

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année: 2013

THESE POUR LE DIPLOME D' ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Issues obstétricales liées aux dépôts massifs de fibrine
placentaire:
une étude cas-témoins**

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2013 à 18 heures

au pôle recherche

par Claire Chauvière

Jury:

Présidente: Madame le Professeur V. Debarge

Assesseurs: Monsieur le Professeur D. Subtil

Monsieur le Professeur P. Deruelle

Madame le Docteur L. Devisme

Directeurs de thèse: Docteur L. Devisme

Professeur D. Subtil

Résumé

Position du problème

Les lésions placentaires de "Dépôts Massifs de Fibrine" (DMF) sont rares et seraient associées à une augmentation du risque d'issues obstétricales défavorables, sans qu'aucune comparaison avec une série témoin n'ait été réalisée à ce jour. Leur mécanisme physiopathologique reste inconnu.

But

Décrire les issues obstétricales associées à la présence de DMF en les comparant à une série témoin.

Matériel et méthodes

Étude rétrospective unicentrique de type "cas-témoins" menée à partir de placentas analysés pendant une période de 12 années consécutives. Ces placentas renfermaient des dépôts de fibrine (DMF) touchant au moins 50% des villosités et de l'espace intervilloux. Deux témoins ont été examinés pour chaque cas.

Résultats

Parmi 6971 placentas examinés pendant la période d'étude, 39 cas présentaient des DMF (0.7%). En comparaison avec les 78 placentas témoins, la présence de DMF était associée à un excès de décès in utero (23.1% vs 0%) et de RCIU < 3e percentile (93% vs 3.9%).

Conclusion

Notre étude confirme que les lésions de DMF occupant plus de 50% du volume placentaire sont significativement associées à un excès de risque obstétrical. Un retard de croissance sévère survient de manière quasi-constante; un décès in utero est déploré dans un quart des cas.

Sommaire

Introduction.....	1
I- Structure et physiologie du placenta.....	2
II- Etat des connaissances, revue bibliographique.....	5
A- Définition, fréquence.....	5
Définition.....	5
Contexte clinique.....	6
Fréquence.....	6
B-Diagnostic anatomopathologique.....	7
Description macroscopique.....	7
Description immunologique.....	8
Diagnostics différentiels.....	8
Lésions placentaires associées.....	8
C-Physiopathologie et conséquences obstétricales.....	9
Physiopathologie.....	9
Conséquences obstétricales.....	11
D-Autres caractéristiques des DMF.....	13
Association à une thrombophilie.....	13
Anomalies biologiques associées.....	13
Prévention de la récurrence.....	14
III Notre étude.....	15
Matériel et méthodes.....	15
Résultats.....	17
Discussion.....	19
Annexes.....	26
Iconographie.....	31
Bibliographie.....	36

Introduction

En cas d'issue obstétricale défavorable, l'examen anatomopathologique du placenta apporte souvent une aide au diagnostic étiologique [1]. Parfois cependant, cet examen révèle des anomalies dont la signification est incertaine.

Les dépôts massifs de fibrine (DMF) sont une lésion rare décrite dans les années 1960 [2] [3]. Elle est définie par l'existence de dépôts massifs de fibrine présents sur au moins 50% de la surface placentaire, qu'ils soient observés en situation centrale, diffuse ou juxta-basale, ou sous une forme localisée uniquement à la plaque basale; appelée «Maternal Floor Infarct» (MFI). Leur origine est inconnue. Leur présence est classiquement associée à une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin et/ou de décès in utero [4][5][6][7] . La rareté de ces lésions et l'absence d'étude comparative à une population témoin n'ont pas permis, à ce jour, d'établir une relation formelle entre l'atteinte placentaire et les manifestations cliniques observées.

Afin d'améliorer la connaissance des conséquences cliniques en relation avec l'existence de dépôts massifs de fibrine, nous avons mené une étude anatomo-clinique comparative rétrospective.

I- Structure et physiologie du placenta

Le placenta est un organe transitoire indispensable au maintien de la grossesse. Le placenta humain est d'origine ovulaire. Il est villositaire, allanto-chorial, hémochorial, décidual et de forme discoïde. L'implantation de l'œuf représente une héli-allogreffe résistante au rejet (qui n'exprime pas d'antigène d'histocompatibilité à sa surface). [8]

Le placenta comporte deux pôles:

- la plaque basale du côté maternel où se trouvent les vaisseaux maternels (vaisseaux utéro-placentaires)
- la plaque chorale du côté fœtal, parcourue par la circulation fœtale (vaisseaux allanto-choriaux).

Entre ces deux pôles, se situe la chambre intervilluse dans laquelle baignent les villosités chorales ouvertes au courant sanguin maternel. Les villosités chorales partent de la plaque chorale. Certaines villosités vont d'une plaque à l'autre ce sont les villosités crampons, alors que d'autres villosités sont libres dans la chambre intervilluse. (Iconographie 1,2,3,4)

Chaque pédicule vasculaire villositaire est formé d'une veine centrale et de deux artérioles afférentes, anastomosées entre elles par un réseau vasculaire sous trophoblastique (allanto-chorial). Son arborisation constitue une unité vasculaire fœtale fonctionnelle : le lobule fœtal.

Le cytotrophoblaste qui disparaît progressivement de la paroi des villosités participe avec le tissu décidual et les amas de fibrine à la formation de septums intercotyledonaires qui pénètrent dans l'espace intervilloux, le subdivisant en unités fonctionnelles vasculaires maternelles ou cotylédons. Ces septums délimitent grossièrement les cotylédons mais ne fusionnent pas avec la plaque chorale; le sang maternel peut donc circuler librement d'un cotylédon à l'autre. A un cotylédon maternel correspondent en moyenne deux lobules fœtaux.

Ainsi, le placenta est parcouru par deux circulations distinctes: la circulation maternelle (artères maternelles qui ont été transformées par le trophoblaste); et la circulation fœtale (reliée au fœtus par les vaisseaux ombilicaux). Ces deux circulations sont séparées par la barrière placentaire (membranes vasculo-syncytiales). Le sang maternel n'est pas au contact du sang fœtal.

En pratique, le sang arrive par les branches de l'artère utérine (artères arquées dans le myomètre, puis artères radiales et enfin artères spiralées), transformées par l'invasion trophoblastique en vaisseaux utéro-placentaires. Il se répand dans la chambre intervillieuse et circule entre les ramifications des arbres villositaires. Il est repris par les veines utéro-placentaires, branches de la veine utérine.

Du côté de la plaque chorale le sang oxygéné est envoyé au fœtus via les capillaires fœtaux situés dans les villosités chorales puis dans la veine ombilicale. Le sang pauvre en oxygène revient via les artères ombilicales jusqu'aux capillaires fœtaux pour se déverser dans la zone d'échange qu'est la chambre intervillieuse. (Iconographie 1)

Dans la chambre intervillieuse, la pression est faible (10-30mmHg), mais le débit est élevé. Le renouvellement du sang est constant (3 à 4 fois par minute). Toute variation de la circulation utérine est reflétée dans la circulation de la chambre intervillieuse [8].

La richesse de division des villosités donne une surface placentaire équivalente à 13 m². D'ailleurs, le rapport poids du placenta par rapport au poids du fœtus, qui varie tout au long de la grossesse, constitue un bon indicateur du développement harmonieux du fœtus. A terme, il doit peser environ 500g et représenter 1/6 ème du poids fœtal.

Des dépôts de fibrine sont présents, de façon physiologique, dans les placentas. Ils sont observés, en quantité variable, en situation périvillositaire, sous-choriale et juxta-basale. Il est admis que les dépôts de fibrine périvillositaires inférieurs à 10%, surtout dans les régions marginales et sous-choriales, soient physiologiques à terme [1]. En raison de la variabilité quantitative et topographique des dépôts physiologiques de fibrine, les critères

diagnostiques de dépôts placentaires de fibrine pathologiques (en excès) sont encore mal définis. (Iconographie 5)

Les fonctions placentaires sont: respiratoires (le placenta assure l'oxygénation du fœtus), nutritives, excrétrices, immunologiques, endocrinologiques, et protectrices. Mais le placenta peut aussi être la source et le reflet de pathologies maternelles et fœtales.

II- Etat des connaissances, revue bibliographique

A- Définition, fréquence

Définition

Les lésions de DMF (Dépôts Massifs de Fibrine) ont été identifiées et décrites par Wilkine en 1965 [2], puis par Bernischke et Driscolle en 1967 [3].

Les dépôts massifs de fibrine (DMF) regroupent deux entités:

- le Maternal Floor Infarct (MFI), ou NIDF basale: (NIDF: Nécrose Ischémique des villosités avec Dépôts de Fibrine), répond à une définition précise: la totalité des villosités juxta-basales, doit être englobée dans une substance fibrinoïde diffusément sur l'ensemble de la plaque basale et sur au moins 3 mm d'épaisseur [3][9]. (Iconographie 9,10,11)

- les dépôts massifs de fibrine périvillositaire (DMFP) ou NIDF centrale, contiennent des villosités nécrosées agglutinées entre elles par une substance fibrinoïde qui oblitèrent progressivement les espaces intervilloux. Elles occupent une partie ou la totalité de la tranche de section [10]. Les plages de DMFP ménagent entre elles des territoires villositaires respectés [2]. (Iconographie 12,13,14)

Ces dépôts sont considérés comme physiologiques s'ils représentent moins de 10% de la surface du placenta à terme. Ils siègent alors dans les régions sous choriales, basales, ou périvillositaires [1]. (Iconographie 5) Ces dépôts augmenteraient avec l'âge gestationnel [10]. Ainsi on les retrouverait dans près de 22% des placentas à terme [11].

Pour être considérés comme pathologiques, ils doivent concerner au moins 50% des villosités sur au moins une coupe [12], certains auteurs considèrent que si 25 à 50% de

villosités nécrosées sont englobées dans de la fibrine (sur au moins une coupe), il s'agit de formes pathologiques modérées ou «borderline» [3].

En l'état actuel des connaissances, la distinction entre MFI et DMFP est loin d'être claire dans les différentes publications [5]. Elles sont parfois regroupées sous le seul terme de MFI, notamment dans la littérature anglo-saxonne.

Contexte clinique

L'âge maternel ne semble pas être un facteur influençant la survenue de DMF [3], ni le genre du fœtus [5], ni la consommation de tabac [7].

Les DMF auraient une expression différente selon l'origine ethnique de la patiente [6]. Ils semblent indépendants du type d'insertion placentaire et de l'environnement local utérin, car leur présence a été retrouvée sur un seul des deux placentas d'une grossesse dizygote, et qui plus est sur le placenta d'insertion fundique [5].

Ces lésions pourraient être d'installation précoce lors du premier trimestre car on retrouve fréquemment des RCIU très précoces [5].

Elles ont comme particularité, de ne pas avoir d'expression clinique, ni paraclinique anténatale spécifique.

Fréquence

L'incidence des DMF Dépôts Massifs de Fibrine est rare, environ 0.03% des accouchements, et moins de 0.5% des placentas analysés, selon les études [2][3][5][6][9][10][13].

Le taux de récurrence globale serait de 14% en cas de lésion survenue au deuxième ou au troisième trimestre; et de 50% en cas de lésions survenues au premier trimestre [3]. Il varie de 12 à 78% selon d'autres études [5][9][14].

B-Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic de DMF est uniquement anatomopathologique, puisqu'il nécessite l'examen histologique du placenta. 90% des placentas sont examinés sur point d'appel clinique, les 10% restant, étant analysés sur des points d'appel échographiques, biologiques ou justifiés par des constatations d'anomalies macroscopiques lors de l'accouchement. Pour 50% d'entre-eux, on retrouve une anomalie significative à l'analyse anatomopathologique, dont 10% présentent plusieurs anomalies anatomopathologiques [15].

Ces lésions peuvent être difficiles à identifier, compte-tenu de leur rareté d'une part et des limites mal définies avec les dépôts physiologiques de fibrine, d'autre part [1].

D'ailleurs les critères quantitatifs de ces deux types de lésions peuvent être améliorés, pour pouvoir mieux les comparer d'une étude à l'autre [3][4][6].

Description macroscopique

La maternal floor infarct (MFI)

Le placenta est le plus souvent hypotrophique, mince [10]. Le relief cotylédonaire est diminué. Il est caractérisé par un épaissement blanc-gris, ferme et irrégulier de la plaque basale, lui conférant un aspect cérébriforme. A la tranche de section, un liseré blanc jaunâtre tapisse toute la face maternelle, comme une écorce d'orange [2][3][9].

(Iconographie 6)

Les dépôts massifs de fibrine périvillositaire (DMFP)

Le placenta est souvent hypertrophique. Ce sont des zones irrégulières, de coloration blanc-grisâtre brillante, de consistance ferme et même indurée, contenant souvent de petits kystes cytotrophoblastiques [3]. (Iconographie 7 et 8)

Les lésions peuvent être localisées ou diffuses, leur volume doit être évalué, de façon semi-quantitative en évaluant leur étendue par rapport à la surface placentaire [2].

Actuellement, il semble que ces deux formes topographiques correspondent à la même entité pathologique [9].

Description immunologique

Ce matériel fibrinoïde, éosinophile est la traduction microscopique des dépôts immuns. Il résulte de l'accumulation d'une combinaison de polymères de sérum de fibrinogène, et de dérivés de cellules trophoblastiques provenant de la matrice extra-cellulaire: fibronectine, laminine, collagène [3][5]. Il aurait des effets cytotoxiques [6].

Dans certaines publications, les auteurs distinguent la fibrine pure, de ce matériel fibrinoïde [7]. La fibrine obtenue par la transformation du fibrinogène sous l'action de la thrombine, est un excès de protéines basiques contenues dans les granules éosinophiles, produites par les cellules X. Mais dans la plupart des études, les termes de fibrine et de matériel fibrinoïde sont employés indifféremment pour décrire cette substance éosinophile qui occupe la chambre intervillieuse et enserre les villosités [9].

Diagnostics différentiels

Il y a peu de diagnostic différentiel. Certaines lésions de DMF peuvent apparaître comme des infarctus anciens et confluent. La distinction entre les deux n'est alors pas toujours facile, en macroscopie [9]. Le diagnostic exact requiert une analyse microscopique précise, basée sur les critères précédemment décrits.

Lésions placentaires associées

Les DMF sont souvent accompagnés de lésions non spécifiques secondaires: des microcalcifications vasculaires, un oedème villositaire, des excès d'amas nucléaires

trophoblastiques liés à un excès de prolifération des cellules trophoblastiques; ou secondaires à un remodelage placentaire conséquence de l'hypervascularisation, (aussi appelé choriangiome). Il peut s'y associer des lésions inflammatoires: intervillite histiocytaire chronique (18% d'association) et/ou villite d'origine indéterminé [7][16][17][18].

C-Physiopathologie et conséquences obstétricales

Physiopathologie

Les rôles physiologiques de la fibrine sont: une stabilisation de la structure placentaire, un système de colle réparatrice, une régulation de la circulation dans la chambre intervillieuse, une barrière contre l'invasion trophoblastique. Elle serait également impliquée dans le processus de transport materno-foetal [7].

Les localisations sous choriales sont physiologiques de 7% à 10% [7], résultant du ralentissement du tourbillonnement du sang maternel dans l'espace intervillieux; ou de traumatismes liés aux mouvements fœtaux. Ce qui déclenche la cascade de la coagulation [3][7].

Les DMF auraient pour origine ou conséquence, la destruction du syncytiotrophoblaste, jusqu'à l'oblitération des vaisseaux fœtaux [2][9][10].

En histologie, les villosités choriales sont totalement enserrées dans un matériel fibrinoïde d'origine maternelle, qui oblitère progressivement les espaces intervillieux et renferme de nombreux éléments cytotrophoblastiques (cellules X), parfois regroupés autour de kystes à contenu mucoïde [1][2]. (Iconographie 8)

Les cellules X sont des cellules trophoblastiques mononuclées, extra-villieuses de type intermédiaire, enchâssées dans la fibrine [3]. Ces cellules X ont une fonction inconnue, elles seraient peut-être impliquées dans des mécanismes de réparation.

Les villosités sont nécrosées ou fibreuses. Elles sont involutives avec un axe mésenchymateux dense. Progressivement, il y a disparition des cellules trophoblastiques et des capillaires. Les villosités ne sont donc plus fonctionnelles [2][9][10]. La DMF pourrait être la cause ou la conséquence de l'état d'hypoxie voire d'ischémie des villosités [1].

La pathogénie des DMF est mal connue, et encore débattue [2][16]. Il existe de nombreuses hypothèses.

De façon la plus vraisemblable, les lésions résulteraient d'un conflit immunologique (notamment en cas d'association avec une villite ou une intervillite chronique) [2][4]. Il existerait une anomalie dans le mécanisme de tolérance maternelle, médiée par l'immunité de type Th2 (formation d'une réponse soluble, avec différenciation de lymphocytes B en plasmocytes) [19]. Cela expliquerait l'association fréquente des lésions de DMF avec un infiltrat mononuclé lymphohistiocitaire villositaire et/ou périvillositaire [1] [3]. Des auto-anticorps pourraient également être impliqués comme les anticorps antiphospholipides ou anti-urokinase... [3][5]

Par ailleurs, il pourrait s'agir d'une réaction hôte-greffon anormale [2][3]. En effet, les cellules immunes de l'hôte se collent entre-elles au sein de la fibrine, réalisant ainsi un rôle protecteur contre l'allogreffe foetale [4].

D'autre part, une anomalie de l'hémostase placentaire, par activation des voies extrinsèques et intrinsèques de la coagulation dans la chambre intervillieuse pourrait être une explication [1][3].

L'origine pourrait être génétique dans le cadre de mosaïque confinée au placenta [3] avec une pénétrance haute [5].

La piste infectieuse est aussi évoquée: on retrouve une association fréquente à une infection par le paludisme, le pigment du paludisme se retrouve dans les cellules périvillositaires, signant ainsi le passage de la phase aiguë à la phase chronique de la maladie [4].

L'étude de Robb retrouve une association de ces lésions avec l'antigène de l'herpès. Ces lésions pourraient donc être dues à une infection herpétique latente [6][20].

D'autres étiologies ont été évoquées: perte des propriétés antithrombogéniques du syncytiotrophoblaste, acidose métabolique maternelle, réaction médiée par des protéines basiques toxiques... [3]

Conséquences obstétricales

Les DMF sont donc corrélés à l'hypoxie fœtale [1].

La présence massive de fibrine dans la chambre intervillieuse entraîne une diminution des échanges materno-foetaux (par réduction de la perfusion de la chambre intervillieuse), de plus elle pourrait déclencher une éventuelle inflammation locale [10]. Ils seraient responsables des pathologies fœtales observées, par diminution du flux sanguin dans la chambre intervillieuse et donc de mauvais échanges materno-foetaux [2][9][10].

Les DMF ne doivent pas être considérés comme la conséquence du décès in-utero [2].

Les conséquences obstétricales décrites sont: des MIU (Mort In Utero) dans 17 à 24 % des cas selon les publications, des accouchements prématurés dans 26 à 60% des cas, des RCIU (Retard de Croissance Intra Utérin) dans 24 à 100% des cas, des FCS (Fausses Couches Spontanées) [4][5][6][7][13][14]. En cas de lésions étendues, des séquelles neurologiques peuvent être déplorées (dans 13 à 50 % des enfants nés vivants) [5].

Les conséquences neurologiques seraient présentes principalement quand l'insuffisance placentaire est précoce et perdure toute la vie intra-utérine; elles sont souvent corrélées à des lésions thrombotiques. Un cas de microcéphalie a été retrouvé [7][17].

Le risque de MIU est probablement lié à l'importance de la dissémination des lésions fibrinoïdes [10]; et peut-être à la rapidité d'installation des lésions [4].

Le degré de RCIU (Retard de Croissance Intra-Utérin) est variable [6] mais il est la plupart du temps très sévère.

La mort foetale est le plus souvent brutale sans diminution préalable des mouvements actifs foetaux [9]. On réalise souvent des césariennes en urgence pour des anomalies sévères du rythme cardiaque foetal [11].

Ces lésions placentaires sont probablement responsables aussi de lésions hémorragiques foetales car fréquemment, on retrouve un test de Kleihauer positif [7].

Il est difficile pour les lésions de DMFP de définir un seuil de pathogénicité, et on ne sait pas dans quelle mesure la proportion des lésions de DMFP joue un rôle prépondérant dans l'importance et le type de conséquences obstétricales.

Les différents auteurs ont étudiés les conséquences obstétricales en fonction d'étendues variables de DMFP: 25% [1], 30% [11], 40% [9], 50% [12]. Le seuil d'étendue des lésions de DMFP le plus fréquemment étudié pour analyser les conséquences obstétricales est de 50%[12].

Les conséquences sont quasiment systématiquement létales si les lésions représentent la totalité du placenta [12].

D-Autres caractéristiques des DMF

Association à une thrombophilie

Il existe une association plus fréquente à une thrombophilie ; la physiopathologie des DMF pouvant s'expliquer par des anomalies de l'hémostase placentaire [1][3].

Selon l'étude de Machin G.A., 38 % des patientes présentant des lésions de MFI seraient porteuse d'une thrombophilie [1][21][22]. Ainsi, la présence de DMF serait volontiers associée à une thrombophilie maternelle, qu'elle soit d'origine génétique: déficit en protéine S, mutation du facteur V Leiden, résistance à la protéine C [1][9] ou acquise, par exemple dans le cas du syndrome des antiphospholipides (SAPL), ses anticorps interagissent aussi avec la cascade de l'hémostase placentaire [1].

De plus, ces pathologies peuvent être à l'origine de fausses couches répétées du premier trimestre [1]. Il est donc raisonnable de proposer un bilan de thrombophilie à une patiente atteinte [9].

Anomalies biologiques associées

Les DMF seraient associés à une élévation de l'alpha-fœtoprotéine sérique au deuxième trimestre de la grossesse, en raison d'une désorganisation des échanges foeto-maternels. [1][7][23][24].

En effet, l' alpha-fœtoprotéine est sécrétée par le fœtus puis déversée dans la circulation maternelle via le placenta [8]. Elle constitue par conséquent, un indicateur du fonctionnement placentaire et permet de traduire parfois des états pathologiques. Elle n'est donc pas spécifique mais pourrait servir de marqueur pour le dépistage de la DMF.

Prévention de la récurrence

Une augmentation de l'alpha-fœtoprotéine pourrait ainsi être utile comme point d'appel de récurrence lors d'une nouvelle grossesse, chez une patiente ayant présenté un antécédent de DMF.

Une surveillance rapprochée de la croissance fœtale s'impose également, pour dépister un éventuel RCIU sévère et précoce.

En cas de RCIU précoce, certains auteurs proposent de faire un diagnostic précis, en réalisant une biopsie de villosités chorales [18]. C'est très discutable. Cet examen peut présenter un grand nombre de faux négatifs. En effet, les prélèvements biopsiques de villosités chorales sont lavés, emportant le contenu de la chambre intervillieuse. Par ailleurs les lésions de DMF sont multifocales et englobent des zones saines.

Compte-tenu de la physiopathologie de ces lésions placentaires, il existe une perspective de traitement par des HBPM en prévention d'une éventuelle récurrence mais il existe peu de cas répertoriés [11] [13].

III Notre étude

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique continue, de type cas-témoins portant sur la période comprise entre le 1er janvier 2000 et le 30 juin 2013 au sein de notre maternité universitaire de type 3. Pendant cette période, l'ensemble des examens placentaires réalisés à la demande de notre maternité par le service universitaire d'Anatomie et Cytologie Pathologique ont constitué la base de données à partir de laquelle les cas ont été inclus. Les dossiers étaient éligibles pour l'étude si l'âge gestationnel était supérieur ou égal à 22 SA, si la grossesse était unique, et si le diagnostic de Dépôts Massifs de Fibrine (DMF) avait été retenu selon les critères suivants: existence de dépôts massifs de fibrine englobant des villosités agglutinées, à l'examen microscopique du placenta, quelles que soient les lésions éventuellement associées. En cas de récurrence de DMF, seul le cas index était retenu. Pour chaque cas, deux témoins étaient inclus: il s'agissait de la patiente ayant accouché juste avant et celle ayant accouché juste après, une patiente cas.

En ce qui concerne la technique d'analyse placentaire, tous les placentas ont été examinés après fixation dans le formol. Des prélèvements systématiques ont été réalisés en zone saine et inclus en paraffine en trois blocs (cordon et membranes, placenta central et placenta périphérique). En cas de lésions macroscopiques, celles-ci ont fait l'objet de prélèvements supplémentaires. Ces blocs ont été coupés à 3 micromètres d'épaisseur et colorés par l'Hématoxyline-Eosine-Safran. Toutes les lames ont été relues par un même opérateur (LD). Nous avons distingué deux classes de dépôt de fibrine selon leur type et leur localisation: d'une part, les dépôts massifs de fibrine périvillositaire (DMFP), de localisation centrale (> 50 % des villosités et des espaces intervilloux); d'autre part, les

dépôts de fibrine juxta-basaux ou Maternal Floor Infarct (MFI), ($> 3\text{mm}$ d'épaisseur sur l'ensemble de la plaque basale).

Les données maternelles et néonatales ont été tirées des dossiers médicaux des patientes et colligées par un observateur unique (CC) (Annexe 5). Les caractéristiques suivantes des patientes ont été étudiées: âge, origine ethnique, IMC, tabagisme pendant la grossesse, principaux antécédents généraux et obstétricaux. Quand elles étaient disponibles, les données biologiques suivantes ont été notées: alphafœto-protéine et bêta-HCG (Hormone Chorionique Gonadotrope) dans le cadre du dépistage sérique de la trisomie 21 ($N < 2.5 \text{ MoM}$), phosphatases alcalines ($N < 2.5 \text{ N}$), acide urique ($N < 360 \mu\text{mol/l}$), transaminases ($N < 3\text{N}$). Les données cliniques colligées en cours de grossesse concernaient la rupture prématurée des membranes avant terme, l'hospitalisation en cours de grossesse et son motif, les études du spectre Doppler utérin et ombilical. La prééclampsie et ses critères de gravité ont été définis selon les critères de l'ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) [25]. Concernant l'issue de grossesse, le mode de début de travail, le mode d'accouchement, l'âge gestationnel, le poids et l'état du nouveau-né ont été notés, ainsi que les décès néonataux intra-hospitaliers. Le retard de croissance intra utérin a été défini selon les courbes françaises dérivées de l'enquête nationale périnatale de 2003 [26][27].

Les données ont été colligées grâce au tableur Excel (Excel 2010 version 14.0, Microsoft, Redmond, USA), et les données analysées avec le logiciel InStat (Version 3.0, GraphPad Software Inc, La Jolla, USA). Les comparaisons entre données qualitatives ont fait appel au test du Chi^2 ou au test exact de Fisher en cas d'effectifs faibles. Les comparaisons entre variables quantitatives ont fait appel au test non paramétrique de Wilcoxon. Tous les tests sont bilatéraux et le seuil de signification retenu est $p < 0.05$. Dans les tableaux, les pourcentages figurent entre parenthèses, les moyennes sont données avec l'écart type de la distribution.

Résultats

Pendant la période d'étude, 64 619 naissances ont eu lieu dans l'établissement dont 6 971 placentas ont été analysés (10.8%). Parmi ceux-ci, 47 placentas présentaient des lésions de DMF (0.07% des accouchements, 0.7% des examens placentaires). Conformément au protocole d'étude, huit placentas ont été exclus pour les motifs suivants: grossesse gémellaire (n=2), âge gestationnel inférieur à 22 SA (n=1), récurrence de DMF (n=5). Finalement, l'étude a concerné 39 placentas, dont 36 présentaient des lésions de DMFP supérieures à 50% et 3 des lésions de MFI. Dans le groupe des 78 patientes témoins, deux patientes ont été exclues du fait que leur grossesse était gémellaire, amenant à inclure deux nouvelles patientes dans ce groupe.

Les caractéristiques des patientes cas et témoins figurent au Tableau 1. Chez les patientes cas, on retrouvait plus souvent une origine afro-antillaise, l'existence d'un antécédent de décès in utero ou la présence d'une maladie auto-immune. En revanche, les cas et les témoins étaient comparables pour leurs caractéristiques générales (âge, IMC, tabagisme, parité) et ne différaient pas en ce qui concerne leurs antécédents de fausses couches précoces ou tardives. Elles ne différaient pas non plus concernant leurs antécédents de prééclampsie ou de HELLP syndrome, ni ceux de thrombose veineuse profonde ou de thrombophilie.

Les issues de grossesses sont décrites au Tableau 2. Sur le plan biologique, la survenue de DMF était associée à une fréquence plus élevée d'alpha-fœtoprotéine >2.5 MoM, sans élévation des bêta-HCG, des phosphatases alcalines, des transaminases ni de l'uricémie. Cliniquement, la survenue d'une prééclampsie était plus élevée en cas de DMF et concernait presque une patiente sur cinq dans ce groupe. En cas de DMF, la fréquence des hospitalisations était nettement accrue et concernait plus de la moitié des patientes.

La plupart de ces hospitalisations étaient motivées par la survenue d'un RCIU (n=20/22, 91%) ou d'une prééclampsie (n=4/22 18 %). (Annexe 3) En ce qui concerne les explorations Doppler, celles-ci étaient très perturbées et le spectre ombilical était pathologique dans plus de la moitié des cas de DMF alors qu'il était toujours normal chez les patientes du groupe témoin. Concernant l'issue de grossesse, le pronostic de la grossesse était souvent défavorable puisqu'en cas de DMF seulement deux grossesses parmi 39 ont abouti à la naissance après 37 SA d'un nouveau-né dont le poids était supérieur au 10^e percentile (5.1%). Le risque de décès in utero était très élevé et constaté dans un quart des cas environ (23 %), survenu en moyenne à 31 SA (extrêmes: 24-41 SA). Les accouchements prématurés étaient très fréquents dans le groupe DMF et seulement 37.9% des patientes ont atteint ou dépassé 37 SA. Ces accouchements ont été plus souvent déclenchés avec un taux de césarienne qui atteignait 62.1% dans ce groupe. En ce qui concerne les nouveau-nés vivants du groupe des DMF, 93.1% d'entre eux étaient porteurs d'un RCIU inférieur au 3^e percentile et plus de la moitié ont du être transférés en unité de soins intensifs. Un seul décès post-natal a été déploré dans ce groupe, chez un enfant né prématurément à 32 SA et qui pesait 810 grammes à la naissance (très inférieur au 3^e percentile).

Discussion

Notre étude a montré que les lésions de DMF occupant plus de 50% du volume placentaire sont associées à un excès majeur de risque obstétrical, marqué par la survenue d'un retard de croissance sévère dans plus de 90% des cas, avec un décès in utero dans un quart des cas. En outre, nous avons montré une association significative entre l'élévation de l'alpha-fœtoprotéine au 2^e trimestre et la survenue de DMF.

Les lésions de DMF ont été retrouvées dans 0.7% des placentas examinés dans notre service universitaire de fœtopathologie, ce qui est en accord avec la fréquence de 0.5 % des placentas retrouvée par Katzman et al [3]. Rapportée au nombre d'accouchements, elle a été estimée à 0.07% dans notre étude, ce qui est double par rapport à l'estimation de 0.03 % faite par Bane et al. [6]. Ces différences modestes dans l'estimation de la fréquence peuvent être expliquées par les différences d'indication d'examen placentaire, qui ne sont pas identiques selon les équipes. Nous sommes conscients que le diagnostic de DMF est difficile et qu'une surestimation de leur fréquence est possible. En 2002, Katzman et al ont montré que 44% des lésions initialement identifiés comme DMF n'en n'étaient pas en réalité et ont proposé des critères précis pour poser le diagnostic de DMF [3]. Dans notre étude, tous les examens placentaires ont été relus par le même opérateur selon ces critères [3] et une surestimation de la fréquence de cette pathologie nous paraît peu probable.

Au total, il s'agit donc de lésions plutôt rares, ce qui explique que les connaissances concernant cette pathologie restent limitées. Il existe par ailleurs des difficultés pour comparer les études entre elles dans la mesure où la plupart des études anglo-saxonnes utilisent le terme de MFI comme terme générique englobant les deux types de lésion (lésions intra-placentaires villositaires à type de DMFP – ou NIDF centrale – et lésions de

la plaque basale de type MFI – ou NIDF basale) alors que les publications les plus récentes préfèrent parler de DMF. Dans notre étude, les MFI – basales – sont minoritaires, représentant 7.7 % de l'ensemble des lésions, ce qui est également le cas dans l'étude de Katzman et al. où elles représentent 20% des lésions de DMF.

Si la comparaison à un groupe témoin est un point fort de notre étude, elle comporte quelques limites. D'une part, le choix d'un groupe témoin exempt de pathologies obstétricales a eu l'avantage de renforcer le contraste entre les patientes porteuses de lésions placentaires de DMF et celles qui n'en n'avaient probablement pas, mais la normalité des placentas du groupe témoin reste une supposition. En effet, le pourcentage de placentas analysés dans ce groupe était particulièrement faible (2.5%), probablement du fait des critères d'exclusion de notre étude (grossesses gémellaires et issues de grossesse avant 22 SA). D'autre part, certaines données concernant nos patientes témoins étaient manquantes, notamment certaines données biologiques ou concernant les spectres Doppler; examens non réalisés compte tenu de l'absence de pathologie obstétricale chez ces patientes.

L'association entre DMF et RCIU a été évoquée dès la description de la DMF par Wilkin et al [2]. Elle a été ensuite confirmée à plusieurs reprises, avec un taux de RCIU variant de 24 à 100% selon les auteurs [5][6]. La fréquence des RCIU inférieurs au 10^e percentile a été estimée à 31% par Katzman, 51 % par Naeye [28] , 54 % par Anders[14], 62,9% par Fucke [13] et 100% par Bane [6]. Cette variation peut sans doute recevoir deux explications. D'une part, la définition du RCIU est variable selon les publications, les courbes étant très différentes d'un centre et d'une publication à l'autre [29][30]. D'autre part, le seuil retenu pour affirmer le diagnostic de DMF a sans doute une influence sur la fréquence du RCIU estimé dans les études. Notre étude a retenu le seuil de 50%, seuil à partir duquel le diagnostic de DMF semble admis par tous (Katzman, Romero, Redline).

En revanche, Katzman avait discuté l'existence d'un groupe «borderline» entre 25 et 50% de dépôts de fibrine [3] et Redline a retenu le diagnostic de DMF à partir de 30% [5]. Il est probable que ces différences de seuil soient à l'origine des variations du risque de RCIU, l'étendue des lésions de DMF étant inférieure à 50 % dans plusieurs études. [3][5]

Dans notre série, la fréquence des RCIU sévères atteint 93%, ce qui est extrêmement élevé par rapport à d'autres pathologies placentaires. Par comparaison, les données de notre centre ont montré une fréquence du RCIU<3^e percentile de 30% parmi les placentas de patientes prééclampsiques [31], de 61 % parmi les placentas présentant une intervillite histiocytaire chronique [32], et de 39 % parmi une série de 174 placentas non porteurs de DMF analysés durant la période de notre étude (Annexe 4). Dans ces conditions, l'association presque constante de la DMF à un retard de croissance intra-utérin sévère, constitue une caractéristique essentielle de cette pathologie placentaire.

Les retards de croissance intra-utérins observés dans notre série étaient majoritairement d'allure vasculaire puisque 60% d'entre eux présentaient un spectre Doppler ombilical pathologique, dont plus de 15 % présentaient un reverse flow ou une diastolle nulle. En revanche, les spectres Doppler utérin ne différaient pas significativement de ceux du groupe témoin, ce qui milite en faveur de lésions intra-placentaires sévères et perturbant la vascularisation fœtale, mais dont l'origine ne serait pas l'atteinte des vaisseaux maternels. Le taux modéré de 18% de prééclampsies dans notre série - dont seulement deux sévères parmi les sept cas - va dans le même sens de lésions placentaires primitivement situées dans la chambre intervillieuse, et non pas dans la circulation utérine maternelle. D'ailleurs, le taux de prééclampsie observé dans notre étude est similaire au pourcentage modéré de 20% de prééclampsies observé chez les patientes prises en charge pour RCIU isolé avec doppler ombilical pathologique ou bien état fœtal incertain entre 24 et 36 SA [33].

L'association des DMF à l'existence de maladies auto-immunes a été évoquée par plusieurs auteurs [5], notamment avec le SAPL [1][34] et la sclérodémie [2][7]. Dans notre série, cette association ne concernait que 13% des patientes mais apparaissait comme significative sur le plan statistique. Les cinq patientes concernées présentaient des maladies auto-immunes d'un type différent (dont un SAPL et une sclérodémie).

Cinq patientes de notre étude ont récidivé (12.8%) parmi lesquelles deux étaient porteuses d'une maladie auto-immune (SAPL, sclérodémie). Compte tenu de leur rareté, le taux de récurrence de ces lésions est difficile à estimer, il est évalué à 14 % en cas de lésions survenues au 2^e et 3^e trimestre par Katzman et al.[3] et à 12.2% par Anders et al. [14] ce qui est assez proche de l'estimation très approximative que nous avons faite.

Dans notre étude, un des problèmes posé par les patientes porteuses de DMF est l'absence de signe anténatal qui pourrait faire suspecter le diagnostic, en dehors du retard de croissance très sévère de type vasculaire que nous avons décrit plus haut et qui s'est avéré pratiquement constant. Dans tous nos cas, le diagnostic est apparu exclusivement anatomo-pathologique et rétrospectif: il n'a jamais été suspecté avant la naissance. Toutefois une augmentation significative du nombre de patientes avec un taux d'alpha-fœtoprotéine > 2.5 MoM a été observée dans notre série, confirmant une association précédemment évoquée par Bernischke [7][24]. L'élévation de l'alpha-fœtoprotéine est connue depuis longtemps comme liée à un excès de pathologies placentaires, de retards de croissance intra utérin et de décès in utero [23]. Elle semble être la conséquence de lésions placentaires thrombo-occlusives précoces et sévères, désorganisant les échanges fœto-maternels. Plusieurs auteurs ont suggéré que l'élévation de l'alpha-fœtoprotéine pourrait être utilisée comme un marqueur précoce de récurrence de DMF [1][3], mais aucune donnée concernant la sensibilité de cet examen n'a été publiée.

Au total dans notre série, plus de 90% des nouveau-nés étaient porteurs d'un RCIU sévère et presque deux tiers sont nés prématurément. Surtout, le taux de décès in utero s'est élevé à 23 %, ce qui est supérieur au risque de 10% de décès in utero observé dans une grande série de patientes prises en charge pour RCIU avec doppler ombilical pathologique ou bien état fœtal incertain entre 24 et 36 SA [35]. A notre connaissance, il n'existe aucune autre pathologie placentaire liée à un taux aussi élevé de retards de croissance et de décès in utero. Compte tenu de cette sévérité et comme la mortalité néonatale a été faible dans notre série, ceci milite en faveur du repérage puis de l'extraction des fœtus atteints de cette pathologie. Actuellement, le diagnostic anténatal de DMF n'est pas possible. Nous pensons que cette pathologie placentaire rare devrait faire l'objet d'une attention particulière de la part des obstétriciens, des anatomo-pathologistes et des chercheurs dans le domaine périnatal.

Tableau 1. Caractéristiques des patientes

	Cas	Témoins	p
	n=39	n=78	
Age (années)	29.6 ± 4.9	29.9 ± 5.7	0.83
Ethnie			
Caucasienne	23 (59,0)	61 (78.2)	
Maghreb	8 (20.5)	15 (19.2)	
Afrique noire/antilles	6 (15.4)	1 (1.3)	0.003
Autre	2 (5.1)	1 (1.3)	
IMC (kg/m ²)	25.5 ± 6.1	24.7 ± 5.8	0.49
Tabagisme	8 (22.2)	12 (15.4)	0.43
Nullipare	20 (51.3)	34 (44.2)	0.56
Antécédent de FCS avant 12 SA	11 (28.2)	21 (26.9)	0.88
Antécédent d'avortement tardif 12-21	2 (5.1)	0 (0.0)	0.11
Antécédent de mort in utero	3 (7.7)	0 (0.0)	0.04
Antécédent de prééclampsie/HELLP	1 (2.6)	1 (1.3)	>0.99
Antécédent de thrombose veineuse profonde	1 (2.6)	3 (3.9)	>0.99
Antécédent de thrombophilie connue	0 (0.0)	4 (5.1)	0.30
Maladie auto-immune*	5 (12.8)	0 (0.0)	0.003

* Syndrome des anti-phospholipides, sclérodémie systémique, dermato-polymyosite, syndrome de Sharp, syndrome de Goujerot-Sjögren.

Tableau 2. Issues de grossesse

	Cas	Témoins	p
	n=39	n=78	
Alpha-fœtoprotéine > 2.5(MoM)	5/16 (31.3)	0/38 (0.0)	0.001
Béta-HCG > 2.5 (MoM)	0/17 (0.0)	2/44 (4.6)	>0.99
Phosphatases alcalines > 2.5 N	6/19 (31.6)	5/16 (31.3)	>0.99
Hyperuricémie > 360 µmol/L	7/26 (26.9)	3/25 (12.0)	0.29
TGO et /ou TGP > 3 N	1/29 (3.5)	2/23 (8.7)	0.58
Rupture prématurée des membranes < 37 SA	0/39 (0.0)	2/78 (2.6)	>0.99
Hospitalisation en cours de grossesse	22/39(56.4)	11/78 (14.1)	<0.001
Prééclampsie	7/39 (18.0)	1/78 (1.3)	0.002
dont sévère	2/39 (5.1)	0/78 (0.0)	0.11
Doppler ombilical pathologique	18/30 (60.0)	0/44 (0.0)	<0.001
Doppler utérin pathologique	15/32 (46.9)	3/11 (27.3)	0.31
Interruption médicale de grossesse*	1/39 (2.6)	0/78 (0.0)	0.33
Décès in utero	9 (23.1)	0/78 (0.0)	<0.001
Age gestationnel à l'accouchement**	35.1±4.6	39.3±1.5	<0.001
22-28	1/29 (3.4)	0/78 (0.0)	
29-32	8/29 (27.6)	0/78 (0.0)	
33-36	9/29 (31.0)	5/78 (6.4)	< 0.001
37-42	11/29 (37.9)	73/78 (93.6)	
Mode de début de travail**			
Spontané	6/29 (20.7)	63/78 (80.8)	
Déclenchement	10/29 (34.5)	9/78 (11.5)	<0.001
Césarienne avant travail	13/29 (44.8)	6/78 (7.7)	
Césarienne**	18/29 (62.1)	9/78 (11.5)	<0.001
Poids du nouveau-né (grammes) **	1730 ± 770	3450 ± 530	<0.001
< 3 ^e percentile	27/29 (93.1)	3/78 (3.9)	<0.001
Sexe ratio (garçons)	22/39 (56.4)	46/78 (59.0)	0.84
pH artériel néonatal < 7.15	4/28 (14.3)	5/75 (6.7)	0.25
Transfert en unité de soins intensifs	16/29 (55.2)	1/78 (1.3)	<0.001
Décès néonatal intra hospitalier	1/29 (3.5)	0/78 (0.0)	0.28

*RCIU très sévère à 23SA, ** interruptions médicales de grossesse et décès in utero exclus

Annexes

Annexe 1: caractéristiques des placentas

	Cas
	n=39
Macroscopie	
Poids (m/ET)	317±124
% poids placenta/poids fœtus (m±ET)	25.4±12.6
HRP	2 (5.1)
Infarctus > ou égale à 10%	2 (5.1)
Pseudokyste mucoïde	6 (15.4)
Microscopie	
Villite	11 (28.2)
Intervillite histiocytaire chronique	10 (25.6)
Vasculopathie thrombotique foetale	17 (44.7)
Excès d'ams nucléaires trophoblastiques	17 (44.7)
Vasculopathie déciduale	3 (7.9)
Amnios nouveaux	2 (5.1)

Annexe 2: taux de DMFP

Taux de DMFP en %	Nombre de cas n=36	
50	15	(41.7)
60	3	(8.3)
70	3	(8.3)
75	4	(11.1)
80	3	(8.3)
90	5	(13.8)
100	3	(8.3)

Annexe 3: motifs d'hospitalisation anténatale des patientes

Motifs d'hospitalisation	Cas	Témoins
	n=39	n=78
RCIU	17	0
RCIU et pré-éclampsie	3	0
Prééclampsie isolée	1	0
ARCF et oligoamnios	1	0
MAP	0	5
RPM avant 37SA	0	1
Cholestase gravidique	0	1
Cytolyse hépatique	0	1
Thrombose veineuse profonde	0	1
Pyélonéphrite	0	1
Embolie pulmonaire	0	1
Total:	22/39 (56,4)	11/78 (14,1)

Annexe 4: issues de grossesse d'une population de 182 placentas, sans DMF analysés
durant la même période que notre étude

	Témoins
	n=182
Alpha foeto protéine > 2.5 (MoM)	3/57 (5.3)
Beta HCG > 2.5 (MoM)	5/69 (7.3)
Phosphatases alcalines > 2.5 N	7/57 (12.3)
Hyperuricémie > 60	24/81 (29.6)
TGO et/ou TGP > 3 N	14/88 (15.9)
Rupture prématurée des membranes < 37 SA	30/181 (16.6)
Hospitalisation en cours de grossesse	88/181 (48.6)
Prééclampsie	25/181 (13.8)
Dont sévère	17/181 (9.4)
Doppler ombilical pathologique	19/112 (17)
Doppler utérin pathologique	49/83 (59)
Interruption médicale de grossesse	21/181 (7.2)
Décès in utero	13/181 (7.2)
Age gestationnel à l'accouchement moyen hors IMG	33,3 +/-5,5
22-28	32
29-32	38
33-36	41
37-42	43
Mode de début de travail	
Spontané	66/178 (37.1)
Déclenchement	60/178 (33.7)
Césarienne avant travail	52/178 (29.2)
Césarienne	76/181 (42)
Poids	1937+/-936
Poids < 3 ^e percentile	69/174 (39.7)
Sexe ratio (Nb garçon)	90/174 (42.3)
pH artériel néonatal < 7.15	17/138 (12.3)
Décès périnatal (intra hospitalier)	3/134 (2.2)
Transfert en unité de soins intensifs	60/139 (43.2)

Biologie:

BHCG (en MoM): |__|__|__|

Alpha foeto-protéine élevée (en MoM): |__|__|__|

Cytolyse>3N (1: oui/ 0: non):|__|__|

Phosphatases alcalines élevées>2,5N: (1: oui/ 0: non):|__|__|

Acide urique élevée>360µmol/l: (1: oui/ 0: non):|__|__|

Bilan de thrombophilie perturbé: (1: oui/ 0: non):|__|__|

Auto-anticorps positifs: (1: oui/ 0: non):|__|__|

Placenta:

Macroscopie

Poids: |__|__|__|

Poids du nouveau-né:|__|__|__|__|

Rapport poids du placenta/poids du nouveau-né (en %): |__|__|__|

HRP (1: oui/ 0: non):|__|__|

Infarctus placentaire (1: oui/ 0: non):|__|__|

Pseudokystes mucoïdes (1: oui/ 0: non):|__|__|

Microscopie

Villite (1: oui/ 0: non):|__|__|

Intervillite chronique histiocytaire (1: oui/ 0: non):|__|__|

Vasculopathie thrombotique (1: oui/ 0: non):|__|__|

Excès d'amas nucléaire trophoblastiques (1: oui/ 0: non):|__|__|

MFI (1: oui/ 0: non):|__|__|

DMFP (1: oui/ 0: non):|__|__|

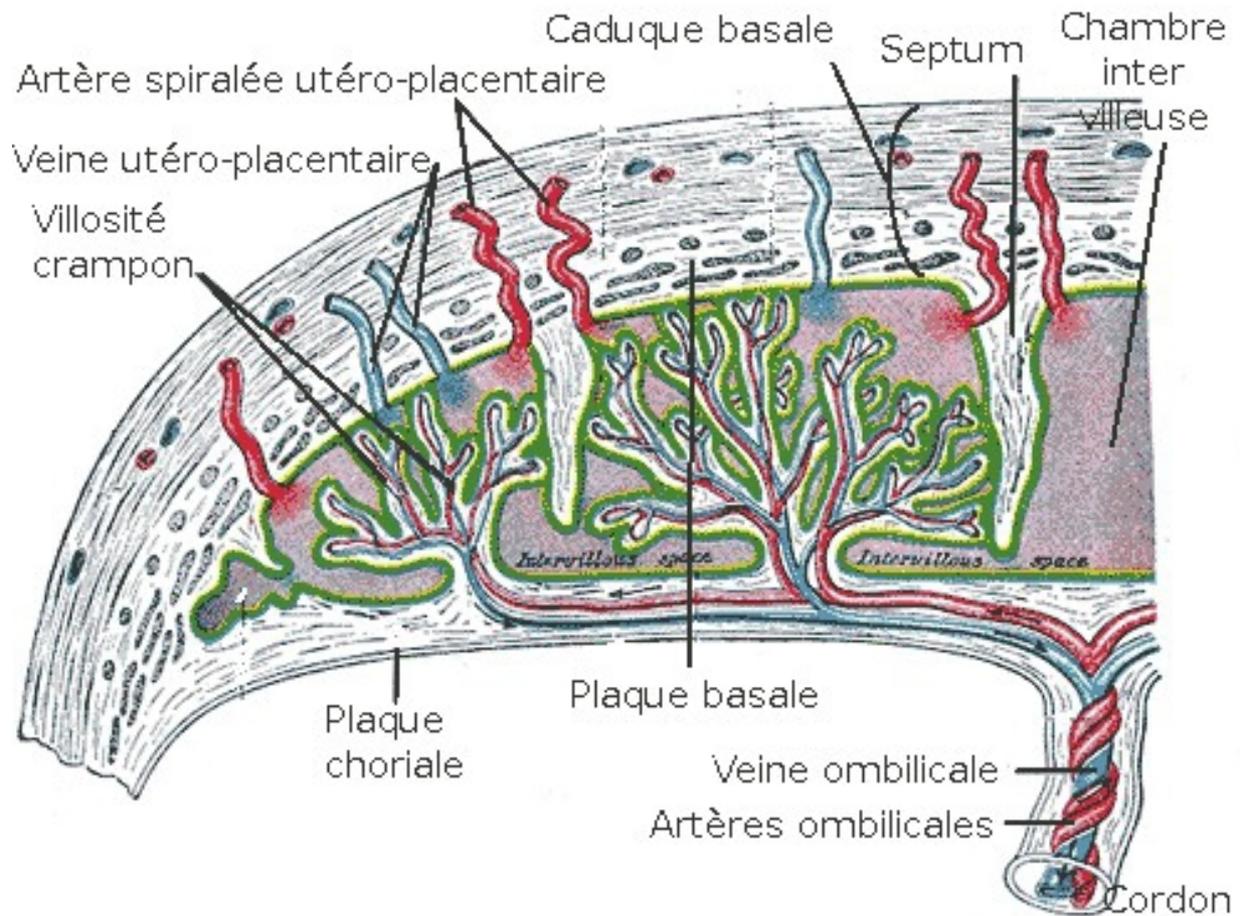
% de DMFP:|__|__|__|

Artériopathie déciduale (1: oui/ 0: non):|__|__|

Amnios nouveaux (1: oui/ 0: non):|__|__|

Autres lésions placentaires:

Iconographie

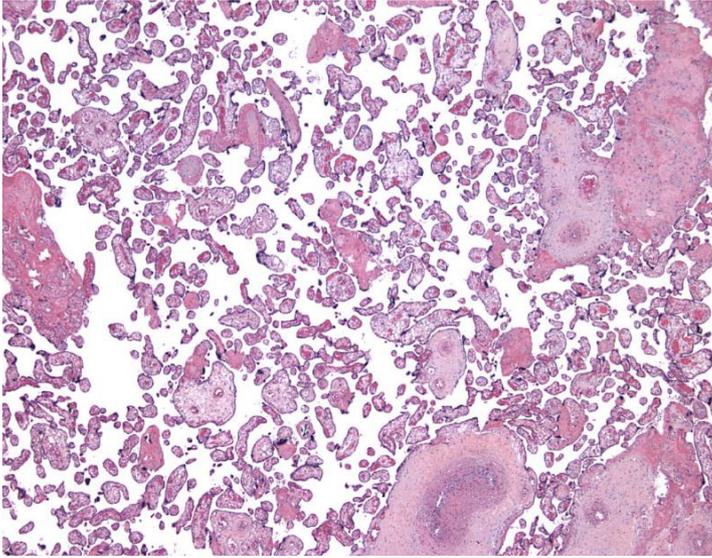


1-Schéma de la vascularisation placentaire

(source:wikipédia)

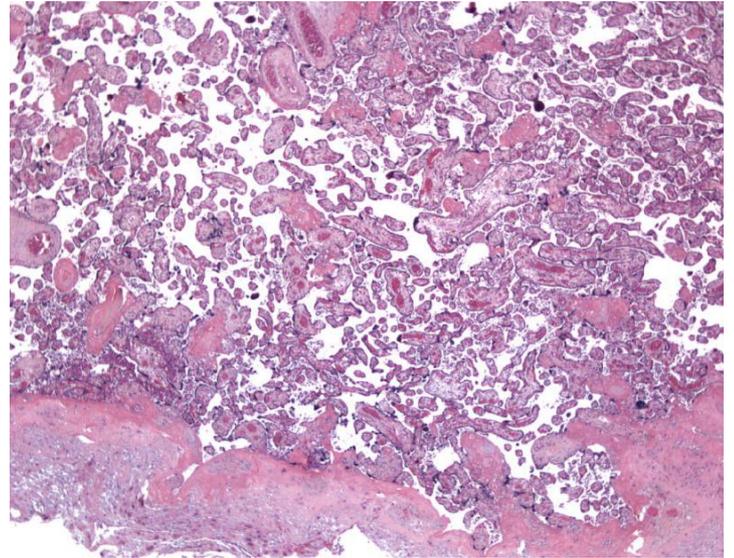
Placenta normal, microscopie:

(coloration: Hématéine Eosine Safran)



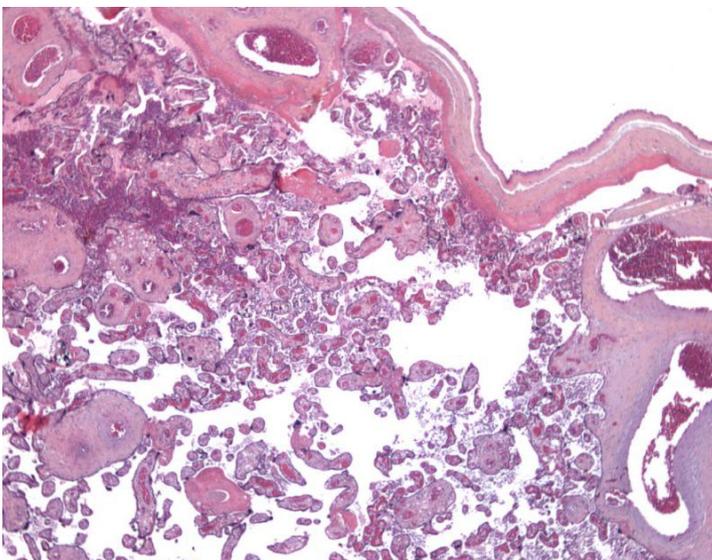
Grossissement: x25

2-Région centrale: villosités et chambre intervillieuse



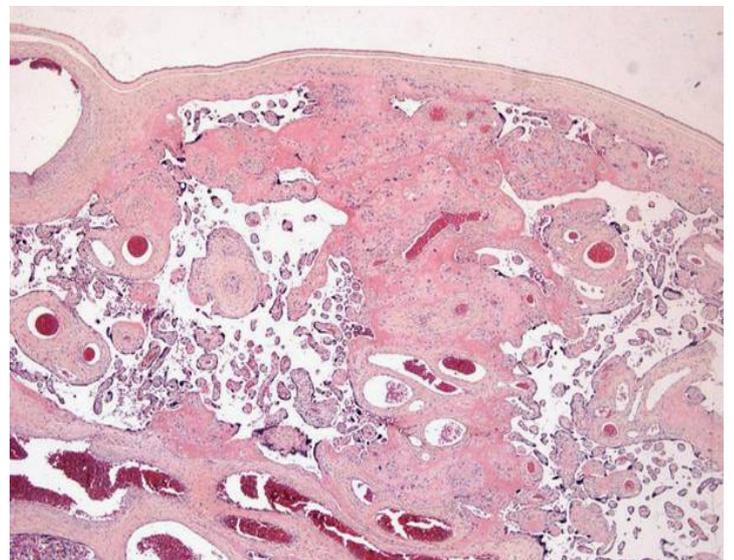
Grossissement: x25

3-Plaqué basale et villosités juxta basales



Grossissement: x25

4- Plaqué choriale et villosités sous choriales



Grossissement: x25

5-Fibrine sous choriale physiologique autour des troncs villositaires sans nécrose, à terme

DMF, macroscopie:



6-MFI: lésions nodulaires blanc-jaunâtres tapissant la plaque basale



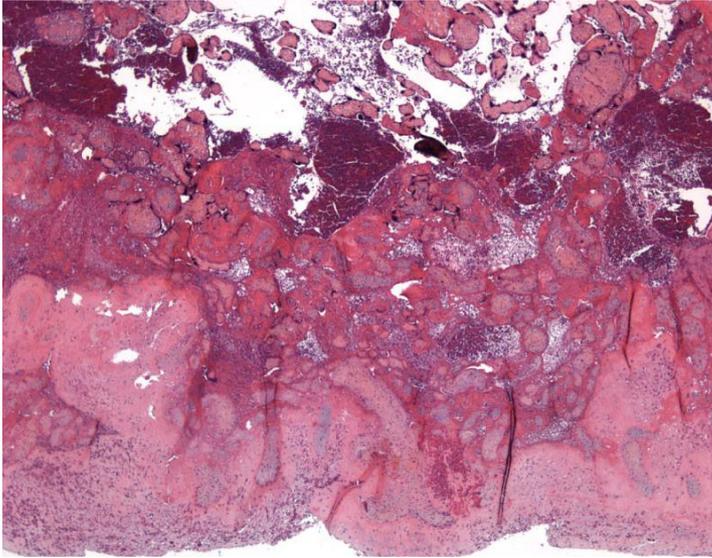
7-DMFP: lésions blanchâtres diffuses étendues à toute l'épaisseur de la tranche de section et à la quasi-totalité de sa surface (90%)



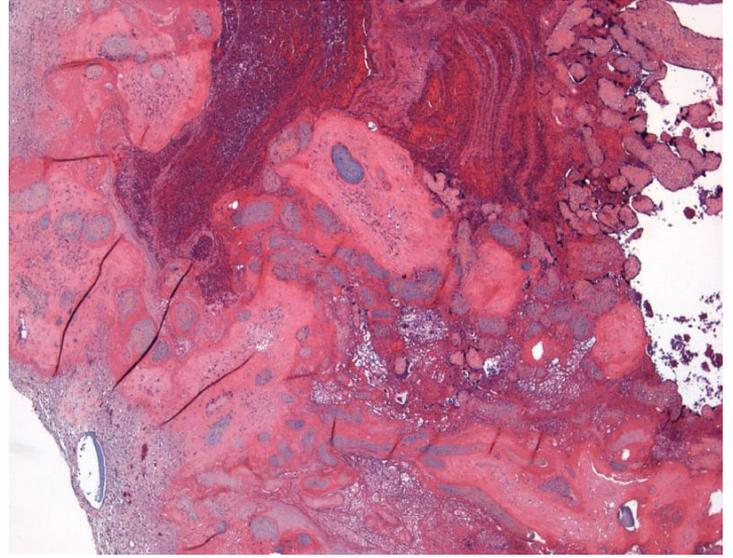
8-DMFP: occupant 90% de la surface placentaire et pseudo-kystes mucoïdes (de coloration verdâtre de 2 à 10mm)

DMF, microscopie

MFI

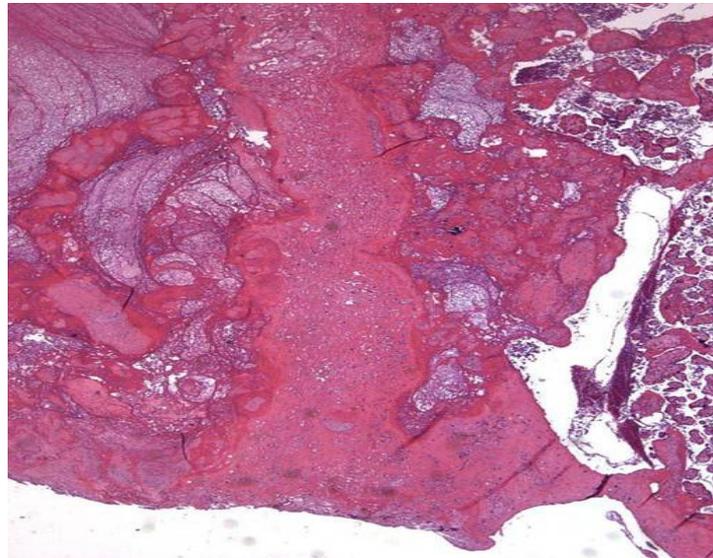


Grossissement x25



Grossissement x25

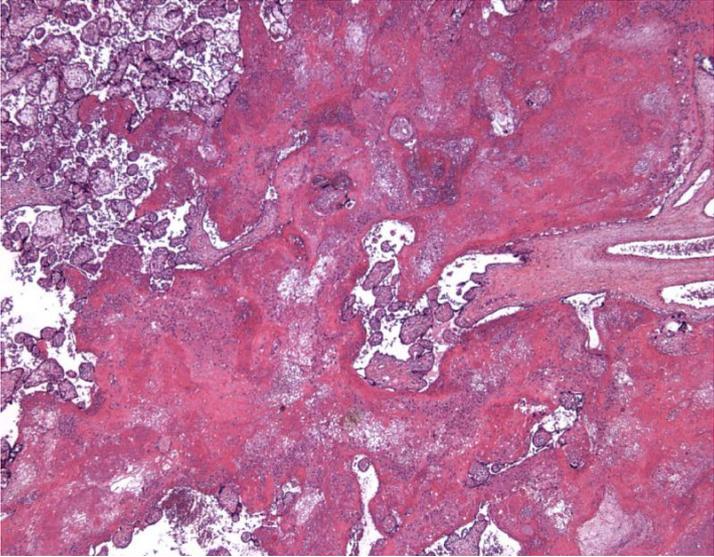
9 et 10-Plaque basale et dépôts de fibrine juxta-basaux, englobant les villosités nécrosées



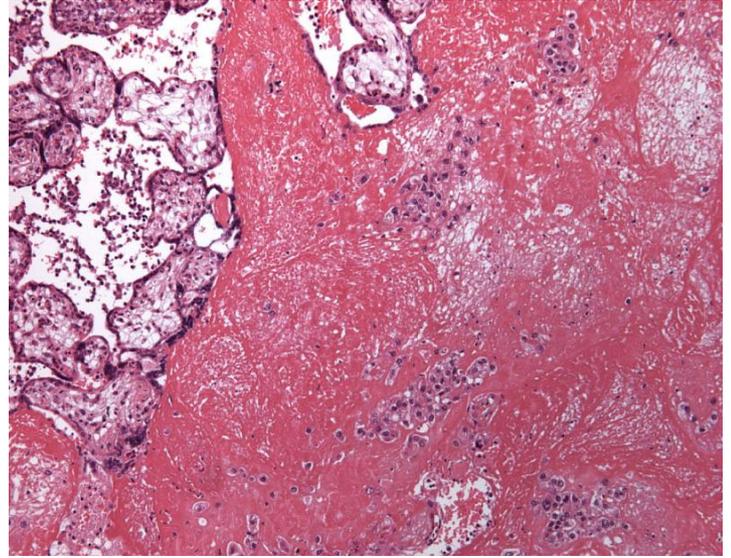
Grossissement x25

11-MFI de part et d'autre d'un septa placentaire

DMFP

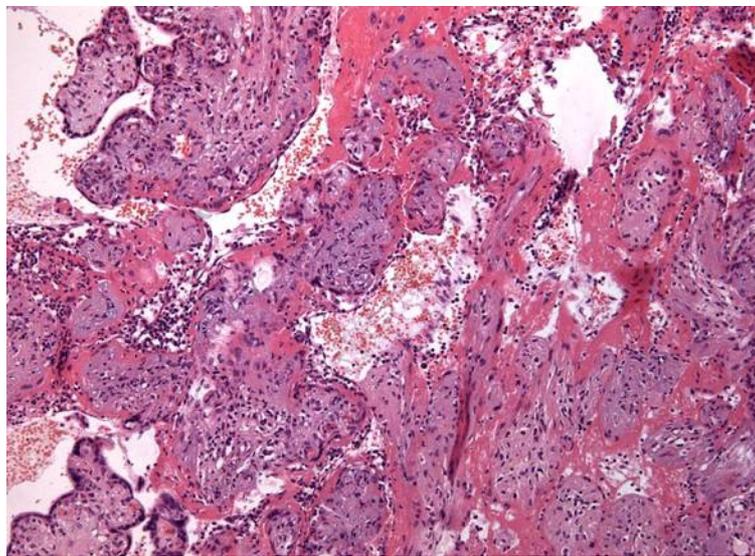


Grossissement x25



Grossissement x50

12 et 13- Dépôts de fibrine englobant des villosités nécrosées et comblant la chambre intervillieuse, ne laissant persister que de rares zones de villosités saines sans fibrine



Grossissement x50

14-DMFP associée à des lésions d'intervillite et de villite

Bibliographie

- [1] A.Lherminé-Coulomb, Examen du placenta EMC (Elsevier SAS Paris), Obstétrique, 5-070-C-20, 2005.
- [2] C.Nessman, J-CLaroche et al., Atlas de pathologie placentaire Edition: Masson
- [3] P. Katzman, D. Genest, Maternal floor infarction and massive perivillous fibrin deposition: histological definitions, association with intrauterine fetal growth restriction, and risk of recurrence *Pediatric and developmental Pathology* 5, 2002;159-164
- [4] P. Katzman, D. Genest, What's in fibrin ? *Pediatric and developmental Pathology* 5 2002; 106-107
- [5] W.Redline, G-J Jiang, D.Shah, Discordancy for maternal floor infarction in dizygotic twin placentas *Human pathology*, 2003; 34:8
- [6] A.Bane, J.Gillan, Massive perivillous fibrinoid causing recurrent placenta failure Dublin *Br J Obstet Gynecol* 2003; 110:292-295
- [7] K.Bernischke, P.Kaufman, *Pathology of the human placenta 4ème édition*, Springer
- [8] D.Évain-Prion, A.Malassiné, *Le placenta humain*. Paris : Lavoisier ; 2010. p. 195
- [9] F.Pelluard, Histoséminaire SFP Pathologie du placenta cas n°7. Dépôts massifs de fibrine intervillitaire (maternal floor infarct) *Annales de pathologie* 2010; 30: 306-309
- [10] R.Nbaergen et al, *Manual of pathology of the human placenta (2 ème édition)*. Fibrinoid deposition, chapter 19, p 366-371
- [11] T.Kraux, W.Redline, *Atlas of non tumor pathology placenta pathology AFIP/ ARP* 135 -141
- [12] A.Whitten, R.Romero, S.Korzeniewski, A.Tarca, A.Schwartz, L.Yeo. et al, Evidence of an imbalance of angiogenic/antiangiogenic factors in massive perivillous fibrin deposition (maternal floor infarction): a placental lesion associated with recurrent miscarriage and fetal death *Am J Obstet Gynecol* 2013; 310: e1-11
- [13] Y. Fucke, T.Aono, S. Imai et al. Clinical significance and treatment of massive intervillous fibrin deposition associated with recurrent fetal growth retardation *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38 (1) 5-9,

- [14] R. Anders, W.Kuyper, R.Resnik et al., The association of maternal floor infarction of the placenta with adverse perinatal outcome *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:935-8
- [15] I. Usta, H. Maarouf, A. Nassar, Correlation between placental pathology and obstetrics complications *IJGO* 2007 143-144
- [16] C.Sallafia, J.Pezullo, J.lopez-Zeno, S.Simmens, Vminior, A.Vintzileos, Placental pathologic features of preterm preeclampsia *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173-4: 1097-1105
- [17] T.Pham, J.Stelle, C.Stayboldt, L.Chan, K.Bernisch, Placental mesenchymal dysplasie is associated with high rates of intrauterine growth restriction and fetal demise A Report of 11 New Cases and a Review of the Literature *Am J Clin and Path.* 2006;126:67-78
- [18] C.Rota, D.Carles, V. Scheaeffer, F.Guyon, R.Saura, J.Horovitz, Pronostic périnatal des grossesses compliquées d'intervillite chronique bordeaux *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006; 35:711-719
- [19] Wikipédia, Article sur immunité humaine
- [20] J.Robb, K.Benirschke, F.Mannino, et al., Intrauterine latent herpes infection. *Hum Pathol* 1986;17:1210–1217
- [21] G.Machin et al., Thrombophilic placental lesion and fetal vasculopathies; IPPA course, St Petersburg, Russia, September 2004
- [22] F.Arias et al., Trombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in placenta . *J. mater. Fetal neonatal Med.* 1998;7:277-286
- [23] F.Alkazaleh, Second trimester prediction of several placental complications in women with combined elevations in alpha-foetoprotein end human chorionic gonadotrophin *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 821-7
- [24] V.Katz, W.Bowes, A.sierkh, Maternal floor infarction of the placenta associated with elevated secon trimesterserum alpha-fetoprotein *Am J Perinat* 1987;4:225-8
- [25] M.Brown, M.Lindheimer, M.De Swiet, A.Van Assche, J.Moutquin, The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP).*Hypertens Pregnancy.* 2001; 20:9-14

- [26] B.Blondel, K.Supernant, C.Du Mazaubrun C, G.Bréart, Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2006;35:373-87
- [27] J.Gardosi, J.Mongelli, M.Wilcox, A.Chang, An adjustable fetal weight standard; *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:168-74
- [28] R.Naeye et al., Maternal floor infarction *Hum Pathol* 1983; 8: 823-8
- [29] R.Mikolaczyk, J.Zhang, A.Betran, J.Souza, R.mori, A.Gülmezoglu et al., A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles *Lancet* 2011; 377 (9780): 1855-61
- [30] G.alexander, M.Kogan, J.Himes,, 1994-1996 US singeton birth weight percentiles for gestationnal age by race, hispanic origin, and gender *Matern Child Health J* 1999; 3:225-31
- [31] L. Devisme , B. Merlot, A. Ego, V. Houfflin-Debargé, P.Deruelle, D. Subtil, A case control study of placenta lesions associated with preeclampsia *Int J Gynaecol Obstet* 2013 120 (2):165-8
- [32] V.Marchaudon, L.Devisme, S.Petit, H.Ansart-Franquet, P.Vaast, D.Subtil, Chronic histiocytic intervillitis of unknown etiology:clinical features in a consecutive series of 69 cases *Placenta* 2011 32(2):140-5
- [33] GRIT study group, Infant wellbeing at 2 years of age in the growth restriction intervention trial (GRIT) : multicentred randomised controlled trial *Lancet* 2004; 364 513-520
- [34] N. Sebire, M. Backos, R.Goldin, L. Regan, Placental massive perivillous fibrin deposition associated with antiphospholipid antibody syndrome *BJOG* 2002;109:570–573
- [35] GRIT Study group, A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *Br J Obstet Gynecol* 2003; 110(1):27-32

AUTEUR: Nom: Chauvière

Prénom: Claire

Date de Soutenance: 8 octobre 2013

Titre de la Thèse: Issues obstétricales liées aux dépôts massifs de fibrine placentaire: une étude cas-témoins

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement: DES de gynécologie-obstétrique

Mots-clés: Dépôts massifs de fibrine placentaire-Issue obstétricale-Etude cas-témoin

Résumé:

Position du problème

Les lésions placentaires de "Dépôts Massifs de Fibrine" (DMF) sont rares et seraient associées à une augmentation du risque d'issues obstétricales défavorables, sans qu'aucune comparaison avec une série témoin n'ait été réalisée. Leur mécanisme physiopathologique reste inconnu.

But

Décrire les issues obstétricales associées à la présence de DMF en les comparant à une série témoin.

Matériel et méthodes

Étude rétrospective unicentrique de type "cas-témoins" menée à partir de placentas analysés pendant une période de 12 années consécutives. Ces placentas renfermaient des dépôts de fibrine (DMF) touchant au moins 50 % des villosités et de l'espace intervilloux. Deux témoins ont été examinés pour chaque cas.

Résultats

Parmi 6 971 placentas examinés pendant la période d'étude, 39 cas présentaient des DMF (0.7%). En comparaison avec les 78 placentas témoins, la présence de DMF était associée à un excès de décès in utero (23.1% vs 0%) et de RCIU < 3e percentile (93.1% vs 3.9%).

Conclusion

Ainsi notre étude cas-témoins confirme que les lésions de DMF occupant plus de 50% du volume placentaire sont significativement associées à un excès de risque obstétrical.

Composition du Jury:

Présidente: Pr V.Debarge

Assesseurs: Pr D. Subtil, Pr P.Deruella, Dr L.Devisme