



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2018

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**L'intervillite histiocytaire chronique  
est-elle une maladie sévère du placenta ?**

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2018 à 14h00  
Au Pôle Formation  
**Par Céline HOMATTER**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Véronique DEBARGE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Charles GARABEDIAN**

**Madame le Docteur Louise DEVISME**

**Madame le Docteur Anastasia CHUDZINSKI**

**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.**



# Résumé

## Position du problème

L'intervillite histiocytaire chronique (IHC) est une maladie rare du placenta. Son association à des issues obstétricales défavorables a été évoquée dans des séries non comparatives et de taille limitée.

## Objectif

Mesurer l'excès de risque d'issues obstétricales défavorables lié à la découverte d'une IHC après la naissance.

## Matériel et Méthodes

Étude hospitalière unicentrique rétrospective de type cas/témoins entre 2000 et 2016. Les cas étaient les patientes pour lesquelles un diagnostic d'IHC avait été posé à l'analyse du placenta et deux types de témoins ont été définis pour chaque cas. Les témoins « à bas risque » étaient les patientes ayant accouché dans notre centre juste avant chaque cas. Les témoins « à haut risque » étaient les patientes dont la grossesse ou l'accouchement avait indiqué un examen microscopique du placenta réalisé juste après celui des cas.

## Résultats

Nous avons observé 111 cas d'IHC pendant la période d'étude. Par rapport aux 111 témoins à bas risque, les cas étaient significativement associés à des fausses-couches tardives (5.4 vs 0.0%,  $p < 0.03$ ), des retards de croissance intra-utérins sévères (70.4 vs 0.9%,  $p < 0.001$ , OR 140 [IC95%, 19.9 – 2800]) et des décès in utero (35.1 vs 0.9%,  $p < 0.001$ , OR 59.6 [IC95%, 8.5-1192]), avec une réduction très significative du

pourcentage d'enfants vivants à la maison (54.9 vs 99.1%,  $p < 0.001$ , OR 0.01 [IC95%, 0.00 – 0.08]). Toutes ces différences étaient également retrouvées de manière significative par rapport aux patientes à haut risque (retards de croissance intra-utérins sévères : OR 3.7 [IC95%, 1.9 – 7.0], décès in utero: OR 4.1 [IC95%, 1.9 -8.7], enfants vivants à la maison : OR 0.27 [IC95%, 0.14-0.52]).

## **Conclusion**

L'intervillite histiocytaire chronique est une pathologie sévère du placenta, liée à un excès de fausses-couches tardives, de retards de croissance intra-utérins sévères et de décès périnataux.

# Sommaire

Abréviations .....	15
Introduction .....	16
Matériel et méthodes .....	17
Résultats .....	21
Discussion .....	25
Conclusion .....	29
Tableau 1. Motif principal de l'examen placentaire dans les différents groupes.....	30
Tableau 2. Caractéristiques et antécédents des femmes selon le groupe .....	31
Tableau 3. Éléments cliniques et paracliniques concernant la grossesse .....	32
Tableau 4. Issues de grossesse selon le groupe .....	34
Tableau 5. Issue de grossesse selon la prise ou non d'un traitement chez les cas ..	36
Figure 1. ....	37
Références .....	38

## Abréviations

AFP : Alpha-fœtoprotéine

BWR : Birth Weight Ratio

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HCG : hormone Chorionique Gonadotrope Humaine

HELLP : Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets count

IHC : Intervillite Histiocytaire Chronique

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

MoM : Multiple of Median

OR : Odds Ratio

PAL : Phosphatases Alcalines

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SA : Semaine d'Aménorrhée

## Introduction

L'intervillite histiocytaire chronique (IHC) est une maladie placentaire rare décrite pour la première fois par Labarrere (1). Elle est définie par la présence d'histiocytes d'origine maternelle dans la chambre intervillieuse, associée ou non à des dépôts de fibrine. Son incidence est estimée entre 0.8% et 0.96% des fausses-couches spontanées précoces (2,3) et entre 0.06% et 0.32% (3,4) des placentas analysés aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Malgré la rareté de cette maladie, les premières descriptions en ont fait une maladie grave, avec un excès de risque tout au long de la grossesse : fausse-couche du 1<sup>er</sup> trimestre, mort in utero du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> trimestre, retard de croissance intra-utérin (2–10), pré-éclampsie (8,10), prématurité induite (2,7,9,10). Ces risques sont retrouvés de manière très hétérogène selon les études (2–10). Il est d'autant plus difficile de se faire une idée de la gravité de cette maladie placentaire qu'il n'existe aucune étude comparative avec groupe témoin. La seule étude comparative menée jusqu'ici montrait un pronostic plus défavorable en cas d'intervillite qu'en cas de villite (8).

Ayant observé plus d'une centaine de cas d'IHC dans notre centre universitaire, nous avons cherché à apprécier la gravité de cette maladie rare en mesurant l'excès de risque d'issues obstétricales défavorables par rapport à deux types de témoins: d'une part les patientes accouchant habituellement dans notre centre ; d'autre part celles qui justifient la réalisation d'un examen anatomopathologique du placenta après l'accouchement.

## Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude hospitalière rétrospective de type cas-témoins entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2016 dans notre maternité de type 3 universitaire.

Les patientes incluses dans le groupe des cas étaient celles ayant bénéficié d'un examen anatomopathologique du placenta qui retrouvait un diagnostic d'IHC pendant la période de l'étude grâce à un codage spécifique. Parmi les cas, 34 patientes avaient accouché au début de la période d'étude, entre 2000 et 2006, et avaient déjà été incluses dans une étude publiée antérieurement (2). Si une même patiente présentait une ou des récurrence(s) d'IHC, elle était comptée autant de fois que de placentas atteints par cette pathologie. Les fausses-couches précoces (âge gestationnel inférieur ou égal à 13<sup>+6</sup> SA), les grossesses gémellaires et les interruptions médicales de grossesses (IMG) pour malformation fœtale grave ont été exclues de l'étude.

Deux types de témoins ont été définis pour chaque cas, quelle que soit l'issue de la grossesse : les patientes témoins « à bas risque » étaient celles qui avaient accouché dans notre centre juste avant les patientes « cas », qu'un examen du placenta ait été réalisé ou non. Les patientes témoins « à haut risque » étaient celles dont la grossesse ou l'accouchement avait indiqué un examen microscopique du placenta, réalisé juste après celui de la patiente « cas ».

Tous les examens ont été réalisés par un anatomopathologiste spécialisé en pathologie placentaire. Certains examens avaient plusieurs indications et la principale indication retenue était, par ordre hiérarchique décroissant : une fausse-couche tardive ou un décès in utero  $\geq$  14 SA, une pré-éclampsie ou un HELLP syndrome, un retard de croissance intra-utérin (RCIU) inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile (11), un accouchement prématuré spontané entre 22 et 36<sup>+6</sup> SA. Les autres indications étaient moins

fréquentes et rassemblées dans un groupe « autres » (asphyxie périnatale inexplicée, IMG pour rupture prématurée des membranes précoce, ...). Après l'examen macroscopique du placenta, l'examen microscopique était réalisé après fixation du tissu au formol et prélèvement de zones saines, découpées en 3 blocs de paraffine (cordon et membranes, placenta central et placenta périphérique), et de zones semblant pathologiques à l'examen visuel. Les blocs de paraffine étaient découpés en lames de 3 µm d'épaisseur et colorés par hématoxyline-éosine-safran. Le diagnostic d'IHC était posé lorsqu'était retrouvé un infiltrat de cellules monocytaires de type histiocytes dans la chambre intervillieuse, systématiquement confirmé par un immunomarquage CD68 (anticorps monoclonal de souris, clone PGM1 DakoCytomation ®, dilution 1/1000, prétraitement tampon EDTA, incubation, révélation DAB, Glostrup, Danemark), avec ou sans dépôts de fibrine. Une évaluation semi-quantitative des caractéristiques de l'intervillite a également été réalisée : elle était dite « massive » si plus de 50 % de la chambre intervillieuse était atteinte, et « diffuse » lorsque les amas d'histiocytes remplissaient uniformément et massivement l'ensemble des espaces intervilloux au grossissement × 100, ou au contraire « multifocale » lorsque les amas d'histiocytes étaient moins étendus, variables d'un champ microscopique à l'autre (2,4,5). L'absence ou la présence de dépôts de fibrine était également notée.

Les caractéristiques des patientes et des nouveau-nés ont été recueillies dans les dossiers médicaux : âge maternel, nombre de grossesses et d'accouchements antérieurs ( $\geq 22$  SA), ethnie, tabagisme actif pendant la grossesse, maladie auto-immune prouvée par la présence d'au moins un auto-anticorps, thrombophilie constitutionnelle ou acquise. En ce qui concernait les événements survenus en cours de grossesse, nous avons étudié en particulier la survenue d'une pré-éclampsie (12),

d'un HELLP syndrome (12,13), d'une cholestase gravidique (14,15), d'un diabète gestationnel (16), d'un oligoamnios (grande citerne de liquide amniotique < 20 mm), la réalisation d'un doppler utérin au cours de la grossesse (pathologique si index de résistance > 0.65, notch unilatéral ou notch bilatéral), la réalisation d'un doppler ombilical dans le mois avant la naissance (pathologique en cas d'élévation des résistances ombilicales pour le terme ou d'inversion du rapport cérébro-placentaire (17,18)), une anomalie morphologique à l'échographie du placenta, la réalisation d'un caryotype fœtal pendant la grossesse et la prise de traitements pendant la grossesse (aspirine, héparine de bas poids moléculaire, corticoïdes, en association ou non).

En ce qui concerne le suivi biologique de la grossesse, les dosages suivants ont été recueillis lorsqu'ils étaient disponibles : certains marqueurs sériques de trisomie 21 au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>ème</sup> trimestre comme l'hormone chorionique gonadotrope humaine (HCG) et l'alpha-fœtoprotéine (AFP), ainsi que le taux de phosphatases alcalines (PAL) sériques maternelles totales (lorsque plusieurs valeurs étaient disponibles, la plus tardive était gardée).

Les issues de grossesse recueillies étaient la survenue d'une fausse-couche spontanée tardive (expulsion spontanée entre 14 et 21<sup>+6</sup> SA), d'un décès in utero entre 14 et 42 SA, d'une interruption médicale de grossesse après 14 SA, d'un accouchement prématuré (défini par un terme de naissance compris entre 22 SA et 36<sup>+6</sup> SA), d'une naissance vivante  $\geq$  22 SA, d'un RCIU < 3<sup>ème</sup> percentile à la naissance (11), ainsi que celle d'un décès néonatal intra-hospitalier. Un décès périnatal était défini par la survenue d'un décès in utero à partir de 22 SA ou d'un décès néonatal intra-hospitalier. Le caractère particulièrement sévère de certains retards de croissance nous a amené à calculer le birth weight ratio (BWR) de chaque nouveau-né de plus de

22 SA (rapport entre le poids néonatal observé et le poids médian pour le terme de naissance) (19).

Les données ont été enregistrées et analysées avec le logiciel Epi-Data software (version 3.1, Epidata Association, Danemark). Ce recueil a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés DEC16-406. Les comparaisons entre pourcentages ont fait appel au test du Chi<sup>2</sup>. En cas d'effectifs faibles, les données ont été rassemblées et les comparaisons ont fait appel au test exact de Fisher. Les comparaisons entre moyennes ont fait appel au test non paramétrique de Kruskal et Wallis. Les pourcentages figurent entre parenthèses et les moyennes sont données avec l'écart-type de la distribution. Les Odds Ratio (OR) sont donnés avec l'intervalle de confiance à 95%. Les comparaisons étaient considérées comme significatives lorsque la valeur du risque de première espèce  $p$  était inférieure à 0.05.

## Résultats

Pendant la période d'étude, 84 681 issues de grossesse ont été prises en charge à partir de 14 SA dans notre centre, amenant à réaliser 7 955 examens microscopiques du placenta (9.4%) (Figure 1). Parmi ceux-ci, 120 présentaient des signes d'IHC (1.5% des examens du placenta, 0.14% des naissances  $\geq$  14 SA), dont 6 ont été exclus du fait d'une interruption médicale de grossesse pour malformation foetale grave et 3 du fait d'une grossesse gémellaire. Notre étude porte donc sur 111 cas d'IHC, auxquels nous avons comparé 111 témoins « à bas risque » et 111 témoins « à haut risque ». Parmi ces 111 IHC, 39 étaient massives (35.1 %), 42 diffuses (37.8%) et 51 présentaient des dépôts de fibrine (45.9%).

Le motif principal des examens microscopiques placentaires différait significativement selon le groupe d'étude (Tableau 1). Dans chaque groupe, presque la moitié des examens placentaires était motivée par l'existence d'un retard de croissance à la naissance (45.0%). Les motifs les plus fréquents étaient ensuite la survenue d'un décès in utero (23.1%), d'une pré-éclampsie (13.5%), ou d'un accouchement prématuré spontané (10.0%). Les décès in utero étaient un motif d'examen plus fréquent chez les cas (35.1%) et la survenue d'un accouchement prématuré spontané était plus fréquent chez les témoins à haut risque (18.0%).

Par rapport aux témoins, les patientes cas étaient plus âgées d'environ deux années (Tableau 2). Il n'existait aucune différence concernant leur origine ethnique, leur consommation de tabac pendant la grossesse ni leurs antécédents de thrombophilie innée ou acquise. Elles avaient une tendance non significative à avoir plus de maladies auto-immunes, mais sans syndrome des anticorps anti-phospholipides

(lupus, hypothyroïdie, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, thrombopénie auto-immune, syndrome de Sharp, présence isolée d'anticorps antiB2glycoprotéine<sup>1</sup>). Concernant leurs antécédents obstétricaux, il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant la parité, mais les patientes cas avaient eu plus de grossesses que les patientes témoins. Elles avaient des antécédents plus fréquents de fausses-couches précoces et de décès in utero. Comparativement aux patientes témoins à bas risque, leurs antécédents de fausse-couche tardive étaient également plus fréquents. Enfin, 18 % des patientes cas avaient déjà eu une intervillite histiocytaire chronique dans leurs antécédents, tandis qu'aucune des patientes témoins n'avait ce type d'antécédent ( $p < 0.001$ ).

Les éléments cliniques et paracliniques recueillis pendant la grossesse figurent au Tableau 3. Parmi les dosages réalisés pour dépister la trisomie 21, l'HCG était en moyenne un peu abaissée par rapport aux témoins à haut risque. L'alpha-fœtoprotéine était en revanche pratiquement doublée, supérieure ou égale à 2.5 MoM dans un tiers des cas. Le pourcentage de patientes ayant un risque élevé de trisomie était pratiquement identique dans les trois groupes, mais les vérifications du caryotype fœtal ont été nettement plus fréquentes parmi les cas que parmi les témoins (33.3 vs 5.5 et 18.0%, respectivement). La fréquence des pré-éclampsies était de 9.9 % parmi les cas, plus élevée que celle des témoins à bas risque (1.8%). En échographie, une suspicion de petit poids pour l'âge gestationnel ou de RCIU concernait environ deux tiers des cas mais seulement la moitié des témoins à haut risque et seulement 5.5% des témoins à bas risque. De la même façon, l'existence d'un oligoamnios ou d'anomalies du Doppler ombilical était plus fréquente parmi les cas que parmi les deux types de témoins. Enfin, les phosphatases alcalines totales ont plus souvent et plus précocement été dosées chez les cas que chez les témoins, et leur taux était en

moyenne plus élevée dans le groupe d'IHC (un tiers avaient des PAL totales supérieures à 600 UI/L).

Les issues de grossesse sont présentées au Tableau 4. Par rapport aux témoins à bas risque, les cas présentaient un excès de fausses-couches tardives entre 14 et 21<sup>+6</sup> SA (5.4 vs 0.0%,  $p = 0.03$ , OR indéfini), de retards de croissance intra-utérins sévères (70.4 vs 0.9%,  $p < 0.001$ , OR 140 [19.9 – 2800]) et de décès in utero (35.1 vs 0.9%,  $p < 0.001$ , OR 59.6 [8.5-1192], avec une réduction très significative du pourcentage d'enfants vivants après 22 SA (55.9 vs 99.1%,  $p < 0.001$ , OR 0.01 [0.00 – 0.08]). Toutes ces différences étaient également retrouvées de manière significative par rapport aux patientes à haut risque (RCIU < 3<sup>ème</sup> percentile : OR 3.7 [1.9 – 7.0], décès in utero: OR 4.1 [1.9 -8.7], naissances vivantes  $\geq$  22 SA OR 0.23 [0.11 – 0.45]). Même en ne considérant que les naissances vivantes après 22 SA, les retards de croissance étaient beaucoup plus sévères chez les cas que dans les deux groupes témoins : le birth weight ratio (BWR) était en moyenne bien plus faible chez les cas, et 8.1% des cas n'atteignaient même pas la moitié du poids médian attendu pour l'âge gestationnel (vs 0.0% et 0.9% dans les groupe témoin,  $p = 0.005$  et  $p = 0.037$ , respectivement).

Les naissances vivantes au-delà de 22 SA étaient beaucoup plus souvent prématurées dans le groupe des cas que dans le groupe des témoins à bas risque (64.5 vs 6.4%,  $p < 0.001$ ), et le taux de prématurité induite était plus élevé parmi les cas que chez les deux groupes de témoins. Le poids des nouveau-nés était nettement plus faible chez les cas que chez les témoins ( $1500 \pm 885$  vs  $3160 \pm 640$  et  $1945 \pm 870$  g, respectivement,  $p < 0.001$ ). Finalement, les décès périnataux étaient beaucoup plus fréquents parmi les cas que parmi les témoins à bas risque (30.7 vs 0.9%,  $p < 0.001$ , OR 48.7 [6.8-986]) et que parmi les patientes à haut risque (30.7 vs 12.5%,

$p=0.014$ , OR 3.1 [1.4-6.9]). La réduction du pourcentage d'enfants vivants à la maison était très significative dans le groupe des cas, à la fois par rapport aux patientes à bas risque et aux patientes à haut risque (54.9 vs 99.1% et 82.0%,  $p < 0.001$ , OR 0.01 [0.00-0.08] et OR 0.27 [0.14-0.52], respectivement).

En ce qui concerne les traitements reçus pendant la grossesse par les patientes du groupe des cas (Tableau 5), 18 avaient reçu de l'aspirine (16.2 %), 7 de l'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive (6.3%), 6 des corticoïdes oraux en continu (5.4%) et 90 aucun de ces traitements (81.1%). Le Tableau 5 ne montre aucune différence concernant l'issue de grossesse selon l'existence ou le type de traitement.

## Discussion

Comparant notre série à la fois à des patientes à bas risque et à des patientes à haut risque, notre étude a montré que la découverte d'une intervillite histiocytaire chronique s'associe à un excès de fausses-couches tardives, de retards de croissance intra-utérins sévères et de décès in utero, aboutissant à une diminution très importante du taux d'enfants vivants à la maison.

Notre travail présente des limites importantes, du fait de biais de sélection à la fois chez les cas et chez les témoins. Chez les cas, les examens placentaires qui ont révélé l'existence d'une IHC ont presque toujours été réalisés du fait de la survenue des complications obstétricales que nous étudions. D'un côté, ce biais d'indication a certainement entraîné une surévaluation importante des risques liés à l'intervillite. De l'autre cependant, il était identique chez les patientes à haut risque et notre étude a donc permis de mettre en évidence le pronostic particulièrement sévère de l'intervillite. Chez les témoins à bas risque à l'inverse, l'absence d'examen anatomopathologique a pu masquer la présence d'IHC alors que l'issue était favorable. Il est d'ailleurs vraisemblable que nous ayons sous-estimé le nombre de placentas porteurs d'IHC durant la période d'étude, pendant laquelle un peu moins de 10% des placentas ont été examinés. Aucune étude ne s'affranchit de cette difficulté liée au fait que tous les placentas ne peuvent être examinés pour connaître la fréquence des maladies « microscopiques » rares du placenta. En supposant que les placentas non examinés n'étaient pas porteurs d'IHC, nous avons observé une fréquence de l'IHC de 1/700 naissances aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres (0.14%), compatible avec la fréquence mesurée par d'autres auteurs avec les mêmes limites (entre 1/300 et 1/1600) (3,4). Enfin, la difficulté à recenser précisément les issues de grossesse avant 14 SA nous a amené

à exclure les fausses-couches du 1<sup>er</sup> trimestre de notre étude, alors qu'un lien entre intervillite et fausse-couche précoce est évoqué par de nombreux auteurs (2–6,9,20,21). Notre étude a cependant retrouvé des antécédents de fausse-couche du 1<sup>er</sup> trimestre significativement plus nombreux chez les cas que chez les témoins, confirmant l'existence de ce lien.

Dans notre étude, l'intervillite histiocytaire chronique est associée à des fausses-couches tardives, des retards de croissance sévères et des décès in utero. La survenue d'une fausse-couche tardive concernait 5 % des cas, ce qui correspond à la fréquence décrite par d'autres études, avec des taux variables entre 0 et 12.5% (4,5,7,8,10). Le mécanisme par lequel ces expulsions surviennent spontanément entre 14 et 21<sup>+6</sup> SA est inconnu. Dans notre série, des signes microscopiques de chorioamnionite s'associaient à l'intervillite dans trois des six cas de fausse-couche tardive observés.

En ce qui concerne les retards de croissance sévères (< 3<sup>ème</sup> percentile), leur fréquence était de 70% chez les cas. Ce taux est supérieur à celui estimé à 48% dans une méta-analyse récente (21), mais avec des taux extrêmement variables selon les études, compris entre 27 et 81% (1–6,8,9,20). Dans un tiers des cas, la recherche d'une anomalie chromosomique témoigne du caractère précoce et sévère du retard de croissance. Les signes en faveur d'une altération de la perfusion fœto-placentaire que nous avons retrouvés avaient déjà été décrits dans des séries plus courtes et non comparatives : la fréquence de l'oligoamnios que nous avons mesurée était la même que celle retrouvée par Koby et al (40%), et inférieure à celle retrouvée par d'autres (jusqu'à 80 % (4,6)). De la même façon, la fréquence des anomalies du spectre Doppler ombilical était de 40% dans notre série, mais elle était plus élevée dans des séries plus courtes : 60% dans la série de Nowak (8) et 72 % dans celle de Koby et al

(10). Alors que d'autres auteurs avaient retrouvé des anomalies fréquentes du spectre des artères utérines (2,4,10), le caractère comparatif de notre étude a permis de montrer un taux d'anomalies du spectre utérin semblable à celui observé chez les témoins. Ces constatations sont plutôt en faveur d'une origine primitivement placentaire des troubles de la perfusion foetale.

Du point de vue clinique enfin, notre étude a confirmé que l'intervillite apparaît liée au risque de décès in utero, même comparativement à des examens placentaires réalisés sur indication obstétricale. Ce risque de décès in utero a été évoqué dès la description de l'intervillite en 1987 par Labarrere et al (1), puis par tous les autres auteurs avant nous (2-9,22,23). Dans notre série, 71.8% des décès in utero présentaient un retard de croissance intra-utérin sévère et seulement deux tiers des retards de croissance sont nés vivants (données non montrées). Le fait que 17 décès in utero parmi 39 (43.6%) soient survenus avant 22 SA témoigne du caractère précoce des troubles de la perfusion placentaire.

Du point de vue biologique, notre étude indique que l'alpha-fœtoprotéine s'est élevée au-delà de 2.5 MoM dans plus d'un tiers des dosages chez les patientes porteuses d'intervillite. Les anomalies précoces et sévères de la perfusion placentaire sont déjà connues comme l'une des causes de cette élévation, par fuite plasmatique du compartiment foetal vers la chambre intervillieuse drainée par la mère (24). Enfin, le dosage des phosphatases alcalines totales était disponible chez la moitié des cas et s'élevait de manière considérable dans un tiers des cas (au-delà de 600 UI/L). Cette augmentation avait été retrouvée chez 10 des 18 patientes de notre série antérieure (2) ; elle a été confirmée chez 8 patientes parmi les 42 nouvelles patientes de notre échantillon, amenant à un total de 18 patientes avec phosphatases alcalines totales élevées parmi les 60 patientes ayant eu ce dosage (30.0%). Ce pourcentage de 30%

a été retrouvé récemment par une autre équipe (10). Par son caractère comparatif, notre étude indique qu'il s'agit d'une augmentation très significative, même si elle ne concerne qu'un tiers des intervillites au seuil de 600 UI/L. Nous avons antérieurement montré l'origine placentaire des phosphatases alcalines augmentées et évoqué un mécanisme de relargage de ces enzymes par le syncytiotrophoblaste qui les synthétise dans le placenta (2).

Enfin, notre étude nous a donné l'occasion d'étudier l'issue de la grossesse en fonction de l'existence ou non d'un traitement en cours de grossesse chez les femmes atteintes d'intervillite histiocytaire chronique. Même si la faiblesse des effectifs des patientes traitées limite la portée de nos résultats, aucune des analyses réalisées n'évoque un bénéfice de ces traitements, qu'il s'agisse de l'aspirine à faible dose, des héparines de bas poids moléculaire à dose préventive ou des corticoïdes oraux. Ces résultats sont en accord avec ceux de Contro et al. (25) qui ne trouvaient pas d'argument en faveur de ces traitements dans leur compilation des cas d'IHC publiés. Alors que l'aspirine à faible dose a montré une certaine efficacité dans la prévention de la pré-éclampsie (26), que les HBPM ont montré leur efficacité en cas de grossesse chez des patientes présentant un syndrome des anti-phospholipides (27) et que les corticoïdes sont susceptibles de limiter le risque de poussée lupique en cours de grossesse, le mécanisme par lequel l'intervillite histiocytaire chronique agit sur le placenta pourrait donc différer de celui de ces maladies.

## **Conclusion**

Malgré sa rareté et grâce à une comparaison à deux groupes témoins, notre étude a permis de confirmer de manière objective la sévérité des complications obstétricales liées à l'intervillite histiocytaire chronique. La survenue d'une fausse couche tardive, d'un décès in utero ou d'un retard de croissance peut donc être raisonnablement attribuée à l'intervillite histiocytaire chronique lorsque ce diagnostic est posé à l'examen microscopique du placenta. En l'absence de traitement efficace et compte tenu d'un risque de récurrence élevé, il s'agit certainement d'une des maladies les plus sévères du placenta.

Tableau 1. Motif principal de l'examen placentaire dans les différents groupes d'étude <sup>a</sup>

	(1) Cas (IHC) n= 111	(2) Témoins à bas risque n=7	(3) Témoins à haut risque n=111	p	Total n= 229
Retard de croissance à la naissance	51 (45.9)	4 (57.1)	48 (43.2)		103 (45.0)
Mort in utero (14-42)	39 (35.1)	1 (14.3)	13 (11.7)		53 (23.1)
Pré-éclampsie / HELLP	11 (9.9)	2 (28.6)	18 (16.2)		31 (13.5)
Accouchement prématuré spontané (22-36 <sup>+6</sup> )	3 (2.7)	-	20 (18.0)	<0.001	23 (10.0)
Fausse-couche tardive (14-21 <sup>+6</sup> )	6 (5.4)	-	1 (0.9)		7 (3.1)
Autre	1 (0.9)	-	11 (9.9)		12 (5.2)

<sup>a</sup> Quand plusieurs causes étaient présentes, l'existence d'une fausse-couche tardive ou d'une mort in utero quelque soit le terme a prévalu sur l'existence d'une pré-éclampsie, qui a prévalu elle-même sur l'existence d'un retard de croissance à la naissance et sur une prématurité spontanée.

Tableau 2. Caractéristiques et antécédents des femmes selon le groupe

	(1) Cas (IHC) n= 111	(2) Témoins à bas risque n=111	(1) vs (2) p	(3) Témoins à haut risque n=111	(1) vs (3) p
Âge maternel (ans)	30.8 ± 5.9	28.9 ± 5.5	0.02	28.7 ± 5.6	0.01
Ethnie caucasienne	80 (72.1)	83 (76.1)	0.49	77 (69.4)	0.67
Tabagisme pendant la grossesse	16 (14.4)	19 (17.4)	0.54	21 (18.9)	0.37
Thrombophilie innée ou acquise	2 (1.8)	1 (0.9)	>0.99	2 (1.8)	>0.99
Maladie auto-immune	9 (8.1)	3 (2.7)	0.08	3 (2.7)	0.08
Nullipares	40 (36.0)	53 (47.7)	0.08	50 (45.0)	0.17
Nombre de grossesses antérieures	2.5 ± 2.1	1.3 ± 1.4	<0.001	1.6 ± 2.0	<0.001
ATCD de fausse-couche précoce <14 SA	44 (39.6)	21 (19.3)	<0.001	29 (26.1)	0.03
ATCD de fausse-couche tardive (14-21 <sup>+6</sup> )	6 (5.4)	0 (0.0)	0.03	2 (1.8)	0.28
ATCD de mort in utero	19 (17.1)	3 (2.7)	<0.001	3 (2.7)	<0.001
ATCD intervillite histiocytaire chronique	20 (18.0)	0 (0.0)	<0.001	0 (0.0)	<0.001

Tableau 3. Éléments cliniques et paracliniques concernant la grossesse, selon le groupe

	(1) Cas (IHC) n= 111	(2) Témoins à bas risque n=111	(1) vs (2) p	(3) Témoins à haut risque n=111	(1) vs (3) p
HCG en MoM	1.17 ± 0.99	1.37 ± 0.94	0.17	1.55 ± 1.23	0.02
≥ 2.5 MoM	3 (5.3)	5 (10.6)	0.46	6 (12.0)	0.30
AFP en MoM	2.1 ± 1.2	0.99 ± 0.36	<0.001	1.32 ± 0.69	0.01
≥ 2.5 MoM	10 (34.5)	0 (0.0)	<0.001	3 (14.3)	0.19
Risque de trisomie 21 > 1/250	8 (12.5)	5 (7.4)	0.32	6 (8.6)	0.46
Réalisation d'un caryotype foetal	37 (33.3)	6 (5.5)	<0.001	20 (18.0)	0.01
Caryotype anormal	1 (2.7) <sup>a</sup>	0 (0.0)	>0.99	0 (0.0)	0.53
Diabète gestationnel	10 (9.3)	17 (16.7)	0.11	13 (13.1)	0.39
Cholestase gravidique	1 (0.9)	2 (1.8)	>0.99	1 (0.9)	>0.99
Pré-éclampsie	11 (9.9)	2 (1.8)	0.01	19 (17.1)	0.12
avec HELLP syndrome	5 (5.3)	0 (0.0)	0.02	4 (3.8)	0.74
Poids foetal estimé <10 <sup>e</sup> perc. pendant la grossesse	73 (65.8)	6 (5.5)	<0.001	57 (51.3)	0.03

Tableau 3. (suite)

Oligoamnios en échographie	47 (42.3)	5 (4.7)	<0.001	27 (26.2)	0.01
Spectre Doppler utérin anormal <sup>b</sup>	36/83 (43.4)	7/17 (36.8)	0.60	28/53 (52.8)	0.28
Spectre Doppler ombilical anormal <sup>c</sup>	33/81 (40.7)	2/40 (4.9)	<0.001	20/77 (26.0)	0.05
Anomalie du placenta en échographie	7 (6.3)	2 (1.8)	0.17	9 (8.1)	0.60
Dosage des phosphatases alcalines totales	60 (54.1)	21 (10.3)	<0.001	42 (37.8)	0.02
Dernier taux (UI/L)	625 ± 759	242 ± 201	0.05	191 ± 105	0.002
Age gestationnel au dernier dosage (SA)	28.6 ± 6.7	35.5 ± 4.6	<0.001	30.1 ± 6.6	0.22
Taux > 600 UI/L	18 (30.0)	1 (4.8)	0.01	0 (0.0)	<0.001

<sup>a</sup> Une trisomie 16 confinée au placenta <sup>b</sup> Index de résistance moyen ≥ 0.65 ou présence de notch <sup>c</sup> Inversion du rapport cérébro-placentaire ou index de résistance élevé

Tableau 4. Issues de grossesse selon le groupe

	(1) Cas (IHC) n= 111	(2) Témoins à bas risque n=111	(1) vs (2) p	OR [IC 95%]	(3) Témoins à haut risque n=111	(1) vs (3) p	OR [IC 95%]
Fausse-couche tardive (14-21 <sup>+6</sup> )	6 (5.4)	0 (0.0)	0.03	Indéfini	1 (0.9)	0.12	6.3 [0.73-141]
RCIU < 3 <sup>ème</sup> percentile ≥ 22 SA <sup>a</sup>	62 (70.4)	1 (0.9)	<0.001	140 [19.9-2800]	41 (39.4)	<0.001	3.7 [1.9-7.0]
BWR §, naissances ≥ 22 SA <sup>a</sup>	0.68±0.24	1.05±0.16	<0.001		0.82±0.21	<0.001	
< 0.60	31 (35.2)	1 (0.9)	<0.001		12 (11.6)	<0.001	
< 0.50	18 (20.5)	0 (0.0)	<0.001		3 (2.9)	<0.001	
BWR §, naissances vivantes ≥ 22 SA <sup>b</sup>	0.71±0.17	1.06±0.15	<0.001		0.85±0.19	<0.001	
< 0.60	17 (27.4)	1 (0.9)	<0.001		9 (9.6)	0.004	
< 0.50	5 (8.1)	0 (0.0)	0.005		1 (0.9)	0.037	
Interruption médicale de grossesse <sup>c</sup>	4 (4.5)	0 (0.0)	0.12		3 (2.7)	>0.99	
Décès in utero 14 - 42 SA	39 (35.1)	1 (0.9)	<0.001	59.6 [8.5-1192]	13 (11.7)	<0.001	4.1 [1.9 -8.7]
14 - 21 <sup>+6</sup>	17 (15.3)	0 (0.0)	<0.001	Indéfini	6 (5.4)	0.015	3.2 [1.1-9.4]
22 – 42	22 (19.8)	1 (0.9)	<0.001	27.2 [3.4-550]	7 (6.3)	0.003	3.7 [1.4-10.0]
Naissance vivante ≥ 22 SA	62 (55.9)	110 (99.1)	<0.001	0.01 [0.0-0.08]	94 (84.7)	<0.001	0.23 [0.11-0.45]

Tableau 4. (suite)

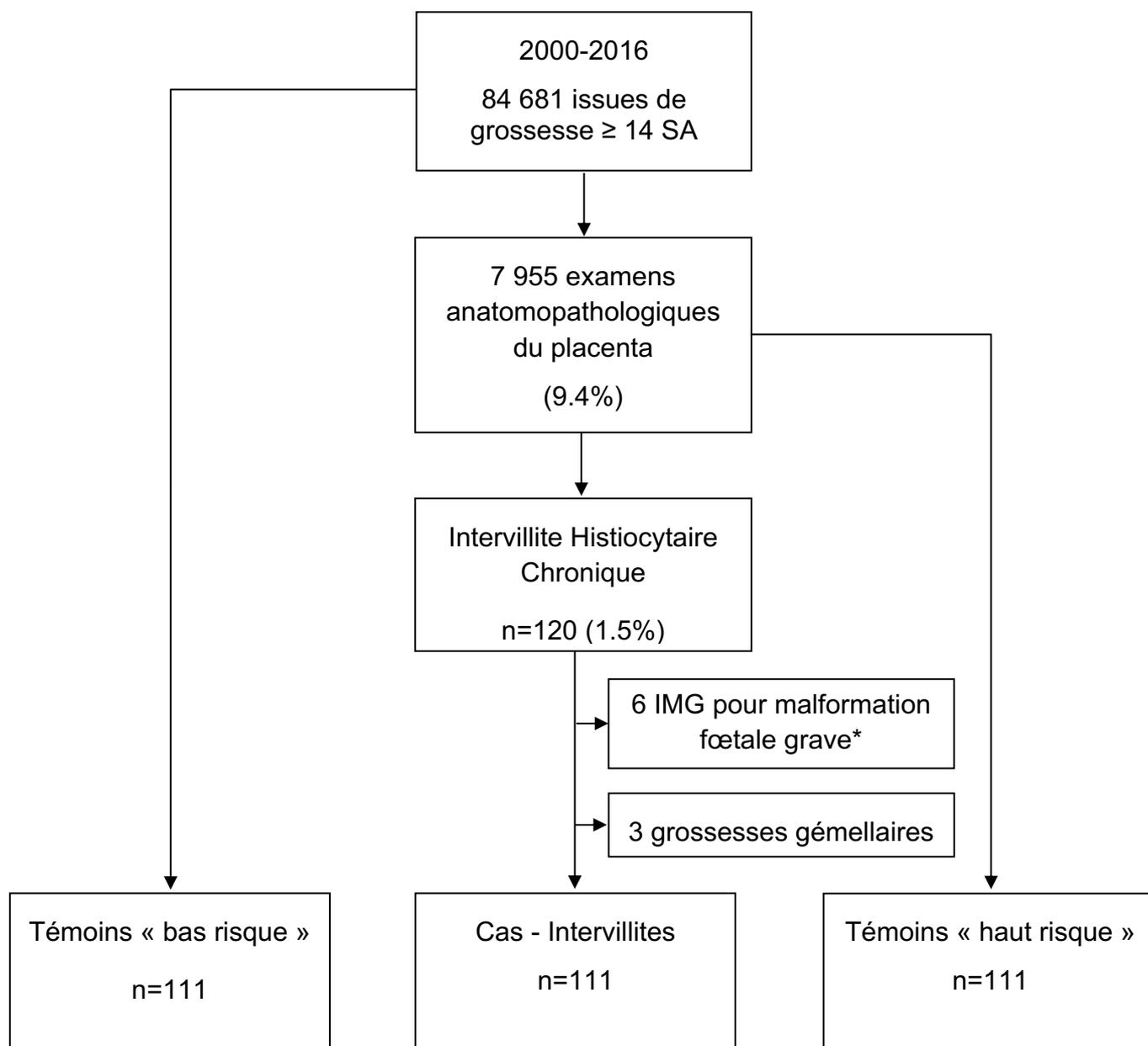
Prématurité <sup>b</sup>	40 (64.5)	7 (6.4)	<0.001	26.8 [9.8- 75.9]	48 (51.1)	0.10	1.74 [0.86-3.6]
Spontanée	4 (6.4)	2 (1.8)	0.19	3.7 [0.56- 30.3]	9 (9.6)	0.49	0.65 [0.16-2.5]
Induite	36 (58.1)	5 (4.5)	<0.001	29.1 [9.6-94.2]	39 (41.5)	0.05	2.0 [0.97-4.0]
Age gestationnel à l'accouchement <sup>a</sup>	33.6±4.7	39.4±2.6	<0.001		35.1±5.0	0.024	
22 - 27 <sup>+6</sup> SA	13 (14.7)	2 (1.8)			12 (11.5)		
28 - 36 <sup>+6</sup> SA	50 (56.8)	6 (5.4)	<0.001		45 (43.3)	0.06	
> 37 SA	25 (28.4)	103 (92.8)			47 (45.2)		
Poids à l'accouchement (grammes) <sup>a</sup>	1500±885	3160±640	<0.001		1945±870	<0.001	
< 1500	43 (48.9)	3 (2.7)			35 (33.7)		
1500 – 2499	35 (39.8)	6 (5.4)	<0.001		37 (35.6)	0.004	
> 2500	10 (11.4)	102 (91.9)			32 (30.8)		
Césarienne <sup>b</sup>	40 (64.5)	21 (19.1)	<0.001	2.41 [1.3-4.5]	54 (57.4)	0.38	1.4 [0.66-2.8]
Décès néonatal intra-hospitalier <sup>b</sup>	1 (1.6)	0 (0.0)	>0.99		3 (3.2)	>0.99	
Décès périnatal (22 SA - intra-hospitalier) <sup>a</sup>	27 (30.7)	1 (0.9)	<0.001	48.7 [6.8-986]	13 (12.5)	0.014	3.1 [1.4-6.9]
Enfant vivant à la maison	61 (54.9)	110 (99.1)	<0.001	0.01 [0.0-0.08]	91 (82.0)	<0.001	0.27 [0.14-0.52]

<sup>a</sup> Naissances ≥ 22 SA, enfant vivant ou non <sup>b</sup> Naissances ≥ 22 SA vivantes uniquement <sup>c</sup> Les 7 IMG constatées étaient réalisées après 22 SA dont 6 pour RCIU très sévères <sup>§</sup> BWR : Birth Weight Ratio (poids observé rapporté à la médiane pour le terme (19))

Tableau 5. Issue de grossesse selon la prise ou non d'un traitement chez les patientes cas  
 Les patientes ayant pris plusieurs traitements sont comptées autant de fois qu'elles ont pris de traitement

	Aspirine n=18 (16.2)	HBPM n=7 (6.3)	Corticoïdes n=6 (5.4)	Aucun de ces traitements n=90 (81.1)	p
Issue ≥ 22 SA	15 (83.3)	7 (100.0)	6 (100)	70 (77.8)	0.12
Naissance vivante ≥ 22 SA	9 (50.0)	4 (57.1)	3 (50)	51 (56.7)	0.87
Poids si naissance vivante (g)	1680±585	1755±516	1670±655	1640±750	0.93
Age gestationnel si naissance vivante (SA)	34.2±2.9	34.7±2.2	34.1±3.4	34.4±3.9	0.90
Enfant vivant à la maison	9 (50.0)	4 (57.1)	3 (50)	50 (55.6)	0.90

Figure 1. Diagramme des flux



\*Malformations : 2 ventriculomégalies majeures, 1 spina bifida, 1 syndrome polymalformatif, 1 hypoplasie du ventricule gauche, 1 anasarque avec hydrothorax bilatéral ponctionné.

## Références

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*. 1987 Nov;15(3):85–91.
2. 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*. 2011 Feb;32(2):140–5.
3. Boyd TK, Redline RW. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. *Hum Pathol*. 2000 Nov;31(11):1389–96.
4. 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*. 2009 Mar;143(1):9–13.
5. Rota C, Carles D, Schaeffer V, Guyon F, Saura R, Horovitz J. [Perinatal prognosis of pregnancies complicated by placental chronic intervillitis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006 Nov;35(7):711–9.
6. 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 intervillitis of unknown etiology. *Placenta*. 2013 Feb;34(2):149–54.
7. Reus AD, van Besouw NM, Molenaar NM, Steegers EAP, Visser W, de Kuiper RP, et al. An immunological basis for chronic histiocytic intervillitis in recurrent fetal loss. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 2013 Sep;70(3):230–7.
8. Nowak C, Joubert M, Jossic F, Masseau A, Hamidou M, Philippe H-J, et al. Perinatal prognosis of pregnancies complicated by placental chronic villitis or intervillitis of unknown etiology and combined lesions: About a series of 178 cases. *Placenta*. 2016;44:104–8.
9. Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Masseau A, Botta A, Chudzinski A, Theulin A, et al. Chronic histiocytic intervillitis: outcome, associated diseases and treatment in a multicenter prospective study. *Autoimmunity*. 2015 Feb;48(1):40–5.
10. Koby L, Keating S, Malinowski AK, D'Souza R. Chronic histiocytic intervillitis - Clinical, biochemical and radiological findings: An observational study. *Placenta*. 2018 Apr;64:1–6.
11. Collège Français d'Échographie Fœtale : Courbes de références [Internet]. [cited 2018 Jul 1]. Available from: [https://www.cfef.org/boite\\_a\\_outils/courbes.php](https://www.cfef.org/boite_a_outils/courbes.php)
12. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014 Apr;4(2):97–104.

13. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Feb;162(2):311–6.
14. Marshall H. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 ;9(10):1273-9.
15. Williamson. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;124(1):120-33
16. Boyd E. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010 Mar; 33(3): 676-682.
17. Vayssière C. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 193 (2015) 10–18. 2015;
18. McCowan L. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018 Feb;218(2S):S855-S868.
19. Sanderson D. The individualised birthweight ratio: a new method of identifying intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 Apr;101(4):310-4. 1994;
20. Traeder J, Jonigk D, Feist H, Bröcker V, Länger F, Kreipe H, et al. Pathological characteristics of a series of rare chronic histiocytic intervillitis of the placenta. *Placenta.* 2010 Dec;31(12):1116–9.
21. Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Carbillon L, Coulomb-L'Hermine A, Le Guern V, Masseur A, et al. [Chronic histiocytic intervillitis: Diagnosis and management]. *Rev Med Interne.* 2018 Feb;39(2):117–21.
22. Doss D. Massive chronic intervillitis associated with recurrent abortions. *Hum Pathol ;*26: 1245e51. 1995;
23. 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 Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2006 Jun;35(4):396–404.
24. Salafia. Placental pathology at term associated with elevated midtrimester maternal serum alpha-fetoprotein concentration. *Am J Obstet Gynecol.* *Am J Obstet Gynecol.* 1995;
25. Contro E, deSouza R, Bhide A. Chronic intervillitis of the placenta: a systematic review. *Placenta.* 2010 Dec;31(12):1106–10.
26. Rolnick D. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017 Aug 17;377(7):613-622
27. Rai R. Obstetric management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2000 Sep;15(2):203-7.

**AUTEUR : Nom :** HOMATTER

**Prénom :** Céline

**Date de Soutenance :** 18 octobre 2018

**Titre de la Thèse :** L'intervillite histiocytaire chronique est-elle une maladie sévère du placenta ?

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement :** Gynécologie-Obstétrique

**DES + spécialité :** Gynécologie-Obstétrique

**Mots-clés :** « intervillite histiocytaire chronique », « mort in utero », « retard de croissance intra-utérin »

**Résumé :**

**Position du problème :** L'intervillite histiocytaire chronique (IHC) est une maladie rare du placenta. Son association à des issues obstétricales défavorables a été évoquée dans des séries non comparatives et de taille limitée.

**Objectif :** Mesurer l'excès de risque d'issues obstétricales défavorables lié à la découverte d'une IHC après la naissance.

**Matériel et Méthodes :** Étude hospitalière unicentrique rétrospective de type cas/témoins entre 2000 et 2016. Les cas étaient les patientes pour lesquelles un diagnostic d'IHC avait été posé à l'analyse du placenta et deux types de témoins ont été définis pour chaque cas. Les témoins « à bas risque » étaient les patientes ayant accouché dans notre centre juste avant chaque cas. Les témoins « à haut risque » étaient les patientes dont la grossesse ou l'accouchement avait indiqué un examen microscopique du placenta réalisé juste après celui des cas.

**Résultats :** Nous avons observé 111 cas d'IHC pendant la période d'étude. Par rapport aux 111 témoins à bas risque, les cas étaient significativement associés à des fausses-couches tardives (5.4 vs 0.0%,  $p < 0.03$ ), des retards de croissance intra-utérins sévères (70.4 vs 0.9%,  $p < 0.001$ , OR 140 [IC95%, 19.9 – 2800]) et des décès in utero (35.1 vs 0.9%,  $p < 0.001$ , OR 59.6 [IC95%, 8.5-1192]), avec une réduction très significative du pourcentage d'enfants vivants à la maison (54.9 vs 99.1%,  $p < 0.001$ , OR 0.01 [IC95%, 0.00 – 0.08]). Toutes ces différences étaient également retrouvées de manière significative par rapport aux patientes à haut risque (retards de croissance intra-utérins sévères : OR 3.7 [IC95%, 1.9 – 7.0], décès in utero: OR 4.1 [IC95%, 1.9 -8.7], enfants vivants à la maison : OR 0.27 [IC95%, 0.14-0.52]).

**Conclusion :** L'intervillite histiocytaire chronique est une pathologie sévère du placenta, liée à un excès de fausses-couches tardives, de retards de croissance intra-utérin sévères et de décès périnataux.

**Composition du Jury :**

**Président :** Madame le Professeur Véronique DEBARGE

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Damien SUBTIL (directeur de thèse)

Monsieur le Docteur Charles GARABEDIAN

Madame le Docteur Louise DEVISME

Madame le Docteur Anastasia CHUDZINSKI