

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-femme

L'INTERVILLITE CHRONIQUE D'ETIOLOGIE INCONNUE

illustrée par 17 cas au C.H.U. de Nantes de 1999 à 2005

Mélanie COUTAUD

Directeur de mémoire : Professeur Georges BOOG

Promotion 2002-2006

Table des matières

Introduction.....	1
PARTIE 1 : L'intervillite chronique d'étiologie inconnue, quid ?	3
1.1. Pour mieux comprendre : quelques rappels sur l'anatomie placentaire	3
1.2. Définitions.....	10
1.2.1. L'intervillite d'étiologie inconnue	10
1.2.2. La villite chronique d'étiologie inconnue, quel rapport?.....	13
1.3. Les diagnostics différentiels	14
1.3.1. La malaria ou paludisme	14
1.3.2. Autres infections rencontrées.....	15
1.3.3. L'infarctus du lit maternel	16
1.3.4. Leucémie maternelle et carcinome métastatique	16
1.4. Les conséquences materno-fœtales.....	17
PARTIE 2 : Etude rétrospective au CHU de Nantes : à propos d'une série de 17 grossesses comparée à la littérature mondiale.....	18
2.1. Etude rétrospective d' octobre 1999 à mars 2005.....	18
2.1.1. Critères d'inclusion	18
2.1.2. Critères d'exclusion	18
2.1.3. Biais	18
2.1.4. Résultats.....	19
2.1.5. Conclusion	27
2.2. Comparaison aux résultats de la revue de la littérature	27
2.2.1. LABARRERE et MULLEN	27
2.2.2. JACQUES et QURESHI.....	29
2.2.3. BOYD.	31
2.2.4. DOSS : au sujet d'un cas d'avortements spontanés à répétition.....	32
2.2.5. L'étude d'Olivier Parant : un bon résumé des connaissances actuelles.....	33
PARTIE 3 : Les données récentes	36
3.1. Vers une origine immunologique.....	36
3.1.1. Les hypothèses émises	36
3.1.2. L'origine des cellules inflammatoires.....	37
3.1.3. Des recherches novatrices.....	38
3.2. Les traitements proposés.....	41
3.2.1. L'aspirine	41
3.2.2. Les corticoïdes	41
3.3. Conclusion	42
PARTIE 4 : Discussion.....	44
4.1. Une pathologie négligée	44
4.2. Suivre l'intervillite pour mieux prendre en charge les grossesses ultérieures.....	44
4.3. La place du psychologue autour de ces avortements à répétition : un questionnaire en illustration	46
4.4. La place de la sage-femme dans la prise en charge de ces patientes	47
4.5. Pour une prise en charge optimale : un suivi pluridisciplinaire.....	48
Conclusion	50

Lexique

Tous les mots ou expressions de ce mémoire marqués par le signe * sont définis dans ce lexique.

- A.I.P. : Académie Internationale de Pathologie
- Cellules de Hofbauer : Macrophages présents dans les villosités placentaires.
- Cellules NK : Ces cellules ("Natural killers", tueuses naturelles) représentent 5 à 16 % de la population totale des lymphocytes humains. Elles font partie d'une sous population de lymphocytes, les LGL (Large Granular Lymphocytes). Elles résultent de la différenciation de cellules souches lymphoïdes produites par la moelle osseuse.
- Chagas (maladie de) : La maladie de Chagas est une infection due au parasite *Trypanosoma cruzi*, transmise par un insecte, par transfusion sanguine ou par voie transplacentaire. Elle sévit majoritairement sur le continent américain. L'infection chronique est incurable, peut être invalidante et parfois mortelle. Après une phase aiguë, la maladie évolue vers la chronicité chez plus d'un tiers des personnes infectées. La phase chronique apparaît après 10 à 20 ans d'infection "silencieuse". Des lésions irréversibles peuvent toucher le cœur (cardiopathies chroniques pouvant conduire à la mort subite), l'oesophage, le colon, et le système nerveux périphérique.
- C.M.H. : Complexe majeur d'histocompatibilité.
- CMV : Cytomégalovirus.
- FCS : Fausse couche spontanée.
- Histiocyte : C'est l'une des formes de transformation du monocyte. La cellule est de grande taille (jusqu'à 50 µm de diamètre), avec un noyau arrondi et clair. Le cytoplasme est rempli de manière très variable de débris de macrophagie de formes et de couleurs diverses.

- HLA : Human leucocyte antigène.
- HSV : Herpès Simplex Virus
- IMG : Interruption médicale de grossesse.
- Monocyte, Macrophage : Globule blanc (leucocyte) du sang produit par la moelle osseuse. Le monocyte est une cellule jeune. Lorsqu'il devient âgé et qu'il quitte le sang, il devient un macrophage. Le monocyte intervient dans la phagocytose et l'hémostase.
- MIU : Mort in utero.
- M.T.H.F.R. : Méthylène Tétra Hydrofolate Réductase. Cette protéine intervient en tant qu'enzyme dans le cycle de l'acide folique, transformant l'homocystéine en méthionine. Un défaut d'activité de cette enzyme engendre, au cours de la grossesse, thromboses et défaut de fermeture du tube neural. Sa recherche rentre dans le cadre du bilan de thrombophilie.
- Pancytopénie : Pathologie définie par la diminution des cellules sanguines des 3 lignées c'est-à-dire l'association d'une anémie, d'une leucopénie et d'une thrombopénie.
- Plasmocyte : Cellule de la moelle osseuse et du tissu lymphoïde (ganglions, rate, amygdales), proche des lymphocytes et responsable de la production d'anticorps.
- TH1 : Réponse immunitaire de type cellulaire faisant intervenir les lymphocytes CD8. Ceux-ci, autrement appelés lymphocytes cytotoxiques peuvent, grâce à la reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte T Helper, détruire les cellules présentant cet antigène à leur surface. Cette réaction immunitaire fait également intervenir l'interleukine 2 et l'interféron gamma.

- TH2 : Réponse immunitaire de type humoral faisant intervenir les lymphocytes B. Une fois l'antigène reconnu, ces lymphocytes sécrètent des anticorps spécifiques de cet antigène. Cette réponse immunitaire met en jeu les interleukines 4, 5 et 10 majoritairement.
- R.C.I.U. : Retard de croissance intra-utérin.
- Syndrome de Gougerot-Sjögren : Pathologie auto-immune avec atteinte du système glandulaire.
- Syndrome d'Ivemark : Ce syndrome correspond à un ensemble de malformations associant : des anomalies cardiaques complexes, un placement anormal des organes dans le thorax ou l'abdomen en position inversée droite/gauche et une absence de rate (asplénie).

Introduction

Mme S.C. arrive dans le service de grossesse pathologique à 26 semaines d'aménorrhée pour surveillance foetale. Alors en stage dans ce service, je me charge de son accueil et, sans connaître encore l'histoire médicale et obstétricale de cette femme, je suis frappée par la détresse et le stress qui émanent d'elle. Elle porte avec une angoisse extrême cette cinquième grossesse. Ce n'est qu'après que je prends connaissance de ses antécédents tragiques.

Après une interruption volontaire de grossesse en 1998 au Canada où elle réside pour raison professionnelle, elle est à nouveau enceinte en 1999. Sa grossesse, de déroulement normal, est suivie également au Canada. Elle se voit annoncer, alors à 31 semaines d'aménorrhée, le décès in utero de son enfant. Loriane pèse 1100 grammes et son retard de croissance est manifeste. Rien n'est alors retrouvé à l'examen anatomopathologique excepté une hypotrophie placentaire ainsi qu'un petit infarctus. Elle envisage alors une adoption dans le cas d'un nouvel échec de grossesse. En 2000, Mme S.C. fait suivre sa nouvelle grossesse toujours au Canada où un traitement préventif par aspirine lui est administré. De retour en France, elle consulte à Marseille où elle passe ses vacances et où des signes échographiques d'anémie fœtale sont retrouvés. Ceux-ci l'amènent à faire réaliser une ponction de sang fœtal à 29 semaines d'aménorrhée. L'hémoglobine foetale est alors à 6g/dL. Une transfusion in utero est immédiatement réalisée et ramène le taux d'hémoglobine à 15g/dL. Suite à l'intervention, une hémorragie fœtale survient accompagnée d'anomalies du rythme cardiaque fœtal. Une césarienne est pratiquée en urgence pour sauvetage fœtal. Mathieu, d'Apgar 0/2/4, décède finalement à une heure de vie des suites de multiples hématomes. L'autopsie retrouve chez cet enfant une pancytopenie* ainsi qu'une cytolysé hépatique. Mme S.C. se fait ensuite suivre, en 2002, à Nantes pour sa quatrième grossesse où elle poursuit alors la prévention par aspirine. L'échographie de 22 semaines d'aménorrhée est normale. Cependant, une nouvelle fois, contre toute attente, Anna décède brutalement in utero une semaine plus tard à 23 SA. Elle pèse 433 grammes et manifeste, elle aussi, un évident retard de croissance. On retrouve à l'examen anatomopathologique du placenta l'origine supposée de ces pertes fœtales récurrentes : « des lésions assez marquées d'intervillite et de villite chronique devant faire rechercher un conflit immunologique ». Le couple engage une procédure d'adoption qui leur permet d'accueillir Anaëlle, 20 mois, en décembre 2004. Madame S.C. entreprend finalement ce qu'elle considérera comme son « ultime grossesse ».

Traitée dès le début de la grossesse par aspirine, elle est suivie par une sage-femme à domicile. Elle est hospitalisée à 26 semaines d'aménorrhée pour surveillance et un traitement par Cortancyl® est débuté. Toutes les investigations entreprises à la recherche d'une cause à ses complications obstétricales s'avèrent négatives (dosage des protéines du complément, typage HLA chez le couple, bilan de thrombophilie). A 32 semaines d'aménorrhée plus 2 jours, après confirmation par amniocentèse de l'acquisition de la maturité pulmonaire foetale, une césarienne est décidée. Amandine naît le 3 avril 2005. Elle pèse 1370 grammes et s'adapte bien, pour son terme, à la vie extra-utérine. Elle séjourne en néonatalogie pendant une quarantaine de jours. L'étude anatomopathologique du placenta retrouve alors des infarctus recouvrant près de 20% de la surface placentaire mais cette fois-ci aucune lésion d'intervillite n'est présente.

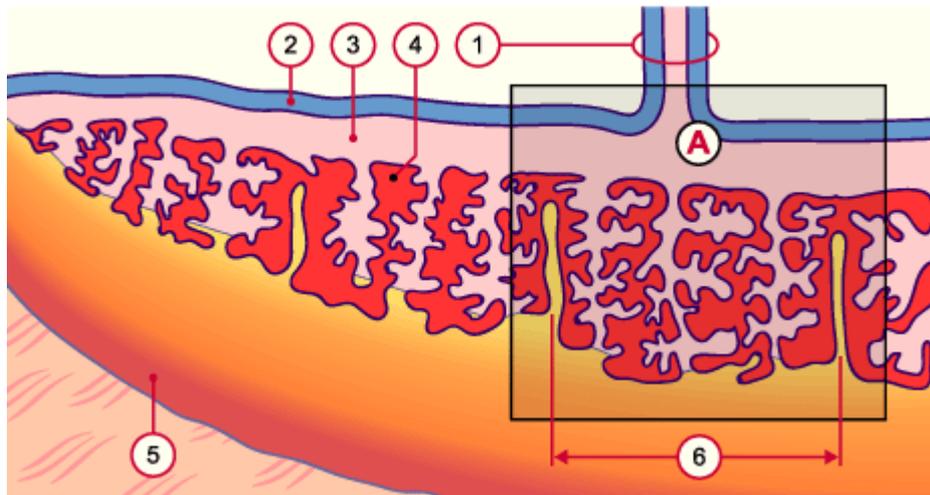
Le cas de Madame S.C. est un des rares cas retrouvés de non récurrence de la maladie après antécédents d'intervillite chronique d'étiologie inconnue.

Comment diagnostiquer cette pathologie ? Comment en expliquer le mécanisme ? Comment la prévenir et ainsi empêcher la récurrence ? Ce dossier est peut être, et nous le développerons ultérieurement, une des clés ouvrant les réponses à nos questions.

PARTIE 1 : L'intervillite chronique d'étiologie inconnue, quid ?

1.1. Pour mieux comprendre : quelques rappels sur l'anatomie placentaire

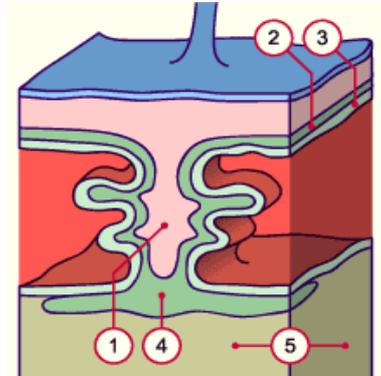
Fig. 13 - Placenta vers le 4e mois. Légende



- 1 cordon ombilical
- 2 amnios
- 3 plaque chorale
- 4 chambre intervillieuse (sang maternel)
- 5 plaque basale
- 6 cotylédon

Figure 1 : Schéma d'un placenta vers le 4^{ème} mois

(Source : [33])



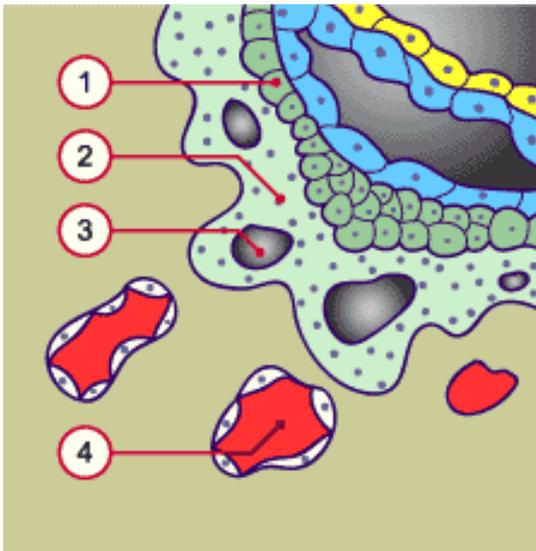
- 1-villosité crampon
- 2-cytotrophoblaste
- 3-syncytiotrophoblaste
- 4-coque cytotrophoblastique
- 5-muqueuse utérine

Figure 2 : schéma en trois dimensions d'une villosité crampon

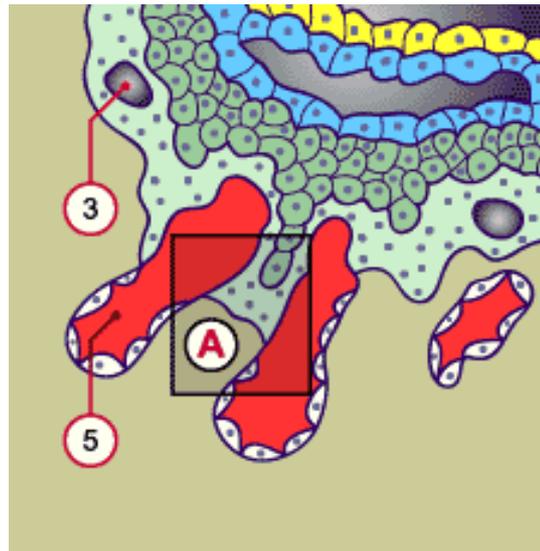
(Source : [33])

La circulation utéro-placentaire se met en place dès le 9^e jour au stade dit lacunaire. Il s'agit initialement de vacuoles ou de lacunes du trophoblaste qui s'ouvrent dans le syncytiotrophoblaste.

Suite à l'érosion des capillaires maternels proches par l'activité lytique du syncytiotrophoblaste, ces derniers s'anastomosent avec les lacunes du trophoblaste pour former les sinusoides maternelles. A terme, ces lacunes communiquent entre elles pour former des cavités uniques, limitées par du syncytiotrophoblaste, appelées les chambres intervillieuses.



- 1 cytotrophoblaste
- 2 syncytiotrophoblaste
- 3 vacuoles du syncytiotrophoblastes (lacunes)
- 4 vaisseaux maternels



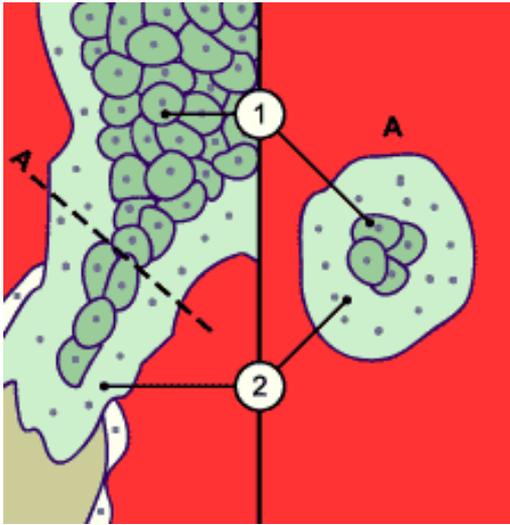
- 5 vaisseaux maternels érodés par le syncytiotrophoblaste qui, en communiquant avec les lacunes, forment les sinusoides maternels (A).

Figure 3 : Stade lacunaire, 9-10ème jour

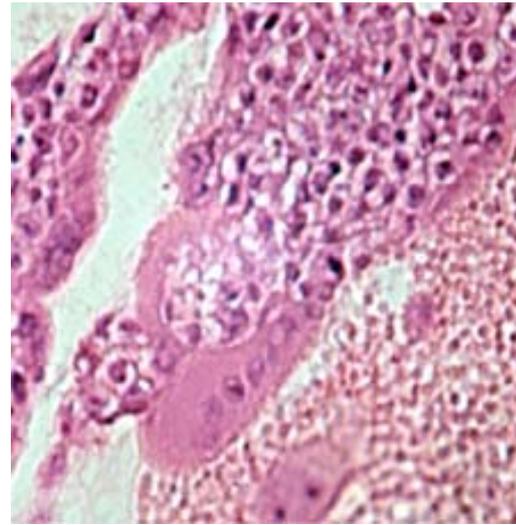
Figure 4 : Villosité primaire, 9-10ème jour

(Source : [33])

Entre les 11e et 13e jours, les cellules du cytotrophoblaste prolifèrent et s'insinuent dans les travées de syncytiotrophoblaste formant les villosités trophoblastiques primaires.



1 cytotrophoblaste
2 syncytiotrophoblaste

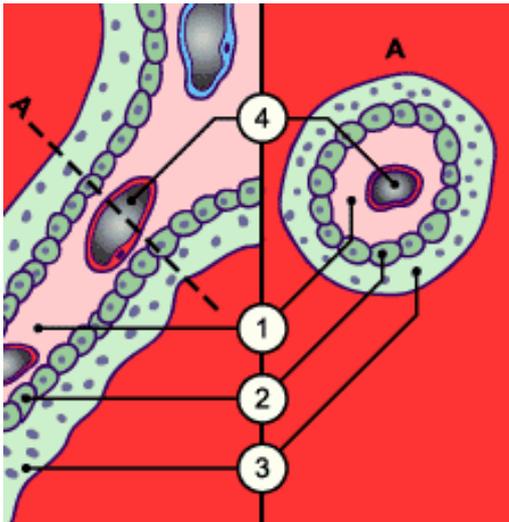


Villosité primaire avec le cytotrophoblaste s'insinuant dans les travées de syncytiotrophoblaste formant les villosités trophoblastiques primaires.

Figure 5: Villosité primaire au 11-13eme jour : schéma et vue au microscope après fixation et coloration

(Source : [33])

Dès le 16e jour, le mésoblaste extra embryonnaire associé au cytotrophoblaste, pénètre dans le tronc de ces villosités primaires, transformant celles-ci en villosités secondaires. Ces protrusions s'étendent jusque dans les lacunes remplies de sang maternel, entraînant avec elles le syncytiotrophoblaste.



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

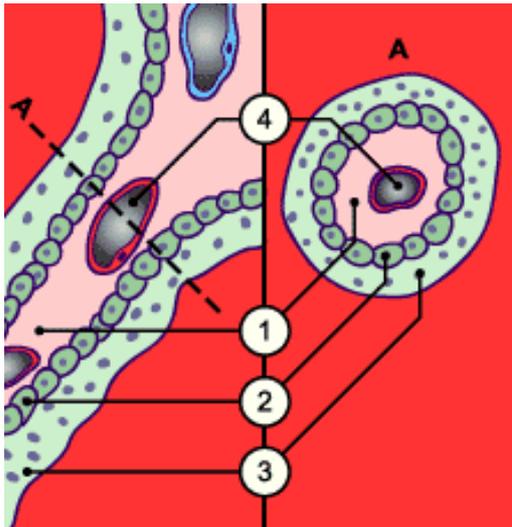


Villosité secondaire avec au centre le mésoblaste extra embryonnaire bordé par le cytotropho-blaste et en périphérie le syncytiotrophoblaste.

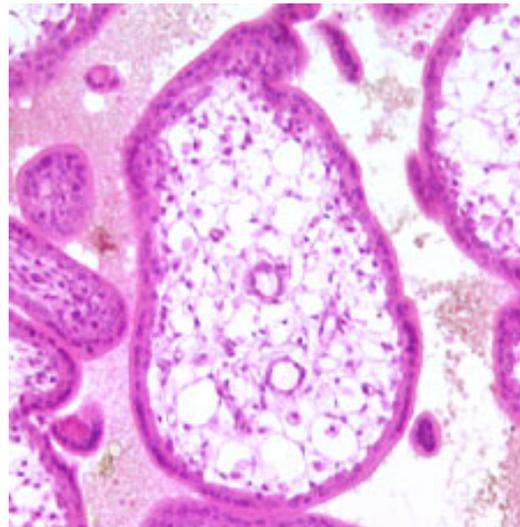
Figure 6 : Villosité secondaire au 16^{ème} jour : schéma et vue au microscope après fixation et coloration

(Source : [33])

A la fin de la 3e semaine, le mésoblaste villositaire se différencie en tissu conjonctif et vaisseaux sanguins, fournissant ainsi des vaisseaux sanguins connectés avec ceux de l'embryon. Les villosités contenant des vaisseaux sanguins différenciés sont appelées villosités tertiaires.



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



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

Figure 7 : Villosité tertiaire au 21ème jour : schéma et vue au microscope après fixation et coloration

(Source : [33])

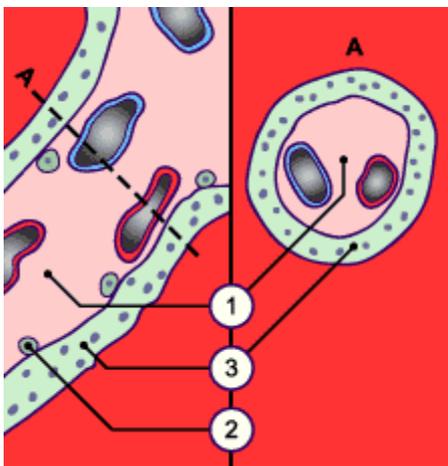
Dès ce moment, les gaz, les éléments nutritifs et les déchets diffusant à travers le sang maternel et foetal doivent traverser quatre couches tissulaires:

- l'endothélium capillaire des villosités
- le tissu conjonctif lâche qui en occupe l'axe
- le cytotrophoblaste
- le syncytiotrophoblaste.

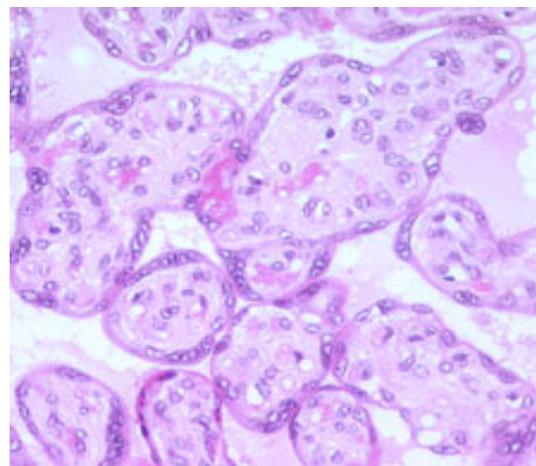
C'est l'ensemble de ces éléments qui forme la barrière placentaire.

Les villosités «mères» (tertiaires) sont à l'origine de nombreuses villosités « filles ». Ces villosités restent libres et flottent dans la chambre intervillieuse (villosités libres), ou au contraire, s'ancrent sur la plaque basale (villosités crampons).

Après le 4e mois, le cytotrophoblaste disparaît peu à peu de la paroi des villosités tertiaires, réduisant la distance entre les chambres intervillieuses remplies de sang maternel et les vaisseaux foetaux. Les villosités à terme sont ainsi formées.



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



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

Figure 8 : Villosité à terme dès la fin du 4eme mois : schéma et vue au microscope après fixation et coloration

(Source : [33])

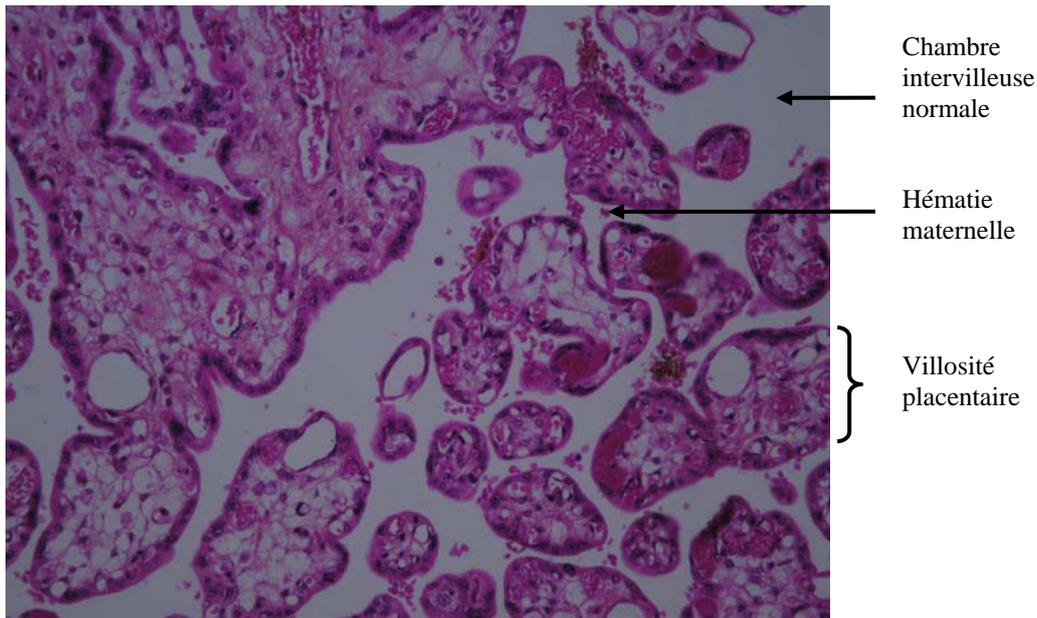


Figure 9 : Coupe histologique d'un placenta normal après fixation et coloration

On observe, à l'état physiologique, l'absence de cellules dans l'espace intervillousitaire. Cette structuration progressive des éléments placentaires doit pouvoir, lorsqu'elle s'est installée de façon normale, répondre aux besoins du fœtus. Nous verrons plus loin que c'est l'insuffisance placentaire qui, dans le cas de l'intervillite chronique, entrave la croissance fœtale.

1.2.Définitions

1.2.1.L'intervillite d'étiologie inconnue

Les manifestations macroscopiques placentaires de cette pathologie, autrement appelée placentite monocyttaire d'étiologie indéterminée[19], sont très rarement signalées. Cependant, comme nous le verrons dans notre étude, on retrouve fréquemment une hypotrophie placentaire ainsi que certaines lésions macroscopiques peu spécifiques telles que des hématomes déciduaux basaux ou marginaux ou plus rarement des infarctus (en dehors du cadre d'une mort fœtale in utero pouvant les expliquer). Dans deux des cas évoqués par le bulletin de la Division Française de l'A.I.P.* [19], les tranches de section placentaires

montrent, d'un point de vue macroscopique, des taches claires diffuses estompant l'aspect granuleux normal. Cette observation semble d'une grande subjectivité et très peu spécifique.

Le diagnostic de l'intervillite chronique reste donc exclusivement d'ordre histologique par étude anatomopathologique du placenta. Cette analyse est réalisable après conservation du produit de la délivrance au formol et fixation à la paraffine. Plusieurs lames sont alors réséquées, de la plaque choriale vers la plaque basale : au niveau du cordon et des membranes, et au sein du parenchyme placentaire. Les coupes sont alors colorées à l'hémalum phloxine safran, colorant trichromique alliant une laque nucléaire (hématoxyline basique) un colorant cytoplasmique (phloxine acide) et un colorant du collagène (safran) permettant l'observation microscopique. Cette méthode d'étude anatomopathologique est admise de façon internationale. Elle est appliquée de manière quasi-identique au CHU de Nantes et dans nos études comparatives américaines.

A l'observation microscopique, ont été décrites les lésions histologiques [19] [20] caractéristiques de l'intervillite associant:

1. des amas intervillositaires de monocytes macrophagiques* pouvant comporter quelques cellules géantes multinucléées isolées. Avant d'occuper tout le chorion villositaire, ces histiocytes occupent le chorion périphérique sous trophoblastique et tendent à décoller le syncytium.
2. des massifs intervillositaires [16] constitués d'un mélange de fibrine et d'histiocytes*. Cette fibrine tend à engainer les villosités, entraîner la nécrose du trophoblaste périvillositaire et la fibrose des villosités sous jacentes.
Elle peut enclaver les globules rouges maternels et parfois les lyser. Elle entrave la circulation sanguine maternelle intervillositaire. Ces lésions sont éventuellement associées à des signes de régression par décès foetal in utero, tels que des villosités hydropiques (œdémateuses) ou fibreuses.

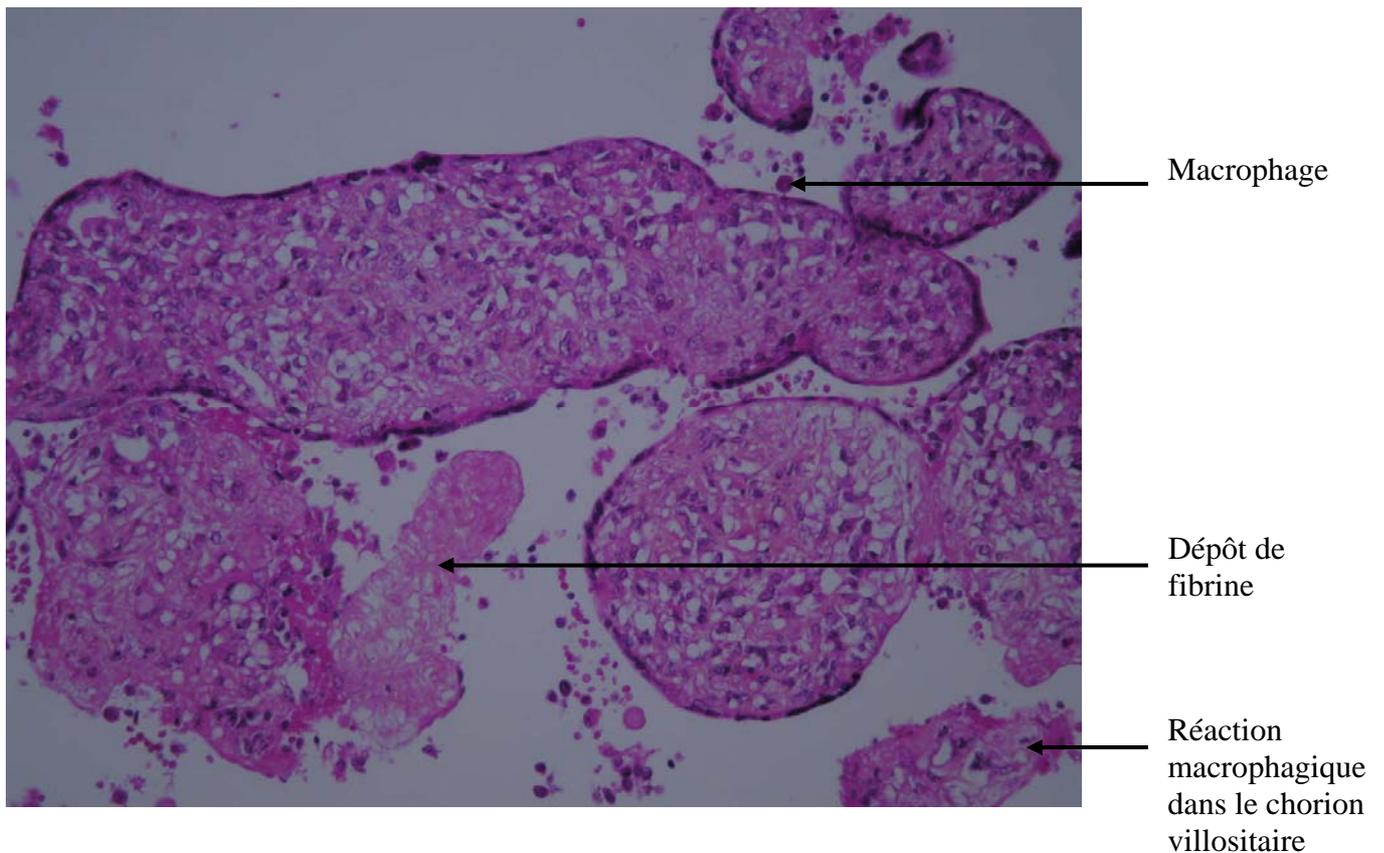


Figure 10 : Coupe histologique d'un placenta présentant une intervillite et une villite associée après fixation et coloration .

Ces deux types de lésion sont constants mais à des degrés différents selon leur répartition sur la galette placentaire. Ainsi peut-on retrouver des intervillites dites « diffuses », localisées sur tout le volume placentaire, ou plus « focales », lésions concentrées sur un territoire délimité. L'intervillite est dite chronique du fait de la présence de cellules de l'inflammation chronique, c'est à dire d'éléments lympho-plasmocytaires* et de cellules histiocyto-macrophagiques.

Sont fréquemment retrouvées, en association à ces lésions intervillositaires, des lésions de même type mais cette fois intravillositaires qui définissent la villite chronique du même nom, autrement appelée placentite granulomateuse [14]. Les lésions histologiques de l'intervillite sont différentes de la conventionnelle villite d'étiologie inconnue, par la localisation presque

exclusive de l'infiltrat inflammatoire entre les villosités [17]. L'origine de ces deux pathologies placentaires est supposée identique de part la similitude des lésions placentaires et des conséquences cliniques.

1.2.2. La villite chronique d'étiologie inconnue, quel rapport?

Les signes macroscopiques de cette pathologie sont, tout comme pour l'intervillite, très peu spécifiques en dehors d'une hypotrophie placentaire [23]. C'est la description histologique des lésions de la villite chronique qui est d'une étrange similitude avec celles de l'intervillite chronique. La présence d'un infiltrat inflammatoire (lymphocytes, histiocytes, plasmocytes) à l'intérieur de la substance de la villosité chorionique reste, selon Labarrere et Mullen, la définition histologique stricte de la villite [17]. Peuvent être présents également, des dépôts fibrinoïdes, avec nécrose trophoblastique ou fibrose du stroma [23]. Pour Nessman et Laroche cette infiltration inflammatoire déborde parfois dans la chambre intervillieuse définissant alors l'intervillite chronique d'étiologie inconnue. L'intervillite pourrait donc être, comme l'évoquaient Labarrere et Mullen [17], non pas seulement « différente de la villite chronique d'étiologie inconnue conventionnellement décrite » mais aussi « pourrait représenter une variante extrême de villite ».

De telles lésions sont classiques dans les infections materno-fœtales d'origine virale ou parasitaire [23]. Cependant, dans plus de 95% des placentas concernés [1], tout comme dans le cas de l'intervillite, aucune cause n'est retrouvée. Ces manifestations histologiques fréquentes se retrouvent dans 5 à 10% des placentas lors de grossesses à risque, dans 25% des placentas associés à un retard de croissance in utero [1].

Les manifestations cliniques, comparées à celles de l'intervillite, sont également similaires [2] [17] [19]. Selon Nessmann [22], 11% des retards de croissance sévères (inférieurs au 3^{ème} percentile) s'expliquent par la présence d'une villite chronique à l'examen histologique.

Ces ressemblances frappantes tendent donc à laisser envisager une origine commune à ces deux pathologies encore sans cause retrouvée. Comme nous le verrons plus tard, cette hypothèse sera confortée par de nouvelles études plus récentes. On comprend ici toute l'importance de mieux connaître ces pathologies plus fréquentes qu'on ne pourrait le penser et associées à de rares réussites de grossesse.

1.3. Les diagnostics différentiels

Les diagnostics cliniques, en cours de grossesse, de retard de croissance intra-utérin, d'avortements à répétition ainsi que de mort in utero sans cause retrouvée doivent déjà faire rechercher certains diagnostics différentiels. La majorité d'entre eux sont fréquemment recherchés dans la pathologie qui nous intéresse et reviennent négatifs. Ceux-ci concernent les bilans virologique, parasitaire, thrombophilique, génétiques.

Il convient bien évidemment, concernant le diagnostic histologique d'intervillite chronique d'étiologie inconnue, d'éliminer tout autre diagnostic susceptible d'engendrer le même type de lésion (par définition toute intervillite ayant une étiologie retrouvée est un diagnostic différentiel de l'intervillite chronique d'étiologie inconnue !). Soulignons l'importance d'une analyse microscopique experte et minutieuse qui, avec la clinique et la biologie, permet de poser ce diagnostic positif.

Des lésions placentaires sensiblement identiques ont déjà été décrites.

1.3.1. La malaria ou paludisme

Les lésions placentaires malariennes sont similaires. En effet « un infiltrat massif d'histiocytes dans l'espace intervillieux est observé » là aussi. Labarrere et Mullen excluent ce diagnostic de leur étude arguant qu' « aucune preuve clinique ou biologique de cette maladie n'a été retrouvée dans les cas étudiés et qu'aucune des mères concernées ne provenait d'une zone endémique » [17].

Selon Fox [9], l'infection malarienne se traduit, d'un point de vue histologique, par un « parasitage malarien très marqué des érythrocytes maternels dans l'espace intervillieux (visualisation du Plasmodium falciparum dans les globules rouges maternels), quelques rares zones de dépôt de fibrine dans les villosités syncytiotrophoblastiques, pas d'accumulation de cellules monocytaires dans l'espace intervillieux et pas de marques de dommage villositaire ». En pratique, les anatomopathologistes font le diagnostic sur l'observation du parasite intra-érythrocytaire et/ou des pigments malariens caractéristiques [24], bruns foncés, grossiers et granuleux présents dans les monocytes maternels de l'espace intervillieux ou parfois des cellules de Hofbauer*. L'accumulation du pigment peut également entraîner, au niveau macroscopique, une coloration noirâtre du placenta. Cependant ce diagnostic reste difficile même pour un œil expert. En effet, les fixateurs formolés utilisés pour l'étude des coupes induisent eux-mêmes des artefacts de manifestation similaire. Aussi ne devons nous que nous

baser sur la clinique (accès fébrile) et sur l'origine géographique des femmes concernées. Ces lésions sont responsables, d'un point de vue clinique, de retards de croissance intra utérin par insuffisance placentaire majoritairement et de prématurité.

Globalement, le paludisme sévit dans les diverses zones intertropicales, à l'exception des zones désertiques ou des hautes montagnes. Les régions endémiques (Figure 11) sont donc majoritairement l'Afrique intertropicale et certaines zones du bassin amazonien. Dans une moindre mesure, dans d'autres zones intertropicales et notamment en Asie du sud-est.

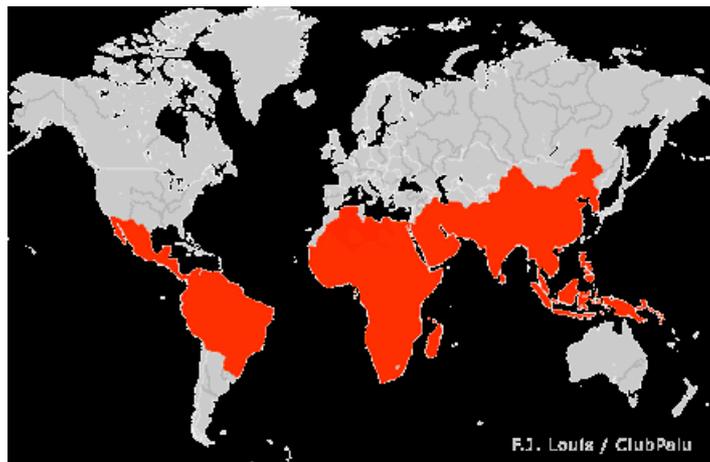


Figure 11 : Régions du monde touchées par l'endémie de malaria

1.3.2. Autres infections rencontrées

Des infections plus fréquentes font, en cas de manifestations cliniques, l'objet de recherches biologiques. Il s'agit majoritairement du cytomégalovirus (CMV), de la toxoplasmose, de la listériose [10], de la syphilis, de la rubéole et de l'herpès virus (HSV) et de la maladie de Chagas*, beaucoup plus rare dans nos régions. Dans la majorité des cas, en présence d'un retard de croissance ou d'une mort fœtale in utero sans étiologie retrouvée, le bilan biologique est effectué à la recherche d'une de ces infections.

Dans le cadre d'une infection, l'histologie placentaire reste cependant peu caractéristique du germe responsable. L'anatomopathologiste peut alors nous orienter vers un germe mais celui-ci ne sera identifié qu'après étude immuno-histochimique (CMV et parvovirus par exemple) Ainsi, sommes nous, la grande majorité du temps, doublement confortés sur notre diagnostic à la fois par les manifestations cliniques et par l'étude biologique du placenta. Dans le cas de

l'intervillite ce diagnostic infectieux revient négatif et nous permet d'exclure toute intervillite d'origine infectieuse.

1.3.3.L'infarctus du lit maternel

Cette pathologie placentaire n'a jamais été réellement définie dans des termes précis. Son interprétation est plutôt d'ordre subjectif en fonction de la masse plus ou moins anormale de fibrine retrouvée au niveau de la plaque basale et alors considérée comme pathologique. Macroscopiquement, la plaque basale est épaissie et une surface importante du parenchyme placentaire est remplacée par un tissu gris jaune. D'un point de vue histologique, on observe un étalement extensif de fibrine sur la plaque basale avec un engainement des villosités basales, ainsi qu'un dépôt extensif de fibrine intervillitaire. Fox le définit plutôt comme un dépôt de fibrine massif de la plaque basale que comme un infarctus au sens propre du terme [8].

Cette lésion semble avoir une tendance à la récurrence dans les grossesses ultérieures. Elle est liée elle aussi à une forte incidence de décès périnatal et de retard de croissance in utero, la fibrine interférant avec la perfusion de l'espace intervillieux par le sang maternel. L'infarctus du lit maternel peut être reconnu par échographie et serait associé à un taux élevé d'alpha-foetoprotéines [13].

Le diagnostic différentiel est assez aisé du fait de l'absence de cellules histio-lymphocytaires dans l'espace intervillieux.

1.3.4.Leucémie maternelle et carcinome métastatique

Ce diagnostic différentiel, bien qu'extrêmement rare, a été suggéré par Jacques et Qureshi [12] évoquant la similitude des lésions, ces pathologies cancéreuses étant connues pour engendrer un infiltrat cellulaire intravillitaire.

Remarque:

Il a été décrit un cas d'intervillite subchoriale associée à une infection ascendante des membranes ovulaires mais dans ce cas, un infiltrat polynucléaire (inflammation aiguë chorioamniotite supposée) de l'espace intervillieux est retrouvé à l'histologie.

1.4. Les conséquences materno-fœtales

La première manifestation clinique de la maladie est la réurrence des avortements spontanés.

Environ 0,3% des femmes de la population générale sont concernées par les avortements à répétition si on définit ceux-ci par la succession de trois fausses couches spontanées à moins de 22 semaines d'aménorrhée ou ayant accouché d'un fœtus de moins de 500 grammes. Cependant, dans la pathologie étudiée, cette récurrence n'est pas retrouvée de façon systématique, certaines femmes menant leur grossesse à terme, le diagnostic d'intervillite s'étant avéré de façon fortuite.

Il convient de réaliser les examens nécessaires afin d'éliminer toute autre cause à ces avortements répétés qu'elle soit organique, ou fonctionnelle. Les pathologies hormonales (insuffisance lutéale), infectieuses, utérine, anomalie du caryotype des couples, état thrombophilique, mal-être psychologique sont les principales causes retrouvées.

La complication materno-fœtale majeure, une fois la grossesse installée (au-delà de 12 semaines d'aménorrhée), est constituée par le retard de croissance intra utérin. Celui-ci s'explique par l'insuffisance placentaire en lien direct avec la présence de dépôts fibrinoïdes et la réaction inflammatoire. Comme nous l'avons décrit précédemment, ceux-ci tendent à engainer les villosités, à les nécroser, et vont jusqu'à entraver la circulation maternelle au sein des chambres intervillieuses. L'insuffisance foeto-placentaire en est la principale conséquence. Les retards de croissance sont la majeure partie du temps sévères et amènent parfois les couples à consentir à la décision d'une interruption médicale de grossesse.

Cette souffrance fœtale chronique s'associe souvent à une souffrance fœtale aiguë cause du fort taux de césariennes pour sauvetage fœtal.

La prématurité, consentie dans la majorité des cas, découle logiquement de ces complications obstétricales.

PARTIE 2 : Etude rétrospective au CHU de Nantes : à propos d'une série de 17 grossesses comparée à la littérature mondiale

2.1. Etude rétrospective d' octobre 1999 à mars 2005

2.1.1. Critères d'inclusion

Notre étude se base sur le recensement exhaustif des cas d'intervillite chronique d'étiologie inconnue retrouvés d'après l'étude anatomopathologique placentaire au CHU de Nantes entre octobre 1999 et mars 2005. Notre critère d'inclusion se limite alors à la définition anatomopathologique stricte c'est-à-dire la présence d'une infiltration plus ou moins importante, focalisée ou diffuse d'histiocytes et de lymphocytes dans la chambre intervillieuse avec dépôt fibrinoïde intra et/ou extravillositaire [19][20].

2.1.2. Critères d'exclusion

Nous excluons toute cause retrouvée à cette manifestation autre que l'intervillite qu'elle soit d'origine infectieuse, malarienne ou vasculaire.

Aucune grossesse n'a été exclue de l'étude.

L'association avec une villite chronique n'est pas considérée comme critère d'exclusion.

2.1.3. Biais

Ils sont directement en rapport avec les indications de réalisation de l'étude anatomopathologique. Certains placentas ont été analysés sur indication d'une anomalie macroscopique après la délivrance, d'autres, ont été trop souvent négligés alors que des signes de souffrance fœtale s'étaient manifestés qu'ils aient été d'ordre chronique (retard de croissance in utero) ou aigu au cours de la grossesse ou du travail. Se pose ici le problème de l'indication d'envoi du placenta en analyse en particulier en présence d'une pathologie inexplicée. La consommation de tabac chez certaines patientes peut constituer un biais quant au retard de croissance répertoriés.

2.1.4. Résultats (confère Annexe I)

Nous retrouvons 16 patientes concernées totalisant 44 grossesses dont 17 seulement correspondent aux critères d'inclusion sur un total de 17525 accouchements entre le 5 octobre 1999 et le 10 mars 2005 soit une incidence de 0,97 pour 1000. Nous cherchons alors à évaluer l'issue périnatale de ces grossesses. Notons que ces 17 grossesses concernent 18 enfants, l'une d'entre elles étant une grossesse gémellaire.

Caractéristiques de la population :

- Age maternel moyen :

29 (17-37) ans.

- BMI maternel :

22.2 (16.9-34.8).

Ces deux résultats coïncident avec la moyenne nationale de l'âge maternel pour une première grossesse et des BMI. Bien que ceux-ci ne semblent pas être un facteur prédictif de la pathologie, les chiffres ne sont pas significatifs.

- Parité :

7 primipares sur 16 femmes concernées.

- Origine ethnique :

14 femmes caucasiennes.

1 femme asiatique.

1 femme magrébine.

Il ne semble donc pas y avoir de prédisposition ethnique à la maladie cependant ces résultats ne sont pas significatifs.

- Profession :

4 femmes sont sans emploi.

4 femmes ont une activité professionnelle physique (viticultrice, couturière et coiffeuse (2)).

7 femmes ont un poste à responsabilité limitée (assistante maternelle, commerciale, enseignante, fonctionnaire).

Une profession n'est pas renseignée.

La pathologie semble toucher à part égale les différentes professions même si ces résultats ne sont pas significatifs.

Antécédents :

- Personnels médicaux :

Deux femmes (2/16) présentent un terrain allergique et/ou asthmatique dont une traitée pour épilepsie par Dépakine chrono® 500mgx2/jour.

Une femme présente une hépatite B chronique non active et restée stable pendant la grossesse.

Une femme présente un antécédent de transfusion.

Une femme présente une hypertension légère non traitée préexistante à la grossesse et non aggravée par celle-ci.

Chez une femme est diagnostiquée en cours de grossesse une pathologie auto-immune de type lupus ou syndrome de Gougerot-Sjögren*.

- Consommation tabagique :

5 femmes ont une consommation régulière de tabac pendant la grossesse allant de 5 à 15 cigarettes par jour.

Déroulement de la grossesse :

100% des grossesses étudiées dépassent le premier trimestre.

6 grossesses atteignent les 37 SA.

- Marqueurs sériques :

Dans tous les cas le double test est normal lorsqu'il est effectué soit dans 8 grossesses sur 17.

9 grossesses ne renseignent pas ce critère.

6 grossesses présentent des taux sériques normaux.

2 grossesses présentent des taux sériques d'alpha-foetoprotéines anormalement élevés à 3,9 et 2,76 multiples de la médiane. Ces deux enfants présentaient un retard de croissance sévère mais pas d'anomalie de fermeture du tube neural.

Une grossesse présente des taux de bêta HCG faibles : 0,25 multiple de la médiane. Cet enfant présentait un retard de croissance sévère. Aucune autre anomalie n'a été retrouvée.

Notons que même si ces taux sériques ne semblent pas caractéristiques de la croissance fœtale ni ne semblent liés directement à la présence de la pathologie étudiée, les chiffres ne peuvent pas être considérés comme significatifs.

- Dépistage et diagnostic du diabète :

Les résultats de ces tests ne sont renseignés que pour 4 grossesses sur 17.

Une femme dépistée comme à risque (O'sullivan à 1,5g/L) n'a pas bénéficié du test diagnostique.

Une femme manifeste une intolérance aux hydrates de carbone.

- Complications liées à la grossesse :

Deux grossesses ont présenté une hypertension artérielle, l'une traitée par Aldomet® 500mgx3/jour. Aucun renseignement n'a été retrouvé concernant le traitement de l'autre femme dont l'hypertension rentrait dans le cadre d'une toxémie compliquée d'un HELLP syndrome.

Une femme avait une tension artérielle limite non traitée. (Les chiffres ne sont pas indiqués dans le dossier.)

- Investigations :

7 femmes sur 16 ont bénéficié d'un bilan de thrombophilie celui-ci revient normal pour 5 d'entre elles.

On retrouve dans un cas, des facteurs rhumatoïdes légèrement augmentés suspectant un lupus ou un syndrome de Gougerot-Sjögren*.

Une autre est hétérozygote pour le gène de la MTHFR*.

10 bilans virologiques ont été effectués à la recherche d'une cause infectieuse. Ils s'avèrent négatifs pour 8 d'entre eux.

L'un retrouve des IgG positifs à cytomégalovirus.

L'autre retrouve une infection ancienne à Parvovirus B19.

En tenant compte du bilan virologique ainsi que de la clinique et de l'étude anatomopathologique du placenta, nous pouvons exclure toute origine infectieuse aux intervillites recensées.

Une amniocentèse a été réalisée dans 4 cas sur 17. Les caryotypes fœtaux reviennent normaux. Cependant, nous ne pouvons pas exclure une origine chromosomique s'agissant des enfants des patientes n'ayant pas bénéficié de l'amniocentèse.

Une femme et son conjoint ont bénéficié d'une identification HLA qui conclut à l'incompatibilité HLA du couple.

- Récidives :

Malheureusement peu d'informations ont été obtenues concernant les récurrences. En effet, les placentas des femmes ayant présenté la pathologie lors d'une première grossesse n'ont pas systématiquement été étudiés lors de leurs grossesses ultérieures.

Ainsi, pour 4 femmes, les grossesses ultérieures n'ont pas été renseignées quant à la récurrence (pas d'étude anatomopathologique des placentas).

Parmi les 2 femmes dont nous avons pu suivre la grossesse suivante, l'une a récidivé en l'absence de traitement préventif et sans complication obstétricale majeure ; l'autre, après traitement, n'a pas récidivé (voir ci-dessus). On retrouve cependant, à l'étude placentaire, 4 infarctus occupant au total 20% du volume placentaire.

11 femmes ont présenté la pathologie à leur dernière grossesse.

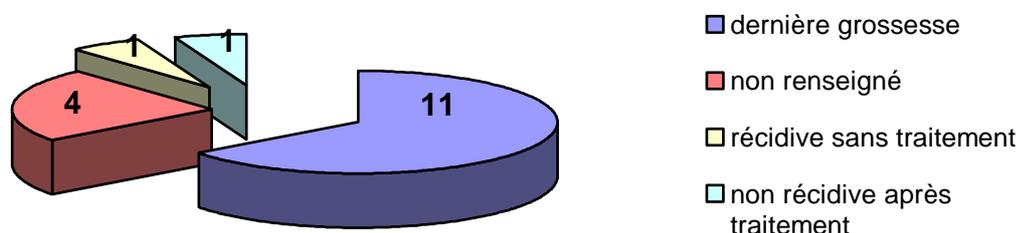


Figure 12 : Renseignements concernant le risque de récurrence

Face à de tels résultats (voir Figure 12 ci-après), une prise en charge des grossesses ultérieures de ces 11 femmes semble être nécessaire afin de prévenir des récurrences. Nous soulignons encore l'importance majeure de l'obtention des résultats de l'étude du placenta en vue de cette même prévention.

- Avortements à répétition :

Une seule femme sur 16 est concernée par des avortements à répétition si l'on considère au moins 3 avortements spontanés consécutifs de moins de 22 semaines d'aménorrhée, 5 fausses couches s'étant manifestées successivement.

- Traitement prophylactique :

Seules 3 patientes ont bénéficié d'un traitement prophylactique en cours de grossesse.

- L'une par aspirine 100mg/jour dès le début de grossesse s'est soldée par une récurrence : mort in utero à 23 semaines d'aménorrhée.

- Une autre traitée par Cortancyl® 20mg/jour et aspirine 325mg/jour en péri-conceptionnel (un mois avant la grossesse) s'est également soldée par une récurrence: retard de croissance sévère aboutissant à une interruption médicale de grossesse à 22 semaines d'aménorrhée + 2 jours.

- La dernière (grossesse exclue de l'étude car ne présentant pas d'intervillite chronique), traitée par aspirine 100mg/jour dès le début de grossesse et Cortancyl® 20mg/jour à partir de 26 semaines d'aménorrhée n'a pas récidivé.

Aucune conclusion ne peut donc être tirée de ces résultats quant à l'efficacité d'un traitement préventif.

Issues néonatales :

- Sex-ratio :

12 garçons pour 4 filles soit un sex-ratio de 3.

Le sexe masculin semble être un facteur significativement prédisposant à la pathologie dans notre étude. Il reste à comparer ces résultats avec les résultats de la revue de la littérature.

- Mortalité périnatale globale :

12 naissances vivantes.

6 enfants sur 18 sont décédés (2 décès in utero, 3 interruptions médicales de grossesse dont une pour syndrome d'Ivemark*, 1 fausse couche spontanée).

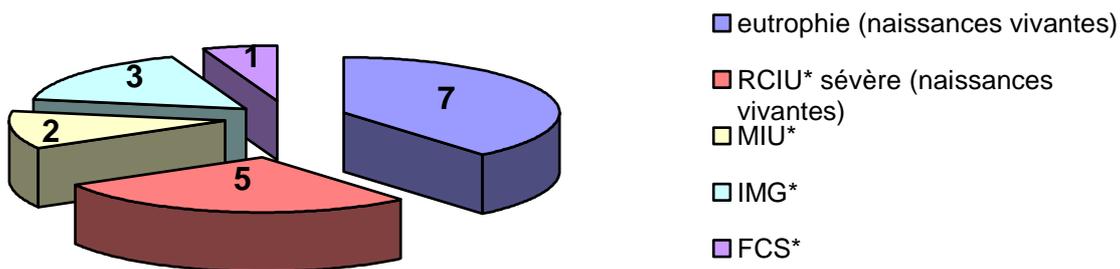


Figure 13 : Issues néonatales

- Morbidité néonatale :

Un poids de naissance n'a pas été renseigné du fait sûrement du terme de 14 semaines d'aménorrhée.

5 enfants sur les 12 nés vivants présentaient un retard de croissance sévère (défini comme inférieur au 3^{ème} percentile).

Les RCIU* concernent 8 des 17 naissances (toutes issues néonatales confondues).

7 enfants nés vivants étaient normotrophes (entre le 3^{ème} et le 50^{ème} percentile).

Seulement 6 grossesses sur 17 ont atteint les 37 semaines d'aménorrhée avec, dans ce cas, 100% de naissances vivantes.

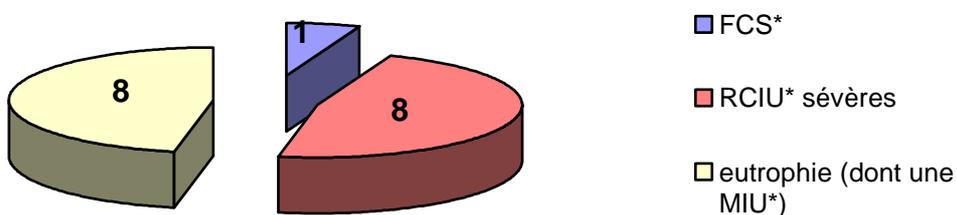


Figure 14 : Croissance foetale, toutes issues néonatales confondues

6 enfants sur 17 ont présenté une souffrance aiguë au cours du travail qui a nécessité pour chacun d'eux la réalisation d'une césarienne en urgence.

6 enfants ont séjourné en réanimation pédiatrique parmi les 12 naissances vivantes.

4 d'entre eux manifestent une prématurité et un retard de croissance.

Les complications retrouvées sont celles de la prématurité : maladie des membranes hyalines (2 cas), ictère (3 cas), entérocolite ulcéronécrosante (1 cas), infection nosocomiale (3 cas), détresse respiratoire (2 cas).

D'autres complications retrouvées sont moins spécifiques de la prématurité : leucopénie (2 cas), thrombopénie (1 cas).

La durée moyenne de leur séjour en réanimation néonatale est de 39,7 jours.

Ces enfants sont sortis après évolution favorable et continuent d'être suivi selon le protocole Epipage proposé par le service.

Les placentas :

- Poids placentaire :

Nous prenons comme référence de poids placentaire celle de l'analyse anatomopathologique soit un placenta « fixé sans cordon ni membrane ».

Rapport poids placentaire/poids fœtal :

Si nous nous référons aux courbes (voir Annexe 2), seul 1 placenta traduit un P/F < au 10^{ème} percentile et 2 placentas montrent un P/F= au 10^{ème} percentile soit trois placentas hypotrophes par rapport au poids fœtal (insuffisance placentaire).

Une grossesse ne renseigne pas le poids placentaire, le terme étant trop précoce à 14 semaines d'aménorrhée.

Un autre, entrant dans le cadre d'une grossesse gémellaire, n'est pas interprétable.

Les retards de croissance sont donc corrélés, dans 12 cas sur 15, à une insuffisance foeto-placentaire globale (le rapport P/F est compris entre le 10^{ème} et le 90^{ème} percentile).

- Indication d'envoi en étude histologique :

8 placentas ont été envoyés sur l'indication de la prématurité.

3 pour perte fœtale (MIU ou fausse couche spontanée).

2 pour observation macroscopique d'une anatomie placentaire suspecte (dépôts blanchâtres, hématome au cordon).

2 pour retard de croissance sévère isolé.

1 pour syndrome malformatif foetal.

- Anomalies vasculaires :

5 placentas sur 17 (29,4%) présentent un hématome qu'il soit décidual marginal (3 placentas), décidual basal (1) ou du cordon. Un placenta présente un infarctus blanc ; un autre, des thromboses intervillieuses. Aucun de ces placentas ne résulte d'une interruption médicale de grossesse, celle-ci étant connue pour engendrer ce type de lésion.

Bien que l'on retrouve une incidence assez forte de complications vasculaires placentaires, le nombre de cas reste insuffisant pour que ce chiffre soit significatif.

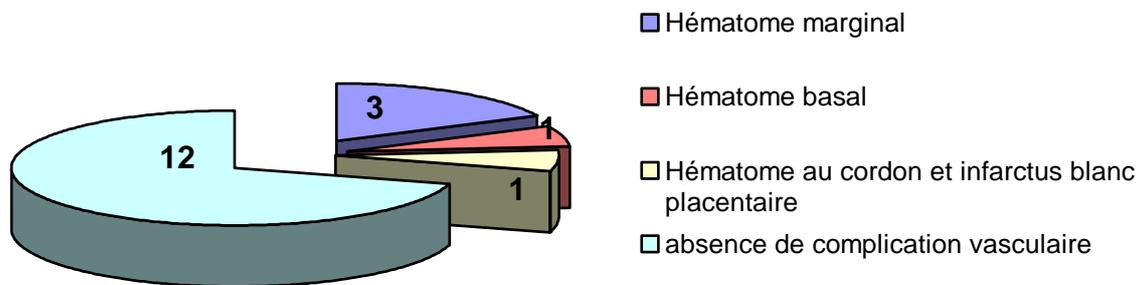


Figure 15 : Complications vasculaires placentaires

Les intervillites et villites associées :

10 intervillites sur 17 sont qualifiées de légères (2 MIU, 2 IMG pour RCIU sévère, 3 RCIU sévères naissances vivantes, 3 enfants eutrophes).

7 intervillites sont associées à une villite (dont une villite douteuse) (1 MIU, 5 enfants eutrophes (dont des jumeaux), 2 RCIU sévères naissances vivantes).

2 intervillites présentent des lésions diffuses (enfants eutrophes dont une IMG).

1 intervillite manifeste des lésions focales (RCIU sévère naissance vivante).

Les autres n'ont pas été renseignées quant au type de lésion.

Le type de lésion ne semble donc pas en lien direct avec la sévérité de l'issue néonatale.

2.1.5. Conclusion

Rien d'autre que le diagnostic histologique d'intervillite chronique d'étiologie inconnue ne semble mettre en rapport ces 17 grossesses. Cependant, les conséquences materno-fœtales précédemment décrites sont retrouvées très fréquemment.

Peu de résultats peuvent être interprétés du fait du peu de cas étudiés. La revue de la littérature mondiale est donc une source d'informations précieuses qui nous permettra de confirmer ou d'infirmer certaines données et ainsi d'avancer dans la connaissance de cette pathologie.

2.2. Comparaison aux résultats de la revue de la littérature

2.2.1. LABARRERE et MULLEN

Ils sont les premiers, en 1987, à publier au sujet de cette pathologie placentaire [17]. Dans cette étude rétrospective de 1980 à 1986 réalisée à l'hôpital de Buenos Aires en Argentine, ils retrouvent 6 patientes présentant, comme ils la dénomment pour la première fois, une intervillite chronique massive. Ils cherchent alors à répertorier les différences cliniques et histologiques entre des patientes présentant une intervillite chronique d'étiologie inconnue (6 cas) que nous appellerons « groupe étudié » et d'autres présentant une villite sans intervillite associée (12 cas) qui servent de « groupe témoin ». A l'étude histologique, ils retrouvent les mêmes lésions que précédemment citées et définies dans la littérature anatomopathologique c'est-à-dire : « des lésions placentaires caractérisées par une nécrose trophoblastique et fibrinoïde des villosités accompagnée d'une infiltration massive de l'espace intervillieux par des cellules mononucléées ». 4 des 6 placentas concernés présentaient, simultanément à l'intervillite, une villite chronique d'étiologie inconnue [17] comparent alors ces 6 cas d'intervillite chronique massive avec un groupe témoin de 12 placentas manifestant une villite chronique d'étiologie inconnue stricte soit sans lésions d'intervillite.

Ils obtiennent alors les renseignements suivants.

Caractéristique de la population :

- Aucune des femmes ne fumait.

Diagnostic différentiel :

- Aucune des mères ni aucun des enfants ne manifestait de signes cliniques ou sérologique d'infection.
- Les bilans sérologiques à la recherche de syphilis, toxoplasmose, maladie de Chagas*, HSV*, CMV* et rubéole dans les cas de retard de croissance étaient négatifs et ceux spécifiques pour chlamydiae, listeria et mycoplasme dans les cas de décès fœtal in utero l'étaient également.
- Aucune manifestation de chorioamniotite ou d'infection des vaisseaux ombilicaux n'a été retrouvée.

Morbi-mortalité :

- 5 des 6 grossesses étaient des grossesses simples arrivées à terme et présentaient un retard de croissance intra-utérin (défini ici comme inférieur au 10^{ème} percentile).La sixième se soldait par un décès in utero soudain à 34 semaines d'aménorrhée d'un enfant de poids normal.
- Les grossesses concernées par l'intervillite montraient des valeurs plus basses de poids, de taille fœtaux et d'index pondéraux en comparaison avec le groupe témoin.
- Une plus forte incidence de retards de croissance intra utérins était notée dans le groupe étudié.
- Il n'y avait pas de différence notable dans l'incidence des avortements spontanés précoces.
- Les deux groupes montraient une même incidence concernant l'hypertension gravidique et les pertes fœtales.
- Aucun enfant ne présentait de malformation visible et malheureusement aucune autopsie n'avait pu être réalisée.

Notions immunologiques :

- Chez 2 des femmes du groupe étudié et du groupe témoin a été mise en évidence la présence de complément hémolytique total, de complexes immuns circulant et d'une activité bloquante des sérums maternel et fœtal. Les trois enfants concernés manifestaient un retard de croissance.
- 2 cas (un cas du groupe étudié et un du groupe témoin) manifestaient des taux faibles du complément dans le sérum maternel expliqué par la consommation des protéines du complément et une absence de l'activité bloquante dans les sérums maternel et fœtal. Les complexes immuns circulants n'ont pas été retrouvés. Les deux cas présentaient des dépôts granuleux d'IgM, C3 et Clq (dépôts du complément) associés à un retard de croissance sévère.
- Les taux d'IgM du sang de cordon étaient normaux chez les enfants présentant un retard de croissance du groupe étudié comme du groupe témoin.
- Les nouveaux-nés de groupe témoin présentent plus d'antigènes dans le système ABO/Rhésus, notion non retrouvée dans le groupe étudié.

Discussion :

- Remarquons que dans cette étude, une prédominance masculine est, tout comme dans notre étude, à noter dans la population de fœtus du groupe étudié (5 garçons contre 1 fille seulement).
- Les auteurs retrouvent une forte association entre villite et intervillite (4 cas sur 6). Bien que l'on suppose toujours une origine commune entre ces deux pathologies, ces chiffres ne sont cependant pas significatifs.
- 3 cas sur les 6 du groupe étudié présentaient des lésions accrues d'athérose de la déciduale pariétale ou basale. 1 cas manifestait un infarctus ischémique massif du placenta.

On retrouve également ici la notion de lésions vasculaires placentaires retrouvée dans notre étude.

2.2.2. JACQUES et QURESHI

Dans cette étude descriptive réalisée de 1988 à 1992 à Détroit aux Etats-Unis [12], 6 cas d'intervillite chronique d'étiologie inconnue, diagnostiqués à partir de sections placentaires, sont reportés. Les auteurs se fondant sur l'étude de Labarrere et Mullen, la définition de la

pathologie reste alors identique. Cependant, Jacques et Qureshi préfèrent le terme d'intervillite chronique sans la notion de « masse » du fait de la variabilité d'extension de l'infiltrat intervilleux focale ou diffuse (ces termes sont définis en première partie).

Ils décrivent les résultats suivants :

- 2 des 6 femmes ont présenté une pré éclampsie.
- 2 cas de lupus érythémateux et 1 cas de diabète ont été retrouvés.
- 3 des 6 femmes ne bénéficiaient pas ou bénéficiaient peu d'un suivi obstétrical.
- 4 enfants sur 6 sont décédés suite à leur prématurité et 1 est décédé in utero. La mortalité périnatale est là aussi très élevée.
- Tous ces enfants manifestaient un retard de croissance évident (défini comme inférieur au 10^{ème} percentile).
- 3 cas d'intervillite diffuse et 3 cas d'intervillite focale sont identifiés.
- A l'analyse histologique, l'infiltrat intervilleux était composé d'histiocytes, et occasionnellement de lymphocytes et de neutrophiles.
- Dans 1 cas, une villite était associée.
- 2 placentas montraient une athérose des vaisseaux déciduaux. Cependant les biopsies du lit placentaire n'ont pas été réalisées sur chaque placenta. Les auteurs supposent donc que les athéroses auraient été sûrement plus fréquentes.
- 2 placentas présentaient un infarctus.
- 2 cas manifestaient une chorioamniotite.
- 2 placentas étaient hypotrophiques et 3 hypertrophiques.
- Aucune notion de récurrence n'a pu être exploitée du fait de l'impossibilité d'analyser les placentas de grossesses antérieures.

Discussion:

Les auteurs semblent retrouver une association entre intervillite chronique et hypertension gravidique. En effet, même si 2 femmes avaient des antécédents de pré éclampsie, une autre femme manifestait une hypertension peu de temps avant l'accouchement. Le peu de cas ne rend pourtant pas ces résultats significatifs.

Le sex ratio retrouvé dans cette étude remet en question nos conclusions. En effet, dans les six grossesses étudiées, 5 concernaient des fœtus de sexe féminin. Cependant ces chiffres semblent peu significatifs.

Les 2 cas de chorioamniotites peuvent nous interroger sur les critères d'inclusion dans cette étude, l'intervillite pouvant dans ces cas être liée directement à cette infection.

Les auteurs relatent également un lien possible entre maladie maternelle auto-immune préexistante et intervillite chronique.

Ils insistent également sur une probable origine commune de l'intervillite et de la villite par leur coexistence fréquente, phénomène déjà évoqué par Labarrere et Mullen [16].

2.2.3.BOYD.

Cette étude rétrospective réalisée à Springfield (Etats-Unis) concernait 21 patientes totalisant 31 cas d'intervillite entre 1993 et 2000 [4]. Les cas de villite associée étaient un critère d'exclusion.

Les résultats de cette étude seront reportés et comparés figure 16.

- L'incidence retrouvée est de 0,6 pour 1000 placentas étudiés dans la population générale. Sur 1000 avortements, 9,6 placentas présentent la pathologie.
- L'âge maternel est en moyenne de 29,8 ans.

L'auteur conclut que les patientes étudiées sont plus jeunes que celles présentant des avortements spontanés à répétition d'étiologie déterminée.

- 52% des femmes sont d'origine afro-américaine ou hispanique, ethnies considérées comme « non blanches ».

Boyd conclut en l'absence de prédominance raciale

- 52% des femmes présentent un terrain allergique, asthmatique ou une pathologie auto-immune.

Il en déduit que l'incidence de ces pathologies est augmentée dans la population étudiée.

- 8 femmes sur 21 ont subi des avortements spontanés à répétition.
- 59% des grossesses de l'étude se finissent par une fausse couche spontanée
-
- 74% des intervillites sont présentes dès le premier trimestre de la grossesse (d'après étude histologique du trophoblaste.)
- Le taux d'histiocytes augmente avec le terme alors que la quantité de fibrine intervillieuse diminue.

- 18% des grossesses atteignent les 37 semaines d'aménorrhée.
- 68% concernent des enfants de sexe féminin.
- Un retard de croissance est présent dans 5 cas sur 8 soit 62,5%.
- La mortalité périnatale globale est de 77%.
- 67% des intervillites ont récidivé.

Discussion :

Boyd conclut en une prévalence augmentée d'intervillite chronique parmi les populations avec avortements spontanés à répétition et caryotype foetal normal. Il rappelle également les diagnostics différentiels de la pathologie et insiste sur l'hypothèse immunologique supposée. Le mécanisme de protection du fœtus contre son rejet par l'organisme maternel consisterait en la déviation des cellules inflammatoires maternelles par une réaction de type TH1 hypersensible. Ce type de réaction serait associé à des pertes fœtales du fait de la production de facteur circulant embryotoxique (gamma interféron). Il envisage, pour conclure son exposé, la possibilité d'un traitement préventif immunomodulateur.

2.2.4. DOSS : au sujet d'un cas d'avortements spontanés à répétition

Cette étude de 1995 réalisée aux Etats-Unis rapporte le cas d'une femme de 36 ans 13^{ème} geste 2^{ème} pare sujette à des avortements spontanés sans étiologie retrouvée [7]. Doss analyse rétrospectivement les comptes-rendus histologiques de 5 des placentas qui renseignent tous la présence d'une intervillite chronique. Une étude immuno-histochimique a été réalisée afin de mettre en évidence la nature lymphocytaire des cellules de l'espace intervillieux. Il retrouve alors dans l'espace intervillieux, une majorité de monocytes macrophages ainsi que de rares lymphocytes T, et B.

Cette femme fut traitée lors de sa septième grossesse par de la progestérone en suppositoires vaginaux, 100mg deux fois par jour du 3^{ème} jour après ovulation à la vingtième semaine de grossesse. Notons que l'intervillite chronique n'avait alors pas été diagnostiquée. La grossesse a évolué alors sans difficulté jusqu'à terme où elle donna naissance à une fille de 2900 grammes. Les autres grossesses se soldèrent par des avortements spontanés malgré le traitement par progestérone aux mêmes doses. La treizième grossesse fut traitée, une fois le diagnostic d'intervillite chronique d'étiologie inconnue posé à la grossesse précédente, par Prédnisone®, 20 mg par jour de la sixième semaine de gestation jusqu'au terme. Elle

bénéficia d'une césarienne à 35 semaines pour présentation du siège et anomalie des Doppler utérins et donna naissance à une fille de 2170 grammes.

2.2.5.L'étude d'Olivier Parant : un bon résumé des connaissances actuelles

Aux XXXIVèmes journées de la Société Française de Médecine Périnatale, O.Parant présente son étude qui porte sur une série de 13 grossesses (9 femmes) à Toulouse [25]. Son objectif est alors d'évaluer le pronostic périnatal. Il retrouve alors :

- une incidence sensiblement identique à celle retrouvée dans notre étude (0.9 pour 1000) considérée aussi comme sous-évaluée,
- un âge maternel moyen à 31,5 ans,
- un BMI moyen à 21.

2 femmes dans cette étude sont primipares.

Il conclut en l'absence de prédisposition ethnique, d'anomalie immunologique et des marqueurs sériques, ainsi qu'en l'absence d'état thrombophilique.

2 des patientes ont bénéficié d'un traitement préventif par aspirine 100-160 mg par jour et Prédnisone® 20-40 mg par jour dont l'une pour ses deux dernières grossesses. Les placentas de ces 3 grossesses ont manifesté l'intervillite.

L'une s'est soldée par le décès in utero à 37 semaines d'aménorrhée d'un enfant manifestant un retard de croissance au 5^{ème} percentile.

La deuxième grossesse traitée a donné naissance à 34 semaines d'aménorrhée à un enfant eutrophe.

La troisième s'est soldée par une quatrième fausse couche consécutive à 8 semaines d'aménorrhée.

- La mortalité périnatale globale est de 56%.
- 15% des grossesses ont atteint 37 SA.
- 60% des naissances vivantes ont présenté un retard de croissance in utero.

	BOYD	PARANT	NOTRE ETUDE
Age maternel moyen	29,8	31,5	28,9
Ethnie	52% « non blanches » 48% blanches	Pas de prédisposition	14 caucasiennes 1 magrétine 1 asiatique
Antécédents (allergie, asthme, maladie auto-immune)	52%	0	3/16 (19 %)
Incidence (pour 1000)	0,6	0,9	1,0
Primipares	NR	2/9 (22,2%)	7/16 (43,8%)
RCIU* (toutes issues néonatales confondues)	62,5%	9/11 (82%)	8/17 (47,1%)
RCIU* (naissances vivantes)	NR	3/5 (60%)	5/12 (41,7%)
Mortalité périnatale globale	77%	56%	6/18 (33,3%)
Grossesses >37 SA	18%	2/13 (15%)	6/17 (35%)
Avortements à répétition	38,1%	2/9 (22,2%)	1/16 (6,3%)
Récurrence	67%	100%	NR

Figure 16 : Tableau comparant les résultats de différentes études : celles de BOYD [4], de PARANT [25] et la nôtre (NR : Non Renseigné)

Discussion :

Les résultats, bien que peu significatifs, participent à un même ordre d'idée c'est-à-dire :

- que la mortalité ainsi que la morbidité périnatales restent élevées,
- que le risque de manifester des avortements à répétition en présentant cette pathologie placentaire est élevé,
- que le risque de récurrences est également très fort.

Comment parvenir à limiter des complications aussi délétères ? La recherche dans ce domaine peut nous donner des informations précieuses quant à la prévention des récurrences voire au traitement possible.

PARTIE 3 : Les données récentes

3.1. Vers une origine immunologique

3.1.1. Les hypothèses émises

Une première hypothèse avancée était celle de l'infection par agents pathogènes non identifiés. En effet, la ressemblance des lésions histopathologiques est grande avec celles des placentites virales (les lésions sont par exemple identiques à celles engendrées par l'infection à parvovirus B19). Pour Altshuler et Hyde [1], l'infection est la cause la plus probable de villite idiopathique. L'utilisation récente de méthodes moléculaires de diagnostic a montré que des echovirus et des spirochètes non syphilitiques non identifiés produisent ce genre de lésions [1]. Cette hypothèse a été controversée du fait du développement ultérieur normal des enfants concernés [23].

Labarrere et Mullen [17] sont les premiers à proposer une origine immunologique à l'intervillite chronique sans étiologie connue, hypothèse fondée sur la récurrence des lésions et sur l'association supposée de la pathologie à certaines maladies auto-immunes.

Si l'on considère, comme eux, l'intervillite chronique comme une variante extrême de la villite chronique, notre pathologie pourrait donc avoir la même origine, c'est à dire une agression maternelle envers les tissus fœtaux. La grossesse physiologique, considérée comme une greffe semi allogénique (la moitié du patrimoine génétique provient du père) est acceptée par l'organisme maternel par un mécanisme encore mystérieux. Dans le cas de la pathologie étudiée, le système immunitaire de la femme serait mis en jeu dans une réaction de type hôte contre greffon.

En effet, la présence d'une forte réponse mononucléée maternelle associée à une incidence accrue d'athérose aiguë et la prédominance d'IgM et de complément retrouvés dans les lésions vasculaires, nous dirigent plutôt vers une étiologie immunologique [16]. Le terme de «facteurs bloquants » est utilisé [15]. Ceux-ci, capables d'inhiber la réponse des lymphocytes maternels envers les cellules paternelles et protégeant ainsi contre le rejet du fœtus, seraient déficitaires dans le cas d'une intervillite chronique. Boyd [4] explique la tolérance de la mère envers le fœtus par la prédominance de la réaction immunologique de type TH1* (réponse cellulaire faisant participer les lymphocytes T-CD8) sur la réponse de type TH2* (réponse

humorale mettant en jeu les lymphocytes B). Cette dernière, prédominerait dans le cas d'une intervillite chronique et expliquerait, par la production d'un facteur circulant embryotoxique, l'interféron gamma, les complications vasculaires fréquemment retrouvées. En effet, l'inflammation, découlant de la réaction immunitaire (macrophages et cytokines), explique le déclenchement d'une cascade de coagulation et l'altération de l'endothélium vasculaire. Ces phénomènes ont été retrouvés de la même façon dans le cas de villite chronique [2] [15] [16]. De nouvelles études ont cependant montré que ce paradigme TH1/TH2 s'avère trop simpliste [3]. Les études les plus récentes suggèrent un rôle prédominant du système immunitaire inné dans les mécanismes de la reproduction.

3.1.2. L'origine des cellules inflammatoires

La question reste posée quant à l'origine, maternelle ou fœtale, de ces cellules de l'immunité retrouvées dans l'espace intervillitaire. La présence de corpuscules chromatinien, appelés corpuscules de Barr, dans l'espace inter villositaire du placenta d'un fœtus de sexe masculin [6] est une preuve apportée en faveur d'une origine maternelle à ces cellules immunologiques. En effet, ces corpuscules, exprimés de façon spécifique par les sujets de sexe féminin, ne pourraient donc être que d'origine maternelle. Plus tard, Redline démontre formellement, dans les tissus villositaires, l'origine maternelle de ces cellules inflammatoires par des techniques d'hybridation et immuno-histochimique [30]. Il affirme que, sur des placentas de fœtus mâles, environ 60% des cellules immunitaires de l'espace villositaire sont des lymphocytes CD+T infiltrés depuis l'espace intervillieux. On retrouve encore une fois ici l'origine commune supposée entre intervillite et villite. Cette réaction inflammatoire immunologique d'origine maternelle, présente dans toutes les grossesses, se mettrait en place suite à la libération, dans la circulation générale de la mère, de débris liés à l'apoptose cellulaire et au renouvellement des villosités trophoblastiques.

Pourtant, pour Altshuler et Hyde, en 1996 [1], plusieurs éléments participent à prouver que la villite d'étiologie inconnue n'est pas la manifestation d'un rejet de greffe par la mère :

- D'abord parce que la villite n'étant rencontrée qu'après le premier trimestre lorsque le fœtus acquiert son immunocompétence, cette réaction immunologique ne pourrait être initiée que par le fœtus.
- Ensuite parce que, dans les cas de villite précoce, les cellules inflammatoires sont visibles dans leur migration des capillaires fœtaux vers la surface trophoblastique des

villosités. La réponse inflammatoire, serait donc initiée par le fœtus, bien que des cellules maternelles puissent être retrouvées dans des lésions plus avancées.

- Parce que les aspects histologiques sont identiques à ceux de la réaction fœtale à une agression chronique.
- Egalement parce qu'aucun cas de villite chronique n'a été retranscrit lors d'une allo immunisation foeto-maternelle. Dans une telle situation, il est en effet établi que de nombreuses cellules fœtales (présentant des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et II) sont relarguées dans la circulation maternelle.
- Finalement parce que d'autres pathologies, connues pour engendrer un conflit immunologique materno-fœtale (incompatibilités A, B, O, rhésus, et plaquettaire), ne sont pas accompagnées de villite placentaire.

L'origine des cellules immunologiques retrouvées n'est donc pas encore certifiée. Cependant, ces propositions ont permis aux chercheurs de se pencher sur le mécanisme immunologique exact permettant à l'organisme maternel d'accepter la greffe allogénique que représente son fœtus. Ceci démontre le caractère complexe de cette interaction mère-fœtus à l'interface placentaire.

3.1.3. Des recherches novatrices

Les dernières recherches apportent aujourd'hui des notions nouvelles et non négligeables sur l'immunité de la femme enceinte et sur l'origine possible de ces cellules immunologiques. En effet, des cellules, dénommées dNK* (décidual Natural Killer), ont été récemment identifiées au moment de l'invasion trophoblastique [32].

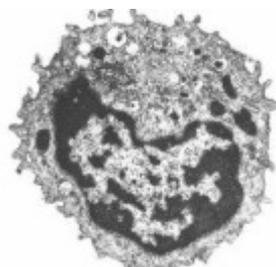


Figure 17 : Cellule NK isolée (MET, x 8 800)

(Source : [34])

Ces cellules, de type lymphocytaire, constituent 50 à 90% des leucocytes de la déciduale [26]. Elles pourraient produire des cytokines ainsi que leurs médiateurs et être responsables de l'invasion et de la différenciation trophoblastique, de la modification des artères déciduales ainsi que de la croissance placentaire [26]. L'activité de ces cellules serait régulée par une balance entre des signaux inhibiteurs et activateurs émis par des récepteurs KIR (Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors), en particulier KIR2DL4 lors de la reconnaissance de ligand spécifiques, parmi lesquels certaines molécules du HLA (HLA-C, -G) exprimées par le trophoblaste [21].

Rappelons qu'il existe deux classes de molécules HLA; celles de classe II (HLA DR, DQ et DP) présentent les antigènes peptidiques aux lymphocytes T-CD4. Celles de classe I se subdivisent en deux groupes : les molécules HLA classe I dites « classiques » (HLA A, B, C) qui sont très polymorphes et qui présentent les antigènes peptidiques aux lymphocytes T-CD8 et les molécules dites « non classique » (HLA E, F, G) très peu polymorphes. Sur la surface des cellules du placenta, les molécules HLA-G seraient majoritaires.

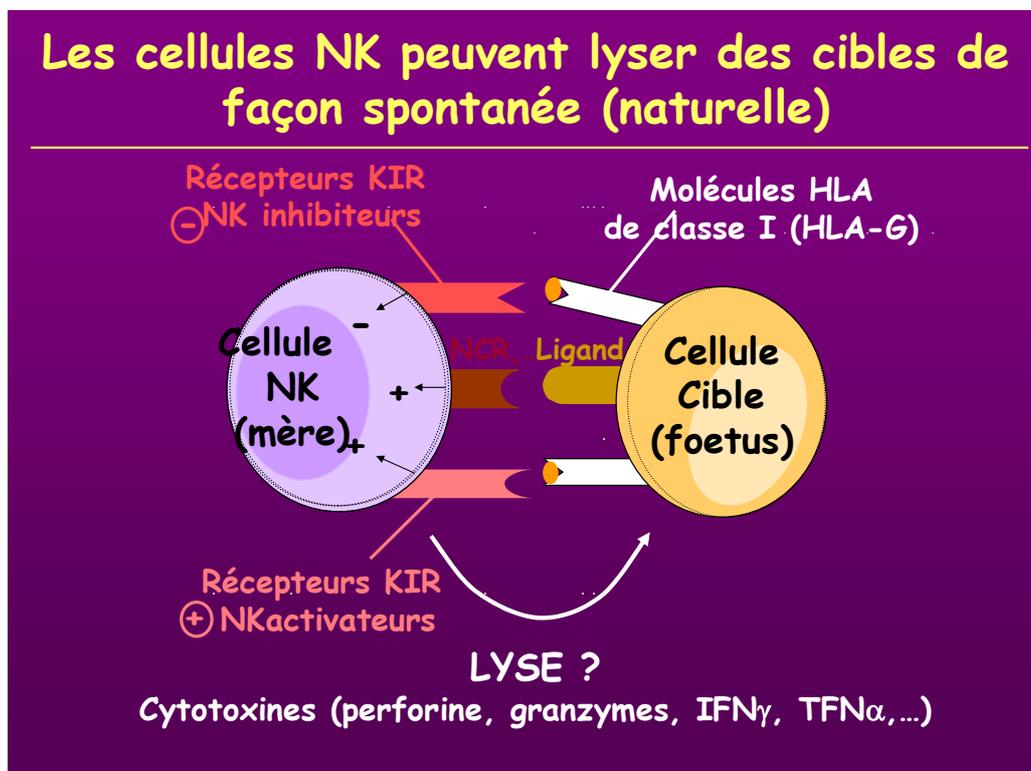


Figure 18 : Schéma récapitulatif de l'interaction supposée cellule NK-cellule fœtale

L'interaction des cellules NK avec les cellules fœtales pourrait se faire selon deux modes hypothétiques :

- En ne reconnaissant pas les molécules HLA-G, si celles-ci sont absentes dans les cas de certaines pathologies comme l'intervillite ou la villite chronique, les récepteurs KIR induiraient une levée de l'inhibition physiologique de la destruction des cellules fœtales par l'organisme maternel. L'allogreffe serait alors rejetée.
- Les récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines présents à la surface des cellules NK, en reconnaissant une liaison pathologique immunoglobuline-cellule cible (fœtale), induiraient la lyse des cellules fœtales reconnues comme étrangères.

Il a été montré [32] que les femmes présentant des avortements à répétition ont habituellement un répertoire limité des récepteurs inhibiteurs de la famille KIR (inhKIR).

Ces hypothèses font actuellement l'objet de recherches autour de la tolérance mère-fœtus.

Dans certains cas de fausses-couches spontanées à répétition, il a été démontré une trop forte similitude pour ces molécules HLA (classe I et/ou II) entre les époux. Les femmes ne présentaient alors pas d'anticorps anti-HLA de conjoint. Le(s) mécanisme(s) en cause est (sont) encore mal identifié(s). Cependant de tels couples ont pu obtenir une grossesse après transfusion de la femme par les lymphocytes de conjoints durant la troisième semaine de gestation et une supplémentation en progestérone naturelle [31]. Un tel traitement a affirmé son efficacité par 94% de succès de grossesse mais a été arrêté compte tenu du risque lié à l'injection fréquente de produits dérivés du sang dans un tel traitement. On met ici en évidence le rôle de l'immunité de la mère dans la réussite de la grossesse.

Lachapelle et son équipe ont démontré que l'endomètre des femmes présentant des avortements à répétition sans étiologie retrouvée contient une proportion accrue de cellules NK (appelées $CD16^+CD56^{dim}$ uNK, «u» pour utérine) en comparaison à des femmes normalement fertiles chez lesquelles les cellules $CD16^-CD56^{bright}$ uNK prédominent [18]. Par ailleurs, il a été prouvé que les femmes présentant un taux élevé de cellules uNK sont plus susceptibles de répéter un nouvel échec de grossesse [27]. Ces études récentes pourraient donc participer à l'explication des avortements récurrents.

Plus intéressant encore quant à un éventuel traitement à proposer aux femmes concernées, il a été récemment prouvé que ces cellules NK sont capables d'exprimer des récepteurs aux glucocorticoïdes et aux oestrogènes [11]. Ces cellules seraient donc susceptibles d'être sensibles à un traitement par corticoïdes. Cependant, l'administration de Prédnisolone® en

période préimplantatoire en vue de la prévention des avortements à répétition n'a pas encore fait l'objet d'étude.

3.2. Les traitements proposés

3.2.1. L'aspirine

La majorité des femmes traitées en cours de grossesse, afin de limiter les complications de cette pathologie, l'était par aspirine à dose pédiatrique. En effet, l'acide acétyle salicylique est bien connu pour son action antiagrégant plaquettaire, anti inflammatoire non stéroïdien, ainsi que pour son rôle dans la facilitation de l'invasion trophoblastique et l'aide à la vascularisation placentaire au cours de la grossesse. Pourtant ce traitement ne semble pas avoir fait ses preuves.

3.2.2. Les corticoïdes

Il est proposé un traitement par stéroïdes afin de réduire le risque de fausse-couche chez des femmes avec antécédents d'avortements spontanés à répétition [28] [29]. Les corticoïdes sont en effet bien connus pour leur rôle immunomodulateur et ont été proposés, pour ceux ne passant pas la barrière placentaire (dexaméthasone), comme traitement de ces récurrences. De plus, les récentes découvertes quant à la capacité des cellules NK de synthétiser des récepteurs à glucocorticoïdes, semble être un argument supplémentaire pour instituer ce traitement préventif lorsqu'une récurrence à l'intervallite est suspectée.

Quelques rappels sur le mode d'action des corticoïdes.

Les corticostéroïdes sont des médicaments dérivés d'hormones stéroïdes produites par la périphérie ou cortex des glandes surrénales (corticosurrénale). Ils jouent un rôle important dans l'équilibre du sel (minéralocorticoïdes) et dans le métabolisme des sucres (glucocorticoïdes dont le principal est la cortisone). Ils sont aujourd'hui fabriqués par synthèse. Ils sont utilisés dans notre cas en tant qu'immuno-modulateurs afin de diminuer la réponse immunitaire maternelle.

Les effets secondaires sont fréquents et graves : ulcères digestifs, diabète, œdèmes, insuffisance immunitaire et infections, atrophie des muscles, troubles sexuels. En raison de ces risques, les corticoïdes sont à utiliser avec discernement et précaution.

La Prédnisolone® a pour dénomination la delta hydrocortisone. C'est un corticoïde général ne passant pas la barrière placentaire. Ses indications sont multiples mais elle a pour but escompté les effets anti inflammatoire et immunomodulateur. La grossesse exige des précautions d'emploi quant aux effets secondaires précédemment cités.

Le Cortancyl®.

La molécule est de la prédnisone. C'est un corticoïde général ne passant pas la barrière placentaire. Ses effets sont identiques à ceux de la Prédnisolone®.

Dans une étude récente de Quenby [29], des femmes consentantes (29 sur 33), sujettes à des avortements répétés, dont l'endomètre contenait plus que la normale de cellules NK prirent 20 mg de Prédnisolone® pendant les 21 premiers jours de leur cycle. L'auteur a alors démontré qu'il diminuait ainsi significativement le taux de cellules NK endométriales. Le Dr Quenby et son équipe ont déjà eu une certaine réussite dans le traitement des femmes en échec chronique. Le premier fut une femme ayant manifesté 16 fausses couches [28]. Elle reçut d'abord la Prédnisolone 5mg/ jour. Elle dû assumer trois nouveaux échecs de grossesse entre 1999 et 2001. Elle reçut ensuite le stéroïde à la dose de 20mg / jour durant 6 mois en préconceptionnel et jusqu'à 5 semaines de gestation. Elle donna cette fois naissance en 2002 à un bébé de 1484 grammes à 32 semaines d'aménorrhée et 6 jours. Depuis lors, deux femmes ont mené à bout leur grossesse sous ce traitement. Trois autres femmes sont enceintes et les grossesses semblent bien se dérouler.

3.3.Conclusion

Plusieurs recherches ont mis en évidence le rôle essentiel de l'immunité maternelle dans l'acceptation de la grossesse. Elles semblent susceptibles d'apporter une explication à des pathologies engendrant des avortements spontanés à répétition comme l'intervillite chronique. Dans un premier temps, certaines femmes ont pu mettre un terme à leurs avortements à répétition grâce à l'injection d'anticorps paternels. A été évoquée également la mise en jeu, dans le maintien d'une grossesse, d'un équilibre entre réponse immunitaires TH1 et TH2. Puis, les cellules NK, semblant participer activement au maintien de la grossesse, ont été mises en évidence. Finalement, le traitement par corticoïdes en prévention des avortements spontanés semble d'une grande efficacité. Tous ces arguments sont en faveur

d'une origine immunologique à l'intervillite chronique et sont la voie sur laquelle la recherche se concentre.

PARTIE 4 : Discussion

4.1. Une pathologie négligée

La prise en charge, et tout particulièrement la prévention autour de cette pathologie, semblent bien difficiles en raison de nombreux facteurs.

Tout d'abord parce que l'intervillite, comme la villite, est méconnue voire inconnue de nombreux professionnels de l'obstétrique. La preuve en est la rareté des publications. On comprend, il est vrai, qu'une pathologie rare, complexe et d'étiopathogénie inexpliquée à ce jour ne puisse susciter qu'un intérêt relatif.

De plus, le diagnostic est, la plupart du temps, simplement impossible du fait, nous l'avons vu dans notre étude, du trop faible taux de placentas envoyés en étude anatomopathologique. Ce manque révèle la sous-estimation de cette pathologie. Ainsi, l'indication d'analyse des placentas, bien que celle-ci soit onéreuse, devrait-elle être revue. Pourquoi ne pas conserver les placentas afin de permettre une étude à distance de l'accouchement dans le cas où aucun diagnostic n'est retrouvé ? Plus encore, pourquoi ne pas envoyer pour examen tout placenta issu de souffrance fœtale, chronique ou aiguë, inexpliquée ?

Quand le placenta est étudié, le diagnostic histologique reste peu évident. L'anatomopathologiste doit être expert et entraîné.

Et quand bien même le diagnostic est posé, trop peu d'obstétriciens prennent le temps de se pencher sur la signification exacte de ces termes barbares rapportés sur le compte-rendu ! Le taux de récurrence de cette pathologie devrait pourtant, il me semble, être un argument suffisant pour attirer l'attention et par là même susciter l'intérêt de prise en charge.

Comment alors une fois un premier diagnostic posé, prendre en charge les grossesses ultérieures ?

4.2. Suivre l'intervillite pour mieux prendre en charge les grossesses ultérieures

La première prise en charge reste la prévention des récurrences. Dans son étude [25], O.PARANT, conclut que les rares traitements préventifs proposés n'ont pas démontré leur efficacité sur l'amélioration du risque de récurrence. Pourtant, Madame S.C., présentée en introduction de ce mémoire et incluse dans notre étude, est un cas rare de non récurrence après

traitement par corticoïdes. Peut être la césarienne a-t-elle été pratiquée suffisamment tôt, peut-être n'aurait-elle jamais présenté la maladie mais peut-être aussi aurait-elle perdu de nouveau cette ultime tentative de pouvoir mettre au monde un enfant vivant et en bonne santé.

De façon pratique, les recommandations quant à un traitement préventif restent très délicates. Tout diagnostic d'intervillite chronique d'étiologie inconnue devrait peut-être faire l'objet d'investigations ciblées. Des analyses immunologiques à la recherche de pathologie auto-immune ou d'incompatibilité HLA avec le partenaire (anticorps anti-paternel) ont parfois permis de retrouver une cause.

La conduite à tenir proposée est alors celle-ci :

1. Insister sur l'importance d'une consultation préconceptionnelle ayant pour but la relecture minutieuse des antécédents et bilans d'exploration réalisés. Envisager éventuellement un avis pluridisciplinaire réunissant gynécologues, obstétriciens, échographistes, sages-femmes, immunologistes, anatomopathologistes.

2. Mettre en place les traitements adaptés c'est-à-dire :

En périconceptionnel :

- de l'acide folique en prévention des anomalies de fermeture du tube neural.
- éventuellement, des corticoïdes jusqu'à 5 semaines de grossesse.

En cours de grossesse :

- l'aspirine à dose pédiatrique dès le terme de 12 semaines d'aménorrhée afin de limiter les complications fréquemment retrouvées et associées (thromboses, infarctus, hématome placentaire).
- les corticoïdes, aucune recommandation n'étant faite sur le terme auquel ils devraient être débutés et sur la durée du traitement.

3. Organiser un suivi psychologique pour la femme et/ou le couple selon leurs besoins.
4. Evoquer éventuellement, avec tact et en fonction du discernement du couple face à la grossesse en cours, une éventuelle procédure d'adoption, le désir d'enfant étant à la base de la demande et de la détresse psychologique.

4.3.La place du psychologue autour de ces avortements à répétition : un questionnaire en illustration

Il paraît évident que l'on ne peut aborder la question de la prise en charge de ces femmes sans être attentif à l'aspect psychologique omniprésent. En effet cette pathologie peut s'avérer aussi délétère pour la femme que pour l'enfant qu'elle porte. Une étude psychologique réalisée chez 57 femmes présentant des avortements spontanés à répétition [5] conclut que 32% de ces femmes peuvent être considérées comme cliniquement déprimées. 43 à 70% des femmes rapportent des symptômes neuro végétatifs modérés à graves de dépression. Le lien entre dépression et antécédents d'avortements répétés n'est mis en évidence que dans cette publication.

Afin d'illustrer cet aspect d'une importance capitale pour une prise en charge correcte de la santé de ces femmes, nous illustrons notre propos par le témoignage de Madame S.C. revue à son domicile, sa fille Amandine, 10 mois et demi, sur les genoux (voir questionnaire complet en Annexe 3). Rappelons que la santé, selon l'O.M.S., devrait être pour tous, un état de bien être autant psychique que physique.

Concernant le suivi psychologique de Madame S.C., dès son premier « accident » comme elle le dénomme, de nombreuses propositions de soutien lui ont été faites autant au Canada qu'à l'hôpital Nord de Marseille, qu'au CHU de Nantes. Les ayant acceptées volontiers, elle affirme, avec du recul : « cela ne m'apportait pas de grandes choses [...] au niveau psychologique, je pense qu'on est face à soi-même ». Elle déclare avoir eu besoin essentiellement « d'être rassurée sur le plan pratique ». « J'avais besoin d'un bon monito, d'un bon suivi ». En effet, Madame S.C. n'a pu bénéficier d'un suivi régulier qu'à Nantes où un dossier relativement complet de son histoire obstétricale a pu être reconstitué et permettre ainsi un suivi plus correct. Elle précise d'ailleurs : « ce qui a joué c'était la stabilité, mon suivi par un gynéco qui connaissait mon dossier, mon histoire ». Madame S.C. s'est finalement dirigée pour sa dernière grossesse vers un psychiatre de ville qui semble avoir su « cerner son cas », comprendre son angoisse et son « simple besoin d'être cadrée ». Elle déclare rétrospectivement : « les psychologues ne m'auraient rien apporté de plus que (ce que) les sages-femmes (m'apportaient déjà) ». Elle affirme aussi avoir réalisé auparavant, avec son mari, le deuil de ses précédents enfants.

Nous avons ensuite abordé la question qui m'avait interrogée le plus à la lecture de son dossier : si la quatrième grossesse était pour elle la « dernière grossesse », comment

comprendre alors, après l'adoption d'Anaëlle, une cinquième tentative? La réponse revient alors comme une évidence : « j'étais mieux dans ma peau avec Anaëlle qui me boostait et puis (en souriant), on avait un deuxième agrément (d'adoption) en poche ! »

L'intérêt majeur, en tant que future sage-femme, lors de cette rencontre, était d'aborder la question de la prise en charge de cette femme et de son histoire lors de son hospitalisation. Il faut savoir que Madame S.C., après avoir été suivie à sa demande par une sage-femme à domicile, a été hospitalisée cette fois à la demande de son gynécologue à partir de 26 semaines d'aménorrhée, proposition qu'elle a bien évidemment acceptée. Cependant, les premiers jours à l'hôpital la soumettent à un stress inattendu. « Je ne comprenais pas comment, étant à l'hôpital, on ne pouvait pas me faire les échographies tous les jours ». Elle est confrontée également à l'incompréhension de certaines sages-femmes. « La première semaine, les sages-femmes, je les trouvais dures. Elles disaient : « c'est comme ça, arrêtez de vous angoisser » ». « J'avais tous les jours mon lot de questions ». Parlant des monitorings, « elles me disaient de ne pas m'en occuper, ce n'était pas mon boulot ! ». Puis, en réanimation néonatale au sujet de l'écran de monitoring : « ce n'est pas une télé, arrêtez de regarder ça! ». Et puis certains mots ont malencontreusement été prononcés : « il n'y a aucune raison, ne vous inquiétez pas, vous allez l'avoir votre bébé ». Alors, « là, on explose un peu ».

Se pose ici toute la difficulté pour un soignant à la fois de se protéger de sa propre peur et de rester ouvert à la demande du patient quelle qu'elle soit. En effet, que dire d'autre à cette femme pour la rassurer, comme pour nous rassurer nous-même, que « tout va bien se passer madame, ne vous inquiétez de rien ».

Pourtant, à travers ces maladresses se dessine le désir d'aider en rassurant et la patiente le ressent bien « toutes (les sages-femmes) avaient leur personnalité et toutes m'ont aidée dans leur propos, leurs gestes, leur douceur, leur compréhension, en me disant que c'était normal ! ». « Si, j'étais rassurée. Ca dépend de l'affinité. Il y a des sages-femmes qui savent rassurer, et d'autres moins mais qui n'en font pas plus mal leur métier ».

4.4. Le rôle de la sage-femme dans la prise en charge de ces patientes

Que retenir de ce témoignage qui, bien qu'unique, nous en apprend pourtant beaucoup sur le vécu de ces patientes.

Nombre de femmes concernées par cette pathologie sont accablées d'avantage par le manque d'information et l'absence de réponse à leurs questions. C'est avant tout une explication à

leur désarroi face à la prématurité voire au décès de leur enfant qu'elles attendent. Il est donc essentiel d'insister sur la notion d'information au patient qui se doit d'être éclairée et loyale.

En cours de grossesse, devant le diagnostic de tout oligoamnios, de tout retard de croissance sévère précoce et/ou récidivant, la pathologie doit être évoquée et recherchée. Et c'est justement en salle de naissance que la sage-femme a un rôle prédominant. Face à toute souffrance aiguë non expliquée en cours de travail, tout placenta suspect par la présence d'hématomes qu'ils soient multiples, unique ou du cordon, l'envoi en anatomopathologie doit devenir un réflexe et rentrer dans le cadre de l'investigation.

Une fois le diagnostic posé, la sage-femme a une place essentielle dans l'orientation de ces femmes vers un médecin spécialisé, dans le suivi clinique et psychologique de ces femmes. La présence de la sage-femme au cœur de la prise en charge psycho-émotionnelle de ces femmes souvent abattues par leurs échecs répétés de grossesse est essentielle.

4.5. Pour une prise en charge optimale : un suivi pluridisciplinaire

Avant toute chose, il est important de rappeler les manifestations cliniques prédominantes de cette pathologie. Tout avortement spontané répété du premier trimestre avec antécédents, tout retard de croissance intra-utérin sévère et/ou récidivant ainsi que toute mort in utero sans cause retrouvée doivent nous faire suspecter, à nous, profession médicale, une intervillite chronique d'étiologie inconnue et doit donc nécessiter un examen anatomopathologique du placenta.

La prise en charge de ces patientes se doit bien évidemment d'être globale. Tout d'abord, ces femmes doivent être dirigées, dès le diagnostic histologique posé et avant tout début de nouvelle grossesse, vers des gynécologues-obstétriciens avertis de l'existence d'une telle pathologie. Afin de prévenir au mieux des conséquences obstétricales, celui-ci prendra les dispositions nécessaires quant à la mise en place d'un traitement, en préconceptionnel comme au cours de la grossesse, en fonction des données récentes de la science. Sa conduite à tenir sera décidée après avis de spécialistes avec lesquels il aura pris contact. Il informera le couple du risque de récurrence et proposera, si cela est nécessaire en fonction des antécédents de la femme, un soutien psychologique par un professionnel sensibilisé aux grossesses compliquées. Une sage-femme à domicile sera indispensable quant au diagnostic de complications obstétricales éventuelles et trouvera pleinement sa place dans le soutien moral

de ces couples. Les pédiatres ont bien évidemment un rôle essentiel, comme dans toute grossesse compliquée. Ils apportent au couple les informations nécessaires dans le cas d'une éventuelle naissance prématurée ou concernant la prise en charge des retards de croissance.

Conclusion

Madame S.C. est aujourd'hui, grâce à la présence de sa fille, une femme et une mère épanouie. Amandine a 10 mois et demi lors de ma visite. Elle pèse 8 kilos. Elle est une petite fille très éveillée et très souriante. Lors de l'entretien, Madame S.C. évoque avec une certaine sérénité son passé même si les événements reviennent encore très précisément à sa mémoire. Deux regrets pourtant sont évoqués. Celui, d'une part, de ne pas avoir pu bénéficier plus tôt d'un suivi régulier dans un établissement où son dossier aurait été bien connu et le fait d'autre part qu'il n'y ait peut être pas suffisamment eu de concertation entre médecins. Nous soulignons une fois de plus ici l'importance de faire connaître cette pathologie qui assurément reste fortement sous-estimée et l'importance d'une prise de décision pluridisciplinaire.

L'intervillite chronique d'étiologie inconnue est une pathologie de déterminisme encore incompris mais qui semble en lien direct avec la villite du même nom. La recherche s'oriente progressivement vers l'hypothèse d'une origine immunologique complexe. Celle-ci ferait intervenir le système HLA ainsi que des cellules NK participant au rejet pathologique d'une grossesse considérée comme suffisamment néfaste pour mettre en route ce mécanisme immunitaire destructeur. Cependant le manque de connaissance sur la maladie ne doit pas en faire négliger sa prise en charge qui, dans l'idéal, est pluridisciplinaire et permet de limiter les complications, cette fois bien connues du monde obstétrical. Des données précieuses nous manquent quant à l'incidence exacte de cette pathologie. Nous savons que la macroscopie du placenta, bien qu'une hypotrophie non spécifique soit fréquemment retrouvée, n'est d'aucune aide diagnostic dans notre cas précis. En revanche, le diagnostic positif est posé aisément grâce à l'étude histologique. Une proposition serait de pouvoir étudier de façon exhaustive tout placenta, et, à plus forte raison, ceux de grossesses compliquées de souffrance fœtale, afin d'agrandir nos connaissances sur le mode d'apparition de l'intervillite. Celle-ci peut toutefois être retrouvée dans le cadre de grossesses de déroulement normal. Il ne faut donc pas se précipiter à jeter les placentas et penser à demander un examen anatomopathologique devant toute souffrance fœtale chronique ou aiguë non expliquée. Comment comprendre que le produit de la délivrance suscite si peu d'intérêt alors qu'il est le reflet même de la relation organique entre la mère et son enfant ? Tant d'informations nous manquent et pourraient nous être apportées par une indication d'étude placentaire plus large !

Annexes

Annexe 1 :

**TABLEAUX RECAPITULATIFS DES GROSSESSES INCLUES
DANS NOTRE ETUDE**

Voir mémoire papier

Liste des abréviations :

AERCF	: anomalie de l'enregistrement su rythme cardiaque foetal
AVB	: accouchement voie basse
AOU	: artère ombilicale unique
CAV	: communication auriculo-ventriculaire
FCS	: fausse couche spontanée
FIV	: fécondation in vitro
HRP	: hématome rétro placentaire
IMG	: interruption médicale de grossesse
IVC	: intervillite chronique
LA	: liquide amniotique
MIU	: mort in utero
NR	: non renseigné
PER	: percentile
PSF	: ponction de sang foetal
RCIU	: retard de croissance intra utérin
SFA	: souffrance foetale aiguë
VC	: villite chronique
4P-	: recherche génétique par méthode FISH (hybridation par fluorescence <i>in situ</i>) de la délétion, pouvant être submicroscopique, située sur la bande 4p16 du chromosome 4 responsable du syndrome de Wolf-Hirschhorn. Celui-ci est caractérisé par un phénotype craniofacial associé à un déficit intellectuel, des crises d'épilepsies, des cardiopathies congénitales et des anomalies rénales et génitales.

Annexe 2 :

COURBES DE REFERENCE PERMETTANT D'EVALUER L'HYPOTROPHIE FOETO-PLACENTAIRE

Sources :

Annexe 2a NESSMANN C., LARROCHE J.C.

Atlas de pathologie placentaire.

Figure.1-20 Courbes de poids exprimés en percentiles.

Ed. Masson Paris 2001 : 11

Annexe 2b PHILIPPE E.

Pathologie foeto-placentaire.

Poids et mensurations foeto-placentaires d'après le stade de développement. Tableau III.

Ed. Masson. : 18.

Annexe 3 :
QUESTIONNAIRE

I-PRESENTATION

Mélanie COUTAUD, ESF4 mémoire dont le sujet est en rapport avec la pathologie que vous avez développée pendant vos grossesses.

Explications sur la méthode de l'entretien. Accord pour enregistrer la conversation.

Accord pour retranscrire le témoignage dans le mémoire.

Réponses concises si possible.

II- RECAPITULATION DE VOTRE HISTOIRE OBSTETRICALE

Confirmation des données.

III-QUESTIONS

1-Avez-vous ressenti la nécessité d un soutien psychologique ou vous a-t-il été conseillé ?

A partir de quand ? (Canada, Marseille, Nantes)

Réponse 1 : On m'a conseillé, en effet, un soutien psychologique, dont je n'ai pas ressenti le besoin spécialement au premier incident. Six mois après, ça a commencé à être difficile et j'ai vu une psychologue qui m'a dit : « votre problème peut être résolu si vous tombez enceinte il faut réessayer » c'est à ce moment là qu'on a envisagé de s'y mettre vraiment. Quand je suis tombée enceinte au Canada, j'avais changé de gynécologue qui était très bien et donc je n'ai pas non plus ressenti le besoin d'être suivie. Ensuite, après la césarienne, j'ai vu la psychologue de l'hôpital nord de Marseille, qui était très bien aussi et qui m'a dit qu'il fallait penser à soi et se reconstruire et que tout viendrait se remettre en place. Je l'ai vu 2-3 fois après. En novembre 2001, j'étais enceinte donc je voyais un gynécologue au CHU de Nantes qui m'a conseillé une psychologue. J'ai vu cette psychologue à l'hôpital. Personnellement, ça ne m'a pas apporté grand-chose. On sentait une incompréhension par rapport au vécu. Je parlais mais je n'avais pas de retour. Je ne sortais pas de là rassurée. J'avais besoin qu'on me dise : « ça va bien. Ca ne me suffisait pas. Je l'ai revu une fois après l'accouchement. Encore une fois ça c'est confirmé qu'elle ne m'apportait rien. Je ne l'ai plus revue. Ensuite on est parti sur un projet d'adoption. J'ai dû voir des psychologues, psychiatre et assistantes sociales qui ont fait leur travail pour savoir si le deuil était fait. L'adoption d'Anaëlle a eu lieu. Ensuite quand je suis rentrée à l'hôpital en 2005, on m'a reproposé la psychologue. Et j'ai dit que ça ne m'apporterait pas grand-chose ; Moi, j'avais besoin d'un bon monito, d'un bon suivi ? D'être rassurée plus au niveau pratique parce qu'au niveau psychologique, je pense qu'on est seul face à soi-même. Mon mari a vu que je commence un peu à m'angoisser en décembre 2004, et donc il a pris un rendez-vous pour moi avec un psychiatre, très bien. Je lui ai raconté mon histoire et il m'a dit : « vous, vous avez besoin simplement d'être cadrée ». J'avais une seule échographie par mois demandée par le gynécologue et ce psychiatre m'a dit « moi je vais vous adresser en parallèle à une autre échographiste et vous aurez une écho tous les 15 jours ». Ce qui me rassurait, je voyais le bébé croître, et puis c'était surtout au niveau des artères utérines qui n'étaient pas satisfaisantes. Ca m'a soulagée. Je l'ai revu (le psychiatre) une fois, il m'a dit : « moi, je ne peux plus rien pour vous sauf vous souhaiter d'avoir un beau petit bébé. » Voilà et lui, il a très bien cerné...

2-Le jugiez vous alors inutile ? Utile ? Nécessaire ?

Réponse 2 : Pas très utile à l'hôpital. C'est peut être aussi parce que j'avais l'expérience de 2002 et je n'avais peut être pas envie de revoir la même personne. Le psychologue de l'hôpital ne m'aurait rien apporté de plus que les sages-femmes »(m'apportaient déjà).

3-Envisagiez vous déjà l'adoption dans le cas où la grossesse ne marchait pas. ?

Réponse 3 : Dès le premier accident au Canada. J'avais dit : on va réessayer une fois, on aura un bébé, et puis on adoptera. Parallèlement à la troisième grossesse qui n'était pas préparée, celle qui a été suivie à Nantes, c'était pile au moment où on avait commencé à faire le dossier d'agrément et « pof » je suis tombée enceinte. Donc on a mis ça de côté parce qu'on s'est dit que pour les psychologues du conseil général, mener une grossesse et puis faire parallèlement une demande d'agrément, il valait mieux d'abord accoucher et puis après on verra si vous voulez pour adopter.

4-Pour vous était-ce votre « dernière grossesse »

Réponse 4 : Oui. C'était ma dernière grossesse. La quatrième grossesse était ma dernière grossesse.

5-Quel a été votre cheminement pour désirer de nouveau une grossesse après l'adoption ?

Réponse 5 : Il n'y avait pas eu de réponse aux trois décès ; Il n'y avait pas eu d'explication bien précise. Le cheminement ça a été aussi que j'étais mieux dans ma peau avec Anaëlle.

6-Vous vous sentiez plus forte pour affronter éventuellement un nouvel échec ?

Réponse 6 : Oui Voilà. (en souriant) Et puis aussi, on avait paré à , c'est pas un substitut, mais on avait un deuxième agrément en poche, qu'on a obtenu en décembre 2004. Je suis tombée enceinte tout de suite. Je me sentais mieux dans mes baskets, dans ma tête avec Anaëlle qui me boostait. Mais rétrospectivement, j'étais un peu inconsciente parce que trois mois avant de tomber enceinte, j'avais été voir le gynécologue en disant : voilà, j'ai ce souhait, qu'est-ce qui faut faire pour se préparer. Il m'avait donné simplement du Spéciafoldine* à prendre. Et c'est vrai que rétrospectivement, avec tout mon passé, j'aurais dû demander plus d'exams, plus de ...

Ce qui a joué, c'était la stabilité. Parce que pour une fois j'étais suivi pour de bon et par le même gynécologue pour la deuxième fois donc il connaissait mon dossier.

IV-L HOSPITALISATION

7-L hospitalisation s'est-elle faite à votre demande ?

Réponse 7 : Non. J'ai demandé à être suivi à domicile par une sage-femme et c'est le gynécologue qui m'a fait hospitaliser à partir de 26 semaines d'aménorrhée. Je m'y attendais mais un peu plus tard. Ça a été assez rapide comme décision. Je l'ai eu jeudi au téléphone et je rentrais le lundi.

8-Cela vous rassurait-il ?

Réponse 8 : Oui, ça me rassurait. Forcément ça me rassurait. Par contre ça chamboulait toute l'organisation, avec le fait de laisser Anaëlle et son père tous seuls

9-Quelle a été votre réaction vis à vis des actes médicaux de surveillance (monitoring, échographie...) ? Stress ou sentiment de sécurité ? Les deux ?

Réponse 9 : (En riant) Les deux, oui ! La première semaine, ça a été un stress parce que je ne savais pas comment ça fonctionnait (monitoring et échographie). Il y a une sage-femme qui m'a dit, à juste titre, de ne pas m'en occuper, que c'était pas mon boulot. C'était aussi un stress parce que, j'avais deux monito par jour mais je me disais : ça peut arriver ... Et puis il y a eu aussi les échos : je ne comprenais pas j'étais à l'hôpital comment on ne pouvait pas faire les échos pratiquement tous les jours. Même si ça ne servait à rien mais bon... Quelque part, je me disais que j'étais à l'hôpital pour avoir un suivi plus poussé et pour un temps d'action plus rapide. Il y a eu une ou deux sages-femmes qui ont dû ressentir trop de stress ou trop d'angoisse et qui m'ont laissée à d'autres sages-femmes.

10- Comment se manifestait votre stress ? comment essayiez vous de le maîtriser ?

Réponse 10 : Des crises de pleurs, des questions aux sages-femmes pour connaître le fonctionnement du monito, des questions aux médecins, des coups de fil à mon mari plus fréquents. En parlant avec des proches qui connaissaient mon histoire.

11-Comment vous êtes vous sentie soutenue par votre entourage ?

Réponse 11 : Je n'ai voulu que personne ne vienne à l'hôpital. Il n'y avait que mon mari et ma fille, Anaëlle. Et puis c'est vrai que quelque part, l'entourage, la famille, me disaient : « mais ça va bien aller, y'a aucune raison que ça n'aille pas » et donc, là, on explose un petit peu ! Ça allait aussi en fonction de mon humeur. Un coup, quand j'étais de bonne humeur parce que j'avais eu un bon monito le matin, parce que je l'avais sentie bouger, et quand je la sentais pas, je me disais « mais ils ne comprennent rien du tout » et là je ne me sentais pas du tout soutenue.

12-par le personnel médical ?

Réponse 12 : La première semaine, ça a été dur et les sages-femmes je les sentais dures, mais c'est leur métier, elle connaissent ce qu'elle font mais quand on débarque c'est pas évident et j'ai trouvé nettement plus d'humanité plus tard que la première semaine où c'était : « c'est comme ça et puis arrêtez de vous angoisser. Mais ça ne se commande pas et ce sentiment nous l'avons ressenti aussi avec mon mari en néonatalogie où là aussi on posait des questions et on nous a dit : « c'est pas une télévision arrêtez de regarder ça ! ». C'est le côté psychologique de votre métier : il y a des personnes qui sont demandeuses, d'autres qui se mettent la tête sous terre. Moi pour certains aspects de la grossesse je me suis cachée la face et puis je ne voulais pas savoir.

13-Est-ce qu'on ne répondait pas à vos questions pratiques ou à votre demande d'être rassurée plus moralement, psychologiquement ?

Réponse 13 : Si j'étais rassurée. Ça dépend de l'affinité. Il y a des sages-femmes qui savent rassurer, et d'autres moins mais qui n'en font pas plus mal leur métier.

14-Avez-vous ressentie une relation plus aidante avec certains membres du personnel en particulier ?

Réponse 14 : Oui. Toutes avaient leur personnalité et toutes m'ont aidée en fonction de leur créneau soit dans leurs propos, dans leurs gestes, dans leur douceur, leur compréhension en me disant : « c'est normal »

L'une d'entre elles était extraordinaire parce qu'elle rassurait simplement en posant les mains.

Il faut conjuguer avec la personne qu'on a en face de soi à savoir que moi, les trois premières grossesses, on m'a dit : « mais y'a pas de raison, ne vous inquiétez pas, vous allez l'avoir votre bébé ».

15- Vous êtes vous attaché à une personne particulière qui vous rassurait plus que les autres ? pourquoi vous rassurait elle plus ?

Réponse 15 : On est plus réceptif à une personne, ne serait-ce qu'au niveau physique, au niveau approche, au niveau des gestes. Et puis au niveau connaissance... une sage-femme a pris le temps 5 minutes de me dire, « le monito, c'est ça »

Et ça, ça m'a rassurée oui. plutôt que d'être passive et d'attendre que ça se passe. C'était une façon d'avertir, d'être toujours vigilante.

16- Vous souvenez vous de la qualification du personnel ?

Réponse 16 : Oui, sage-femme, élève sage-femme, échographiste, chef de clinique... Ils se présentaient toujours.

17- De certains noms, prénoms, visages vous ayant aidé ?

Réponse 17 : Oui, les prénoms je me souviens.

18- Vous êtes vous sentie :

- soutenue ? plus par certaines sages-femmes parce que il y avait un contact plus fort, et puis les sages-femmes sont peut-être plus maternelles que d'autres
- Accompagnée ? par tout le personnel et les médecins, très rassurants.
- Incomprise ? Oui par les sages-femmes au début de la semaine. Une n'a pas compris mon besoin d'avoir un monito à 11 heures du soir. Qui ne l'a pas fait et qui m'a dit : « mais ça va plus vous angoisser ». C'est vrai. Mais si vous avez une personne devant vous qui vous supplie pratiquement de lui faire un monito, ça ne coûte pas grand-chose.
- Jugée ? Non pas jugée. Ou alors jugée folle ! Les médecins changeaient tous les jours et j'avais tous les jours mon lot de questions.

19- Avez-vous eu le sentiment d'en demander trop au personnel par rapport à sa disponibilité ?

Réponse 19 : Par rapport à sa disponibilité, non, je ne pense pas. J'avais demandé à ce que le premier monito se fasse avant le petit déjeuner dans le cas d'une césarienne en urgence. Donc c'est vrai que j'étais pas mal exigeante. Je ne pense pas avoir bousculé quoi que se soit. Mais c'était vraiment parce qu'elle ne bougeait pas énormément.

20- Qu'auriez vous voulu changer dans votre prise en charge à l'hôpital ?

Réponse 20 : Globalement j'en garde un bon souvenir

21- Qu'aurait il fallu faire selon vous pour mieux vous accompagner, vous aider ?

Réponse 21 : Peut être d'autres examens, refaire toute la batterie d'examens. Ou se replonger devant un conseil de médecins sur mon dossier. Je pense que les médecins et les sages-femmes m'ont comprise, n'étaient pas avarés d'explication, n'ont jamais montré d'impatience, même si les questions que je posais étaient inopportunes, ils répondaient toujours avec clarté. Les pédiatres sont venus pour m'expliquer l'après. En fonction des semaines qui avançaient, j'avais d'autres questions, d'autres doutes

Bibliographie

[1] ALTSHULER G., SCOTT HYDE R.

Clinicopathologic implications of placental pathology

Clin. Obstet. Gynecol. 1996 ; 39 : 549-570

[2] BOOG G.

La villite chronique d'étiologie indéterminée : une pathologie obstétricale méconnue

Disponible sur : [www.sfmp.net obstétrique/mise au point](http://www.sfmp.net/obstetrique/mise%20au%20point)

[3] BORZYCHOWSKI AM., CROY BA., CHAN WL., et Al.

Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre eclampsia may be mediated by natural killer cells

Eur. J. Immunol. 2005; 35 : 3054-3063

[4] BOYD TK, REDLINEe RW.

Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss.

Hum Pathol. 2000; 31 : 1389-96.

[5] C.KLOCK S., CHANG G., HILEY A., et Al.

Psychological distress among women with recurrent spontaneous abortion.

Academy of Psychosomatic Medicine 1997; 38 : 503-507.

[6] DOLLMANN A., SCHMITZ-MOORMANN P.

Rekurrirende Plazentainsuffizienz durch villöse Plazentitis mit extremer fetaler Hypotrophie

Geburtshilfe Frauenheilkd. 1972; 32 : 795-801

[7] DOSS BJ., GREENE MF., HILL J., et Al.

Massive chronic intervillitis associated with recurrent abortions.

Hum Pathol. 1995; 26 : 1245-51.

[8] FOX H.

cas N° 5 : Maternal floor infarction

Bulletin de la Division Française de l'Académie Internationale de Pathologie 1996 juin ;
N°23 : 159-162

[9] FOX H.

Cas N°6 : Malaria

Bulletin de la Division Française de l'Académie Internationale de Pathologie 1996 juin ;
N°23 : 163-166

[10] GASSER B.

Cas N°8 : Listériose placentaire

Bulletin de la Division Française de l'Académie Internationale de Pathologie 1996 juin ;
N°23 : 173-176.

[11] HENDERSON T.A., SAUNDERS P.T., MOFFETT-KING A., et Al.

Steroid receptor expression in uterine natural killer cells.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88, : 440–449.

[12] JACQUES SM, QURESHI F.

Chronic intervillitis of the placenta.

Arch Pathol Lab Med. 1993; 117 : 1032-5.

[13] KATZV.L., BOWES W.A., SIERKH A.E.

Maternal floor infarction of the placenta associated with elevated second trimester alpha-foetoprotein

Am. J. Perinatol 1987; 4 : 225-228

[14] KLEIN L.(épouse TOMB)

Les placentites granulomateuses. A propos de 20 cas

Thèse de médecine. Université de Strasbourg. 1991.

[15] LABARRERE C, ALTHABE O, CALETTI E., et Al.

Deficiency of blocking factors in intrauterine growth retardation and its relationship with chronic villitis.

Am. J. Reprod. Microbiol. 1986; 10 : 14-9.

[16] LABARRERE C., MC INTYRI JA. FAULK WP.

Immunologic evidence that villitis in human normal term placentas is an immunologic lesion.

Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 162 : 515-522.

[17] LABARRERE C, MULLEN E.

Fibrinoid and trophoblastic necrosis with massive chronic intervillitis: an extreme variant of villitis of unknown etiology.

Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol. 1987; 15 : 85-91.

[18] LACHAPELLE M.H., MIRON P., HEMMINGS R., ROY D.C.

Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome.

J. Immunol. 1996 ; 156 : 4027-4034.

[19] LINDNER V., PHILIPPE E.

Cas N°7 : Placentite monocyttaire d'étiologie indéterminée (intervillite chronique massive).

Bulletin de la Division Française de l'Académie Internationale de Pathologie 1996 juin ; N°23 : 167-171.

[20] L'HERMINE-COULOMB A., VACHER-LAVENU MC.

Lésions élémentaires non tumorales du placenta.

Pathologie trophoblastique.

Symposium organisé par C. TARANGER-CHARPIN.

Carrefour pathologie 2005 : 520.

[21] MOFFETT-KING A.

Natural killer cells and pregnancy.

Nature Reviews Immunology 2002; 2 : 656-663.

[22] NESSMANN C.

Examen placentaire et retard de croissance intra-utérin.

Ann.Pathol.1997; 17 : 266-270.

[23] NESSMANN C., LARROCHE J.C.

Atlas de pathologie placentaire.

Villite et intervillite chronique sans étiologie connue.

Ed. Masson Paris 2001 : 67-68.

[24] ORDI J., ISMAIL M., VENTURA P.J., et Al.

Massive chronic intervillitis of the placenta associated with malaria infection

Am. J. Surg. Pathol. 1998 ; 22 : 1006-1011.

[25] PARANT O., CAPDET J., AZIZA J., et Al.

XXXIVèmes Journées de la Société Française de Médecine Périnatale, 27-29 octobre 2004,

Dijon.

Intervillite chronique sans étiologie connue.

[26] PARHAM P.

NK cells and trophoblasts : partners in pregnancy

J. Exp. Med. 2004; 200 : 951-955.

[27] QUENBY, S. BATES, M., DOIG.

Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage.

Hum. Reprod. 1999; 14 : 2386-2391.

[28] QUENBY S., FARQUHARSON R., YOUNG M., VINCE G..

Successful pregnancy outcome following 19 consecutive miscarriages: case report.

Human Reprod. 2003;18 : 2562-2564.

[29] QUENBY S., KALUMBI C., BATES M., et Al.

Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage.

Fertil Steril. 2005; 84 : 980-4.

[30] REDLINE RW., PATTERSON P.

Villitis of unknown etiology is associated with major infiltration of fetal tissue by maternal inflammatory cells.

Am. J. Pathol. 1993 ;143 : 473-479.

[31] SAGOT P., BIGNON J.D., CESBRON A., et Al.

Traitement immunologique des fausses couches spontanées itératives.

J. Gynecol. Biol. Reprod. 1993; 22 : 471-475.

[32] VARLA-LEFTHERIOTI M.

The significance of type women's repertoire of natural killer cell receptors in the maintenance of pregnancy.

Chem. Immunol. Allergy. 2005 ; 89 : 84-95.

[33] <http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/villosite02.html>

[34] <http://www.inrp.fr/Acces/biotic/biomol/enjeux/TGS/html/nk.htm>

Résumé

L'intervillite chronique est une pathologie placentaire dont le diagnostic est histologique et rétrospectif après étude anatomopathologique dans le post-partum. Elle est liée à une incidence accrue de souffrances fœtales chroniques, aiguës, prématurité, morts in utero brutales, avortements spontanés à répétition. La similitude des lésions retrouvées avec la villite du même nom fait supposer une origine commune à ces deux pathologies. La bibliographie est pauvre et peu récente mais une origine immunologique a été suspectée en rapport avec un manque pathologique des facteurs bloquant la réaction de rejet de la greffe semi allogénique constituée par la grossesse. Les récentes recherches tendent à appuyer cette hypothèse en l'expliquant par la présence de cellules NK responsables à la fois de l'invasion trophoblastique et de la reconnaissance complexe des cellules fœtales. Peu de traitements sont proposés, cependant les corticoïdes semblent participer au maintien de la grossesse. La prise en charge des patientes se doit d'être pluridisciplinaire autour d'un obstétricien averti. La sage-femme est évidemment au coeur du suivi de ces grossesses compliquées et du soutien psychologique nécessaire de ces femmes souvent épuisées.

Mots-clé

- Intervillite chronique d'étiologie inconnue
- Diagnostic histologique
- Villite d'étiologie inconnue
- Cellules NK
- Corticoïdes
- Soutien psychologique