



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Elévation des phosphatases alcalines totales en cas d'intervillite
histiocytaire chronique : une étude cas-témoins**

Présentée et soutenue publiquement le 25 mars 2016 à 18h30

Au Pôle Recherche

Par Anastasia Chudzinski

JURY

Président :

Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN - DEBARGE

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN

Monsieur le Professeur Sylvain DUBUCQUOI

Madame le Docteur Hélène ANSART - FRANQUET

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

IHC	Intervillite Histiocytaire Chronique
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
PAL	Phosphatases Alcalines
PALP	Phosphatases Alcalines Placentaires
...	...

Table des matières

Résumé	13
Première Partie : Etat des lieux des connaissances	15
I- Anatomie du placenta	16
II- L'intervillite histiocytaire chronique.....	18
A- Epidémiologie	19
B- Tableau Clinique	19
C- Lésions anatomopathologiques	21
D- Caractérisation des histiocytes	24
E- Physiopathologie de l'intervillite histiocytaire chronique	25
F- Traitement.....	26
G- Diagnostics différentiels	27
III- Phosphatases Alcalines	28
Deuxième partie : Etude cas-témoins	33
INTRODUCTION.....	34
MATERIEL ET METHODES.....	36
RESULTATS.....	39
DISCUSSION.....	42
CONCLUSION	53
Références bibliographiques	54

Résumé

Introduction

Dans l'intervillite histiocytaire chronique, maladie placentaire rare liée à des complications obstétricales graves, une élévation importante des phosphatases alcalines totales a été évoquée.

Objectif

Confirmer l'association entre une élévation pathologique des phosphatases alcalines totales et l'existence d'une intervillite histiocytaire chronique.

Matériel et méthodes

Etude cas-témoins à partir des cas d'intervillite histiocytaire chronique ayant bénéficié d'un dosage des phosphatases alcalines totales à un moment quelconque de la grossesse sur une période de 9 années consécutives. Les taux de phosphatases alcalines ont été comparés à ceux des femmes de deux groupes témoins appariés sur l'âge gestationnel au prélèvement, les unes avec des grossesses de déroulement normal (« témoins à bas risque »), les autres avec des grossesses compliquées à fort risque de lésions placentaires telle que, retard de croissance, décès in utero ou prééclampsie (« témoins à haut risque »).

Résultats

Dix-huit cas ont été comparés à 18 témoins à bas risque et 18 témoins à haut risque. Par rapport au groupe des témoins à haut risque, les cas présentaient plus d'antécédent de mort in utero (38.9 vs 5.6%, $p < 0.04$). Les phosphatases alcalines étaient significativement plus élevées chez les cas que chez les témoins à bas risque et chez les témoins à haut risque (1088 ± 991 vs 85 ± 31 vs 103 ± 37 UI/l, $p < 0.001$) sans

zone de chevauchement entre les distributions. Le seuil de 200 UI/L sépare complètement les distributions entre elles.

Discussion

L'intervillite histiocytaire chronique est une cause d'élévation des phosphatases alcalines totales. Leur place potentielle comme outil diagnostique est illustrée par un cas de récurrence avec élévation dès le deuxième trimestre

Première Partie :

Etat des lieux des connaissances

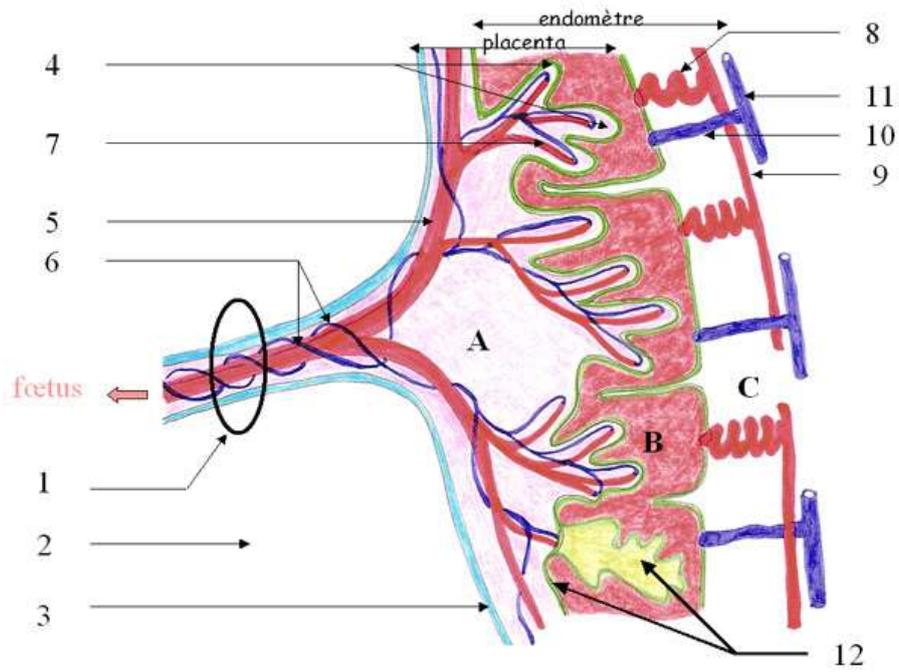
I- Anatomie du placenta

Le placenta est un organe à l'interface entre la mère et le fœtus, permettant les échanges gazeux et nutritifs pour assurer croissance et développement fœtal.

Chez l'Homme, il est formé d'une double circulation en parallèle, celle maternelle et celle fœtale entre lesquelles s'interpose un tissu d'origine fœtal : le trophoblaste qui compose la majorité du placenta.

Le sang maternel arrive par les artères utéroplacentaires, emprunte les artères spiralées puis remplit la chambre intervillieuse et repart par les sinus veineux. La chambre intervillieuse est donc une lacune remplie du sang maternel dans laquelle baignent les villosités. La circulation fœtale comprend deux artères ombilicales qui amènent le sang fœtal jusqu'au réseau des capillaires villositaires puis repart, oxygéné, par la veine ombilicale.

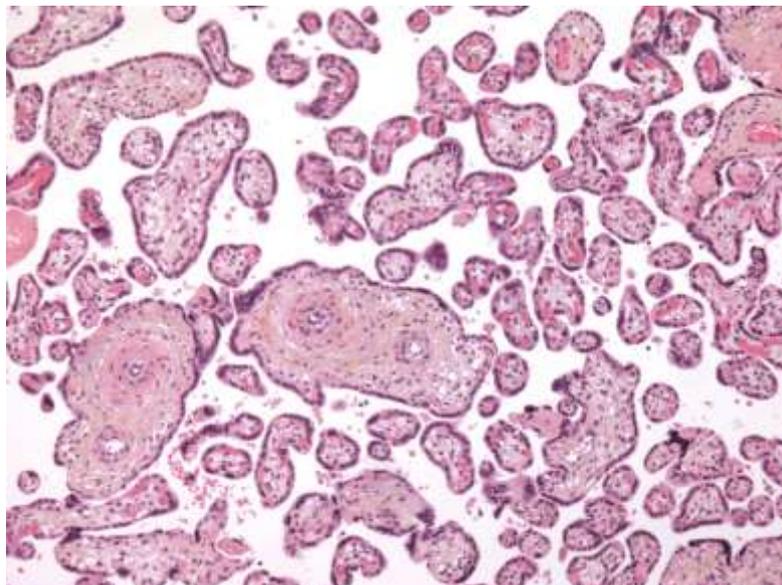
L'unité structurale et fonctionnelle du placenta est la villosité chorale. Elle est délimitée par un tissu fœtal multinucléé : le syncytiotrophoblaste. Celui-ci entoure un axe mésenchymateux contenant les vaisseaux fœtaux et des cellules immunitaires (cellules de Hofbauer). Ce syncytiotrophoblaste est en contact direct avec le sang maternel des chambres intervillieuses dès la fin du premier trimestre de la grossesse. C'est la couche principale de la barrière placentaire qui remplit des fonctions métaboliques, sécrétrices, endocrines, d'échanges et d'hémostase.



STRUCTURE DU PLACENTA

A: chorion ; B: lacunes de sang maternel ; C: endomètre ; 1: cordon ombilical ; 2: cavité amniotique ; 3: amnios ; 4: villosités ; 5: veine ombilicale ; 6: 2 artères ombilicales ; 7: capillaires fœtaux ; 8: artériole spiralée ; 9: artère maternelle ; 10: veinule ; 11: veine maternelle ; 12 (en vert) barrière placentaire (syncytiotrophoblaste)

Source : <http://lewebpedagogique.com>



Coupe histologique : Placenta normal x5 coloration HES standard

II- L'intervillite histiocytaire chronique

L'intervillite histiocytaire chronique est définie comme la présence d'un infiltrat d'histiocytes dans la chambre intervillieuse associée à une nécrose trophoblastique fibrinoïde (1,2).

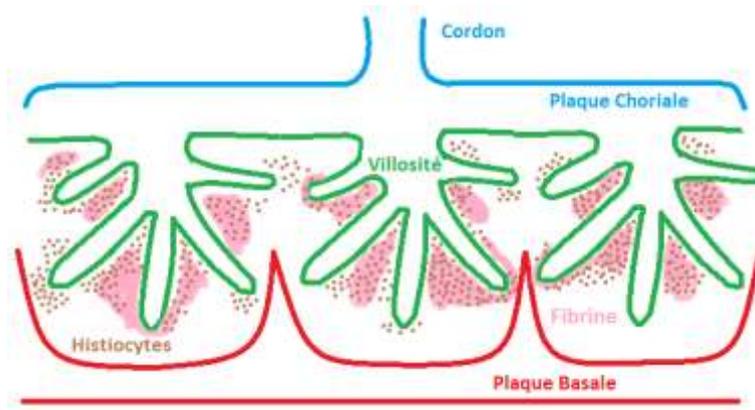
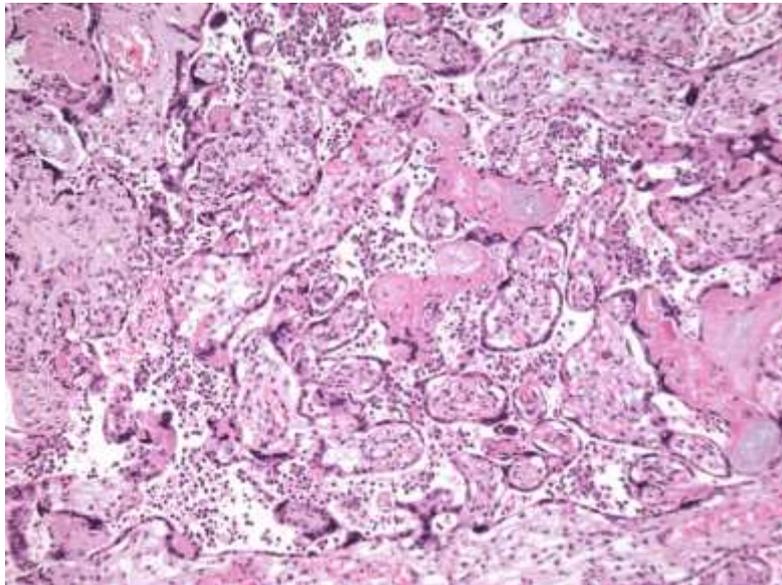


Schéma simplifié de l'intervillite histiocytaire chronique



Coupe histologique : Intervillite histiocytaire chronique

A- Epidémiologie

L'incidence exacte des IHC n'est pas connue. Sur une étude systématique des placentas en 2000, Boyd retrouve cette lésion histologique dans 6 cas sur 10000 aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, et dans 9,6 cas sur 1000 fausses couches spontanées (3). Au CHRU de Lille, cette pathologie est visible sur 0,8% des produits de conception analysés selon Marchaudon *et al.*(4).

La prévalence des IHC est estimée entre 1,4 et 2% des Retards de Croissance Intra-Utérin (RCIU) soit 1 naissance sur 2000 environ (1).

Un travail de thèse soutenue en 2006 par C.Coulon, relatif à notre expérience régionale des morts in utero (pour un terme \geq à 22 SA) sur une période de 6 ans, rapporte 3% de décès in utero directement imputable à l'intervillite histiocytaire chronique.

B- Tableau Clinique

Conséquences périnatales

L'intervillite histiocytaire chronique est associée à un risque d'avortement spontané précoce ou tardif, de retard de croissance intra-utérin sévère, et de mort in utero (1,2,5,6).

La mortalité périnatale est estimée entre 41 et 83% selon les études (2-4,6-8).

Le taux de fausses couches du 1^{er} trimestre rapporté dans les différentes séries de cas d'IHC publiées varie entre 43 et 52 % (3,4).

Les retards de croissance intra-utérins sévères sont fréquents estimés entre 61 et 83 % des cas d'intervillite histiocytaire chronique selon les études (1,4,6–8). Ceux-ci ont peu de caractéristiques spécifiques. Ils sont d'apparition précoce avant 24SA, harmonieux et associé fréquemment à un oligoamnios (6,7). Rota *et al.* retrouvent dans 81% des cas des signes de redistribution vasculaire foetale lors de l'étude doppler alors que l'index de résistance des artères utérines était normal dans 69% des cas.

Les morts in utero surviennent entre 22 et 35 SA dans la série de Rota *et al.* (7), la majorité avant 32 SA selon Marchaudon *et al.*(4)

Taux de récurrence

Le risque de récurrence de cette pathologie à la grossesse suivante est estimée entre 67 et 100 % selon les études (3,5,6,8). Boog *et al.* estime que la récurrence est de survenue de plus en plus précoce (9).

Age maternel

L'âge moyen est entre 29.8 et 30,1 ans selon les séries (3,6,7).

Gestité et primipaternité

On retrouve entre 13 et 44% de primigeste (4,7). Rota *et al.* retrouve un taux de primipaternité de 56 % (7).

Prédominance raciale

Aucune prédominance raciale n'a été mise en évidence (52% de patientes non blanches dans la série de Boyd)(3,10)

Caryotype

Aucune anomalie du caryotype fœtal n'a été retrouvée lorsque celui-ci était réalisé (3,7).

Sexe fœtal

Boyd retrouve 68 % de filles (3).

Terrain autoimmun

52 % des patientes de la série de Boyd *et al.* ont un antécédent de maladie auto-immune ou d'allergie mais aucune anomalie du bilan immunologique n'a été retrouvée dans la série de Parant *et al.* (10)

C- Lésions anatomopathologiques

Première observation

Labarrere et Mullen (1) sont les premiers auteurs à avoir décrit l'intervillite histiocytaire chronique en 1987. Les lésions histologiques placentaires qu'ils ont découvertes consistaient en un dépôt de fibrine avec nécrose trophoblastique associée à une infiltration massive de l'espace intervillositaire par des cellules mononucléées. Quatre des six cas avaient une atteinte villositaire de type villite chronique d'étiologie inconnue. Il existait également des lésions à type de thrombose des artères spiralées. Un dépôt d'IgM surtout mais aussi d'IgG, d'IgA ou de complément était présent sur ces vaisseaux. Aucune infection n'était mise en évidence chez les mères ou les fœtus. Ils considéraient cette pathologie comme une variante extrême de villite chronique.

Macroscopie

Le placenta est décrit comme hypotrophe sans lésion macroscopique visible (11).

Microscopie

L'atteinte histologique prédomine sur le versant maternel du placenta, dans la chambre intervillieuse. Elle peut être associée ou non à une extension sur le versant fœtal (villite chronique) dans 25 à 30% des cas mais celle-ci est limitée et focale (2,6,7).

Il existe un infiltrat inflammatoire mononucléé d'origine maternelle comportant des histiocytes, des monocytes et des lymphocytes.(1,2)

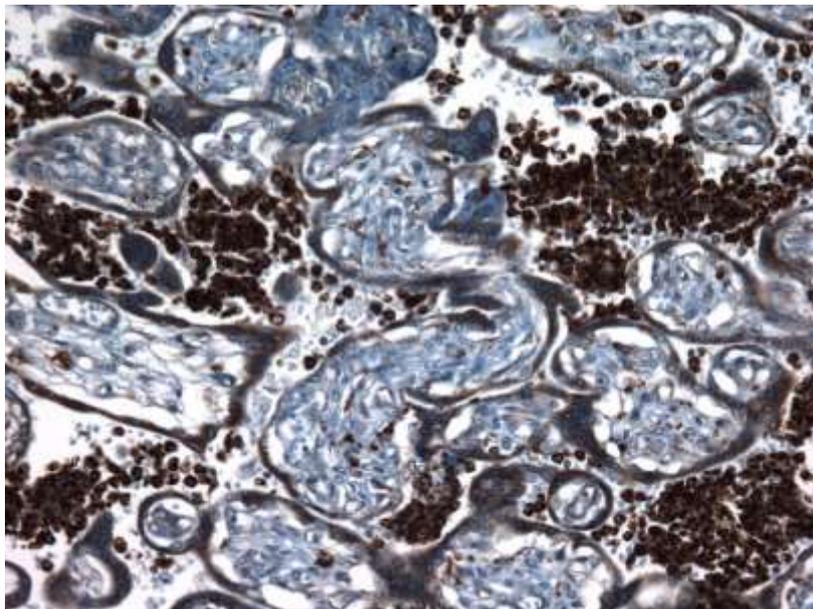
On retrouve des dépôts fibrinoïdes péri-villositaires plus ou moins importants et une érosion trophoblastique de degré variable.

L'infiltrat cellulaire peut être massif ou localisé dans la chambre intervillieuse. Rota et al (7) ont proposé une méthode d'évaluation semi-quantitative : on peut ainsi graduer cet infiltrat de 1 à 3 en fonction de son intensité, le grade 1 est une infiltration ponctuelle inférieure à 10% et le grade 3 une infiltration supérieure à 50%.

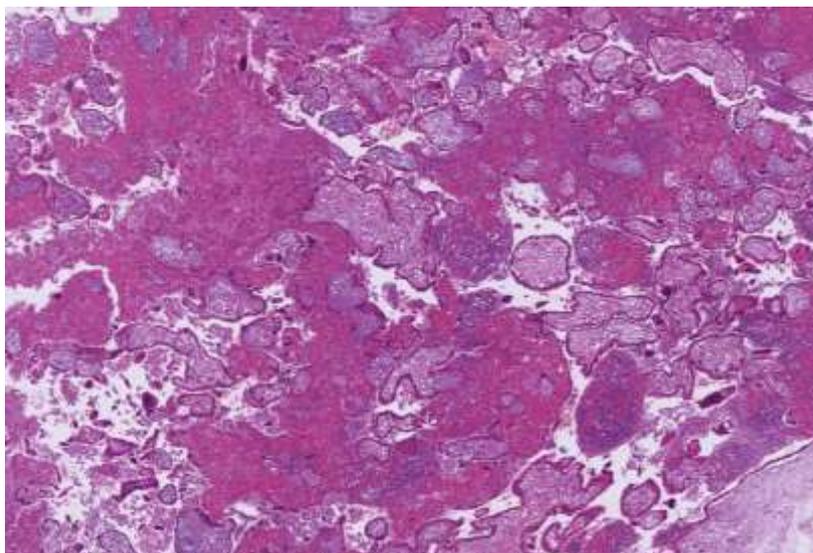
Il semble que cet infiltrat augmente proportionnellement avec l'âge de la grossesse, tandis que l'intensité des dépôts de fibrine périvillositaire diminue (3). D'autres auteurs suggèrent que les infiltrats cellulaires étendus sont corrélés au risque de RCIU sévère ou de MFIU (6,7,12).

Toutes les cellules de cet infiltrat expriment l'antigène CD 68 (confirmant sa nature monocytaire) (5) et dans une moindre mesure l'antigène MAC 387 (antigène des monocytes-macrophages immatures activés). Heller en 2012 (13) a évalué l'intérêt de l'immunomarquage du CD68 en routine pour le diagnostic positif en comparant

des placentas atteints d'IHC avec des témoins. La discrimination était aisée même pour un anatomopathologiste non spécialiste du placenta. Il y avait 88 cellules CD68+ (pour un zoom x40) dans les cas d'IHC contre 8 chez les témoins en moyenne.



Coupe histologique : Intervillite Histiocytaire Chronique, Histiocytes marqués par le CD 68 en immunohistochimie.



Coupe histologique : Intervillite histiocyttaire chronique. Dépôts fibrinoïdes péri-villositaires

Pour certains, il existe également une atteinte vasculaire avec infarctus et lésions d'athérosclérose dans les vaisseaux décidaux (1,2).

D- Caractérisation des histiocytes

L'infiltrat cellulaire est composé d'histiocytes CD68 +, aussi appelés monocytes-macrophages, qui sont retrouvés dans l'espace intervilleux et dans les vaisseaux décidaux en communication avec cet espace (1,3,13,14).

L'origine maternelle de cet infiltrat a été démontrée par Traeder *et al.* grâce à l'étude des chromosomes X/Y par technique FISH des histiocytes infiltrés dans la chambre intervilleuse chez un fœtus masculin (15).

Le profil inflammatoire de la CIUE a été notamment caractérisé par Capuani *et al.* (14) confirmant une composante nettement prédominante de cellules histiocytaires ($80\% \pm 6,9$) associés à des lymphocytes T ($24\% \pm 5,7$). Le rapport de cellules T CD4 + par rapport aux CD8 + était proche de 1. Ce profil diffère des maladies infectieuses et de la villite chronique. Les lymphocytes T régulateurs (Tregs) ont aussi été étudiés dans ce travail en raison de leur rôle connu dans la tolérance maternelle vis-à-vis du fœtus. Comme pour les grossesses normales, la majorité de ces cellules a été localisée dans la caduque basale. Néanmoins, leur apparence a également été notée dans l'espace intervilleux. Plus l'intervillite histiocyttaire était sévère, plus le nombre de lymphocytes Tregs était augmenté, que ce soit dans l'espace intervilleux ou dans les deciduas. Les auteurs suggèrent qu'il existe une réponse immunitaire excessive contre le trophoblaste et hypothétisent qu'une dysfonction fonctionnelle de ces lymphocytes Tregs est possible ou bien que ce n'est qu'une conséquence du trouble immunitaire primitif.

Un autre auteur s'est intéressé au profil d'expression des gènes des histiocytes avec son équipe (16) de façon à comprendre pourquoi ces cellules immunitaires viennent envahir la chambre intervillieuse. Au total 102 gènes liés à l'inflammation ou à l'angiogénèse ont été analysés. Ils concluaient à l'absence de régulation positive de la plupart des cytokines, signe que le comportement non-destructif des histiocytes est probablement majoritaire.

Enfin, Reus *et al.* ont étudié 4 patientes porteuses d'intervillite histiocytaire chronique récidivante comparées à 7 témoins. Un prélèvement des cellules mononucléaires du sang périphérique a été recueilli pour déterminer leur réponse proliférative et cytolytique face à des antigènes paternels, ainsi qu'une recherche des anticorps anti-HLA. Il retrouvait une réponse forte anti paternelle cellulaire et humorale, en particulier une fréquence élevée des précurseurs des lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre le partenaire et la présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le partenaire (classe I et plus rarement II), ce qui suggère une origine immunologique forte. Il est à noter qu'un couple avait pu devenir parents à l'aide d'une mère porteuse et d'un embryon obtenu par FIV à partir de leurs gamètes.

E- Physiopathologie de l'intervillite histiocytaire chronique

La physiopathologie est encore mal connue. Cependant l'origine immunologique est celle retenue par l'ensemble des auteurs ayant étudié l'intervillite histiocytaire chronique. Elle est évocatrice d'une réaction maternelle contre le placenta. D'abord, la pathologie présente un taux élevé de récurrence ce qui réfute les hypothèses infectieuses. De plus, il semble que les accidents se répètent et sont de plus en plus

graves et précoces (3,9,10). Parant et al (2,10) constatent que leurs patientes avaient eu pour certaines des grossesses normales avant le premier épisode mais ensuite les lésions placentaires avaient systématiquement récidivé. De plus, l'infiltrat cellulaire est d'origine maternelle (7,15) laissant supposer une réaction inflammatoire secondaire à l'exposition à un antigène allogénique ou infectieux. Le fait que les conséquences peuvent être précoces (FCS ou RCIU précoce) laisse aussi supposer une apparition dès l'implantation. Les quelques travaux étudiant la physiopathologie de cette maladie sont aussi en faveur d'une déviation locale du profil des cellules inflammatoires maternelles (3,14). Pour finir, les enfants nés vivants se développent tous normalement dès lors qu'ils sont nés (6). Certains auteurs rapportent une association entre syndrome des antiphospholipides et intervillite histiocytaire chronique, ce qui va dans le sens d'une origine immunologique (17).

F- Traitement

Une revue systématique de la littérature en 2010 par Contro *et al.* (8) rapporte 13 grossesses traitées sur 69 cas étudiés. Les traitements administrés étaient la prednisolone, la progestérone, l'héparine de bas poids moléculaire et l'aspirine seul ou en association. En dépit du faible effectif et de la disparité des posologies et des molécules utilisées, aucun traitement n'a prouvé son efficacité jusqu'à aujourd'hui que ce soit pour améliorer le pronostic obstétrical ou pour éviter le risque de récurrence (8,9).

G- Diagnostics différentiels

Les autres formes d'intervillites connues sont d'origine infectieuse (18).

La lésion histologique la plus similaire est le paludisme placentaire. On retrouve cette pathologie en zone endémique en Afrique, en particulier chez les primipares vivant en zone urbaine. Elle est responsable de retard de croissance, de morts in utero et d'accouchements prématurés. On retrouve un infiltrat de macrophages associé à une nécrose trophoblastique fibrinoïde. Il y a surtout la présence de pigments malariques abondants dans la chambre intervillieuse qui signe le diagnostic (18,19).

D'autres infections bactériennes ou fongiques peuvent être responsables d'une intervillite mais l'infiltrat leucocytaire est plus volontiers polymorphe, souvent majoritairement neutrophile et associées à des lésions de villites: *Listeria*, *Chlamydia Psittici*, *Campylobacter*, *Francisella Tularensis*, *Coccidiomycosis*, etc...(18)

Un autre diagnostic différentiel est la villite. Cette entité histologique peut être soit d'origine infectieuse soit dite d'étiologie indéterminée. La lésion est totalement différente puisqu'il s'agit d'une destruction des villosités avec inflammation de l'axe villositaire. Elle peut par contre être associée à une intervillite dite d'accompagnement qui est alors focale et en regard des villosités détruites. Les infections responsables sont le CMV, la Syphilis, la Toxoplasmose, le HSV et la Varicelle. Certains auteurs ont réalisés des sérologies CMV et HSV dans des cas d'intervillite histiocytaire chronique qui se sont révélées être négatives (5). La villite d'étiologie indéterminée comporte un infiltrat de lymphocytes et macrophages dans l'axe villositaire. Ces cellules sont d'origine maternelle et traversent la barrière foetomaternelle (20,21).

III- Phosphatases Alcalines

Définition

Les phosphatases alcalines sont des métalloglycoprotéines à zinc dimérique. Ces enzymes sont capables de déphosphoryler certains substrats dans un milieu à pH alcalin. On distingue 4 isoformes de cette enzyme : une non tissu spécifique et trois tissus spécifiques.

La phosphatase alcaline non tissu spécifique (TNAP) est codée par un gène sur le chromosome 1 et est exprimée principalement dans le foie, les reins ou le tissu osseux. Les isoformes placentaire (PLAP), germinale (GCAP) et intestinale (IAP) sont quant à elles codées par des gènes présents sur le chromosome 2 et présentent 90 à 98% d'homologie (contre 50% avec la TNAP).

Pour la forme placentaire, il existe trois variants alléliques principaux dans la population générale. Actuellement, on ne peut pas conclure clairement à une différence d'activité entre les différents variants connus. Le gène codant pour la PLAP est exprimé dès le 1^{er} trimestre de la grossesse et atteint son maximum d'expression au 3^{ème} trimestre. La PLAP est détectable dès 7 SA.

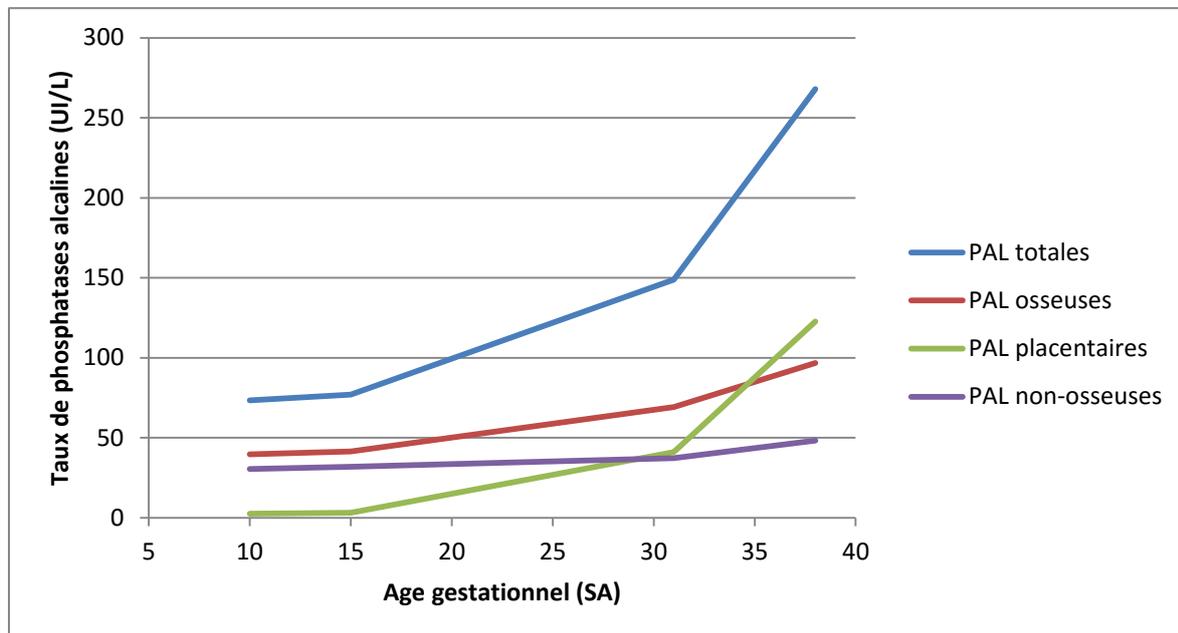
A l'inverse des autres isoformes, la PLAP possède comme propriété d'être thermostable à des températures atteignant 70°C (22).

Phosphatases Alcalines et Grossesse

Dès les années 1970 (23–25), l'expression de la PLAP par le syncytiotrophoblaste a été démontré. Cette protéine est ancrée aux membranes basale et surtout apicale, directement en contact avec le sang maternel. Son expression est croissante pendant la grossesse.

Ainsi, une augmentation physiologique du taux de phosphatases alcalines totales dans le sérum maternel au cours de la grossesse est connu depuis la même époque(26,27). Cette augmentation est due principalement à l'isoenzyme placentaire, plus modestement à celle d'origine osseuse. La concentration sérique des PAL placentaires est corrélée de façon positive à l'enzyme contenue dans le placenta et à la maturité des microvillosités. Cependant ce taux sérique est influencé par les mécanismes d'élimination de la circulation sanguine maternelle ce qui explique, en partie, qu'on rencontre de larges variations de concentration interindividuelles.

Quelques séries de grossesses normales permettent d'établir des normes de dosages des PAL totales. (28–32). La plus importante est celle d'Okesina *et al.* qui détaille les différentes isoenzymes.



Okesina *et al.*, Effect of gestational age on levels of serum alkaline phosphatase isoenzymes in healthy pregnant women, *Int J Gynaecol Obstet*, 1995

Rôle de la PLAP

Le rôle précis de la PLAP reste encore à éclaircir malgré plusieurs études réalisées. Les différents travaux de Makiya *et al.* (33–36) ont mis en évidence la capacité de la PLAP de se lier à la partie Fc des immunoglobulines G humaines et ainsi permettre l'internalisation des IgG. Cela suggère fortement que la PLAP aurait un rôle dans le transfert des IgG de la circulation maternelle vers le fœtus. Ce transfert permettrait l'acquisition d'une immunisation passive au cours de la grossesse

Freeman *et al.* ont avancé la théorie de l'antigène fœtal (37). Ils ont montré la présence d'anticorps liés à la PALP dans des échantillons placentaires. La PALP étant également exprimée par certaines tumeurs notamment ovariennes et utérines, elle aurait peut-être un rôle immunogène. En immunisant les femmes enceintes, le risque de certains cancers serait alors réduit.

Une autre fonction potentielle de la PLAP est son rôle dans la croissance cellulaire. Dès 1993, Telfer *et al.* (38) ont travaillé sur la croissance cellulaire des cellules HeLaS3. Ces cellules sont des lignées cellulaires humaines cancéreuses utilisées dans la recherche médicale. Ils ont montré une corrélation inverse entre croissance cellulaire et activité de la PALP. Ainsi les inducteurs de la PALP comme le sodium butyrate ou l'AMPc sont responsables d'une diminution de la croissance cellulaire. Si on stimule la croissance cellulaire avec de l'EGF, on observe une diminution d'activité de la PALP alors que la mimosine qui bloque le cycle cellulaire entraîne une augmentation d'activité de la PALP. Ces résultats ne permettent pas de conclure si la variation d'activité de la PALP est une cause ou une conséquence de la variation de la croissance cellulaire.

D'autres travaux sur des fibroblastes de fœtus humains et d'embryons de souris ont montré que la PALP stimule la synthèse d'ADN et la prolifération cellulaire en synergie avec l'insuline, le calcium et le zinc. De plus, la PALP empêche la mort cellulaire programmée sur une durée de 5 jours lorsque ces mêmes cellules sont privées de sérum (39,40).

Très récemment, Solomon *et al.* ont démontré que l'un des substrats sur lequel la PALP avait une action était l'IGFBP1 (41). L'Insulin-Like Growth Factor (IGF) est un facteur de croissance placentaire majeur. L'IGFBP1 (IGF Binding Protein 1) est produit par l'endomètre décidualisé et il inhibe l'action de l'IGF sous sa forme phosphorylée. Son taux est corrélé négativement avec le poids de naissance (42). Lorsque l'IGFBP1 est non phosphorylé, il a une faible affinité pour l'IGF augmentant ainsi la biodisponibilité de ce dernier. Dans ce travail, il a été démontré que la PALP déphosphoryle l'IGFBP1 ce qui influencerait positivement la croissance placentaire.



PLAP et Grossesse Pathologique

Dans le cadre de grossesses compliquées d'hypertension artérielle gravidique, de prééclampsie et d'éclampsie, les données de la littérature sont assez contradictoires : les taux des phosphatases alcalines totales sont décrits comme parfois abaissés (43,44) et parfois augmentés (45,46). Des difficultés méthodologiques peuvent expliquer ces discordances.

En revanche dans les grossesses compliquées de retard de croissance intra-utérin, un abaissement des taux de PAL placentaires sériques a été observé de façon univoque dans la littérature (43,44,46).

Certains auteurs suggèrent que les concentrations élevées de PAL placentaires dans le sérum maternel pourraient être causées par une libération de cette enzyme lorsque le placenta est endommagé (relargage des PAL en cas d'infarctus placentaires multiples, par exemple)(4,44).

Une étude menée par Hunter (47) sur 3000 grossesses compliquées avait mis en évidence que l'augmentation anormale des PAL placentaires précédait de deux à trois semaines le défaut de la fonction placentaire (et donc les signes cliniques). Ainsi, quand le taux de PAL placentaires sériques dépassait les limites normales (> à 700 UI/L dans cette étude) et spécialement quand cette augmentation était brusque et rapide, le pronostic foetal était aggravé (27,45,46). L'amélioration clinique serait signalée par le déclin des concentrations des PAL d'origine placentaire dans le sérum (45).

De façon fortuite, Marchaudon *et al.* ont constaté des taux élevés > 600 UI/L de phosphatases alcalines totales chez la moitié de leurs patientes ayant présenté une intervillite histiocyttaire chronique.

Deuxième partie :

**Elévation des phosphatases alcalines totales en cas
d'intervillite histiocytaire chronique : une étude
cas-témoins**

INTRODUCTION

L'intervillite histiocytaire chronique (IHC) est une maladie rare du placenta décrite pour la première fois en 1987 par Labarrere et al (1). Il s'agit d'un infiltrat de monocytes-macrophages – parfois encore appelés « histiocytes » – associé à des dépôts de fibrine dans la chambre intervillieuse. Elle s'associe à un risque élevé de fausse couche du 1^{er} et du 2^e trimestre, de retard de croissance et de décès in utero (3,4,7,8). Son taux de récurrence est élevé, compris entre 67 et 100% (3,5,6,8). Il n'existe à ce jour aucun moyen d'éviter les récurrences ni de faire le diagnostic pendant la grossesse.

Ayant fortuitement constaté des valeurs très élevées de phosphatases alcalines totales chez plus de la moitié des patientes porteuses d'intervillite histiocytaire chronique dans un travail antérieur (10 patientes parmi 18, 55.6% (4)), nous avons évoqué la possibilité que l'élévation des phosphatases alcalines totales traduise la présence de lésions syncytiotrophoblastiques en rapport avec l'intervillite histiocytaire chronique (4). Ce travail présentait cependant trois insuffisances. D'une part, l'absence de série témoin laissait la possibilité pour que cette élévation des phosphatases alcalines soit due au moins en partie à leur augmentation physiologique pendant la grossesse (28–32). D'autre part, le choix du seuil de 600 UI pour définir l'élévation des phosphatases était arbitraire. Enfin, il existait une possibilité pour que cette augmentation des phosphatases alcalines soit – pour tout ou partie - le reflet de lésions placentaires non spécifiques de l'intervillite histiocytaire chronique, comme celles observées dans les morts in utero, le retard de croissance intra utérin ou la prééclampsie (47).

Dans ces conditions, nous avons cherché à confirmer que l'augmentation des phosphatases alcalines totales constatée dans notre série rétrospective était à la fois anormale et spécifiquement liée à l'intervillite histiocytaire, en essayant de trouver un seuil qui puisse permettre de prédire son existence ou sa récurrence. Nous avons pu appliquer notre découverte à un cas clinique.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique de type cas-témoins à partir des cas d'Intervillite Histiocytaire Chronique ayant bénéficié d'un dosage des phosphatases alcalines à un moment quelconque de leur grossesse entre 1997 et 2006 (4). Sans revenir sur tous les détails de l'étude antérieure, les patientes étaient retenues comme des cas si leur placenta avait été analysé dans notre centre universitaire pendant la période, si elles présentaient un diagnostic d'intervillite histiocytaire chronique, et si elles avaient bénéficié d'un dosage de phosphatases alcalines totales à un moment quelconque de leur grossesse.

Le diagnostic d'intervillite était anatomopathologique et retenu devant la présence dans la chambre intervillieuse d'un infiltrat cellulaire mononucléé à prédominance histiocytaire, éventuellement accompagné de dépôts de fibrine. L'origine histiocytaire de l'infiltrat était systématiquement confirmée à l'aide de l'anticorps anti CD68 (anticorps monoclonal de souris, clone PGM1 DakoCytomation ®, dilution 1/1000, pré-traitement tampon EDTA, incubation, révélation DAB, Glostrup, Denmark). L'infiltrat cellulaire et les dépôts fibrinoïdes ont été gradués de manière semi-quantitative et indépendante de 1 à 3 en fonction de leur intensité. Le grade 1 ou minime correspondait à une infiltration inférieure à 10% de la chambre intervillieuse, le grade 2 ou modérée à une infiltration entre 10 et 50% et le grade 3 à une infiltration massive de plus de 50% (6,7).

Pour chaque cas, deux femmes enceintes témoins ont été incluses de façon prospective et appariées sur l'âge gestationnel au prélèvement sanguin pour le dosage des phosphatases alcalines : une témoin à bas risque consultant dans notre

centre pour une grossesse sans antécédent obstétrical pathologique, une témoin à haut risque hospitalisée dans notre centre pour mort in utero, prééclampsie sévère ou RCIU < 3e percentile. Les témoins ne devaient avoir aucun antécédent d'intervillite histiocytaire chronique connu, aucune pathologie hépatique à l'interrogatoire et la grossesse devait être unique. En cas d'accord, le prélèvement sanguin pour dosage des phosphatases alcalines totales faisait appel à la technique de référence selon l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry, (48)), réalisée par la méthode colorimétrique avec mesure spectrophotométrique à 450/480 nm de l'hydrolyse du p-nitrophenylphosphate (automate COBAS 8000 laboratoire ROCHE). Cette étude a reçu l'avis favorable du CPP et toutes les patientes ont donné un consentement écrit à leur participation.

Pour les témoins à bas risque et à haut risque, une analyse anatomopathologique du placenta était systématiquement réalisée à l'accouchement, au cours duquel une immunohistochimie anti-CD 68 était réalisée. Cette technique était la même pour les témoins comme pour les cas : après fixation dans le formol, le placenta était examiné macroscopiquement et des prélèvements systématiques étaient réalisés et inclus en paraffine en 3 blocs (cordon et membranes, placenta central et placenta périphérique). Ces blocs ont été coupés à 3 µm d'épaisseur et colorés par l'Hématoxyline-Eosine-Safran. Toutes les lames ont été relues par le même opérateur.

Le recueil des données maternelles et obstétricales a été réalisé à partir des dossiers médicaux des patientes. Les caractéristiques maternelles étaient l'âge maternel, l'index de masse corporelle, le tabagisme pendant la grossesse, les antécédents généraux et obstétricaux, le déroulement de la grossesse, le spectre Doppler utérin

et ombilical si ces examens avaient été réalisés, ainsi que la voie d'accouchement. Un diagnostic de prééclampsie était retenu en cas de pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg associée à une protéinurie > 300 mg/l ou ≥ 2 croix à la bandelette urinaire. Les spectres de Doppler utérin étaient considérés comme pathologiques si la moyenne des index de résistance utérins droit et gauche était supérieure à 0,61. En ce qui concerne les nouveau-nés, nous avons enregistré: poids, âge gestationnel à la naissance, décès *in utero* et 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 (49,50).

Les données ont été enregistrées et analysées avec le logiciel GraphPad Prism (GraphPad Prism version 5®, 1992-2007, GraphPad Software, San Diego California USA). Les comparaisons entre données qualitatives ont fait appel au test exact de Fisher. Les comparaisons entre variables quantitatives ont fait appel au test non paramétrique de Mann Whitney. 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 et les extrêmes figurent entre crochets.

RESULTATS

Pendant la période de recrutement des cas, 6370 placentas et 2616 produits de fausses couches ont été étudiés (4). Soixante-neuf cas d'intervillite histiocytaire chronique ont été diagnostiqués, dont 18 avaient bénéficié d'un dosage de phosphatases alcalines à un moment quelconque de la grossesse. En microscopie placentaire, l'infiltrat histiocytaire était de grade 1 dans 4 cas, de grade 2 dans 6 cas et de grade 3 dans 8 cas. Le dosage de phosphatases avait accompagné celui d'ASAT et ALAT prélevés du fait d'un retard de croissance intra utérin (n=9), une mort in utero (n=7), une prééclampsie (n=1) et d'un traitement antirétroviral (n=1). Ces 18 dosages constituaient les cas à comparer à 18 témoins à bas risque et 18 témoins à haut risque.

Les caractéristiques générales des patientes sont résumées dans le Tableau 1. Les patientes présentant une intervillite histiocytaire chronique étaient comparables aux patientes témoins pour la plupart des caractéristiques générales. Sept patientes cas avaient au moins un antécédent d'intervillite histiocytaire chronique (38.9%). Les patientes cas avaient plus souvent un antécédent de mort *in utero* que les patientes témoins haut risque (38.9 vs 5.6%, $p = 0.04$).

Les issues de grossesse sont décrites dans le Tableau 2. Compte tenu de l'appariement, il y avait autant de retard de croissance inférieur au 3^{ème} percentile dans le groupe des cas que dans celui des témoins à haut risque (55.6 vs 66.6%, $p = 0.73$), tandis que les témoins à bas risque n'en comprenaient aucun ($p < 0.001$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les profils Doppler des trois groupes. L'âge gestationnel à l'issue était similaire chez les cas et chez les témoins à

haut risque (28.5 ± 6.9 vs 29.2 ± 7.0 , $p=0.60$) très inférieur à celui des témoins à bas risque (39.0 ± 1.7 , $p<0.001$). Au total, le pourcentage d'enfants vivants n'était que d'un sur deux dans le groupe des cas (50.0%) et à peine un peu plus dans le groupe des témoins à haut risque (61.1%, $p=0.74$), tandis que tous les nouveau-nés témoins à bas risque étaient vivants ($p<0.001$). Les nouveau-nés cas et témoins à haut risque présentaient un poids de naissance bien inférieur à celui des témoins à bas risque.

Les résultats du dosage des phosphatases alcalines totales figurent au Tableau 3. Les dosages ont été réalisés entre 14 et 38 SA, sans différence entre les âges gestationnels au prélèvement pour chacun des trois groupes, du fait de l'appariement. Ils montraient des valeurs de phosphatases alcalines totales bien plus élevées chez les cas que chez les témoins à bas risque et chez les témoins à haut risque, sans zone de chevauchement entre les cas et des témoins (Figures 1 et 2). Le seuil de 200 UI/L permettait en effet de séparer les distributions des témoins de celle des cas. Les témoins à bas risque et à haut risque avaient des valeurs qui ne différaient pas significativement entre elles ($p=0.18$). Chez les cas, le reste du bilan hépatique était toujours normal (ASAT à $20,7$ UI/L $\pm 10,0$ ALAT à $18,4$ UI/L $\pm 16,0$ GGT à $20,9$ UI/L $\pm 14,7$, bilirubine totale à $4,633$ $\mu\text{mol/L}$ $\pm 2,2$, Temps de prothrombine à $95,9\%$ $\pm 6,3$). Parmi les 18 cas enfin, il n'y avait pas de différence significative entre les taux de phosphatases alcalines totales selon le grade de l'infiltrat histiocytaire (Grade 1 : 528 ± 381 UI/L ; grade 2 1110 ± 1021 UI/L ; grade 3 1351 ± 1149 UI/L, $p=0.34$).

Peu de temps après cette étude consultait dans notre département une patiente de 41 ans, G6P2, aux antécédents d'intervillite histiocytaire chronique massive récidivante. Lors de ses deux premières grossesses, elle avait accouché à terme de

nouveau-nés en bonne santé, sans examen du placenta. La troisième grossesse s'était terminée par une fausse couche précoce, sans examen du placenta. Elle avait ensuite présenté une mort in utero à 20 SA puis une fausse couche précoce à 7 SA en rapport avec une intervillite histiocytaire chronique massive. Pour cette 6^{ème} grossesse, un dosage de phosphatases alcalines était réalisé à 23 SA puis toutes les semaines à partir de 29 SA, indiquant d'emblée des valeurs au-dessus de 200 UI/L puis s'élevant progressivement à 500 puis 1000 UI/L. Le diagnostic d'intervillite récidivée était donc évoqué dès 23 SA. En échographie, un retard de croissance inférieur au 10^e percentile apparaissait à 29 SA (Figure 3). A 34 SA, on constatait l'association d'un RCIU inférieur au 3^e percentile, d'un oligoamnios et d'un ralentissement de croissance fœtale. Bien qu'il n'existait pas d'anomalie du Doppler ombilical ni utérin, la suspicion de récurrence d'intervillite faisait alors décider d'un déclenchement par prostaglandines, permettant la naissance d'une fille pesant 1620g (inférieur au 1^e percentile). Celle-ci était transférée en unité de soins intensifs néonataux et allait bien. L'examen du placenta confirmait l'existence d'une récurrence d'intervillite histiocytaire chronique massive.

DISCUSSION

Notre étude confirme l'existence d'une association entre des valeurs élevées de phosphatases alcalines totales et une maladie placentaire rare appelée intervillite histiocytaire chronique, elle-même associée à une augmentation du risque d'issue obstétricale défavorable. Cette association apparaît spécifique et le seuil de 200 UI/L a permis de séparer totalement cas et témoins dans notre série.

Une des limites de notre étude est son caractère observationnel et rétrospectif chez les cas, à partir de résultats de biologie disponibles dans les dossiers médicaux, sans que les dosages initiaux de phosphatases alcalines aient pu être contrôlés. Les dosages réalisés chez les témoins ont par ailleurs été réalisés à une période différente de ceux des cas. Il aurait été nettement préférable de réaliser les dosages de phosphatases alcalines à la fois chez les cas et les témoins pendant la même période. Malheureusement, la rareté de l'intervillite histiocytaire – moins de une grossesse pour mille - empêchait d'envisager ce type d'étude.

Le caractère rétrospectif de notre travail nous a par ailleurs empêchés de connaître le type d'isoenzyme à l'origine de l'élévation des phosphatases alcalines chez nos 18 patientes cas. Il existe en effet quatre origines possibles aux iso-enzymes: hépatique, placentaire, intestinale ou osseuse (48). Une électrophorèse avait cependant été réalisée au moment du dosage initial dans 7 cas parmi 18, mettant à chaque fois en évidence l'origine placentaire de l'élévation. Pour les 11 autres cas, l'absence d'antécédent hépatique et la normalité des ASAT, ALAT et gamma-glutamyl-transpeptidase n'était pas en faveur d'une origine hépatique pour expliquer l'élévation des phosphatases (51). Enfin, il n'existait aucun point d'appel en faveur

d'une éventuelle origine osseuse à cette élévation. Aucune de ces femmes jeunes n'avait de signe de maladie de Paget, d'ostéomalacie, de métastases osseuses, d'hyperparathyroïdie ou même seulement de fracture récente (45).

Notre étude nous permet de réaliser trois avancées importantes par rapport aux constatations fortuites que nous avons réalisées antérieurement (4). D'une part, en comparant notre série de 18 cas à une série de 18 témoins « à bas risque », elle confirme que cette augmentation des phosphatases alcalines n'est pas le fruit du hasard et doit être considérée comme pathologique. L'appariement sur l'âge gestationnel de nos cas et de nos témoins a d'ailleurs permis d'annuler le rôle éventuel de l'augmentation physiologique des phosphatases alcalines pendant la grossesse dans cette élévation (28–32). D'autre part, elle indique finalement qu'au seuil de 200 UI/l observé dans notre étude, 100% des patientes porteuses d'intervillite histiocytaire (18 parmi 18) avaient une élévation « pathologique » des phosphatases alcalines, ce qui pourrait en faire un marqueur très utile de la maladie. Enfin, la comparaison avec des témoins « à haut risque » nous a permis de montrer que cette élévation des phosphatases alcalines est liée à l'intervillite elle-même et non à l'existence de pathologies placentaires d'autre nature, telles que celles que l'on rencontre dans la prééclampsie et les retards de croissances intra utérin (52) ou les morts in utero (53).

Le seuil à partir duquel l'élévation des phosphatases alcalines totales pourrait être un signe d'intervillite histiocytaire est encore inconnu. Dans notre observation antérieure, l'absence de série témoin nous avait amené à choisir un seuil très élevé de 600 UI/l pour parler d'élévation pathologique des phosphatases alcalines totales (4). En effet, le taux de phosphatases alcalines totales rapporté dans les séries de

grossesses à bas risque de la littérature étant au maximum de 156 à 423 UI/l (28–32), ce seuil arbitraire de 600 UI/L nous avait permis d'affirmer le caractère pathologique d'une élévation au-dessus de cette valeur, même en l'absence de série témoin. Dans cette étude, la comparaison de nos cas à des témoins nous a permis d'abaisser ce seuil à 200 UI/L pour les séparer parfaitement. La sensibilité et la spécificité réelles de ce marqueur devront faire l'objet d'études ultérieures. La variation des phosphatases alcalines totales selon les méthodes de dosage (48) et la possibilité que les phosphatases alcalines totales s'élèvent physiologiquement au-delà de 200 UI/l dans de rares cas (31,32) nous laissent en particulier entrevoir une spécificité moindre que celle que nous avons observée.

Notre étude nous permet de renforcer l'hypothèse physiopathologique que nous avons faite à la suite de notre travail initial. En effet, les phosphatases alcalines placentaires sont principalement présentes au sein des cellules syncytiotrophoblastiques (24). Leur élévation physiologique au cours de la grossesse traduit l'augmentation normale de la surface villositaire (25). En supposant que toutes les augmentations de phosphatases alcalines constatées dans notre étude aient été d'origine placentaire, leur élévation pourrait donc traduire l'existence d'un mécanisme destructif spécifiquement dirigé contre les cellules syncytiotrophoblastiques en cas d'intervillite histiocytaire chronique, bien différent du mécanisme principalement hypoxique observé en cas de prééclampsie, de retard de croissance ou certains cas de mort in utero (54). Cette destruction de la membrane syncytiotrophoblastique en cas d'intervillite avait été déjà évoquée par Labarrere *et al.* eux-mêmes en 1987, sous la forme d'une érosion trophoblastique visible en microscopie (1). Elle serait à l'origine du relargage des phosphatases alcalines placentaires vers la chambre intervillieuse puis la circulation maternelle, permettant leur mise en évidence dans le

sang périphérique maternel. Notre étude apporte donc une confirmation à cette hypothèse sans préciser l'origine ni le mécanisme de cette érosion, ni même la raison de la présence des monocytes-macrophages en grande quantité dans l'espace intervilleux. Pour Freitag *et al.*, ceux-ci n'auraient pas de rôle destructif (16).

Cette étude préliminaire ouvre des perspectives pratiques intéressantes. D'une part, le caractère apparemment spécifique de l'augmentation des phosphatases alcalines totales permet d'envisager son utilisation à visée diagnostique en cas d'antécédent d'intervillite histiocytaire chronique, puisque le risque de récurrence est élevé (3,5,6,8). Il conviendrait de savoir si leur taux peut également être utilisé à visée pronostique. L'isoenzyme placentaire des phosphatases alcalines – bien que de pratique non courante – devrait également être étudiée. Enfin, l'utilisation éventuelle des phosphatases alcalines totales comme marqueur de l'intervillite pourrait être un premier pas vers la recherche d'un traitement préventif ou curatif efficace, puisqu'aucun n'a été découvert jusqu'ici (8).

Tableau 1. Caractéristiques des patientes au début de la grossesse

	Intervillite (1) n=18	Bas risque (2) n=18	Très haut risque (3) n=18	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
Age maternel (années)	30.9 ± 4.6	31.2 ± 5.6	32.4 ± 4.9	0.92	0.50	0.52
IMC (kg/m ²)	24.9 ± 5.8	26.6 ± 4.7	27 ± 6.8	0.30	0.38	0.88
Tabagisme au-delà du 1 ^{er} trimestre	3 (16.7)	2 (11.1)	2 (11.1)	1.00	1.00	1.00
Nombre de grossesses antérieures	3.6 ± 2.3	2.4 ± 1.9	2.4 ± 3.0	0.12	0.14	0.65
Multipares	13 (72.2)	11 (61.1)	11 (61.1)	0.72	0.72	1.00
ATCD de maladie auto-immune	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)	1.00	1.00	1.00
ATCD d'intervillite histiocytaire chronique*	7 (38.9)	0 (0)	0 (0)	0.008	0.008	1.00
ATCD de 2 fausses-couches précoces	5 (27.8)	4 (22.2)	1 (5.6)	1.00	0.18	0.34
ATCD de prééclampsie	2 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0.49	0.49	1.00
Antécédent de MIU (12-41 SA)	7 (38.9)	2 (11.1)	1 (5.6)	0.12	0.04	1.00
Au moins 1 enfant vivant	11 (61.1)	10 (55.6)	11 (61.1)	1.00	1.00	1.00

* Critère d'exclusion des témoins

Tableau 2 : Issues de grossesse

	Intervillite (1) n=18	Bas risque (2) n=18	Très haut risque (3) n=18	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
Prééclampsie	2 (11.1)	1 (5.6)	7 (38.9)	1.00	0.12	0.04
RCIU < 3 ^e percentile <i>en cours de grossesse</i>	10 (55.6)	-	12 (66.6)	< 0.001	0.73	<0.0001
Age d'apparition du RCIU. le cas échéant	25.5 SA ± 5.0	-	27.6 SA ± 6.1		0.55	
Doppler ombilical anormal	7/13 (53.8)	1/7 (14.3)	5/12 (41.7)	0.16	0.70	0.33
Doppler utérin anormal	8/15 (53.3)	0/3 (0.0)	12/16 (75.0)	0.22	0.27	0.04
Age gestationnel à l'issue	28.5 ± 6.9	39.0 ± 1.7	29.2 ± 7.0	< 0.001	0.60	< 0.001
Perte de grossesse après 12 SA	9 (50.0)	-	7 (38.9)	0.001	0.74	0.007
Mort in utero 12-21+6 SA	3	-	4	0.23	1.00	0,10
Mort in utero 22-42 SA	4	-	3	0.10	1.00	0.23
IMG ‡	2	-	-	0.49	0.49	1.00
Naissance vivante après 22 SA	9 (50.0)	18 (100.0)	11 (61.1)	0.001	0.74	0.0076
Age gestationnel à la naissance (SA)*	32.9 ± 2.6	39.0 ± 1.7	33.1 ± 3.0	0.004	0.11	0.004
Césarienne *	8/9 (88.9)	3/18 (16.7)	11/11 (100.0)	0.15	0.51	0.016
Poids du nouveau-né (g)*	1370 ± 470	3410 ± 660	1340 ± 610	0.004	0.12	0.001

	[670-1960]	[1800-4480]	[480-2530]			
RCIU < 3 ^e p selon Gardosi à la naissance*	8/9 (88.9)	1/18 (5.6)	10/11 (90.9)	<0.0001	1.00	<0.0001
Transfert en USIN*	8/9 (88.9)	2/18 (11.1)	9/11 (81.8)	0.0002	1.00	0.0002
Décès néonatal*	-	-	-	1.00	1.00	1.00
Décès périnatal (> 22SA)**	6/16 (37.5)	-	-	0.006	0.006	1.00

* naissances vivantes \geq 22 SA

‡ à 28 et 32 SA. Contexte de RCIU sévère précoce avec anamnios pour les deux cas, avec dopplers pathologiques pour l'une, et hémorragie ventriculaire pour l'autre.

** dont 2 IMG

Tableau 3. Phosphatases alcalines au moment du prélèvement, selon le groupe

Les extrêmes figurent entre crochets.

	Intervillite (1) n=18	Bas risque (2) n=18	Très haut risque (3) n=18	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
Age gestationnel au prélèvement (SA)	28.5 ± 6.8	28.5 ± 6.8	28.6 ± 6.7	0.99	0.82	0.87
Phosphatases alcalines (UI/L)	1088 ± 991 [233-3774]	85 ± 31 [39-137]	103 ± 37 [48-156]	<0.001	<0.001	0.18
≥ 200 UI/l	18 (100,0 %)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<0.001	<0.001	-

Figure 1. Taux de phosphatases alcalines totales (UI/L) en fonction de l'âge gestationnel au prélèvement (weeks).

Les ronds vides sont les cas d'intervillite histiocytaire chronique (○), les triangles pleins les témoins à bas risque (▲) et les ronds pleins les témoins à très haut risque (●).

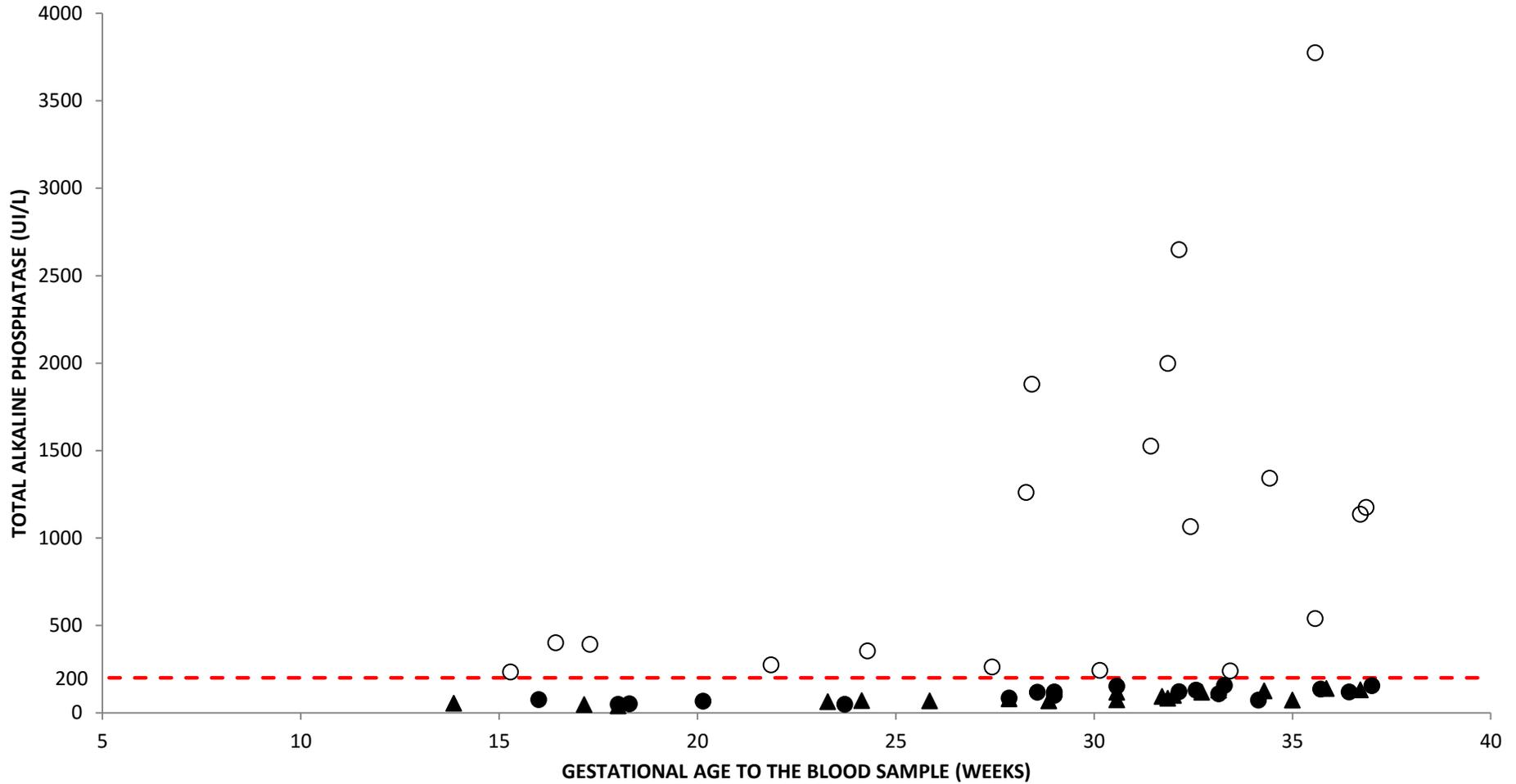


Figure 2 : Représentation graphique du taux de phosphatases alcalines selon le groupe (boite à moustaches).

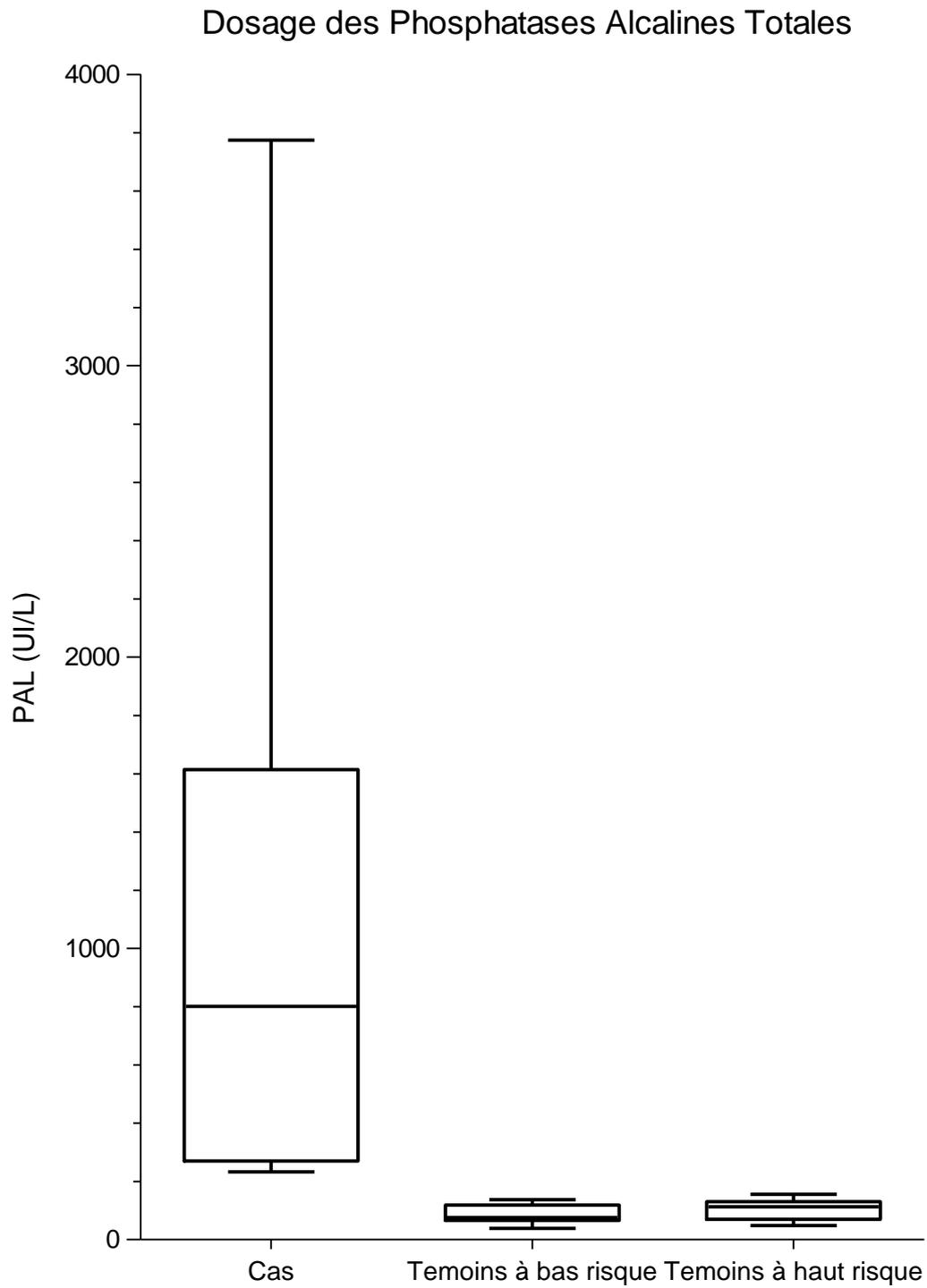
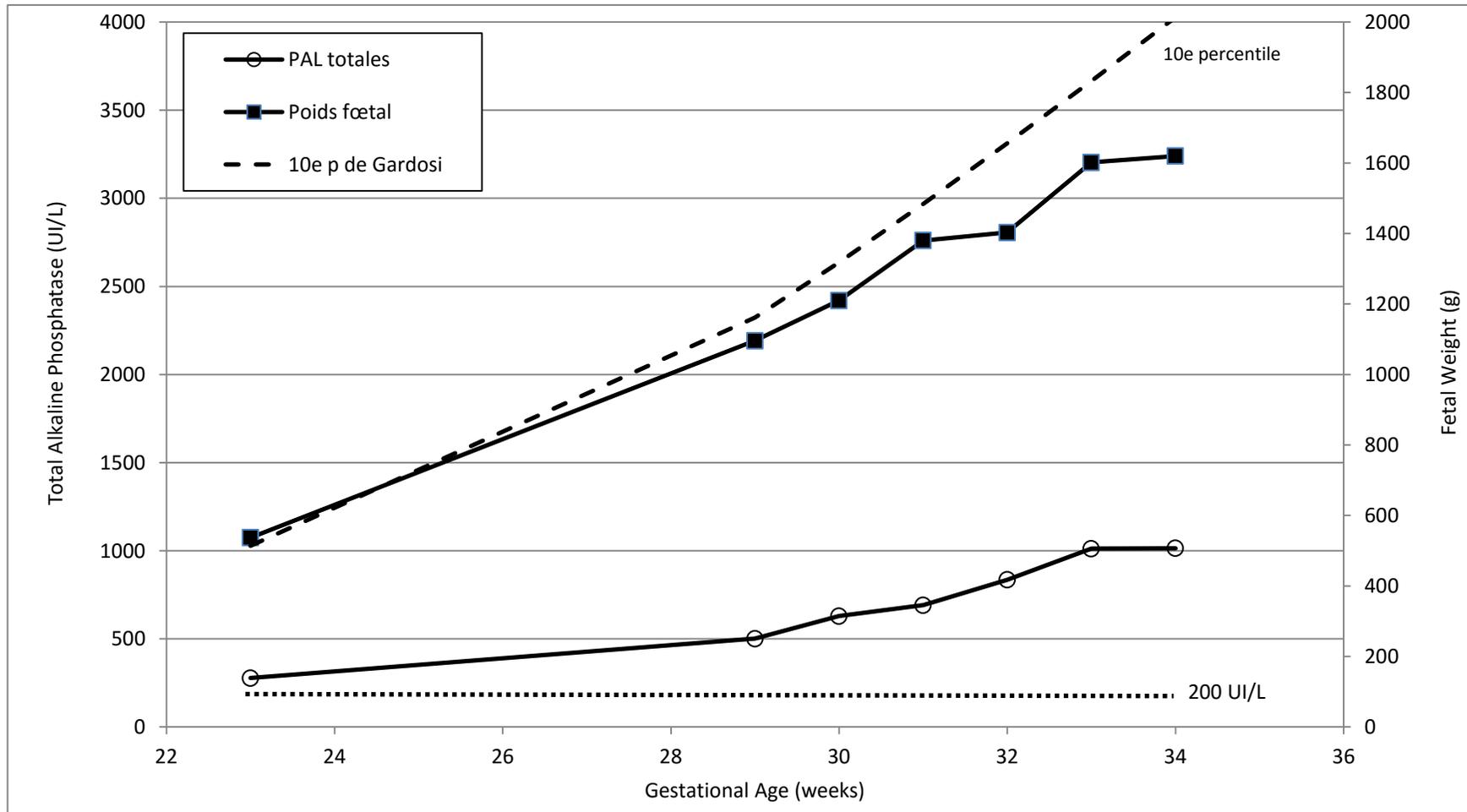


Figure 3 : Case report. Upper lines : évolution du poids fœtal estimé en échographie (carré) par rapport au 10^e percentile des courbes de référence personnalisées pour la patiente (49,50)(- - -). Lower lines : évolution du taux de phosphatases alcalines totales (open circles, ○) par rapport au seuil de 200 UI/l (dotted line,.....)



CONCLUSION

Notre étude a montré que l'intervillite histiocytaire chronique est associée à une élévation des phosphatases alcalines totales. Ce relargage de phosphatases dans le sérum maternel est probablement le témoin d'une érosion du syncytiotrophoblaste, mécanisme très différent du mécanisme hypoxique souvent observé dans les complications placentaires les plus habituelles (prééclampsie, retards de croissance, décès in utero). Cette élévation spécifique, si elle est confirmée par d'autres études, permettra de faire le diagnostic de certaines intervillites histiocytaires chroniques au cours de la grossesse, alors que l'examen microscopique du placenta n'est pas encore possible. Elle nous permettra de nous faire progresser à la fois dans la compréhension et le traitement de cette pathologie placentaire grave, devant laquelle nous sommes restés très démunis jusqu'ici.

Références bibliographiques

1. Labarrere C, Mullen E. Fibrinoid and trophoblastic necrosis with massive chronic intervillitis: an extreme variant of villitis of unknown etiology. *Am J Reprod Immunol Microbiol AJRIM*. nov 1987;15(3):85-91.
2. Jacques SM, Qureshi F. Chronic intervillitis of the placenta. *Arch Pathol Lab Med*. oct 1993;117(10):1032-5.
3. Boyd TK, Redline RW. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. *Hum Pathol*. nov 2000;31(11):1389-96.
4. Marchaudon V, Devisme L, Petit S, Ansart-Franquet H, Vaast P, Subtil D. Chronic histiocytic intervillitis of unknown etiology: clinical features in a consecutive series of 69 cases. *Placenta*. févr 2011;32(2):140-5.
5. Doss BJ, Greene MF, Hill J, Heffner LJ, Bieber FR, Genest DR. Massive chronic intervillitis associated with recurrent abortions. *Hum Pathol*. nov 1995;26(11):1245-51.
6. Parant O, Capdet J, Kessler S, Aziza J, Berrebi A. Chronic intervillitis of unknown etiology (CIUE): relation between placental lesions and perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mars 2009;143(1):9-13.
7. Rota C, Carles D, Schaeffer V, Guyon F, Saura R, Horovitz J. [Perinatal prognosis of pregnancies complicated by placental chronic intervillitis]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. nov 2006;35(7):711-9.
8. Contro E, deSouza R, Bhide A. Chronic intervillitis of the placenta: a systematic review. *Placenta*. déc 2010;31(12):1106-10.
9. Boog G, Le Vaillant C, Alnoukari F, Jossic F, Barrier J, Muller J-Y. [Combining corticosteroid and aspirin for the prevention of recurrent villitis or intervillitis of unknown etiology]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. juin 2006;35(4):396-404.
10. Parant O, Capdet J, Aziza J, Kessler S, Cere N, Berrebi A. Intervillite chronique sans étiologie connue : Issue périnatale. À propos d'une série de 13 grossesses. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 9 mai 2005;34(3-C1):295.
11. Léger-Ravet M-B. Pathologie du placenta. Cas no 3. Intervillite chronique. *Ann Pathol*. août 2010;30(4):285-9.

12. Reus AD, van Besouw NM, Molenaar NM, Steegers EAP, Visser W, de Kuiper RP, et al. An Immunological Basis for Chronic Histiocytic Intervillositis in Recurrent Fetal Loss. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 24 avr 2013;
13. Heller DS. CD68 immunostaining in the evaluation of chronic histiocytic intervillositis. *Arch Pathol Lab Med.* juin 2012;136(6):657-9.
14. Capuani C, Meggetto F, Duga I, Danjoux M, March M, Parant O, et al. Specific infiltration pattern of FOXP3+ regulatory T cells in chronic histiocytic intervillositis of unknown etiology. *Placenta.* févr 2013;34(2):149-54.
15. Traeder J, Jonigk D, Feist H, Bröcker V, Länger F, Kreipe H, et al. Pathological characteristics of a series of rare chronic histiocytic intervillositis of the placenta. *Placenta.* déc 2010;31(12):1116-9.
16. Freitag L, von Kaisenberg C, Kreipe H, Hussein K. Expression analysis of leukocytes attracting cytokines in chronic histiocytic intervillositis of the placenta. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(6):1103-11.
17. Salafia CM, Cowchock FS. Placental pathology and antiphospholipid antibodies: a descriptive study. *Am J Perinatol.* sept 1997;14(8):435-41.
18. Redline RW. Placental inflammation. *Semin Neonatol.* août 2004;9(4):265-74.
19. Ordi J, Ismail MR, Ventura PJ, Kahigwa E, Hirt R, Cardesa A, et al. Massive chronic intervillositis of the placenta associated with malaria infection. *Am J Surg Pathol.* août 1998;22(8):1006-11.
20. Redline RW, Patterson P. Villitis of unknown etiology is associated with major infiltration of fetal tissue by maternal inflammatory cells. *Am J Pathol.* août 1993;143(2):473-9.
21. Labarrere CA, Faulk WP. Maternal Cells in Chorionic Villi From Placentae of Normal and Abnormal Human Pregnancies. *Am J Reprod Immunol.* 1 janv 1995;33(1):54-9.
22. Neale FC, Clubb JS, Hotchkis D, Posen S. HEAT STABILITY OF HUMAN PLACENTAL ALKALINE PHOSPHATASE. *J Clin Pathol.* mai 1965;18:359-63.
23. Fishman L, Miyayama H, Driscoll SG, Fishman WH. Developmental phase-specific alkaline phosphatase isoenzymes of human placenta and their occurrence in human cancer. *Cancer Res.* juill 1976;36(7 PT 1):2268-73.
24. Webb PD, McLaughlin PJ, Risk JM, Johnson PM. Isolation of placental-type alkaline phosphatase associated with human syncytiotrophoblast membranes using monoclonal antibodies. *Placenta.* sept 1986;7(5):405-15.
25. Leitner K, Szlauer R, Ellinger I, Ellinger A, Zimmer K-P, Fuchs R. Placental Alkaline Phosphatase Expression at the Apical and Basal Plasma Membrane in Term Villous Trophoblasts. *J Histochem Cytochem.* 1 sept 2001;49(9):1155-64.

26. Bellazi L. Rôle de la phosphatase alcaline placentaire dans la grossesse normale et pathologique [Doctorat Génétique cellulaire et moléculaire]. Versailles Saint Quentin en Yvelines; 2011.
27. Hunter RJ, Pinkerton JH, Johnston H. Serum placental alkaline phosphatase in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* oct 1970;36(4):536-46.
28. Okesina AB, Donaldson D, Lascelles PT, Morris P. Effect of gestational age on levels of serum alkaline phosphatase isoenzymes in healthy pregnant women. *Int J Gynecol Obstet.* janv 1995;48(1):25-9.
29. Aliyu IS, Isah HS, Afonja OA. Reference interval of serum heat-stable alkaline phosphatase activity in pregnant women in Zaria. *Niger Postgrad Med J.* mars 2006;13(1):31-4.
30. Bacq Y, Zarka O, Brechot J, Mariotte N, Vol S, Tichet J, et al. Liver function tests in normal pregnancy: A prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology.* 1 mai 1996;23(5):1030-4.
31. Rodin A, Duncan A, Quartero HWP, Pistofidis G, Mashiter G, Whitaker K, et al. Serum Concentrations of Alkaline Phosphatase Isoenzymes and Osteocalcin in Normal Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 1989;68(6):1123-7.
32. Berg B, Petersohn L, Helm Gör, Tryding N. Reference Values for Serum Components in Pregnant Women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1 janv 1984;63(7):583-6.
33. Makiya R, Thornell LE, Stigbrand T. Placental alkaline phosphatase, a GPI-anchored protein, is clustered in clathrin-coated vesicles. *Biochem Biophys Res Commun.* 16 mars 1992;183(2):803-8.
34. Makiya R, Stigbrand T. Placental alkaline phosphatase as the placental IgG receptor. *Clin Chem.* 12 janv 1992;38(12):2543-5.
35. Makiya R, Stigbrand T. Placental alkaline phosphatase has a binding site for the human immunoglobulin-G Fc portion. *Eur J Biochem.* 1 avr 1992;205(1):341-5.
36. Makiya R, Stigbrand T. Placental alkaline phosphatase is related to human IgG internalization in HEp2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 31 janv 1992;182(2):624-30.
37. Freeman JL, Rhyne PW, Dean DO, Beard GA, Doellgast GJ. Isolation of Antibody to Human Placental Alkaline Phosphatase (PLAP) from Extracts of Human Placentae. *Am J Reprod Immunol.* 1 août 2001;46(2):149-60.
38. Telfer JF, Green CD. Placental alkaline phosphatase activity is inversely related to cell growth rate in HeLaS3 cervical cancer cells. *FEBS Lett.* 30 août 1993;329(3):238-44.
39. She Q-B, Mukherjee JJ, Huang J-S, Crilly KS, Kiss Z. Growth factor-like effects of placental alkaline phosphatase in human fetus and mouse embryo fibroblasts. *FEBS Lett.* 10 mars 2000;469(2-3):163-7.

40. She Q-B, Mukherjee JJ, Chung T, Kiss Z. Placental alkaline phosphatase, insulin, and adenine nucleotides or adenosine synergistically promote long-term survival of serum-starved mouse embryo and human fetus fibroblasts. *Cell Signal.* oct 2000;12(9-10):659-65.
41. Solomon AL, Siddals KW, Baker PN, Gibson JM, Aplin JD, Westwood M. Placental alkaline phosphatase de-phosphorylates insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-1. *Placenta.* juill 2014;35(7):520-2.
42. Giudice LC, Martina NA, Crystal RA, Tazuke S, Druzin M. Insulin-like growth factor binding protein-1 at the maternal-fetal interface and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in the circulation of women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* avr 1997;176(4):751-8.
43. Holmgren PA, Stigbrand T, Damber MG, von Schoultz B. Serum levels of placental alkaline phosphatase in high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol.* nov 1979;54(5):631-4.
44. Ronin-Walknowska E, Holmgren PA, von Schoultz B, Stigbrand T. Placental alkaline phosphatase compared with human placental lactogen and oestriol in high-risk pregnancies. *Gynecol Obstet Invest.* 1984;18(4):206-11.
45. Moss DW. Alkaline phosphatase isoenzymes. *Clin Chem.* oct 1982;28(10):2007-16.
46. Van Hoof VO, De Broe ME. Interpretation and clinical significance of alkaline phosphatase isoenzyme patterns. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1994;31(3):197-293.
47. Hunter RJ. Serum heat stable alkaline phosphatase: an index of placental function. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* déc 1969;76(12):1057-69.
48. Schumann G, Klauke R, Canalias F, Bossert-Reuther S, Franck PFH, Gella F-J, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 °C. Part 9: reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Scientific Division, Committee on Reference Systems of Enzymes (C-RSE) (1). *Clin Chem Lab Med.* sept 2011;49(9):1439-46.
49. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 sept 1995;6(3):168-74.
50. Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Bréart G, pour la Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. [Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* juin 2006;35(4):373-87.
51. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am.* janv 2014;98(1):1-16.

52. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, Lopèz-Zeno JA, Whittington SS. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta*. janv 1998;19(1):67-72.
53. Ptacek I, Sebire NJ, Man JA, Brownbill P, Heazell AEP. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. *Placenta*. août 2014;35(8):552-62.
54. Devisme L, Merlot B, Ego A, Houfflin-Debarge V, Deruelle P, Subtil D. A case-control study of placental lesions associated with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. févr 2013;120(2):165-8.

AUTEUR : Nom : CHUDZINSKI

Prénom : Anastasia

Date de Soutenance : 25 mars 2016

Titre de la Thèse : Elévation des phosphatases alcalines totales en cas d'intervillite histiocytaire chronique : une étude cas-témoins

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Obstétrique

DES + spécialité : DES Gynécologie-Obstétrique

Mots-clés : Phosphatases alcalines totales, Intervillite histiocytaire chronique

Résumé :

Contexte : Dans l'intervillite histiocytaire chronique, maladie placentaire rare liée à des complications obstétricales graves, une élévation importante des phosphatases alcalines totales a été évoquée.

Objectif : Confirmer l'association entre une élévation pathologique des phosphatases alcalines totales et l'existence d'une intervillite histiocytaire chronique.

Matériel et méthodes : Etude cas-témoins à partir des cas d'intervillite histiocytaire chronique ayant bénéficié d'un dosage des phosphatases alcalines totales à un moment quelconque de la grossesse sur une période de 9 années consécutives. Les taux de phosphatases alcalines ont été comparés à ceux des femmes de deux groupes témoins appariés sur l'âge gestationnel au prélèvement, les unes avec des grossesses de déroulement normal (« témoins à bas risque »), les autres avec des grossesses compliquées à fort risque de lésions placentaires telle que, retard de croissance, décès in utero ou prééclampsie (« témoins à haut risque »).

Résultats : Dix-huit cas ont été comparés à 18 témoins à bas risque et 18 témoins à haut risque. Par rapport au groupe des témoins à haut risque, les cas présentaient plus d'antécédent de mort in utero (38.9 vs 5.6%, $p < 0.04$). Les phosphatases alcalines étaient significativement plus élevées chez les cas que chez les témoins à bas risque et chez les témoins à haut risque (1088· 991 vs 85· 31 vs 103· 37 UI/l, $p < 0.001$) sans zone de chevauchement entre les distributions. Le seuil de 200 UI/L séparait complètement les distributions entre elles.

Conclusion : L'intervillite histiocytaire chronique est une cause d'élévation des phosphatases alcalines totales. Leur place potentielle comme outil diagnostique est illustrée par un cas de récurrence avec élévation dès le deuxième trimestre

Composition du Jury :

Président : Pr Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Assesseurs : Dr Sylvain DUBUCQUOI, Dr Rodrigue DESSEIN, Dr Hélène ANSART – FRANQUET, Pr Damien SUBTIL