

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N°138

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE**

Par

Alexia Roué

Née le 8 Avril 1979 à Evreux

Présentée et soutenue publiquement le 8 Octobre 2008

**INTERET DE L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU
PLACENTA DANS LES RETARDS DE CROISSANCE INTRA-UTERINS**

Président : Monsieur le Professeur Philippe

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Boog

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	4
MATERIELS ET METHODES	6
RESULTATS	12
LA POPULATION	12
<i>Antécédents maternels</i>	12
<i>Morbi-mortalité infantile</i>	12
<i>Répartition de la population en sous groupes</i>	13
RESULTATS DE L'EXAMEN PLACENTAIRE	15
<i>Diagnostic anténatal fait et bilan étiologique positif</i>	15
<i>DAN fait avec bilan étiologique négatif</i>	18
<i>Absence de DAN</i>	21
<i>Conclusion</i>	23
PRISE EN CHARGE DU DOSSIER PAR LE PRATICIEN	24
<i>Conclusion du dossier</i>	24
<i>Mesures préventives</i>	30
DISCUSSION	33
LE PLACENTA	33
<i>Organogénèse</i>	33
<i>Structure du placenta</i>	35
<i>Examen du placenta</i>	35
ETIOLOGIES DES HYPOTROPHIES FŒTALES ET RETARDS DE CROISSANCE INTRA UTERIN	39
<i>Etiologies maternelles</i>	40
<i>Etiologies fœtales</i>	45
<i>Etiologies annexielles</i>	46
<i>Hypotrophies constitutionnelles</i>	49
ANOMALIES HISTOLOGIQUES PLACENTAIRES OBSERVEES DANS LES RCIU	55
<i>Athérose</i>	55
<i>Lésions ischémiques</i>	55
<i>Nécrose Ischémique avec Dépôts de substance Fibrinoïde (NIDF)</i>	56
<i>Villite et intervillite chroniques</i>	58
<i>Les thromboses du réseau vasculaire fœtal</i>	59
<i>Thrombose sous choriale massive</i>	60
	2

<i>Thromboses intervillieuses</i>	60
<i>Hypotrophie placentaire</i>	60
<i>Chorioangiome</i>	60
<i>Chorioangiome</i>	61
<i>Dysplasie mésentérique</i>	61
<i>Chorioamnionite</i>	61
<i>Funiculite nécrosante</i>	62
PREVENTION DES RECIDIVES DE RCIU	66
<i>Pathologie vasculaire placentaire</i>	67
<i>Pathologie immunologique</i>	69
<i>Pathologies de la coagulation</i>	71
CONCLUSION	73
BIBLIOGRAPHIE	74

INTRODUCTION

On définit l'hypotrophie fœtale comme l'existence d'un poids de naissance insuffisant pour le terme considéré. Elle englobe les retards de croissance intra utérins (RCIU), définis par l'impossibilité pour le fœtus de réaliser son potentiel génétique de croissance, et les enfants sains mais génétiquement petits (1).

Les enfants, présentant un retard de croissance intra utérin, ont un pronostic inférieur aux enfants dont la croissance a été physiologique.

Le pronostic immédiat est altéré du fait de la mortalité, de la souffrance fœtale aiguë et de la prématurité. Sans compter que dans certains cas, comme pour les pathologies malformatives ou les RCIU sévères vasculaires précoces, une interruption médicale de grossesse peut être demandée par les parents (1).

Le pronostic à moyen terme est lié à la cause du RCIU mais aussi à la survenue d'une acidose chronique. Southill et al montrent un risque augmenté de séquelles neurologiques en cas d'acidose chronique liée à une dysfonction utéroplacentaire (2). Pryor et al. notent que les restrictions de la croissance comportent un risque accru de séquelles neurologiques majeures ou mineures (3).

A long terme, il est retrouvé des associations entre le petit poids de naissance et le risque de coronaropathie, d'hypertension artérielle, de troubles de la glycorégulation et du métabolisme du cholestérol et d'anomalies de la coagulation (1).

Par ailleurs, certaines causes des RCIU sont responsables de récurrences lors des grossesses ultérieures. L'idéal est donc de connaître l'étiologie du RCIU afin de pouvoir mettre en place des mesures préventives lors des grossesses ultérieures.

Le placenta joue un rôle important dans le développement du fœtus, puisqu'il est l'interface de la relation fœto-maternelle. Il a trois grandes fonctions.

La première est la fonction d'échange avec le transport de l'oxygène et du gaz carbonique, les apports nutritifs pour le fœtus (glucose, acides aminés, protéines, vitamines, cholestérol, acides gras, eau, électrolytes) et l'épuration des déchets du métabolisme fœtal.

La seconde est la fonction endocrine. Le placenta secrète notamment l'HCG qui stimule la stéroïdogénèse, l'hormone placentaire lactogène, qui favorise les échanges de glucose de la mère vers le fœtus et agit indirectement sur la croissance, les hormones stéroïdes, des facteurs de croissance et des facteurs d'angiogénèse.

La troisième est la fonction immunitaire. Le placenta a un rôle de barrière vis à vis de certains agents pathogènes. Il permet aussi le passage d'anticorps maternels dans la circulation fœtale. L'œuf, considéré comme une greffe semi-allogénique, est toléré par le système immunitaire maternel. Cette tolérance est attribuée à l'absence d'expression des antigènes d'histocompatibilité par le trophoblaste. (4)

Toute altération primitive ou secondaire de la fonction placentaire peut contribuer à faire apparaître un RCIU (5).

L'objectif de notre travail était de savoir si l'examen anatomopathologique du placenta pouvait apporter des éléments de réponse à la démarche diagnostique étiologique des RCIU et finalement à la prise en charge des patientes dans le cadre d'un conseil préconceptionnel pour une grossesse ultérieure.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, concernant l'ensemble des placentas adressés et examinés pour hypotrophie fœtale, au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Nantes, sur la période du 01/01/2002 au 31/12/2006. Le recueil des données a été réalisé pendant le premier trimestre 2007.

Les critères d'inclusions concernaient des grossesses monofoetales de plus de 22 Semaines d'Aménorrhée (SA) avec un poids de naissance inférieurs au 10^{ème} percentile. L'âge gestationnel était défini à partir de la mesure de la longueur cranio-caudale du fœtus lors d'une échographie, réalisée au premier trimestre de la grossesse, en utilisant la courbe de Robinson pour définir le terme de la grossesse.

L'hypotrophie fœtale était admise en cas de poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile en prenant en référence la courbe de poids décrite par Fenton et al. (Figure 1) (6).

Les critères d'exclusion étaient les grossesses multiples, une naissance au terme strictement inférieur à 22 Semaines d'Aménorrhée (SA), et l'absence d'hypotrophie fœtale.

A partir des 235 placentas adressés au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Nantes pour hypotrophie fœtale sur la période étudiée, 201 ont répondu aux critères d'inclusion et d'exclusion.

En cas de suspicion de RCIU, selon le terme, et selon les protocoles du service, un arbre décisionnel guidait la réalisation des examens complémentaires utiles au diagnostic étiologique. (Figures 2 et 3).

Figure 2. Arbre décisionnel pour le bilan anténatal de RCIU ≤27SA au CHU de Nantes

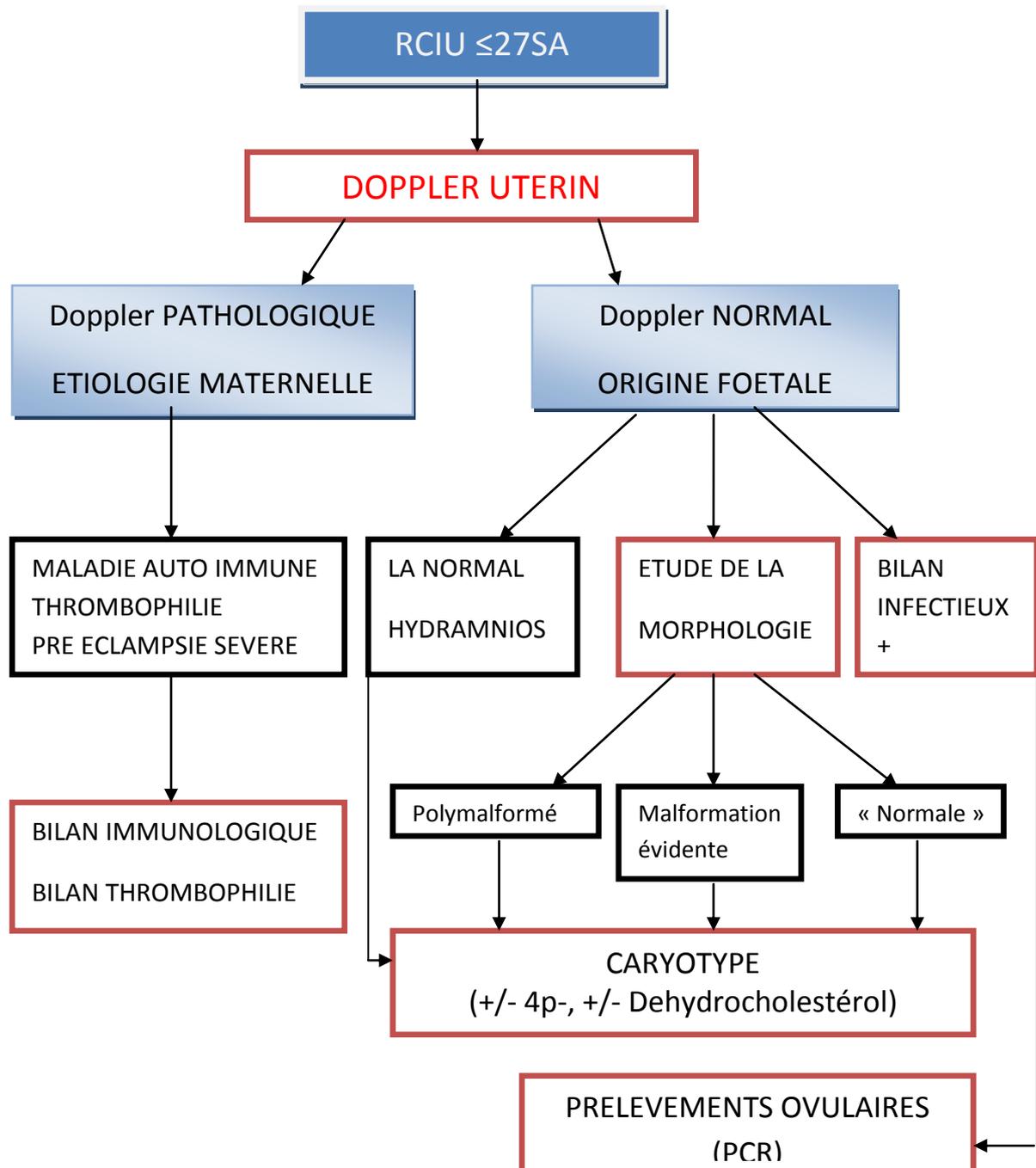
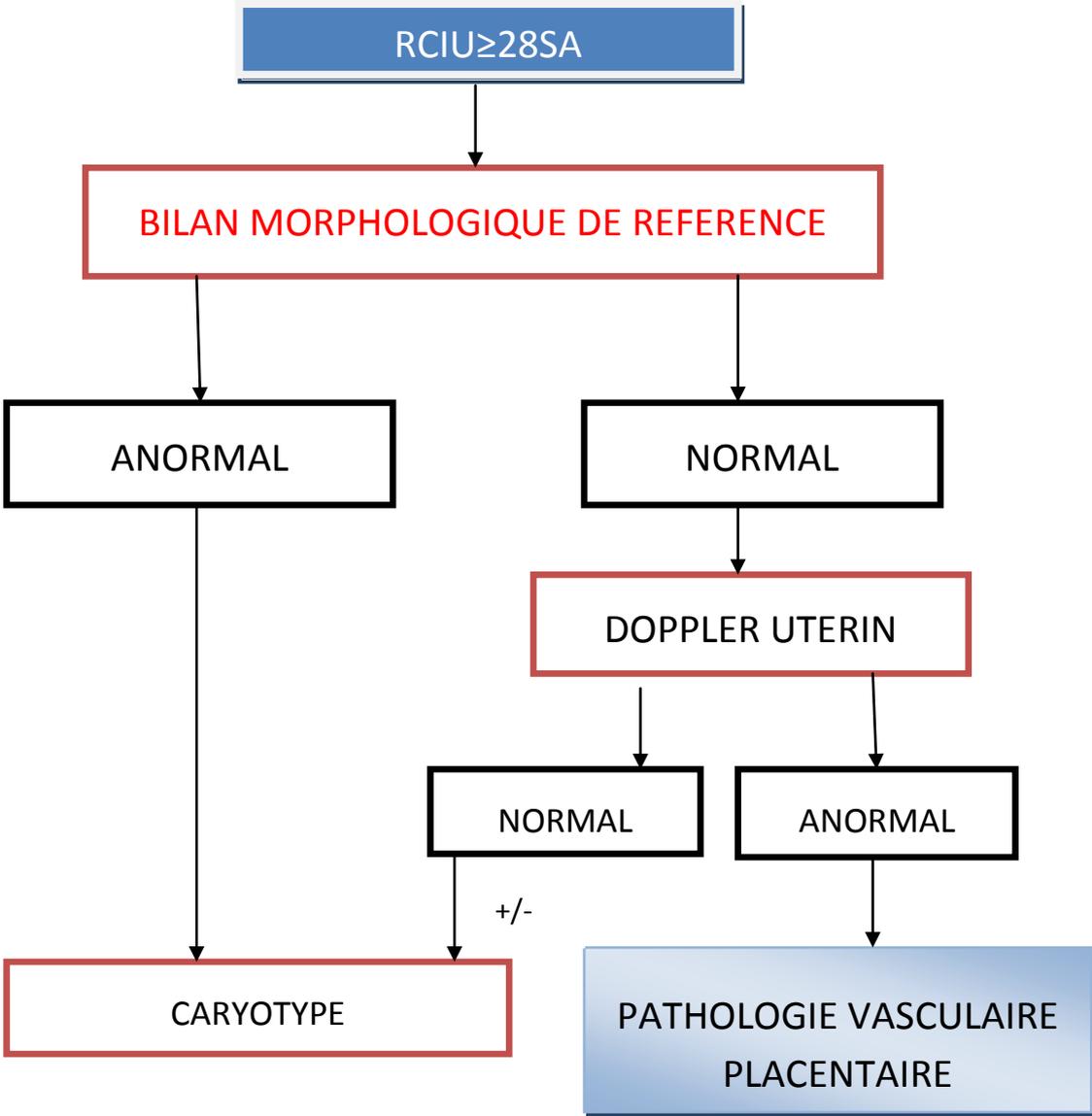


Figure 3. Arbre décisionnel pour le bilan anténatal de RCIU≥28SA au CHU de Nantes



On parle de pathologie vasculaire placentaire en cas de doppler des artères utérines pathologique plus ou moins associé à une pré éclampsie.

Le bilan immunologique consistait en la recherche d’anticoagulant circulant, de facteurs antinucléaires, d’anticorps antiphospholipides et d’anticorps anticardioliipides.

Le bilan de thrombophilie consistait en la recherche d’un déficit en anti thrombine, en protéine C, d’une mutation 20210A du gène de la prothrombine, d’une résistance à la protéine C activée ou d’une mutation du facteur V Leiden. La recherche d’un déficit en

protéine S (PS) doit être réalisée à distance de l'accouchement et en dehors de toute contraception oestroprogestative.

Le bilan infectieux consistait en la réalisation des sérologies CMV, Parvovirus B19 (PB19), rubéole, toxoplasmose, syphilis, herpes varicelle, Epstein Barr Virus, et entérovirus. Si une séroconversion était retrouvée, une recherche de contamination foétale était effectuée par PCR sur le liquide amniotique (LA).

La recherche de la délétion 4p- était demandée spécifiquement par FISH au cours du caryotype à la recherche du syndrome de Wolf-Hirschhorn, en cas de signes d'appel.

La mesure du dehydrocholestérol dans le liquide amniotique orientait vers le diagnostic de syndrome de Smith-Lemli-Opitz, en cas de signes d'appels.

Pour les RCIU diagnostiqués au 3^{ème} trimestre, en cas de bilan morphologique et de dopplers utérins normaux, un caryotype était réalisé en cas de RCIU sévère, harmonieux, ou en cas d'un excès de liquide amniotique.

En cas de bilan étiologique négatif ou d'absence de diagnostic anténatal de l'hypotrophie foétale, on a recherché la consommation de tabac, d'alcool, de drogue ou substituts par la patiente, son poids, sa taille avec le calcul de l'index de masse corporel, les antécédents ainsi que le contexte clinique de la grossesse.

Au sein des 3 sous groupes, les éléments étudiés étaient :

- la notion d'une hypotrophie foétale lors d'une grossesse précédente, la notion d'une étiologie à cette hypotrophie et la mise en place ou non d'un traitement préventif au cours de la grossesse dont le placenta était analysé
- le poids du placenta, l'examen du cordon, l'examen macroscopique (figure 4) et microscopique du placenta et la conclusion du pathologiste pour expliquer le RCIU.
- la conclusion de l'obstétricien pour expliquer le RCIU, la réalisation ou non de bilans complémentaires nécessaires à la prise en charge de la pathologie supposée responsable et la mise en place ou non de mesures préventives pour les grossesses ultérieures

Figure 4. Compte-rendu type d'examen macroscopique du placenta au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Nantes

ETUDE MACROSCOPIQUE DU PLACENTA

NOM : _____ **N° CIAP :** _____

Renseignements cliniques

Terme : _____ Gravidité : _____ Parité : _____

Fausse couche tardive Accouchement spontané Renseignements Insuffisants

Césarienne Interruption médicale de grossesse

Motif de la demande : _____

Antécédents maternels : _____

Pathologie de la grossesse : _____

Pathologie du Foetus : _____

Autopsie n° : _____

MACROSCOPIE

Dimensions : _____ Poids (fixé, sans cordon ni membranes) : _____

Configuration : _____

- Cordon :
- Membranes :
- Plaque choriale :
- Plaque basale :
- Tranche de section :
 - * aspect :
 - * nécrose ischémique villositaire : oui - non
 - * thrombose intervilleuse :
 - * Infarctus :

MICROSCOPIE _____

CONCLUSION

Le but de cette étude descriptive était d'évaluer les pratiques médicales au sein du CHU de Nantes pour la prise en charge des RCIU.

L'objectif principal était de savoir si l'examen du placenta apportait des éléments de réponse complémentaire au diagnostic étiologique du RCIU. Les objectifs secondaires étaient de savoir comment les obstétriciens utilisaient les résultats de l'examen du placenta et quelle prise en charge était réalisée pour la prévention des récives.

RESULTATS

La population

Les patientes étaient âgées de 17 à 43 ans avec un âge moyen de 30 ans.

Antécédents maternels

Cent vingt six patientes, soit 62,7% des femmes, étaient des primipares.

Cinquante six femmes (28%) avaient un antécédent de RCIU (Tableau I):

- Dans 30 cas, le diagnostic étiologique était inconnu, avec dans 1 cas la mise en place d'un traitement préventif par aspirine
- Les 26 autres cas sont résumés dans le tableau I.

Dans 7 cas, la récurrence du RCIU n'a pas été diagnostiquée :

- 4 cas avec absence de diagnostic étiologique proposé
- 1 cas de RCIU supposé lié au tabagisme maternel
- 1 cas lié à une varicelle congénitale
- 1 cas supposé lié à une infection par le Parvovirus B19.

Treize patientes avaient des ATCD d'au moins 3 avortements précoces sans bilan préconceptionnel réalisé.

Morbi-mortalité infantile

Cent cinquante et un enfants, soit 75%, présentaient un RCIU < 3^{ème} percentile.

Cinquante enfants, soit 25%, présentaient un RCIU entre le 3^{ème} et le 10^{ème} percentile.

Le terme de naissance des enfants allait de 22SA+2J à 41SA avec un terme moyen de 34SA.

Le RCIU a justifié une naissance prématurée du fait de sa gravité dans 60% des cas (121 enfants, ruptures prématurées des membranes exclues).

Il y a eu 32 décès périnataux :

- 13 interruptions médicales de grossesse
- 10 morts in utero, toutes après 25 SA. Dans 3 cas le diagnostic d'hypotrophie fœtale n'avait pas été fait.

-9 décès post natal

Tableau I. 56 cas d'ATCD de RCIU

Étiologie proposée	Traitement Préventif	Récidive
30 inconnues	-1 cas aspirine	- <10p
	-28 cas aucun	-4 <10P
		-25 <3p
1 villite chronique	CTD	<3p
1 chorioangiome ou pathologie vasculaire	Aucun	<10p
1 Douteux cordon/villite	aucun	<10p
1 déficit PS	HBPM + aspirine	<10p
1 génétique	aucun	<10p
1 constitutionnel	Aucun	<3p
1 tabac	Aucun	<3p
1 varicelle	Aucun	<10p
18 vasculaires	- 10 aspirine	-3<10p
		-7<3p
	-1 L arginine + aspirine	-<3p
	-1 HBPM	-<10p
	-6 aucuns	-2<10p
	-4<3p	

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

CTD : Corticoïdes

Répartition de la population en sous groupes (Figure 5)

Parmi les 201 dossiers étudiés, le diagnostic anténatal de RCIU a été fait dans 171 cas.

Selon les organigrammes précédemment décrits, un bilan de RCIU a été réalisé.

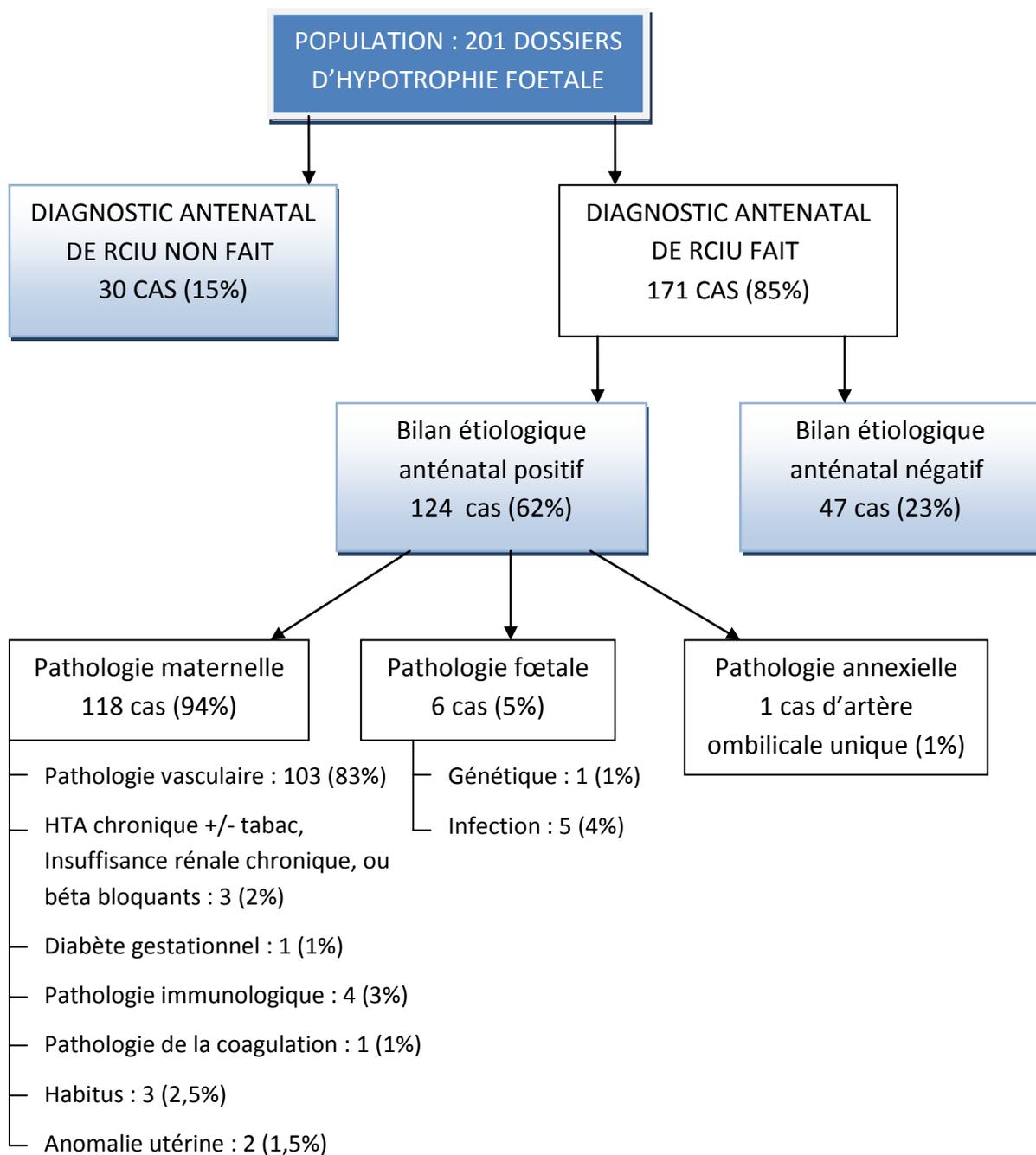
Dans 124 cas, il a abouti à une hypothèse quant à l'étiologie du RCIU :

- une étiologie maternelle a été évoquée dans 118 cas (94%)
- une étiologie fœtale dans 5 cas (5%)
- une pathologie annexielle dans 1 cas (1%)

Dans 47 cas, malgré un bilan complet et un suivi intensif de la grossesse, aucune hypothèse n'a pu être faite. On a considéré dans ce groupe, les patientes, chez qui des signes cliniques

de pré éclampsie apparus tardivement, ont justifiés un déclenchement de l'accouchement. En effet, à aucun moment au cours du suivi, cette hypothèse n'avait été évoquée, les signes cliniques et le doppler des artères utérines étant peu évocateurs. Dans 30 cas, le diagnostic anténatal de RCIU n'avait pas été fait.

Figure 5. Répartition des sous-groupes



Résultats de l'examen placentaire

Diagnostic anténatal fait et bilan étiologique positif tableau II et Figure 5

Etiologie vasculaire placentaire

Dans 103 situations, soit 84% des cas, une étiologie vasculaire, isolée ou associée à une hypertension artérielle (HTA) chronique, des Facteurs Antinucléaires +, un utérus bicorne ou une artère ombilicale unique (AOU), a été évoquée.

L'examen placentaire a permis dans 94 cas, soit 92% des cas, de confirmer ce diagnostic.

La mise en évidence, dans ce contexte clinique, de signes d'infarctus, d'hématomes déciduaux basaux ou d'hypoxie chronique, caractérisée par des villosités de petite taille, un excès d'amas syncytiaux, et des dépôts fibrineux périvillositaires, a permis au pathologiste de conclure.

Dans 14 cas, l'examen du placenta a apporté des éléments diagnostiques complémentaires, à type de nœud au cordon, insertion vélamenteuse, AOU, chorioangiome, suspicion de trouble de l'hémostase (devant la mise en évidence histologique de thromboses reperméabilisées) ou de pathologie immunitaire (devant la mise en évidence de villite et intervillite chroniques, de nécrose ischémique associée à des dépôts de substance fibrinoïde (NIDF), et d'endartérite fibreuse).

Dans 1 cas, l'examen du placenta a proposé des éléments étiologiques différents à type de chorioangiome et de pathologie immunitaire (devant la mise en évidence de NIDF).

Dans 8 cas, l'examen du placenta a été non contributif (dans les limites de la normale).

Autres étiologies (21 cas)

L'examen histologique du placenta était en accord avec l'hypothèse étiologique dans 5 cas.

- Il a permis de confirmer le diagnostic étiologique de villite chronique, posé lors d'un précédent de RCIU, d'infection chronique devant l'existence de villite et intervillite chroniques avec aspect épithélioïde chez une patientes ayant fait des pyélonéphrites à répétitions, et d'AOU.

- Dans un cas d'HTA chronique (avec doppler utérin normal) associé à un tabagisme, l'examen du placenta évoque une hypoxie chronique.
- Il était en accord avec le diagnostic biologique de fœtopathie rubéolique.

L'examen du placenta a apporté des éléments étiologiques différents dans 3 cas.

- dans un cas d'infection supposée à Parvovirus B19 (anémie fœtale hémolytique, anasarque, PCR positive dans le liquide amniotique), ni l'examen du fœtus, ni l'examen du placenta ne montraient de signe d'infection à parvovirus. Le placenta était hydropique avec une prolifération capillaire intravillositaire (chorioangiose). Le diagnostic a finalement été permis par l'examen du fœtus au cours d'une 2^{ème} grossesse avec MIU dans un contexte d'anémie hémolytique et atrophie ponto – cérébelleuse mises en rapport avec une maladie génétique récessive non étiquetée.
- dans 1 cas de cardiopathie maternelle, l'examen du placenta a permis le diagnostic de thromboses inter villeuses. Elles prenaient 50% du volume du placenta à 27SA.
- dans le cadre d'un utérus bicorne, l'examen du placenta a évoqué une pathologie immunologique devant une nécrose ischémique et des dépôts de fibrine, associés à une villite chronique.

Dans 13 cas, il était dans les limites de la normale.

Conclusion

Quatre vingt dix neuf diagnostics étiologiques de RCIU, soit 80% des cas, ont été confirmés par l'analyse du placenta.

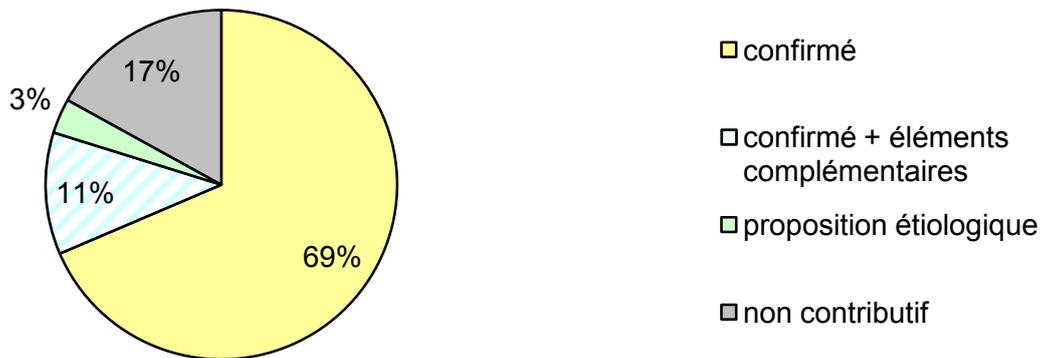
Elle a permis d'apporter 14 éléments complémentaires et 4 propositions étiologiques différentes.

Au total, dans 14% des cas de RCIU diagnostiqué en anténatal avec un bilan étiologique contributif, l'examen du placenta a apporté un élément nouveau. (Figure 6)

Tableau II. Apport de l'examen placentaire en cas d'explorations anténatales contributives

Etiologie proposée		Résultats placenta
Maternelle : vasculaire	99 causes vasculaires (4 HTA chroniques)	78 examens placentaires en accord 13 éléments complémentaires <ul style="list-style-type: none"> • 1 cas villite et intervillite chroniques associées + nœud au cordon • 1 cas de trouble de l'hémostase, • 7 insertions vélamenteuses dont 1AOU • 2 chorioangiomes • 1 villite chronique + NIDF +endartérite • 1 AOU
		NIDF + chorioangiome
		7 non contributifs
	1 vasculaire + FAN+	Confirmé + villite et intervillite chronique
	1 vasculaire + AOU	Examen placentaire en accord
	2 utérus bicorne + étiologie vasculaire	Examen placentaire en accord
		non contributif
Autre étiologie Maternelle	1 HTA chronique + tabac	Examen placentaire en accord
	1 HTA chronique + bêta bloquant	Non contributif
	1 HTA chronique + insuffisance rénale chronique	Non contributif
	1 diabète gestationnel	Non contributif
	1 villite chronique, corticothérapie	Examen placentaire en accord
	2 étiologies immunologiques (FAN+)	Non contributif
	1 Ac anti SSA, SSB	Non contributif
	1 déficit PS	Non contributif
	1 cardiopathie maternelle	thrombose inter villeuse
	2 dénutritions	Non contributif
	2 utérus bicornes	Villite chronique + NIDF
		Non contributif
Fœtale	1 deficit 4p-	Non contributif
	1 rubéole	Examen placentaire en accord
	2 sérologies CMV+	Non contributif (1 cas sur les 2 d'infection congénitale)
	1 PB19	Placenta discordant (FP de la sérologie; pathologie génétique)
	Pyélonéphrites à répétition pendant la grossesse	Examen placentaire en accord
Annexielle	1 AOU	Examen placentaire en accord

Figure 6. Apports de l'examen placentaire pour les hypotrophies fœtales avec explorations étiologiques anténatales contributives



DAN fait avec bilan étiologique négatif Tableau III

Sur les 47 cas de bilan anténatal non contributif, dans 23 cas, soit 49% des cas, l'examen du placenta a permis de proposer une étiologie à l'hypotrophie fœtale.

Les étiologies proposées, et pouvant être associées, étaient :

- vasculaire devant la mise en évidence d'infarctus, ou de signes d'hypoxie chronique (on peut noter 2 cas de bilan anténatal négatif avec survenue dans les jours précédents la naissance d'un tableau de pré éclampsie) dans 6 cas
- hypoxie chronique, sans spécifier une étiologie vasculaire ou immunologique, dans 5 cas
- immunologique avec des signes de villite et/ou intervillite chronique, et/ou des signes de NIDF dans 9 cas
- pathologie de la coagulation devant des infarctus, une thrombose sous choriale massive, ou une thrombose d'une artère ombilicale dans 3 cas

- annexielle dans 7 cas devant une AOU, une insertion vélamenteuse du cordon, un triple circulaire du cordon (examen macroscopique en salle de naissance), une funiculite nécrosante associée à une chorioamniotite, ou une insertion extra chorale des membranes du placenta

Parmi les 51% de cas restants, les éléments cliniques notables retrouvés étaient un tabagisme plus ou moins associé à un BMI<18, ou à une consommation de Subutex, dans 11 cas (23%), et un petit poids isolé (BMI<18) dans 3 cas (6%).

Il y avait un cas de grossesse sous aspirine, pour antécédent de RCIU vasculaire, avec bilan étiologique et examen du placenta non contributifs.

Dans 9 cas (19%), il n'existait aucun élément en faveur d'une étiologie au RCIU.

Tableau III. Apport de l'examen placentaire pour les hypotrophies fœtales avec bilan anténatal non contributif

terrain	Résultats placenta : étiologies proposées
Ras : 13	-1 villite chronique + pathologie de la coagulation -1 triple circulaire -1 funiculite nécrosante + chorioamniotite -1 douteux hypoxie chronique 9 non contributifs
Tabac : 16	-2 étiologies vasculaires -1 étiologie vasculaire + villite chronique + NIDF -1 villite + intervillite chronique -1 intervillite chronique + NIDF + hypoxie chronique -1 AOU, hypoxie chronique -1 hypoxie chronique + villite chronique -1 douteux vasculaire -1 douteux hypoxie chronique 7 examens non contributifs
Tabac+ petit poids (BMI <18) : 5	-1 thrombose artère ombilicale -1 villite chronique 3 examens non contributifs
Tabac+ petite taille (<150cm) : 2	-1 douteux hypoxie chronique -1 cordon vélamenteux + villite et intervillite chroniques
Petite taille : 1	cordon vélamenteux+hypoxie chronique+NIDF
Petit poids : 4	1 insertion extra chorale, 1 nœud au cordon, hypoxie chronique 3 non contributifs
Subutex+tabac : 1	Non contributif
Intolérance hydrates de carbone+oh+tabac+petit poids : 1	tabac + villite et intervillite chronique
Subutex+tabac+oh+petit poids : 1	Insertion extra chorale + thrombose sous chorale
2 Pré éclampsies de diagnostic tardif avec doppler utérin normal (1 avec, 1 sans tabac)	Etiologie vasculaire
1 ATCD de pré éclampsie (grossesse sous aspirine)	Non contributif

Absence de DAN Tableau IV

Sur les 30 cas de DAN non fait de RCIU, dans 21 cas, soit 70% des cas, l'examen du placenta a permis de proposer une étiologie au RCIU.

Les étiologies proposées, pouvant être associées, étaient :

- vasculaire devant des signes d'hypoxie chronique et/ou des infarctus dans 8 cas
- hypoxie chronique, sans spécifier une cause vasculaire ou immunologique, dans 1 cas
- immunologique avec des signes de villite et ou intervillite chroniques, des signes de NIDF dans 9 cas
- pathologie de la coagulation devant une thrombose sous choriale de 50 à 60% de la superficie placentaire dans 1
- annexielles à type de placenta, insertion vélamenteuse du cordon, ou d'AOU dans 4 cas

Dans les 9 cas restants, les éléments cliniques notables étaient un tabagisme dans 2 cas, une taille maternelle de moins de 150cm dans 2 cas avec dans un cas un BMI<18, un contexte de pré éclampsie plus ou moins sur fond d'HTA chronique et d'insuffisance rénale dans 3 cas et 1 cas d'intoxication éthylique maternelle.

Dans 1 cas, il n'existe ni point d'appel clinique, ni point d'appel histologique à l'hypotrophie foétale.

Tableau IV. Apport de l'examen placentaire pour les hypotrophies fœtales non diagnostiquées en anténatal

Terrain	Résultats placenta : étiologies proposées
Ras : 5	-1 pathologie de la coagulation -2 villites +/- intervillite chroniques +/- NIDF -1 hypoxie chronique, insertion vélamenteuse, AOU sur les membranes, NIDF 1 non contributif
Tabac : 8	-2 villites +/- intervillite chroniques + NIDF -2 étiologies vasculaires -1 hypoxie chronique + placenta bipartita -1 insertion vélamenteuse 2 non contributifs
Tabac+ petit poids (BMI à l'appui) : 4	-1 étiologie vasculaire -1 villite et intervillite chroniques -1 villite chronique plus 4 circulaires -1 douteux vasculaire
Tabac+ petite taille (<150cm) : 1	1 villite et intervillite chroniques + hypoxie chronique
Petite taille : 2	1 villite et intervillite chroniques + NIDF (patiente suivie en rhumatologie pour rhumatisme chronique non étiqueté) 1 non contributif
Petit poids : 2	2 étiologies vasculaires
Petit poids+petite taille : 2	1 insertion vélamenteuse 1 non contributif
Pré éclampsie : 4	2 vasculaires confirmés 2 non contributifs
Pré éclampsie + HTA chronique + IRC : 1	Non contributif
OH	Non contributif

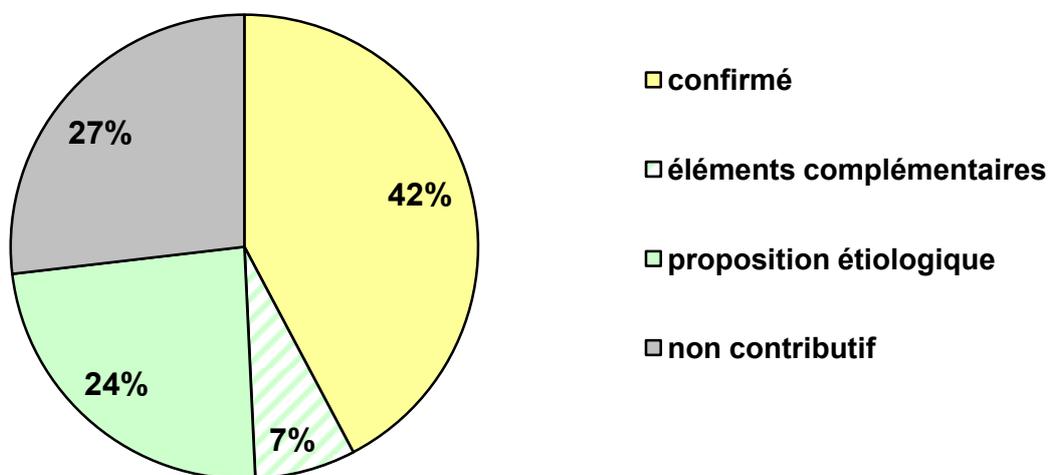
Conclusion (Figure 7)

Au total, l'examen du placenta a été considéré comme pathologique dans 147 cas, soit 73% des cas.

Il a apporté des éléments complémentaires ou nouveaux au diagnostic étiologique dans 62 cas, soit 31%.

Des explorations complémentaires post natales, permettant d'expliquer des lésions histologiques évoquant une pathologie vasculaire et/ou immunologique et/ou de la coagulation et/ou une hypoxie chronique, étaient indiquées pour 46 dossiers soit 23% des cas.

Figure 7. Apports de l'examen placentaire dans le diagnostic étiologique d'hypotrophie foetale



Prise en charge du dossier par le praticien

Conclusion du dossier

Dossiers ayant abouti à une conclusion diagnostique et/ou thérapeutique

Sur les 201 dossiers d'hypotrophie fœtale, 146, soit 73%, ont été conclus (tableaux V, VI et VII)

- 77% d'étiologies vasculaires placentaires plus ou moins associées à une villite chronique, un chorioangiome, une insertion vélamenteuse du cordon ou une AOU (113 cas)
- 5% de pathologie immunologique isolée (7 cas)
- 5% de pathologie de la coagulation (7 cas)
- 3% lié aux habitus maternels (4 cas)
- 1% d'anomalies utérines (1 cas)
- 1% d'anomalies génétiques (2 cas)
- 2% d'infections maternofoetales (3 cas)
- 3% d'anomalies funiculaires (3 cas)
- 4% pour lesquels l'étiologie reste inconnue (6 cas)

Dans 23 cas (16%), la conclusion du dossier a été portée sur les bases de l'examen du placenta, parfois en orientant vers un bilan biologique complémentaire (12 pathologies vasculaires, 1 syndrome des antiphospholipides (APL), 1 lupus, 2 villites +/- intervillite chronique d'étiologie indéterminée (VUE et CIUE), 1 pathologie immunologique non étiquetée dans un contexte de rhumatisme chronique, 1 mutation hétérozygote du facteur V Leiden, 1 mutation hétérozygote du gène 20210A, 1 tabagisme maternel, 1 triple circulaire, 1 funiculite nécrosante, 1 insertion vélamenteuse du cordon).

On peut noter que les patientes qui présentaient un syndrome des APL, une mutation hétérozygote du gène de la prothrombine, ou un lupus avaient des antécédents de fausses couches à répétition non explorés.

Dans 11 cas (7%), l'examen du placenta a permis de compléter la conclusion du dossier (2 VUE associées à une pathologie vasculaire, 2 chorioangiomes associés à une pathologie vasculaire, 7 insertions vélamenteuses associées à une pathologie vasculaire).

Dans 7 cas, le résultat de l'examen du placenta n'a pas été pris en compte avec absence de réalisation d'un bilan complémentaire permettant de confirmer ou non les constatations histologiques

- DAN fait et bilan étiologique contributif : 3 cas d'histologie non prise en compte
 - une pathologie de la coagulation, dans un contexte vasculaire, non explorée
 - une pathologie immunologique avec chorioangiome, dans un contexte vasculaire, non explorée
 - un RCIU conclu lié à une infection à Parvovirus B19, alors que l'examen du placenta était discordant, et que l'examen post natal de l'enfant ne confirmait pas ce diagnostic. A posteriori, l'hypotrophie fœtale a été mise en rapport avec une pathologie génétique.

- DAN fait et bilan étiologique non contributif : 4 cas d'histologie non prise en compte
 - un placenta en faveur d'une pathologie vasculaire avec villite chronique et NIDF conclu comme vasculaire sans exploration des lésions de villite et de NIDF
 - Deux placentas en faveur d'une hypoxie chronique et d'une pathologie immunologique (intervillite chronique + NIDF et villite chronique) conclus comme vasculaires sans exploration
 - 1 cas d'histologie placentaire incertaine pour une villite chronique et un tabagisme dans un contexte d'éthylotabagisme maternel conclu comme syndrome d'alcoolisation fœtale sans exploration de la villite

Dossiers sans conclusion

Cinquante cinq dossiers, soit 27%, n'ont pas été pris en compte.

Dans 48 cas, il n'y a pas eu de visite post natale au CHU, ni de courrier adressant le compte rendu de l'examen du placenta au médecin référent de la patiente.

Dans les 7 autres cas, la patiente a été vue en consultation post natale avec dans 4 cas une histologie placentaire contributive non explorée.

Dans 23 cas, soit 42% des cas, l'examen histologique du placenta proposait une étiologie à l'hypotrophie fœtale à type de pathologie de la coagulation, immunologique, vasculaire, insertion vélamenteuse du cordon, anomalie de configuration du placenta, AOU, hypoxie chronique, ou thrombose inter villeuse. Aucun bilan complémentaire n'a été réalisé. Aucune mesure préventive n'a été proposée.

Au Total

- **73% des dossiers ont été conclus.**
 - dans 34 cas (23%), c'est l'examen du placenta qui a permis la synthèse complète du dossier
 - dans 6 cas (4%), il a été fait une conclusion discordante du bilan anténatal et/ou de l'histologie (1 infection à Parvovirus B19, 1 dossier conclu « tabagisme » avec un bilan anténatal en faveur d'une pathologie vasculaire et 4 dossiers conclus « pathologie vasculaire »)
 - dans 7 cas (5%), l'examen histologique n'a pas été pris en compte.
- sur les 147 examens placentaires contributifs, dans 30 cas, soit 20%, l'examen du placenta n'a pas été pris en compte dans la prise en charge de l'hypotrophie fœtale ou la conclusion du dossier.

Sur les 46 bilans postnatals indiqués sur les bases de l'examen placentaire, la moitié n'a pas été réalisée.

Tableau V. Conclusion des dossiers d'hypotrophie fœtale dépistée in utéro avec un bilan étiologique anténatal contributif

Type étiologie proposée au DAN	Conclusion du dossier	prévention
91 vasculaires confirmés à l'histologie (1 cas villite associée + nœud, 1 cas de trouble de hémostasie évoqué, 7 insertions vélamenteuses associées dont 1AOU, 2 chorioangiomes associés, 1 villite chronique + NIDF + endartérite, 1AOU associée)	-71 dossiers conclus vasculaires -1 conclut vasculaire + VUE -2 conclus vasculaire + chorioangiome -7 conclus vasculaires + insertions vélamenteuses en plus -1 conclut vasculaire avec trouble de l'hémostase non exploré -2 déficits en PS diagnostiqués -1 mutation hétérozygote gène prothrombine -1 mutation hétérozygote facteur V Leiden -5 non conclus (1 AOU en plus, 1 villite chronique + NIDF+ endartérite non bilantées)	-aspirine sauf 1 cas (surveillance) -aspirine + CTD -aspirine -aspirine -aspirine -HBPM + aspirine -aspirine +/- HBPM -pas de prévention
7 vasculaires à histologie normale (histologie-)	-5 conclus vasculaire -1 conclut tabac -1 non conclut	-4 aspirine, 1 HBPM -surveillance -pas de prévention
1 vasculaire avec histologie discordante (NIDF + chorioangiome)	Conclu vasculaire histologie non prise en compte	aspirine
1 vasculaire + FAN+ (histologie concordante)	Conclu vasculaire + VUE	aspirine + CTD
1 vasculaire + AOU (histologie concordante)	Conclu vasculaire + AOU	aspirine
1 HTA chronique + tabac (histologie +)	Conclu vasculaire	aspirine
1 HTA chronique + beta bloquant (histologie-)	Conclu vasculaire	aspirine
1 HTA chronique + insuffisance rénale chronique (histologie-)	Non conclut	Pas de prévention
2 utérus bicorne + étiologie vasculaire	-Non conclut (histologie -) -conclu vasculaire (histologie vasculaire)	-Pas de prévention -aspirine
1 diabète gestationnel (histologie-)	Non conclut	Pas de prévention
1 Etiologie villite + corticothérapie (histologie +)	Conclu VUE	CTD
1 Ac anti SSA, SSB (histologie- mais thyroïdite de Hashimoto découverte en post partum)	Conclu pathologie immunologique	surveillance
2 étiologies immunologiques (FAN+, histologie-)	-Syndrome APL -1 non conclut (pas de bilan)	-aspirine +/- HBPM - pas de prévention
1 déficit PS (histologie-)	Conclu déficit PS	Aspirine + HBPM
1 cardiopathie maternelle (histologie thromboses intervilleuses)	Non conclut (pas de bilan)	Pas de prévention
2 utérus bicornes	-1 conclut bicorne (histologie-) -1 déficit hétérozygote 20210A (villite+NIDF)	-surveillance -aspirine
2 dénutritions (histologie-)	-1conclu dénutrition (maladie de Crohn) -1non conclut	-surveillance -pas de prévention
1 déficit 4p- (histologie-)	Conclu déficit 4p-	Amniocentèse + surveillance
1 rubéole (histologie concordante)	Conclu fœtopathie rubéolique	Pas de prévention
2 sérologies CMV+ (histologie-)	-1 conclut infection CMV -1 non conclut (pas d'infection de l'enfant)	-surveillance -pas de prévention
1 PB19 (histologie discordante)	Conclu infection à PB19 (histologie non prise en compte diagnostic infirmé par la suite)	surveillance
Pyélonéphrites à répétition pendant la grossesse (histologie concordante)	Non conclut	Pas prévention
1 AOU (histologie concordante)	Non conclut	Pas de prévention

Au total :

-109 dossiers conclus : **3 histologies non prises en compte** et **2 conclusions discordantes**
-15 dossiers non conclus avec absence de mesures préventives et **3 histologies non prises en compte**

Tableau VI. Conclusion des dossiers d'hypotrophie fœtale dépistée in utéro avec un bilan étiologique anténatal non contributif

Terrain+histologie	Conclusion	prévention
RAS -1 pathologie coagulation+villite chronique -1 triple circulaire -1 funiculite nécrosante + chorioamniotite -1 douteux hypoxie chronique -9 histologies -	-1 non conclu -conclu triple circulaire -conclu inflammation chronique -conclu vasculaire -4 inconnus -5 non conclus	-pas de prévention -surveillance -surveillance -aspirine -3 surveillance et 1 aspirine -pas de prévention
TABAC+ -2 vasculaires -1 douteux vasculaire -1 vasculaire + villite chronique + NIDF -1 intervillite chronique + NIDF + hypoxie chronique -1 villite + intervillite chroniques -1 hypoxie chronique + AOU -1 hypoxie chronique + villite chronique -1 douteux hypoxie chronique -7 histologies -	-conclu vasculaire -non conclu (pas bilan) -non conclu (pas bilan) -conclu vasculaire (villite non explorée) -conclu vasculaire (villite et NIDF non explorées) -non conclu (pas bilan) -conclu vasculaire -conclu vasculaire (villite non explorée) -conclu tabac -6 non conclus -1 conclu vasculaire	-aspirine -pas de prévention -pas de prévention -aspirine -aspirine -pas de prévention -aspirine -aspirine -aspirine -pas de prévention -aspirine
TABAC+PETIT POIDS -1 pathologie de la coagulation -1 villite chronique -1 inconnu (chorioamniotite, funiculite) -2 histologies -	-non conclu -non conclu -non conclu -1 conclu inconnu -1 non conclu	-pas de prévention -pas de prévention -pas de prévention -surveillance -pas de prévention
TABAC+PETITE TAILLE -1 douteux hypoxie chronique -1 insertion vélamenteuse+villite et inter-chroniques	-non conclu -conclu villite et intervillite chroniques d'étiologie indéterminée	-pas de prévention -aspirine+CTD
PETITE TAILLE insertion vélamenteuse + hypoxie chronique + NIDF	Lupus	aspirine + CTD
PETIT POIDS -1 insertion extra chorale+ nœud + hypoxie chronique -3 histologies -	-non conclu -1 conclu inconnu -1 conclu vasculaire -1 non conclu	-pas de prévention -surveillance -aspirine -pas de prévention
SUBUTEX+TABAC (histologie-)	Non conclu	Pas de prévention
OH+TABAC+IHC+POIDS (histologie tabac+villite)	Conclu SAF (villite non explorée)	surveillance
SUBUTEX+TABAC+OH+POIDS (insertion extrachoriale + thrombose sous choriale)	Non conclu	Pas de prévention
2 Pré éclampsies tardives avec ou sans tabac (histologie vasculaire)	Conclus vasculaire	aspirine
1 ATCD de pré éclampsie (histologie-)	Conclu vasculaire	aspirine
<p>Au total, 23 dossiers conclu : 4 histologies non prises en compte et 4 conclusions discordantes 24 dossiers non conclus avec 9 histologies non prises en comptes</p>		

Tableau VII. Conclusion des dossiers d'hypotrophie fœtale non reconnue in utéro

Terrain+histologie	conclusion	prévention
RAS		
-1 hypoxie chronique, insertion vélamenteuse des membranes, AOU, NIDF	-non conclu	-pas de prévention
-1 pathologie de la coagulation	-non conclu	-pas de prévention
-2 villites +/- intervillite chroniques +/- NIDF	-2 non conclus	-pas de prévention
-1 histologie-	-pathologie génétique	-surveillance
TABAC+		
-2 villites +/- intervillite chroniques +NIDF	-non conclus	-pas de prévention
-2 vasculaires	-2 conclus vasculaires	-aspirine
-1 hypoxie chronique, placenta bipartita	-non conclu	-pas de prévention
-1 insertion vélamenteuse	-non conclu	-pas de prévention
-2 histologies-	-2 non conclus	-pas de prévention
TABAC+PETIT POIDS		
-1 vasculaire	-conclu vasculaire	-surveillance
-1 villite chronique	-non conclu	-pas de prévention
-1 villite chronique+4 circulaires	-non conclu	-pas de prévention
-1 douteux vasculaire	-non conclu	-pas de prévention
TABAC+PETITE TAILLE		
Villite + intervillite chroniques + hypoxie chronique	syndrome APL	-aspirine + CTD
PETIT POIDS		
-2 vasculaires	-1 mutation hétérozygote facteur V Leiden -1 conclu vasculaire	-aspirine + HBPM -aspirine
PETITE TAILLE		
-1 villite chronique + NIDF	-1 étiologie immunologique non étiquetée	- surveillance
-1 histologie difficile cf. terme	-non conclu	-pas de prévention
OH (histologie difficile cf. terme)	Non conclu	Pas de prévention
PETITE TAILLE+POIDS		
-1 Cordon vélamenteux	-Conclu cordon vélamenteux	-surveillance
-1 histologie-	-non conclu	-pas de prévention
PRE ECLAMPSIE		
-2 histologies +	4 conclus vasculaires	aspirine
-2 histologies -		
1 vasculaire + HTA chronique + IRC (histologie -)	Conclu vasculaire	surveillance

Au total, 14 dossiers conclus

16 dossiers non conclus avec **11 histologies non prises en compte**

Mesures préventives

Seuls les dossiers ayant été conclus ont aboutis à des conseils pour les grossesses futures.

Des traitements préventifs ont essentiellement été proposés en cas de pathologie vasculaire, de pathologie immunologique ou de pathologie de la coagulation :

- Dans 95% des cas de pathologies vasculaires, un traitement préventif par aspirine a été préconisé.
- En cas de VUE, un traitement par corticoïdes plus ou moins associé à de l'aspirine a été proposé.
- En cas de lupus ou de syndrome des APL, un traitement préventif à base d'aspirine, + /- CTD, HBPM ou Plaquenil a été recommandé.
- En cas de thrombophilie, un traitement préventif par aspirine a systématiquement été préconisé plus ou moins associés aux HBPM.

Un traitement par aspirine a été proposé dans 1 cas de tabagisme maternel, et dans 1 cas de RCIU d'étiologie inconnue.

Pour les autres étiologies, une surveillance a été recommandée, associée à un dépistage anténatal pour le syndrome de Wolf-Hirschhorn. (Tableau VIII)

Pendant le recueil des données, 21 grossesses ultérieures ont été mises en évidence.

Il y a eu 11 cas de récurrences de l'hypotrophie fœtale (52%):

- 1 grossesse sous aspirine + HBPM pour déficit en PS
- 6 grossesses sous aspirine pour pathologie vasculaire
- 2 grossesses sous surveillance simple pour utérus bicorne ou pathologie génétique
- 2 grossesses dans un contexte de tabagisme pour lesquelles aucune mesure préventive n'avait été proposée (dossiers non conclus). A noter que dans l'un des cas, l'examen du placenta évoquait une pathologie immunologique qui n'avait pas été explorée.

Pour les 10 grossesses qui n'ont pas récidivé une hypotrophie fœtale

- 6 étaient sous aspirine pour pathologie vasculaire

- 1 était sous aspirine pour mutation hétérozygote du gène de la prothrombine
- 3 ne bénéficiaient pas de mesures préventives (dossiers non conclus) : 1 tabagisme maternel, 1 éthylisme maternel, 1 cas sans éléments cliniques ou histologiques évocateurs

Tableau VIII. Conclusions des dossiers et mesures préventives proposées

Conclusion du dossier		Mesures préventives proposées
Pathologies vasculaires 113 cas	Isolée : 101 cas	-aspirine : 96 -HBPM : 1 -surveillance : 1 -pas de prévention : 3
	+ VUE : 2 cas	aspirine + CTD
	+ chorioangiome : 2 cas	aspirine
	+ insertion vélamenteuse : 7 cas dont 1 AOU associée	aspirine
Pathologies immunologiques 7 cas	Villite +/- intervillite chroniques : 2 cas	-CTD : 1 cas -aspirine + CTD : 1 cas
	Pathologie immunologique non étiquetée	-surveillance : 1 cas
	Ac anti SSA-SSB+ avec Thyroïdite de Hashimoto : 1 cas	-surveillance
	Lupus : 1 cas	Plaquenil + aspirine + CTD +/- HBPM
	Syndrome APL : 2 cas	-aspirine + CTD : 1 cas -aspirine +/- HBPM : 1 cas
Pathologies de la coagulation 7 cas	Déficit hétérozygote 20210A : 2 cas	aspirine
	Déficit PS : 3 cas	aspirine + HBPM
	Mutation hétérozygote facteur V Leiden : 2 cas	aspirine +/- HBPM : 1 cas aspirine + HBPM : 2 cas
environnement 4 cas	Tabac : 2 cas	-surveillance : 1 -aspirine : 1
	Alcool : 1cas	surveillance
	Dénutrition : 1 cas	surveillance
Pathologie utérine 1 cas	Utérus bicorne	surveillance
Pathologies fœtales 5 cas	Infection CMV : 1 cas	surveillance
	Infection rubéole : 1 cas	surveillance
	Infection Parvovirus B19 : 1 cas	surveillance
	Pathologie génétique : 1 cas	surveillance
	Déficit 4P- : 1 cas	Amniocentèse, surveillance
Pathologies funiculaires 3cas	Triple circulaire : 1cas	surveillance
	Inflammation chronique (funiculite nécrosante) : 1 cas	surveillance
	Insertion vélamenteuse isolée : 1cas	surveillance
Inconnu 6 cas		-aspirine : 1 -surveillance : 5

Discussion

Le placenta

Organogénèse

Le placenta est un organe transitoire de type hémochorial, c'est à dire directement en contact avec le sang maternel évoluant tout au long de la grossesse (7).

Après la fécondation et les premières divisions cellulaires, l'œuf se transforme en blastocyste. La nidation se fait entre le 6^{ème} et 12^{ème} jour post conceptionnel (4). (Figure 8)

A la fin de la nidation, la structure placentaire s'organise avec l'apparition de villosités primitives, constituées de colonnes de cytotrophoblaste, à l'intérieur desquelles plonge le mésoblaste extra embryonnaire, et entourées de syncytiotrophoblaste.

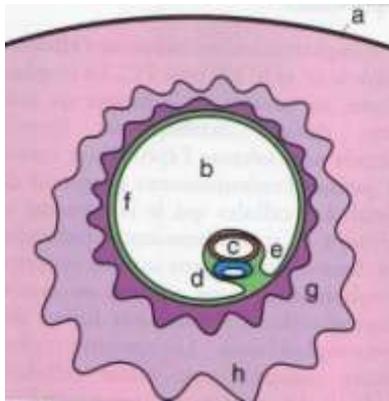
A l'extrémité de ces villosités, les cellules cytotrophoblastiques prolifèrent, traversent le syncytiotrophoblaste pour former le trophoblaste extravilleux. Celui-ci va petit à petit coloniser les tissus maternels et en particulier les artères spiralées de l'endomètre, dont il détruit la couche musculuse et élastique pour donner les artères utéroplacentaires (4). (Figure 9)

Secondairement une vascularisation va apparaître au niveau des axes mésenchymateux des villosités. Les villosités s'allongent et se divisent pour former des troncs villositaires du 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} ordre. Cette arborisation est à l'origine des cotylédons foetaux.

A partir des troncs villositaires de 3^{ème} ordre, implantés en couronne autour de l'émergence d'une artère utéroplacentaire (système tambour), se développent des villosités intermédiaires puis terminales siège d'un riche réseau capillaire. C'est à ce niveau que les échanges foeto-maternels se réalisent. (Figure 10)

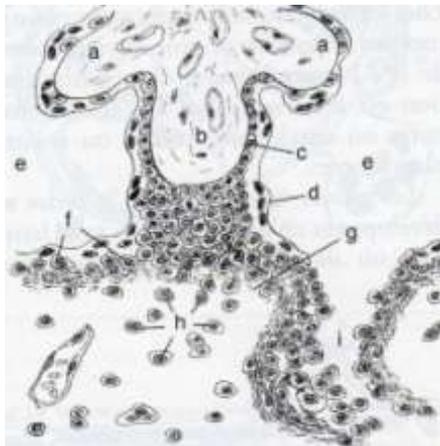
Jusqu'à 12SA, les villosités placentaires sont de grande taille et peu vascularisées. Progressivement, les villosités sont plus nombreuses, plus petites, et la vascularisation capillaire se développe de manière à augmenter les surfaces d'échange (4; 8).

Figure 8. Schéma œuf nidé selon C. Nessmann (4)



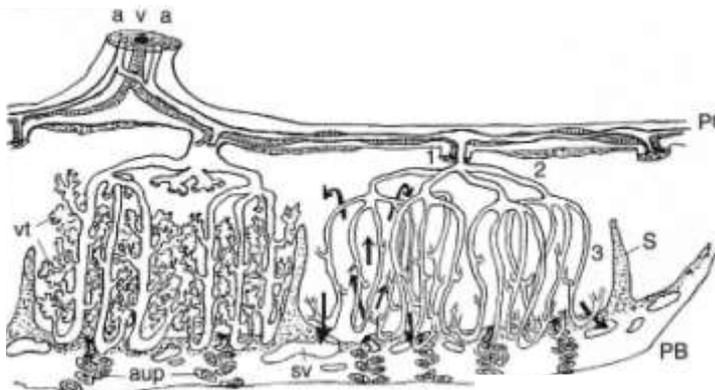
- a) épithélium utérin
- b) cœlome externe
- c) vésicule vitelline
- d) vésicule amniotique
- e) pédicule embryonnaire
- f) mésoblaste extra embryonnaire
- g) cytotrophoblaste
- h) syncytiotrophoblaste

Figure 9. Trophoblaste extra villox selon C Nessmann (4)



- a) villosités libres
- b) villosité crampon
- c) cytotrophoblaste
- d) syncytiotrophoblaste
- e) chambre intervillieuse
- f) coque cytotrophoblastique
- g) couche de Nitabuch
- h) trophoblaste extravilloux
- i) artère spiralee en transformation

Figure 10. Schéma de la structure et de la vascularisation placentaire selon C. Nessmann (4)



- PC) plaque chorale
- PB) plaque basale
- Vt) villosité terminale
- a) artère
- v) veine
- sv) sinus veineux
- s) septa
- aup) artère utéroplacentaire
- 1) artère tronculaire de 1^{er} ordre
- 2) artère tronculaire de 2^{ème} ordre
- 3) artère tronculaire de 3^{ème} ordre

Structure du placenta

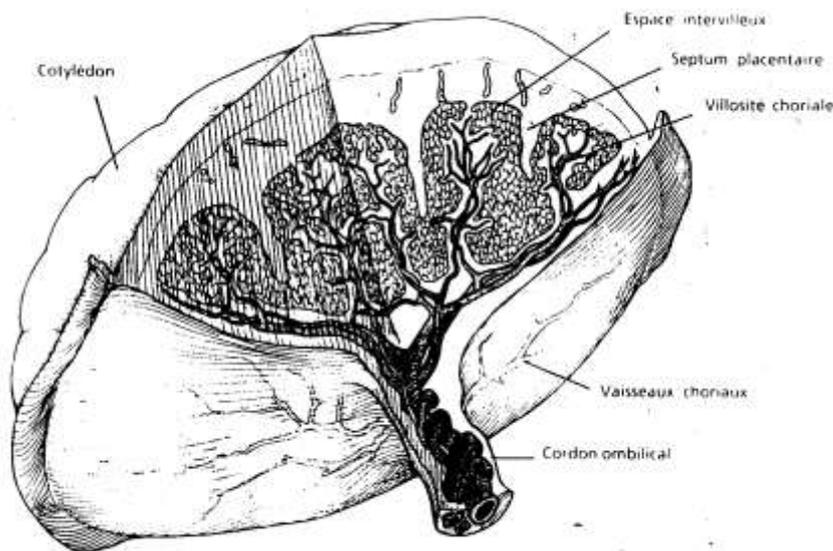
Le placenta est constitué de 3 parties (figure 11):

- la plaque basale (face maternelle) avec des septa définissant les cotylédons maternels
- le parenchyme placentaire constitué des arbres villositaires et chambres intervillieuses
- la plaque chorale (face fœtale) sur laquelle circulent les vaisseaux allanto-choriaux.

Le poids du placenta augmente au fur et à mesure de la gestation jusqu'à 40SA où il diminue légèrement.

Le cordon ombilical a une insertion centrale ou para centrale et comporte une veine et deux artères (7; 4).

Figure 11. Schéma placenta à terme (image prêtée par le Dr Joubert)



Examen du placenta (7; 9)

Le placenta doit tout d'abord être examiné en salle de naissance par l'équipe obstétricale. Les informations relatives au cordon, à type de circulaire ou de nœud, à l'intégrité des cotylédons maternels ou à l'existence d'hématome décidual basal, doivent être spécifiées.

Des prélèvements à visée infectieuse ou cytogénétique (caryotype placentaire) peuvent être réalisés

Le placenta doit être adressé au laboratoire d'anatomopathologie de préférence non fixé (il peut rester 24 à 48H au réfrigérateur), sinon formolé. Il est transporté à plat dans un flacon assez large.

Il est nécessaire de donner des renseignements cliniques et notamment :

- motif de la demande
- Terme
- Pathologie de la grossesse
- ATCD maternels
- Pathologie de l'enfant
- La quantité et l'aspect du liquide amniotique
- Si possible, le mode d'accouchement et la présence ou non de signes de « souffrance fœtale »
- L'examen en salle de naissance du placenta

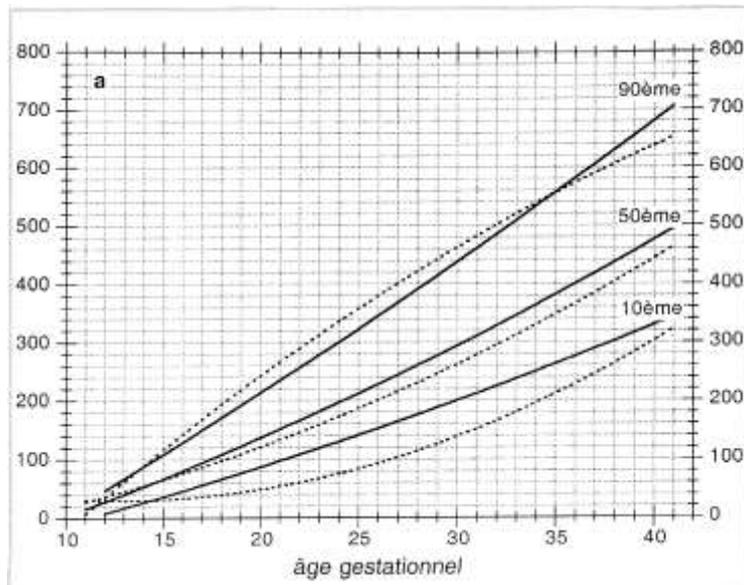
Dans notre série, il existe un biais de recrutement, probablement, du fait d'un remplissage approximatif des bons d'anatomopathologie. En effet, sur la période étudiée, il y a eu 16102 accouchements d'enfant unique né vivant ou mort au CHU de Nantes et seulement 201 placentas adressés pour poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile.

Examen macroscopique

La longueur du cordon, son diamètre, la dimension du petit coté des membranes et les diamètres du disque placentaire coté maternel sont mesurés.

Le placenta est pesé après section du cordon et des membranes. Le poids est comparé aux tables de référence. (Figure 12)

Figure 12. Courbe de référence de poids placentaire d'après C. Nessmann (4)



L'examen macroscopique comporte la description du placenta, du cordon et des membranes.

- Au niveau du cordon, on examine l'insertion, le calibre, l'index de spiralisation, le nombre de vaisseaux et l'aspect (existence ou non de thrombose, d'hémorragie, d'abcès...).
- Au niveau des membranes, on étudie l'insertion, la zone de rupture, le caractère méconial ou purulent, et l'existence d'un amnios noueux, témoin d'un oligoamnios, de brides, ou de vaisseaux praevia.
- Le placenta est coupé en tranches parallèles de 1 à 2cm. On regarde :
 - la configuration
 - la plaque chorale et notamment les vaisseaux allanto-choriaux (grêles, turgescents), l'existence d'hémorragie sous-amniotique, de kystes sous amniotiques ou de thromboses sous choriales
 - la plaque basale et notamment la lobulation, la présence ou non de calcifications, d'hématome basal décidual ou marginal, son caractère complet ou non

- le parenchyme placentaire, son caractère congestif ou non, les calcifications, l'existence ou non d'infarctus aigus ou chroniques, de NIDF centrale ou périphérique, de thromboses intervilluses, de kystes cytotrophoblastiques, de chorioangiomes, d'abcès
- les lésions éventuelles sont quantifiées.

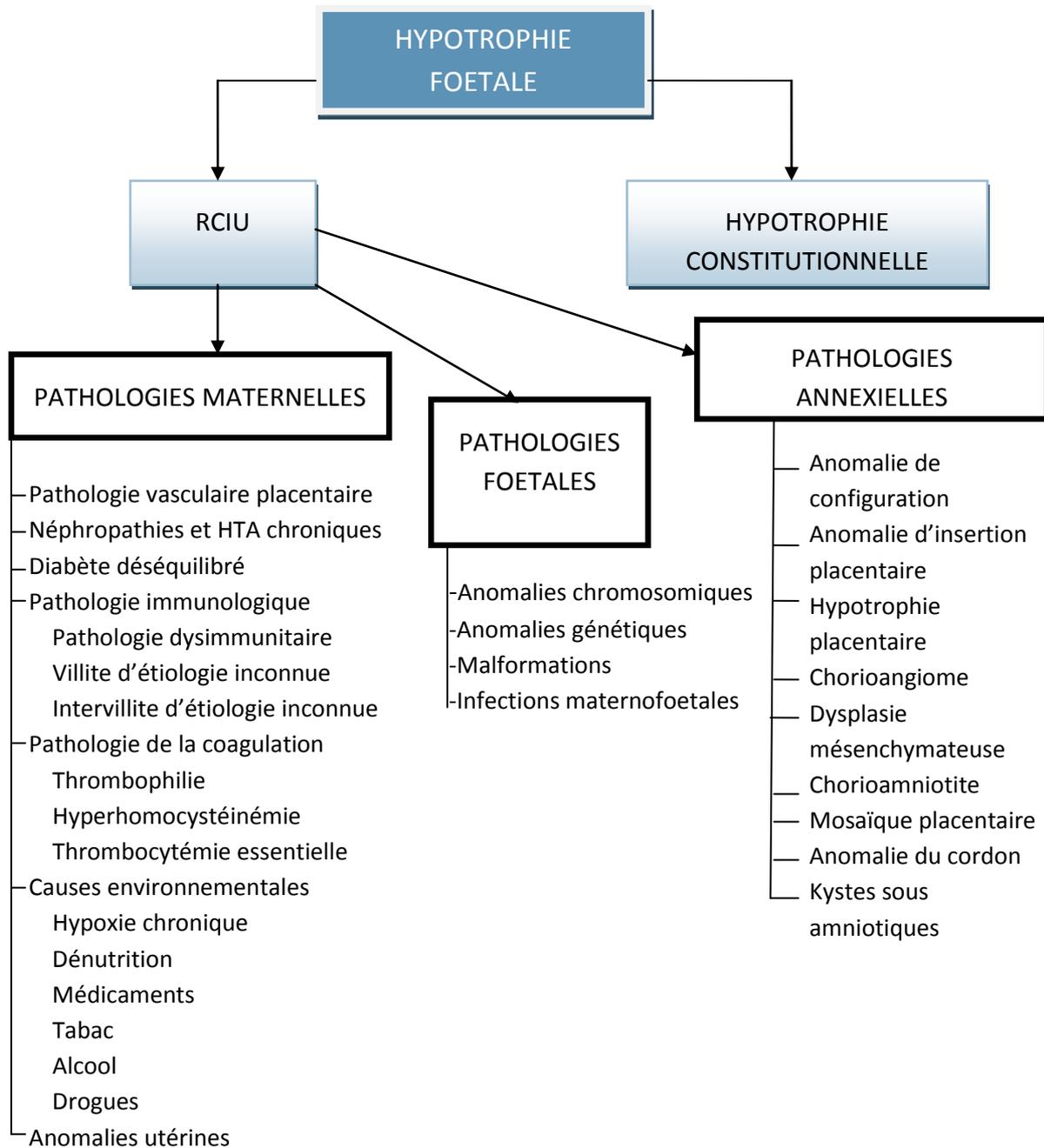
Examen histologique

On analyse :

- les membranes libres
- les villosités, la chambre intervilluse, la plaque basale et la plaque chorale, les signes de maturation et de trophicité placentaire au niveau d'une zone centrale saine intéressant toute l'épaisseur du placenta et d'une zone marginale avec le départ des membranes
- les extrémités fœtales et maternelles du cordon
- toute anomalie macroscopique non identifiée
- les lésions histologiques en rapport avec un RCIU seront décrites dans un chapitre spécifique.

Une conclusion est établie permettant de définir si les examens macroscopiques et histologiques sont normaux ou non.

Etiologies des hypotrophies fœtales et retards de croissance intra utérin



Sur les 146 dossiers conclus de notre étude, la répartition des étiologies présumées de RCIU a été :

- 77% étiologies vasculaires plus ou moins associées à une villite chronique, un chorioangiome, une insertion vélamenteuse du cordon ou une AOU
- 5% de pathologie immunologique isolée
- 5% de pathologie de la coagulation
- 3% lié aux habitus maternels
- 1% d'anomalies utérines
- 1% d'anomalies génétiques
- 2% d'infections maternofoetales
- 3% d'anomalies funiculaires
- 4% pour lesquels l'étiologie reste inconnue

Etiologies maternelles

- La pré éclampsie et le HELLP syndrome. (1). Le mécanisme du RCIU est une réduction de l'apport sanguin maternel au placenta, par une diminution du débit utéroplacentaire, responsable d'une diminution des échanges fœto-maternels. Une anomalie du remodelage des artères utéroplacentaires, du fait d'une différenciation et d'une migration anormale du trophoblaste extravilleux, est responsable de ces pathologies vasculaires (7). Le syndrome maternel et le RCIU ne sont pas proportionnels. L'augmentation isolée de l'index de résistance des artères utérines est, selon le même mécanisme, associée à des RCIU.
Le taux de récurrence de la pré éclampsie est évalué de 32 à 55% (10). En cas d'antécédent de HELLP syndrome, les risques de récurrence de HELLP syndrome et de pré éclampsie sont respectivement de 3 à 27%, et de 19 à 23% (10).
- Les néphropathies et HTA chroniques. Avec ou sans pré éclampsie (1).
- Diabète déséquilibré avec ou sans pré éclampsie (1)

- La pathologie dysimmunitaire

Elle est associée à un fort risque thrombotique artériel ou veineux (11). Elle peut être associée à une pré éclampsie (1).

Elle regroupe les maladies systémiques, et le syndrome des antiphospholipides.

Les maladies systémiques associent le lupus érythémateux, les thyroïdites, les connectivites (sclérodermie, syndrome de Gougerot-Sjögren, dermatomyosite, polyarthrite rhumatoïde). Elles sont caractérisées par la présence d'anticorps antinucléaires, anti-DNA n, anti-Sm, spécifiques du lupus, anti-SSA, anti-SSB ou antiphospholipides (11; 12).

Le syndrome APL est défini par l'association d'un facteur biologique (persistance pendant au moins 6 semaines d'anticorps anti-cardiolipines et/ou anti coagulant circulant de type anticoagulant lupique, en dehors de toute pathologie systémique) et d'un facteur clinique (thrombose veineuse ou artérielle ou pathologie obstétricale à type de fausses couches précoces récidivantes ou pathologie vasculaire placentaire) (13).

- La villite d'étiologie inconnue (VUE villitis of unknown etiology).

Le diagnostic est uniquement basé sur l'examen histologique du placenta, caractérisé par une nécrose ou une fibrose de l'axe villositaire, siège d'un infiltrat lymphohystiocytaire, et par des lésions du réseau vasculaire fœtal. Il semble qu'il soit nécessaire de réaliser des prélèvements nombreux (entre 4 et 8) pour permettre le diagnostic (11; 14). (Figure 13)

Plusieurs hypothèses ont été évoquées : infection non identifiée, conflit immunologique, réaction de rejet maternel vis à vis du placenta ou pathologie du greffon vis à vis de l'hôte. L'origine maternelle des lymphocytes serait en faveur d'une réponse immunitaire anormale contre les antigènes fœtoplacentaires (5; 15). Pour Althaus et al., un infiltrat à prédominance plasmocytaire doit faire rechercher une thrombopénie alloimmune (16).

Pour affirmer qu'il s'agit bien d'une VUE un bilan infectieux complet (PCR rubéole, entérovirus, varicelle, toxoplasmose, syphilis, CMV et spirochétose non syphilitique) doit avoir été réalisé (15).

Si les lésions de villite chronique concernent plus de 5% des villosités terminales, elles sont associées à un RCIU (7). 24 à 31,5% des RCIU peuvent être attribués à une VUE (17).

Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer la pathogénie du RCIU : une action délétère des cytokines et autres molécules de l'inflammation sur la croissance fœtale (14), une altération des cellules endothéliales par les Ac maternels limitant les échanges gazeux et nutritifs (16), ou une altération du métabolisme fœtal de la néoglucogénèse (17). Par ailleurs, la VUE peut être associée à une pré-éclampsie, une HTA chronique (18) ou à d'autres pathologies dysimmunitaires (15) dont elle aggrave les conséquences sur la croissance fœtale (17).

Il existe un risque de récurrence de 15% à 28,9% (7; 17), avec une aggravation des lésions au fur et à mesure des grossesses (19) et des conséquences fœtales de plus en plus précoces et graves (15).

- Les intervillites chroniques d'étiologie inconnue (CUIE)

Il s'agit d'une lésion inflammatoire placentaire rare caractérisée par un infiltrat lymphohistiocytaire de l'espace intervillieux avec des dépôts de substance fibrinoïde (Figure 14). Le diagnostic est histologique avec la nécessité d'effectuer 5 à 6 prélèvements. Une analyse immunohistochimique par Ac anti KP1 peut être utile. Il semble que les infiltrats cellulaires étendus soient corrélés au risque de RCIU. Par ailleurs, le diagnostic serait possible sur la biopsie de villosités choriales à condition qu'elle soit diffuse (11; 20).

La pathogénie est inconnue mais par analogie aux VUE, il semble que l'infiltrat cellulaire corresponde à une réaction immunitaire maternelle à un antigène infectieux ou fœtal d'origine paternelle (20).

Il existe un risque de récurrence de 67% (15).

- Les pathologies de la coagulation

Parmi les pathologies de la coagulation, il existe des facteurs génétiques à risque thrombotique tel que les déficits en protéine S, C, en antithrombine, la résistance à la protéine C activée, la mutation facteur V Leiden, la mutation du gène 20210A de la prothrombine et la dysfibrinogénémie congénitale (21).

En cas d'histoire personnelle ou familiale de maladie thromboembolique veineuse associée à ces anomalies génétiques, on parle de thrombophilie (21).

Kupfermic et al. ont montré, dans une étude cas témoin chez 220 patientes, une prévalence de 61.4% d'anomalies génétiques à risque thrombotique chez les patientes présentant un RCIU < 5^{ème} percentile (22).

La thrombophilie peut être associée aux pathologies vasculaires placentaires. Mais pour Marrinelli et al, qui ont étudié les mutations facteur V Leiden et du gène de la prothrombine, il existe une association indépendante entre la thrombophilie et le RCIU (23).

Cependant, pour d'autres, cette association n'existe pas. Pour Rodger et al, si ces anomalies de la coagulation peuvent être associées à un RCIU, il n'est pas certain qu'elles en soient la cause (24). Infante-Rivard et al, dans une étude comparant 493 enfants avec un RCIU < 10^{ème} percentile versus 472 témoins, ne trouvèrent pas d'augmentation du risque de RCIU en cas de thrombophilie maternelle (25). A noter cependant que cette étude concerne des grossesses de plus de 36SA et que le seuil du 10^{ème} percentile peut être un facteur confondant puisque les enfants petits constitutionnellement sont pris en compte.

D'autres anomalies de la coagulation semblent associées à des RCIU.

Vollset et al. ont montré que l'hyperhomocystéinémie était associé à un risque de RCIU (26). Son origine est mixte : génétique et favorisée par une carence en acide folique ou en vitamine B6 et B12 (13).

- Thrombocytémie essentielle (13)

- Les causes environnementales (1)

- Hypoxie maternelle chronique. Il en résulte une diminution de la quantité d'oxygène à disposition du fœtus. Ainsi en cas de cardiopathie cyanogène, d'anémie sévère, d'insuffisance respiratoire sévère ou de vie en altitude (27), les enfants peuvent présenter une hypotrophie.
- Dénutrition. En cas d'insuffisance nutritionnelle maternelle sévère et prolongée, il existe un retentissement sur le poids de l'enfant. Par ailleurs, le poids maternel préconceptionnel, est un facteur prédictif fort de retard de croissance ; plus important même que la prise de poids, les apports quantitatifs et qualitatifs pendant la grossesse (28). Dans notre étude, 2 patientes présentaient une dénutrition et 6 n'avaient, en préconceptionnel, pour seul élément notable, qu'un BMI<18. Dans 5 cas, l'examen histologique du placenta ne permettait pas d'émettre une hypothèse étiologique. On peut penser que, dans notre série, le RCIU était lié à un problème nutritionnel dans 2% des cas (5 cas).
- Médicaments. (Les corticoïdes, la ciclosporine et les antihypertenseurs) (1)
- Tabac. Les enfants de patientes fumeuses présentent un poids de naissance inférieur de 150 à 250g par rapport à la population générale et ceci de manière indépendante de facteurs maternels ou fœtaux (29). Il existe une relation linéaire entre la dose de nicotine dans le sang et le RCIU (30). Le mécanisme d'action du tabac sur le RCIU est mal connu. Il a été montré une relation directe entre la consommation d'oxygène du fœtus et le RCIU (31). Pour Kimya et al., le fait de fumer n'augmente pas l'index de résistance des artères utérines ou ombilicales (32). Néanmoins les patientes fumeuses présentent des index de résistance des artères utérines ou ombilicales plus élevés que les non fumeuses. Il suggère alors que fumer peut augmenter les résistances vasculaires placentaires en cas d'habitude chronique. Pour Morrow et al., fumer n'augmente pas l'index de résistance des artères utérines ou ombilicales (33). En revanche, il en résulte une augmentation du

rythme cardiaque fœtal. Il suppose ainsi que le tabac aurait une action directe sur les résistances placentaires du côté fœtal, modifiant ainsi les échanges en oxygène. Pour Shannon et al, la nicotine ne modifie en rien la fonction micro-vasculaire du placenta (34). On ne peut donc actuellement pas être certain que le mécanisme d'action du tabac sur le RCIU soit lié à une hypoperfusion placentaire responsable d'hypoxie chronique. Actuellement d'autres pistes sont étudiées telle que l'apoptose des cellules placentaires induite par le tabac ou la réduction des transferts en acides aminés (29; 34). Dans notre série, le tabagisme était, pour 9 patientes (4%), le seul élément étiologique individualisable.

- Alcool. Le Syndrome d'Alcoolisme Fœtal comprend un RCIU, un défaut de développement du système nerveux et des dysmorphies faciales (1; 35). La physiopathogénie du RCIU pourrait être liée au pouvoir inhibiteur de l'éthanol sur les gènes régulant la placentation (36).
- Drogue. La toxicomanie est associée au RCIU. Cependant la part liée à la drogue elle-même, en dehors du contexte social, des co-intoxications et des troubles nutritionnels souvent associés, reste difficile à établir (1; 35).
- Les causes utérines. les malformations utérines, du fait de la petite taille de l'utérus et d'une hypoplasie vasculaire, s'associent à des RCIU. Par ailleurs elles sont associées dans 11 à 12% des cas à une pré éclampsie (1).

Etiologies fœtales

- les anomalies chromosomiques (1) Elles interviennent en diminuant le taux de multiplication cellulaire. Le RCIU est en général harmonieux et précoce. On peut citer pour exemple les trisomies 13, 18, 21, le syndrome de Wolf-Hirschorn, les triploïdies et les disomies uniparentales (37).
- les anomalies génétiques (1)
- les malformations congénitales sans anomalie chromosomique (1) De nombreux syndromes malformatifs sont associés à des RCIU, notamment les dysplasies

squelettiques, le syndrome de Cornelia de Lange, le syndrome de Smith-Lemli-Opitz. Les anomalies malformatives touchent le plus souvent le système nerveux central, l'appareil musculosquelettique, l'appareil cardiovasculaire et les reins.

- Les infections par voie hématogène. (1) Parmi les germes responsables, on retrouve des bactéries (notamment responsables d'infections urinaires à répétitions, la syphilis...), des virus (rubéole, CMV, parvovirus B19, herpes, Epstein Barr Virus, varicelle...) et des parasites (paludisme, toxoplasmose...). Les infections virales sont le plus souvent en cause en perturbant la vitesse de croissance cellulaire du fœtus et du placenta. Ils peuvent aussi entraîner une placentite avec atteinte du développement villositaire et perturbation des fonctions placentaires.

Etiologies annexielles

- Les anomalies de configuration

Elles sont fréquentes. Nessmann-Emmanuelli et al les ont retrouvés dans 15% des grossesses normales (38).

On peut observer un RCIU en cas de (39):

- Placenta trapu à la fois épais (>5cm) et petit (10 à 12cm de diamètre). Il peut être associé à une pathologie vasculaire.
- Placenta membranacea. il s'agit d'un placenta très étalé quasiment dépourvu de membranes libres.
- Placenta à masses multiples. Cette anomalie a été décrite par Benirschke et al dans 5 à 6% des examens placentaires de routine (40). On différencie le placenta duplex (deux masses placentaires ou plus implantés sur des faces opposées de l'utérus avec une implantation et une division du cordon sur les membranes. Figure 15), le placenta bi-/multipartita (deux masses placentaires ou plus avec le cordon qui s'insère sur l'une d'elles ; les autres masses placentaires étant vascularisées par des vaisseaux intramembranaires. Figure 16) et le placenta succenturia (figure 17) et spuria (cotylédons aberrants reliés ou non à la masse placentaire principale par des vaisseaux). Le RCIU est lié à

la compression ou la thrombose des vaisseaux intramembranaires qui sont fragiles.

- Placenta circumvallata. Il s'agit d'une forme de placenta extrachorial (figure 18) caractérisée par un bourrelet saillant complet ou partiel autour d'une plaque chorale de taille réduite entourée d'un épais débord de tissu placentaire à nu. Les membranes s'insèrent au niveau de ce bourrelet. Une AOU est souvent associée. Cette anomalie survient dans 1 à 7% des cas. Les complications placentaires associées sont les thromboses sous choriales massives pouvant comprimer les vaisseaux allanto-choriaux.
- Les anomalies d'insertion placentaire
En cas de placenta praevia, il a été décrit entre 10 et 22,7% de RCIU. Il s'agit d'une implantation du placenta dans la partie basse de l'utérus à proximité de l'orifice cervical, qu'il peut recouvrir (39). Les biométries céphaliques du fœtus étant relativement protégées, Naeye évoque une malnutrition fœtale peut-être en rapport avec les zones placentaires décollées puis fibrosées (41). Selon le même procédé, les hématomes décidaux marginaux peuvent être associés à un RCIU (1).
- L'hypotrophie placentaire
L'hypotrophie placentaire est définie comme un poids placentaire < 10^{ème} percentile selon les courbes de référence. En cas d'hypotrophie placentaire à prédominance villositaire, avec des villosités petites, clairsemées et des espaces intervillositaires larges, il existe un risque de RCIU. Il n'y aurait pas de risque de récurrence (1; 7).
- Chorioangiome (figure 19)
Il s'agit d'une tumeur vasculaire bénigne du placenta, développée à partir des parois du réseau vasculaire fœtal. Le chorioangiome est associé dans 15% des cas à une pré-éclampsie (11).
- Dysplasie mésoenchymateuse
Il s'agit d'une anomalie rare, caractérisée par une hypertrophie placentaire, un aspect pseudo-molaire focal du parenchyme et des malformations des vaisseaux allanto-choriaux (Figure 20). La pathogénie est mal connue : anomalie primitive du

mésoblaste embryonnaire ? Anomalie génétique (association possible avec le syndrome de Wiedemann Beckwith) ? (7; 11)

- Les chorioamniotites

Elle correspond à une infection du placenta par voie ascendante, d'origine bactérienne le plus souvent (7).

En dehors des naissances, prématurées ou non, dans un contexte infectieux, William et al. ont mis en évidence une association entre le diagnostic histologique de chorioamniotite et la fréquence des RCIU (42). Leur hypothèse concernant cette relation suggère que des infections infra-cliniques peuvent survenir au cours de la grossesse sans pour autant déclencher le travail. Il y aurait alors libération de cytokines et autres substances vasoactives responsables d'un vasospasme et d'une altération de la vascularisation fœtale. Cette relation est d'autant plus nette chez des enfants naissant avant terme pour lesquels l'infection évolue pendant un temps plus long avant de déclencher le travail ou pendant une période où la croissance fœtale est rapide.

- Les mosaïques placentaires

Si les anomalies chromosomiques touchent les cellules du tissu chorial plus ou moins associées aux cellules cytotrophoblastiques, il existe un risque de RCIU (1). Parmi ces anomalies, on trouve notamment les trisomies 2, 7, 9, 11, 14, 15, 16, et 22. Le diagnostic est basé sur une étude caryotypique du placenta qui histologiquement est le plus souvent normal (5).

- Les anomalies du cordon ombilical

- d'insertion vélamenteuse qui correspond à une insertion dans les membranes plus ou moins loin du placenta (Figure 21). Cela survient dans 1 à 2% des cas. Les vaisseaux circulant sur les membranes peuvent alors être comprimés. Une anomalie de configuration placentaire ou une AOU peuvent être associées. (43)
- de cordon modérément court entre 30 et 40cm (7; 43)
- de cordon long (>70cm à terme) (5)

- d'excès de spiralisation (index de spiralisation > 0,28). En effet, parfois en cas d'excès de spires, la gelée de Wharton est réduite et les spires serrées. La circulation funiculaire est alors compromise, voire il existe une vasculopathie fœtale thrombotique. (7; 43) (Figure 22)
- de nœud vrai. (Figure 23) S'il est serré, il peut entraîner une compression de la veine ombilicale responsable d'hypoxie fœtale. (43)
- d'Artère Ombilicale Unique (7; 43). (Figure 24) Cette anomalie est observée dans 0.5 à 1% des cas. Le diagnostic se fait à l'œil nu sur la tranche de section du cordon à plus de 2cm de son insertion placentaire. Dans 50% des cas le placenta et le fœtus sont normaux. Dans 15% des cas, il existe une hypotrophie fœtale. La récurrence d'AOU est exceptionnelle dans les grossesses suivantes.
- De funiculite nécrosante, définie par des lésions inflammatoires chroniques s'étendant sur toute la longueur du cordon (44). Le RCIU est lié à une réduction du flux sanguin et survient dans ¼ des cas. L'étiologie est mal connue. Des associations à une syphilis congénitale, un herpès, une infection à *Uréaplasma* ont été décrites (45). Une réaction immunologique, secondaire à une infection infra-clinique, pourrait expliquer les lésions inflammatoires chroniques (45; 46).
- Les kystes sous amniotiques
De tailles variables, uniques ou multiples, ils se situent sur la plaque chorale. Ils peuvent être particulièrement nombreux, à la fois sous-amniotiques et intra-parenchymateux et associés à une hypotrophie fœtale (47).

Hypotrophies constitutionnelles

Alberry et al. considèrent que 50 à 70% des enfants, dont le poids de naissance est <10^{ème} percentile, ont une vitesse de croissance normale et sont petits constitutionnellement (48). Ils sont associés à une fonction placentaire normale et à un bon pronostic.

Dans notre série, dans 10 cas, il n'existait aucun signe d'appel clinique ou histologique pouvant expliquer l'hypotrophie fœtale. Dans 2 cas, le seul élément notable était une taille maternelle < 150 cm. Ces 12 cas (6%) pourraient correspondre, non pas à un RCIU, mais à des enfants petits constitutionnellement.

Figure 13. Villite chronique (image prêtée par le Pr Boog)

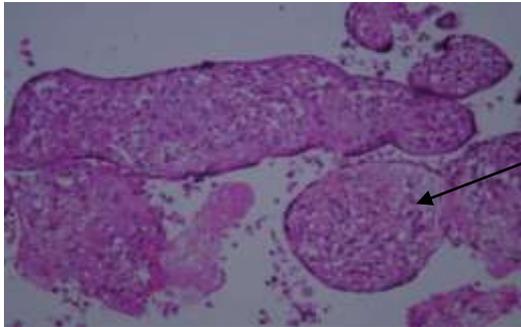


Figure 14. Intervillite chronique (image prêtée par le Pr Boog)

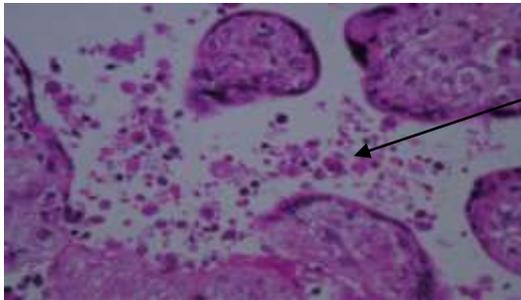


Figure 15. Placenta duplex (image prêtée par le Dr Joubert)



Figure 16. Placenta bipartita (image prêtée par le Dr Joubert)



Figure 17. Placenta avec lobe accessoire (succenturia) (image prêtée par le Dr Joubert)



Figure 18. Placenta extrachorial (image prêtée par le Dr Joubert)



Figures 19. Chorioangiome (image prêtée par le Dr Joubert)



Figure 20. Dysplasie mésenchymateuse (coupe du parenchyme) avec de nombreux vaisseaux dilatés à lumière thrombosée dans l'épaisseur du parenchyme (image prêtée par le Dr Joubert)



Figure 21. Insertion vélamenteuse (image prêtée par le Dr Joubert)



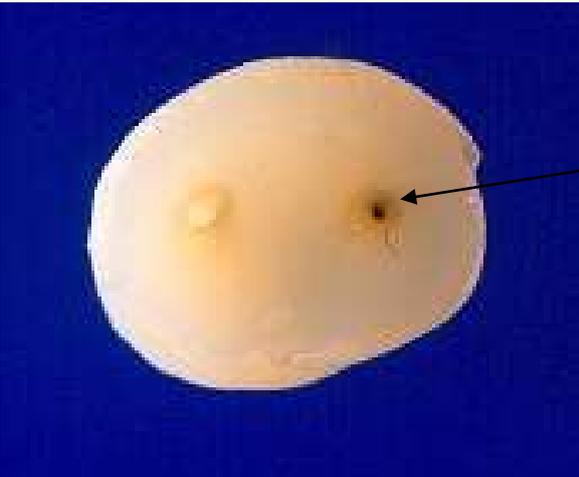
Figure 22. Excès de spiralisation d'après C. Nessmann (43)



Figure 23. Nœud au cordon (image prêtée par le Dr Joubert)



Figure 24. Artère ombilicale unique (image prêtée par le Dr Joubert)



Anomalies histologiques placentaires observées dans les RCIU (Tableau X)

Athérose

Il s'agit de lésions des artères utéroplacentaires caractérisées par une nécrose fibrinoïde de la paroi, une paroi lâche et œdémateuse avec une réduction du calibre de la lumière, une infiltration de la paroi artérielle par des macrophages et de la périphérie de l'artère par des lymphocytes et une thrombose récente. Il en résulte des anomalies de fonctionnement de l'endothélium avec une moindre synthèse de substance vasorelaxante et anticoagulante et une augmentation de la production de substances vasoconstrictrices et procoagulantes (7; 11).

On retrouve ces lésions dans la pré éclampsie, les pathologies dysimmunitaires, les thrombophilies maternelles, le diabète maternel compliqué, l'HTA chronique, l'obésité, les hémoglobinopathies et quelques rares syndromes génétiques (18).

Lésions ischémiques

Elles sont secondaires à une artériopathie déciduale entraînant un défaut partiel ou total de perfusion de la chambre intervillieuse. L'artériopathie déciduale est caractérisée par la persistance de la musculature des artères utéroplacentaires, secondaire à une anomalie d'invasion trophoblastique. Les artères restent alors contractiles et sensibles aux agents vasoconstricteurs (7; 11).

Il résulte lors de l'examen du placenta, la mise en évidence (7; 11):

- D'infarctus. Ils correspondent à l'ischémie de territoires villositaires précis en rapport avec l'occlusion d'une ou plusieurs artères utéroplacentaires (Figure 25).
- D'hématomes déciduaux basaux. Il s'agit d'hémorragies secondaires à la thrombose ou la rupture d'artères utéroplacentaires. Elles sont responsables de cupules sur la face maternelle (en cas d'HDB aigu, il n'y a pas d'empreinte morphologique sur la face maternelle). En cas de souffrance fœtale chronique, on peut observer des érythroblastes dans les capillaires sinusoides.

- De signes d'hypoxie ischémie villositaire. Macroscopiquement, le placenta est dense et congestif. Histologiquement, les espaces intervilloux sont étroits et collages, et les villosités petites et fibreuses voire avasculaires. Il existe un excès d'amas syncytiaux et cytotrophoblastiques et des dépôts de fibrine périvillositaires.

L'examen du placenta peut permettre de révéler ces lésions, en cas de (5; 7; 11; 18):

- pré éclampsie ou de pathologie chronique (HTA, Insuffisance rénale).
- pathologie dysimmunitaire
- thrombophilie
- mais aussi en cas de pathologie vasculaire en dehors de toute symptomatologie maternelle.

Dans notre série, en dehors de toute pathologie vasculaire clinique, des signes de lésions ischémiques ont été mis en évidence dans 21 cas :

- Dans 8 cas, des bilans de thrombophilie et immunologique ont été réalisés, avant d'émettre une conclusion. Ils ont permis de mettre en évidence 1 mutation hétérozygote du facteur V Leiden, 1 syndrome des APL et 1 lupus. Les autres dossiers, en l'absence d'anomalies biologiques et histologiques en rapport avec une pathologie immunologique ou de la coagulation, ont été conclus comme pathologie vasculaire dans 4 cas et tabagisme maternel dans 1 cas.
- Dans 3 cas, alors que des signes de pathologie immunologique existaient, aucune exploration n'a été faite et la conclusion a été « pathologie vasculaire ».
- Pour les 9 dossiers non conclus, aucune exploration n'a été faite.

Les signes de lésions ischémiques placentaires peuvent traduire de véritables pathologies immunologiques ou de la coagulation. Il importe donc de réaliser un bilan complet quand il n'y a pas de contexte clinique.

Nécrose Ischémique avec Dépôts de substance Fibrinoïde (NIDF)

Ces lésions sont observées normalement dans les zones sous-choriales et marginales du placenta. Si elles sont abondantes et intraparenchymateuse ou au niveau de la plaque basale, elles ont un caractère pathologique (7; 11). (Figure 26) On les voit notamment dans les pathologies immunologiques, les thrombophilies et le diabète déséquilibré (11).

Dans notre série, ces lésions ont été retrouvées dans 10 cas (5%). Elles s'associaient à des signes de villite ou intervillite chroniques dans 60% des cas, et à des signes de lésions ischémiques placentaires dans 50% des cas. Une exploration complémentaire a été réalisée dans 3 cas, permettant de conclure à un lupus, une pathologie immunologique non étiquetée et une mutation hétérozygote du gène de la prothrombine.

NIDF centrale

La NIDF centrale correspond, à l'examen macroscopique, à des zones irrégulières, fermes, blanc-gris, suivant grossièrement les troncs villositaires. Elles peuvent être localisées ou diffuses et soulignent les systèmes tambours cotylédonaires. A l'examen histologique, les villosités sont agglutinées et la substance fibrinoïde oblitère progressivement les espaces intervilloux. Les villosités choriales perdent progressivement leur revêtement trophoblastique, les capillaires régressent et le stroma devient fibreux. Dans les troncs villositaires, au centre des ces lésions, le réseau vasculaire fœtal est altéré ou thrombosé. L'étiopathogénie des ces lésions reste obscure. On évoque un ralentissement circulatoire dans la chambre intervillieuse, une altération primitive du réseau vasculaire fœtal, une perte des propriétés antithrombogénique du syncytiotrophoblaste, l'acidose métabolique maternelle ou des conflits immunologiques (7; 11).

L'association NIDF-villite est en faveur de cette hypothèse (11).

NIDF basale

La NIDF basale correspond au « maternal floor infarction » des anglo-saxons. Macroscopiquement, on trouve un épaissement grisâtre de la plaque basale. Histologiquement, d'abondants dépôts fibrinoïdes entourent les villosités choriales de la zone juxta-basale, qui apparaissent fibreuses (11).

L'association à des lésions de villite d'étiologie indéterminée pourrait traduire un conflit immunologique materno-fœtal (49). Pour Bernischke, il s'agirait d'une réaction hôte-greffon anormale. Le RCIU est lié à la réduction de la perfusion de la chambre intervillieuse (40).

Cette lésion, dont l'étiologie est mal connue, est responsable de RCIU souvent précoces et récidivants (7).

Villite et intervillite chroniques

La villite chronique est caractérisée par une nécrose ou une fibrose de l'axe villositaire, siège d'un infiltrat lymphohistiocytaire, et par des lésions du réseau vasculaire foetal. On la retrouve notamment dans les infections maternofoetales, les pathologies dysimmunitaires et dans les VUE (11; 12).

L'intervillite chronique correspond à une infiltration de la chambre intervillieuse par de nombreux histiocytes et lymphocytes. Une NIDF basale ou des lésions de villite chroniques peuvent être associées. On la retrouve notamment dans les infections paludéennes, les thrombophilies, les pathologies dysimmunitaires et dans les CIUE (15).

Les infections maternofoetales associent le plus souvent aux signes de villite et d'intervillite des lésions en rapport avec le germe responsable (7; 44):

- En cas d'infection à CMV, il existe parfois des inclusions virales à CMV dans les cellules de Hofbauer et les cellules endothéliales.
- L'infection à Parvovirus B19 se traduit par un hydrops villositaire avec une érythroblastose et des inclusions intranucléaires.
- Dans l'infection à Herpès virus, des inclusions cellulaires peuvent être mises en évidence.
- En cas de contamination par le VZV, l'examen du placenta montre des granulomes inflammatoires chroniques avec réaction épithélioïde et géantocellulaire associés à une chorioamniotite. Des inclusions virales sont visibles dans les cellules déciduales.
- En cas de rubéole, il y a une ballonnisation des cellules de Hofbauer.
- En cas de paludisme, on peut mettre en évidence le parasite dans les hématies maternelles de la chambre intervillieuse. L'accumulation de pigment malarique, produit de dégradation de l'hémosidérine, dans les macrophages et la substance fibrinoïde, peut entraîner une coloration noire du placenta. Les lésions placentaires responsables du RCIU sont les abondants dépôts de substance fibrinoïde périvillositaires, les foyers de nécrose du syncytiotrophoblaste et l'épaississement des basales trophoblastiques.

- En cas d'infection à *Toxoplasma Gondii*, on observe une villite granulomateuse et parfois une réaction géantocellulaire avec de la nécrose et des kystes toxoplasmiques.
- En cas de syphilis, le placenta présente une immaturité villositaire. On peut mettre en évidence les spirochètes.

Pour 25 à 30% des RCIU considérés comme idiopathiques, il existe à l'examen histologique du placenta des lésions de villite chronique (15). Dans notre série, on met en évidence des signes de villite et/ou d'intervillite chroniques dans 20 cas (10%). Une exploration a été réalisée dans 7 cas permettant 1 diagnostic de syndrome des APL, 4 diagnostics de villite chronique +/- associée à une pathologie vasculaire placentaire, 1 diagnostic de pathologie immunologique non étiquetée et 1 diagnostic de mutation hétérozygote du gène de la prothrombine.

On peut ainsi voir, qu'à chaque fois qu'une exploration a été réalisée devant des signes de NIDF et/ou de villite et intervillite chroniques, elle a permis de faire le diagnostic d'une pathologie immunologique ou de la coagulation. Or cette exploration n'a été réalisée que dans 36% des cas.

Les thromboses du réseau vasculaire fœtal (7; 11)

Elles sont dues à trois facteurs :

- la stase du flux sanguin liée par exemple à un cordon serré, une insertion vélamenteuse, un cordon grêle, un index de spiralisation élevé, un oligoamnios.
- une altération des cellules endothéliales liée par exemple à une vascularite au cours d'une chorioamniotite ou d'une villite, à des infarctus placentaires.
- une hyperviscosité du sang fœtal au cours de troubles de l'hémostase fœtale, de pathologie auto-immune ou de la coagulation maternelle, d'alloimmunisation plaquettaire....

Elles peuvent être proximales au niveau du cordon ou des vaisseaux allanto-choriaux, ou plus distales au niveau des troncs villositaires. Au stade organisé, il existe des villosités fibreuses avasculaires.

En cas de lésions évoluées et étendues, il y a un risque de RCIU.

Thrombose sous chorale massive

Il s'agit d'un hématome au niveau du plafond de la chambre intervillieuse, englobant les troncs villositaires de 1^{er} ordre, d'au moins 1cm d'épaisseur et paraissant séparer la plaque chorale du parenchyme (Figure 27). Cette pathologie rare (1/2000) peut être associée à un geste prénatal invasif, un placenta circumvallata, un traitement anticoagulant ou des troubles de la coagulation maternelle (11). Dans notre série, 2 cas de pathologie de la

Thromboses intervillieuses

Elle résulte de la coagulation focale de sang dans les espaces intervillieux (Figure 28). Leur pathogénie est mal connue. Elles sont associées à un ralentissement du flux sanguin dans la chambre intervillieuse. On peut les voir en cas d'hydrops placentaire, de diabète, de drépanocytose, de pathologie maternelle de la coagulation, de septicémie ou d'hémorragie fœto-maternelle (11).

Les conséquences fœtales existent si elles sont nombreuses et volumineuses ; d'autant plus graves si le placenta est jeune.

Hypotrophie placentaire

Le plus souvent en cas de RCIU, le placenta est hypotrophique. En dehors d'une étiologie retrouvée, il est difficile de savoir si cette hypotrophie est la cause ou la conséquence de l'hypotrophie fœtale.

Chorioangiome

Macroscopiquement, on observe une masse arrondie, ovoïde ou polylobée bombant sur la plaque chorale près de l'insertion du cordon. Histologiquement, le placenta présente souvent des signes d'hypoxie-ischémie villositaire (11).

Chorioangiome

Il s'agit d'une anomalie du réseau capillaire villositaire, caractérisée par augmentation du nombre de capillaires villositaires, entourés d'une couche discontinue de péricytes, dans les villosités terminales. Elle correspond à une réponse adaptative pour augmenter la surface en capillaires villositaires et favoriser les échanges. On la retrouve dans le diabète, le syndrome de Wiedmann-Beckwith, les malformations fœtales, l'asphyxie périnatale et en réponse à une hypoxie chronique (vie en altitude, anémie chronique, tabagisme, grossesses gémellaires) (7; 11).

Dysplasie mésoenchymateuse

A l'examen histologique du placenta, il existe une alternance de villosités chorales subnormales, immatures ou chorioangiomeuses et de villosités hydropiques fibreuses. Les troncs villositaires sont volumineux avec un mésoenchyme abondant, kystique et des vaisseaux marginalisés à paroi épaisse et à lumière étroite ou thrombosée. Les vaisseaux allanto-choriaux sont souvent thrombosés et leur paroi musculaire partiellement nécrosée (11; 7)

Chorioamnionite

Le diagnostic de chorioamnionite est basé sur l'examen histologique du placenta mettant en évidence une infiltration des membranes et de la plaque chorale par des polynucléaires neutrophiles essentiellement. Une réaction inflammatoire intéressant de façon prédominante la caduque, caractérise la chorioamnionite de type maternel et fait suspecter une contamination directe par voie endométriale ou tubaire (44). En cas de chorioamnionite subaiguë, il existe une nécrose de l'amnios avec des cellules mononuclées et des polynucléaires altérés surtout au niveau de l'amnios et du chorion. En cas de chorioamnionite chronique, il y a une infiltration de la plaque chorale par des lymphocytes et souvent des signes de villite sont associés (7).

Funiculite nécrosante

Macroscopiquement, le cordon est volumineux, œdémateux. Les vaisseaux sont entourés d'un halo blanc, qui correspond, histologiquement, à un exsudat comportant des cellules inflammatoires, des débris nécrotiques et des calcifications (7; 45; 46). Les vaisseaux peuvent être thrombosés. Des lésions de chorioamniotite, d'endovascularite et de villite chronique peuvent être associées.

On résume dans le tableau IX, les lésions histologiques pouvant être mises en évidence à l'examen du placenta en fonction de la cause supposée du RCIU (à l'exception des anomalies annexielles).

En ce qui concerne les hypotrophies fœtales avec des placentas considérés comme normaux ou présentant un déficit en villosités terminales à l'histologie, les interrogations restent entières. Les placentas à terme sont difficile à examiner. Sur les 54 placentas considérés comme non contributifs, dans 20% des cas (11 cas), l'interprétation était rendue difficile du fait du terme. Certaines étiologies de RCIU, et notamment les anomalies génétiques fœtales, n'ont pas de traduction histologique placentaire. Par ailleurs, il peut exister des anomalies moléculaires ou caryotypiques (mosaïques placentaires) limitées au placenta, altérant sa fonction, mais sans traduction histologique. (50).

Tableau IX. Lésions placentaires en cas de RCIU, en fonction de l'étiologie

étiologies		Signes histologiques
Causes maternelles	Pré éclampsie HTA et insuffisance rénale chroniques	Athérose Lésions ischémiques Villite chronique
	Diabète déséquilibré	Thromboses intervilleuses, vaisseaux allanto-choriaux, ombilicaux AOU, funiculite Athérose Lésions ischémiques NIDF Retard de maturation, chorioangiose
	Pathologie dysimmunitaire VUE CIUE	athérose Lésions ischémiques NIDF Thromboses vasculaires fœtales Villite et intervillite chroniques
	pathologies de la coagulation et thrombocytémie essentielle	athérose Lésions ischémiques NIDF Thromboses vasculaires fœtales, ombilicales, sous choriales, intervilleuses. Villite et intervillite chroniques
	Hypoxie maternelle chronique	Athérose Lésions ischémiques thromboses intervilleuses chorioangiose hématies falciformes en cas de drépanocytose
	Tabac	Lésions non spécifiques. Calcifications+++ , diminution du nombre de capillaires villositaires, épaissement des membranes basales trophoblastiques, diminution du volume de la chambre intervilleuse Thrombose ombilicale chorioangiose
	SAF	Fibrose et hypovascularisation villositaire diffuse, HDB, chorioamniotite
	drogue	Lésions non spécifiques
	Pathologie utérine	Lésions ischémiques
	Causes fœtales	Anomalie chromosomique
Anomalies génétiques		Lésions non spécifiques voire placenta normal
Syndromes malformatifs		Lésions non spécifiques voire placenta normal
Infections maternofoetales		Villite +/- signes associés selon le germe
mosaïque placentaire		Histologie normale
Hypotrophie fœtale constitutionnelle		Histologie normale

Figure 25. Infarctus (cas de RCIU à 32SA dans un contexte de pré éclampsie) (images prêtées par le Dr Joubert)

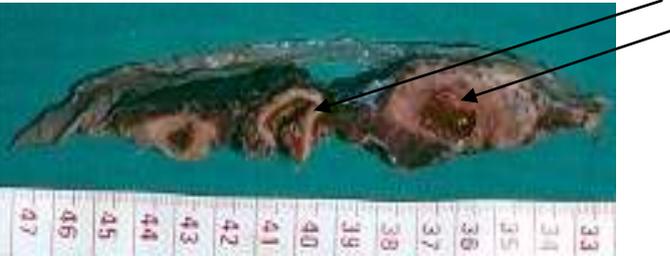
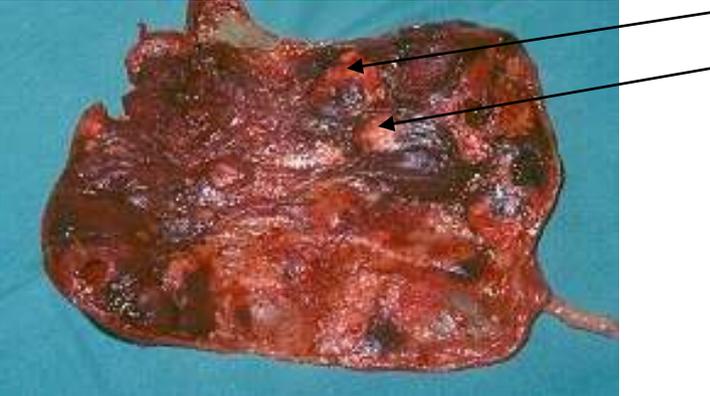


Figure 26. NIDF (cas de RCIU à 37SA) (image prêtée par le Dr Joubert)



Figure 27. Thromboses sous choriales (images prêtées par le Dr Joubert)

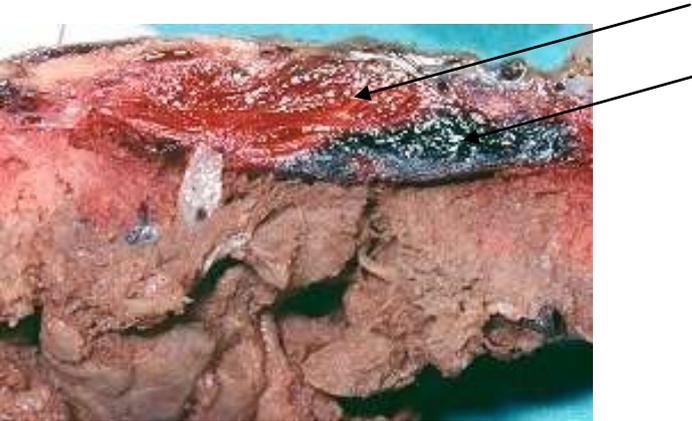
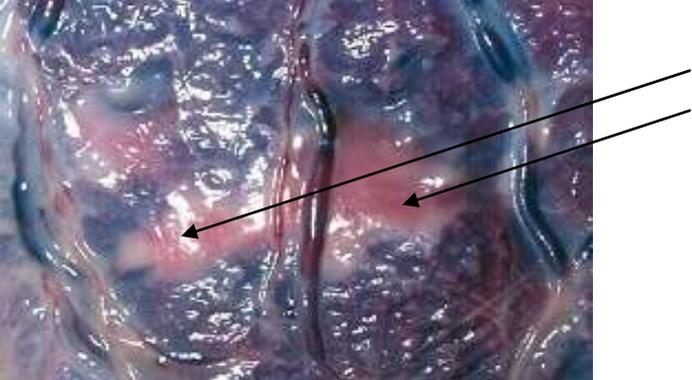
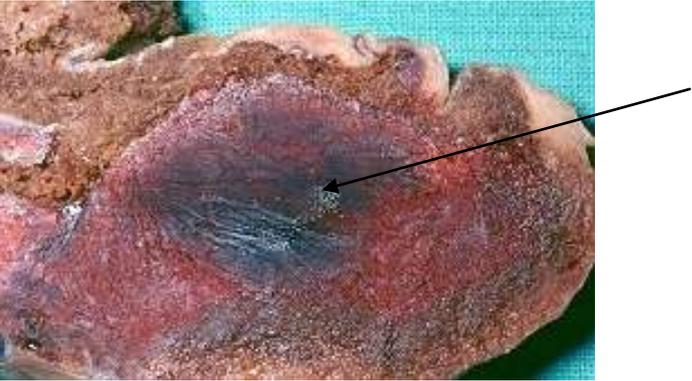


Figure28. Thrombose intervilleuse (image prêtée par le Dr Joubert)



Nessmann et al. ont coordonné une étude nationale sur l'examen des placentas dans les RCIU (5). 144 placentas d'enfants hypotrophes (<3^{ème} percentile) ont été examinés. 82% des placentas ont été considérés comme pathologiques :

- 45% avaient une anomalie de configuration placentaire et/ou du cordon
- 57% avaient des lésions vasculaires étendues
- 11% étaient le siège de villite chronique

Dans 18% des cas, il existait une association anomalie de configuration-pathologie vasculaire.

De manière comparable, dans notre étude comportant l'examen de 201 placentas, 73% des placentas ont été considérés comme pathologiques, avec 11% d'anomalies de configuration placentaire et /ou du cordon, 54% de lésions vasculaires étendues et 10% de villites ou intervillites chroniques. L'association anomalie de la configuration-lésions vasculaires existait dans 7% des cas.

L'intérêt de notre étude a été d'évaluer comment ces constatations placentaires pouvaient s'inscrire dans une démarche de diagnostic étiologique des RCIU. Elle a mis en évidence que l'examen du placenta apportait des éléments différents ou nouveaux dans 31% des cas, et qu'il permettait de conclure les dossiers dans 23% des cas. Par ailleurs, l'implication de l'examen placentaire dans la conclusion du dossier, aurait, probablement, été plus importante, si 30 histologies contributives n'avaient pas été omises.

Prévention des récurrences de RCIU

Du fait du mauvais pronostic des RCIU, connaître l'étiologie responsable de cette hypotrophie fœtale, a pour objectif de pouvoir proposer aux patientes un traitement préventif ou au moins une surveillance accrue pour les grossesses ultérieures.

Actuellement, il est proposé un traitement préventif en cas de pathologie vasculaire placentaire, de pathologie immunologique ou de pathologie de la coagulation. Dans les autres situations, c'est le diagnostic anténatal, la surveillance de la grossesse et les règles hygiéno-diététiques qui prévalent.

Pathologie vasculaire placentaire

Le risque de récurrence en cas de RCIU avec pré éclampsie modérée est de 10%, et de 30 à 40% en cas de RCIU précoce et sévère d'origine vasculaire (51).

Dans notre étude, les propositions thérapeutiques étaient de l'aspirine ou des HBPM entre 12 et 35SA environ, une surveillance ou une abstention. Il y avait une nette proportion en faveur d'un traitement préventif par aspirine (95%) en accord avec la conférence de consensus de l'ANAES du 14/03/2003 (21).

L'aspirine inhibe la cyclooxygénase, enzyme intervenant dans la synthèse de substances vasoactives telles que les prostacyclines (substance vasodilatatrice et anti agrégante plaquettaire) et le thromboxane A2 (substance vasoconstrictrice et agrégante plaquettaire) (XII). L'aspirine à faibles doses (0.5 à 2mg/Kg/J) inhibe de manière sélective la synthèse de thromboxane A2 sans modifier celle des prostacyclines (52; 53).

La pré éclampsie étant liée à une anomalie de placentation avec une vascularisation utéroplacentaire à haute résistance, l'hypothèse princeps était que l'introduction de l'aspirine pendant la grossesse pourrait limiter le risque de survenue de pré éclampsie et de ses complications, dont le RCIU.

L'usage de l'aspirine est controversé et notamment, il convient de définir la dose utilisée, la date d'introduction du traitement et la population cible.

En ce qui concerne notre sujet, la population cible concerne les femmes ayant un ATCD de RCIU d'origine vasculaire, ce qui ne pose pas de problème dans la littérature.

En ce qui concerne la date d'introduction du traitement, il semble qu'elle doive être précoce, la placentation ayant lieu entre 8 et 24SA (54).

Une introduction trop tardive du traitement préventif est inefficace. Dans une étude multicentrique, en double aveugle, comparant 150mg d'aspirine versus placebo chez 560 patientes présentant à 22-24SA une augmentation de l'index de pulsabilité des artères utérines avec des notch, l'équipe de Nicolaidis n'a pas montré de modification en terme d'incidence de survenue de la pré éclampsie ou du RCIU (54). La mise en place du traitement préventif à la fin du premier trimestre semble la plus adéquate (55; 56).

En ce qui concerne la dose quotidienne adéquate, dans une méta analyse concernant 13 études, 13234 grossesses, Leitich et al ont montré que si on observait une diminution du risque de RCIU sous des doses d'aspirine allant de 50 à 80mg/j (OR 0.87, 95% IC 0.76-0.99), l'effet était supérieur pour des doses allant de 100 à 150mg/j (OR 0.36 ; 95% IC 0.22-0.59) (57).

Deux méta analyses récentes réalisées par la même équipe, montre des résultats plus nuancés quant à l'efficacité de l'aspirine dans la prévention des RCIU vasculaires.

Duley et al ont réalisé en 2001 une méta-analyse concernant 39 essais randomisés, soit 30563 grossesses, comparant l'aspirine versus placebo chez les femmes à risque de pré éclampsie. 32 essais ont montré une diminution du risque de pré éclampsie de 15% (RR 0.85, 95% IC 0.78-0.92), et ce d'autant plus que la dose quotidienne était supérieure à 75mg. De plus, chez les patientes recevant un traitement préventif, avant 20SA (RR 0.82, 95% IC 0.71-0.96), et/ou de plus de 75mg/j d'aspirine (RR 0.68, 95% 0.52-0.88), il existait une diminution du risque de RCIU (56).

En 2007, dans une méta-analyse regroupant 31 essais randomisés, soit 32217 grossesses, ils montrent que l'aspirine diminue de 10% l'incidence de la pré éclampsie (RR 0.9, 95% IC 0.84-0.97), mais la diminution de 10% du risque de RCIU n'est pas statistiquement significative (0.9, 95% 0.81-1.01) (58).

Par ailleurs, Tarim et al., dans une étude rétrospective chez 86 patientes, montrent que la mise en place ou non d'un traitement par aspirine, chez des patientes ayant des ATCD de pré éclampsie ou de RCIU vasculaire, ne modifie pas l'examen placentaire. En effet, ils retrouvent les mêmes lésions placentaires ischémiques dans les groupes avec et sans traitement préventif par aspirine (59).

Urban et al., dans une étude rétrospective, ont comparé les traitements préventifs par aspirine seule ou associée à une HBPM, versus pas de traitement chez 84 femmes ayant un antécédent de pré éclampsie et/ou de RCIU vasculaire (10). Ils ont montré que l'association aspirine+HBPM diminuait les risques de RCIU (OR=0,16 ; 0,03-0,98). L'effet de cette prophylaxie était d'autant plus élevé en cas d'antécédent de pré éclampsie seule (OR=0,02 ; 0,01-0,46). L'aspirine seule ne diminuait pas les risques (10).

Au vue de ces résultats, il n'est pas certain que l'aspirine soit le traitement de choix pour les patientes présentant un RCIU vasculaire.

Pathologie immunologique

Dans notre série, il a été proposé un traitement par :

-hydroxychloroquine, CTD, et aspirine +/- HBPM en cas de lupus

-aspirine+CTD ou aspirine +/- HBPM en cas de SAPL

-CTD ou aspirine+CTD ou surveillance en cas de villite et intervillites chroniques d'étiologie indéterminée

Lupus

Le lupus érythémateux est la pathologie systémique la plus répandue. Du fait des risques de poussées pendant la grossesse, ainsi qu'une association fréquente à la pré-éclampsie, le traitement préventif pendant la grossesse consiste en de l'hydroxychloroquine (Plaquenil), une corticothérapie modulable selon les signes de poussées et de l'aspirine à dose antiagrégante (60; 61).

En cas de SAPL associé, du fait du risque élevé de thromboses vasculaires, un traitement préventif par HPBM est associé à l'aspirine (61).

Syndrome des antiphospholipides

En l'absence de traitement préventif, une pré éclampsie et une insuffisance placentaire peuvent survenir dans 50% des cas (62). Des traitements à base d'aspirine à dose antiagrégante, d'HBPM, de CTD, d'immunoglobulines IV et d'échanges plasmatiques ont été proposés.

La corticothérapie augmente le risque infectieux et de rupture prématurée des membranes. Elle n'est pas à recommander en première intention, mais en cas d'association à un lupus ou une thrombopénie auto-immune (60).

Le taux de succès d'un traitement préventif à base d'aspirine ou d'héparine est d'environ 70% (63).

Des cas de thromboses veineuses ont été décrits chez des femmes sous aspirine ou HBPM à doses préventives, et un traitement par HBPM à doses curatives peut être préconisé en cas d'ATCD thromboemboliques.

Les essais de Kutteh et al. (64) et Rai et al. (65) montrent une supériorité de l'association aspirine+HBPM par rapport à l'aspirine seule en terme de diminution du risque de fausse couche mais pas en ce qui concerne le poids de naissance des enfants.

La conférence de consensus du 14/03/03 (21) propose :

-en cas d'ATCD personnel de maladie thromboembolique, un traitement anticoagulant à dose curative pendant la grossesse et prolongé 3 mois dans le post partum.

-en l'absence d'ATCD, un traitement par anticoagulant à dose préventive « forte » pendant la grossesse et prolongé 6 à 8 semaines dans le post partum.

Un traitement par aspirine est associé, entre 12 et 35SA, en cas d'ATCD de RCIU.

La 7^{ème} conférence ACCP (American College of Chest Physicians) propose, pour les patientes avec un SAPL et un ATCD de RCIU, un traitement par aspirine débuté en anténatal et associé à une héparinothérapie préventive (66).

Villites et intervillites chroniques d'étiologie inconnue

Ces pathologies mal connues et souvent méconnues présentent un risque de récurrence important avec une aggravation des complications fœtales au fur et à mesure des grossesses.

Althaus et al. proposent un traitement préventif, dès la fin du 1^{er} trimestre, par immunoglobulines intraveineuses en cas d'allo immunisation plaquettaire. Elles permettraient la disparition totale des lésions de villite versus 83% de VUE en l'absence de traitement préventif (16).

Boog et al. proposent un traitement préventif à base d'aspirine (100mg/j entre 12 et 35SA) et de corticoïdes. L'inflammation chronique étant d'origine maternelle, ils proposent l'utilisation de prednisone (20mg/j dès le 2^{ème} trimestre), qui à la différence des corticostéroïdes ne passe pas la barrière foetoplacentaire (17). Par ailleurs, ils remarquent une disparition des lésions histologiques de villite en cas d'utilisation de prednisone à la

différence de la bétaméthasone (15). Ils associent de l'aspirine du fait de l'association fréquente, aux lésions de villite chronique, de thromboses et d'oblitérations des villosités (17).

Pathologies de la coagulation

Dans notre étude, un traitement par aspirine était proposé en cas de mutation hétérozygote du gène de la prothrombine. On y associait une HBPM en cas de déficit homozygote en PS ou de mutation hétérozygote du facteur V Leiden.

La conférence de consensus du 14/03/03 (21) propose en cas de thrombophilie et d'ATCD de RCIU, un traitement préventif par aspirine à faible dose (100 à 160mg/j) entre 12 et 35SA associé à une héparinothérapie selon le risque de maladie thromboembolique :

- en cas de déficit en antithrombine, les mesures sont calquées sur le SAPL.
- en cas de thrombophilie avec ATCD de thrombose, un traitement par héparine à dose curative débutée en préconceptionnel (au plus tard avant 6SA)
- en cas de déficit hétérozygote en PC ou PS, de mutation homozygote du facteur V Leiden ou du gène de la prothrombine, ou d'anomalies combinées, un traitement à dose préventives « fortes » par HBPM est initié à partir du 6^{ème} mois de grossesse et prolongé 6 à 8 semaines dans le postpartum. Le délai d'introduction est avancé en cas d'ATCD thromboembolique ante partum.

Par ailleurs, il a été montré que l'hyperhomocystéinémie était un facteur de risque indépendant de RCIU si les patientes n'étaient pas supplémentées en acide folique. Il est donc actuellement recommandé de supplémenter ces patientes, dès la consultation pré conceptionnelle, ainsi que celles présentant une thrombophilie biologique autre (13).

Cependant, de nouvelles études laissent penser que ces recommandations doivent être réévaluées et notamment en faveur de l'usage des HBPM.

Une étude française, NOHA, a comparé, de manière prospective, l'utilisation de 100mg d'aspirine versus 40mg d'énoxaparine chez 160 patientes présentant une mutation hétérozygote du facteur V Leiden ou du gène de la prothrombine, ou un déficit en protéine

S. Ils ont montré, une plus grande efficacité de l'HBPM dans la prévention du RCIU (10% versus 30%, $p=0.04$) (67).

L'étude Live-Enox, a comparé, de manière prospective, l'administration ante partum de 40 ou 80mg d'énoxaparine chez des patientes présentant une thrombophilie avec des ATCD de fausses couches récidivantes. Dans chaque groupe, environ $\frac{1}{4}$ des patientes avaient un ATCD de grossesse avec RCIU. Quelle que soit la dose d'énoxaparine utilisée, il y avait une diminution du taux de RCIU (10.8% dans le groupe 40mg, 7.9% dans le groupe 80mg). En terme de poids de naissance, cette étude ne montrait pas de différence selon la dose d'énoxaparine utilisée (68).

Dans une étude rétrospective, Leduc et al. ont comparé les traitements à base d'aspirine seule, de dalteparine seule ou d'association de l'aspirine à la dalteparine dans la prévention des RCIU chez 50 patientes présentant une thrombophilie congénitale. Ils ont montré une diminution significative du taux de RCIU en cas de traitement préventif associant l'aspirine à la dalteparine (RC 0,70 ; IC 95%, 0,60-0,82, $p=0,001$) (69).

La 7^{ème} conférence ACCP (American College of Chest Physicians) (66) propose un traitement préventif par aspirine et héparinothérapie, chez les patientes présentant une thrombophilie, en cas d'ATCD de pré éclampsie, d'HDB, de MIU ou de fausses couches récidivantes. Une supplémentation en acide folique est proposée en cas de mutation homozygote de la MTHFR.

CONCLUSION

Le RCIU pose différents problèmes : son diagnostic, son étiologie, la prise en charge obstétricale immédiate et la prévention pour les grossesses ultérieures.

Dans le cadre du bilan étiologique, nous avons montré que l'examen anatomopathologique du placenta avait une place évidente. En effet, dans notre série, le placenta montrait des signes de pathologie dans 73% des cas. Dans 31% des cas, il apportait des éléments nouveaux pouvant conduire à des explorations complémentaires. Et 23% des dossiers ont été conclus sur les bases de l'examen placentaire. Par ailleurs, certaines pathologies telles que les VUE et les CIUE, dont les conséquences peuvent être redoutables pour le fœtus, ne peuvent être diagnostiquées qu'à l'aide de l'examen histologique du placenta.

Il importe donc, pour une prise en charge optimale, de réaliser un bilan complet du RCIU et surtout de ne pas méconnaître des informations utiles. Dans notre série, 20 % des examens placentaires contributifs n'ont pas été pris en compte. Notamment, les lésions de NIDF et de villite et/ou intervillite chroniques n'ont été explorées que dans 36% des cas. Pourtant, chaque fois qu'un bilan a été réalisé, un diagnostic étiologique de RCIU a pu être posé.

L'examen du placenta et la lecture de son compte rendu font donc partie intégrante de la prise en charge des RCIU. La connaissance des lésions histologiques placentaires est fondamentale pour pouvoir orienter le bilan étiologique.

Ceci est d'autant plus important, que certaines pathologies récidivantes, ayant une traduction histologique placentaire, sont accessibles à un traitement préventif. C'est le cas des pathologies vasculaires, dysimmunitaires, ou de la coagulation. Actuellement, il existe encore des controverses quant au choix du traitement idéal, mais des études complémentaires devraient nous permettre d'offrir à nos patientes les meilleures chances pour leurs grossesses futures.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fournie A, Kessier S, Biquard F, Parant O, Connan L. Hypotrophie, retard de croissance intra-utérin, souffrance foetale chronique. EMC (Elsevier SAS, Paris) obstétrique. 2004, 5-076-E-10.
2. Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Ross EM, Candy DC, Snijders RM, Nicolaides KH. Relationship between fetal acidemia at cordocentesis and subsequent neurodevelopment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2:80-3.
3. Pryor J. The identification and long term effects of fetal growth restriction. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;04:1116-22.
4. Nessmann C, Larroche JC. développement et structure du placenta. Atlas de pathologie placentaire. Ed. Masson. 2001:1-18.
5. Nessmann C. Examen placentaire et retard de croissance intra-utérin. *Ann Pathol.* 1997;17:266-70.
6. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003;3:13.
7. Hermine-Coulomb AL. examen du placenta. EMC (Elsevier SAS, Paris) obstétrique. 2005,5-070-C-20.
8. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92:35-43.
9. Nessmann C, Laroche JC. techniques d'examen du placenta. Atlas de pathologie placentaire. Ed. Masson. 2001:19-28.
10. Urban G, Vergani P, Tironi R, Ceruti P, Vertemati E, Sala F, Pogliani E, Triche EW, Lockwood CJ, Paidas MJ. Antithrombotic prophylaxis in multiparous women with preeclampsia or intrauterine growth retardation in an antecedent pregnancy. *Int J Fertil Womens Med.* 2007;52:59-67.
11. Nessmann C, Larroche JC. Pathologie du parenchyme placentaire. Atlas de pathologie placentaire. Ed. Masson. 2001:53-78.
12. Labarrere CA, Catoggio LJ, Mullen EG, Althabe OH. Placental lesions in maternal autoimmune diseases. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1986;12:78-86.
13. Borg JY. La thrombophilie biologique est-elle un facteur de risque de pathologie vasculaire placentaire? *Ann Med Interne.* 2003;54:325-31.
14. Becroft DM, Thompson JM, Mitchell EA. Placental villitis of unknown origin: epidemiologic associations. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;92:264-71.

15. Boog G, Le Vaillant C, Alnoukari F, Jossic F, Barrier J, Muller JY. Association des corticoïdes à l'aspirine pour la prévention des récives de villite ou d'intervillite chroniques d'étiologie indéterminée. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2006;35:396-404.
16. Althaus J, Weir EG, Askin F, Kickler TS, Blakemore K. Chronic villitis in untreated neonatal alloimmune thrombocytopenia: an etiology for severe early intrauterine growth restriction and the effect of intravenous immunoglobulin therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;93:1100-4.
17. Boog G. Chronic villitis of unknown etiology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136:9-15.
18. Labarrere C, Althabe O. Chronic villitis of unknown aetiology and decidual maternal vasculopathies in sustained chronic hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1986;21:27-32.
19. Labarrere C, Althabe O. Chronic villitis of unknown aetiology in recurrent intrauterine fetal growth retardation. *Placenta*. 1987;8:167-73.
20. Rota C, Carles D, Schaeffer V, Guyon F, Saura R, Horovitz J. Pronostic périnatal des grossesses compliquées d'intervillites chroniques placentaires. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2006;35:711-9.
21. thrombophilie et grossesse: prevention des risques thrombotiques maternels et placentaires. conference de consensus. 2003.
22. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*. 1999;340:9-13.
23. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, Paladini D, Sciannamé N, Margaglione M, Di Minno G. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica*. 2001;86:428-31.
24. Rodger MA, Paidas M. Do thrombophilias cause placenta-mediated pregnancy complications? *Semin Thromb Hemost*. 2007;33:597-603.
25. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C, Gauthier R, Feoli-Fonseca JC. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med*. 2002;347:19-25.
26. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, Monsen AL, Ueland PM. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:962-8.
27. Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Foster JM, Nelson KG, Hauth JC. Intrauterine growth retardation: standards for diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:271-7.
28. Neggers YH, Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Hoffman HJ. The relationship between maternal dietary intake and infant birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand* . 1997;165:71-5.

29. Vogt-Isaksen C. Maternal smoking, intrauterine growth restriction, and placental apoptosis. *Pediatr Dev Pathol.* 2004;7:433-42.
30. Ellard GA, Johnstone FD, Prescott RJ, Ji-Xian W, Jian-Hua M. Smoking during pregnancy: the dose dependence of birthweight deficits. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:806-13.
31. Müller JS, Antunes M, Behle I, Teixeira L, Zielinsky P. Acute effects of maternal smoking on fetal-placental-maternal system hemodynamics. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78:148-55.
32. Kimya Y, Cengiz C, Ozan H, Kolsal N. Acute Effects of Maternal Smoking on the Uterine and Umbilical Artery Blood Velocity Waveforms. *J Matern Fetal Investig.* 1998;8:79-81.
33. Morrow RJ, Ritchie JW, Bull SB. Maternal cigarette smoking: the effects on umbilical and uterine blood flow velocity. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:1069-71.
34. Bainbridge SA, Smith GN. The effect of nicotine on in vitro placental perfusion pressure. *Can J Physiol Pharmacol.* 2006;84:953-7.
35. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Gard CC, Wright LL, Lagasse L, Higgins R. Low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. *J Perinatol.* 2005;25:631-7.
36. Gundogan F, Elwood G, Longato L, Tong M, Feijoo A, Carlson RI, Wands JR, de la Monte SM. Impaired placentation in fetal alcohol syndrome. *Placenta.* 2008;29:148-57.
37. Cetin I, Foidart JM, Miozzo M, Raun T, Jansson T, Tsatsaris V, Reik W, Cross J, Hauguel-de-Mouzon S, Illsley N, Kingdom J, Huppertz B. Fetal growth restriction: a workshop report. *Placenta.* 2004;25:753-7.
38. Nessmann-Emmanuelli C., Breart G., Kone-Pale B., Sturbois G., Goujard J., Sureau C., Lepage F. Correlation entre la pathologie placentaire et les pathologies maternelles et neonatales. *J Gynecol Obst et Biol Reprod.* 1978,7:933-44.
39. Nessmann C, Larroche JC. Anomalies de configuration du placenta. *Atlas de pathologie placentaire.* Ed. Masson. 2001:29-35.
40. Benirschke K, Kaufmann P. *The pathology of the human placenta.* 4th Ed. Springer-Verlag. 2000.
41. Naeye RL. Placenta previa. Predisposing factors and effects on the fetus and surviving infants. *Obstet Gynecol.* 1978;52:521-5.
42. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1094-9.
43. Nessmann C, Larroche JC. Cordon ombilical. *Atlas de pathologie placentaire.* Ed. Masson. 2001:37-44.

44. Nessmann C, Larroche JC. Infections materno-foetales. Atlas de pathologie placentaire. Ed. Masson. 2001;85-109.
45. Jacques SM, Qureshi F. Necrotizing funisitis: a study of 45 cases. Hum Pathol. 1992;23:1278-83.
46. Navarro C, Blanc WA. Subacute necrotizing funisitis. A variant of cord inflammation with a high rate of perinatal infection. J Pediatr. 1974;85:689-97.
47. Nessmann C, Laroche JC. Membranes Ovulaires. Atlas de pathologie placentaire. Ed. Masson. 2001;45-52.
48. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 ;92:F62-7.
49. Bendon RW, Hommel AB. Maternal floor infarction in autoimmune disease: two cases. Pediatr Pathol Lab Med. 1996;6:293-7.
50. Fondacci C, Alsat E, Gabriel R, Blot P, Nessmann C, Evain-Brion D. Alterations of human placental epidermal growth factor receptor in intrauterine growth retardation. J Clin Invest. 1994;93:1149-55.
51. Parant O. Conduite à tenir devant un hypotrophie severe. Journées Pyrénéennes de gynécologie Tarbes. 2002.
52. Wang Y, Walsh SW. Aspirin inhibits both lipid peroxides and thromboxane in preeclamptic placentas. Free Radic Biol Med. 1995;18:585-91.
53. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajärvi M, Mäenpää J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. BJOG. 2002;109:161-7.
54. Yu CK, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH et Group., Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22:233-9.
55. Uzan S. Aspirin and prevention of vascular complications: there are still indications. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;15:4-6.
56. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. BMJ. 2001;322:329-33.
57. Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaidler A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104:450-9.

58. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA et Group., PARIS Collaborative. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007 ;369:1791-8.
59. Tarim E, Bal N, Kilicdag E, Kayaselcuk F, Bağış T, Kuscu E. Effects of aspirin on placenta and perinatal outcomes in patients with poor obstetric history. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274:209-14.
60. Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC. grossesse et maladies systemiques. EMC (Ed Elsevier SAS, Paris) obstétrique. 5-048-C-20, 2001.
61. Bertias GK, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostál C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga TW, Isenberg D, Kallenberg CG, Khamashta MA, Piette JC, Schneider M, Smolen JS, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Boumpas DT, Gordon. Evidence for selection of end-points for clinical trials in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic literature review. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2008.
62. Spegiorin LC, Galão EA, De Godoy JM, Bagarelli LB, Oliani AH. Antiphospholipid antibodies and growth retardation in intrauterine development. *Prague Med Rep*. 2007;108:185-90.
63. Heilmann L, von Tempelhoff GF, Pollow K. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003;9:143-50.
64. WH., Kutteh. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:1584-9.
65. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*. 1997 ;314:253-7.
66. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:627S-644S.
67. Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Marès P. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004 ;103:3695-9.
68. Brenner B, Bar J, Ellis M, Yarom I, Yohai D, Samueloff A et Investigators., Live-Enox. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril*. 2005;84:770-3.
69. Leduc L, Dubois E, Takser L, Rey E, David M. Dalteparin and low-dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007;29:787-93.

NOM :ROUE

PRENOM :ALEXIA

INTERET DE L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU PLACENTA DANS LES RETARDS DE CROISSANCE INTRA-UTERINS

RESUME

Objectifs. Evaluer l'apport de l'examen du placenta pour le diagnostic étiologique et la prise en charge globale des RCIU.

Matériel et Méthodes. Etude rétrospective concernant 201 dossiers d'hypotrophie fœtale chez des singletons de plus de 22SA.

Résultats. Le placenta était pathologique dans 147 cas (73%). Il a apporté des éléments étiologiques nouveaux dans 62 cas (31%) à type de lésions ischémiques placentaires, villites et intervillites chroniques, nécrose ischémique avec dépôts de substance fibrinoïde (NIDF), thromboses placentaires et anomalies annexielles. Une synthèse du dossier, permettant la mise en place de mesures préventives, a été réalisée dans 146 cas (73%). Pour 34 dossiers (23%), c'est l'examen du placenta qui a conduit à cette conclusion.

Conclusion. La prévention des récurrences de RCIU implique un diagnostic étiologique précis. L'examen anatomopathologique du placenta fait partie intégrante du bilan de RCIU. Il est important de connaître les lésions histologiques placentaires orientant le bilan étiologique et de ne pas méconnaître des informations utiles.

MOTS-CLES

Retard de croissance intra-utérin, examen placentaire, thrombophilie, pré éclampsie, pathologies dysimmunitaires, villite et intervillites chroniques, NIDF, prophylaxie