentaire dans 58 placenta soit dans 92%.. Il s'agit donc de la complication majeure de la villite. Il est important de préciser que le type de RCIU le plus associé à une villite est le RCIU harmonieux.

On retrouve un taux d'accouchements prématurés de 44,5% dans notre étude. Redline et al [66] remarquent que deux lésions placentaires prédominent dans les placenta de naissances prématurées dont l'une est la villite chronique. Notre étude et la littérature prouvent donc que la villite est responsable d'une morbi-mortalité périnatale importante.

Plus de garçons que de filles ont été touchés par une villite dans notre étude. Cette prédominance masculine a été confirmée par Salafia [45] ($p=0,001$) même s'il ne s'agit encore aujourd'hui que d'une hypothèse.

Dans notre étude, 52,33% des enfants ont été hospitalisés soit plus de la moitié de notre population. Agapitos [70] et Redline [72] confirment en effet que la villite augmente le risque d'hospitalisations. A la naissance, un nouveau-né peut présenter une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine mais de nombreux nouveau-nés allant bien à la naissance peuvent manifester plus tard des troubles neurologiques ou d'autres anomalies. L'examen anatomo-pathologique du placenta permet souvent d'expliquer ces pathologies. La villite chronique est alors une lésion placentaire fréquemment rencontrée. Il est important que cet examen soit réalisé par un spécialiste des pathologies placentaires. En effet, dans une étude de Sun et al [80] faisant réaliser un deuxième examen par un anatomo-pathologiste spécialisé en lésions placentaires, 21.7% de villites ont été identifiées en plus. Les pathologies au niveau du placenta étant fréquentes et très variées, bien souvent, seul un expert peut déterminer si ce sont bien ces lésions qui sont la cause des problèmes de la grossesse [81]. Cet examen histologique devrait donc être demandé devant tout RCIU et accouchement prématuré de cause inconnue, en cas de pré-éclampsie et d'asphyxie périnatale inexpliquée ou de mort in utero. Or peu de placenta sont envoyés en anatomo-pathologie, ce qui sous-entend que de nombreuses pathologies placentaires passent inaperçues. Badawi et al [82] suggèrent qu'il pourrait être judicieux de ne pas jeter systématiquement les placenta et de les conserver au froid pendant au moins 72 heures. Surtout qu'un examen de celui-ci pourrait être contributif pour un nourrisson développant des symptômes neurologiques ultérieurs, exigeant une hospitalisation inattendue en réanimation ou décédant rapidement. Ceci nous amène à poser la question suivante

: « Pourquoi ne pas envoyer au laboratoire d'anatomo pathologie tout placenta en cas de souffrance fœtale, aiguë ou chronique, inexpliquée ? ».

Les placenta porteurs d'une villite étaient hypotrophes pour 62,64% de notre population. La littérature avance que l'hypotrophie placentaire pourrait être un signe macroscopique de villite [1]. Il semble donc important de peser chaque placenta en salle de naissance, tout petit poids placentaire devant alors motiver son envoi en anatomo-pathologie.

Dans notre étude, une villite est associée à un infarctus* dans 37,36%, à une thrombose* dans 32,9% et à des hématomes* dans 14,29%. Ainsi, la villite chronique peut être associées à certaines lésions placentaire mais qui ne sont ni spécifiques ni systématiques [1, 4].

2,20% des patientes ont présenté une récurrence de leur villite. Il faut rappeler ici que seulement trois patientes ont reçu de l'acide folique en préconceptionnel et qu'une seule grossesse a été mise sous Aspirine à dose pédiatrique. Redline et al [75] retrouvent une récurrence de villite chez 10 des 59 patientes ayant présenté cette pathologie lors d'une grossesse antérieure. Cependant il est important de noter qu'elle n'est pas systématique. Ces récurrences augmentent la morbidité et la mortalité : elles sont associées à des accidents périnataux répétitifs Il est donc important de lutter contre ces récurrences notamment par une consultation préconceptionnelle, un suivi pluridisciplinaire et des traitements adaptés.

4.1.2. La population des jumeaux

66,67% des jumeaux porteurs d'une villite ont présenté un RCIU contre seulement 13,33% sans villite. Eberle et al [60] retrouvent les chiffres suivants : 16,7% de villite pour le jumeau de plus petit poids de naissance et 5,6% pour l'autre ($p < 0,05$). Ainsi, dans les grossesses bi-choriales, bi-amniotiques, la discordance de poids entre les deux jumeaux peut être expliquées par une plus grande fréquence de lésions de villite chronique chez le jumeau atteint. Yussuf K et al [61] arrivent aux mêmes résultats en analysant 4 grossesses bi-choriales, bi-amniotiques dont seulement un des placenta présente des lésions de villite chronique. C'est bien ce jumeau dont le poids de naissance est le plus faible. Cette fréquence plus importante de villite explique aussi une morbidité plus importante chez le jumeau porteur. Notre étude retrouve effectivement plus de SFA, d'acidose ou d'Apgar pathologiques chez le jumeau porteur d'une villite.

4.2. Villite et intervillite : proches mais différentes

Il s'agit de deux pathologies d'origine immunologique commune. A partir de la littérature, nous allons tenter de mettre en évidence des points communs et des différences à ces deux lésions placentaires.

L'IMC élevé est considéré comme un facteur de risque de la villite [35] mais non renseigné pour l'intervillite. Cependant comme un excès de poids diminue la fonction immunitaire et que l'origine immunologique est privilégiée pour les deux pathologies, il serait logique qu'un IMC élevé soit également un facteur de risque d'intervillite. Cependant nos résultats ne sont pas significatifs et ne nous permettent pas de confirmer cette hypothèse.

Dans la littérature, l'origine ethnique est un autre facteur de risque de la villite [35] qui n'est pas non plus renseigné pour l'intervillite. Dans l'étude de M. COUTAUD et la nôtre, aucune population d'Afrique noire n'est représentée nous empêchant d'étudier ce facteur.

Le tabac n'est pas mentionné comme facteur de risque pour ces 2 pathologies. Cependant, il semblerait être une piste intéressante à suivre au vue des résultats de l'étude de M. COUTAUD et la nôtre. En effet, les fumeuses représentent quand même un quart de la population des deux études.

Bien que nos résultats ne soient pas significatifs, l'AFP pourrait être un signe macroscopique biologique de la villite et de l'intervillite [37]. Un taux élevé d'hCG n'est retrouvé que dans l'étude sur les villites ($p=0,03$). Ces résultats sont logiques puisque l'hCG est produite par le trophoblaste.

Villites et intervillites peuvent être présentes dans les grossesses compliquées par une HTA ou une pré-éclampsie. Nos résultats ne sont pas significatifs pour pouvoir savoir si l'une ou l'autre des deux pathologies est plus prédisposantes. Il est important de préciser que l'envoi du placenta suite à une HTA ou une pré-éclampsie doit faire rechercher une villite et une intervillite.

Nos résultats ne nous permettent pas d'affirmer que le RCIU représente une conséquence majeure des villites ou intervillites. Cependant les résultats de la littérature vont tous dans ce sens : le RCIU, une fois la grossesse installée est une complication materno-fetale majeure.

Bien qu'aucun cas d'avortement spontané n'ait été relevé dans l'étude sur la villite, les résultats ne sont pas significatifs. La littérature prouve que la fausse-couche spontanée est une des principales différences entre villite et intervillite. En effet, la première manifestation clinique de l'intervillite est la récurrence des avortements spontanés.

Ces deux lésions placentaires pourraient expliquer à elles seules les anomalies du rythme cardiaque observées au monitoring. Cependant nos résultats n'étant pas significatifs, nous ne pouvons pas l'affirmer.

Villite et intervillite sont responsables de nombreux accouchements prématurés dans l'étude de M. COUTAUD et la nôtre. Ces résultats vont dans le sens de la littérature. Boyd [83] retrouve seulement 18% d'accouchements à terme en présence d'une intervillite et Parant [83] en retrouve 15%. Le plus souvent, il s'agit d'une prématurité consentie au vue des anomalies fœtales (ARCF, RCIU...). Nos résultats non significatifs ne nous permettent pas de faire de différence entre villite et intervillite.

Bien que ce ne soit encore qu'une hypothèse dans la littérature et non confirmée par nos résultats, il semblerait que le sexe masculin soit prédisposant pour ces deux pathologies. Cette hypothèse a été avancée par Labarrere et al [83] pour l'intervillite et par Salafia et al [45] pour la villite.

Ces deux pathologies sont responsables de nombreuses hospitalisations de nouveau-nés. Il est à noter que dans l'étude sur les intervillite, tous les enfants ont été transférés en réanimation néonatale. Dans le cas des villite, les transferts se sont faits aussi bien en néonatalogie, qu'en soins intensifs ou en réanimation. Il semblerait donc que l'intervillite soit responsable de complications plus sévères chez l'enfant cependant les résultats ne sont pas significatifs. On peut quand même souligner que villites et intervillites entraînent une mortalité et une morbidité périnatale élevées.

L'hypotrophie placentaire est avancée dans la littérature comme un signe potentiel de villite ou d'intervillite. Bien que nos résultats ne soient pas significatifs, nous tenons à rappeler ici, l'importance de peser les placenta. Tout petit poids placentaire doit être un motif d'envoi en anatomo-pathologie.

Une forte association entre villite et intervillite est retrouvée par l'étude de Labarrere et al [83]. Là encore les résultats ne sont pas significatifs. Mais l'origine immunologique étant

commune à ces deux pathologies, n'est-il pas logique de les retrouver ensemble pour un même placenta?

Thromboses et infarctus sont des anomalies vasculaires fréquemment associées aux villites et intervillites. Nous rappelons qu'il peut s'agir de signes macroscopiques évocateurs de ces deux lésions placentaires. Nos résultats nous permettent d'affirmer que l'infarctus et la thrombose sont plus fréquents dans les villites. Nous mettons ainsi en évidence une autre différence entre ces deux pathologies. La présence d'infarctus ou de thrombose à l'examen du placenta doit donc motiver son envoi en anatomo-pathologie et faire rechercher en priorité une villite.

Dans l'étude sur la villite, 3 patientes ont reçu de l'acide folique en préconceptionnel et une grossesse a été mise sous Aspirine à doses pédiatriques. Malgré ces traitements, ces grossesses ont toutes été marquées par un RCIU. L'examen anatomo-pathologique du placenta a montré une villite pour chacune. Dans l'étude sur l'intervillite, 1 grossesse a été traitée par Aspirine à doses pédiatriques. L'intervillite a récidivé et la grossesse s'est terminée par une MIU à 32SA. 1 autre grossesse a été traitée par Cortancyl® 20mg/j et Aspirine à doses pédiatriques. Cette grossesse a été marquée par un RCIU sévère entraînant une IMG à 22 SA + 2 jours.

Ainsi, dans ces deux études, aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats quant à l'efficacité d'un traitement préventif. En ce qui concerne les récurrences, très peu d'informations ont pu être obtenues. En effet, les placenta des femmes ayant présenté la pathologie lors d'une grossesse antérieure, n'ont pas été systématiquement étudié lors des grossesses ultérieures. Les récurrences se sont faites en l'absence de traitement. Bien que ces résultats ne soient pas significatifs, la récurrence est une caractéristique de la villite et de l'intervillite. Pour l'intervillite, Boyd [83] retrouve un taux de récurrence de 67% et Parant 100%. Ainsi pour les 2 pathologies, une prise en charge des grossesses ultérieures semble s'imposer.

4.3. Vers une prise en charge efficace.

4.3.1. Les traitements possibles

Une fois le diagnostic de villite chronique d'étiologie inconnue posé pour une première grossesse, il est possible de prévenir les récurrences. Voici les pistes qui peuvent être suivies.

➔ Les corticoïdes

Les corticoïdes sont des médicaments dérivés des glucocorticoïdes, hormones synthétisées par la glande surrénale (cortisol et hydrocortisone). Ils orientent le métabolisme vers le maintien de la glycémie et jouent un rôle de la protection de l'organisme. Les corticoïdes sont fabriqués par synthèse. Pour la villite chronique, on les utilise pour moduler la réponse maternelle immunitaire en la diminuant.

2 types de corticoïdes peuvent être prescrits [1]:

- La bêtaméthasone (2mg/j): bon passage transplacentaire mais ne fait pas disparaître les lésions inflammatoires du placenta.
- La prednisone (20mg/j), à partir du début du deuxième trimestre. Ce traitement semble le plus adapté et est aujourd'hui le corticoïde recommandé.

La prednisone (Cortancyl®) est un corticostéroïde général qui ne passe pas la barrière placentaire. Son action est donc anti-inflammatoire et immunosuppressive. Ses indications sont multiples comme l'arthrose, les rhumatismes inflammatoires... Son utilisation pendant la grossesse doit être étroitement surveillée. En effet, ce corticoïde présente de nombreux effets secondaires pouvant être graves : ulcère gastro-duodéal, diminution de la kaliémie, atrophie musculaire, diabète, diminution de la résistance aux infections, troubles psychiques et sexuels. En réalité, son choix est essentiellement guidé par le concept que les cellules inflammatoires soient d'origine maternelle.

➔ L'aspirine

Quelques rappels

Aussi appelé acide acétylsalicylique, il possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Il est aussi utilisé comme antiagrégant plaquettaire. Pendant la grossesse son rôle est connu dans la facilitation de l'invasion trophoblastique et l'aide à la vascularisation placentaire. Ses principaux effets secondaires sont des troubles gastriques et hémorragiques.

Dans le cas des villites chroniques, l'aspirine va être donnée compte tenu des lésions oblitérantes vasculaires associées à l'infiltrat lympho-plasmocytaire. La prescription est de 100mg/jour à partir de 12 SA et jusqu'à 35 SA. Toute seule elle ne suffit pas : il faut donc l'associer aux corticoïdes cités ci-dessus. Elle nécessite également une surveillance étroite pendant la grossesse.

➔ La progestérone

Boyd et Redline ont rapporté deux succès avec l'utilisation de la progestérone.

➔ Les immunoglobulines humaines

Quelques rappels

Les immunoglobulines sont des globulines existant dans le sérum sanguin et dans divers liquides biologiques, douées d'une activité anticorps et possédant des structures biochimiques analogues. Elles jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les agressions. Utilisées en médecine, les immunoglobulines polyvalentes d'origine humaine sont composées à 97% d'IgG correspondant à la présence d'une grande diversité d'anticorps. Elles sont utilisées pour corriger une déficience ou pour modifier l'état immunitaire au cours de maladies à composante immunitaire. Elles sont également prescrites à doses très élevées pour freiner l'évolution de certaines maladies comportant une composante immunitaire.

Leur utilisation dans le traitement de la villite chronique est encore une notion récente et en recherche. Althaus et al [44] amorcent une étape en comparant histologiquement les placenta d'enfants ayant reçu ou non des immunoglobulines dans le cadre d'une thrombocytopénie néonatale allo-immune. En l'absence de ce traitement, l'examen placentaire note un infiltrat mononucléé de lymphocytes et de plasmocytes : il y a présence d'une villite chronique. Or, cet infiltrat et donc cette lésion placentaire n'est pas observé suite à un traitement par immunoglobulines ($p < 0.05$). Ainsi, les immunoglobulines réduisent le taux de CVUE de 83 à 0%. Il semblerait également que ce traitement diminue les retards de croissance bien que cela n'ait pas pu encore être prouvé de manière certaine.

L'absence de toute lésion de villite chronique d'étiologie inconnue lors des traitements par les immunoglobulines humaines utilisées dans les allo-immunisations anti-plaquettaires ouvre une nouvelle perspective de traitement [24]. Elles permettent de faire espérer une forte diminution des récurrences de villite dans les années à venir.

4.3.2. Prévenir les récurrences

Comme nous l'avons vu précédemment, la villite chronique peut entraîner de lourdes pathologies pour l'enfant. L'un des buts du diagnostic de villite à l'examen anatomo-pathologique du placenta va donc être la prévention des récurrences dans les grossesses ultérieures et la mise en place d'un suivi efficace. Voici la prise en charge recommandée.

- Envisager une consultation préconceptionnelle ayant différents intérêts :
 - ❖ Bien relire les dossiers médicaux des précédentes grossesses de la patiente en insistant tout particulièrement sur:
 - Les bilans sanguins réalisés notamment à la recherche d'une pathologie auto-immune ou allo-immune.
 - L'exclusion d'une pathologie virale.
 - L'examen anatomo-pathologique du placenta avec son compte-rendu
- Mettre en place un suivi pluridisciplinaire: obstétricien, pédiatre, sage-femme, psychologue...
- Donner de l'acide folique 0,4mg/j 1 mois avant et 2 mois après le début de la grossesse pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural.

- Prescrire un traitement adapté.
 - Des corticoïdes: aucune recommandation n'existe quant à la date de début ou d'arrêt. Cependant il semblerait que ce traitement soit efficace dès le début du 2ème trimestre avec de la prednisone à raison de 20mg/j..
 - De l'aspirine à partir de 12 SA jusqu'à 35 SA à raison de 100 mg/jour soit à des doses pédiatriques.
- Penser à proposer un suivi psychologique tout particulièrement dans les cas d'antécédents de MIU.
- Surveiller attentivement le placenta à l'échographie.
- Doser systématiquement l'HCG et l'AFP en début de grossesse. Même s'il ne s'agit pas d'un facteur de risque clairement établi, l'élévation de ces hormones peut nous mettre sur la piste.

4.3.3. Une prise en charge pluridisciplinaire

La prise en charge de la grossesse doit avant tout être globale. Toute femme, une fois le diagnostic histologique de villite posé, doit être orientée vers un gynécologue obstétricien avant de débiter une nouvelle grossesse. Celui-ci pourra prescrire à la patiente un bilan viral immunologique et thrombophilique à la recherche d'une explication de la villite. Cette consultation permettra aussi au médecin d'informer ce couple sur le risque de récurrence et de donner toutes les explications sur la pathologie. Il insistera sur l'importance d'une consultation préconceptionnelle en cas de nouvelle grossesse. Ce sera à lui d'adapter le traitement et d'assurer le meilleur suivi obstétrical possible pour éviter toute récurrence de la pathologie placentaire. Il peut pour cela, prendre avis auprès de spécialistes notamment en immunologie puisque nous avons vu qu'il semble que ce soit l'origine privilégiée. Nous parlons du suivi psychologique dans la prise en charge de ces grossesses. Celui-ci paraît particulièrement important compte tenu de la sévérité de la pathologie que peut entraîner la villite. Nous citerons notamment les accouchements prématurés et les MIU. Nous pouvons également envisager la place de la sage-femme dans le suivi à domicile et le soutien moral au couple. Bien sûr, le pédiatre a un rôle central auprès du couple. Il pourra être présent en salle de naissance notamment en cas de prématurité ou de détresse respiratoire. L'hospitalisation de

ces enfants étant fréquente, il informera les parents sur les différentes prises en charge et le devenir de l'enfant.

4.4. Le rôle de la sage-femme

Une grossesse suivant une villite peut être considérée comme une grossesse à haut risque puisqu'il s'agit d'une pathologie pouvant récidiver. Le suivi de cette grossesse est donc assuré par un gynécologue obstétricien. Cependant, la sage-femme garde un rôle important d'information qui doit être loyale et éclairée. En effet, nous avons vu précédemment que bien des patientes n'avaient reçu aucune explication sur la présence d'une villite lors d'une grossesse antérieure. La sage-femme peut également intervenir dans une surveillance à domicile de ces grossesses dans le cadre d'une prescription médicale. Elle devra alors être particulièrement vigilante dans l'interprétation des enregistrements du rythme cardiaque fœtal, dans les mesures de hauteur utérine ou encore dans la surveillance des mouvements actifs fœtaux.

L'un des rôles centraux de la sage-femme va être en salle de naissance. L'examen minutieux du placenta une fois la délivrance faite est primordial. Bien qu'aucun signe macroscopique ne permette de dépister la villite, le placenta doit être envoyé en anatomo-pathologie, en présence de tout signe suspect (hématomes...). De même, son envoi en cas de souffrance aiguë fœtale non expliquée doit devenir un réflexe. Rappelons ici comment devrait se dérouler un examen macroscopique du placenta sachant qu'un minimum de manipulations est conseillé :

- Bien vérifier que le placenta soit complet.
- Le placenta est pesé et le cordon mesuré.
- L'examen porte d'abord sur le sac membranaire. L'orifice d'expulsion est repéré définissant le petit côté des membranes qui situe l'emplacement de l'orifice cervical par rapport au site d'implantation placentaire. Le pourtour de cet orifice est examiné avec soin.
- Ouverture du sac amniotique : permet la vision de la plaque choriale et de la surface membranaire. On examine l'insertion des membranes et leur aspect.

L'intégrité des cotylédons maternels est vérifiée ainsi que la présence éventuelle d'un hématome décidual basal récent.

- Analyse de la configuration du placenta et définition de l'insertion

Enfin, la sage-femme trouve aussi son rôle dans la prise en charge psycho émotionnelle. Les pathologies pour l'enfant que peuvent entraîner les villites sont lourdes notamment la mort in utero. Or le suivi psychologique n'est pas toujours proposé. Il est donc essentiel de soutenir ces femmes et leur famille et de les rassurer.

Conclusion

Il a pu être constaté tout au long de ce mémoire qu'il s'agit d'une pathologie complexe et bien souvent méconnue du monde médical, touchant des grossesses normales comme des grossesses pathologiques. Sa frontière avec l'intervillite n'est pas clairement définie et c'est vers une piste immunologique que s'orientent les chercheurs dans ces 2 cas. Le manque de connaissances sur ces deux pathologies ne doit pas en faire négliger leur prise en charge. Les récurrences de villite chronique ainsi que les pathologies qui en découlent devraient être des arguments suffisants pour sensibiliser les professionnels sur ce sujet. La prise en charge doit être pluridisciplinaire pour permettre d'éviter les récurrences. Il est important de rappeler l'absence de signes macroscopiques permettant de mettre ces pathologies en évidence. Même si une hypotrophie placentaire ou la présence de certaines anomalies placentaires (thrombose, infarctus...) peuvent nous aider, il s'agit de signes non systématiques et non spécifiques. Par contre, le diagnostic positif se fait par étude histologique et de préférence avec un anatomo-pathologiste entraîné. Il semblerait important de bien redéfinir les conditions d'envoi du placenta en anatomo-pathologie et surtout de ne pas se précipiter à jeter ce dernier.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Boog G, Le Vaillant C, Alnoukari F, Jossic F, Barrier J, Muller JY. Association des corticoïdes à l'aspirine pour la prévention des récives de villite ou d'intervillite chroniques d'étiologie indéterminée. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006; 35: 396-404.
- [2] Bjørro K Jr, Myhre E. The role of chronic non-specific inflammatory lesions of the placenta in intra-uterine growth retardation. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scan [A]*. 1984 Mar;92: 133-7.
- [3] Labarrere CA, Faulk WP, McIntyre JA. Villitis in normal term human placentae : frequency of the lesion determined by monoclonal antibody to HLA-DR antigen. *J Reprod Immunol* 1989; 16: 127-135.
- [4] Ogino S, Redline RW. Villous capillary lesions of the placenta: distinction between chorangioma, chorangiomatosis, and chorangiosis. *Hum Pathol* 2000; 31: 945-954.
- [5] Villegas H, Gonzalez-Jimenez MA, Paredes-vivas Y, Aquilera-Suarez G, Karchmer S: Ultrastructural analysis of placenta with villitis: Retrospective study. *Ginecol Obstet Mex*.1996; 64: 368-76.
- [6] Benirschke K, Coen R, Patterson B, Key T. Villitis of known origin: varicella and toxoplasma. *Placenta* 1999; 20: 395-399.
- [7] Qureshi F, Jacques SM. Maternal varicella during pregnancy: correlation of maternal history and fetal outcome with placental histopathology. *Hum Pathol* 1996; 27: 191-195
- [8] Robertson NJ, McKeever PA: Fetal and placental pathology in two cases of maternal varicella infection. *Pediatr Pathol*. 1992; 12(4): 545-50.
- [9] Sachdev R, Nuovo GJ, Kaplan C, Greco Ma: In situ hybridation analysis for cytomegalovirus in chronic villitis. *Pediatr Pathol*.1990; 10(6): 909-17.

- [10] Genest DR, Choi-Hong SR, Tate JE, Qureshi F, Jacques SM, Crum C. Diagnosis of congenital syphilis from placental examination: comparison of histopathology, Steiner stain, and polymerase chain reaction for *Treponema pallidum* DNA. *Hum Pathol* 1996; 27: 366-372.
- [11] Qureshi F, Jacques SM, Reyes MP. Placental histopathology in syphilis. *Hum Pathol* 1993; 24: 779-784.
- [12] Dong ZW, Yan C, Yi X, Cui YQ. Detection of congenital cytomegalovirus infection by using chorionic villi of the early pregnancy an polymerase chain reaction. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994; 44(3):229-31.
- [13] Nakamura Y, Sakuma S, Ohta Y, Kawano K, Hashimoto T. Detection of the human cytomegalovirus gene in placental chronic villitis by polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 1994; 25: 815-81.
- [14] Labarrere CA, McIntyre JA, Faulk WP. Immunohistologic evidence that villitis in human normal term placentas is an immunologic lesion. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 515-522.
- [15] Labarrere CA, Esmon CT, Carson SD, Faulk WP. Concordant expression of tissue and class II MHC antigens in human placental endothelium. *Placenta* 199;11: 309-18.
- [16] Knox WF, Fox H. Villitis of unknown aetiology: its incidence and significance in placentae from a British population. *Placenta* 1984, 5: 395-402.
- [17] Michaud P, Michenet P, Lemaire B, Maitre F, Tescher M. Inflammations villositaires placentaires. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1991; 86: 225-8.
- [18] Ernst LM, Crouch J, Rinder H, Howe JG. Bacterial etiology for chronic villitis is not supported by polymerase chain reaction for 16S rRNA DNA. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8: 647-653.
- [19] Redline Rw: Villitis of unknown etiology: noninfectious chronique villitis in the placenta. *Hum Pathol.* 2007; 38: 1439-46.

- [20] Altemani Am, Fassoni A, Marba S: Cord IgM levels in placentas with villitis of unknown etiology. *J Perinat Med.* 1989; 17: 465-8.
- [21] Labarrere C, Althabe OH. Intrauterine growth retardation of unknown etiology: II. Serum complement and circulating immune complexes in maternal sera and their relationship with parity and chronic villitis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1986; 12: 4-6.
- [22] Labarrere C, Manni J, Salas P, Althabe O. Intrauterine growth retardation of unknown etiology. I. Serum complement and circulating immune complexes in mothers and infants. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1985; 8 :87-93.
- [23] Labarrere C, Althabe O, Telenta M. Chronic villitis of unknown aetiology in placentae of idiopathic small for gestational age infants. *Placenta* 1982; 3: 309-317.
- [24] Faulk WP, Labarrere CA, Carson SD. Tissue factor: identification and characterization of cell types in human placentae. *Blood* 1990; 76: 86-96.
- [25] Labarrere C, Carson SD, Faulk WP. Tissue factor in chronic villitis of unestablished etiology. *J Reprod Immunol* 1991; 19: 225-235.
- [26] Labarrere CA, Faulk WP. MHC class II reactivity of human villous trophoblast in chronic inflammation of unestablished etiology. *Transplantation* 1990; 50: 812-816.
- [27] Kapur P, Rakheja D, Gomez AM, Sheffield J, Sanchez P, Rogers BB. Characterization of inflammation in syphilitic villitis and in villitis of unknown etiology. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 453-458.
- [28] Altshuler G, Hyde SR. Clinicopathologic implications of placental pathology. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 549-570.
- [29] Redline RW, Patterson P. Villitis of unknown etiology is associated with major infiltration of fetal tissue by maternal inflammatory cells. *Am J Pathol* 1993; 143: 473-479.
- [30] Labarrere CA, Faulk WP. Maternal cells in chorionic villi from placentae of normal and abnormal human pregnancies. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1995; 33: 54-59.

- [31] Myerson D, Parkin RK, Bernischke K, Tschetter CN, Hyde SR. The pathogenesis of villitis of unknown etiology: analysis with a new conjoint immunohistochemistry-in situ hybridization procedure to identify specific maternal and fetal cells. *Pediatr Dev Pathol*. 2006; 9: 257-65.
- [32] Kim JS, Romero R, Kim MR, Kim YM, Friel L, Espinoza J, Kim CJ. Involvement of Hofbauer cells and maternal T cells in villitis of unknown aetiology *Histopathology*. 2008; 52: 457-64.
- [33] Götherström C, Johnsson AM, Mattsson J, Papadogiannakis N, Westgren M. Identification of maternal hematopoietic cells in a 2nd-trimester fetus. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 355-358.
- [34] Jonsson Am, Uzunel M, Götherstrom C, Papadogiannakis N, Westgren M; Maternal microchimerism in human fetal tissues. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198: 325.e1-6.
- [35] Becroft DM, Thompson JM, Mitchell EA. Placental villitis of unknown origin: epidemiologic associations. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 264-271.
- [36] Steinman L, Conlon P, Maki R, Foster A. The intricate interplay among body weight, stress, and the immune response to friend or foe. *J Clin Invest* 2003; 111: 241-250.
- [37] Salafia CM, Silberman L, Herrera NE, Mahoney MJ. Placental pathology at term associated with elevated midtrimester maternal serum alpha-fetoprotein concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1064-1066.
- [38] Liu DF, Dickerman LH, Redline RW. Pathologic findings in pregnancies with unexplained increases in midtrimester maternal serum human chorionic gonadotropin levels. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 209-215.
- [39] Labarrere CA, Catoggio LJ, Mullen EG, Althabe OH. Placental lesions in maternal autoimmune diseases. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1986; 12: 78-86.

- [40] Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 226-234.
- [41] Salafia CM, Parke A. Placental pathology in the phospholipid antibody syndrome and systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 336 (Abstr. 273).
- [42] Salafia CM, Cowchock FS. Placental pathology and antiphospholipid antibodies: a descriptive study. *Am J Perinatol* 1997; 14: 435-441.
- [43] De Tar MW, Klohe E, Grosset A, Rau T. Neonatal alloimmune thrombocytopenia with HLA alloimmunization: case report with immunohematologic and placental findings. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 5: 200-205.
- [44] Althaus J, Weir EG, Askin F, Kickler TS, Blakemore K. Chronic villitis in untreated neonatal alloimmune thrombocytopenia: an etiology for severe early intrauterine growth restriction and the effect of intravenous immunoglobulin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1100-1104.
- [45] Ghidini A, Salafia CM. Gender differences of placental dysfunction in severe prematurity. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 140-144.
- [46] Shen-Schwarz S, Macpherson TA, Mueller-Heubach E. The clinical significance of hemorrhagic endovasculitis of the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 48-51
- [47] Sander CM, Gilliland D, Akers C, McGrath A, Bismar TA, Swart-Hills LA. Livebirths with placental hemorrhagic endovasculitis: interlesional relationships and perinatal outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 157-164
- [48] Sander CM, Gilliland D, Richardson A, Foley KM, Fredericks J. Stillbirths with placental hemorrhagic enovascularitis: a morphologic assessment with clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129: 632-8.
- [49] Sander CM, Gilliland D, Flynn MA, Swart-Hills LA. Risk factors for recurrence of hemorrhagic endovasculitis of the placenta. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 569-576.

- [50] Perni SC, Predanic M, Cho JE, Baergen RN. Placental pathology and pregnancy outcomes in donor and non-donor oocyte in vitro fertilization pregnancies. *J Perinat Med* 2005; 33: 27-32.
- [51] Russell P, Atkinson K, Krishnan L. Recurrent reproductive failure due to severe placental villitis of unknown etiology. *J Reprod Med* 1980; 24: 93-98.
- [52] Altemani AM, Gonzatti AR. Villitis of unknown etiology in placentas of pregnancies with hypertensive disorders and of small-for-gestational-age infants. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49: 67-71.
- [53] Norenvall M, Sanstedt B: Placental villitis and intrauterine growth retardation in a swedish population. *APMIS*. 1990; 98: 19-24.
- [54] Altshuler G, Russell P, Ermocilla R. The placental pathology of the small-for-gestational age infants. *Am J Obstet Gynecol* 175; 121: 351-359.
- [55] Salafia CM, Vintzileos AM, Silberman L, Bantham KF, Vogel CA. Placental pathology of idiopathic intrauterine growth retardation at term. *Am J Perinatol* 1992; 9: 179-184
- [56] Althabe O, Labarrere C. Chronic villitis of unknown aetiology and intrauterine growth-retarded infants of normal and low ponderal index. *Placenta* 1985; 6: 369-373.
- [57] Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1049-1057.
- [58] Salafia CM, Ernst LM, Pezzullo JC, Wolf EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. The very low birthweight infant: maternal complications leading to preterm birth, placental lesions, and intrauterine growth. *Am J Perinatol* 1995; 12: 106-110.
- [59] Jacques SM, Qureshi F. Chronic villitis of unknown etiology in twin gestations. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 575-584.
- [60] Eberle AM, Levesque D, Vintzileos AM, Egan JF, Tsapanos V, Salafia CM. Placental pathology in discordant twins. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 931-935.

- [61] Yusuf K, Kliman HJ. The foetus not the mother, elicits maternal immunologic rejection: lessons from. Discordant dizygote twin placentas. *Perinatal Med* 2008; 36: 291-6.
- [62] Labarrere C, Althabe O. Chronic villitis of unknown etiology and maternal arterial lesions in preeclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 20: 1-11.
- [63] Labarrere C, Althabe O. Chronic villitis of unknown aetiology and decidual maternal vasculopathies in sustained chronic hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986; 21: 27-32
- [64] Salafia CM, Pezzullo JC, Lopes-Zeno JA, Simmens S, Minior VK, Vintzileos AM. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1097-1105.
- [65] Soma H, Yoshida K, Mukaida T, Tabuchi Y. Morphologic changes in the hypertensive placenta. *Contrib Gynecol Obstet* 1982;9:58-75.
- [66] Redline RW, Patterson P. Patterns of placental injury. Correlations with gestational age, placental weight, and clinical diagnoses. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 698-701.
- [67] Salafia CM, Vogel CA, Vintzileos AM, Bantham KF, Pezzullo J, Silberman L. Placental pathologic findings in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 934-938.
- [68] Altshuler G: Some placental considerations relate to neurodevelopmental and other disorders. *J Child Neurol.* 1993; 8: 78-94.
- [69] Salafia CM, Minior VK, Lopez-Zeno JA, Whittington SS, Pezzullo JC, Vintzileos AM. Relationship between placental histologic features and umbilical cord blood gases in preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1058-1064.
- [70] Agapitos E, Papadopoulou C, Kavantzias N, Papoulias J, Antonaki V, Davaris P. The contribution of pathological examination of the placenta in the investigation of the causes of foetal mortality. *Arch Anat Cytol Pathol* 1996; 44: 5-11.
- [71] Altshuler G. Placenta within the medicolegal imperative. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 688-695.

- [72] Redline RW, O’Riordan MA. Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1785-1791
- [73] Redline RW. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 452-457.
- [74] Scher MS, Trucco GS, Beggarly ME, Steppe DA, Macpherson TA. Neonates with electrically confirmed seizures and possible placental associations. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 37-41.
- [75] Redline RW, Abramowsky CR. Clinical and pathologic aspects of recurrent placental villitis. *Hum Pathol* 1985; 16: 727-731.
- [76] Labarrere C, Althabe O. Chronic villitis of unknown aetiology in recurrent intrauterine fetal growth retardation. *Placenta* 1987; 8: 167- 173.
- [77] Labarrere C, Mullen E. Fibrinoid and trophoblastic necrosis with massive chronic intervillitis: an extreme variant of villitis of unknown etiology. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987; 15: 85-91.
- [78] Boyd TK, Redline RW. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. *Hum Pathol* 2000; 31: 1389-1396.
- [79] Rota C, Carles D, Schaeffer V, Guyon F, Saura R, Horovitz J. Diagnostic perinatal des grossesses compliquées par une intervillite chronique. *J Gynecol Obstet Biol Repro (Paris)*. 2006; 35: 711-9.
- [80] Sun CC, Revell VO, Belli AJ, Viscardi RM. Discrepancy in pathologic diagnosis of placental lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 706-709.
- [81] Khong TY, Staples A, Moore L, Byard RW. Observer reliability in assessing villitis of unknown aetiology. *J Clin Pathol* 1993; 46: 208-210.
- [82] Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Chambers HM, Stanley FJ. Why is the placenta being ignored? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40: 343-346.

[83] [Mémoire de Mélanie Coutaud](#)

[84] <http://www.embryology.ch/français/fplacenta/villosite02.html>

[85] <http://www.gyneweb.fr/Sources/sociétés/sngof-go/nantes-mars2000/villites.html>

ANNEXE 1

LISTE DES ABREVIATIONS

AFP	: alpha-foetoprotéine
ARCF	: anomalie du rythme cardiaque fœtal
AVB	: accouchement voie basse
CVUE	: chronic villitis of unknown etiology
CMV	: cytomégalo virus
HSV	: herpes simplex virus
IMC	: indice de masse corporelle
FCS	: fausse couche spontanée
HCG	: hormone chorionique gonadotrope
HTA	: hypertension maternelle
IMG	: interruption médicale de grossesses
MIU	: mort in utero
PCR	: polymerase chain reaction
RCIU	: retard de croissance intra-utérin
SA	: semaines d'aménorrhée
SFA	: souffrance fœtale aiguë
SFC	: souffrance fœtale chronique
TA	: tension artérielle

ANNEXE 2

LE PLACENTA AU LABORATOIRE.

Comment adresser le placenta au laboratoire ?

- Il doit être recueilli dans un sac en plastique, aussitôt après son examen macroscopique puis placé dans un récipient hermétique et individuel, à plat.
- De préférence non fixé. Pas de liquide de Bouin ou de congélation.
- Il est adressé au laboratoire dans les meilleurs délais. Il faut savoir qu'on peut le conserver au réfrigérateur à +4°C pendant 24 ou 48 heures.
- Il est envoyé avec une fiche de renseignements cliniques sur la patiente et le nouveau-né, remplie par la sage-femme qui doit comporter :
 - Le motif de la demande
 - Le terme
 - Les pathologies éventuelles de la grossesse
 - Les antécédents maternels
 - Les pathologies éventuelles de l'enfant
 - Le poids et le sexe de l'enfant
 - Le mode d'accouchement

Examen du placenta au laboratoire.

- Examen macroscopique

Cet examen, réalisé à l'état frais ou de préférence après fixation formolée, comporte la description du placenta, du cordon et des membranes. Les mensurations portent sur la longueur du cordon, son diamètre, sur la dimension du petit coté des membranes et sur les diamètres du disque placentaire, mesurés au niveau de la face maternelle. Un prélèvement de membranes libres au niveau de leur zone de rupture est réalisé pour un examen histologique. Le placenta est pesé après section des membranes et du cordon à 1 cm de leur insertion. Le rapport entre le poids placentaire et le poids du fœtus ou du nouveau-né est calculé. Le placenta est alors coupé en tranches de 1 à 2 cm de large. Chaque tranche va être soigneusement examinée et les lésions éventuelles sont décrites et quantifiées le plus précisément possible. Toute anomalie est photographiée.

- Examen cyto bactériologique

Il est réalisé sur indication de risques infectieux (fièvre maternelle, RPM, mort-né..). Un fragment marginal de placenta incluant la plaque amniochoriale est prélevé puis envoyé au

laboratoire de microbiologie pour culture et identification des germes. Des frottis amniotiques sont faits au niveau de la plaque chorale et éventuellement des membranes libres par raclage de la surface amniotique au moyen d'une lame. La lecture des lames, à l'aide de différentes colorations, permet de noter la présence de germes, d'en préciser l'abondance, le type et éventuellement leur association à des polynucléaires.

- Prélèvements particuliers : ils sont pratiqués sur placenta frais en fonction du contexte clinique et sont envoyés à des laboratoires spécialisés. Nous pouvons donner comme exemple des examens virologiques, parasitologiques ou encore immunohistochimiques.

- L'examen histologique

Il va examiner tour à tour :

- Les membranes, la membrane amniotique et la plaque chorale.
- Le cordon ombilical.
- Le parenchyme afin d'évaluer, via la croissance et la maturation villositaire, les capacités fonctionnelles du placenta. Dans un contexte d'urgence, on est parfois amené à découvrir de micro-abcès (villite aiguë) passée inaperçue à l'examen macroscopique.

ANNEXE 3

LES PLACENTA A ENVOYER EN ANATHOMO-PATHOLOGIE.

- Causes fœtales :
 - RCIU sans cause retrouvées.
 - Souffrance fœtale.
 - MIU.
 - IMG (associé à un examen foetopathologique).
 - Aspect anormal de l'enfant sans diagnostic.
- Causes maternelles :
 - Toxémie gravidique et autres pathologies vasculaires.
 - Pathologies maternelles chroniques.
 - Infections (RPM).
 - Diabète ?
- Lésions placentaires non identifiées macroscopiquement.
- Grossesses gémellaires : uniquement à problème ou si le type de la membrane inter-amniotique est incertain.
- Anomalies de la quantité de liquide amniotique.

ANNEXE 4

DESCRIPTION DE QUELQUES CAS MARQUANTS DE L' ETUDE

- Cas 1

Madame S, 31 ans, 2ème geste, 2ème pare, d'origine française, a présenté une villite chronique d'étiologie indéterminée lors de sa première grossesse en 2003. Il a alors été réalisé un bilan immunologique permettant de diagnostiquer la présence d'anticorps HLA d'origine paternelle de classe A. Il y avait donc conflit immunologique entre la mère et le père. La grossesse étudiée, menée en 2006, n'a pas été mise sous traitements : la femme n'a pris ni aspirine ni corticoïde. Elle n'a pas non plus bénéficié d'une consultation préconceptionnelle. Après une grossesse de déroulement normale, elle est déclenchée à 39SA+4 jours pour antécédent de villite et conditions locales favorables. Elle donne naissance à un garçon, pesant 4190 grammes, d'Apgar 10/10, avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. L'étude anatomopathologique du placenta a mis en évidence la présence de lésions modérées de villite chronique.

Remarque

Malgré une récurrence de villite et l'absence de traitement, cet enfant n'a présenté aucune pathologie pendant la grossesse ni à la naissance.

- Cas 2

Madame O, 38 ans, 6ème geste, 2ème pare, d'origine française possède les antécédents suivants :

- 1987 : Grossesse marquée par une RCIU harmonieux précoce. AVB à 40SA. Enfant présentant un retard psycho-moteur. Pas de données ni de résultats sur l'analyse du placenta.

- 1991 : Grossesse de déroulement normal. AVB à 40SA. Enfant en état de mort apparente puis décédé. Pas de données ni de résultats sur l'analyse du placenta.
- 1994 : Grossesse marquée par un RCIU harmonieux précoce. Césarienne à 37SA. L'enfant va bien. Pas de données ni de résultats sur l'analyse du placenta.
- 1995 : Grossesse marquée par un RCIU précoce harmonieux et se terminant par une MIU à 32SA. Pas de données ni de résultats sur l'analyse du placenta.
- 2000 : Grossesse de déroulement normale sous aspirine. Césarienne en urgence à 28SA pour RCIU. L'enfant va bien. L'examen anatomopathologique du placenta a diagnostiqué quelques foyers de villite.
- 2006 : IMG à 28SA pour RCIU sévère. Pas de traitement pendant la grossesse. L'examen anatomopathologique du placenta a diagnostiqué de nombreux foyers de villite.

Remarque

Bien que pour les 4 premières grossesses, aucune donnée concernant le placenta ne soit disponible, il est probable que son examen anathomopathologique aurait montré une villite. Ceci expliquerait non seulement les RCIU mais aussi le retard mental et la MIU. Ce cas permet aussi d'illustrer l'importance de bien définir les conditions d'envoi du placenta.

• Cas 3

Madame G, 28 ans, 2ème geste, 2ème pare d'origine française est hospitalisée en grossesse pathologique à 28SA pour métrorragies d'étiologie inconnue. Une césarienne en urgence sous anesthésie générale, est réalisée pour anomalie du rythme cardiaque fœtal (VCT<4 ms). Elle donne naissance à un garçon d'Apgar à 1 à une minute de vie puis intubé. Il est transféré en réanimation néonatale puis décède quelque jours plus tard suite à un arrêt de soins. L'examen anatomopathologique du placenta a diagnostiqué d'importantes lésions de villite chronique. En 2007, elle est de nouveau enceinte avec une grossesse de déroulement normale. Il s'agit alors d'un accouchement par voie basse donnant naissance à un enfant qui va bien. Cette

grossesse n'a pas été mise sous thérapeutique et le placenta n'a pas été envoyé en anatomopathologie.

- Cas 4

Madame M, 41 ans, primigeste, primipare, d'origine française présente une grossesse de déroulement normal. L'accouchement se fait par extraction instrumentale avec une ventouse pour anomalie du rythme cardiaque fœtal et défaut de progression à 36SA+3j. Elle donne naissance à un garçon, d'Apgar 10/7. Malgré une bonne adaptation à la vie extra-utérine, ce nouveau-né fait un malaise à 2 heures de vie. Il est donc envoyé en réanimation néonatale. Son évolution est bonne. En 2008, cette femme est à nouveau enceinte. Elle bénéficie d'une consultation préconceptionnelle et est mise sous acide folique pendant 6 mois. Par contre, elle ne prend ni aspirine, ni corticoïde. Cette grossesse est menée à terme sans complication, donnant naissance à un enfant qui va bien. Le placenta n'est pas envoyé en anatomopathologie. Cependant il est probable qu'il n'y est pas de récurrence de villite.

- Cas 5

Madame L, 20 ans, 3ème geste, primipare a présenté des lésions modérées de villite chronique lors de sa première grossesse dans un contexte de RCIU précoce. Pour cette nouvelle grossesse, elle n'a pris aucun traitement. Or, elle a présenté un RCIU sévère, harmonieux, précoce. Les vélocimétries doppler sont pathologiques avec une diastole nulle à 28 SA+4 jours. Elle est césarisée en urgence sous anesthésie générale pour anomalies du rythme cardiaque fœtal à 29 SA+1 jours. Elle donne naissance à une fille, pesant 775 grammes, s'adaptant mal à la vie extra-utérine. Elle est transférée en soins intensifs suite à des apnées. Elle aura ensuite une bonne évolution.

Conclusion

Ces quelques observations montrent d'une part que les villites peuvent être modérées, sans conséquence clinique mais que d'autres peuvent être graves et récidiver lors des grossesses ultérieures.

Résumé

La villite chronique est une pathologie fréquente entraînant une inflammation des villosités placentaires. Son diagnostic est histologique et ne peut se faire que sur un examen anatomo-pathologique du placenta. Elle est à l'origine de nombreuses pathologies fœtales (MIU, RCIU, prématurité...) mais aussi d'atteintes neurologiques chez l'enfant. Ses grandes similitudes avec l'intervillite laissent supposer une origine commune à ces deux pathologies qui semblerait immunologique. La villite chronique fait toujours l'objet d'étude et ses mécanismes ne sont pas encore bien connus. Cependant, il est important de mettre en place un suivi pluridisciplinaire autour d'un obstétricien décidé lors d'une consultation préconceptionnelle. Bien que peu de traitement soit proposé, corticoïde et aspirine semblent indiqués puisqu'il s'agit d'une pathologie à risque de récurrence. La sage-femme trouve sa place aussi bien en salle de naissance lors de l'examen macroscopique du placenta que dans les suivis à domicile de ces grossesses à risque.

Mots-clé

- Villite chronique d'étiologie inconnue
- Examen anatomo-pathologique du placenta
- Intervillite chronique d'étiologie inconnue
- Origine immunologique
- Récurrences
- Suivi pluridisciplinaire
- Corticoïdes

