# UNIVERSITE DE NANTES

_____

## FACULTE DE MEDECINE

_____

Année 2011 N° 89

**THESE**
pour le

## DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES Gynécologie Obstétrique

par

Christel NOWAK
née le 12 Février 1980 à ALBI (81)

_____

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2011

_____

# VILLITES ET INTERVILLITES CHRONIQUES D'ETIOLOGIE INDETERMINEE : A PROPOS D'UNE SERIE NANTAISE DE 178 CAS.

_____

Président : Monsieur le Professeur HJ. PHILIPPE
Directeur de thèse : Madame le Docteur C. LE VAILLANT

Membres du jury : Monsieur le Professeur P. LOPES
Monsieur le Professeur M. HAMIDOU
Madame le Docteur M. JOUBERT
Madame le Docteur A. MASSEAU`

## SOMMAIRE


LISTE DES ABREVIATIONS ..... 4
LEXIQUE ..... 5
LISTE DES FIGURES ..... 8
LISTE DES TABLEAUX ..... 9

**INTRODUCTION ..... 10**

**PREMIERE PARTIE : RAPPELS EMBRYOLOGIQUES, ETAT DES CONNAISSANCES ..... 11**

**I - LE PLACENTA ..... 12**
1. ORGANOGENESE ..... 12
*a ) Mise en place des ébauches placentaires* ..... 12
a1) Formation de la sphère choriale : trophoblaste et mésenchyme extra embryonnaire ..... 12
a2) Formation des villosités placentaires ..... 13
*b ) Mise en place du placenta définitif* ..... 17
*c ) Remaniements* ..... 18
2. EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE ..... 21
*a) Examen macroscopique* ..... 21
*b) Examen histologique* ..... 23

**II - LA VILLITE CHRONIQUE D'ETIOLOGIE INDETERMINEE ..... 24**
1. DESCRIPTION ANATOMO-PATHOLOGIQUE ..... 24
2. EPIDEMIOLOGIE ..... 26
3. ETIOLOGIES ..... 27
4. PHYSIOPATHOLOGIE ..... 29
*a) Tolérance immunologique du fœtus par la mère* ..... 29
*b) Mécanismes lésionnels* ..... 30
b1) Arguments pour une origine fœtale ..... 30
b2) Arguments pour une origine maternelle ..... 31
b3) Arguments pour une origine mixte ..... 32
5. CONSEQUENCES OBSTETRICALES ..... 34
6. RISQUE DE RECIDIVE ..... 38
7. FACTEURS DE RISQUE ..... 39

**III - L'INTERVILLITE CHRONIQUE D'ETIOLOGIE INDETERMINEE ..... 40**
1. DESCRIPTION ANATOMO-PATHOLOGIQUE ..... 40
2. EPIDEMIOLOGIE ..... 41
3. ETIOLOGIES ..... 41
4. PHYSIOPATHOLOGIE ..... 41
5. CONSEQUENCES OBSTETRICALES ..... 43
6. RISQUE DE RECIDIVE ..... 44
7. COMPARAISON VILLITE / INTERVILLITE ..... 45

**DEUXIEME PARTIE :**

**CARACTERISTIQUES OBSTETRICALES DES CAS DE VILLITES ET D'INTERVILLITES CHRONIQUES REPERTORIES SUR 12 ANS AU CHU DE NANTES ..... 47**

**I - MATERIEL ET METHODE ..... 48**
1. DESCRIPTION ..... 48
2. HYPOTHESES ET OBJECTIFS ..... 52

**II - RESULTATS ..... 53**
1. DOSSIERS ANATOMOPATHOLOGIQUES RETENUS ..... 53
2. ANALYSE GLOBALE DES DOSSIERS OBSTETRICAUX ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES ..... 54
3. CARACTERISTIQUES MATERNELLES ..... 55
4. CARACTERISTIQUES OBSTETRICALES ..... 58
5. COMPLICATIONS OBSTETRICALES DES GROSSESSES DE PLUS DE 22SA ..... 59
6. ISSUES DES GROSSESSES DE PLUS DE 22SA ..... 62
7. CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES ..... 63
8. CARACTERISTIQUES DES RECIDIVES ..... 67
9. CARACTERISTIQUES DES GROSSESSES ULTERIEURES ..... 69
10. EFFICACITE DES TRAITEMENTS ..... 70
11. CARACTERISTIQUES DES GROSSESSES MARQUEES PAR DES LESIONS D'INTERVILLITES . 73

**III - DISCUSSION ..... 75**

**CONCLUSION ..... 87**

BIBLIOGRAPHIE ..... 88

ANNEXES ..... 93
*ANNEXE 1 : ASPECT MICROSCOPIQUE D'UN PLACENTA NORMAL (3EME TRIMESTRE DE GROSSESSE)* ..... 94
*ANNEXE 2 : ASPECT MICROSCOPIQUE D'UNE VILLITE PLACENTAIRE* ..... 95
*ANNEXE 3 : ASPECT MICROSCOPIQUE D'UNE INTERVILLITE PLACENTAIRE* ..... 96
*ANNEXE 4 : FICHE DE RECCUEIL* ..... 97
*ANNEXE 5 : COMPARAISON ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES VILLITES ET INTERVILLITES D'ORIGINE INFECTIEUSE ET D'ORIGINE INDETERMINEE DANS NOTRE ETUDE* ..... 98

## LISTE DES ABREVIATIONS

AFP : alfafoetoprotéine
CIUE : chronic intervillositis of unknown etiology
CHIV : chronic histiocytic intervillositis
CMV : cytomégalovirus
CVUE : chronic villitis of unknown etiology
FCS : fausse couche spontanée
FCSP : fausse couche spontanée précoce
FCST : fausse couche spontanée tardive
HCG : hormone gonadotrophine chorionique
HTAG : hypertension artérielle gravidique
IMG : interruption médicale de grossesse
MCI : massive chronic intervillositis
MIU : mort *in utéro*
NIDF : nécrose ischémique avec dépôt de substance fibrinoïde
OR : odds ratio
PB19 : parvovirus B19
PDN : poids de naissance
PCR : réaction en chaîne par polymérase
RCIU : retard de croissance intra-utérin
SA : semaines d'aménorrhée
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VUE : villite of unknown etiology

## LEXIQUE

### (par ordre alphabétique)

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

Amas syncytiaux : amas de cellules syncytiotrophoblastiques situés en périphérie des villosités et dont le nombre augmente de manière physiologique avec l'avancée de la grossesse. Ils sont en excès dans les contextes d'hypoxie chronique (à confronter au terme de la grossesse).

Apgar : score d'évaluation du bien-être du nouveau-né à la naissance par évaluation de la fréquence cardiaque, de la respiration, du tonus, de la réactivité à la stimulation et de la coloration à 1, 3 et 5 minutes de vie. Un score inférieur à 7 nécessite des gestes de réanimation et un score inférieur à 3 est synonyme de mort apparente.

Caduque : tissu compact constitué par la décidualisation des cellules conjonctives de la muqueuse utérine, qui deviennent rondes et volumineuses, en rapport avec l'implantation de l'œuf.

Cellules de la lignée histiocyte-macrophage : le macrophage est une cellule du système immunitaire dérivée d'un globule blanc spécifique, le monocyte, présent dans tous les tissus et ayant la possibilité de détruire ou d'absorber les éléments cellulaires altérés ou étrangers par un procédé appelé la phagocytose. Il s'agit donc d'une cellule impliquée dans la défense intrinsèque de l'organisme et qui participe également à l'immunité acquise grâce à une fonction présentatrice d'antigène et une fonction immunomodulatrice. L'histiocyte est une cellule de la même lignée mais située dans les tissus conjonctifs lâches de soutient.

Cellules de la lignée lymphocyte-plasmocyte : le lymphocyte est une variété de globule blanc présent dans les tissus lymphoïdes, le sang et la moelle osseuse, jouant un rôle majeur dans l'immunité. Il en existe 2 types : les lymphocytes T, impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire et les lymphocytes B, responsables de la production d'anticorps ou immunité humorale. Le plasmocyte est une cellule de la moelle osseuse et du tissu lymphoïde proche de la lignée lymphocytaire et responsable de la production d'anticorps.

Cellule natural killer : cellules de l'immunité innée correspondant à des lymphocytes non-T non-B capables de lyser les cellules étrangères à l'organisme de manière indépendante de l'antigène et sans activation préalable.

Chémokines : cytokines impliquées dans l'activation cellulaire et la stimulation de la migration des leucocytes. Elles interviennent dans la régulation de nombreux processus

biologiques tels que l'apoptose, la prolifération, l'angiogénèse, l'hématopoïèse ou l'organogénèse et coordonnent le fonctionnement du système immunitaire.

Chorioamniotite : inflammation placentaire caractérisée par un infiltrat à polynucléaires neutrophiles de la plaque choriale.

Chorioangiose : anomalie du réseau capillaire villositaire caractérisée par une augmentation du nombre de capillaires dans les villosités terminales. Il s'agit d'une réponse adaptative pour augmenter la surface d'échange materno-fœtale.

Coryza : syndrome bénin se traduisant par un écoulement nasal, des éternuements répétés et une conjonctivite.

Cytokines : substances solubles de communication synthétisées par les cellules du système immunitaire ou certains tissus et agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction.

Endartérite : inflammation et/ou dégénérescence de la tunique interne (intima) des artères pouvant entrainer des modifications structurales à l'origine d'une sténose.

Endovascularite hémorragique : occlusion vasculaire par des fragments de globules rouges.

Erythroblastose fœtale : présence d'érythroblaste fœtaux circulants dans les capillaires villositaire ; ils disparaissent normalement des placentas à partir de la 13$^{ème}$ semaine d'aménorrhée.

Funiculite : inflammation du cordon ombilical.

Histiocyte : cf cellules de la lignée histiocyte-macrophage.

Lymphocyte : cf cellules de la lignée lymphocyte-plasmocyte.

Macrophage : cf cellules de la lignée histiocyte-macrophage.

NIDF (nécrose ischémique avec dépôt de substance fibrinoïde) : lésions observées à l'état normal dans les zones sous-choriales et marginales du placenta à terme ; elles deviennent pathologiques lorsqu'elles sont abondantes et intraparenchymateuses ou localisées au niveau de la plaque basale.

Plasmocyte : cf cellules de la lignée lymphocyte-plasmocyte.

PCR : méthode de biologie moléculaire d'amplification d'ADN *in vitro* permettant de détecter la présence d'un virus.

Transcriptome : ensemble des ARN messagers issus de l'expression d'une partie du génome d'un tissu ou d'un type cellulaire particulier ; la caractérisation et la quantification du transcriptome dans un tissu donné et dans des conditions données permettent d'identifier les gènes actifs, de déterminer les mécanismes de régulation d'expression des gènes et de définir les réseaux d'expressions des gènes. Une des techniques utilisée pour mesurer simultanément le niveau d'expression d'un grand nombre d'ARN messagers est l'utilisation de puce à ADN ou technique de microarray.

Vasculopathie déciduale : défaut de transformation des artères utéroplacentaires caractérisé par une muscularisation persistante des artérioles spiralées et des lésions d'athérose. Elle est responsable d'une ischémie-hypoxie villositaire se traduisant par l'excès d'amas syncytiaux, d'infarctus, de lésions de NIDF, d'hématome rétroplacentaire et de thrombose sous-choriale massive.

Vasculopathie fœtale thrombotique : lésion villositaire associée à une destruction vasculaire, à risque élevé de morbi-mortalité périnatale. Elles est décrite sous différents termes, correspondant à des processus de thrombose du réseau vasculaire fœtal à des stades différents dans le temps et l'espace : villosités avasculaires, endartérite oblitérante, thrombose des artères des troncs villositaire, endovascularite hémorragique. Ces lésions s'observent exclusivement à la fin du 2ème trimestre et au 3ème trimestre. Elles sont parfois difficiles à différencier d'une involution passive des vaisseaux après une mort fœtale *in utéro* ou à des artéfacts induits par la fixation.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nidation et polarisation de l'œuf
Figure 2 : Stade lacunaire et villosité primaire
Figure 3 : Schématisation et examen microscopique d'une villosité trophoblastique primaire
Figure 4 : Implantation au 10-11ème jour de développement
Figure 5 : Schématisation et examen microscopique d'une villosité secondaire
Figure 6 : Schématisation et examen microscopique d'une villosité tertiaire
Figure 7 : Représentation schématique de la barrière placentaire
Figure 8 : Schématisation et examen microscopique d'une villosité à terme
Figure 9 : Coupe sagittale d'un placenta à terme
Figure 10 : Représentation schématique des plaques choriale et basale
Figure 11 : Vascularisation utéro-placentaire
Figure 12 : Représentation photographique des deux faces du placenta
Figure 13 : Courbe des poids placentaires exprimés en percentiles : a) poids du placenta en fonction de l'âge gestationnel, b) rapport poids placentaire / poids fœtal
Figure 14 : Courbes (AUDIPOG) du poids de naissance moyen en fonction de l'âge gestationnel et du sexe de l'enfant
Figure 15 : Courbes des biométries fœtales cumulées (BIP-PA-LF et BIP-PC) du Collège Français d'Echographie Fœtale
Figure 16 : Schématisation des mécanismes impliqués dans la VUE
Figure 17 : Schématisation des mécanismes impliqués dans la CIUE
Figure 18 : Issues des grossesses avec intervillite placentaire
Figure 19 : Probabilité de diagnostiquer une villite chronique en fonction du nombre de blocs placentaires examinés
Figure 20 : Conduite à tenir proposée en cas d'antécédent de villite ou d'intervillite placentaires

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Comparaison des villites chroniques d'origine infectieuse et d'origine indéterminée
Tableau II : Comparaison des villites et intervillites chroniques d'étiologie indéterminée
Tableau III : Issues des grossesses en fonction du type de lésion anatomo-pathologique
Tableau IV : Caractéristiques maternelles
Tableau V : Caractéristiques échographiques des annexes fœtales
Tableau VI : Analyse des complications obstétricales
Tableau VII : Caractéristiques des RCIU et anomalies Doppler constatés
Tableau VIII : Données concernant la naissance des enfants vivants
Tableau IX : Caractéristiques de l'infiltrat inflammatoire
Tableau X : Lésions anatomo-pathologiques associées aux VUE et CIUE
Tableau XI : Issues fœtales en fonction de données anatomo-pathologiques
Tableau XII : Caractéristiques obstétricales en cas de récidive
Tableau XIII : Caractéristiques anatomo-pathologiques en cas de récidive
Tableau XIV : Analyse des complications obstétricales de l'ensemble des grossesses
Tableau XV : Analyse des complications obstétricales en fonction de l'instauration d'un traitement
Tableau XVI : Comparaison des complications obstétricales et traitements mis en jeu en cas de récidive histologique
Tableau XVII : Données obstétricales des grossesses de plus de 22 SA avec intervillite placentaire
Tableau XVIII : Revue des traitements mis en place dans le cadre de récidives d'intervillites placentaires
Tableau XIX : Comparaison anatomo-pathologique des villites et intervillites d'origine infectieuse et d'origine indéterminée dans notre étude

# INTRODUCTION

Les villites et intervillites chroniques d'étiologie indéterminée représentent deux pathologies placentaires mal connues des professionnels de santé qui ont en charge les suivis de grossesses. Elles sont responsables de complications obstétricales graves tels que des retards de croissance intra-utérin (RCIU), des fausses couche spontanées (FCS) à répétition ou des décès *in utero*. Il s'agit de deux pathologies à risque de récurrence, dont les premières descriptions ont été faites à partir des années 1975, grâce à l'analyse placentaire systématique de grossesses pathologiques. Ces lésions sont caractérisées par une infiltration des villosités ou de la chambre intervilleuse, au niveau placentaire, par des cellules inflammatoires mononuclées. Le diagnostic est établi, à la naissance, grâce à l'analyse anatomo-pathologique du placenta après l'élimination d'une étiologie infectieuse.

Si les villites et intervillites placentaires sont toutes deux associées à des complications obstétricales graves, plusieurs auteurs ont suggéré, ces dernières années, un pronostic plus sévère de l'intervillite, avec des complications graves et d'apparition plus précoce. La frontière entre les deux est néanmoins difficile à établir, d'autant qu'il existe des cas rapportés d'association entre les deux pathologies et des récidives décrites sur l'un ou l'autre des versants. S'il a été mis en évidence des mécanismes physiopathologiques proches, aucune étude n'a clairement pu déterminer s'il s'agissait de deux phénomènes bien distincts ou de deux stades différents d'un seul et même processus. De même, aucun travail n'a clairement comparé les complications propres à chacune de ces deux pathologies et il est difficile, aujourd'hui, de savoir qu'elle surveillance et quels traitements préventifs proposer à ces patientes, ayant parfois un lourd passé obstétrical.

Ce travail a pour objectif d'estimer la prévalence de ces lésions au CHU de Nantes, de rapporter leur morbidité propre ainsi que les facteurs de risque éventuellement observés et leur taux de récurrence. Le pronostic obstétrical sera évalué en fonction de chacune des lésions placentaires (villite, intervillite ou lésions mixtes) de même que les différents traitements mis en place.
A la vue des résultats, nous souhaiterions évaluer l'intérêt d'un traitement préventif et définir une stratégie de prise en charge en fonction du type de lésion anatomo-pathologique rencontré et des antécédents propres à chaque femme.

# PREMIERE PARTIE

## Rappels embryologiques
## Etat des connaissances

# I - LE PLACENTA

## 1. Organogenèse (1–3)

Le placenta est un organe transitoire de type hémochorial (en contact direct avec le sang maternel), décidual (son expulsion lors de l'accouchement entraine la chute des caduques*) et discoïde, à l'interface entre la mère et le fœtus.

Son développement comprend trois étapes :

- la mise en place des ébauches placentaires (durant les trois premières semaines de développement)
- la formation du placenta définitif (de la 4ème semaine au 3ème mois de développement)
- et une étape de remaniements (du 4ème mois à la naissance).

Au sein du placenta, les échanges materno-fœtaux se réalisent grâce aux villosités choriales, structures élémentaires mises en place très précocement pendant la grossesse et dont les étapes de formation vont être détaillées. Ces rappels permettront de mieux comprendre l'analyse anatomo-pathologique ultérieure.

### a ) Mise en place des ébauches placentaires

#### a1) Formation de la sphère choriale : trophoblaste et mésenchyme extra embryonnaire

Après la fécondation et les premières divisions cellulaires, l'œuf se transforme en blastocyste. Les cellules trophoblastiques vont alors se développer à partir des cellules les plus périphériques du blastocyste. Ces cellules vont se diviser en deux couches : l'une interne ou cytotrophoblaste et l'autre externe ou syncytiotrophoblaste, au contact du bouton embryonnaire. Le syncytiotrophoblaste constitue alors une masse cellulaire au contact de l'endomètre possédant des propriétés proliférante et érosive grâce à l'action d'enzymes protéolytiques, permettant l'implantation et l'enfouissement progressif de l'œuf au sein de la muqueuse utérine et l'érosion des capillaires maternels. Ces processus de nidation et de polarisation de l'œuf sont représentés dans le schéma suivant.

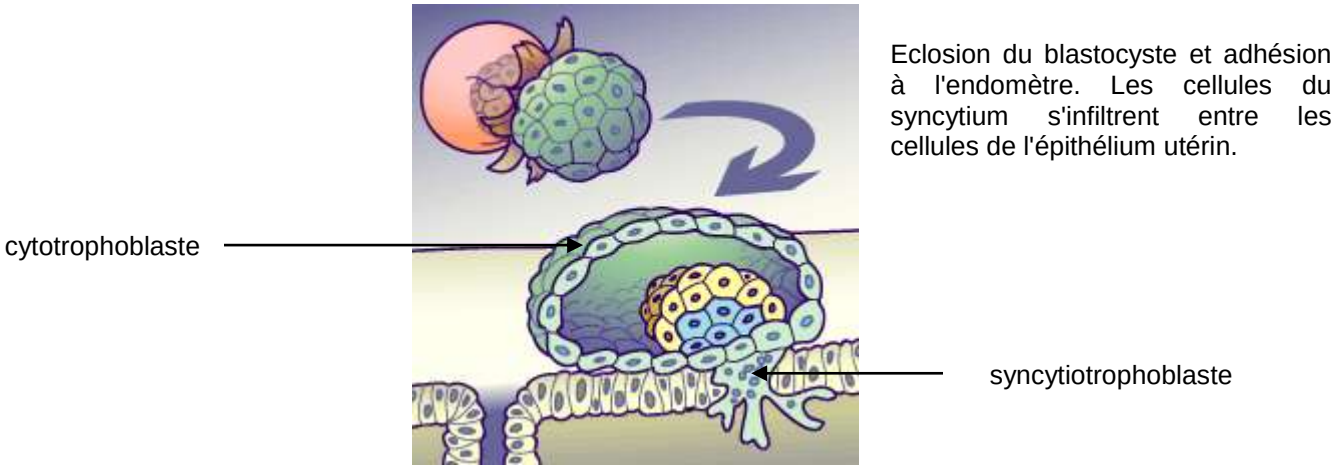
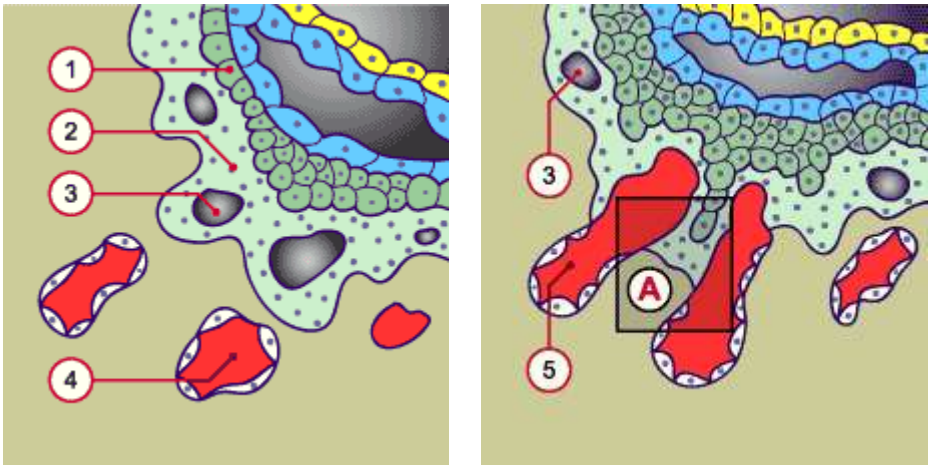



***Figure 1*** **: Nidation et polarisation de l'œuf (3)**

### a2) Formation des villosités placentaires

A la fin de la nidation (12ème jour post-conceptionnel) se constituent les villosités primaires. Elles sont formées de colonnes de cytotrophoblaste organisées de façon radiaire et entourées de syncytiotrophoblaste. Chaque travée constitue ainsi une villosité placentaire primaire.

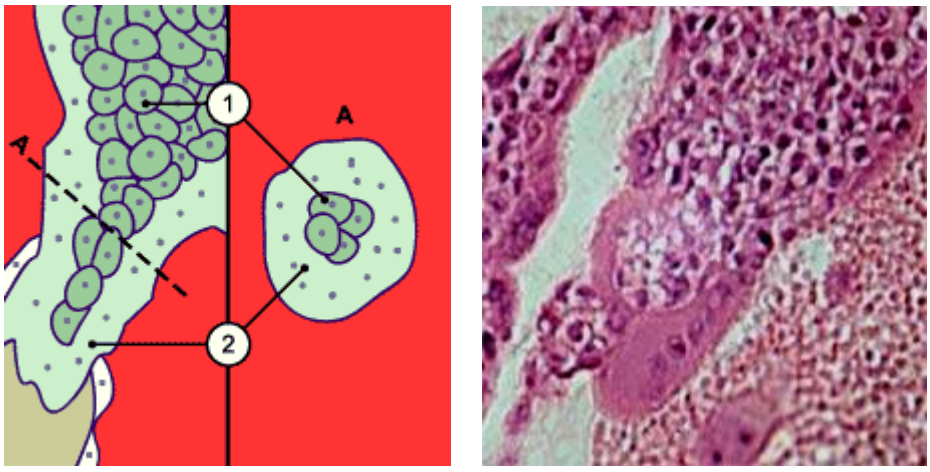
En parallèle, des vacuoles se forment au sein du syncytiotrophoblaste et vont progressivement confluer pour former des lacunes dans lesquelles se déversent les capillaires maternels érodés. Ces lacunes communiquent entres elles et forment peu à peu une cavité unique, limitée par du syncytiotrophoblaste : la chambre intervilleuse. Ainsi, le sang maternel est directement au contact du tissu syncytiotrophoblastique fœtal (où se développera secondairement la vascularisation fœtale), d'où le terme de placenta hémochorial, sans toutefois qu'il n'y ait de communication directe entre les deux circulations.




**1** cytotrophoblaste
**2** syncytiotrophoblaste
**3** vacuoles du syncytium
**4** vaisseaux maternels

**5** vaisseaux maternels érodés par le syncytiotrophoblaste, qui en communiquant avec les lacunes (A) forment des sinusoïdes maternels (*Figure 3*)

***Figure 2*** **: Stade lacunaire et villosité primaire (3)**

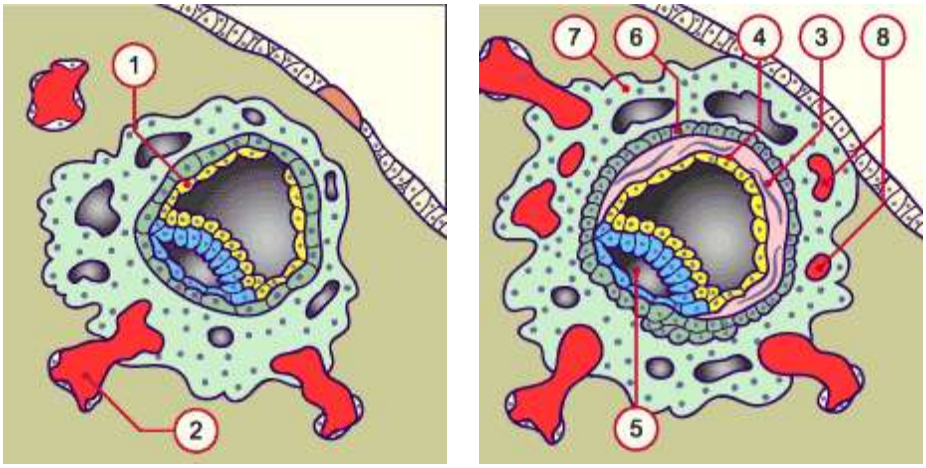



**1** cytotrophoblaste
**2** syncytiotrophoblaste

Villosité primaire avec le cytotrophoblaste s'insinuant dans les travées de syncytiotrophoblaste.

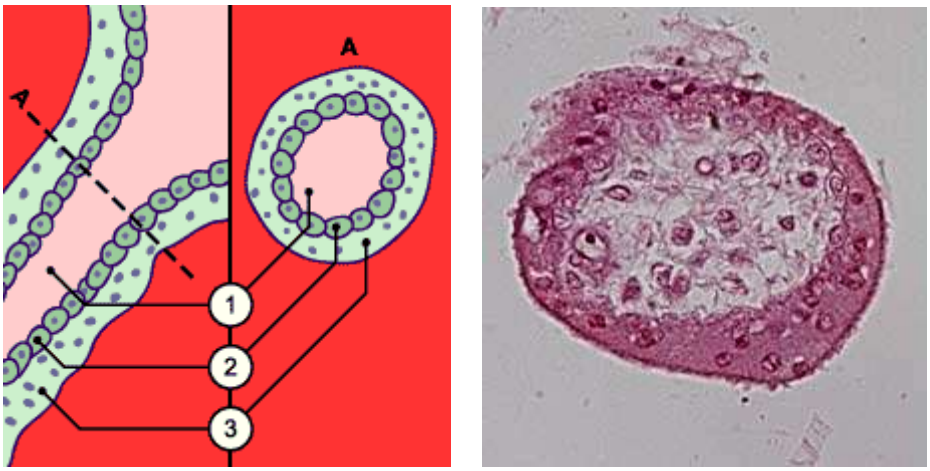
***Figure 3*** **: Schématisation et examen microscopique d'une villosité trophoblastique primaire (3)**

A la fin de la deuxième semaine, le mésenchyme extra-embryonnaire, tissu conjonctif lâche tapissant la cavité vitelline au contact du cytotrophoblaste, prolifère à son tour dans l'axe cytotrophoblastique des villosités, à l'origine des villosités secondaires.




**1** hypoblaste en voie de prolifération
**2** érosion des capillaires maternels
**3** mésenchyme extra-embryonnaire
**4** hypoblaste
**5** cavité amniotique
**6** cytotrophoblaste
**7** syncytiotrophoblaste
**8** lac sanguin

***Figure 4*** **: Implantation au 10-11ème jour de développement (3)**

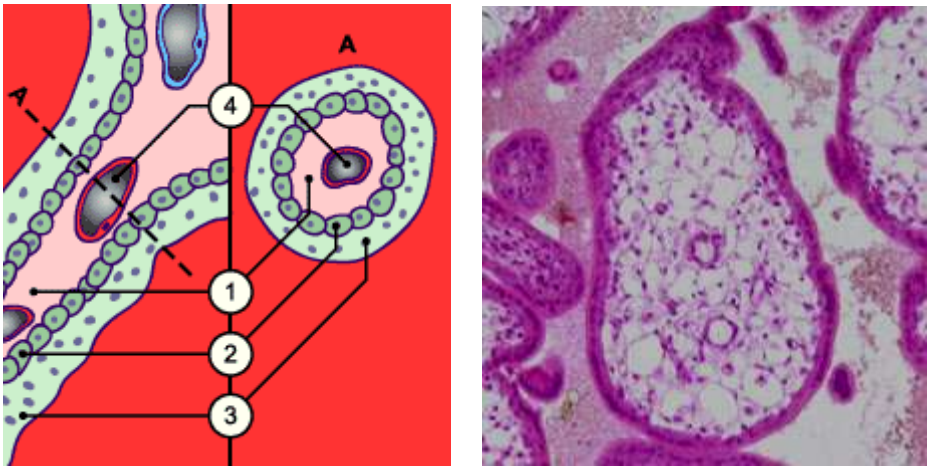



**1** mésoblaste extra-embryonnaire
**2** cytotrophoblaste
**3** syncytiotrophoblaste

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

***Figure 5*** **: Schématisation et examen microscopique d'une villosité secondaire (3)**

Au milieu de la troisième semaine, des îlots sanguins primitifs se différencient dans l'axe mésenchymateux des villosités secondaires, qui prennent alors le nom de villosités placentaires tertiaires. Ces vaisseaux sanguins sont alors connectés à la circulation fœtale.




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

Villosité tertiaire avec au centre le mésoblaste extra-embryonnaire (MEE) auquel s'ajoutent les vaisseaux sanguins embryonnaire. Le MEE reste encore bordé par le cytotrophoblaste à ce stade. On voit en périphérie le syncytiotrophoblaste.

***Figure 6*** **: Schématisation et examen microscopique d'une villosité tertiaire (3)**

A l'extrémité de certaines villosités, le cytotrophoblaste prolifère, traverse le syncytium et arrive au contact de la muqueuse utérine où il s'étale et forme une lame continue qui sépare le syncytiotrophoblaste du tissu maternel, nommée coque cytotrophoblastique. Cette coque est perforée par les vaisseaux maternels qui se déversent dans la chambre intervilleuse. Les villosités rattachées à cette coque sont nommées villosités crampons.

A la fin de la troisième semaine, tous les éléments permettant la mise en contact (par l'intermédiaire des villosités) des circulations maternelle et fœtale sont en place. Ainsi les éléments nutritifs, gaz ou déchets, diffusent dans les deux circulations en traversant quatre couches cellulaires :

- l'endothélium capillaire fœtal des villosités
- le tissu conjonctif lâche (ou mésenchyme extra-embryonnaire) qui occupe l'axe villositaire

- le cytotrophoblaste
- le syncytiotrophoblaste.

C'est l'ensemble de ces éléments qui forme la barrière placentaire.

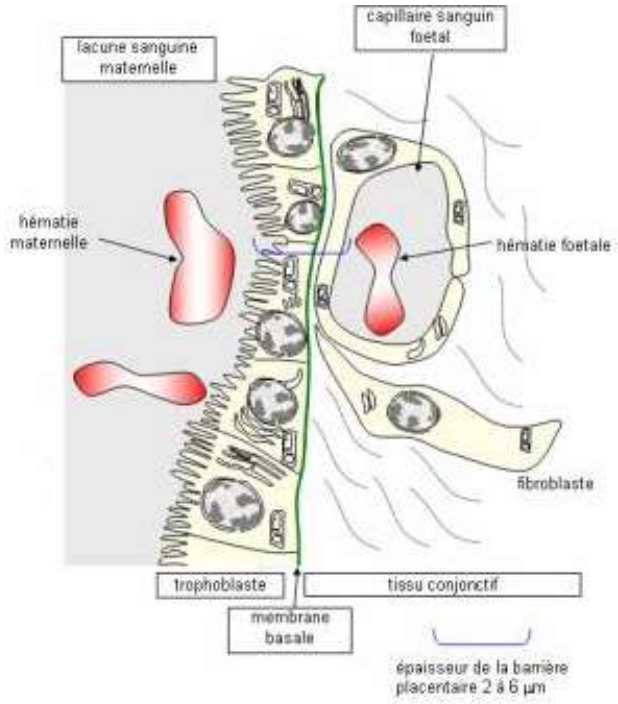


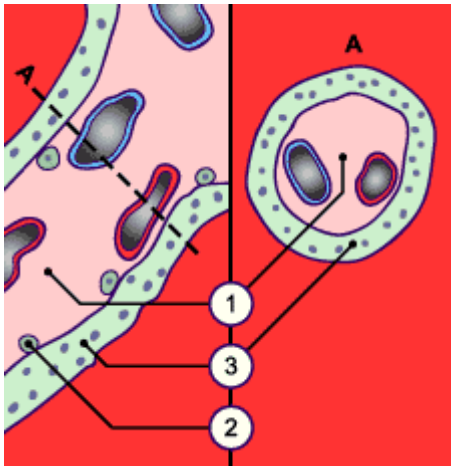

***Figure 7*** **: Représentation schématique de la barrière placentaire (4)**

### b) Mise en place du placenta définitif

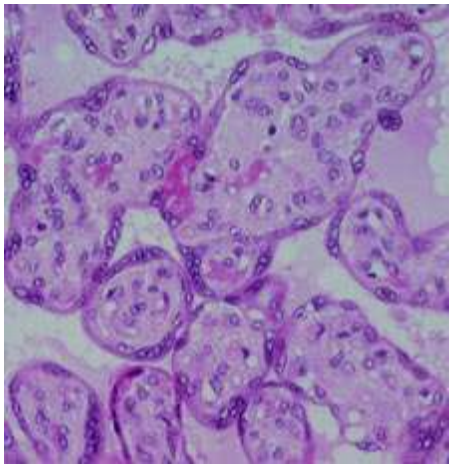
Au fil de la grossesse, les villosités se ramifient dans la chambre intervilleuse donnant naissance à de nombreuses branches latérales appelées villosités intermédiaires puis terminales ou libres, et la surface d'échange entre la mère et le fœtus augmente. A leur extrémité se développe un réseau capillaire dense où se feront plus de la moitié des échanges fœto-maternels. L'axe villositaire est relié à la vascularisation ombilicale.
Parallèlement, la muqueuse utérine subit des modifications au siège de l'implantation (réaction déciduale) et prend le nom de caduque*.

### c) Remaniements

Après le 4ème mois, le cytotrophoblaste disparaît peu à peu de la paroi des villosités tertiaires, réduisant la distance entre les chambres intervilleuses remplies de sang maternel et les vaisseaux fœtaux des villosités. Les villosités définitives sont ainsi formées. Au niveau de la coque cytotrophoblastique, le cytotrophoblaste est peu à peu remplacé par du tissu conjonctif donnant naissance à des septa intercotylédonnaires, divisant le placenta en cotylédons.




**1** mésoblaste extra-embryonnaire
**2** cytotrophoblaste en voie de résorption
**3** syncytiotrophoblaste



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

***Figure 8*** **: Schématisation et examen microscopique d'une villosité à terme (3)**

A terme le placenta représente ainsi un disque de 20 cm de diamètre, 3 cm d'épaisseur, pèse environ 500 grammes soit 1/6$^{ème}$ du poids fœtal et contient 150 ml de sang maternel.

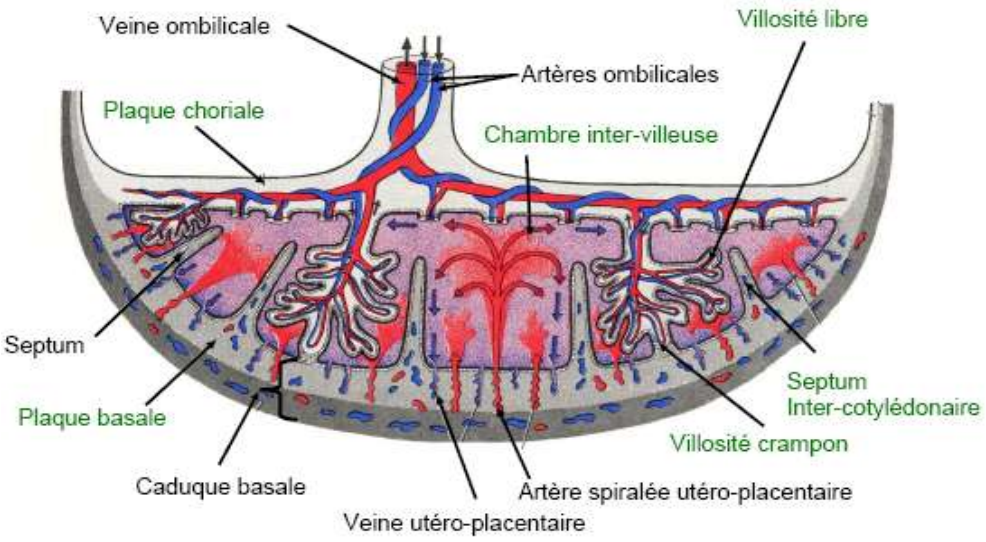



***Figure 9*** **: Coupe sagittale d'un placenta à terme**

Ainsi les tissus maternels et fœtaux sont étroitement intriqués au sein du placenta. Le placenta présente deux faces :

- **La plaque choriale**, face fœtale du placenta, d'origine purement embryonnaire, formée de l'amnios et en profondeur du chorion de la plaque choriale, renfermant les vaisseaux allanto-choriaux.

- **La plaque basale**, face externe du placenta au contact de l'endomètre, d'origine mixte, formée de tissus embryonnaires (cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste) et de tissus maternels (caduque).

Entre ces deux plaques siègent les villosités et la chambre intervilleuse.
Ces notions sont représentées dans la figure suivante.

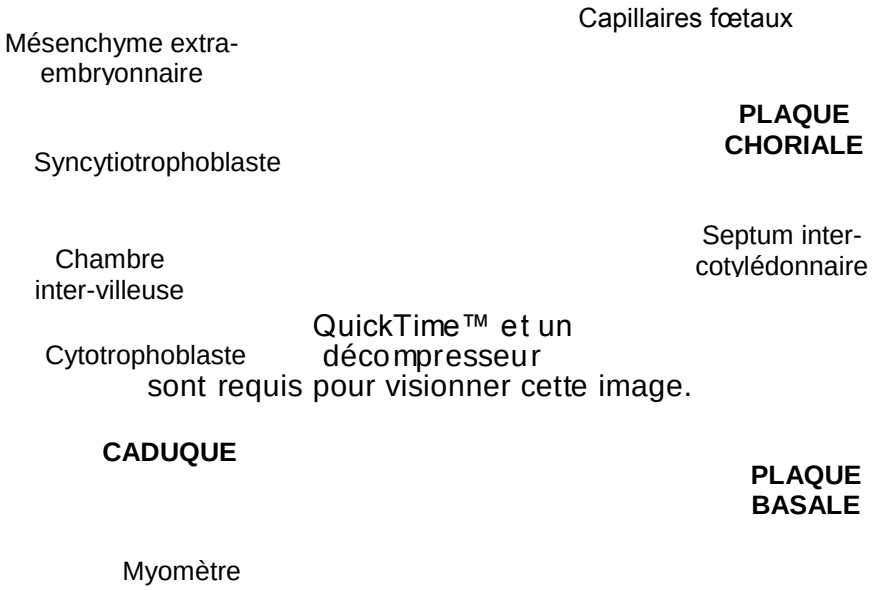
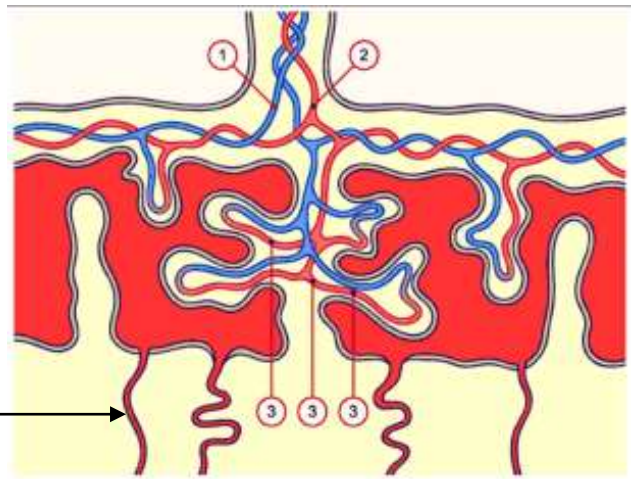



***Figure 10*** **: Représentation schématique des plaques choriale et basale (1)**

La circulation materno-fœtale est ainsi établie au 21ème jour, lorsque le réseau vasculaire des villosités est relié au cœur fœtal. Nous comprenons donc ici que toute perturbation de cette vascularisation, au niveau villositaire ou intervillositaire, notamment par des dépôts occlusifs, pourra retentir sur les échanges materno-fœtaux et donc sur le bien-être fœtal.




**1** artères ombilicales
**2** veine ombilicale
**3** capillaires fœtaux
**4** artères utérines

***Figure 11*** **: Vascularisation utéro-placentaire (3)**

## 2. Examen anatomo-pathologique (5,6)

Le placenta tient un rôle essentiel dans le maintien de la grossesse et la croissance fœtale puisqu'il est le lieu des échanges nutritifs entre la mère et le fœtus, mais également de par son rôle dans la production de nombreuses hormones et facteurs de croissance.
C'est pourquoi l'examen du placenta est primordial dans la compréhension de toute pathologie ou complication obstétricale. Il permet bien souvent d'expliquer la pathologie fœtale, d'établir un pronostic maternel pour les grossesses suivantes et parfois même de proposer un traitement préventif. Cet examen doit donc être minutieux et comprend différentes étapes, que nous allons développer dans le chapitre suivant.



Face fœtale du placenta avec l'insertion du cordon ombilical et la ramification des vaisseaux allanto-choriaux



Face maternelle du placenta avec visualisation des cotylédons

***Figure 12*** **: représentation photographique des deux faces du placenta**

### a) Examen macroscopique

L'examen macroscopique du placenta débute par une fixation formolée d'au moins 24 à 48 heures. L'inspection précise alors la configuration du placenta, l'insertion / la longueur / le calibre et le nombre de vaisseaux du cordon, l'insertion / la couleur et les anomalies éventuelles des membranes. Il permet d'identifier des lésions ischémiques (infarctus, thrombose), des lésions hémorragiques ou des lésions de nécrose ischémique avec dépôt de substance fibrinoïde (NIDF)*.

Membranes et cordon sont alors sectionnés et le placenta est pesé. Le poids placentaire est rapporté à des courbes de références. Il n'existe pas de consensus national concernant les courbes de poids placentaires, celles-ci apparaissant très discordantes dans la littérature. C.Nessmann (2) a édité les courbes suivantes, réalisées à partir des données des Dr Carles et Delezoide. Le rapport poids placentaire / poids fœtal, représenté dans la figure b, varie tout au long de la grossesse et représente un bon indicateur du développement harmonieux du fœtus et de son placenta. A titre indicatif, ce ratio est égal à 1 à 16SA, 0,25 à 28SA et 0,15 à terme pour un nouveau-né eutrophe.

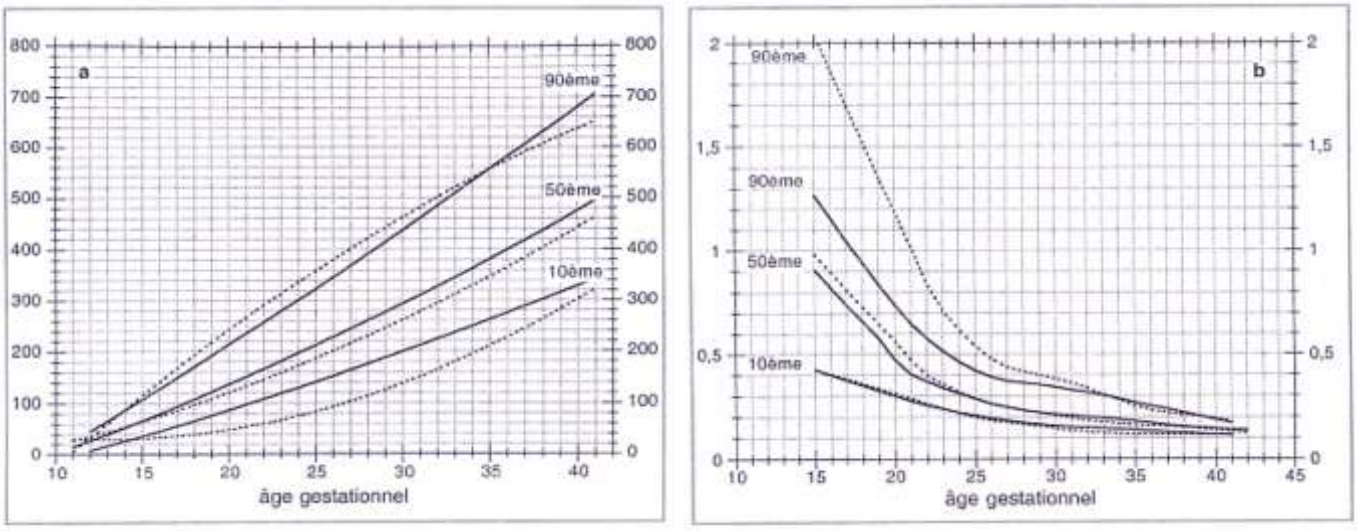



***Figure 13*** **: Courbe des poids placentaires exprimés en percentiles :**

a) **poids du placenta en fonction de l'âge gestationnel**
b) **rapport poids placentaire / poids fœtal**

**Courbes établies à partir des données des Dr D.Carles (…..), Bordeaux, et Dr AL.Delezoide (___), Paris.**

Des coupes sagittales sont pratiquées de la plaque choriale à la plaque basale, à intervalles rapprochés de moins d'un centimètre, permettant d'évaluer l'aspect du parenchyme et sa maturité (coloration, épaisseur, calcifications), la présence et le type de lésions et leur volume global en pourcentage de la masse placentaire totale.

Des prélèvements pour analyse histologique sont réalisés : à Nantes il est réalisé une section du cordon à proximité de son insertion et sur son extrémité distale ainsi que 2 sections de l'amnios et une section des membranes libres (premier bloc), et deux sections en parenchyme sain (zone centrale et marginale) (2 blocs) ; toute lésion non identifiée est

également prélevée. Les coupes d'environ 5 mm sont placées dans des cassettes subissant des bains successifs sur la nuit. Elles sont ensuite inclues en paraffine (3 blocs au total) puis recoupées au microtome en lame de 5 µm d'épaisseur pour lecture au microscope optique. Elles sont colorées au préalable à l'hémalun éosine safran (HES), colorant trichromique colorant en bleu le noyau des cellules, en rose le cytoplasme et en jaune les fibres de collagène.

### b) Examen histologique

L'analyse porte sur les membranes libres, l'amnios et le cordon, les villosités, la chambre intervilleuse, les plaques basale et choriale en zone centrale et marginale ainsi que toute lésion macroscopique non identifiée. Elle permet d'identifier des lésions inflammatoires, hémorragiques, des signes infectieux (chorioamniotite*, funiculite*) ou encore des lésions de chorioangiose*.

L'analyse histologique permettra de repérer :

- Des signes d'hypoxie chronique : hypotrophie villositaire, persistance ou réapparition de nombreuses cellules cytotrophoblastiques et altération du réseau vasculaire fœtal (raréfaction capillaire, lésions de sténose, d'endartérite* ou de vascularite hémorragique*, érythroblastose fœtale*). La chambre intervilleuse apparaît collabée avec des dépôts fibrinoïdes périvillositaires entraînant l'involution fibreuse de territoires villositaires plus ou moins étendus ; on note un excès d'amas syncytiaux*.

- La présence d'infiltrats inflammatoires au sein des villosités placentaires ou de la chambre intervilleuse, à l'origine de lésions appelées villites ou intervillites chroniques, objet de cette étude, et dont les caractéristiques vont être détaillées. Cette étude s'intéressera aux villites et intervillites d'étiologie indéterminée.

Il est important de rapporter l'examen du placenta à celui du fœtus puisqu'il s'agit d'une unité fœto-placentaire et que les deux sont étroitement liés. Les renseignements cliniques sont essentiels à l'élaboration du diagnostic histologique avec notamment la précision de l'âge gestationnel à la naissance, certaines lésions pouvant être tout à fait physiologiques à certains termes de la grossesse.

## II - LA VILLITE CHRONIQUE D'ETIOLOGIE INDETERMINEE

Les lésions inflammatoires intra-villositaires, regroupées sous le terme de villites, ont été décrites pour la première fois par Altshuler en 1975 (7,8) suite à l'analyse placentaire systématique lors de grossesses pathologiques. Elles témoignent d'une agression complexe de l'unité fœto-placentaire.

### 1. Description anatomo-pathologique

La villite chronique est une lésion de diagnostic strictement histologique ; les signes macroscopiques éventuellement relevés (hypotrophie placentaire, décoloration ou renforcement irrégulier du parenchyme villositaire en cas d'atteinte sévère) ne sont pas spécifiques.

Il s'agit d'une lésion placentaire caractérisée par la présence d'un infiltrat inflammatoire, mononuclée au niveau du stroma de l'extrémité villositaire (Annexes 1, 2). Elle se distingue de l'intervillite chronique qui correspond à un infiltrat inflammatoire situé au niveau de la chambre intervilleuse, les deux lésions pouvant être toutefois associées (Annexe 3).

L'infiltrat inflammatoire se compose majoritairement de lymphocytes* T, d'histiocytes* et de macrophages*. Il est possible de retrouver quelques polynucléaires neutrophiles périvillositaires ainsi que des lymphocytes B ou cellules natural killer*. Des dépôts granulomateux avec cellules géantes sont parfois notés mais sans aucune valeur infectieuse. L'infiltrat inflammatoire villositaire peut donc parfois s'étendre à l'espace intervilleux ou aux capillaires villeux et peut s'associer à des zones focales de nécrose et des dépôts de fibrine.

Certains auteurs (9,10) séparent ces villites en 2 entités bien distinctes :

- la villite lymphocytaire : où les cellules lymphocytaires sont majoritaires et prédominent au niveau de la plaque basale ; l'inflammation majeure ne s'accompagne pas d'altération du chorion villositaire ni d'altérations vasculaires. Cette entité représenterait environ 10% des villites chroniques. Il s'agit d'une forme relativement peu agressive de la maladie.

- la villite histiocytaire : dans cette entité, l'infiltrat, composé majoritairement d'histiocytes, de monocytes et de macrophages, respecte la membrane basale ; on note une atteinte diffuse de l'axe villositaire et une large tendance à sa destruction, responsable d'aspect de vascularite. Cette lésion est de loin la plus fréquente puisqu'elle représenterait plus de 90% des cas. Son caractère agressif est marqué

par des dépôts de fibrine périvillositaire responsables d'une atrophie villositaire avec réduction du lit vasculaire placentaire et nécrose trophoblastique.

Cette forme de villite est souvent associée à des aspects microscopiques d'infarctus placentaires. Gersell (11) précise qu'il ne s'agit pas de vrais infarctus mais de la conséquence de ces dépôts de fibrine périvillositaire. Les villosités deviennent peu à peu avasculaires et sclérotiques ; une réendothélisation trophoblastique périphérique donnant secondairement des aspects d'atteintes centrifuges avec nécrose centrale.
Malgré le caractère histologique plus agressif de ces villites histiocytaires, Redline et Abramosky ne montrent pas de parallélisme clinique (12).

Les villites chroniques se caractérisent par une distribution inhomogène des infiltrats, les lésions pouvant être diffuses, focales ou multifocales. Dans 2/3 des cas il n'est cependant retrouvé que de petits foyers inflammatoires touchant 5 à 10 villosités maximum par coupe. Les atteintes les plus diffuses ne touchent en général guère plus de 10% du volume placentaire total et sont souvent associées à des dépôts épars de fibrine.
Pour faciliter la reconnaissance d'une forme sévère, Redline définit une atteinte diffuse comme l'atteinte de plus de 5% des villosités distales totales (13).

Au sein des cotylédons la distribution est également inhomogène :

- environ 50% des atteintes touchent uniquement les villosités intermédiaires ou terminales sans atteinte de la plaque choriale ni des villosités proximales
- 30% atteignent en plus les villosités proximales avec ou sans inflammation de la plaque choriale (ces lésions sont en général associées à des lésions ischémiques fœtales)
- 20% s'étendent aux villosités crampons* et à la plaque basale et sont le plus souvent associées à des signes de vasculopathie déciduale* avec dépôts déciduaux lympho-plasmocytaires (13,14).

Il est habituel, dans la littérature, de réaliser une graduation semi quantitative des lésions de villite en fonction de l'intensité de l'infiltrat inflammatoire.
Michaud (9) décrit ainsi trois grades :

- grade 1 (environ 70% des cas) : atteinte isolée de quelques troncs villositaires
- grade 2 (environ 25% des cas) : lésions confluentes étendues inférieures à 25% de la surface placentaire
- grade 3 (moins de 5% des cas) : atteinte supérieure à 25% et/ou nécrose villositaire associée.

La villite chronique peut s'associer à des lésions non spécifiques : chorioamniotite chronique, ischémie villositaire, endovascularite hémorragique*, sclérose (fibrose) du chorion villositaire ou chorioangiose*.

## 2. Epidémiologie

La fréquence des villites chroniques est variable selon les populations étudiées, avec des taux allant de 2 à 33,8% des placentas. La prévalence de la maladie est de 6 à 10% aux Etats-Unis, 13.6% en Grande Bretagne, 14.2% en Nouvelle-Zélande et plus de 33% en Argentine. Il n'existe pas, dans la littérature, de données fiables concernant la fréquence des lésions en France.

Ces variations observées résultent essentiellement de **4 paramètres** : (15)

- des variabilités individuelles entre populations
- de la puissance des études réalisées

- du nombre de prélèvements effectués, du fait de la répartition inhomogène des lésions

Pour éviter de méconnaître une lésion focale, Redline (13) et Altemani (16) préconisent d'étudier un minimum de 4 à 6 sections placentaires, même si, selon Redline, 90% des lésions seraient dépistées sur seulement 2 à 3 coupes.

- Et des difficultés diagnostiques

Khong (17) note une distinction difficile entre une hypercellularité villositaire présente en cas de prématurité (du fait de villosités immatures) et une infiltration inflammatoire. De même, il relève des difficultés diagnostiques lorsque la villosité inflammatoire se trouve à proximité d'un infarctus (comme cela est fréquemment le cas, en cas de préeclampsie ou de RCIU par exemple) et où il est difficile d'attribuer l'origine de l'inflammation.
Il démontre, dans son étude comparative, une large contribution de l'analyse du pathologiste avec une reproductibilité diagnostique très imparfaite. Il retient une concordance diagnostique de 84.7% pour un même observateur et de 81% seulement entre deux observateurs différents. La graduation de la sévérité des lésions apparaissait comme la plus difficile à établir.

Compte tenu de ces difficultés, l'incidence des villites chroniques pourra varier de 5 à 15% des placentas à terme et 10 à 33% des placentas recueillis après une grossesse

pathologique (18). Cette lésion n'est donc pas exceptionnelle mais reste pourtant peu connue des obstétriciens et sages-femmes malgré des complications potentiellement graves.

## 3. Etiologies

Les lésions de villite chronique peuvent être retrouvées en cas d'infections materno-foetales, notamment à germes du groupe TO.R.S.C.H (toxoplasmose, rubéole, syphilis, infection à cytomégalovirus et herpès) mais également à entérovirus, varicelle ou spirochètes non syphilitiques. Le cytomégalovirus (CMV) représente le principal germe pourvoyeur de ce type de lésions ; il entraine un effet cytopathogène placentaire avec des inclusions virales en « œil de hibou » qui peuvent être identifiées par le pathologiste ou par étude immuno-histochimique à l'aide d'anticorps anti-CMV. Le contexte clinique est bien entendu primordial dans l'élaboration du diagnostic puisque le virus peut entrainer des signes anténataux dont un retard de croissance, des anses hyperéchogènes ou des calcifications cérébrales, et la notification de ces données sera essentielle à l'élaboration du diagnostic histologique.

Dans plus de 90% des cas cependant, le bilan infectieux se révèle strictement négatif. On parle alors de villite chronique d'étiologie indéterminée ou de (C) VUE pour (chronic) villitis of unknown etiology.
Elle se distingue de la villite d'origine infectieuse par l'absence d'arguments infectieux chez la mère ou le nouveau-né, une incidence plus élevée, une date d'apparition plus tardive dans la grossesse (80% des cas après 37SA), une tendance à récidiver et un infiltrat à prédominance lymphocytaire. Redline (13) résume ces différences dans le tableau suivant.

***Tableau I*** **: Comparaison des villites chroniques d'origine infectieuse et d'origine indéterminée**

| | VILLITE INFECTIEUSE | VUE |
|---|---|---|
| **Incidence** | 1-4 / 1000 | 76-136 / 1000 |
| **Stade d'apparition** | Fin 2ème trimestre, début 3ème trimestre | Fin 3ème trimestre |
| **Récurrence** | Rare | 10-15% |
| **Sévérité des récurrences** | Peu graves | Graves |
| **Fièvre maternelle** | Oui | Non |
| **Infection fœtale** | Oui | Non |
| **Etendue des lésions** | Cordon, plaque choriale, membranes | Atteinte des villosités intermédiaires et terminales majoritairement |
| **Atteinte villositaire** | Atteintes diffuses | Atteintes (multi) focales |
| **Exposition** | Atteinte de longue date avec fibrose et calcifications | Atteinte récente avec fibrine et nécrose |
| **Histologie** | Villite histiocytaire diffuse, nombreux PNN +/- parenchymateux, sclérose | Villite lympho-histiocytaire |

(VUE : villite chronique d'étiologie indéterminée ; PNN : polynucléaires neutrophiles)

Parfois la distinction entre les deux étiologies est difficile. Le risque de récidive et de complications obstétricales graves aux grossesses suivantes, en cas de VUE, fait tout l'enjeu du diagnostic.

Certains auteurs ont cherché des arguments autres que le bilan infectieux de base pour pouvoir différencier les deux étiologies. Brito (14) a étudié par des techniques d'immunohistochimie (à l'aide d'anticorps marqués spécifiques des différentes cellules mises en jeu) les infiltrats inflammatoires des villites en fonction de l'étiologie retrouvée : s'il notait un nombre plus important de lymphocytes T CD4 et de polynucléaires neutrophiles en cas d'origine infectieuse, il montrait que l'examen immunohistochimique n'était cependant pas assez spécifique pour distinguer celle-ci de la VUE.
De même, Khong (19) réfutait l'intérêt d'un marquage spécifique des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de type II, normalement présents sur les macrophages placentaires (surexprimés en cas de VUE), du fait de la possibilité de leur activation non spécifique dans le stroma, à proximité de zones infarcies.

L'anamnèse, le syndrome inflammatoire biologique (NFS, CRP), les prélèvements infectieux (hémocultures, prélèvement vaginal, examen cytobactériologique des urines, examen bactériologique du liquide gastrique et du liquide amniotique, placentoculture), les sérologies virales maternelles ou la recherche de réplication virale (cytomégalovirus, parvovirus B19) par PCR* sur le liquide amniotique représentent donc toujours les principaux moyens de différencier la villite chronique infectieuse de la VUE. Ces examens seront recherchés ultérieurement dans l'étude décrite pour affirmer le diagnostic de villite chronique d'étiologie indéterminée.

## 4. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques de ces lésions placentaires restent encore mal connus. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'infections à germes non dépistés. Cependant plusieurs arguments, tels que la récurrence des lésions ou l'association à des pathologies auto-immunes et allo-immunes ont suggéré un contexte immunologique, que nous allons essayer d'étayer.

### a) Tolérance immunologique du fœtus par la mère

Le fœtus peut être considéré comme une greffe semi-allogénique, puisque l'œuf fécondé, se développant dans l'organisme maternel, possède 50% d'antigènes d'origine maternelle et 50% d'origine paternelle. L'absence de rejet de la part de la mère repose sur une antigénicité spécifique de l'embryon et du placenta et sur des modifications transitoires du système immunitaire maternel.

Ainsi, le syncytiotrophoblaste, au contact de la muqueuse utérine, possède la particularité d'exprimer des antigènes d'histocompatibilité monomorphes de type HLA-G, communs à tous les individus de l'espèce, non identifiés comme étrangers par les lymphocytes T maternels et échappant ainsi à leur destruction. De plus, les cellules natural killer*, deuxième ligne de défense maternelle, qui lysent habituellement les cellules dépourvues de marqueurs HLA classiques, sont dotées d'un système de reconnaissance du marqueur HLA-G qui inhibe leur action cytolytique. Notons que les autres tissus fœtaux, dont le cytotrophoblaste, expriment les antigènes d'histocompatibilité habituels (HLA A, B, C et DR).

Par ailleurs, pendant la grossesse, il existe une production maternelle de cellules T immunosuppressives (ou bloquants) qui dépriment l'immunité maternelle. Localement, dans la muqueuse utérine, l'œuf attire au point d'implantation ces lymphocytes T suppresseurs ainsi que des cellules natural killer qui sécrètent des facteurs immunosuppresseurs et des lymphokines, facilitant la croissance et la différenciation trophoblastique.

Le placenta bloque également les effets des cellules cytotoxiques maternelles par la sécrétion de différents facteurs immunosuppresseurs dont la progestérone et les phosphatases alcalines (Palc). La mère qui reconnaît les antigènes paternels comme étrangers, peut s'immuniser contre eux (20% d'anticorps anti-HLA chez la primipare et 60% chez la multipare) mais cette réaction est ainsi bloquée par les mécanismes immunosuppresseurs cités, eux-mêmes favorisés par la présence de ces anticorps, qui sont nommés « anticorps facilitants » (20).

### b) Mécanismes lésionnels

Plusieurs études ont montré qu'il existait un défaut de l'immunité maternelle en cas de VUE. Labarrère (21–25) met en évidence une diminution de la fraction CH50 du complément chez ces mères ainsi qu'une diminution des cellules T immunosuppressives, associée à un fort taux de complexes immuns dans les placentas faisant l'objet de lésions de VUE, évoquant une réaction immunologique maternelle. Il montre également, par des techniques d'immunocytologie, la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes d'histocompatibilité HLA-DR à l'image des lésions retrouvées en cas de lupus érythémateux disséminé ou de rejet de greffe rénale, évoquant des mécanismes physiopathologiques proches. Il caractérise l'infiltrat inflammatoire comme étant le siège majoritaire de macrophages et lymphocytes T, témoins de ces mécanismes immunitaires (26).

Mais si le contexte immunologique fait peu de doute, une interrogation réside sur l'origine des cellules inflammatoires retrouvées : s'agit-il de cellules maternelles ou de cellules fœtales ? Autrement dit s'agit-il d'une réaction de rejet maternel vis-à-vis de la greffe fœtale (rejet de l'hôte) ou d'une réaction du greffon (fœtus) contre son hôte? Différentes études ont essayé de répondre à cette question (18).

#### b1) Arguments pour une origine fœtale

Pour Altshuler (7), différents arguments concourent à rendre l'hypothèse maternelle peu probable :

- Les aspects histologiques retrouvés sont assez proches de ceux retrouvés en cas d'infection fœtale chronique.
- La prévalence des lésions apparaît faible sur les produits ovulaires c'est à dire avant l'apparition des cellules immunocompétentes chez le fœtus

- Les deux couches trophoblastiques bloquent normalement l'accès des cellules maternelles aux antigènes fœtaux et s'il a pu être mis en évidence des cellules maternelles dans la circulation fœtale, celles-ci n'étaient dépistées qu'à un stade très avancé de la maladie.
- Dans le cas de villites précoces, les cellules inflammatoires ne sont visibles qu'à la surface trophoblastique des villosités.
- Certaines pathologies connues pour être fortement associées à un passage d'antigènes fœtaux, comme les allo-immunisations anti-plaquettaires, ne s'accompagnent pas obligatoirement de lésions de villites chroniques.
- Enfin, il n'a pas été montré, en cas de don d'ovocyte (greffe entièrement hétérologue), de vasculopathie (avec altération endothéliale) associée à la VUE (15).

Kim (27) a également montré, par des techniques d'immunohistochimie chez des fœtus garçons, que la majorité des macrophages présents dans l'infiltrat, était d'origine fœtale.
Ces arguments suggèrent une initiation fœtale de la réponse inflammatoire et immunologique.

### b2) Arguments pour une origine maternelle

Malgré ces remarques, de nombreux arguments laissent aujourd'hui penser qu'une origine maternelle est la plus probable.
Plusieurs auteurs rapportent l'évidence d'une altération de la barrière placentaire :

- le renouvellement cellulaire physiologique par phénomène d'apoptose peut créer des zones de discontinuité entre les deux couches trophoblastiques et un passage de cellules maternelles dans la circulation fœtale (15).
- la barrière peut être endommagée par des phénomènes ischémiques s'accompagnant d'activation plaquettaires et de complément suite, notamment, à une altération endothéliale par des auto-anticorps tels que les anticorps antiphospholipides, et pouvant aboutir à des zones de nécrose syncytiale* (13).

Différents auteurs rapportent la possibilité d'une augmentation de l'expression de certaines molécules d'adhésion, tel que les ICAM-1, suite à la sécrétion locale d'interleukines par le stroma décidual, pouvant faciliter le passage des cellules maternelles vers le fœtus (28,29).

Un mécanisme de microchimérisme permettrait, en outre, le passage de cellules sanguines maternelles dans la circulation fœtale et vice versa ; ce mécanisme a été montré comme impliqué dans l'apparition de désordres immunologiques à distance chez l'enfant (30,31).
D'autres auteurs ont démontré, par des techniques d'hybridation *in situ* et immunohistochimiques (par marquage des chromosomes sexuels et des cellules du système immunitaire), que les lymphocytes T présents dans les villosités placentaires inflammatoires, sont bien majoritairement d'origine maternelle (CD3+) (32,33).
Ces lymphocytes T, exposés aux antigènes fœtaux, sécrètent des cytokines ayant pour conséquence l'activation des macrophages villositaires et la sécrétion de facteurs pro-coagulants dans l'endothélium. Ce mécanisme serait renforcé par la sécrétion d'activateurs plaquettaires. Il s'en suivrait des dépôts de facteurs IX, de fibrine et de plaquettes dans les zones périvasculaires et au niveau de la plaque basale, aboutissant à une altération endothéliale qui entretiendrait l'activation macrophagique (pour élimination des débris cellulaires) (15,26).
Labarrère (34) confirme l'altération endothéliale par la diminution du marquage des cellules endothéliales à la desmine, vimantine et actine et une augmentation du facteur tissulaire reconnu comme étant un cofacteur dans la cascade de coagulation. Les lésions endothéliales s'accompagnent progressivement d'une ischémie tissulaire suivie d'une prolifération cytotrophoblastique, comme en témoigne l'augmentation du marquage des cytokératines, sans qu'il soit, néanmoins possible de savoir si l'ischémie est réellement la cause ou la conséquence de la villite.

Une fois initiée, la progression de l'inflammation s'expliquerait par deux paramètres :

- l'immunosuppression locale due à la présence des lymphocytes T suppresseurs chez la mère
- l'augmentation de la production de cytokines proinflammatoires lors d'un deuxième contact antigénique (mémoire antigénique) (13).

### b3) Arguments pour une origine mixte

Kim (35) a rapporté récemment la preuve d'une probable origine mixte aux lésions de villites. Il a étudié le transcriptome* de 44 placentas de grossesses menées à terme, sur lesquels étaient diagnostiquées ou non des lésions de VUE. En parallèle, il analysait des échantillons de sang maternel et de sang fœtal prélevé au cordon ombilical, afin de vérifier la présence d'une réponse inflammatoire systémique maternelle et/ou fœtale. Il relève une régulation spécifique de 206 gènes en cas de VUE et a ainsi pu identifier 10 voies de signalisation

activées : il s'agissait de voies impliquées dans la réponse immunitaire ; la voie la plus activée étant celle mettant en jeu la liaison de certaines chémokines* à leurs récepteurs. Il a identifié 6 chémokines ainsi que 2 de leurs récepteurs surexprimés en cas de VUE. Lorsqu'il comparait l'expression de ces chémokines dans le plasma maternel et fœtal, il mettait en évidence deux régulations bien distinctes avec l'activation spécifique de certaines chémokines chez la mère, différente de celles du fœtus. Les chémokines identifiées étaient similaires à celles que l'on peut rencontrer habituellement en cas de rejet de greffe ou de rejet du greffon contre son hôte ; elles sont également connues pour agir sur l'angiogénénèse, ce qui pourrait expliquer l'association fréquente de vasculopathies fœtales associées aux VUE.
Dans cette étude, Kim vérifiait l'expression de ces chémokines en cas de chorioamniotite : les mêmes chémokines étaient surexprimées dans le plasma fœtal ; par contre, aucune modification maternelle n'était remarquée en cas de chorioamniotite, ce qui suggérait bien une réponse spécifique de l'étiologie. Il montrait donc ici un modèle humain unique de réponse inflammatoire bidirectionnelle, par 2 hôtes en étroit contact, spécifique de la VUE et ayant pour conséquence une destruction tissulaire confinée au placenta.

Nous avons essayé de synthétiser les mécanismes physiopathologiques proposés dans la figure suivante.

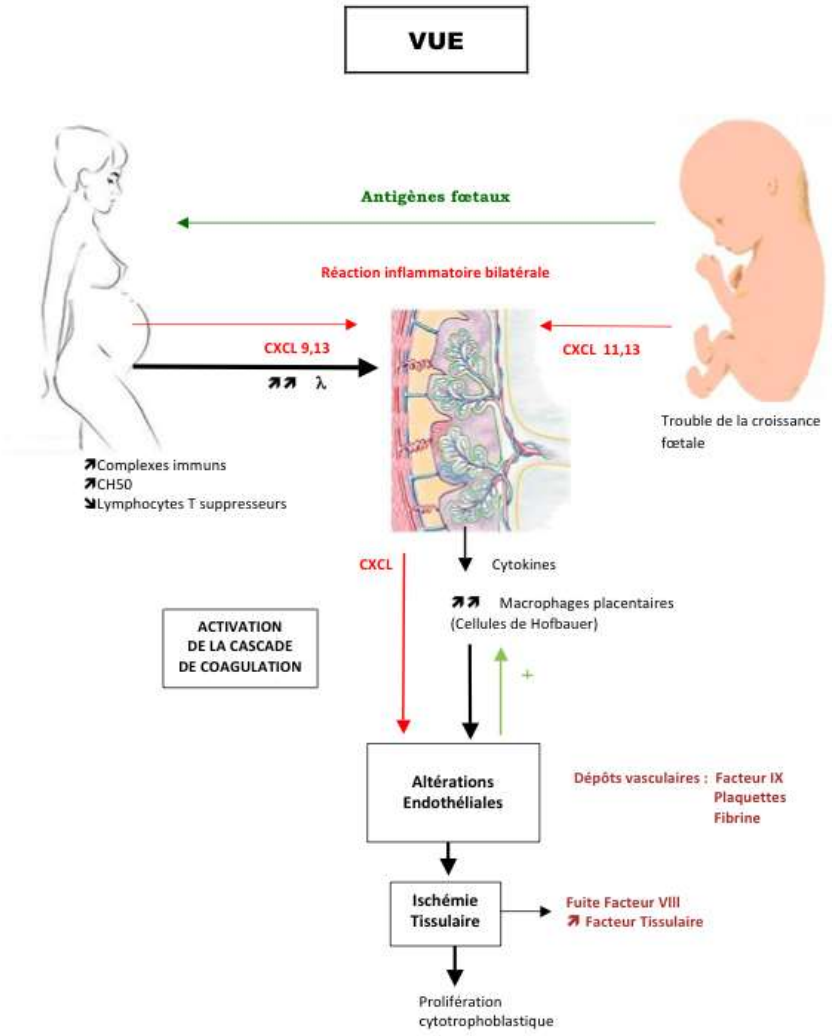



***Figure 16*** **: Schématisation des mécanismes impliqués dans la VUE**

## 5. Conséquences obstétricales

Suite aux premiers cas décrits dans les années 70-80, de nombreux auteurs se sont intéressés à la villite chronique d'origine indéterminée. Ils ont montré qu'elle était pourvoyeuse de complications obstétricales potentiellement graves ; cependant il n'a été mis en évidence aucun signe clinique ou symptôme spécifique pouvant en suggérer le diagnostic. C'est bien souvent la répétition des accidents obstétricaux ou l'analyse placentaire, qui permettent d'en évoquer le diagnostic.

Différentes complications associées au diagnostic de VUE, ont été rapportées dans la littérature.

■ **VUE et retard de croissance intra-utérin (RCIU) :**

Labarrère (22) a étudié 63 placentas de grossesses menées à terme : 44 enfants avaient un poids de naissance inférieur au 10ème percentile malgré un déroulement normal de la grossesse et 19 étaient eutrophes : il notait 86% de lésions de VUE en cas d'hypotrophie versus 26% dans le groupe contrôle (p<0,005) ; 10% de villosités étaient atteintes en cas d'hypotrophie contre seulement 1,2% en cas de poids de naissance normal (p<0,00005), ce qui suggérait un lien étroit entre VUE et hypotrophie.
Becroft (36) plus récemment, a comparé de la même manière, 1038 placentas sièges de VUE à terme. Il déterminait la VUE comme un facteur de risque indépendant d'hypotrophie fœtale avec un odds ratio (OR) mesuré à 2,35 (IC95% : 1,55-3,56). En cas d'hypertension artérielle gravidique (HTAG) associée, l'odds ratio s'élevait à 17,7 (IC95% : 3,6-86,9). Il ne montrait pas, par contre, de relation entre la sévérité des lésions et le risque d'hypotrophie fœtale.
Ces résultats ont été confirmés de manière prospective par Vedmedovska (37) qui, sur 50 fœtus ayant un périmètre abdominal inférieur au 5ème percentile et un poids fœtal estimé inférieur au 10ème percentile en échographie, notait des lésions de VUE dans 13 des 50 placentas examinés à la naissance (soit une prévalence de 26% versus 6% en cas de croissance normale, p=0,01).
En cas de RCIU plus sévère (65 enfants de poids de naissance inférieur au 3ème percentile, nés entre 34 et 40SA), Aviram (38) notait 17% de VUE (5% dans le groupe contrôle).

Althabe et Labarrère (39) notaient une incidence plus élevée de VUE en cas de RCIU de type harmonieux. La fréquence du RCIU apparaissait comme directement proportionnelle à l'étendue des lésions inflammatoires. Russel (10), sur une série de 7505 placentas (d'enfants singletons nés après 20 SA) où 7,6% des placentas étaient le siège de lésions de VUE, confirmait la corrélation positive entre la sévérité des lésions et le risque d'hypotrophie à la naissance ; il notait un poids de naissance (PDN) inférieur au 5ème percentile dans 18,8% des cas en cas de lésions sévères et seulement 2,3%, 1,9% et 0,5% dans les groupe d'intensité modérée, faible ou contrôle. 93,8% des villites sévères s'accompagnaient d'un poids de naissance inférieur au 50ème percentile, 65,7% à un PDN inférieur au 25ème percentile et 34,4% à un PDN inférieur au 10ème percentile.

Salafia (40) retrouvait des résultats comparables en cas de prématurité. Sur une série de 420 placentas d'enfants nés entre 22 et 32 SA, elle notait 6,3% de lésions de VUE sévères pour les 48 enfants ayant un RCIU inférieur au 10ème percentile symétrique (11,4% des enfants) alors qu'elle n'en retrouvait que 1,5% (p<0,001) en cas de croissance normale (81% des enfants). Deux lésions anatomopathologiques semblaient être reliées aux troubles de la croissance : la fibrose périvillositaire et la présence de villosités avasculaires ; ces 2 lésions sont, comme nous avons pu le voir, classiquement associées aux lésions de VUE.

Pour Redline et Patterson (41) la VUE apparait comme la principale cause de RCIU, en cas d'absence de pathologie hypertensive. Boog (15) rapporte ainsi 24 à 31,5% de RCIU idiopathiques attribués à des lésions de VUE. Il s'agirait donc essentiellement de RCIU harmonieux et sans vasculopathie déciduale associée.

Les mécanismes impliqués dans ces troubles de la croissance sont mal définis. Les troubles de la vascularisation secondaires aux dépôts inflammatoires ne semblent pas, à eux seuls pouvoir expliquer le retard de croissance fœtale. Becroft (36) suggère un effet des cytokines* ou autres produits de la villosité inflammatoire sur la croissance fœtale. Altshuler (7) souligne l'existence d'une réduction de la transcription de certaines enzymes, telles que la phosphoenolpyruvate carboxykinase secondaire à l'action de ces cytokines, à l'origine d'une altération du métabolisme de la gluconéogenèse, pouvant retentir également sur la croissance fœtale. Labarrère (25) note une immunosuppression (diminution de la fraction CH50 du complément) plus fréquente en cas d'hypotrophie fœtale, de lésions de VUE et de nulliparité. Il suggère également un défaut de placentation à l'image des lésions retrouvées en cas de préeclampsie (22).
Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour mieux connaître les mécanismes physiopathologiques impliqués.

- **VUE et morbi-mortalité fœtale :**

Plusieurs auteurs ont rapportés des cas de mortalité *in utero* ou de morbidité périnatale, sans autre anomalie notée que des lésions de VUE lors de l'analyse placentaire (12,42,43).
Kidron (44) a étudié 120 placentas de fœtus morts *in utero* entre 23 et 40 SA. Il dénombrait 11 cas de VUE (9%) mais dans aucun des cas de sa série, les lésions de VUE étaient directement incriminées au décès fœtal.
Russel (10) montrait une corrélation significative entre le taux de mortalité périnatale et la sévérité des lésions. Ainsi le taux de mortalité de 16,9‰ en cas de villite peu sévère s'élevait à 129‰ en cas de VUE sévère.

Les lésions de VUE semblent également impliquées dans le bien-être fœtal à la naissance et les troubles neurologiques inexpliqués. Dans une étude rétrospective incluant 431 enfants nés entre 22 et 32 SA, Salafia (45) notait une diminution significative des pH artériel ($p<0,05$) et veineux ($p<0,01$) à la naissance en cas de VUE à l'analyse placentaire. Boog (15) rapportait trois études où des lésions de villites chroniques diffuses étaient retrouvées dans des cas de troubles neurologiques inexpliqués à la naissance, et précisait l'intérêt de l'analyse placentaire dans toute pathologie périnatale inexpliquée.

■ **VUE et prématurité spontanée :**

Différents auteurs ont observé des cas de VUE associés à une prématurité idiopathique. Boog (15) rapporte une moyenne de 4% de villites chroniques en cas de naissance entre 22 et 28 SA, 9-14% en cas de naissance entre 29 et 32SA et 16-44% en cas de naissance entre 33 et 36SA.

Sur leur série de 420 placentas d'enfants nés entre 22 et 32 SA, Salafia retrouvait 6% de lésions de villites chroniques (40).

Knox et Fox (46), à l'opposé, ne retrouvaient pas de différence significative dans le terme moyen de naissance, sur les 136 grossesses où des lésions de VUE étaient notées lors de l'analyse placentaire, dans une série de 1000 grossesses singleton de terme supérieur à 20SA.

Le lien entre VUE et prématurité semble donc possible mais moins marqué que les anomalies de la croissance fœtale. L'immaturité des macrophages placentaires à ces termes là est une des causes évoquées par Boog (15).

■ **VUE et HTAG / pré éclampsie :**

Des lésions de VUE ont été décrites en cas de pré éclampsie associée à un RCIU (39,40,46), mais peu d'études ont évalué l'incidence de la maladie en absence de trouble de la croissance fœtale.

Labarrere et Althabe (47) ont étudié 361 placentas de grossesses singleton menées à terme : la fréquence des VUE était significativement plus élevée en cas d'HTAG et/ou de pré éclampsie (62% versus 49%, $p<0,025$). De même l'intensité des lésions était majorée en cas d'HTAG et/ou de pré éclampsie mais uniquement en cas de poids de naissance supérieur au $25^{ème}$ percentile ($p<0,0001$). Ils ne notaient pas de différence en fonction des chiffres tensionnels. Ils rapportaient des lésions vasculaires maternelles associées dans 10% des cas, évoquant des mécanismes immunologiques proches. Ils précisaient dans une étude complémentaire que le risque de VUE n'était significativement augmenté qu'en cas de pré

éclampsie surajoutée, avec une fréquence 4 fois plus élevée que dans les groupes HTAG seule ($p<0,05$) ou contrôle ($p<0,01$) (48).
Salafia (49) observait des résultats similaires en cas de prématurité (inférieure à 32SA) ; elle notait 20% de VUE en cas de préeclampsie versus 3% dans le groupe contrôle ($p<0,001$).

### 6. Risque de récidive

Plusieurs auteurs ont rapporté des cas de récidives lésionnelles. Russel (42) rapporte le cas d'une femme ayant présenté 5 grossesses consécutives : 4 marquées par un décès *in utéro* (entre 28 et 38 SA) et une naissance vivante d'un enfant présentant un RCIU inférieur au 3ème percentile. L'analyse anatomo-pathologique de 2 des placentas retrouvait des aspects similaires de villites lympho-histiocytaires sévères avec destruction de l'architecture villositaire, oblitérations capillaires et lésions de nécrose fibrinoïde. Le bilan étiologique était négatif en dehors des ces lésions placentaires.
De la même manière, Boog (18) rapporte le cas d'une patiente ayant présenté trois récidives de villite chronique monocytaire macrophagique avec un cas d'hypoxie fœtale aigue lors du premier accouchement, une mort *in utéro* inopinée à 37 SA lors de la deuxième grossesse et un arrêt de la croissance fœtale abdominale à 35 SA lors de la troisième grossesse, grossesse où la patiente avait bénéficié d'un traitement par de faible dose de bêthamétasone.
Sur une série de 59 patientes, Redline et Abramowsky (12) notaient 10 patientes ayant présenté une récidive : ces 10 patientes avaient mené au total 41 grossesses dont 22 cas de villites chroniques ; ils relevaient un taux de mortalité périnatale de 37% contre 60% en cas de récidive ($p<0,05$). Ils notaient un taux de retard de croissance intra-utérine significativement plus élevé dans le groupe des femmes ayant présenté une récidive (18/41 grossesses versus 2/82 grossesses, $p<0,01$). Ils relevaient un nombre plus élevé de prélèvements génitaux positifs, malformations utérines, anomalies de la quantité de liquide amniotique, obésité et métrorragies du 3ème trimestre en cas de récidive. Ils ne notaient pas de différence en termes d'antécédents de fausse couche spontanée (FCS) ou de chorioamniotite. L'aspect histologique, qui variait d'une patiente à l'autre, était cependant constant chez une même patiente.

Labarrere et Althabe (43) font état d'une fréquence élevée de villites chroniques avec une proportion plus élevée de villosités inflammatoires (mais de manière non significative) en cas de grossesses successives compliquées de RCIU.

Les quelques cas décrits dans la littérature laissent envisager un risque de récurrence d'environ 15% ; en cas de récidive, il existerait donc un risque potentiellement plus élevé de

RCIU sévère, de prématurité et de décès *in utéro*, associé à une infiltration plus sévère des villosités placentaires.

### 7. Facteurs de risque

L'analyse de la littérature a permis de dégager certains facteurs de risque. Ces paramètres sont à rechercher après un épisode de villite chronique du fait du risque de récurrence.

L'étude menée par Becroft, en 2005 (36), sur des placentas d'enfants hypotrophes ou eutrophes à la naissance, a permis de relier les lésions de VUE à différents facteurs de risque, en cas d'hypotrophie fœtale, certains s'expliquant aisément par la physiopathologie des lésions. Cette association était retrouvée dans 10% des cas :

- un index de masse corporelle élevé (l'obésité étant connue pour atténuer l'immunité)
- la multiparité (exposition antigénique répétée)
- l'origine ethnique et le niveau socioéconomique élevé
- l'âge maternel (risque élevé avant 20 ans et après 35 ans)
- l'hypertension artérielle gravidique (HTAG)
- les complications urologiques ou coryza* en fin de grossesse.

Ils ne notaient pas cependant d'association significative entre ces facteurs de risque et les lésions de VUE, en l'absence d'hypotrophie fœtale.

D'autres auteurs ont rapporté un risque plus élevé (13,18) :

- en cas de grossesse multiple, et ce d'autant plus que la grossesse est monochoriale, et en cas de fusion placentaire pour les grossesses bichoriales biamniotiques
- avec les dons d'ovocytes (greffe entièrement hétérologue)
- en cas d'antécédent maternel de pathologie auto-immune ou allo-immune.

Labarrère (50) retrouvait sur 18 placentas de 15 patientes atteintes de maladie autoimmune, 61% de lésions de VUE alors que le groupe contrôle n'en dénombrait que 11%.
Althaus (51) détectait 83,3% de VUE dans les placentas associés à une alloimmunisation thrombocytopénique néonatale ; elle ne comptait aucun cas lors de traitement par immunoglobulines intraveineuses ($p<0,005$).

Une association des villites chroniques à un taux anormalement élevé d'AFP (52) et d'HCG au deuxième trimestre de la grossesse a été décrite (53).
Enfin, il ne semble pas exister un risque supérieur de villite chronique en fonction du sexe fœtal même si Ghidini et Salafia (54) notent un taux plus élevé d'inflammation de la plaque basale en cas de fœtus de sexe masculin (OR=3,9 (1,4-11,6)).

## III - L'INTERVILLITE CHRONIQUE D'ETIOLOGIE INDETERMINEE

L'intervillite chronique a été individualisée pour la première fois par Labarrère et Mullen en 1987 (55). Il s'agit d'une lésion inflammatoire rare du placenta. La frontière avec la villite chronique n'est pas toujours facile à établir car il existe des associations entre les deux pathologies et qu'il n'y a que peu de cas décrits dans la littérature.
Nous allons rappeler brièvement les caractéristiques de cette maladie.

### 1. Description anatomo-pathologique

L'intervillite chronique se caractérise par la présence, au sein de la chambre intervilleuse, d'un infiltrat cellulaire mononuclée, composé essentiellement d'histiocytes, de monocytes et de macrophages, accompagné de rares lymphocytes. Il est associé à des dépôts variables de fibrine intervillositaires et périvillositaires, pouvant s'accompagner de nécrose trophoblastique.
La présence d'éléments inflammatoires dans l'axe des villosités est souvent rapportée, toutefois l'infiltrat intervilleux doit rester prépondérant.
Les cellules macrophagiques de l'infiltrat expriment l'antigène CD68 (Kp1), qui peut-être utilisé en cas de doute diagnostique (56,57).

Comme pour la VUE, la définition de la pathologie est strictement histologique. Macroscopiquement, seule une hypotrophie placentaire non spécifique peut être retrouvée.

Les lésions peuvent être diffuses, focales ou multifocales.
L'intensité des infiltrats inflammatoires et des dépôts de fibrine est variable et peut être graduée ainsi (58) :

- grade 1 : infiltration ponctuelle de la chambre intervilleuse (inférieure à 10%)
- grade 2 : infiltration modérée (10-50%)
- grade 3 : infiltration massive de plus de 50% de la chambre intervilleuse.

Parant (59) propose 2 sous-groupes d'intervillites chroniques :

- les intervillites d'intensité modérée : où l'infiltrat inflammatoire apparaît de faible intensité ou d'intensité modérée et où les dépôts de fibrine sont modérés
- les intervillites sévères : où les infiltrats inflammatoires et/ou les dépôts de fibrines sont massifs.

## 2. Epidémiologie

Les lésions d'intervillites chroniques sont beaucoup plus rares que les villites chroniques. Son incidence est difficile à préciser car elle reste une pathologie mal connue et bien souvent sous-estimée.

Elle serait d'environ 9.6‰ grossesses au 1er trimestre, 0.6‰ placentas des 2ème et 3ème trimestres de grossesse et s'élèverait à 80‰ grossesses après un épisode de fausses couches spontanées à répétition (57).

## 3. Etiologies

A l'image de la VUE, les lésions d'intervillites chroniques peuvent être rencontrées en cas d'infections materno-fœtales. Celles-ci sont dominées par l'infection à *plasmodium falciparum* (paludisme), mais des cas d'intervillites après infection à *listeria monocytogène*, *campylobacter*, *francisella tularensis* et *coccidioïdès immitis* ont été décrits. L'infection à *plasmodium falciparum* est potentiellement reconnaissable par la présence de parasites dans les hématies maternelles et de pigments malariques (petits grains noirs réfringents) dans la fibrine, les histiocytes et la caduque. En cas d'infection, l'infiltrat se compose majoritairement de polynucléaires neutrophiles et s'accompagne le plus souvent de villite aigue, de nécrose syncytiale et de micro abcès placentaires.

Lorsque le bilan étiologique est négatif, on parle alors d'intervillite chronique d'étiologie indéterminée ou (C) IUE pour (chronic) intervillitis of unknown etiology. Ces lésions sont également nommées MCI pour massive chronic intervillositis ou CHIV pour chronic hystiocytic intervillositis.
Un diagnostic différentiel est l'infiltration de la chambre intervilleuse par des cellules maternelles myéloïdes en cas de leucémie ou par des cellules anormales notamment en cas de lymphome, mélanome ou carcinome, mais ces infiltrats sont peu fréquents et l'examen immunohistochimique permet de relever le diagnostic.

## 4. Physiopathologie

La coexistence des lésions d'intervillites chroniques à celles de villites chroniques, laisse imaginer des mécanismes physiopathologiques proches.
Labarrere et Mullen (55) mettent en évidence une diminution des fractions circulantes du complément et des cellules T suppressives maternelles associée à de forts taux de complexes immuns placentaires, à l'image de ce qui avait été décrit en cas de VUE.

Plusieurs auteurs notent l'association possible d'anomalies de type auto-immunes maternelles (57,58).
Doss (60) relève des infiltrats inflammatoires de nature cellulaire identique aux VUE, une récurrence des lésions et une possible élévation des taux d'AFP, comme cela avait été montré en cas de villites chroniques. Il montre *in vitro* sur culture cellulaire trophoblastique, la présence dans le sang maternel, de facteurs tissulaires « embryotoxiques » inhibant le développement embryonnaire, la croissance et le fonctionnement trophoblastique. Ces réactions mettent en jeu les lymphocytes T helper 1, l'interféron gamma et le facteur de nécrose tumorale, considérés comme des cytokines anti-trophoblastiques.
Traeder (61) confirme que la majorité des cellules histiocytaires présentes dans l'infiltrat des intervillites chroniques sont d'origine maternelle, comme cela avait été démontré en cas de villite chronique.

La limite entre VUE et CIUE n'est donc pas clairement définie. Pour certains auteurs, la CIUE serait une variante extrême de la VUE, du fait de complications obstétricales plus graves, et la possibilité de récidive de VUE sur le versant CIUE (18) ; pour d'autres elle serait une forme d'expression différente de la même réaction immunologique mise en place entre la mère et le fœtus. L'hypothèse d'une réponse immunitaire maternelle à un antigène fœtal d'origine paternelle, dès l'implantation, est soutenue par l'existence de lésions de CIUE sur les produits d'avortement du premier trimestre et par la précocité des RCIU qu'elle induit.

Marchaudon (62) a mis en évidence une élévation du taux de phosphatases alcalines (Palc) d'origine placentaires, dans le sang maternel parallèlement à l'apparition de dépôts de fibrine dans les espaces intervilleux. Elle émet l'hypothèse d'une production de Palc par les cellules syncytiotrophoblastiques, lésées lors de l'afflux des cellules inflammatoires dans la chambre intervilleuse. L'augmentation de ces Palc chez la mère serait à l'origine d'une réponse maternelle avec production de fibrine, secondairement déposée autour des villosités afin de combler les dommages syncytiaux. Ces mécanismes sont illustrés dans le schéma suivant.

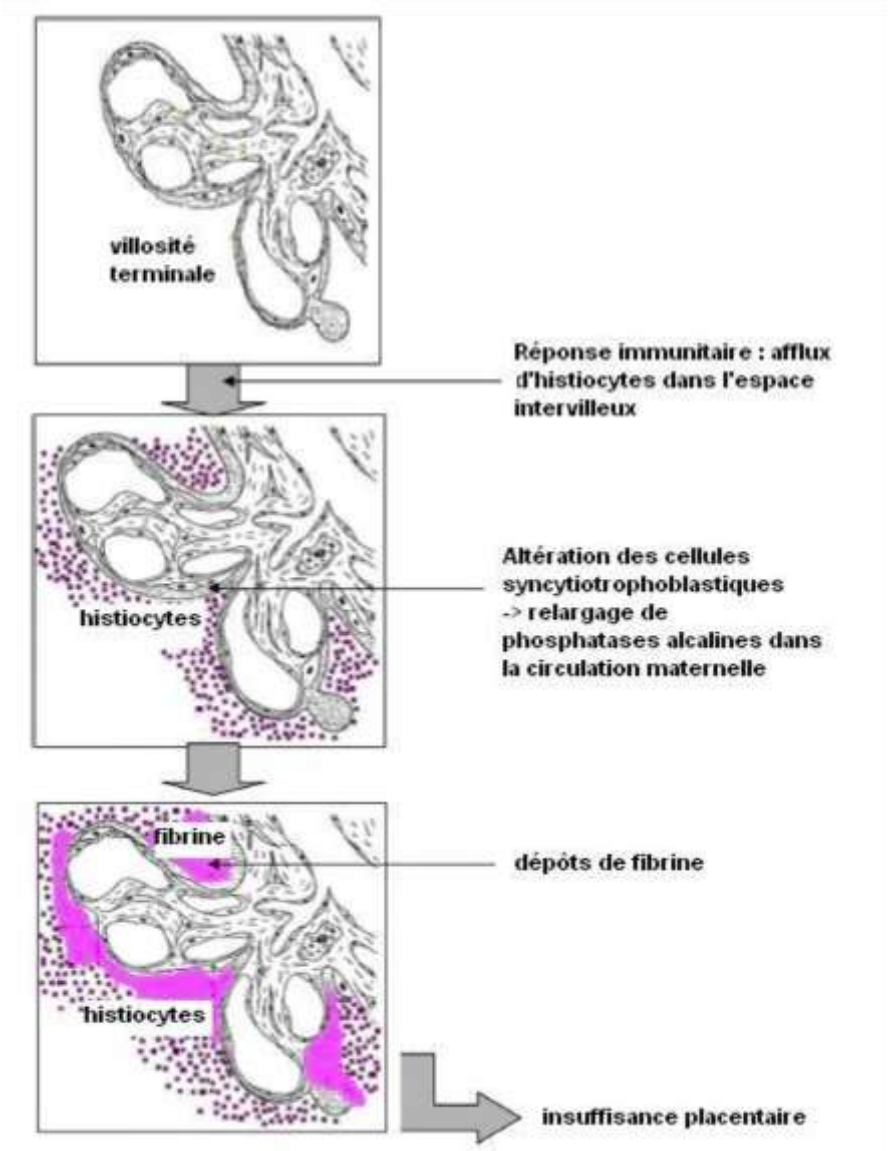



***Figure 17*** **: Schématisation des mécanismes impliqués dans la CIUE (62)**

### 5. Conséquences obstétricales

L'intervillite chronique est retrouvée en cas de FCS à répétition, de RCIU ou de décès *in utero*. Les séries sont peu nombreuses dans la littérature.

Labarrère et Mullen (55) rapportent 6 cas de CIUE dont 5 cas de RCIU et 1 cas de MIU.
Boyd et Redline (57) rapportent 31 cas d'intervillites chroniques avec un taux de 77% de décès périnataux et 57% d'avortements spontanés ; seulement 18% des grossesses étaient poursuivies au delà de 37 SA.

Rota (58), dans une série de 27 cas d'intervillites chroniques, notait 55% de pertes fœtales anténatales et 29% de décès périnataux ; seulement 32% des enfants conçus étaient vivants une semaine après leur naissance. Elle notait 77% de RCIU inférieurs au 10ème percentile, tous de type harmonieux et d'apparition précoce (60% des RCIU sévères étaient dépistés avant 24 SA). Elle montrait une corrélation entre le risque de complications fœtales et la sévérité des lésions anatomo-pathologiques : 77% des infiltrats étaient de grade 3 ; aucune perte fœtale spontanée ou RICU sévère n'était relevé en cas de grade 1 ; la moitié des dépôts fibrinoïdes de grade 3 étaient associés à un RCIU sévère. Sur l'ensemble des grossesses présentées par ses patientes, elle retrouvait un taux de 32% d'avortement spontanés.
Parant (59) a confirmé la relation entre la sévérité des lésions anatomo-pathologiques et le pronostic fœtal : sur une série de 20 grossesses (80% de RCIU, 41,2% de mortalité globale) il notait une seule naissance vivante, 4 MIU et 3 IMG pour RCIU sévère et précoce, en cas de lésions sévères (8 cas).
Marchaudon (62) notait de même, un taux significativement plus élevé de FCS précoce et de RCIU sévère (inférieurs au 3ème percentile) en cas de dépôts de fibrine modérés à élevés, en comparaison aux dépôts de faible intensité.

La faible puissance des études rapportées dans la littérature ne permet pas de conclure sur le risque d'association des intervillites chroniques aux autres pathologies obstétricales. Néanmoins, Rota (58) note 16% d'association à une HTAG / pré éclampsie et ce, sans lésion de vasculopathie maternelle associée. Marchaudon (62) relève sur sa série de 69 grossesses un taux de 7,7% de pré éclampsie. Elle note une association entre CIUE et altération des doppler utérin dans 40% des cas, soit 5 fois plus que le taux de pré éclampsie seule.

### 6. Risque de récidive

Comme pour les villites chroniques, plusieurs auteurs ont montré un risque de récidive de ces lésions anatomo-pathologiques.
Doss (60) rapporte les cas d'une patiente ayant présenté 11 FCS à répétition et seulement 2 naissances vivantes. Dans 5 cas, une analyse anatomo-pathologique avait été réalisée : 4 d'entres elles montraient des lésions de CIUE.
Rota (58) note 2 cas de récidive histologique prouvés sur une série de 27 grossesses ; Boyd et Redline (57) relèvent 67% de récurrences. En cas d'antécédent de complication obstétricale, Parant (59) décrit 100% de récidive.

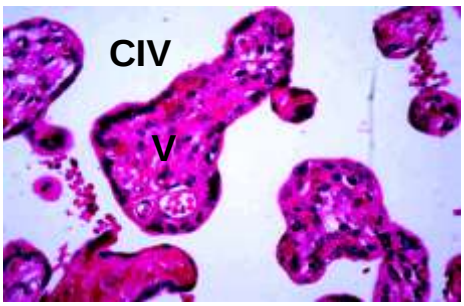
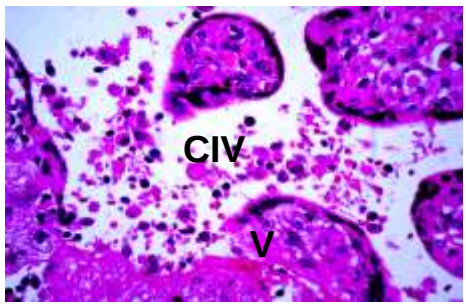
Pour Boog (18) l'intensité des lésions est majorée en cas de récidive ; cette donnée n'était pas retrouvée dans la série de Parant.
Contro (63) fait la revue de toutes les publications notifiant des cas de récidive et incluant plus de 3 cas de CIUE : il dénombre un total de 69 grossesses. Le taux de récurrence global est calculé à 80% (16 cas) ; il relève 66,7% des RCIU et 53,6% de naissances vivantes.

### 7. Comparaison villite / intervillite

Cette première partie a permis d'aborder les caractéristiques générales des villites et intervillites placentaires d'étiologie indéterminée. Le tableau II compare les principales données anatomo-pathologiques, épidémiologiques et cliniques décrites dans la littérature.

Ces villites et intervillites représentent donc deux entités histo-pathologiques associées à un pronostic obstétrical sévère et à risque élevé de récurrence. Elles sont malheureusement encore trop peu connues des obstétriciens et sages femmes qui devront savoir évoquer le diagnostic devant des histoires obstétricales compliquées. C'est pourquoi nous avons décidé de réaliser notre thèse sur ce sujet et de faire un état des lieux de la maladie au sein du centre hospitalo-universitaire de Nantes.

***Tableau II*** **: Comparaison des villites et intervillites chroniques d'étiologies indéterminée**

| | **Villites** | **Intervillite** |
|---|---|---|
| Description anatomo-pathologique | Infiltrat inflammatoire mononuclée au niveau du stroma de l'extrémité villositaire<br><br>→ lymphocytes, histiocytes, macrophages<br><br><br> | Infiltrat inflammatoire mononuclée au niveau de la chambre intervilleuse<br><br>→ histiocytes et macrophages essentiellement<br><br><br> |
| Fréquence | 5 à 15% des placentas à terme<br>10 à 33% des placentas après grossesse pathologique | 9.6‰ grossesses au 1er T<br>0.6‰ placentas des 2ème et 3ème T |
| Complications obstétricales :<br>- RCIU<br>- MIU | <br>environ 30 %<br>16,9‰ en cas de villite peu sévère<br>129‰ en cas de villite sévère | <br>environ 70%<br>environ 50 % |
| Risque de récidive | environ 15% | environ 80% |

(RCIU : retard de croissance intra-utérin ; MIU : mort *in utero* ; T : trimestre de grossesse ; V : villosité choriale ; CIV : chambre intervilleuse)

# DEUXIEME PARTIE

## Caractéristiques obstétricales des cas de villites et d'intervillites chroniques répertoriés sur 12 ans au CHU de Nantes

# I - MATERIEL ET METHODE

## 1. Description

Cette étude est une analyse descriptive rétrospective unicentrique, réalisée au CHU de Nantes, maternité de niveau III réalisant plus de 3500 accouchements par an.
Les patientes incluses ont été identifiées à partir du fichier informatisé du service d'anatomo-pathologie du CHU de Nantes. Toutes les patientes prises en charge au sein de cette maternité, entre le premier janvier 1998 et le 15 juillet 2010 et dont l'analyse du placenta ou du produit d'avortement spontané précoce relevait des lésions de villites ou d'intervillites chroniques, étaient éligibles pour l'étude.

Les critères d'inclusion concernaient tous les dossiers où le diagnostic de villite, d'intervillite chronique d'étiologie indéterminée ou de lésions mixtes était posé, après bilan étiologique complet. Les villites chroniques étaient définies par la présence d'un infiltrat inflammatoire mononuclée au niveau du stroma villositaire, sans atteinte de la chambre intervilleuse. L'intervillite chronique était définie par la présence d'un infiltrat inflammatoire mononuclée dans la chambre intervilleuse +/- accompagné de dépôts de fibrine périvillositaires, sans lésion de villite associée. Lorsque l'infiltrat inflammatoire était localisé, à la fois au niveau villositaire et au sein de la chambre intervilleuse, les lésions étaient nommées « lésions mixtes ».
L'ensemble des placentas et produits d'avortements précoces, confiés au laboratoire, étaient fixés dans le formol, inclus en paraffine puis analysés selon la technique décrite précédemment ; 3 blocs placentaires étaient étudiés au minimum. La courbe de poids placentaires de E.Philippe (64) était utilisée pour calculer le taux d'hypotrophie sévère (il s'agit de la courbe de référence utilisée au sein du service d'anatomopathologie de Nantes) et celle de Nessmann (2) était utilisée pour évaluer les biométries placentaires (figure 13).
L'infiltrat cellulaire était gradué de manière semi quantitative en « lésions de faible intensité », « lésions d'intensité modérée » ou « lésions sévères ». La distribution de type focale / multifocale ou diffuse était précisée. Les lésions placentaires associées étaient recueillies ainsi que l'insertion cordonale et le poids du placenta.

Pour pouvoir être nommées VUE / CIUE, l'élimination d'une étiologie infectieuse a été réalisée pour chacun des dossiers, par le recueil de l'anamnèse, la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique, le recueil des sérologies maternelles (sérologies CMV, parvovirus B19, rubéole, toxoplasmose, syphilis, herpès, varicelle, hépatite B, VIH et entérovirus), le

recueil de la placentoculture, l'analyse bactériologique du liquide gastrique et/ou l'analyse de réplication virale par PCR* sur le liquide amniotique (CMV, PB19) dans certains cas.

Les critères d'exclusion étaient :

- les villites ou intervillites chroniques avec présence d'arguments infectieux (cliniques et/ou biologiques)
- les interruptions médicales de grossesse pour malformations fœtales ou dyschromosomies
- les grossesses gémellaires du fait de l'absence de données fiables sur l'identification des placentas et de nombreux facteurs intriqués dans la genèse des complications fœtales
- l'absence de dossier obstétrical. En effet, le laboratoire réalise l'analyse des placentas en cas de demande d'autopsie fœtale par les maternités avoisinantes de la région et certains dossiers obstétricaux étaient manquants.

L'ensemble des données maternelles et obstétricales était recueillies à partir des dossiers obstétricaux archivés, comprenant les antécédents médicaux et obstétricaux, le déroulement de la grossesse index avec les données biologiques, échographiques et médicales y compris l'administration d'un traitement pendant la grossesse ainsi que le déroulement des grossesses ultérieures. L'efficacité globale d'un traitement était jugée sur l'absence de récidive anatomo-pathologique en cas de naissance vivante.

Un terrain thrombophilique était recherché par l'analyse d'un déficit en antithrombine III, en protéine C et protéine S, la recherche d'une mutation du facteur V de Leiden et d'une mutation 20210A du gène de la prothrombine et d'une hyperhomocystéinémie.
La présence d'arguments pour un terrain auto-immun était évalué par le dosage des anticorps anti-nucléaires, la recherche d'anticoagulant circulant, le dosage des anticorps anti phospholipides, anti cardiolipides, anti béta 2 glycoprotéine I, anti thyroglobuline, anti peroxydase et par le dosage des fraction CH50/C3/C4 du complément ainsi que le recueil précis des antécédents personnels et familiaux.

Les marqueurs sériques maternels de dépistage de la trisomie 21 étaient considérés comme anormaux en cas de taux ≥ 1/250.
Le taux de phosphatases alcalines était recherché et considéré comme anormal au dessus de 600 UI/L soit un taux supérieur à 2,5 fois le taux normal en dehors de la grossesse.

Les complications obstétricales étaient analysées avec leur terme d'apparition ainsi que leur récurrence éventuelle. L'HTAG était définie par une HTA ≥ 140/9 mm Hg et la pré éclampsie par une HTAG associée à une protéinurie ≥ 300 mg/litre.

L'hypotrophie fœtale à la naissance était admise en cas de poids de naissance inférieur au 10ème percentile selon les courbes AUDIPOG décrites par Mamelle en 1996 (65,66). En cas de décès fœtal, et dans le but d'homogénéiser nos résultats, nous nous rapportions à ces mêmes courbes de poids fœtaux, et non à celles de Guihard-Costa et Laroche (67) utilisées par les anatomo-pathologistes de Nantes et définissant le RCIU comme inférieur au 5ème percentile.

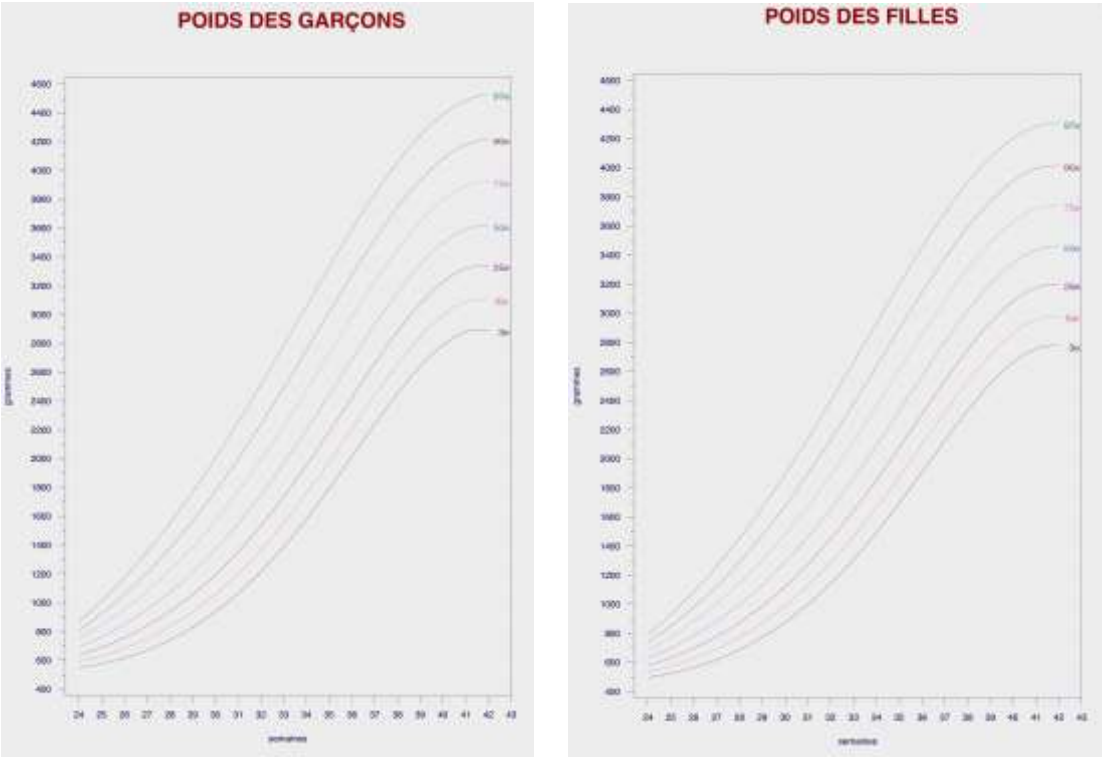



***Figure 14*** **: Courbes (AUDIPOG) du poids de naissance moyen en fonction de l'âge gestationnel et du sexe de l'enfant (65,66)**

Le diagnostic anténatal de RCIU était admis en cas de biométries inférieures au 10ème percentile, en prenant pour références les courbes du Collège Français d'Echographie Fœtale (figure 15). Le RCIU était considéré comme harmonieux si 2 des 3 biométries principales (périmètre crânien, périmètre abdominal ou longueur fémorale) étaient altérées et

disharmonieux dans le cas contraire. La sévérité du RCIU était classée en 3 catégories : inférieur au 3ème percentile, 3ème-10ème percentile, 10ème percentile.

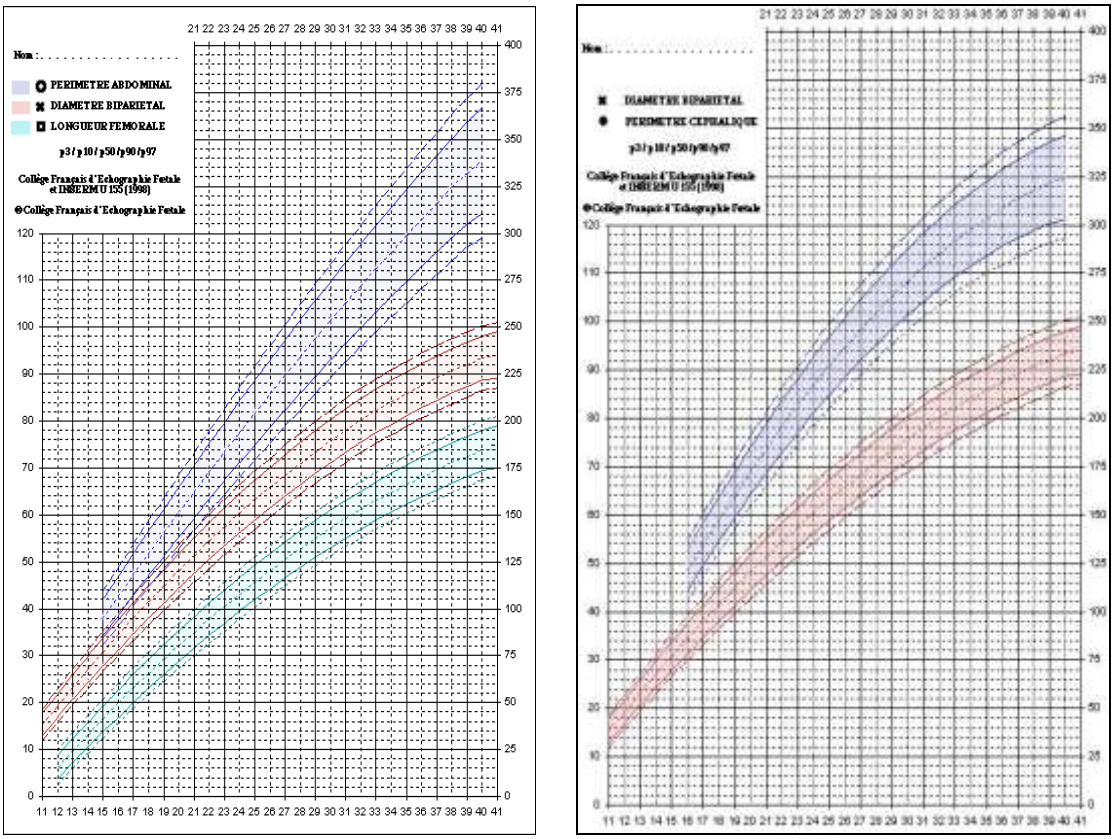



***Figure 15*** **: Courbes des biométries fœtales cumulées (BIP-PA-LF et BIP-PC) du Collège Français d'Echographie Fœtale**

Les Doppler ombilicaux étaient considérés pathologiques en cas de rapport cérébro-placentaire nul ou inversé, de diastole nulle ou de *reverse flow*.
Les doppler utérins étaient considérés comme pathologiques en cas d'index de résistance supérieur à 0,6. La présence de notch (encoche protodiastolique) était relevée.

Les données concernant la naissance étaient précisées : voie d'accouchement, motif d'une césarienne, terme, déclenchement du travail, prématurité induite, sexe et poids de naissance. Le bien-être fœtal était étudié par l'analyse du score d'Apgar* à la naissance, le pH artériel prélevé au cordon ombilical, le lieu et la durée d'hospitalisation néonatale (réanimation, soins intensifs ou néonatologie) ainsi que la mortalité périnatale.

Les données étaient recueillies par un seul et même investigateur, sur logiciel Excel. La feuille de recueil utilisée est présentée en annexe 4.
L'analyse statistique était réalisée par le logiciel Epidata Analysis 2.x. La comparaison des variables qualitatives faisait appel au test de $Chi^2$ ou au test exact de Fisher en cas de faibles effectifs. La comparaison des variables quantitatives faisait appel au test non paramétrique de Kruskal Wallis ou au test t (ANOVA). Le seuil de significativité retenu était $p<0.05$. Lorsque le $Chi^2$ n'était pas calculable, du fait d'effectifs trop faibles, les résultats étaient notés comme non valides (NV).

## 2. Hypothèses et objectifs

Les objectifs de cette étude descriptive sont :

- estimer la prévalence des villites et intervillites chroniques d'étiologie indéterminée au sein du CHU de Nantes
- étudier la morbidité associée à ces types de lésion ainsi que le risque de récurrence
- comparer cette morbidité en fonction des données histologiques
- définir un groupe de femmes à risque de récidive
- évaluer l'effet des différents traitements mis en place
- définir des stratégies de prise en charge préventive chez les femmes à risque de récidives graves

Notre hypothèse de travail est que les corticoïdes pourraient, seuls ou associés à une prise d'aspirine ou d'héparine de bas poids moléculaire pendant toute la grossesse, permettre de prévenir la récidive de ces lésions de villites et intervillites chroniques et donc prévenir l'apparition de complications obstétricales graves.
Les résultats de notre travail pourraient permettre d'évaluer l'intérêt de réaliser une étude prospective multicentrique pour étudier différentes stratégies de prise en charge préventive lors d'une grossesse ultérieure.

## II - RESULTATS

### 1. Dossiers anatomopathologiques retenus

Durant la période allant du 1er janvier 1998 au 15 juillet 2010, l'unité d'anatomo-pathologie du centre hospitalo-universitaire de Nantes a examiné environ 4100 placentas et 2800 produits d'avortement précoce : 281 placentas étaient le siège de lésions de villites ou d'intervillites chroniques ; aucune de ces lésions n'était retrouvée sur les produits d'avortements précoces analysés. Durant cette période environ 42 000 accouchements ont été estimés.

103 dossiers ont été exclus de l'étude :

- 37 dossiers évoquaient une étiologie infectieuse :

◆ l'infection était bien documentée dans 20 cas (1 infection à staphylocoque doré, 2 à streptocoque B, 1 à *streptococcus pneumoniae*, 1 toxoplasmose, 1 varicelle, 5 infections à *Escherichia Coli* et 9 à cytomégalovirus).

◆ 5 dossiers retrouvaient un contexte infectieux clinique franc sans qu'aucune analyse bactériologique n'ait été réalisée.

◆ 12 dossiers mettaient en évidence des lésions de chorioamniotite aigue sans qu'une analyse bactériologique complémentaire n'ait été réalisée. Nous avons exclu ces dossiers, ne pouvant différencier à postériori une origine inflammatoire d'une origine infectieuse réelle. Parmi ces dossiers, on notait 19 cas de VUE, 4 cas de CIUE et 14 cas de lésions mixtes. Les caractéristiques anatomo-pathologiques des villites et intervillites infectieuses prouvées, ont été comparées à celles des VUE/CIUE et sont présentées en annexe 5.

- 9 dossiers d'interruption médicale de grossesse pour syndrome malformatif (8/9) ou dyschromosomie (1/9) ont été exclus.

- 1 dossier de décès périnatal sur cardiopathie sévère (sans souhait d'IMG) et 1 dossier de môle partielle embryonnée ont également été exclus de principe du fait de leur singularité.

- 19 dossiers de mort *in utéro* n'ont pu être inclus devant l'absence de dossier obstétrical retrouvé : il s'agissait d'analyses placentaires et d'autopsies fœtales demandées par des maternités périphériques.

- 7 dossiers étaient exclus devant une erreur de cotation informatique des lésions placentaires.

- enfin, 29 dossiers de grossesses multiples étaient exclus. Il s'agissait de 9 grossesses monochoriales biamniotiques et 20 grossesses bichoriales biamniotiques. Parmi les grossesses monochoriales, un seul territoire placentaire était le siège de lésions inflammatoires dans 8 cas sur 9, avec une identification du jumeau concerné dans seulement 4 cas ; parmi les 20 grossesses gémellaires bichoriales, un seul des placentas était touché dans 18 cas, avec un repérage des placentas dans seulement 5 cas. Parmi ces dossiers de grossesses multiples, on notait 10 cas de VUE, 1 cas de CIUE et 18 cas de lésions mixtes.

Au total, 178 dossiers ont répondu aux critères d'inclusion prédéfinis.
La prévalence globale des lésions, au sein de notre CHU était ainsi estimée à 4,3% des placentas du 2ème et 3ème trimestre.

Parmi ces lésions inflammatoires, on comptait :

- 78 cas de VUE (43,8%)
- 24 cas de CIUE strictes (13,5%)
- et 76 cas de lésions mixtes (42,7%).

La prévalence des VUE pouvait ainsi être estimée à 1,9‰ grossesses ou 1,9% des placentas analysés et celles des CIUE à 0,6‰ grossesses ou 0,6% des placentas analysés. Enfin, la prévalence des lésions mixtes était estimée à 1,8‰ grossesses ou 1,8% des placentas analysés.

## 2. Analyse globale des dossiers obstétricaux et anatomo-pathologiques

Cette étude incluait 166 patientes, ayant menées au total 503 grossesses.
Des lésions de villites et d'intervillites chroniques d'étiologie indéterminée ont été retrouvées lors de l'analyse placentaire de 178 d'entres elles ; il s'agissait de 166 épisodes uniques et de 12 cas de récidive. Le taux moyen de grossesse avec lésion histologique par femme était de 1,07 ± 0,3. Chaque femme avait mené en moyenne 3,03 ± 1,8 grossesses. Une seule femme comptait 2 récidives successives.

L'analyse anatomo-pathologique placentaire a été demandée dans le cadre d'une naissance avant 22 SA dans 3 cas (1,7%) et suite à une naissance au-delà de 22 SA dans 175 cas (98,3%), que l'enfant soit vivant ou non. 52,8% des naissances vivantes ont dépassé 37 SA.

Le tableau III représente la répartition des issues de grossesse en fonction du type de lésion anatomo-pathologique retrouvée.

***Tableau III* : Issues des grossesses en fonction du type de lésion anatomo-pathologique**

| | VUE (n=78) | | CIUE (n=24) | | Lésions Mixtes (n=76) | | **Toute lésion (n=178)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Naissances avant 22 SA** | | | | | | | **3** | **(1,7%)** |
| - FCSP (<14SA) | 0 | | 0 | | 0 | | | |
| - FCST (14-22SA) | 0 | | 3 | (12,5%) | 0 | | | |
| **Naissances après 22 SA** | | | | | | | **175** | **(98,3%)** |
| - MIU | 3 | (3,8%) | 2 | (9,5%) | 5 | (6,6%) | **10** | **(5,6%)** |
| - IMG * | 2 | (2,6%) | 2 | (9,5%) | 0 | | **4** | **(2,2%)** |
| - Naissances vivantes | 73 | (93,6%) | 17 | (81%) | 71 | (93,4%) | **161** | **(90,5%)** |
| **Naissances vivantes > 37 SA** | 38 | (23,6%) | 7 | (4,3%) | 49 | (30,4%) | **94** | **(52,8%)** |

(VUE : villite chronique d'étiologie indéterminée ; CIUE : intervillite chronique d'étiologie indéterminée ; FCSP : fausse couche spontanée précoce ; FCST : fausse couche spontanée tardive ; MIU : mort *in utero* ; IMG : interruption médicale de grossesse)

* Interruption médicale de grossesse pour retard de croissance intra-utérin sévère et précoce.

### 3. Caractéristiques maternelles

La moyenne d'âge des femmes incluses dans l'étude était de 29,5 ans : 19,7% des femmes avaient moins de 20 ans ou plus de 35 ans. Elles étaient multipares dans 2/3 des cas et en surpoids ou obèses dans 27% des cas ; 46,8% des femmes étaient fumeuses.

Une seule femme a eu recours à un don d'ovocyte ; 5 autres femmes ont bénéficié d'une insémination artificielle ou d'une fécondation *in vitro*.

13 femmes avaient un antécédent de maladie auto-immune (une maladie de Basedow, 2 thyroïdites non étiquetées, un syndrome des antiphospholipides, un diabète insulinodépendant, 2 maladies de Raynaud, une polyarthrite rhumatoïde, 2 maladies de Crohn, 2 rectocolites hémorragiques et une femme chez qui il a été mis en évidence des auto-anticorps anti-HLA).

L'ensemble des données maternelles est regroupé dans le tableau IV. L'analyse de ces critères ne relevait pas de différence en fonction du type de lésion anatomo-pathologique retrouvée.

***<u>Tableau IV</u> : Caractéristiques maternelles (n=178)***

| Caractéristiques des patientes | n ou moyenne ± écart-type | (%) |
|---|---|---|
| Age moyen (années) | 29,5 ± 5,7 | |
| Age <20 ans ou >35 ans | 35 | (19,7%) |
| Nombre de primigestes | 61 | (34%) |
| Nombre de multipares | 117 | (66%) |
| Nombre moyen de grossesse * | 2,6 ± 1,8 | |
| Nombre total de grossesses | 3,0 ± 1,8 | |
| Ethnie : - caucasienne | 153 | (88,4%) |
| - autre | 20 | (11,5%) |
| IMC moyen ($P/T^2$) | 23,3 ± 5,4 | |
| Surpoids ou obésité † | 41 | (27%) |
| Bas niveau social ‡ | 15 | (9%) |
| Tabac | 80 | (46,8%) |
| Antécédents réno-cardio-vasculaires | 14 | (8%) |
| Antécédents d'asthme ou d'allergies | 52 | (29,5%) |
| Antécédents immunologiques | 13 | (29,5%) |
| Antécédents familiaux immunologiques | 48 | (27,3%) |
| Procréation médicale assistée | 6 | (3,5%) |

(IMC : indice de masse corporelle)

* Nombre moyen de grossesse par femme au moment du cas index
† IMC supérieur ou égal à 25
‡ Niveau social évalué sur la présence d'une allocation de solidarité ou le relevé d'arguments de précarité dans le dossier médical

41,6% des femmes avaient présenté une grossesse antérieure pathologique (1,6 cas par femme ± 0,5) : 28,3% des femmes avaient un antécédent d'avortement (FCSP, FCST, MIU ou IMG) et 19,9% avaient présenté une grossesse compliquée d'un trouble de la croissance

fœtale. Quatre femmes (2,2%) avaient une histoire de FCS à répétitions (au moins 3 FCS consécutives).

Sur les 166 femmes ayant développé des lésions de villites ou d'intervillites chroniques, 96 femmes (58,1%) ont pu bénéficier d'un bilan immunologique au cours de leur grossesse ou lors de leur examen post-natal ; il était pathologique dans 24 cas (25%) (12 cas de VUE, 6 cas de CIUE et 6 cas de lésions mixtes) :

- ACAN (9 cas)
- Anticoagulant circulant (2)
- Antiphospholipides (2)
- Anticardiolipides (7)
- Anti béta 2 glycoprotéine (4)
- Complément (3)
- Antiperoxydase (1)
- Anti-HLA (7)
- Electrophorèse des protéines perturbée (2)

Au total 32 femmes (19,3%) se sont révélées avoir des critères pour une maladie auto-immune. Ce taux s 'élevait à 58,3% en cas de récidive.

Un bilan thrombophilique a été réalisé chez 68 femmes (41,5%) ; il était pathologique dans 10 cas (14,7%) : un cas de déficit en protéine S associé à une résistance à la protéine C activée, un cas de déficit en protéine C isolé, un cas de déficit en protéine S isolé, un cas de déficit en antithrombine III, 2 cas d'hyperhomocystéinémie, 2 cas de mutation hétérozygote du gène G20210A de la prothrombine, une mutation hétérozygote du facteur V et une mutation hétérozygote du facteur V associée à une résistance à la protéine C activée.

### 4. Caractéristiques obstétricales

120 femmes ont bénéficié du dosage des marqueurs sériques du dépistage de la trisomie 21 du 1er (2 cas) ou du 2ème trimestre : dans 80% des cas ils étaient normaux. L'HCG était supérieure à 2 MoM (multiple de la médiane) dans 22,4% des cas et l'AFP était supérieure à 2,5 MoM dans 11,4% des cas.

Lors du suivi échographique, une ou plusieurs anomalies placentaires ont été dépistées dans 36,1% des cas. Le tableau V résume les principaux signes échographiques rencontrés. Ces anomalies échographiques placentaires étaient dépistées en moyenne à 30 SA ± 5.
Dans 10% des cas, une anomalie de configuration placentaire était notée : il s'agissait d'un placenta étalé/mince dans 5,6% des cas et d'un placenta épais/trapu dans 61,1% des cas.
En cas de récidive, un ou plusieurs signes échographiques étaient retrouvés dans 63,9% des cas.

***Tableau V : Caractéristiques échographiques des annexes fœtales***

| Image échographique | n | % total | % des anomalies échographiques n=60 |
|---|---|---|---|
| Anomalie de configuration | 18 | 10,1% | 30% |
| Lacunes | 14 | 7,9% | 23,3% |
| Placenta hétérogène | 12 | 6,7% | 20% |
| Infarctus | 11 | 6,2% | 18,3% |
| Trouble de la maturité | 7 | 3,9% | 11,7% |
| Calcifications | 5 | 2,8% | 8,3% |

Un dosage de Palc a été réalisé pour 61 grossesses (35%) ; un taux supérieur ou égal à 2,5 fois la normale était relevé dans 16,4% des cas. Le taux moyen était de 2,4 fois la normale ± 3,6. Une élévation du taux de Palc était observée dans 33,3% des cas de RCIU sévères.

## 5. Complications obstétricales des grossesses de plus de 22 SA

Nous avons analysé les complications obstétricales des grossesses dont l'issue était supérieure à 22 SA. Les résultats sont comparés en fonction du type de lésion anatomo-pathologique.

Cette étude a relevé 10 cas (5,7%) de fœtus MIU et 4 grossesses (2,3%) ayant fait l'objet d'une IMG du fait d'un retard de croissance sévère et précoce, après validation auprès du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal de Loire-Atlantique. Le terme moyen des MIU était de 33 SA et celui des IMG était de 27 SA. Si le taux paraissait plus élevé dans le groupe des intervillites, les faibles effectifs ne nous ont pas permis de pouvoir calculer des résultats statistiques.

Un trouble de la croissance fœtale était noté pour 72,9% des fœtus (59,8% de RCIU et 13,1% d'hypotrophie post-natale). Le taux de RCIU et de Doppler ombilical pathologique apparaissait significativement supérieur dans le groupe des intervillites strictes.

Les taux de complications à type de rupture prématurée des membranes (RPM) / prématurité spontanée, pré éclampsie / HTAG et métrorragies inexpliquées / hématome rétroplacentaire (HRP) sont rapportés dans le tableau VI : 26,3% des villites et intervillites chroniques étaient associées à une HTAG ± pré éclampsie surajoutée, 6,3% à une prématurité spontanée et 7,4% à des métrorragies ou HRP.

Seulement 8 femmes (4,6%) ont présenté des complications urologiques à type d'infection urinaire basse ou de pyélonéphrite.

***<u>Tableau VI</u> : Analyse des complications obstétricales***

| Type de complications | VUE | | CIUE | | Lésions Mixtes | | p | **Toute lésion (n=175)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - MIU | 3 | (3,8%) | 2 | (9,5%) | 5 | (6,6%) | NV | **10** | **(5,7%)** |
| - IMG | 2 | (2,6%) | 2 | (9,5%) | 0 | | NV | **4** | **(2,3%)** |
| - RCIU | 51 | (66,2%) | 17 | (81%) | 36 | (47,4%) | 0,006 | **104** | **(59,8%)** |
| - Doppler ombilical pathologique | 28 | (37,8%) | 12 | (60%) | 20 | (27,4%) | 0,02 | **60** | **(35,9%)** |
| - Doppler utérin pathologique * | 34 | (47,2%) | 9 | (42,9%) | 29 | (40,3%) | NV | **72** | **(43,7%)** |
| - Hypotrophie fœtale † | 8 | (10,3%) | 0 | | 15 | (19,7%) | NV | **23** | **(13,1%)** |
| - RPM / prématurité | 7 | (9%) | 0 | | 4 | (5,3%) | NV | **11** | **(6,3%)** |
| - Pré éclampsie / HTAG | 21 | (26,9%) | 7 | (33,3%) | 18 | (23,7%) | NS | **46** | **(26,3%)** |
| - Métrorragies inexpliquées / HRP | 7 | (9%) | 3 | (14,3%) | 3 | (3,9%) | NV | **13** | **(7,4%)** |

(VUE : villite chronique d'étiologie indéterminée ; CIUE : intervillite chronique d'étiologie indéterminée ; MIU : mort *in utero* ; IMG : interruption médicale de grossesse pour RCIU précoce et sévère ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; RPM : rupture prématurée des membranes ; HTAG : hypertension artérielle gravidique ; HRP : hématome rétroplacentaire)

* Index de résistance supérieur à 0,6
† Découverte à la naissance

L'analyse globale des RCIU notifiés dans les dossiers obstétricaux, montre qu'il s'agissait dans la moitié des cas de RCIU sévères avec des biométries inférieures au 3$^{ème}$ percentile mais qu'ils touchaient indifféremment une ou plusieurs des biométries fœtales. Le terme moyen d'apparition du RCIU était de 30 SA ± 6.

Des altérations du Doppler ombilical étaient associées dans 35,9% des cas ; elles étaient légères dans 60% des cas. Les anomalies Doppler des artères utérines, présentes dans 43,7% des cas, s'accompagnaient d'un notch uni ou bilatéral dans 79,2% des cas.

Les RCIU apparaissaient plus sévère et d'apparition plus précoce dans le groupe intervillite chronique. Les anomalies Doppler associées étaient également plus sévères et d'apparition plus précoce pendant la grossesse ; dans 58,3% des cas on notait une diastole nulle ou un *reverse flow*. Ces données sont représentées dans le tableau VII.

***<u>Tableau VII</u> : Caractéristiques des RCIU et anomalies Doppler constatés***

| Type de complications | VUE | | CIUE | | Lésions Mixtes | | p | **Toute lésion (n=175)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RCIU | 51 | (66,2%) | 17 | (81%) | 36 | (47,4%) | <0,01 | **104** | **(59,8%)** |
| Intensité du RCIU : | | | | | | | NV | | |
| - <3ème p | 21 | (42%) | 13 | (76,5%) | 14 | (40%) | | **48** | **(47,1%)** |
| - 3-10ème p | 15 | (30%) | 3 | (17,6%) | 10 | (28,6%) | | **28** | **(27,5%)** |
| - >10ème p | 14 | (28%) | 1 | (5,9%) | 11 | (31,4%) | | **26** | **(25,5%)** |
| Type de RCIU : | | | | | | | NV | | |
| - harmonieux* | 24 | (51,1%) | 9 | (56,3%) | 11 | (32,4%) | | **44** | **(45,4%)** |
| - dysharmonieux | 23 | (48,9%) | 7 | (43,8%) | 23 | (67,6%) | | **53** | **(54,6%)** |
| Terme moyen d'apparition du RCIU (SA) | 30 | (21-41) | 25 | (17-33) | 31 | (22-38) | 0,003 | **30** | **(17-41)** |
| Altération Doppler ombilical : | 28 | (37,8%) | 12 | (60%) | 20 | (27,4%) | 0,02 | **60** | **(35,9%)** |
| - légère † | 20 | (71,4%) | 5 | (41,7%) | 11 | (55%) | | **36** | **(60%)** |
| - sévère ‡ | 8 | (28,6%) | 7 | (58,3%) | 9 | (45%) | | **24** | **(40%)** |
| Terme moyen d'apparition des anomalies doppler (SA) | 32 | (22-38) | 27 | (21-37) | 32 | (22-41) | 0,01 | **31** | **(21-41)** |
| Doppler utérin pathologique § : | 34 | (47,9%) | 9 | (42,9%) | 29 | (39,7%) | NV | **72** | **(43,6%)** |
| - avec notch unilatéral | 8 | (23,5%) | 2 | (22,2%) | 2 | (6,9%) | | **12** | **(16,7%)** |
| - avec notch bilatéral | 21 | (61,8%) | 6 | (66,7%) | 18 | (62,1%) | | **45** | **(62,5%)** |
| - sans notch | 5 | (14,7%) | 1 | (11,1%) | 9 | (20,8%) | | **15** | **(20,8%)** |

(VUE : villite chronique d'étiologie indéterminée ; CIUE : intervillite chronique d'étiologie indéterminée ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; SA : semaines d'aménorrhée)

* Au moins 2 mesures touchées (PC, PA ou LF)
† Index cérébro-placentaire nul ou inversé
‡ Doppler ombilical nul ou reverse flow
§ Index de résistance supérieur à 0,6

Globalement, en cas de RCIU diagnostiqué pendant la grossesse, on notait :

- 1,9% de fausse couche spontanée tardive
- 4,7% de MIU
- 3,8% d'IMG pour RCIU précoce et sévère
- et 89,6% de naissances vivantes.

### 6. Issues des grossesses de plus de 22 SA

Cette étude a relevé 14 enfants mort-nés et 161 naissances vivantes. Les différents critères évaluant les données sur la naissance des enfants nés vivants, en fonction du type de lésion anatomo-pathologique, sont résumées dans le tableau VIII.

Le terme moyen global était de 37 SA : 45,3% des fœtus sont nés par voie basse (1,7% par extraction instrumentale) et 54,7% par césarienne ; 44,3% des césariennes ont été réalisées pour une indication fœtale (anomalie du rythme cardiaque fœtal, arrêt de la croissance, présentation dystocique). Le travail était déclenché dans 44,8% des cas. Le poids de naissance moyen était de 2113g ± 686.

Le terme moyen et le poids de naissance de l'enfant apparaissaient significativement plus faibles dans le groupe des intervillites chroniques strictes ; de même le taux de césarienne était plus élevé.

Le taux de garçon était supérieur dans le groupe des intervillites chroniques mais sans que la différence ne soit statistiquement significative.

Enfin, concernant les données de bien-être fœtal à la naissance, il n'était pas noté de différence significative entre les différents groupes : 55,2% des nouveaux-nés étaient hospitalisés en service de pédiatrie ; la durée moyenne d'hospitalisation était de 21 ± 16 jours.
Trois décès périnatals étaient relevés :

- 1 nouveau-né de 28 SA est décédé à 4 mois de vie (1mois ½ d'âge corrigé) des suites d'une bronchodysplasie sévère associée à des lésions neurologiques ischémiques
- un nouveau-né de 31 SA est décédé à 20 minutes de vie des suites d'une hypoxie aigue
- un nouveau-né de 39 SA est décédé à 19 jours de vie suite à une souffrance neurologique majeure.

***<u>Tableau VIII</u> : Données concernant la naissance des enfants vivants***

| | VUE | CIUE | Lésions mixtes | p | **Toute lésion (n=161)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Terme moyen (SA) | 36,7 ± 2,9 | 34,3 ± 3,7 | 37,1 ± 3,1 | <0,005 | **36,6 ± 3,1** |
| Taux de césarienne : | 40 (54,8%) | 14 (82,4%) | 34 (47,9%) | 0,03 † | **88 (54,7%)** |
| Indications : | | | | | |
| - itérative | | | | | **2 (2,3%)** |
| - maternelle | | | | | **11 (12,5%)** |
| - obstétricale | | | | | **10 (11,4%)** |
| - fœtale | | | | | **39 (44,3%)** |
| - mixte | | | | | **26 (29,5%)** |
| Déclenchement | 31 (46,3%) | 6 (35,3%) | 32 (45,7%) | NS | **69 (44,8%)** |
| Prématurité induite (< 37 SA) | 30 (43,5%) | 11 (64,7%) | 20 (28,2%) | 0,01 | **61 (38,9%)** |
| Sexe ratio (M/F) | 0,62 | 1,43 | 0,77 | | **0,75** |
| - proportion de garçons | 28 (38,4%) | 10 (58,8%) | 31 (43,7%) | NS | **69 (42,9%)** |
| - proportion de filles | 45 (61,6%) | 7 (41,2%) | 40 (56,3%) | | **92 (57,1%)** |
| Poids de naissance moyen (g) | 2086 (720-3840) | 1634 (610-2875) | 2256 (740-4190) | 0,003 | **2113 (610-4190)** |
| Apgar 1 minute | 8,9 ± 2,1 | 9,6 ± 0,8 | 9,0 ± 2,2 | NS | **9,0 ± 2,0** |
| Apgar 5 minutes | 9,8 ± 0,7 | 9,9 ± 0,2 | 9,8 ± 0,9 | NS | **9,8 ± 0,7** |
| pH artériel | 7,22 ± 0,09 | 7,27 ± 0,06 | 7,24 ± 0,09 | NS | **7,23 ± 0,09** |
| Hospitalisation du nouveau-né : | 43 (61,4%) | 12 (70,6%) | 30 (44,8%) | NS | **85 (55,2%)** |
| - néonatologie | 31 (44,3%) | 4 (23,5%) | 17 (25,4%) | NV | **52 (33,8%)** |
| - soins intensifs | 4 (5,7%) | 2 (11,8%) | 6 (9%) | | **12 (7,8%)** |
| - réanimation | 8 (11,4%) | 6 (35,3%) | 7 (10,4%) | | **21 (13,6%)** |
| Durée d'hospitalisation (jours) | 19 (1-57) | 30 (4-68) | 19 (1-60) | NS | **21 (1-68)** |
| Décès néonatal | 1 (1,4%) | 0 | 2 (3%) | NV | **3 (2%)** |

(VUE : villite chronique d'étiologie indéterminée ; CIUE : intervillite chronique d'étiologie indéterminée ; SA : semaines d'aménorrhée ; M/F : garçon/fille ; g : grammes)

## 7. Caractéristiques anatomopathologiques

L'analyse anatomopathologique des placentas inclus a été réalisée majoritairement par deux opérateurs : le premier a réalisé 72,5% des analyses et le deuxième 25,3% de celles-ci. Ces données sont strictement comparables en fonction du type de lésion retrouvée.

L'analyse placentaire était réalisée devant un aspect macroscopique anormal dans 11 cas (6,2%).

Pour mémoire, 43,8% des lésions placentaires correspondaient à des lésions de VUE, 13,5% à des lésions de CUE et 42,7% à des lésions mixtes.

Le tableau IX rapporte les caractéristiques de l'infiltrat inflammatoire en fonction du type de lésion anatomo-pathologique retrouvée.
Dans chacun des groupes, et de façon homogène, nous retrouvions une majorité d'infiltrats d'intensité peu sévère. L'infiltrat était majoritairement diffus dans le groupe des intervillites alors qu'il était essentiellement focal ou multifocal dans les deux autres groupes. Cette différence apparaissait statistiquement significative.

37,6% des placentas avaient une hypotrophie sévère. Il n'était pas noté de différence en terme de biométrie placentaire ou du taux d'hypotrophie placentaire sévère en fonction du groupe histologique, par contre le ratio poids placentaire / poids fœtal apparaissait significativement supérieur dans le groupe intervillite.

Les anomalies de configuration (anomalie de forme, placenta multipartita), comparables dans les différents groupes, étaient présentes dans 23% des cas et 44% des placentas étaient associés à une anomalie du cordon (artère ombilicale unique, nœuds, anomalie d'insertion). L'insertion du cordon ombilical apparaissait normale dans 71,2% des cas, marginale dans 24,7% des cas et vélamenteuse dans 4,1% des cas.

Le type d'infiltrat était précisé dans 53 comptes rendus anatomo-pathologiques ; il était à prédominance lymphocytaire dans 21 cas (11,8%) et à prédominance histiocytaire ou polymorphe dans 32 cas (18%). Nous observions 36,4% d'hypotrophie ou de décès fœtaux en cas de forme lymphocytaire contre 63,6% en cas de forme à prédominance histiocytaire ; cette différence n'était cependant pas significative.

Les lésions élémentaires associées à ces villites et intervillites chroniques ont été relevées. Celles-ci sont résumées dans le tableau X.
Si les lésions vasculaires étaient fréquemment associées, on ne notait cependant pas de différence en fonction du type de lésion anatomo-pathologique ; 5,6% des placentas étaient le siège de chorioamniotite chronique. Dans 34 cas (19,1%) les villosités apparaissaient altérées avec des plages avasculaires ; on ne notait pas de différence entre les différents groupes.

## ***Tableau IX : Caractéristiques de l'infiltrat inflammatoire***

| | VUE | | CIUE | | Lésions Mixtes | | p | **Toute lésion (n=178)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Biométrie placentaire * | 24 (3-80) | | 27 (3-70) | | 29 (3-70) | | NS | **26 (3-80)** | |
| Taux d'hypotrophie sévère | 32 | (41%) | 10 | (41,7%) | 25 | (32,9%) | NV | **67** | **(37,6%)** |
| Poids placenta / poids fœtal | 0,13 ± 0,01 | | 0,22 ± 0,01 | | 0,12 ± 0,01 | | 0,0001 | **0,14 ± 0,001** | |
| Sévérité de l'infiltrat : | | | | | | | 0,02 | | |
| - 1 croix | 50 | (64,1%) | 12 | (50%) | 32 | (42,1%) | | **94** | **(52,8%)** |
| - 2 croix | 19 | (24,4%) | 4 | (16,7%) | 21 | (27,6%) | | **44** | **(24,7%)** |
| - 3 croix | 9 | (11,5%) | 8 | (33,3%) | 23 | (30,3%) | | **40** | **(22,5%)** |
| Distribution : | | | | | | | 0,0001 | | |
| - focale / multifocale | 64 | (83,1%) | 9 | (37,5%) | 53 | (69,7%) | | **126** | **(71,2%)** |
| - diffuse | 13 | (16,9%) | 15 | (62,5%) | 23 | (30,3%) | | **51** | **(28,8%)** |
| Anomalie de configuration † | 20 | (25,6%) | 4 | (16,7%) | 17 | (22,4%) | NS | **41** | **(23%)** |
| Anomalie du cordon ‡ | 47 | (54%) | 12 | (41,4%) | 20 | (32,3%) | 0,02 | **79** | **(44,4%)** |
| Infiltrat : | | | | | | | | | |
| - à prédominance lymphocytaire | 12 | (13,8%) | 0 | | 9 | (14,5%) | NS | **21** | **(11,8%)** |
| - à prédominance histiocytaire ou polymorphe | 9 | (11,5%) | 5 | (20,8%) | 18 | (23,7%) | NS | **32** | **(18%)** |

(VUE : villite chronique d'étiologie indéterminée ; CIUE : intervillite chronique d'étiologie indéterminée)

* Moyenne exprimée en percentiles
† Placenta étalé/mince, épais/trapu, multipartita ou autre
‡ Artère ombilicale unique, nœuds, anomalie d'insertion ou autre

## ***Tableau X : Lésions anatomo-pathologiques associées aux VUE et CIUE***

| Lésions anatomopathologiques (n=178) | VUE | | CIUE | | Lésions mixtes | | p | **Toute lésion** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Infarctus | 37 | (47,4%) | 10 | (41,7%) | 31 | (40,8%) | NS | **78** | **(43,8%)** |
| Thrombose | 25 | (32,1%) | 10 | (41,7%) | 27 | (35,5%) | NS | **62** | **(34,8%)** |
| NIDF | 25 | (32,1%) | 9 | (37,5%) | 30 | (39,5%) | NS | **64** | **(36%)** |
| Signes d'hypoxie chronique | 28 | (36,8%) | 13 | (54,2%) | 24 | (31,6%) | NS | **65** | **(36,9%)** |
| Chorioamniotite chronique | 3 | (3,8%) | 0 | | 7 | (9,2%) | NV | **10** | **(5,6%)** |
| Taux de villosités avasculaires | 17 | (21,8%) | 4 | (16,7%) | 13 | (17,1%) | NV | **34** | **(19,1%)** |
| Taux d'amputation (%) | 17 ± 13 | | 28 ± 26 | | 20 ± 20 | | NS | **20 ± 19** | |

(VUE : villite chronique d'étiologie indéterminée ; CIUE : intervillite chronique d'étiologie indéterminée ; NIDF : nécrose ischémique avec dépôts fibrinoïdes)

Les issues fœtales ont été comparées en fonction de l'intensité de l'infiltrat inflammatoire et du type de distribution retrouvé. Ces données sont représentées dans le tableau XI. Les faibles effectifs ne permettaient pas d'appliquer le test de $Chi^2$, mais ces résultats suggèrent toutefois quelques tendances : le taux de FCST, de MIU ou d'IMG pour RCIU sévère et précoce semblait être plus élevé dans le groupe des intervillites. Les décès fœtaux semblaient être le plus souvent associés à des infiltrats sévères et diffus. Un infiltrat sévère ou diffus s'accompagnait d'un décès fœtal dans un cas sur 4.

***<u>Tableau XI</u> : Issues fœtales en fonction de données anatomo-pathologiques***

| n=178 | FCST | | MIU / IMG * | | Naissances vivantes | | RCIU sévères | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Type de lésion : | | | | | | | | |
| - VUE | 0 | | 5 | (6,4%) | 73 | (93,6%) | 21 | (43,8%) |
| - CIUE | 3 | (12,5%) | 4 | (16,7%) | 17 | (70,8%) | 13 | (27,1%) |
| - Lésion mixte | 0 | | 5 | (6,6%) | 71 | (93,4%) | 14 | (29,2%) |
| Sévérité de l'infiltrat inflammatoire : | | | | | | | | |
| - faible | 1 | (1,1%) | 5 | (5,3%) | 88 | (93,6%) | 30 | (62,5%) |
| - modéré | 0 | | 2 | (4,5%) | 42 | (95,5%) | 11 | (22,9%) |
| - sévère | 2 | (5,1%) | 7 | (17,5%) | 31 | (77,5%) | 7 | (14,6%) |
| Distribution des lésions : | | | | | | | | |
| - focales / multifocales | 0 | | 3 | (2,4%) | 123 | (97,6%) | 34 | (72,3%) |
| - diffuse | 3 | (5,9%) | 10 | (19,6%) | 38 | (74,5%) | 13 | (27,7%) |

(VUE : villite chronique d'étiologie indéterminée ; CIUE : intervillite chronique d'étiologie indéterminée ; FCST : fausse couche spontanée tardive ; MIU : mort *in utero* ; IMG : interruption médicale de grossesse ; RCIU : retard de croissance intra-utérin)

* Interruption médicale de grossesse pour retard de croissance intra-utérin sévère et précoce

## 8. Caractéristiques des récidives

Dans cette étude 166 femmes ont mené 178 grossesses avec des lésions de villites ou d'intervillites chroniques au niveau placentaire, soit 12 cas de récidive histologique : 9 femmes ayant des lésions de VUE ont récidivé sur le versant VUE dans 5 cas, sur le versant CIUE dans 1 cas et sur le versant mixte dans 3 cas. Une femme ayant des lésions de CIUE et 3 femmes ayant des lésions mixtes ont récidivé de façon identique.

Les données obstétricales ont été comparées en cas de récidive vis à vis d'un premier épisode, afin d'évaluer la possibilité d'une aggravation au fil des grossesses. Les données sont retranscrites dans le tableau XII.
Les taux de MIU et d'IMG pour RCIU sévère et précoce apparaissaient significativement plus élevés en cas de récidive, de même que le ratio poids placentaire / poids fœtal. Il n'était pas noté de différence concernant le terme d'accouchement, le poids de naissance, le taux de RCIU, de césarienne, d'anomalies Doppler et le nombre de grossesses ayant dépassé 37SA.

***Tableau XII* : Caractéristiques obstétricales en cas de récidive**

| | **Episode unique** | **Récidive** | p |
|---|---|---|---|
| Nombre de grossesses concernées | n=166 | n=12 | |
| Nombre de femmes | 155 | 11 | |
| Nombre de cas par femme | 1 | 1,07 ± 0,282 | |
| Avortement spontané (< 22 SA) | 2 | 1 | NS |
| Grossesses > 22SA : | **(n=164)** | **(n=11)** | |
| - terme moyen | 36,3 ± 3,8 | 35 ± 3,8 | NS |
| - poids de naissance moyen | 2051 ± 737 | 2158 ± 957 | NS |
| - MIU / IMG * | 11 (6,7%) | 3 (27,3%) | 0,004 |
| - RCIU <3ème percentile | 44 (45,8%) | 4 (66,7%) | NS |
| - Terme d'apparition du RCIU | 29,5 ± 5,8 | 27,4 ± 7,1 | |
| - Anomalies Doppler † | 58 (36,7%) | 2 (22,2%) | NS |
| - Taux de césarienne | 85 (51,8%) | 3 (27,3%) | NS |
| Naissance > 37 SA | 94 (56,6%) | 5 (41,7%) | NS |
| Poids placenta / poids fœtal | 0,17 ± 0,07 | 0,24 ± 0,3 | 0,03 |

(MIU : mort *in utero* ; IMG : interruption médicale de grossesse ; RCIU : retard de croissance intra-utérin)

* Interruption médicale de grossesse pour retard de croissance intra-utérin sévère et précoce
† Altération de l'index de résistance ombilical ± cérébral

Nous avons également comparé les caractéristiques de l'infiltrat inflammatoire en cas de récidive (vis à vis d'un épisode unique). Ces données sont illustrées dans le tableau XIII. On notait une tendance à une majoration de l'infiltrat et à une distribution plus diffuse de celui-ci en cas de récidive.

***<u>Tableau XIII</u> : Caractéristiques anatomo-pathologiques en cas de récidive***

| | Episode unique (n=166) | | Récidive (n=12) | |
|---|---|---|---|---|
| Biométrie placentaire * | 26,74 ± 20,49 | | 22 ± 21,2 | |
| Hypotrophie placentaire sévère | 62 | (37,3%) | 5 | (41,7%) |
| Infiltrat majeur (3 croix) | 36 | (21,7%) | 4 | (33,3%) |
| Distribution diffuse | 45 | (27,1%) | 6 | (54,5%) |
| Villosités avasculaires | 32 | (19,3%) | 2 | (16,7%) |
| Anomalies vasculaires † | 126 | (75,9%) | 6 | (50%) |

* Moyenne exprimée en percentiles
† Anomalies de type infarctus, thrombose ou NIDF

## 9. Caractéristiques des grossesses ultérieures

77 grossesses ont été menées, suite à un premier épisode de villite ou d'intervillite chronique d'étiologie indéterminée (58 femmes). Le taux moyen de grossesse ultérieure par femme était de 1,35 ± 0,7.

Sur ces 77 grossesses, une analyse histologique placentaire a été réalisée dans 25 cas, soit 1 fois sur 3. Lorsqu'elle était réalisée, une récidive histologique était retrouvée dans 50% des cas.
32 grossesses (42%) se sont compliquées de troubles de la croissance fœtale (27%) ou se sont soldées par un avortement (14%), soit un taux de grossesse ultérieure pathologique de 1,4 ± 0,7 par femme.
40% des grossesses faisant suites à un épisode de villite ou d'intervillite chronique ont été traitées. Le type de traitement instauré et l'efficacité de celui-ci ont été évalués dans le chapitre suivant.

Le tableau XIV synthétise les complications concernant la totalité des grossesses menées par ces 166 patientes.

***Tableau XIV*** **: Analyse des complications obstétricales de l'ensemble des grossesses**

| | Complication * | | RCIU † | | Décès fœtal ‡ | | Absence de complication | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Grossesses antérieures (n=252) | 113 | (45%) | 45 | (18%) | 74 | (29%) | 139 | (55%) |
| Grossesses index (n=166) | 126 | (76%) | 121 | (73%) | 13 | (8%) | 40 | (24%) |
| Grossesses ultérieures (n=77) | 32 | (42%) | 21 | (27%) | 11 | (1%) | 45 | (58%) |

(RCIU : retard de croissance intra-utérin, FCSP : fausse couche spontanée précoce ; FCST : fausse couche spontanée tardive ; MIU : mort *in utero* ; IMG : interruption médicale de grossesse)

* RCIU ou avortement
† RCIU diagnostiqué in utéro ou hypotrophie découverte à la naissance
‡ FCSP, FCST, MIU ou IMG pour RCIU précoce et sévère

## 10. Efficacité des traitements

51 grossesses ont fait l'objet d'un traitement, que se soit lors du premier épisode de villite ou lors d'une grossesse ultérieure. Les effectifs, en fonction des différents traitements mis en jeu sont trop faibles pour pouvoir établir des statistiques. Néanmoins, le tableau suivant représente un état des lieux des grossesses traitées ou non. Nous avons pris en compte les complications en terme de trouble de la croissance fœtale (RCIU ou hypotrophie fœtale découverte à la naissance) ainsi que les grossesses se soldant par un décès fœtal (FCSP, FCST, MIU, IMG).

***<u>Tableau XV</u> : Analyse des complications obstétricales en fonction de l'instauration d'un traitement***

| **Premier épisode (n=166)** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | RCIU * | | Décès fœtal † | | Absence de complication | |
| Traitements (20) : | **17 cas** | **(85%)** | **3 cas** | **(15%)** | **2 cas** | **(10%)** |
| - aspirine (15) | 12 | | 3 | | 2 | |
| - HBPM (3) | 3 | | 0 | | 0 | |
| - Aspirine + HBPM (2) | 2 | | 0 | | 0 | |
| Aucun traitement (146) | 98 cas | (67%) | 10 cas | (7%) | 38 cas | (26%) |
| **Grossesse ultérieure (n=77)** | | | | | | |
| | RCIU * | | Décès fœtal † | | Absence de complication | |
| Traitements (31) : | **8 cas** | **(26%)** | **4 cas** | **(13%)** | **19 cas** | **(61%)** |
| - aspirine (17) | 2 | | 1 | | 14 | |
| - Aspirine + HBPM (2) | 1 | | 0 | | 1 | |
| - Corticoïdes (3) | 2 | | 0 | | 1 | |
| - Aspirine + Corticoïdes (8) | 3 | | 3 | | 2 | |
| - Aspirine + corticoïdes + HBPM (1) | 0 | | 0 | | 1 | |
| Aucun traitement (46) | 14 cas | (30%) | 7 cas | (15%) | 25 cas | (55%) |

(RCIU : retard de croissance intra-utérin ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; FCST : fausse couche spontanée tardive ; MIU : mort *in utero* ; IMG : interruption médicale de grossesse)

* RCIU ou hypotrophie découverte à la naissance
† FCST, MIU, IMG pour RCIU précoce et sévère

Aucune patiente, lors d'un premier épisode, n'était traitée par corticoïdes. La majorité des traitements instaurés correspondaient à de l'aspirine seule. Globalement, 77% des grossesses faisaient l'objet d'un trouble de la croissance fœtale ou d'un décès fœtal : 12% des grossesses ont été traitées ; malgré le traitement, 90% des grossesses étaient marquées par une complication précédemment citée. Parmi les grossesses non traitées, 74% faisaient l'objet d'une complication.

L'analyse des grossesses faisant suites à un premier épisode de villite ou d'intervillite chronique, retrouvait 40% de grossesses traitées, soit 4 fois plus que lors d'un premier épisode. Dans 12 cas sur 31 on notait l'instauration d'un traitement par corticoïde. La dose moyenne utilisée était de 20 mg/kg/jour. Les corticoïdes étaient utilisés seuls dans 3 cas sur 12 et associés à un autre traitement dans 9 cas.
Globalement, 43% des grossesses étaient marquées par une complication à type de trouble de la croissance fœtale ou de décès fœtal : malgré le traitement, 39% des grossesses étaient marquées par une complication précédemment citée. On notait un nombre de complications fœtales sous traitement deux fois moins important qu'en cas de premier épisode. Parmi les grossesses non traitées, 63% faisaient l'objet d'une complication.

Si nous analysions les résultats en terme de récidive histologique, nous retrouvions 12 cas de récidives sur les 25 analyses placentaires effectuées soit 48% de récidive histologique prouvée. L'analyse n'était pas demandée, malgré les antécédents de villite ou intervillite chronique dans plus d'un tiers des cas, et ce, qu'il y ait ou non une complication obstétricale à la grossesse suivante ; 62% des grossesses correspondantes étaient marquées par une complication à type de décès ou de trouble de la croissance fœtale.
Sur les 13 grossesses traitées, on notait 5 cas de récidive anatomo-pathologique (38%) dont 4 cas avec complication obstétricale (31%).
Pour 44% des grossesses marquées par une complication, on ne retrouvait pas de récidive anatomo-pathologique. Ces données sont explicitées dans le tableau XVI.

***<u>Tableau XVI</u> : Comparaison des complications obstétricales et traitements mis en jeu en cas de récidive histologique***

| | **Récidive de VUE / CIUE (n=12)** | | **Absence de récidive (n=13)** | |
|---|---|---|---|---|
| | Complication * | pas de complication | Complication * | pas de complication |
| Grossesse traitée (n=13) | 4 (31%) | 1 (8%) | 5 (38%) | 3 (23%) |
| Aucun traitement (n=12) | 6 (50%) | 1 (8%) | 3 (25%) | 2 (17%) |

* trouble de la croissance fœtale (retard de croissance intra-utérin ou hypotrophie à la naissance) ou décès fœtal (fausse couche spontanée précoce ou tardive, mort *in utero*, interruption médicale de grossesse pour RCIU sévère et précoce).

Au total si nous prenions comme jugement de critère d'efficacité d'un traitement, l'absence de récidive histologique en présence d'une naissance vivante, nous dénombrions 7 cas de succès thérapeutique. Il s'agissait d'un cas de traitement pas aspirine seule, deux cas de traitement par corticoïdes seuls et 4 cas de traitement par aspirine et corticoïdes associés. La dose moyenne de la corticothérapie utilisée était de 20 mg/jour.

## 11. Caractéristiques des grossesses marquées par des lésions d'intervillites

Dans cette étude menée sur 12 ans, nous avons observé 24 cas d'intervillites chroniques d'étiologie indéterminée stricte.

Si nous analysions plus précisément les 76 cas de lésions mixtes étudiés, dans 5 observations (3%), il était noté des lésions tout à fait ponctuelles de villite associées, dans 62 cas, l'intervillite était associée à des lésions de villite dans des proportions semblables et dans 9 cas les lésions prédominaient sur le versant villositaire.

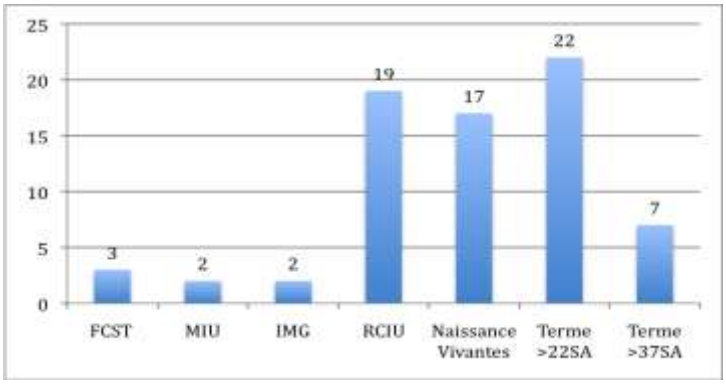
L'issue périnatale des 24 grossesses avec intervillite placentaire stricte, quelque soit le terme d'accouchement, est représentée sur la figure 18

.

Le terme moyen de naissance était de 31 SA (14-39 SA). Les MIU sont survenues en moyenne à 25 SA (23-27 SA). Le taux d'IMG pour RCIU précoce et sévère atteignait 8,3% (2 cas). Le taux de perte fœtale anténatale était de 29,2% (7 cas).

Nous avons observé 79,2% de RCIU (19 cas/24) dont 73,7% inférieurs au 3ème percentile et 58,8% associés à des anomalies sévères des Dopplers cérébro-placentaires. Ces RCIU étaient dépistés en moyenne à 24 SA.

Un décès fœtal était associé à un infiltrat inflammatoire sévère dans 57,1% des cas (4 cas/7) et dans 100% des cas à une distribution diffuse de celui-ci. Les lésions ponctuelles étaient associées dans 75% des cas (9 cas/12) à une naissance vivante.




(FCST : fausse couche spontanée tardive ; MIU : mort in utero ; IMG : interruption médicale de grossesse)

***Figure 18*** **: Issues des grossesses avec intervillite placentaire (n=29)**

Parmi les 24 grossesses étudiées, 21 grossesses (87,5%) se sont poursuivies au delà de 22SA. Les caractéristiques de ces grossesses sont résumées dans le tableau XVII.

Le taux de césarienne s'élevait à 66,7% (42,9% pour indication fœtale). Les enfants vivants sont nés en moyenne à 34 SA (29-39). Aucun des enfants nés vivants, n'est décédé en période périnatale.

***Tableau XVII*** **: Données obstétricales des grossesses de plus de 22SA avec intervillite placentaire**

| Patiente | Rang | Parité | Age (années) | Traitement durant la grossesse | Issue de grossesse | Terme (SA) | Poids fœtal (g) | RCIU* | Placenta | | | Devenir fœtal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | Poids (g) | Sévérité infiltrat † | Distribution des lésions | |
| A | 1 | G1P0 | 28 | / | Césarienne | 29+6 | 760 | ++ | 172 | +++ | Focale | Vivant |
| B | 1 | G1P0 | 23 | / | IMG ‡ | 29+2 | 630 | +++ | 255 | +++ | Diffuse | Décédé |
| C | 2 | G2P0 | 27 | / | AVB | 38 | 2520 | 0 | 518 | ++ | Diffuse | Vivant |
| D | 2 | G2P1 | 36 | Aspirine | Césarienne | 37 | 1685 | +++ | 250 | + | Focale | Vivant |
| E | 2 | G2P1 | 27 | / | Césarienne | 33 | 1330 | +++ | 226 | ++ | Focale | Vivant |
| F | 2 | G2P1 | 34 | / | Césarienne | 38+1 | 2600 | 0 | 420 | + | Focale | Vivant |
| G | 8 | G8P1 | 33 | / | IMG | 22+2 | 280 | +++ | 80 | + | Diffuse | Décédé |
| H | 2 | G2P1 | 31 | / | Césarienne | 35 | 1370 | +++ | 314 | + | Diffuse | Vivant |
| I | 3 | G3P2 | 35 | / | Césarienne | 37 | 2540 | ++ | 500 | +++ | Diffuse | Vivant |
| J | 1 | G1P0 | 29 | / | Césarienne | 29+5 | 795 | +++ | 210 | + | Diffuse | Vivant |
| K | 3 | G3P1 | 31 | / | Césarienne | 29+4 | 610 | +++ | 290 | ++ | Diffuse | Vivant |
| L | 5 | G5P2 | 37 | / | Césarienne | 38+4 | 2080 | ++ | 453 | ++ | Diffuse | Vivant |
| M | 2 | G2P1 | 24 | / | AVB | 39+1 | 2875 | 0 | 370 | + | Diffuse | Vivant |
| N | 3 | G3P1 | 38 | / | Césarienne | 36 | 1890 | + | 334 | + | Focale | Vivant |
| O | 3 | G3P0 | 20 | / | Césarienne | 29+1 | 775 | +++ | 167 | +++ | Focale | Vivante |
| P | 1 | G1P0 | 32 | / | Césarienne | 34 | 1400 | +++ | 212 | + | Focale | Vivante |
| Q | 6 | G6P5 | 32 | / | Césarienne | 31+5 | 990 | +++ | 225 | + | Focale | Vivante |
| R | 4 | G4P0 | 31 | / | Césarienne | 30+2 | 1165 | +++ | 240 | + | Focale | Vivante |
| S | 3 | G3P1 | 31 | Aspirine | MIU | 23 | 160 | +++ | 100 | +++ | Diffuse | Décédé |
| T | 3 | G3P2 | 32 | / | MIU | 27 | 390 | +++ | 100 | + | Diffuse | Décédé |
| U | 9 | G9P5 | 40 | / | AVB | 37+6 | 2390 | 0 | 505 | ++ | Diffuse | Vivant |

(RCIU : retard de croissance intra-utérin ; SA : semaines d'aménorrhée ; MIU : mort *in utero* ; IMG : interruption médicale de grossesse ; AVB : accouchement voie basse)

* RCIU : (0) non (+) 10ème percentile (++) 3-10ème percentile (+++) <3ème percentile
† Sévérité : (+) faible infiltrat (++) infiltrat d'intensité modérée (+++) infiltrat sévère
‡ IMG : interruption médicale de grossesse pour RCIU sévère et précoce

## III - DISCUSSION

Cette étude rétrospective menée sur 12 ans, a montré que les lésions de villites et d'intervillites chroniques d'étiologie indéterminée s'accompagnaient de complications obstétricales potentiellement graves et récurrentes. L'analyse anatomo-pathologique du placenta revêt donc un intérêt majeur puisqu'il est le seul à permettre le diagnostic de certitude. Cette analyse doit être demandée devant tout RCIU ou trouble neurologique de cause inconnue à la naissance, de même, comme nous avons pu le voir, devant toute prématurité inexpliquée, pré éclampsie, MIU, ou asphyxie périnatale, car elle est parfois le seul examen permettant d'attribuer une origine à ces complications. Dans la littérature la villite chronique apparaît d'ailleurs comme la principale cause de RCIU idiopathique (15,41). Dans une étude locale, A.Roué (6) analysant 201 placentas d'enfants ayant présentés un retard de croissance intra-utérin, observait 73% d'analyses histologiques pathologiques avec 54% de lésions vasculaires étendues et 10% de villites ou intervillites étendues. Dans notre étude, la prévalence des villites et intervillites chroniques d'étiologie indéterminée au sein du CHU de Nantes, était estimée à 4,3% des placentas bénéficiant d'une analyse anatomo-pathologique et 0,4% des naissances. Ne pas méconnaître le diagnostic, malgré cette faible prévalence, représente un enjeu majeur pour les anatomo-pathologistes, du fait des implications cliniques qui en découlent.

### ■ Difficultés diagnostiques

Nous avons pu voir que le diagnostic de ces maladies pouvait être rendu difficile par la distribution inhomogène des lésions et la présence de pathologie vasculaire associée. Dans cette série de 178 cas, il était noté 71% de lésions focales ou multifocales, pouvant être à l'origine d'une sous-estimation de la maladie, et 74% de lésions ischémiques associées (infarctus, thrombose, nécrose), rendant difficile l'examen histologique. A Nantes, 3 blocs placentaires sont analysés pour pallier à ces difficultés. Altemani (16) montrait que l'analyse de 3 blocs placentaires permettait un diagnostic de plus de 60% des lésions, avec une médiane à 85% (figure 19).
Le diagnostic histologique de ces lésions peut parfois être facilité par la réalisation d'études immunohistologiques, notamment par le marquage des macrophages à l'aide d'anticorps anti CD68.

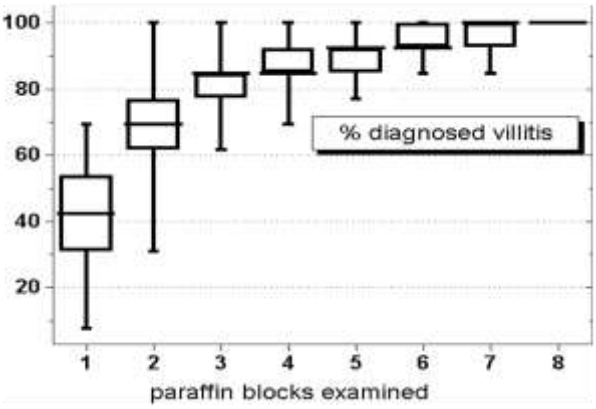



***Figure 19*** **: Probabilité de diagnostiquer une villite chronique en fonction du nombre de blocs placentaires examinés (les limites correspondent aux 5ème et 95ème percentiles et la barre centrale à la médiane) (16)**

La distinction entre une étiologie infectieuse et une VUE / CIUE apparaît également difficile. Nous avons comparé les analyses histologiques de 20 placentas où une infection avait été documentée aux placentas de VUE / CIUE (Annexe 3). La comparaison faisait apparaître un taux de chorioamniotite aigue ainsi que des calcifications plus élevées en cas d'infection ; par contre les lésions de nécrose étaient supérieures dans le groupe VUE / CIUE. L'infiltrat était plus sévère dans le groupe infectieux mais on ne notait pas de différence en terme de type d'infiltrat ou de distribution de celui-ci. Ces données sont à rapprocher de celles de Redline (13) qui montrait également un taux plus élevé de calcifications et de lésions de chorioamniotite en cas d'infection mais qui observaient, en parallèle, des infiltrats plus diffus et majoritairement composés de macrophages, ce qui n'apparaissait pas dans ce travail.

A la vue de ces observations, l'analyse anatomo-pathologique n'apparaît donc pas, seule, assez performante pour poser le diagnostic de VUE / CIUE et le recueil de l'ensemble des données clinico-biologiques et histologiques apparaît donc nécessaire pour affirmer le diagnostic.

- **Hypothèses physiopathologiques et terrain auto-immun**

Si l'hypothèse physiopathologique d'une infection non documentée n'est pas formellement exclue, la majorité des auteurs s'accorde à penser qu'un mécanisme immunologique est à l'origine de ces lésions. Le phénomène responsable s'apparenterait à un rejet de greffe c'est à dire à une agression maternelle immunitaire vis à vis des antigènes paternels fœtaux

médiée par des cellules mononuclées au niveau de l'unité placentaire. Ces phénomènes pourraient être liés à un défaut des mécanismes protecteurs de la grossesse, à l'origine d'une réponse immunitaire bidirectionnelle, maternelle et fœtale, comme il a pu être observé. Dans cette série, nous avons dénombré, 32 femmes (19,3%) ayant des critères pour une maladie immunologique. Bien que non obligatoire dans la genèse des lésions, une maladie auto-immune est associée aux lésions de VUE / CIUE, dans la littérature, dans 4 à 66% des cas en fonction de la taille des séries (12,57,58,62,68). De même, Labarrère (50) notait 61% de lésions de VUE en cas de maladie auto-immune préexistante, contre seulement 10% dans le cas contraire.
Le terrain auto-immun semble donc être un facteur favorisant, d'autant que l'association semble plus élevée chez les femmes présentant des récurrences. Dans la série exposée, 19,7% des femmes présentaient des critères pour une maladie immunologique ; le taux s'élevait à 58,3% en cas de récidive.

- **Facteurs de risque prédisposant**

Différents facteurs de risque ont été proposés comme favorisant la genèse des villites chroniques d'étiologie indéterminée tels que l'âge, l'obésité, le niveau socio-économique élevé, le don d'ovocyte ou le taux élevé d'AFP (13,15,36,50,53). Dans cette série, 20% des femmes avaient moins de 20 ans ou plus de 35 ans, 27% étaient obèses, 88% étaient de type caucasien et le niveau socio-économique était considéré comme normal dans plus de 90% des cas, sans que nous n'ayons cependant distingué le statut social élevé. Le taux d'AFP s'est révélé élevé dans seulement 11,4% des cas et un seul cas de don d'ovocyte était noté.

Deux facteurs nous ont semblé importants :

- la parité, puisque deux tiers des femmes incluses étaient multipares
- et le tabagisme, relevé chez 46,8% des femmes.

Ces deux facteurs pourraient potentiellement favoriser la genèse des lésions d'une part par contact antigénique répété et d'autre part, par augmentation de l'immunodépression.

Aucun facteurs de risque n'apparassait néanmoins assez spécifique pour pouvoir clairement identifier une population à risque.

■ **Complications obstétricales associées aux lésions de villites et d'intervillites chroniques d'étiologie indéterminée**

Cette étude a montré que les villites et intervillites chroniques d'étiologie indéterminée étaient associées à un taux élevé de complications obstétricales. Dans cette étude, les lésions inflammatoires placentaires étaient associées à 9,5% de pertes fœtales anténatales ; à peine une grossesse sur deux (53%) étaient menées à terme. Parmi les grossesses de plus de 22 SA, il était observé un trouble de la croissance fœtale dans 73% des cas : 60% étaient diagnostiqués *in utéro*. Dans la moitié des cas il s'agissait de RCIU sévères (inférieur au 3ème percentile) et harmonieux. Ces RCIU étaient diagnostiqués en moyenne à 30 semaines d'aménorrhée. Des anomalies Doppler étaient associées dans un tiers des cas.

Nous avons pu voir que les villites et intervillites chroniques étaient associées à un taux élevé de césarienne (55%) avec une prématurité induite de l'ordre de 40%. La morbidité néonatale était élevée puisque 55% des nouveaux-nés étaient hospitalisés à leur naissance, avec une durée moyenne d'hospitalisation de 21 jours ; nous observions 2% de mortalité périnatale.

Dans la littérature, nous avons rapporté des données sur les complications obstétricales en cas de VUE ou de CIUE, mais aucune étude ne fait état de résultats généraux. En fait, bien que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de chacune de ces lésions semblent proches, il n'a pas été possible, à ce jour, de conclure ou non sur la continuité des lésions.

■ **Complications obstétricales spécifiques par type de lésion histologique**

Nous avons voulu comparer, dans ce travail, les complications obstétricales en fonction des différents types de lésion histologique retrouvée (VUE, CIUE ou lésions mixtes) afin de pouvoir juger de la gravité de chacune d'entre-elles et d'appréhender l'interprétation des lésions de type mixte (c'est à dire sans prédominance de l'infiltrat inflammatoire sur le versant maternel ou fœtal) qui représentaient tout de même 35% des comptes-rendus anatomopathologiques. Dans la littérature l'association des lésions était rapportée à hauteur de 25-30% (58,59).

Ces résultats ont montré que l'intervillite était reliée à un taux de complications obstétricales plus sévères et d'apparition plus précoces que les villites. Ainsi, le taux de RCIU apparaissait significativement supérieur (81% versus 66%), avec un taux plus élevé de RCIU sévères (54% versus 27%) et harmonieux, et un terme d'apparition beaucoup plus précoce (en

moyenne 5 semaines avant). On montrait essentiellement un taux de pertes fœtales anténatales cinq fois supérieur avec un risque de décès fœtal plus précoce (29,2% versus 6,4%). En cas de naissance vivante les enfants naissaient également, en moyenne, 2 semaines avant ceux du groupe villite. Le taux de déclenchement voie basse apparaissait supérieur dans le groupe villites alors qu'on notait une grande majorité (82%) de césarienne et de prématurité induite en cas d'intervillites. Ces complications sévères semblaient reliées à des infiltrats inflammatoires plus intenses et plus diffus.

Si plusieurs auteurs suggéraient un pronostic plus sévère des intervillites, une seule étude dans la littérature, comparait les données des VUE et CIUE entre-elles : malgré la faible puissance de cette étude (6 cas de CIUE versus 12 cas de VUE), Labarrère et Mullen (55) montraient un taux significativement supérieur de RCIU en cas d'intervillites mais ne notaient pas de différence en terme de pertes fœtales anténatales.

Concernant les intervillites chroniques, une seule étude (57) a analysé les données de grossesses où des lésions strictes de CIUE placentaires étaient rapportées ; la majorité des auteurs acceptant dans leurs critères d'inclusion, les femmes chez qui des lésions focales de villites placentaires sont associées aux lésions d'intervillites. La comparaison des complication obstétricales, dans cette série, met en évidence des taux de RCIU similaires (80% en moyenne) mais le taux de pertes fœtales anténatales apparaissait beaucoup plus faible ici (29%) alors qu'il atteint 40 à 60% des grossesses dans certaines séries (57–59,62). Ces auteurs rapportent plusieurs cas d'intervillites découvertes sur des produits de fausse couche précoce, alors que nous n'avons noté aucun cas dans cette étude. Le faible taux d'analyse de produits d'avortement précoce, réalisé au CHU de Nantes, est probablement à l'origine de cette différence.

Si nous nous intéressons spécifiquement au groupe des lésions de type mixte, nous remarquons que les données concernant les complications obstétricales et les issues fœtales sont proches des villites chroniques et donc moins sévères qu'en cas d'intervillites. S'agit-il d'une étape intermédiaire entre le stade de villite et d'intervillite, expliquant une morbidité parallèle aux villites, ou ces résultats témoignent-ils de l'existence de deux pathologies bien distinctes aux complications propres? Notre observation de 4 femmes ayant présenté des lésions de VUE récidivantes sur les versants CIUE ou mixtes, nous laissent penser qu'il s'agit de stades différents d'un unique et même mécanisme, mais il ne nous est pas néanmoins possible de conclure sur ce point.

Au final, il est montré que ces deux pathologies inflammatoires sont accompagnées d'un taux important de complications obstétricales sévères, que les intervillites sont plus rares mais plus sévères que les villites, et nous proposons de considérer les lésions de type mixte à l'image des lésions de villites chroniques.

- **Corrélation entre complication obstétricale et sévérité des lésions histologiques**

Concernant l'analyse histologique de l'infiltrat inflammatoire, cette étude a montré qu'un infiltrat diffus ou sévère était associé à un taux plus élevé de complications graves, en comparaison à des lésions focales, témoignant d'une l'altération majeure des échanges materno-fœtaux, mais il n'y avait pas de différence significative en fonction du type de cellules inflammatoires retrouvées dans l'infiltrat. Plusieurs auteurs, dans la littérature, avaient montré de manière identique, une corrélation entre la sévérité des lésions et la morbidité fœtale (10,39,58,59).

- **Lésions histologiques associées**

Dans cette étude, les villites et intervillites chroniques étaient associées à un taux non négligeables de lésions ischémiques placentaires, pourvoyeuses d'hypoxie chronique. Parallèlement il a été observé plus de 40% d'anomalies Doppler des artères utérines, témoignant d'une vasculopathie déciduale* potentiellement associée. Pourtant il n'était observé que 26,3% d'HTAG ± pré éclampsie surajoutée. Ces données sont en accord avecle travail de Labarrère et Althabe (47) qui notaient 10% de vasculopathies maternelles associées aux VUE et évoquaient des mécanismes physiopathologiques proches. Marchaudon (62) observait les mêmes associations en cas d'intervillites. Le diagnostic de VUE / CIUE ne doit donc pas être exclu en présence d'arguments pour une vasculopathie maternelle du fait de leur association possible. Celle-ci pourra aggraver le pronostic fœtal.

Du fait de la coexistence possible de lésions vasculaires aux lésions de VUE/CIUE, il était intéressant d'observer le nombre de patientes présentant une maladie thrombophilique dans cette série. Nous avons relevé 10 cas de pathologie thrombotique (5,7%) ; des cas similaires avaient été observés dans la littérature sans toutefois qu'un lien ne soit formellement démontré entre les deux pathologies (58,68).

### ■ Risque de récidive et mesures préventives

Les lésions de villites et d'intervillites chroniques ont été décrites comme à risque de récidive. Dans cette série, nous avons observé 12 cas de récidive ; il s'agissait essentiellement de villites chroniques. Ce chiffre peut s'expliquer par le faible nombre d'analyses anatomo-pathologiques demandées, en salle de naissance, à la suite d'un premier épisode, et ce, que la grossesse ultérieure soit compliquée ou non. Ceci témoigne d'une mauvaise connaissance de la maladie par les sages-femmes et les obstétriciens en charge de ces grossesses.

Dans cette série, seules 37% des grossesses ayant fait l'objet de lésions inflammatoires n'ont pas été marquées par une hypotrophie ou un décès fœtal. Parmi celles-ci, une seule a récidivé ; il n'était pas noté de complication lors de cette deuxième grossesse avec récidive histologique. Toutes les patientes ayant eu une grossesse pathologique lors d'une récidive de villite ou d'intervillite placentaire avait également eu une première grossesse pathologique. Trois patientes seulement n'ont pas eu de complication obstétricale lors de leur récidive.

Ces données témoignent de l'intérêt de dépister les villites et intervillites chroniques en cas de complication obstétricale, afin de surveiller et diagnostiquer l'apparition d'une complication obstétricale lors d'une grossesse ultérieure. Nous avons pourtant vu, à travers cet exposé, que les moyens de dépister une récidive lors de grossesses ultérieures étaient malheureusement peu nombreux. Marchaudon (62) suggérait la surveillance du taux de Palc dans le sang maternel, qui pourrait s'élever, 2 à 3 semaines avant l'apparition des complications obstétricales (suite à l'altération des cellules syncytiotrophoblastique). Rota (58) proposait la réalisation d'une biopsie de villosités choriales dans le but de poser un diagnostic anténatal des lésions, parallèlement à l'analyse du caryotype fœtal. Cet examen, déjà démontré comme sensible (92%) et très spécifique (100%) de l'examen placentaire post-natal, pourrait aider à la prise en charge de ces grossesses. Elle rapporte une série de 5 biopsies anténatales, dont 3 seulement avaient permis le diagnostic d'intervillite chronique avec un immuno-marquage CD68 positif ; dans un cas, un aspect de dystrophie villositaire sans infiltrat cellulaire avait été retrouvé alors qu'il s'agissait d'une intervillite sévère sur l'analyse post-natale et dans le dernier cas, aucune lésion n'avait été observée alors que l'analyse post-natale montrait des lésions mixtes modérées. L'analyse placentaire anténatale pourrait donc permettre d'affirmer le diagnostic tout en éliminant une dyschromosomie et orienter vers une extraction fœtale précoce ; la surveillance des Palc pourrait permettre de dépister le moment où une intensification de la surveillance est nécessaire. Parant (59) suggère une extraction fœtale facile après 34 SA en cas d'antécédent histologique et de récidive de RCIU, afin d'éviter un décès fœtal imprévisible.

Dans notre série, aucun de ces deux critères ne se s'est révélé pertinent. D'une part, le taux de Palc ne s'est révélé supérieur à la normale que dans 16,4% des cas. D'autre part, le prélèvement des villosités choriales, réalisé dans 1 seul cas, n'a pas été contributif et notait uniquement des aspects d'hypoxie chronique alors qu'une intervillite chronique était diagnostiquée sur l'examen placentaire post-natal.

L'analyse des paramètres obstétricaux, dans cette étude, a permis de mettre en évidence un taux non négligeable d'anomalies échographiques placentaires associées aux lésions de VUE / CIUE. A ce jour, aucune publication ne fait état de ces anomalies, hors, dans cette étude 36% des lésions inflammatoires placentaires étaient associées à un ou plusieurs signes échographiques. Ce taux atteignait 64% en cas de récidive histologique. Ces signes échographiques étaient dominés par la mise en évidence d'une anomalie de la configuration placentaire (placentas épais et trapus), de lacunes, d'hétérogénéité du signal parenchymateux ou d'infarctus. L'analyse échographique du placenta, souvent négligée lors de l'échographie obstétricale, pourrait donc être pertinente dans la recherche de récidive de ces maladies inflammatoires. Ces anomalies semblaient apparaître de façon concomitantes aux troubles de la croissance fœtale. Des travaux supplémentaires seront nécessaires pour confirmer ces données.

- **Possibilités thérapeutiques**

La recherche de facteurs de risque ou de signes évocateurs de récidive, soulève la question de la mise en place d'un traitement préventif. Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité d'un quelconque traitement. En effet, il n'existe que peu de cas décrits de villite ou d'intervillite traitées, et une grande variabilité des traitements mis en place en fonction des publications. Il semblait judicieux, à la vue des mécanismes immunologiques observés, de proposer un traitement immunosuppresseur et plusieurs auteurs rapportent le cas de femmes traitées par progestérone, immunoglobulines, aspirine, corticoïdes ou héparine de bas poids moléculaire. Boyd et Redline (57), de même que Doss (60), rapportent 2 cas chacun de succès thérapeutiques sous progestérone. Althaus (51) observe une réduction du taux de villites de 83 à 0%, dans le cadre d'allo-immunisations anti-plaquettaires traitées par injection d'immunoglobulines intraveineuses. Boog (18) rapporte deux observations de grossesses traitées avec succès par corticoïdes : l'une par bêtaméthasone à la dose de 2 mg/jour débutée à 12 SA, ayant permis une naissance vivante avec régression partielle des lésions inflammatoires, et l'autre par prednisone à la dose de 20 mg/jour débutée à 23 SA et ayant permis une naissance vivante avec absence totale de récidive histologique. Les corticoïdes ne passant pas (ou très

faiblement) la barrière placentaire semblaient donc être plus efficaces que ceux diffusant librement vers le fœtus ; la dose utilisée semblait jouer un rôle important dans l'effet escompter mais les fortes doses de corticoïdes nécessaires habituellement pour combattre une réponse immunologique maternelle sont à contrebalancer avec leurs effets indésirables (hypertension artérielle, diabète, mauvaise résistance aux infections…). Compte tenu des lésions vasculaires oblitérantes potentiellement associées à l'infiltrat inflammatoire, Boog proposait l'association de l'aspirine à celle des corticoïdes. Dans cette série, sur 8 patientes traitées par corticoïdes et aspirine dès le début de leur grossesse, 2 ont pu mener une grossesse sans aucune complication.

Rota (58) rapporte l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Celle-ci pourrait avoir un intérêt en cas de pathologie thrombophilique associée. Dans notre série, les 3 grossesses traitées par HBPM seule ont été marquées par 3 RCIU ; sur les 8 grossesses traitées par HBPM en association à l'aspirine ou aux corticoïdes, 2 seulement ont été indemnes de complications.

Afin d'homogénéiser et interpréter les données de ces différentes publications, Contro (63) a fait la revue de toutes les séries de plus de 3 cas d'intervillites placentaires, associées ou non à des lésions de VUE, décrites dans la littérature et pour lesquelles une analyse des cas de récidive et des traitements instaurées étaient faites. Il a ainsi étudié 69 grossesses, pour lesquelles 18,8% des femmes avaient bénéficiées d'un traitement préventif, soit 13 femmes traitées sur 69. Le détail de ces traitements est présenté dans le tableau suivant.

***Tableau XVIII*** **: Revue des traitements mis en place dans le cadre de récidives d'intervillites placentaires (63)**

| Auteur | Année | Traitement | Durée du traitement | Terme | Devenir fœtal |
|---|---|---|---|---|---|
| Jacques (68) | 1993 | Prednisolone | Non connue * | 27 SA | RCIU, 570g, décédé à J1 |
| | | Prednisolone | Non connue * | 23 SA | MIU, 280g |
| Doss (60) | 1995 | progestérone vaginale 100mg 2 fois / jour | 3 jours après l'ovulation – 20 semaines | 16 SA | Fausse couche tardive |
| | | Prednisolone 20 mg / jour | 6 SA - naissance | 35 SA | Naissance vivante, 2170 g |
| Rota (58) | 2006 | HBPM 2000 UI / jour<br>Prednisolone 20 mg / jour | 1er Trimestre – naissance | NC | IMG pour RCIU et Syndrome polymalformatif à caryotype normal |
| Rota (58) | 2006 | HBPM 2000 UI / jour<br>Progestérone retard 500 mg / jour | 1er Trimestre - naissance | NC | RCIU et accouchement prématuré sur béance cervicale |
| | | Progestérone retard 500 mg / jour | 1er Trimestre - naissance | 27 SA | IMG pour RCIU sévère |
| | | HBPM 2000 UI / jour<br>Aspirine 160 mg / jour | 16 SA - naissance | NC | IMG pour RCIU sévère et précoce (15SA) |
| Parant (59) | 2009 | Aspirine 100-160 mg / jour<br>Prednisolone 20-40 mg / jour | 1er Trimestre - naissance | 34 SA | Naissance vivante, 2410g |
| | | Aspirine 100-160 mg / jour | 1er Trimestre - naissance | 26,5 SA | MIU, 330g |
| | | Aspirine 100-160 mg / jour<br>Prednisolone 5 mg / jour | 1er Trimestre - naissance | 22,5 SA | IMG pour RCIU sévère 215g |
| | | Aspirine 100-160 mg / jour | 1er Trimestre - naissance | 37 SA | Naissance vivante, 2760g |
| | | Aspirine 100-160 mg / jour | 1er Trimestre – naissance | 37,5 SA | Naissance vivante, 2320g |

(NC : non connu)
* patiente ayant reçu la Prednisolone pour un lupus

A l'image de nos résultats, il notait un taux de naissances vivantes supérieur en l'absence de tout traitement (58,9% contre 30,8% en cas de grossesse traitée) mais ce résultat pouvait être faussé par le fait que seules les grossesses les plus pathologiques étaient traitées. Lorsqu'ils analysaient l'efficacité des traitements mis en place, en prenant comme critère d'efficacité l'absence de récidive histologique associée à une naissance vivante, ils comptaient 3 cas de succès thérapeutique. Dans notre série, 31 grossesses ont fait l'objet d'un traitement suite à un premier épisode de VUE / CIUE. Sur 13 grossesses traitées avec analyse histologique réalisée, nous observions 5 cas de récidive anatomopathologique (38%) dont 4 cas ayant fait l'objet d'une complication obstétricale (31%). Si nous reprenions comme jugement de critère d'efficacité du traitement l'absence de récidive histologique en présence d'une naissance vivante, nous dénombrions 7 cas de succès thérapeutique : il s'agissait de 2 cas de VUE initiale et 5 cas de lésions mixtes ; on observait un cas de traitement pas aspirine seule, deux cas de traitement par corticoïdes seuls et 4 cas de traitement par aspirine et corticoïdes associés. La dose moyenne de la corticothérapie administrée était de 20 mg/jour. L'association d'aspirine et de corticoïdes, dans la prévention d'une récidive de villite, pourrait donc être pertinente, sous réserve de la confirmation de cet effet sur des séries plus importantes.

- **Conduite à tenir proposée**

Si les traitements décrits semblent présenter un effet plutôt favorable sur la maladie, aucun ne semble faire disparaître totalement la réaction immunologique et les lésions placentaires qui l'accompagnent. Chacun des traitements présente des effets indésirables propres et il faudra savoir apprécier la balance bénéfice / risque pour chacune des patientes avant leur instauration. En effet, si la question de traiter une femme ayant présenté plusieurs épisodes de complications obstétricales graves paraît évidente, la situation est plus délicate dans le cadre d'une grossesse faisant suite à un cas de villite placentaire sans aucune complication obstétricale.

Nous avons pu voir, dans cette série, que le seul cas de villite ayant récidivé après une grossesse physiologique avait été indemne de complication. De plus, il était observé des complications moins graves et moins fréquentes en cas de villites comparé aux cas d'intervillites. Nous proposons donc un traitement systématique de toute grossesse faisant suite à une intervillite placentaire, que la grossesse ait été marquée ou non par une complication. Par contre, en cas de villite, nous suggérons un traitement uniquement en cas d'accident obstétrical grave lors de la première grossesse ou en cas de pathologie auto-immune et/ou thrombophilique chez la mère. Il semble justifier d'instaurer un traitement, même en absence de critères pour une maladie immunologique, du fait de l'association

inconstante des maladies immunologiques aux VUE dans la littérature. En cas de lésion de type mixte, sans prédominance inflammatoire sur le versant maternel ou fœtal du placenta, nous proposerions la même attitude thérapeutique que pour une villite. Au vu des données précédentes, le traitement pourrait être 100 mg d'aspirine par jour entre 7 et 35 SA (après vérification de l'évolutivité de la grossesse) associé à 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone (Cortancyl®) mise en place dès 7 SA et pendant toute la durée de la grossesse. En cas de pathologie thrombophilique associée, une dose quotidienne d'HBPM à la dose préventive de 1 mg/kg/jour pourrait être associée. Une intensification de la surveillance de la grossesse pourrait être envisagée dès 26 SA ou lors de l'apparition d'anomalies échographiques et/ou biologiques. Une extraction facile de l'enfant dès 34 SA devra être envisagée en cas de retard de croissance intra-utérin.
Nous n'avons ni l'expérience ni les données scientifiques nécessaires (une seule publication) pour préconiser une ponction de villosités choriales systématique, et celle-ci pourra être envisagée de façon individuelle.
Une information sur la maladie, ses complications et les risques de récidive devra être apportée à l'équipe médicale, pour optimiser la prise en charge de ces grossesses difficiles. Une analyse histologique placentaire devra être systématiquement réalisée afin de conclure à une éventuelle récidive histologique et évaluer le risque de récurrence pour les prochaines grossesses.

A Nantes, une concertation pluridisciplinaire entre anatomopathologistes, obstétriciens et internistes est réalisée en cas de grossesses compliquées de villites ou d'intervillite placentaires, afin d'apporter aux couples concernés la meilleure information possible, rechercher la présence d'éventuels facteurs de risque et évaluer l'intérêt d'un traitement préventif pour une grossesse ultérieure. L'intervillite placentaire reste la situation la plus à risque, mais la faible prévalence de cette maladie ne nous permet pas de porter des conclusions fiables sur la prise en charge nécessaire. Une étude nationale multicentrique serait intéressante pour confirmer l'effet des traitements proposés et surtout les doses optimales à utiliser pour éviter une complication sévère, dominées par le décès fœtal *in utéro*.

La figure 20 résume la conduite à tenir proposée en cas d'antécédent de villite ou d'intervillite chronique d'étiologie indéterminée.

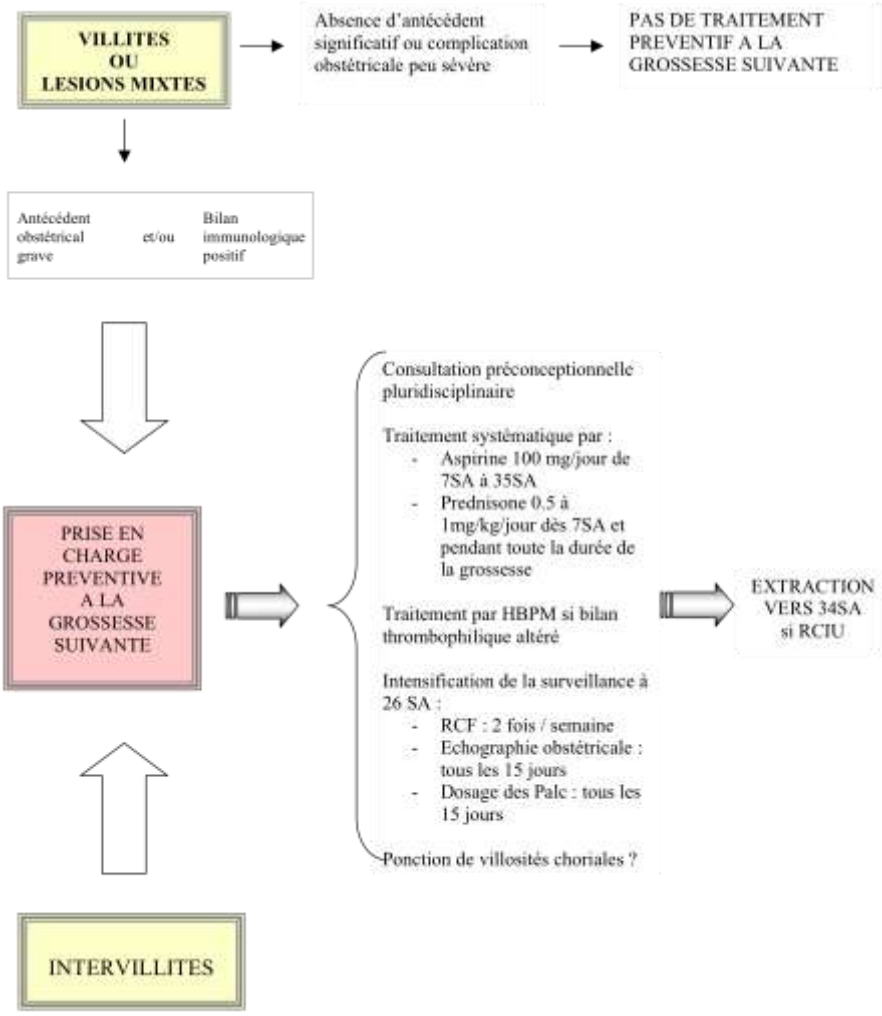



***Figure 20*** **: Conduite à tenir proposée en cas d'antécédent de villite ou d'intervillite placentaires**

■ **Biais de l'étude**

Cette étude, rétrospective, s'est heurtée à un biais de recueil : certains dossiers étaient anciens et incomplets. D'autre part il était difficile d'homogénéiser les différentes données obstétricales.

Un biais de recrutement a pu également être noté, l'analyse placentaire ayant été réalisée par différents opérateurs (aux interprétations potentiellement différentes, notamment concernant la graduation des lésions) et l'avancée des progrès sur la maladie, au fil du temps, font que certains cas ont pu être omis.

Enfin la faible prévalence de la maladie a rendu difficile l'interprétation des résultats et des séries de puissance supérieure seront nécessaires pour confirmer les données.

# CONCLUSION

Les villites et intervillites chroniques placentaires d'étiologie indéterminée sont des lésions placentaires mal connues qui peuvent être responsables de complications obstétricales graves. Il faut savoir en évoquer le diagnostic et demander un examen anatomo-pathologique orienté en cas de FCS à répétition, de MIU ou de RCIU idiopathique et ce d'autant plus qu'une notion de récidive est connue. Une origine infectieuse devra toujours être éliminée et un bilan auto-immun et thrombophilique devront être demandés.

L'intervillite apparaît clairement comme la situation la plus à risque. Dans cette étude elle se compliquait de RCIU dans plus de 80% des cas et de pertes fœtales anténatales dans 30% des cas. Le taux de complication apparait parallèle à la gravité des lésions histologiques relevées.

Malgré les difficultés, il est important de poser le diagnostic de ces maladies afin de pouvoir proposer aux couples une prise en charge préventive lors d'une grossesse ultérieure. Le dosage des Palc dans le sang maternel, l'analyse histologique placentaire *in utero* et l'examen échographique du placenta pourraient être des pistes intéressantes dans la recherche d'arguments pour une récidive.

Si aujourd'hui aucun traitement n'a fait la preuve formelle de son efficacité, l'association de corticoïdes à l'aspirine, tout au long de la grossesse, pourrait permettre de limiter les phénomènes immunologiques impliqués dans la genèse de ces lésions et réduire le risque de complications. Ce traitement pourrait être proposé, dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire, aux femmes ayant présenté de lourds antécédents obstétricaux, porteuses d'une pathologie auto-immune ou de manière systématique après un épisode d'intervillite placentaire. Des études complémentaires seront nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces traitements ainsi que les doses optimales nécessaires.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Encha-Razavi F, Escudier E. Embryologie clinique. Masson; 1995.

2. Nessmann C, Larroche J-C. Atlas de pathologie placentaire. Elsevier Masson; 2001.

3. Module web d'embryologie humaine: http://www.embryology.ch/genericpages/moduleorganofr.html, consulté le 19 juillet 2011.

4. Placenta et barrière placentaire: http://static.intellego.fr/uploads/1/1/1163/media/Placenta%20et%20la%20barri_re%20placentaire.jpg, consulté le 4 septembre 2011.

5. Nessmann C. Examen placentaire et retard de croissance intra-utérin. Ann Pathol. 1997;17(4):266–270.

6. Roué A. Intérêt de l'examen anatomopathologique du placenta dans les retards de croissance intra-utérins. Th Doctorat, Nantes; 2008.

7. Altshuler G, Hyde SR. Clinicopathologic implications of placental pathology. Clin Obstet Gynecol. 1996;39(3):549–570.

8. Altshuler G, Russell P. The human placental villitides : a review of chronic intrauterine infection. Curr Top Pathol. 1975;60:64–112.

9. Michaud P, Michenet P, Lemaire B, Maitre F, Tescher M. La villite placentaire. Rev Fr Gynecol Obstet. 1991;86(3):225–228.

10. Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta. III. The histopathology of villitis of unknown aetiology. Placenta. 1980;1(3):227–244.

11. Gersell DJ. Chronic villitis, chronic chorioamnionitis, and maternal floor infarction. Semin Diagn Pathol. 1993;10(3):251–266.

12. Redline RW, Abramowsky CR. Clinical and pathologic aspects of recurrent placental villitis. Hum Pathol. 1985;16(7):727–731.

13. Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. Hum Pathol. 2007;38(10):1439–1446.

14. Brito H, Juliano P, Altemani C, Altemani A. Is the immunohistochemical study of the inflammatory infiltrate helpful in distinguishing villitis of unknown etiology from non-specific infection villitis? Placenta. 2005;26(10):839–841.

15. Boog G. Chronic villitis of unknown etiology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;136(1):9–15.

16. Altemani A, Gonzatti A, Metze K. How many paraffin blocks are necessary to detect villitis? Placenta. 2003;24(1):116–117.

17. Khong TY, Staples A, Moore L, Byard RW. Observer reliability in assessing villitis of unknown aetiology. J Clin Pathol. 1993;46(3):208–210.

18. Boog G, Le Vaillant C, Alnoukari F, Jossic F, Barrier J, Muller J-Y. Association des corticoïdes à l'aspirine pour la prévention des récidives de villite ou d'intervillite chronique d'étiologie inséterminée. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2006;35(4):396–404.

19. Khong TY. Expression of MHC class II antigens by placental villi: no relationship with villitis of unknown origin. J Clin Pathol 1995;48(5):494–495.

20. Merger R, Melchior J. Précis d'obstétrique. Elsevier Masson; 2001.

21. 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(3):87–93.

22. Labarrere C, Althabe O, Telenta M. Chronic villitis of unknown aetiology in placentae of idiopathic small for gestational age infants. Placenta. 1982;3(3):309–317.

23. 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(2):127–135.

24. Labarrere C, Althabe O, Caletti E, Muscolo D. Deficiency of blocking factors in intrauterine growth retardation and its relationship with chronic villitis. Am J Reprod Immunol Microbiol. 1986;10(1):14–19.

25. Labarrere CA, 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(1):4–6.

26. 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(2):515–522.

27. Kim J-S, Romero R, Kim MR, Kim YM, Friel L, Espinoza J, et al. Involvement of Hofbauer cells and maternal T cells in villitis of unknown aetiology. Histopathology. 2008;52(4):457–464.

28. Labarrere CA, Ortiz MA, Sosa MJ, Campana GL, Wernicke M, Baldridge LA, et al. Syncytiotrophoblast intercellular adhesion molecule-1 expression in placental villitis of unknown cause. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(2):483–488.

29. Juliano PB, Blotta MHSL, Altemani AMA. ICAM-1 is overexpressed by villous trophoblasts in placentitis. Placenta. 2006;27(6-7):750–757.

30. Jonsson AM, Uzunel M, Götherström C, Papadogiannakis N, Westgren M. Maternal microchimerism in human fetal tissues. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(3):325.e1–6.

31. Artlett CM, Miller FW, Rider LG. Persistent maternally derived peripheral microchimerism is associated with the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Rheumatology. 2001;40(11):1279–1284.

32. 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(2):473–479.

33. Labarrere CA, Faulk WP. Maternal cells in chorionic villi from placentae of normal and abnormal human pregnancies. Am J Reprod Immunol. 1995;33(1):54–59.

34. Labarrere CA. Cytoskeletal proteins in chronic villitis of unestablished etiology. Am J Reprod Immunol. 1991;25(3):109–113.

35. Kim MJ, Romero R, Kim CJ, Tarca AL, Chhauy S, LaJeunesse C, et al. Villitis of unknown etiology is associated with a distinct pattern of chemokine up-regulation in the feto-maternal and placental compartments: implications for conjoint maternal allograft rejection and maternal anti-fetal graft-versus-host disease. J Immunol. 2009;182(6):3919–3927.

36. Becroft DM, Thompson JM, Mitchell EA. Placental villitis of unknown origin: epidemiologic associations. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(1):264–271.

37. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Melderis I, Donders GGG. Placental pathology in fetal growth restriction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;155(1):36–40.

38. Aviram R, Biron Shental T, Kidron D. Placental aetiologies of foetal growth restriction: clinical and pathological differences. Early Hum Dev. 2010;86(1):59–63.

39. Althabe O, Labarrere C. Chronic villitis of unknown aetiology and intrauterine growth-retarded infants of normal and low ponderal index. Placenta. 1985;6(4):369–373.

40. 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(4):1049–1057.

41. Redline RW, Patterson P. Patterns of placental injury. Correlations with gestational age, placental weight, and clinical diagnoses. Arch Pathol Lab Med. 1994;118(7):698–701.

42. Russell P, Atkinson K, Krishnan L. Recurrent reproductive failure due to severe placental villitis of unknown etiology. J Reprod Med. 1980;24(2):93–98.

43. Labarrere C, Althabe O. Chronic villitis of unknown aetiology in recurrent intrauterine fetal growth retardation. Placenta. 1987;8(2):167–173.

44. Kidron D, Bernheim J, Aviram R. Placental findings contributing to fetal death, a study of 120 stillbirths between 23 and 40 weeks gestation. Placenta. 2009;30(8):700–704.

45. Salafia CM, Minior VK, López-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(4):1058–1064.

46. Knox WF, Fox H. Villitis of unknown aetiology: its incidence and significance in placentae from a British population. Placenta. 1984;5(5):395–402.

47. 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):1–11.

48. 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(1):27–32.

49. Salafia CM, Pezzullo JC, López-Zeno JA, Simmens S, Minior VK, Vintzileos AM. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1995;173(4):1097–1105.

50. Labarrere CA, Catoggio LJ, Mullen EG, Althabe OH. Placental lesions in maternal autoimmune diseases. Am J Reprod Immunol Microbiol. 1986;12(3):78–86.

51. 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.

52. 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(5):1064–1066.

53. 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(2):209–215.

54. Ghidini A, Salafia CM. Gender differences of placental dysfunction in severe prematurity. BJOG. 2005;112(2):140–4.

55. Labarrere C, Mullen E. Fibrinoid and trophoblastic necrosis with massive chronic intervillositis: an extreme variant of villitis of unknown etiology. Am J Reprod Immunol Microbiol. 1987;15(3):85–91.

56. Léger-Ravet M-B. Pathologie du placenta. Cas n°3. intervillite chronique. Ann Pathol. 2010;30(4):285–289.

57. Boyd TK, Redline RW. Chronic histiocytic intervillositis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. Hum Pathol. 2000;31(11):1389–96.

58. Rota C, Carles D, Schaeffer V, Guyon F, Saura R, Horovitz J. Pronostic périnatal des grossesses compliquées d'intervillites chroniques placentaires. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2006;35(7):711–719.

59. Parant O, Capdet J, Kessler S, Aziza J, Berrebi A. Chronic intervillositis of unknown etiology (CIUE): relation between placental lesions and perinatal outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;143(1):9–13.

60. Doss BJ, Greene MF, Hill J, Heffner LJ, Bieber FR, Genest DR. Massive chronic intervillositis associated with recurrent abortions. Hum Pathol. 1995;26(11):1245–1251.

61. Traeder J, Jonigk D, Feist H, Bröcker V, Länger F, Kreipe H, et al. Pathological characteristics of a series of rare chronic histiocytic intervillositis of the placenta. Placenta. 2010;31(12):1116–1119.

62. Marchaudon V, Devisme L, Petit S, Ansart-Franquet H, Vaast P, Subtil D. Chronic histiocytic intervillositis of unknown etiology: clinical features in a consecutive series of 69 cases. Placenta. 2011;32(2):140–145.

63. Contro E, deSouza R, Bhide A. Chronic intervillositis of the placenta: a systematic review. Placenta. 2010;31(12):1106–1110.

64. Philippe E. Pathologie foeto-placentaire. Masson; 1986.

65. Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. Croissance foetale à partir de l'étude AUDIPOG. I- établissement de courbes de référence. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1996;25(1):61–70.

66. Mamelle N, Munoz F, Martin JL, Laumon B, Grandjean H. Croissance foetale à partir de l'étude AUDIPOG. Application au diagnostic de retard de croissance intra-utérin. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1996;25(1):71–77.

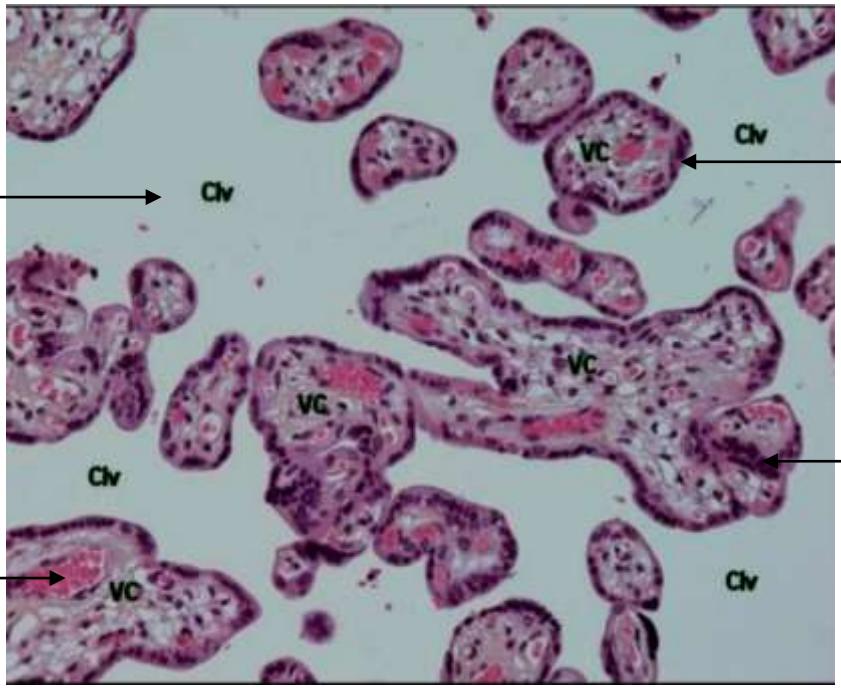
67. Guihard-Costa AM, Larroche JC, Droullé P, Narcy F. Fetal Biometry. Growth charts for practical use in fetopathology and antenatal ultrasonography. Introduction. Fetal Diagn Ther. 1995;10(4):211–278.

68. Jacques SM, Qureshi F. Chronic intervillositis of the placenta. Arch Pathol Lab Med. 1993;117(10):1032–1035.

# ANNEXES

**<u>ANNEXE 1</u> : ASPECT MICROSCOPIQUE D'UN PLACENTA NORMAL**

**(3EME TRIMESTRE DE GROSSESSE)**



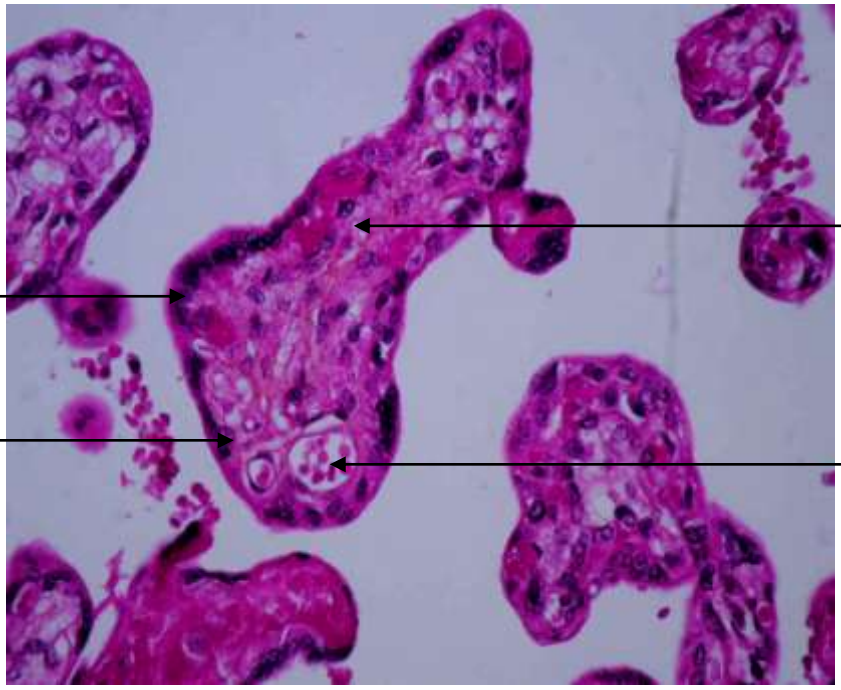

Chambre intervilleuse

Villosité choriale

Capillaire villositaire

Revêtement trophoblastique

Amas syncytiaux



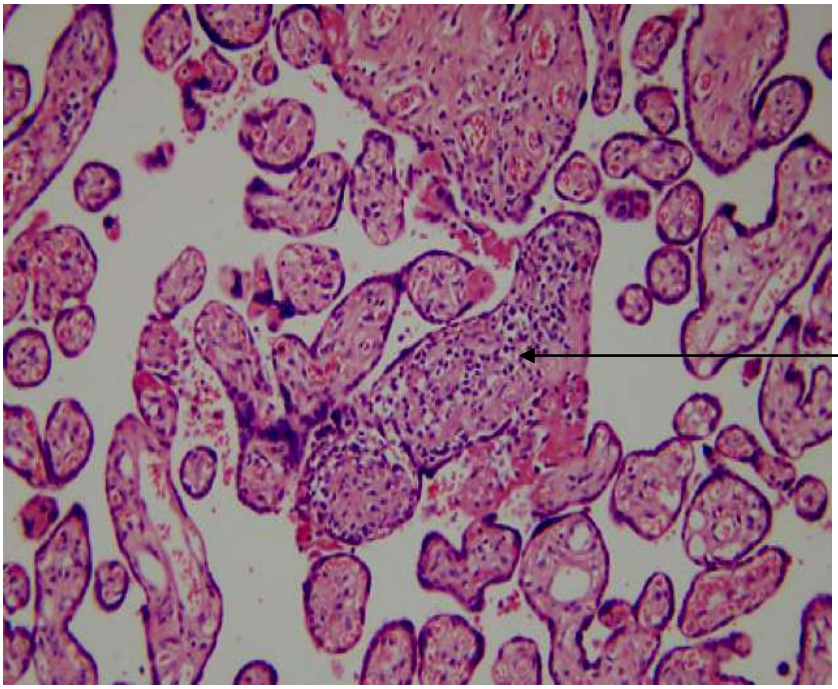
Syncytiotrophoblaste externe

Cytotrophoblaste interne

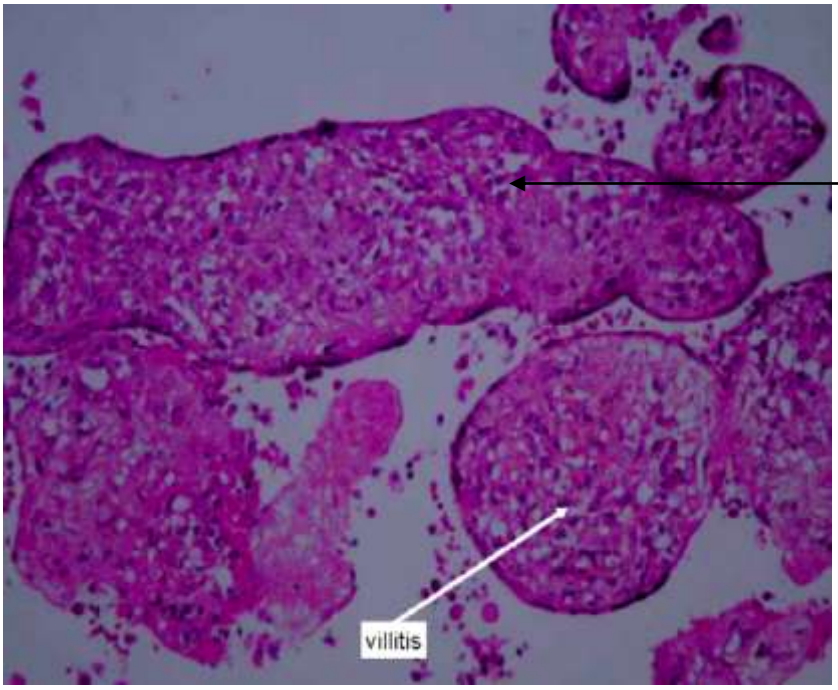
Chorion villositaire avec fibroblastes et cellules de Hofbauer

Capillaire villositaire avec hématies

**<u>ANNEXE 2</u> : ASPECT MICROSCOPIQUE D'UNE VILLITE PLACENTAIRE**

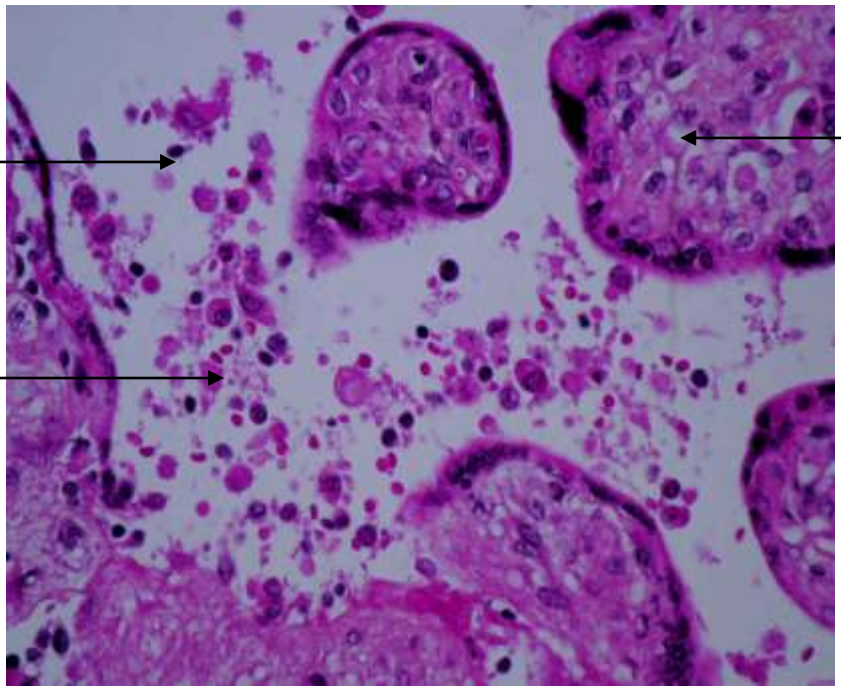


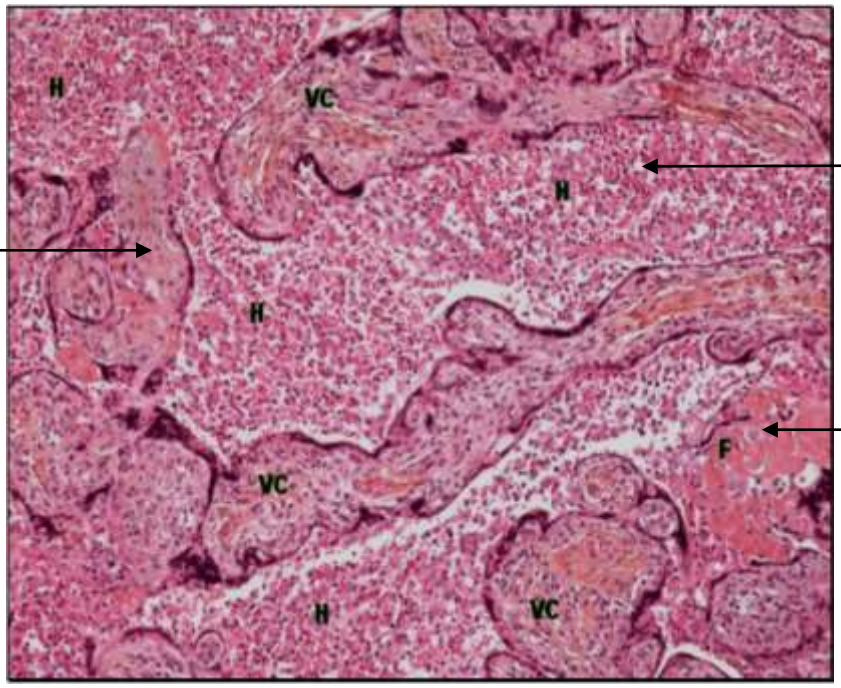
Villite focale




Villite diffuse

**<u>ANNEXE 3</u> : ASPECT MICROSCOPIQUE D'UNE INTERVILLITE PLACENTAIRE**



# ANNEXE 4 : FICHE DE RECCUEIL

| GENERALITES | |
|---|---|
| IPP | |
| Nom | |
| Prénom | |
| DDN | |
| Age | |
| Ethnie | 1)C 2)Af 3)M 4)As |
| Catégorie sociale | 1)bas niveau<br>2)normal |
| Poids / Taille | |
| BMI | |
| Gestité / Parité | G P |
| Nbre d'enfants vivants | |
| Même papa | 0) non 1) oui |

| PATHOLOGIES | | |
|---|---|---|
| Toxoplasmose | 1) neg 2) IA<br>3) pos | |
| Rubéole | | |
| Syphilis | | |
| HIV | | |
| Hépatite B | | |
| CMV | | |
| PB19 | | |
| HSV | | |
| Entérovirus | | |
| VZV | | |
| Rhésus mère / père | / | |
| RAI | | |

| INCLUSION | Oui | Non |
|---|---|---|
| | | |

| DATE DE LA GROSSESSE | |
|---|---|
| Terme d'acc | |
| Voie d'acc | 1) AVB 2) césar 3) instrum |
| Cause césar | 1) itérative 2) mat 3) obst 4) foetales 5) mixte |
| Déclenchement | |
| Prématurité induite | |
| Sexe | |
| Poids | |
| Apgar 1' | |
| Apgar 5' | |
| pH artériel | |
| Transfert bébé | 0) non 1) néonat 2) SI 3) réa durée= |
| DC perinatal | Age= Cause= |

| ATCD | | | | |
|---|---|---|---|---|
| MEDICAUX | | | | |
| HTA | | | | |
| Diabète | 1) DID<br>2) DNID | | | |
| Allergie | | | | |
| Maladie immuno | | | | |
| Maladie rénale | | | | |
| Autres | | | | |
| tabac | 0)non 1)sev γ<br>2)pendt γ | 1-10 | >10cig/jour | |
| Familiaux immuno | | | | |
| Tt au lg cours | | | | |
| OBSTETRICAUX | | | | |
| IVG | X= | Rang= | Terme= | |
| IMG | | | | |
| FCS précoce (<12SA) | | | | |
| FCS tardive (12-22) | | | | |
| MIU (>22SA) | | | | |
| HTA | | | Début= | tt= |
| Toxémie | | | | |
| Hellp syndrome | | | | |
| Diabète gesta | 1) régime<br>2) insuline | | | |
| RCIU<3ème p | | | | 1) harmonieux<br>2) disharmonieux |
| Prématurité | | | | |
| Hypotrophie naiss | | | | |
| Autres | | | | |
| ANAPATH | | | | |
| VUE | X= | Rang= | 1) placenta<br>2) FCS | 1)infarctus 2)nécrose<br>3)thrombose 4)hypotrophie<br>5)hématome 6)autre |
| CHIE | | | | |
| Mixte | | | | |

| THERAPEUTIQUES PENDANT GROSSESSE | | |
|---|---|---|
| Aspirine | Début= | Dose= |
| Progestérone | | |
| Immunoglobulines | | |
| HBPM | | |
| Corticoïdes | 1)1erT 2)Ite γ 3) cure | Dose=<br>Type= |
| Cure de cortic | Nbre= | Terme= / |
| Anti-HTA | Type= | début= |
| Insuline | Début= | |
| autres | | |

| ECHOGRAPHIES | |
|---|---|
| Aspect anormal du Placenta | Début=<br>Type |
| Fusion placenta si gémellaire | |
| Malformations foetales | Date début diag=<br>Type= |
| Autres | |

| CONTEXTE OBSTETRICAL POUR LEQUEL LA LESION A ETE RETROUVEE | | | |
|---|---|---|---|
| GENERALITES | | | |
| Rang | | | |
| Type grossesse | 1) singleton 2) γ 3) triple | | |
| FIV / ICSI | | | |
| DAN | | | |
| MSM | 1/ | | |
| HCG / AFP | | | |
| CN / LCC | | | |
| Caryotype indication | 1) normal 2) patho<br>1) CN 2) MSM 3) autre= | | |
| COMPLICATIONS OBST | | | |
| FCS précoce | Terme = | | |
| FCS tardive | | | |
| MIU | | | Cause= |
| RCIU | Terme =<br><3ème 3-10ème 10ème | | 1)harm 2)disharm |
| Doppler utérin patho | 1) Pas de notch | | 2) notch unilat<br>3) notch bilat |
| Doppler ombi patho | debut = max= | | 1) rapport mal 2) inversion RCP<br>3) diast nulle 4) reverse-flow |
| RPM | | | |
| Prématurité spont | | | |
| Toxémie | | | |
| Hellp syndrome | | | |
| Complic urologiques | | | |
| Diabète gesta | | | |
| Autres | | | |

| BILAN ANAPATH | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Type de lésion | 1) VUE 2) CHIE 3) mixte | | | |
| Analyse | 1) MI 2) PI | | | |
| Sévérité infiltrat | 1 / 2 / 3 | | | |
| Cause d'envoi | 1) RCIU 2) SFA 3) prématurité<br>4) FC/MIU 5) IMG 6) aspect placenta<br>7) γ 8) autre | | | |
| Lésions associées | Infarctus | | | |
| | thrombose | | Loc= | |
| | Nécrose simple | | | |
| | NIDF | | | |
| | Hématome | | Type= | |
| | hypotrophie | | 1) légère 2) sévère | Poids= |
| | SFC | | | |
| | Chorioamnionite aigue | | | |
| Taux d'irrigulation | % | | | |
| Sévérité fibrine | 1 / 2 / 3 | | | |
| Type d'infiltrat | | | | |
| autre | | | | |

| BILANS | BILAN INFECTIEUX | | | |
|---|---|---|---|---|
| | NF | normal | patho | |
| Placentocultures | | | | |
| Liquide gastrique | | | | |
| NFS | | | | |
| CRP | | | | |
| CMV foetal | | | | prelev= |
| PB19 foetal | | | | prelev= |
| BILAN DE THROMBOPHILIE | | | | |
| AT3 | | | | |
| Protéine C | | | | |
| Protéine S | | | | |
| Facteur V | | | | |
| RPCA | | | | |
| G 20 210 A | | | | |
| Homocystéine | | | | |
| coag | | | | |
| BILAN IMMUNOLOGIQUE | | | | |
| ACAN | | | | Type= Taux= |
| Anticoag circulant | | | | |
| Antiphospholipide | | | | |
| Anticardiolipide | | | | |
| antiβ2GP | | | | |
| Complément | | | | |
| Angiotensivertase | | | | |
| Electrophorèse prot | | | | |
| Anti-thyroglobuline | | | | |
| Anti-peroxydase | | | | |
| Anti-HTA | | | | |
| AUTRES | | | | |
| Bilan rénin | | | | |
| Pale | | | | |

| Anamnèse infectieuse |
|---|
| 0) non 1) oui |

| GROSSESSES ULTERIEURES AU DOSSIER INDEX | | | |
|---|---|---|---|
| Nbre de grossesses | | | |
| Suivi spé | | | |
| Thérapeutique<br>- aspirine<br>- corticoïdes<br>- autre | | | |
| Complications obstétricales | | | |
| Doppler patho | | | |
| Accouchement | | | |
| Anapath | | | |
| Autre | | | |

## **ANNEXE 5 : COMPARAISON ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES VILLITES ET INTERVILLITES D'ORIGINE INFECTIEUSE ET D'ORIGINE INDETERMINEE DANS NOTRE ETUDE**

***Tableau XIX : Comparaison anatomo-pathologique des villites et intervillites d'origine infectieuse et d'origine indéterminée dans notre étude***

| | Origine infectieuse (n=20) | | Origine indéterminée (n=178) | |
|---|---|---|---|---|
| Taux de chorioamniotite aigue associée | 5 | (25%) | 5 | (2,8%) |
| NIDF | 3 | (15%) | 67 | (37,6%) |
| Calcifications | 5 | (25%) | 12 | (6,7%) |
| Sévérité de l'infiltrat mononuclée: | | | | |
| - 1 croix | 8 | (40%) | 94 | (52,8%) |
| - 2 croix | 2 | (10%) | 44 | (24,7%) |
| - 3 croix | 10 | (50%) | 40 | (22,5%) |
| Distribution des lésions : | | | | |
| - focale / multifocale | 17 | (85%) | 126 | (71,2%) |
| - diffuse | 3 | (15%) | 51 | (28,8%) |
| Type d'infiltrat : | (n=5) | | (n=50) | |
| - lymphocytes | 3 | (60%) | 28 | (56%) |
| - macrophages / monocytes | 2 | (40%) | 21 | (42%) |

(NIDF : nécrose ischémique avec dépôts fibrinoïdes)

**NOWAK CHRISTEL**

---

**TITRE DE THESE :**

Villites et intervillites chroniques d'étiologie indéterminée : A propos d'une série nantaise de 178 cas.

---


**RESUME :**

Les villites et intervillites chroniques d'étiologie indéterminée sont des lésions placentaires inflammatoires caractérisées par un infiltrat mononuclée au niveau du stroma villositaire ou de la chambre intervilleuse. Ces lésions sont associées à une morbidité fœtale sévère et sont à risque de récurrence.

Cette étude rétrospective de 178 cas de villites et intervillites placentaires a permis de montrer que l'intervillite était la situation la plus à risque avec plus de 80% de RCIU et 30% de pertes fœtales anténatales. Les lésions mixtes, sans prédominance inflammatoire sur le versant fœtal ou maternel, pourraient être considérées comme équivalentes aux villites et traitées comme telles. La sévérité des complications semble reliée à l'importance de l'infiltrat inflammatoire. Un traitement par corticoïdes associé à l'aspirine pourrait être envisagé lors d'une grossesse ultérieure pour limiter les phénomènes immunologiques et inflammatoires impliqués dans la genèse des lésions. Des études complémentaires seront nécessaires pour confirmer ces hypothèses.


---


**MOTS-CLES :**

Villite chronique d'étiologie indéterminée, intervillite chronique d'étiologie indéterminée, morbidité fœtale, aspirine, corticoïdes