



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Le pronostic des grossesses avec intervillite histiocytaire
chronique est-il lié aux caractéristiques microscopiques du
placenta ?**

Présentée et soutenue publiquement le 16 Octobre 2020 à 14h00
Au Pôle Formation
Par Laurine HERARD

JURY

Président :

Madame le Professeur Véronique DEBARGE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN

Madame le Docteur Louise DEVISME

Madame le Docteur Anastasia CHUDZINSKI

Madame le Docteur Morgane STICHELBOU

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.**

Sommaire

INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES.....	7
RESULTATS	12
DISCUSSION	15
CONCLUSION.....	21
<u>TABLEAU 1.</u> CARACTERISTIQUES DES FEMMES ET ISSUE DE GROSSESSE SELON LE GROUPE.....	22
<u>TABLEAU 2.</u> CARACTERISTIQUES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DU PLACENTA SELON LE GROUPE	24
<u>TABLEAU 3.</u> ISSUE DE GROSSESSE EN FONCTION DES LESIONS MICROSCOPIQUES OBSERVEES (* PARMIS LES NES VIVANTS)	25
<u>TABLEAU 4.</u> REGRESSION LOGISTIQUE DE DIFFERENTES ISSUES OBSTETRIQUES DEFAVORABLES SUR L'EXISTENCE DE DEPOTS DE FIBRINE ET L'INTENSITE DE L'INTERVILLITE HISTIOCYTAIRE.....	26
<u>FIGURE 1.</u> DIAGRAMME DE FLUX	27
<u>FIGURE 2.</u> ASPECTS MICROSCOPIQUES DE L'INTERVILLITE HISTIOCYTAIRE CHRONIQUE, COMPARES AVEC UN PLACENTA NORMAL.	28
BIBLIOGRAPHIE	29

Abréviations

DMF	: Dépôts massifs de fibrine macroscopiques
HBPM	: Héparine de Bas Poids Moléculaire
IHC	: Intervillite Histiocytaire Chronique
IMG	: Interruption Médicale de Grossesse
MIU	: Mort in utero
OR	: Odds Ratio
PAL	: Phosphatases Alcalines
RCIU	: Retard de Croissance Intra-Utérin
SA	: Semaine d'Aménorrhée
USIN	: Unité de soins intensifs néonataux

Introduction

L'intervillite histiocytaire chronique (IHC) est une maladie rare du placenta. Elle se définit par la présence d'histiocytes d'origine maternelle dans la chambre intervillieuse, que celle-ci soit associée ou non à des dépôts de fibrine (1). On estime son incidence comprise entre 1/600 et 1/1600 des grossesses dont l'issue s'est terminée au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse (2,3).

Pourtant l'intervillite histiocytaire chronique est liée à une augmentation des issues obstétricales défavorables, notamment une augmentation des risques de fausses-couches (2,4–7), de retard de croissance intra-utérin (3,7–9), et de décès in utero (5,10–13). Le pronostic de ces grossesses apparaît d'ailleurs plus péjoratif encore que celui des grossesses jugées habituellement à risque (14). Bien que le pronostic obstétrical ait été décrit comme lié à l'intensité de l'intervillite – c'est-à-dire au degré d'infiltration des histiocytes dans la chambre intervillieuse - , aucune étude n'a comparé les lésions placentaires microscopiques observées dans l'intervillite à celles d'une série témoin, ni cherché à connaître le rôle pronostique de ces différentes lésions. Ceci s'explique en grande partie par la rareté de la maladie, qui empêche la constitution de séries de grande ampleur. La plupart des connaissances actuelles proviennent de données d'observation à partir de quelques cas ou dizaines de cas (2,3,7,15).

Ayant rassemblé plus d'une centaine de cas d'IHC dans notre centre universitaire, nous avons eu l'opportunité de chercher à décrire les lésions observées dans l'IHC et d'étudier leur valeur pronostique dans la survenue d'une issue obstétricale défavorable.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude hospitalière rétrospective réalisée pendant une période 18 années consécutives - entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2018 - dans une maternité universitaire de 3.

Le protocole d'examen placentaire n'a pas varié au cours de l'étude. Dans notre centre, l'examen du placenta est réalisé dans 10 % des cas environ, si les événements de la grossesse ou l'accouchement le justifient. Après fixation dans du formol tamponné à 4%, l'examen macroscopique du placenta est réalisé avant découpe en tranches de 1 cm. Trois prélèvements sont réalisés de manière systématique : un pour le cordon ombilical et les membranes, un en zone périphériques et un en zone centrale. En cas de besoin, des prélèvements complémentaires sont effectués sur des zones pathologiques ciblées. Après la mise en cassettes, les prélèvements sont déshydratés et inclus en paraffine. Les blocs sont coupés en 3 microns d'épaisseur et les coupes colorées par l'Hématoxyline Eosine Safran (HES, coloration standard). Tous les examens sont réalisés par un anatomopathologiste spécialisé en pathologie placentaire.

Parmi les placentas examinés pendant la période d'étude, les cas étaient ceux pour lesquels le diagnostic d'IHC était posé à l'examen microscopique des lames. Ce diagnostic était retenu lorsqu'était retrouvé un infiltrat de cellules monoculaires de type histiocytes remplissant plus de 10 % la chambre intervillieuse. L'intensité de l'intervillite histiocytaire a été divisée en deux groupes selon que le degré d'infiltration de la chambre intervillieuse était inférieur ou supérieur ou égal à 50 % (3,4,15)Le diagnostic était systématiquement confirmé par immuno-marquage CD68 (anticorps monoclonal

de souris, clone PGM1 DakoCytomation ®, dilution 1/1000, prétraitement tampon EDTA, incubation, révélation DAB, Glostrup, Danemark) (16). Si une même patiente présentait une ou plusieurs récurrences d'IHC, elle était comptée autant de fois que de placentas atteints par cette pathologie. A l'inverse, les grossesses interrompues avant 14 SA, les grossesses gémellaires et les diagnostics de dépôts massifs de fibrine à l'examen macroscopique étaient systématiquement exclus de l'étude

Chaque patiente « cas » a été associée à une patiente témoin dit « à haut risque », qui étaient celles dont la grossesse ou l'accouchement avait indiqué un examen microscopique du placenta, réalisé selon le même protocole, juste après celui de la patiente « cas ».

Les données cliniques concernant les patientes et les nouveau-nés ont été recueillies à partir de leurs dossiers médicaux : âge maternel, ethnie, parité, tabagisme pendant la grossesse, antécédents obstétricaux, maladie auto-immune prouvée par la présence d'au moins un auto-anticorps. En ce qui concernait les événements survenus en cours de grossesse, nous avons étudié la survenue d'une pré-éclampsie et noté la valeur de l'index de résistance du doppler ombilical lorsqu'il avait été réalisé dans le mois précédent la naissance du fait d'un retard de croissance intra utérin. Lorsque des phosphatases alcalines totales avaient été dosées en cours de grossesse, leur taux le plus élevé a été recueilli. Les issues de grossesse recueillies étaient la survenue d'une perte de grossesse entre 14 et 21 SA (fausse couche spontanée tardive, interruption médicale de grossesse ou décès in utero). Les issues après 22 SA ont distingué les interruptions médicales de grossesse, les décès in utero et les naissances vivantes, qu'elles soient prématurées ou non, et qu'elles aient eu lieu par césarienne ou non. En ce qui concerne le nouveau-né, nous avons recueilli son poids à la naissance et

l'existence éventuelle d'un transfert en unité de soins intensifs néonataux. Le diagnostic de retard de croissance intra-utérin sévère a été retenu en cas de poids néonatal inférieur au 3^e percentile des courbes habituellement utilisées (17). L'existence d'un décès périnatal a été définie par l'existence d'un décès in utero diagnostiqué à partir de 22 SA ou bien par la survenue d'un décès néonatal intra hospitalier.

En ce qui concerne les placentas, leur poids a été rapporté au poids du nouveau-né. Les anomalies du cordon - artère ombilicale unique et insertion vélamenteuse – ont été systématiquement signalées. A l'inverse des hématomes rétro placentaires situés derrière la membrane basale du placenta (« abruptio placentae »), les hématomes marginaux correspondaient à ceux situés à proximité de la zone d'insertion des membranes. Parmi les données microscopiques recueillies, le nombre d'infarctus a été précisé, et leur étendue estimée en pourcentage de surface lésée par rapport à la surface totale du placenta. Le défaut de maturation villositaire a été apprécié selon qu'il existait ou non des villosités immatures, d'aspect monotone. Il serait lié à une insuffisance des échanges transplacentaires avec pour conséquence une insuffisance placentaire aiguë à partir de 35 SA. Les dépôts de fibrine inter-villositaire ont été signalés à chaque fois qu'ils occupaient tout l'espace intervillieux et/ou englobaient des villosités nécrosées. L'existence d'une vasculopathie déciduale a été définie par la présence d'artérioles muscularisées, de nécrose fibrinoïde, ou de lésions d'athérome caractérisées par la présence de macrophages spumeux, ou bien de thromboses dans les vaisseaux de la plaque basale, signe d'une obstruction de la circulation foetale. Une érythroblastose circulante a été recherchée sous la forme d'hématies nucléées dans les vaisseaux placentaires de petit calibre, témoin d'un stress anténatal remontant à au moins 24 heures. Une inflammation de la plaque basale a été retenue à chaque

fois que les plasmocytes y étaient observés. L'artériopathie déciduale a été définie par la survenue de lésions des artères spiralées. Le diagnostic de chorioamniotite était retenu lorsque des polynucléaires neutrophiles étaient observés dans la plaque chorale et/ou dans les membranes(18).

Le plan d'analyse consistait à rechercher - en analyse univariée - toutes les anomalies placentaires microscopiques liées positivement à la présence d'une intervillite histiocytaire, puis de rechercher parmi ces facteurs ceux qui pourraient avoir un rôle pronostique pour la grossesse. A ces facteurs recherchés en analyse univariée, nous avons ajouté l'intensité de l'intervillite – selon qu'elle était inférieure ou supérieure ou égale à 50 % – du fait qu'il s'agissait d'un facteur pronostique cité par d'autres (2–4,14,15) et – à l'inverse – de retrancher l'érythroblastose qui apparaissait comme la conséquence ultime de l'intervillite, le plus souvent du fait d'un décès in utero. Trois types d'issues de grossesse défavorables de natures différentes ont été choisies comme critère de jugement à expliquer par le modèle : la survenue d'une perte de grossesse avant 22 SA, la survenue d'un décès in utero, et la survenue d'un retard de croissance sévère.

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 DEC20-756. Les pourcentages figurent entre parenthèses et les médianes sont données avec le 1^{er} et le 3^e interquartiles Les comparaisons entre pourcentages ont fait appel au test du Chi2, et au test exact de Fisher en cas d'effectifs faibles. Les comparaisons entre médianes ont fait appel au test non paramétrique de Kruskal et Wallis. L'analyse multivariée par régression logistique a fait appel au logiciel Epi-info 7.0 (Epi-info

7.2.2.6, CDC, Atlanta, USA). 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, 97676 issues de grossesses ont été pris en charge à partir de 14 SA dans notre centre, amenant à réaliser 9276 examens microscopiques du placenta (9.5%) (Figure 1). Parmi ceux-ci, 133 présentaient des signes d'IHC (1.4% des examens du placenta, 0.13% des naissances à >14SA) dont 5 ont été exclus pour fausse couche spontanée survenue avant 14 SA. Parmi les 128 patientes éligibles, 17 ont été exclues du fait de l'existence de dépôts massifs de fibrine à l'examen macroscopique du placenta. Finalement, 111 femmes porteuses d'IHC ont été incluses, ainsi que leurs 111 témoins à haut risque. Parmi ces 111 femmes cas, 10 ont été incluses deux fois et une trois fois, du fait de récurrences d'IHC survenues pendant la période d'étude.

Les caractéristiques des cas et celles des témoins sont comparées au Tableau 1. Les femmes cas étaient significativement un peu plus âgées, et elles avaient des antécédents d'IHC et de mort in utero plus fréquents que les témoins. Pour ce qui concerne la grossesse actuelle, les cas avaient des pertes de grossesse avant 22 SA significativement plus fréquentes, principalement du fait de morts in utero plus fréquentes (15.3 vs 6.3% ; $p=0.031$). Pour ce qui concerne les grossesses poursuivies au-delà de 22 SA, les femmes présentant une IHC avaient un excès de morts in utero (22.5 vs 8.1% ; $p=0.003$) amenant à moins de naissances vivantes. En cas d'IHC, les nouveau-nés porteurs de RCIU <3^e percentile étaient significativement plus nombreux que parmi les témoins (58.5 vs 32.4% ; $p<0.001$). Finalement, le taux de décès périnataux était significativement plus élevé en cas d'IHC que parmi les témoins (27.0 vs 13.5% ; $p=0.012$).

Les caractéristiques anatomo-pathologiques du placenta sont présentées au Tableau 2. D'un point de vue macroscopique, le poids de placentas après 22 semaines était comparable entre cas et témoins ; en revanche le rapport poids placentaire/poids foetal était significativement supérieur parmi les cas (19.2 vs 16.7% ; 0.001). D'un point de vue microscopique, les placentas des témoins à haut risque étaient significativement associés à un excès d'hématomes rétro-placentaires, d'infarctus placentaires et d'excès d'amas nucléaires trophoblastiques. De leur côté, les placentas présentant une IHC étaient associés de manière significative à la présence de fibrine (53.2 vs 6.3, $p < 0.001$) et d'érythroblastose foetale (10.8 vs 3.6%, $p = 0.038$) (Figure 2b).

Au Tableau 3 figurent les issues des grossesses des cas en fonction de la présence ou non de fibrine, de la présence ou non d'érythroblastose, ainsi qu'en fonction de l'intensité de l'IHC (10-49% ; ≥ 50 %) ((Figure 2c et 2d). L'existence de dépôts microscopiques de fibrine était associée à un excès de pertes de grossesse avant 22 semaines (33.9 vs 13.5 ; $p = 0.012$) ainsi que de morts in utero après 22 semaines (43.6 vs 17.8% ; $p = 0.010$). De manière corollaire, le pourcentage d'enfants nés vivants était significativement réduit en cas de dépôts microscopiques de fibrine (51.3 vs 77.8% ; $p = 0.011$). A noter qu'il n'existait pas de lien significatif entre la fréquence des retards de croissance et la présence de fibrine. En ce qui concerne l'érythroblastose, celle-ci était très liée à la survenue d'une mort in utero après 22 semaines (81.8 vs 21.9% ; $p < 0.001$) et de la même manière à une diminution des enfants nés vivants. De son côté, l'intensité massive de l'IHC (≥ 50 %) était significativement associée à un excès de RCIU $< 3^{\text{e}}$ percentile (80.0 vs 51.6% ; $p = 0.024$), mais sans lien avec le pourcentage de perte de grossesse avant 22 semaines ni de mort in utero après 22 semaines.

Enfin nous avons entré l'existence de dépôts de fibrine et l'intensité de l'intervillite dans trois modèles de régression logistique différents, correspondant à trois types d'issues obstétricales défavorables ; l'érythroblastose n'a pas été entrée du fait qu'elle apparaissait plutôt comme une conséquence ultime de l'intervillite, liée à la survenue d'une mort in utero dans la plupart des cas. Ces modèles étudiés au Tableau 4 confirmaient - après ajustement sur l'intensité de l'IHC - que la présence de fibrine était très liée aux pertes de grossesse avant 22 semaines (OR = 3.9 [1.4- 10.7] ; p=0.008), ainsi qu'aux décès in utero après 22 semaines (OR= 3.5 [1.3-9.7] ; p=0.013). Après ajustement sur la présence de dépôts de fibrine, ils confirmaient à l'inverse que l'existence d'un RCIU sévère était lié au caractère massif de l'IHC (OR= 3.5 [1.0 - 11.7] ; p=0.037). Sur le plan statistique, il n'existait aucune interaction significative entre la présence de dépôts de fibrine et le caractère massif ou non de l'IHC.

Discussion

Notre étude a montré que - parmi les lésions placentaires associées à l'intervillite -, la présence de fibrine et l'infiltration massive d'histiocytes sont liées à des risques d'issue défavorable différents. La première est très liée à l'existence de perte de grossesse avant 22 SA et de décès in utero après 22 SA, tandis que la seconde est liée au risque de retard de croissance intra utérin, sans augmentation significative du risque de perte de grossesse ni de décès in utero.

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude cas-témoins destinée à comparer les aspects microscopiques du placenta à ceux de témoins dans l'intervillite histiocytaire chronique ((2,3,10,15,19,20)). Notre étude a permis de réunir deux points forts. Le premier est d'avoir pu utiliser - au moment de l'examen du placenta - une classification systématique des lésions identiques pour les cas et les témoins, permettant de les comparer de manière chiffrée. Celle-ci répondait aux recommandations du consensus d'Amsterdam (21–25). Le second est d'avoir pu réunir un nombre de cas important, compatible avec une analyse multivariée. La rareté de cette maladie placentaire rend en effet les études difficiles et la fréquence que nous avons constatée était d'environ 1/720 grossesses (0.14%), compatible avec celle mesurée par d'autres auteurs, comprise entre 1/600 et 1/1600 grossesses environ (2,3).

Notre étude comporte certaines limites. Le fait de n'avoir pas inclus de fausses couches précoces dans les issues de grossesses étudiées – alors que leur risque est augmenté en cas d'IHC (3,12)- était lié à des parcours de soins différents pour les fausses couches précoces et les pertes de grossesse plus tardives dans notre centre,

rendant impossible d'avoir des témoins comparables à cet âge gestationnel. En ce qui concerne la définition des pertes de grossesse, celles-ci ont rassemblé des décès *in utero*, des fausses couches tardives et des interruptions médicales de grossesse, issues défavorables dont la nature est différente. Dans notre série cependant, la plupart des interruptions médicales de grossesse – qu'elles aient lieu avant 22 ou après 22 SA – ont été demandées et réalisées du fait de retards de croissance intra utérin extrêmement sévères liés à l'intervillite, et dont le caractère exceptionnellement grave les avait fait entrer dans le cadre de la loi française concernant les maladies « d'une particulière gravité et reconnues comme incurables au moment du diagnostic ». En ce qui concerne enfin les résultats de notre analyse univariée, le fait que les placentas d'intervillite aient été comparés à des placentas témoins analysés pour d'autres causes d'issues obstétricales défavorables a par ailleurs pu entraîner des biais au moment de mettre en évidence les lésions placentaires liées à l'intervillite. Ainsi, l'IHC s'est-elle trouvée associée à une fréquence réduite d'infarctus, d'hématomes rétro placentaires et d'excès d'amas nucléaires trophoblastiques, lésions typiquement associées à des défauts de perfusion utérine tels qu'ils sont observés en cas de prééclampsie ou de retard de croissance intra-utérin d'origine utéroplacentaire (18). Ces facteurs n'ont en effet probablement aucun rôle explicatif dans le mécanisme de l'intervillite. Il est d'ailleurs vraisemblable que nous n'aurions pas retrouvé de diminution de la fréquence de ces lésions dans l'IHC si nous avions pu les comparer à une série de placentas issus de grossesse normale pendant la même période, série dont nous ne disposons pas.

En ce qui concerne les résultats de l'analyse multivariée, le fait d'avoir exclu l'érythroblastose des lésions microscopiques susceptibles d'avoir un rôle causal dans la survenue d'issues obstétricales défavorables mérite d'être expliqué.

La présence de nombreux érythroblastes à l'examen microscopique du placenta est en effet révélatrice de l'existence d'une hypoxie très sévère, conséquence elle-même des lésions observées dans l'IHC. Alors même qu'elle était très liée à la survenue de décès in utero dans notre série, la présence d'une érythroblastose ne pouvait donc pas être considérée comme l'un des mécanismes par lesquels l'IHC grève le pronostic obstétrical, mais plutôt comme une ultime conséquence des lésions par lesquelles l'IHC perturbe les échanges materno-fœtaux.

Finalement, les résultats que nous présentons concernant le rôle respectif des dépôts de fibrine et de l'intensité de l'IHC dans le pronostic obstétrical apparaissent très nouveaux, aucun auteur n'ayant pu différencier ces rôles respectifs de l'intensité de l'IHC et des dépôts de fibrine jusqu'ici. Dans une série de 17 grossesses porteuses d'IHC au-delà de 22 semaines, Parant et al avaient retrouvé 7 retards de croissance parmi 8 cas d'intervillite sévère (87%), contre seulement 3 parmi 9 en cas d'intervillite modérée (33%). Dans cette étude, l'infiltration histiocytaire n'avait cependant pas été distinguée de l'infiltration fibrineuse (3). Dans une autre série, antérieurement publiée par notre équipe, le nombre de cas était insuffisant pour réaliser une analyse multivariée (4).

Dans notre étude, l'infiltration histiocytaire de la chambre inter villieuse – appelée « intensité de l'intervillite » par la plupart des auteurs qui l'ont décrite (2–4,14,15)– est apparue très liée à l'existence d'un retard de croissance intra-utérin sévère. Il s'agit d'une association qui avait été suspectée par de nombreux auteurs avant nous, à partir de séries plus limitées que la nôtre (5,8,10,15,20)Le rôle précis de la présence des histiocytes en grande quantité dans l'espace intervillieux n'est pas connu. Issus de progéniteurs médullaires et circulants dans le sang pendant un à trois jours sous forme de monocytes-macrophages (26), ils prennent le nom d'histiocytes une fois arrivés dans les tissus cibles. Leur fonction présentatrice d'antigène et macrophagique leur donne le pouvoir de débarrasser les tissus d'éléments étrangers, qu'ils soient ou non de nature infectieuse. En dehors de l'intervillite histiocytaire chronique, leur présence dans le placenta est retrouvée en cas d'infection à cytomégalovirus ou en cas de paludisme(27,28)

Nos résultats indiquent que les dépôts de fibrine concernent la moitié des cas d'IHC (53%) et apparaissent - de loin - comme la lésion placentaire la plus grave, à la fois liée au risque de perte de grossesse avant 22 SA (majoritairement par décès in utero) et au risque de décès in utero après 22 SA. Ce résultat peut donner lieu à plusieurs commentaires. En effet, les dépôts de fibrine sont des constituants réguliers de tous les placentas normaux, et leur présence dans l'espace intervillieux contribue normalement à améliorer le flux sanguin maternel inter-villositaire et à contrôler la croissance des villosités (29). Ils peuvent d'ailleurs jouer le rôle protecteur de « colmatage » en cas de microlésions du syncytiotrophoblaste, permettant d'éviter l'exposition directe des villosités fœtales lésées au système sanguin et immunitaire maternel. La présence de fibrine en trop grande quantité peut à l'inverse provoquer une obstruction des villosités telle que les échanges materno-fœtaux s'en trouvent

fortement diminués. Ceci pourrait expliquer le lien entre les dépôts de fibrine et le risque de décès *in utero* observé dans notre étude, que ce soit avant 22 SA ou après 22 SA. A l'extrême, ces dépôts peuvent s'agglutiner et aboutir à la constitution de dépôts massifs de fibrine tels qu'ils sont décrits par plusieurs auteurs (30,31), anciennement appelés NIDF - et parfois macroscopiquement visibles. Lorsqu'ils occupent une fraction importante de de l'épaisseur placentaire (plus de 25 % ou 50% selon les auteurs), ces dépôts massifs sont liés à un excès de risque de retards de croissance très sévères et de morts *in utero*. Notons que nous avons exclu ces dépôts massifs et macroscopiquement visibles de fibrine de notre étude.

La coexistence de ces deux phénomènes différents – intensité de l'IHC liée au risque de retard de croissance, dépôts de fibrine liés aux décès *in utero* – est susceptible d'éclairer nos connaissances encore très insuffisantes concernant l'intervillite. Nos résultats renforcent et précisent en effet les hypothèses que nous avons faites dans un précédent papier. Notre équipe avait retrouvé une élévation importante de phosphatases alcalines plasmatique chez plus de la moitié environ des femmes enceintes de la série, confirmant ainsi la possibilité de lésions des membranes apicales du syncytiotrophoblaste telles que Labarrère et al. les avaient décrites en microscopie électronique (1). Les phosphatases alcalines sont en effet des enzymes liés aux membranes basale et apicale du syncytium par leur extrémité glycosylée (32,33). Dans cette hypothèse, l'apparition d'histiocytes dans la chambre intervillieuse pourrait être la double conséquence i) de la présence de fragments de membrane syncytiotrophoblastique lésée dispersés dans la chambre intervillieuse ii) de l'exposition de la surface villositaire fœtale lésée au système immunitaire maternel. Dans cette hypothèse, l'arrivée de fibrine en grande quantité dans la chambre intervillieuse pourrait agir comme une sorte de « pansement » appliqué sur la surface

lésée, protégeant la surface villositaire de la reconnaissance du tissu fœtal par la mère, mais interrompant brutalement les échanges fœto-placentaires et augmentant le risque de décès *in utero*. Nos résultats nous amènent donc à faire l'hypothèse que le caractère massif de l'IHC expose à des troubles des échanges materno-fœtaux qui sont tolérables par le fœtus – au prix d'un retard de croissance intra utérin d'autant plus fréquent et sévère que la quantité d'histiocytes est importante –, mais que c'est l'arrivée de fibrine qui augmenterait le risque de perte fœtale et de décès *in utero*, avant même que le retard de croissance n'ait eu la possibilité de s'exprimer.

Conclusion

Notre étude indique que l'infiltration massive d'histiocytes et la présence de fibrine sont deux facteurs liés au mauvais pronostic obstétrical de l'intervillite histiocytaire chronique, mais avec des risques de nature et de gravité très différentes. Dans cette maladie mal connue, ces éléments nouveaux doivent rester à l'esprit des cliniciens et des pathologistes qui prennent en charge ces patientes.

Tableau 1. Caractéristiques des femmes et issue de grossesse selon le groupe

	IHC N=111	Témoins N=111	p
Age maternel	32.0[27.0 ; 36.0]	29.0[25.0 ; 34.0]	0.022
Ethnie caucasienne	78(70.3)	76(68.5)	0.77
Tabagisme pendant la grossesse	18(16.2)	26(23.4)	0.18
Nullipares	41(36.9)	45(40.5)	0.58
Antécédents			
ATCD d'IHC	21(18.9)	0(0)	<0.001
ATCD de fausse couche précoce < 14 SA	42 (37.8)	29 (26.1)	0.06
ATCD de fausse couche tardive 14-21 SA	7(6.3)	2(1.8)	0.17
ATCD de mort in utero 14-41 SA	17(15.3)	3(2.7)	0.001
Maladie auto-immune	8(7.2)	4(3.6)	0.24
Grossesse actuelle			
Perte de grossesse < 22 SA	27(24.3)	8(7.2)	<0.001
Fausse couche tardive 14-21 SA	7(6.3)	1(0.9)	0.065
Interruption médicale de grossesse 14-21 SA *	3(2.7)	0(0)	0.25
MIU 14-21 SA	17(15.3)	7(6.3)	0.031

Tableau 1. (suite)

	IHC N=111	Témoins N=111	p
Grossesses après 22 SA	n=84	n=103	
IMG ≥ 22 SA *	4(3.6)	3(2.7)	>0.99
MIU ≥ 22 SA*	25(22.5)	9(8.1)	0.003
Né vivant ≥ 22 SA *	55(49.5)	90(81.1)	<0.001
Prééclampsie	10(9.2)	16(15.1)	0.18
Spectre Doppler ombilical anormal	72(66.7)	70(64.8)	0.67
Age gestationnel à l'accouchement			
22-27+6	10(11.9)	12(11.7)	
28-36+6	47(56.0)	47(45.6)	0.31
≥ 37	27(32.1)	44(42.7)	
RCIU < 3 ^e percentile	62(58.5)	36(32.4)	<0.001
Césarienne	37(44.0)	50(48.5)	0.54
Transfert en USIN	37(45.1)	35(35.0)	0.16
Décès néonatal	1(1.2)	3(2.9)	0.63
Décès périnatal	30(27.0)	15(13.5)	0.012

Tableau 2. Caractéristiques anatomo-pathologiques du placenta selon le groupe

	IHC n= 111	Témoins n=111	p
Poids du placenta (≥22 SA)	330 [220 ; 400]	320 [230 ; 410]	0.60
Pourcentage du poids néonatal (%) (≥22 SA)	19.2 [15.7 ; 29.1]	16.7 [14.1 ; 20.5]	0.001
Anomalie cordonnale	4(3.6)	10(9.0)	0.10
Hématome rétro placentaire	4(3.6)	12(10.8)	0.038
Hématome décidual marginal	26(23.4)	37(33.3)	0.10
Thrombose intervilleuse	13(11.7)	23(20.7)	0.069
Infarctus placentaire ≥ 10 % de la surface	16(14.4)	34(30.6)	0.004
Défaut de Maturation villositaire	19(17.1)	11(9.9)	0.12
Villite	9(8.1)	7(6.3)	0.60
Dépôts microscopiques de fibrine	59(53.2)	7(6.3)	<0.001
Vasculopathie déciduale	5(4.5)	5(4.5)	>0.99
Erythroblastose	12(10.8)	4(3.6)	0.038
Excès d'amas nucléaires trophoblastiques	13(11.7)	38(34.2)	0.001
Inflammation de la plaque basale	1(0.9)	3(2.7)	0.62
Artériopathie déciduale	2(1.8)	7(6.3)	0.09
Chorioamniotite	17(15.3)	25(22.5)	0.17

Tableau 3. Issue de grossesse en fonction des lésions microscopiques observées (* parmi les nés vivants)

	Fibrine			Erythroblastose			Intensité (%)		
	Non <i>n=52</i>	Oui <i>n=59</i>	p	Non <i>n=99</i>	Oui <i>n=12</i>	p	10-49 <i>n=82</i>	≥ 50 <i>n=29</i>	p
Perte de grossesse < 22 SA	7(13.5)	20(33.9)	0.012	26(26.3)	1(8.3)	0.29	18(22.0)	9(31.0)	0.33
Grossesse ≥ 22 SA	<i>n=45</i>	<i>n=39</i>		<i>n=73</i>	<i>n=11</i>		<i>n=64</i>	<i>n=20</i>	
Prééclampsie	5(11.1)	5(12.8)	>0.99	9(12.3)	1(9.1)	>0.99	9(14.1)	1(5.0)	0.44
MIU ≥ 22 SA	8(17.8)	17(43.6)	0.010	16(21.9)	9(81.8)	<0.001	20(31.3)	5(25.0)	0.59
Age gestationnel à l'acct	35.0 [31.7; 37.6]	33.5 [29.9;38.0]	0.46	35.0 [31.1 ; 37.7]	32.0 [27.1 ;35.4]	0.10	34.6 [31.1 ;37.9]	33.9 [29.4 ; 36.3]	0.59
Poids de naissance	1620 [930 ;2300]	1680 [825 ;2260]	0.84	1740 [1020 ;2260]	1570 [660 ;4200]	0.32	1770 [1060 ; 2320]	1150 [605 ; 2010]	0.059
RCIU < 3 ^e percentile	29(64.4)	20(51.3)	0.22	43(58.9)	6(54.5)	>0.99	33(51.6)	16(80.0)	0.024
Né vivant	35(77.8)	20(51.3)	0.011	54(74.0)	1(9.1)	<0.001	41(64.1)	14(70.0)	0.63
Césarienne*	22(62.9)	15(75.0)	0.36	36(66.7)	1(100)	>0.99	28(68.3)	9(64.3)	>0.99
Transfert en USIN *	25(73.5)	12(63.2)	0.43	36(69.2)	1(100)	>0.99	26(66.7)	11(78.6)	0.51
Décès périnatal	11(24.4)	19(48.7)	0.021	20(27.4)	10(90.9)	<0.001	24(37.5)	6(30.0)	0.54

Tableau 4. Régression logistique de différentes issues obstétricales défavorables sur l'existence de dépôts de fibrine et l'intensité de l'intervillite histiocytaire

	Fibrine présente	p	Intensité massive (≥ 50 %)	p
	OR (IC95)		OR (IC95)	
Toutes issues de grossesse (n=111)				
Perte de grossesse < 22 SA	3.9 [1.4- 10.7]	0.008	2.2 [0.8 – 6.2]	0.13
Issues de grossesse ≥ 22 SA (n=84)				
RCIU < 3 ^e percentile ≥ 22 SA	0.7 [0.3-1.7]	0.40	3.5 [1.04 -11.7]	0.037
Décès in utero ≥ 22 SA	3.5 [1.3 – 9.7]	0.013	1.0 [0.3-3.2]	0.95

Figure 1. Diagramme de flux

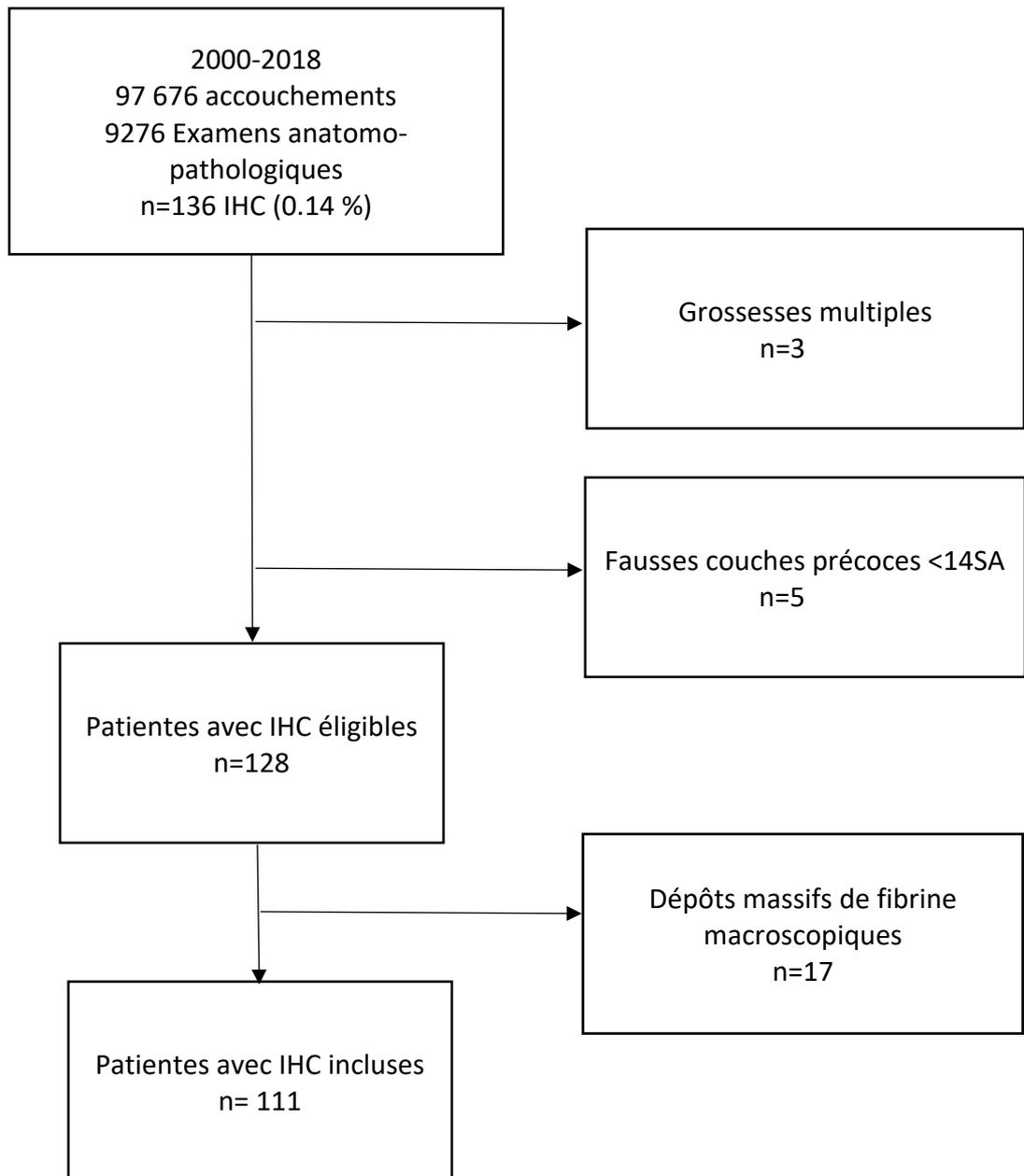
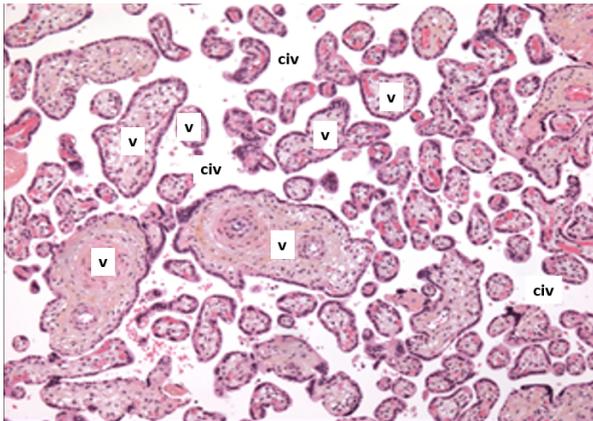


Figure 2. Aspects microscopiques de l'intervillite histocytaire chronique, comparés avec un placenta normal.

v : villosité, civ : chambre intervillieuse.

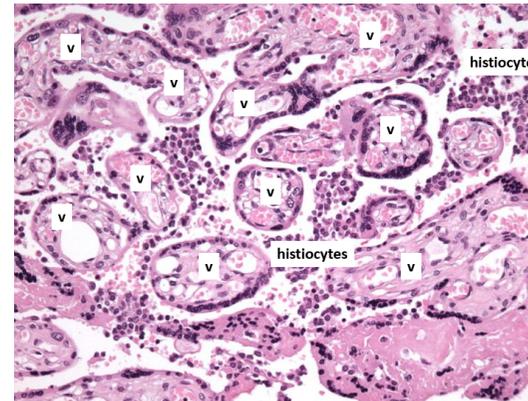
2a. Placenta normal

La chambre intervillieuse (civ) est libre



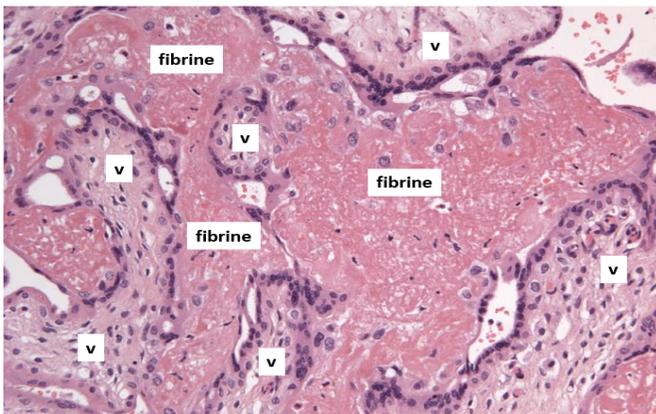
2c Intervillite d'intensité modérée

Les histiocytes comblent < 50 % de la chambre intervillieuse



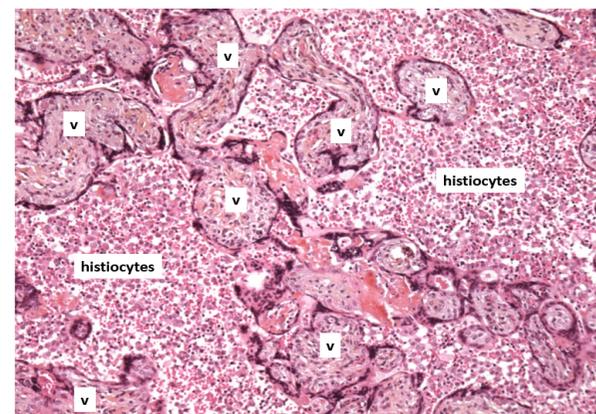
2b Intervillite avec présence de fibrine

La chambre intervillieuse est comblée par de la fibrine



2d Intervillite d'intensité massive

Les histiocytes comblent ≥ 50 % de la chambre intervillieuse



Bibliographie

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;15:85-91.
2. Boyd TK, Redline RW. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. *Hum Pathol*. 2000;31:1389-96.
3. 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;143:9-13.
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*. 2011;32:140-5.
5. 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;48:40-5.
6. Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Carbillon L, Coulomb-L'Hermine A, Le Guern V, Masseau A, et al. [Chronic histiocytic intervillitis: Diagnosis and management]. *Rev Med Interne*. 2018;39:117-21.
7. 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;31:1116-9.
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. Contro E, deSouza R, Bhide A. Chronic intervillitis of the placenta: a systematic review. *Placenta*. déc 2010;31(12):1106-10.
10. Koby L, Keating S, Malinowski AK, D'Souza R. Chronic histiocytic intervillitis - Clinical, biochemical and radiological findings: An observational study. *Placenta*. 2018;64:1-6.
11. 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;70:230-7.
12. Doss BJ, Greene MF, Hill J, Heffner LJ, Bieber FR, Genest DR. Massive chronic intervillitis associated with recurrent abortions. *Hum Pathol*. 1995;26:1245-51.
13. 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;35:396-404.
14. Homatter C, Stichelbout M, Devisme L, Chudzinski A, Debarge V, Garabedian C, et al. Is chronic histiocytic intervillitis a severe placental disease? A case-control study. *Placenta*. 2020;91:31-6.
15. 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;35:711-9.
16. Heller DS. CD68 immunostaining in the evaluation of chronic histiocytic intervillitis. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:657-9.

17. French College of Gynecologists and Obstetricians. [Intra-uterine growth retardation: guidelines for clinical practice--Short text]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*2013;42:1018-25.
18. 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.* 2013;120:165-8.
19. Hannaford P, Mittal N, Sethna F, Dahlstrom JE. Recurrent Chronic Intervillositis: The Diagnostic Challenge - A Case Report and Review of the Literature. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* 2019;41:344-7.
20. Chen A, Roberts DJ. Placental pathologic lesions with a significant recurrence risk - what not to miss! *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.*2018;126:589-601.
21. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler M-A, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:698-713.
22. Driscoll SG, Langston C. College of American Pathologists Conference XIX on the Examination of the Placenta: report of the Working Group on Methods for Placental Examination. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115:704-8.
23. Kaplan C, Lowell DM, Salafia C. College of American Pathologists Conference XIX on the Examination of the Placenta: report of the Working Group on the Definition of Structural Changes Associated with Abnormal Function in the Maternal/Fetal/Placental Unit in the Second and Third Trimesters. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;11:709-16.
24. Langston C, Kaplan C, Macpherson T, Mancini E, Peevy K, Clark B, et al. Practice guideline for examination of the placenta: developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121:449-76.
25. Fox H. Aging of the placenta. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77:F171-175.
26. Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, Vallespi T, Brunning R, Mufti GJ, et al. Morphological evaluation of monocytes and their precursors. *Haematologica.* 2009;9:994-7.
27. Hussein K, Stucki-Koch A, Kreipe H, Feist H. Expression of Toll-Like Receptors in Chronic Histiocytic Intervillositis of the Placenta. *Fetal Pediatr Pathol.* 2015;34(6):407-12.
28. Taweevisit M, Sukpan K, Siriaunkgul S, Thorner PS. Chronic histiocytic intervillositis with cytomegalovirus placentitis in a case of hydrops fetalis. *Fetal Pediatr Pathol.* 2012;31:394-400.
29. Kaufmann P, Huppertz B, Frank HG. The fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance. *Ann Anat Anat Anz Off Organ Anat Ges.* 1996;178:485-501.
30. Katzman PJ, Genest DR. Maternal floor infarction and massive perivillous fibrin deposition: histological definitions, association with intrauterine fetal growth restriction, and risk of recurrence. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* 2002;5:159-64.
31. Bane AL, Gillan JE. Massive perivillous fibrinoid causing recurrent placental failure. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2003;110:292-5.
32. Leitner K, Szlauer R, Ellinger I, Ellinger A, Zimmer KP, Fuchs R. Placental alkaline phosphatase expression at the apical and basal plasma membrane in term villous trophoblasts. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc.* 49:1155-64.
33. Hulstaert CE, Topping JL, Koudstaal J, Hardonk MJ, Molenaar I. The characteristic distribution of alkaline phosphatase in the full-term human placenta. An electron cytochemical study. *Gynecol Invest.* 1973;4:23-30.

AUTEUR : Nom : HERARD

Prénom : Laurine

Date de soutenance : 16 Octobre 2020

Titre de la thèse : Le pronostic des grossesses avec intervillite histiocytaire chronique est-il lié aux caractéristiques microscopiques du placenta ?

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Gynécologie-obstétrique

DES + spécialité : Gynécologie-obstétrique

Mots-clés : « intervillite histiocytaire », « fibrine », « pronostic obstétrical »

Résumé

Position du problème : L'intervillite histiocytaire chronique est associée à un excès d'issues obstétricales défavorables. Le rôle pronostique de chacune des lésions placentaires a été peu étudié.

Objectif : Décrire les lésions observées dans l'IHC et étudier leur valeur pronostique dans la survenue d'une issue obstétricale défavorable.

Matériel et Méthodes : Etude rétrospective des cas d'IHC observés pendant une période de 18 années consécutives dans une maternité universitaire. Afin de déterminer les lésions microscopiques associées à l'IHC, les cas ont été comparés à des témoins : il s'agissait de la première femme ayant accouché après le cas, et dont la grossesse ou l'accouchement avait également indiqué un examen microscopique du placenta. Le lien entre ces lésions placentaires et la survenue d'issues obstétricales défavorables a été étudié en analyse uni puis multivariée.

Résultats : Parmi 97 676 accouchements réalisés pendant la période d'étude, 111 cas d'IHC ont été diagnostiqués et comparés à 111 témoins. En dehors de la présence d'histiocytes sur plus de 10 % de la chambre intervillieuse, seule la présence de fibrine et d'une érythroblastose était significativement associée à l'existence d'une IHC. La présence de fibrine était significativement associée à un excès de pertes de grossesse avant 22 SA OR 3.9 [1.4-10.7] et à un excès de risque de décès in utero après 22 SA OR 3.5 [1.3-9.7], sans excès de risque de retard de croissance. A l'inverse, une intensité massive (histiocytes présents \geq 50 % de la chambre intervillieuse) était associée à un excès de retards de croissance sévères OR 3.5 [1.0 – 11.7], sans excès de perte de grossesse avant 22 SA ni de décès in utero après 22 SA.

Conclusion : Dans l'IHC, la présence de fibrine et l'infiltration massive d'histiocytes sont associées à des excès de risques obstétricaux très différents.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Véronique DEBARGE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Damien SUBTIL (Directeur de thèse)

Monsieur Le Professeur Charles GARABEDIAN

Madame le Docteur Louise DEVISME

Madame le Docteur Anastasia CHUDZINSKI

Madame le Docteur Morgane STICHELBOU