



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Anomalies placentaires constatées lors de l'examen
du placenta normal à terme, avant travail**

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2021 à 16h
au Pôle Formation
par **Adrien SUEL**

JURY

Président :

Madame le Professeur Véronique DEBARGE

Assesseurs :

Madame le Docteur Louise GHESQUIERE

Madame le Docteur Louise DEVISME

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.**

Table des matières

Résumé	11
Introduction	12
Matériel et Méthodes.....	14
Résultats.....	18
Discussion.....	21
Tableau 1 : Caractéristiques des patientes	26
Tableau 2 : Caractéristiques macroscopiques et microscopiques du placenta	27
Tableau 3 : Comparaison des données obstétricales et placentaires de deux cohortes de grossesses compliquées à notre série de grossesses non compliquées.....	28
Références.....	29

Résumé

Position du problème

Certaines lésions du placenta étant découvertes de manière fortuite et aspécifique, il est parfois difficile de les rapporter à une issue obstétricale défavorable.

Objectif

Décrire les lésions placentaires macroscopiques et microscopiques observées en cas de grossesse non compliquée.

Matériel et Méthodes

Série rétrospective continue de grossesses non compliquées avec césarienne programmée avant travail. Deux séries de grossesses marquées par la survenue d'une prééclampsie ou d'une intervillite histiocytaire chronique ont servi de comparateur.

Résultats

Parmi les 63 placentas examinés, les lésions macroscopiques les plus fréquentes étaient la présence d'au moins un hématome décidual marginal (n=18, 29%) et/ou de thromboses sous-choriales ou intervillieuses (n=19, 30%). En microscopie, les lésions les plus souvent retrouvées étaient l'existence d'une chorioamniotite maternelle (n=14, 22.2%) et/ou d'un excès d'amas nucléaires trophoblastiques (n=11, 18%). Deux tiers des placentas présentaient au moins une de ces quatre lésions macroscopiques ou microscopiques (n=42, 66.7%). Certaines lésions n'étaient en revanche pratiquement pas retrouvées parmi ces placentas de grossesse non compliquée, alors qu'elles étaient présentes chez plus de 10% des placentas de grossesse compliquée : infarctus > 10%, hématome rétro-placentaire, vasculopathie déciduale basale, villite, intervillite, érythroblastose. Finalement seuls 19.1% des placentas ne montraient aucune anomalie sur l'ensemble de l'examen.

Conclusion

Plus de la moitié des placentas de grossesses non compliquées à terme présentent l'une des quatre lésions suivantes à des degrés variables : hématome décidual marginal, thrombose sous-choriale ou intervillieuse, chorioamniotite maternelle, excès d'amas nucléaires trophoblastiques. Egalement présentes en cas de grossesse compliquée, ces lésions témoigneraient de phénomènes potentiellement communs à tous les placentas.

Introduction

En cas d'issue de grossesse défavorable, l'examen du placenta constitue un élément déterminant du bilan. Il permet souvent de confirmer ou d'évoquer la cause des troubles présentés par les femmes : prééclampsie, retard de croissance intra utérin, hématome-rétro placentaire, prématurité, infection materno-fœtale, décès in utero (1). Si son utilité n'est plus à démontrer dans ces situations (2), il justifie cependant d'une préparation et d'une analyse nécessitant des moyens techniques et humains spécialisés. La typologie des lésions a été décrite de façon précise à la suite d'une réunion de consensus à Amsterdam en 2014 (3). Qu'elles soient macroscopiques ou microscopiques, une partie de ces lésions reste de signification incertaine car elles peuvent se rencontrer en cas d'issue défavorable mais également en cas d'issue favorable, situation où l'examen du placenta n'est généralement pas réalisé.

Une meilleure connaissance des lésions placentaires observées en cas de grossesse normale permettrait d'améliorer l'interprétation des résultats obtenus en cas d'issue de grossesse défavorable, certaines lésions étant assez spécifiques de complications obstétricales et d'autres non. Plusieurs auteurs se sont récemment penchés sur les lésions observées lors de l'examen de placentas issus de grossesses non compliquées à terme (4–8), retrouvant la présence de signes de chorioamniotite aiguë, de malperfusion vasculaire maternelle ou fœtale dans des proportions variables, parfois dépendantes des classifications utilisées et du rassemblement des constatations en sous-famille de lésions. Dans certaines situations toutefois, l'examen avait été réalisé alors que le délivre avait transité par les voies génitales au terme d'un

travail de plusieurs heures, ce qui a pu modifier l'aspect macroscopique et microscopique du placenta.

Cherchant à décrire les lésions placentaires observées en cas de grossesse non compliquée menée à terme, nous avons eu pour objectif de décrire les lésions placentaires observées en cas de césarienne avant travail, ceci afin de nous affranchir de toute lésion liée au travail, à l'accouchement et à la délivrance.

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une série rétrospective réalisée pendant une période de 18 ans (de mai 2001 à mai 2019) dans notre maternité universitaire de type III. Elle a consisté à étudier les caractéristiques anatomo-pathologiques de placentas de grossesses normales recueillis et examinés de manière systématique dans le cadre de leur intégration à une banque de tissus. Notre centre a en effet depuis de longues années l'agrément pour la confection de greffons à visée ophtalmologique confectionnés à l'aide de membranes amniotiques pour le traitement de pathologies comme l'insuffisance cellulaire limbique ou encore le traitement antalgique dans certaines kératopathies.(9,10). Ces placentas ainsi sélectionnés ont fait l'objet d'un examen anatomo-pathologique complet alors que la grossesse ne présentait aucune complication.

Les femmes enceintes étaient éligibles si une césarienne programmée avant travail à terme était prévue (après 37 semaines d'aménorrhée), en dehors de toute complication obstétricale (restriction de croissance intra utérine, oligoamnios, syndrome malformatif, rupture des membranes, liquide méconial, infection intra utérine, antécédent d'herpes génital...). La participation au don de membranes leur était proposée lors de la dernière consultation prénatale. Deux à quatre prélèvements annuels étaient généralement suffisants à la confection du nombre de pansements nécessaires pour l'activité de notre centre d'ophtalmologie. La présence d'une infection active, d'un antécédent ou simplement la présomption d'une atteinte par le VIH I/II ou HTLV, ou encore les virus de l'hépatite B ou C étaient des critères d'exclusion. Il en allait de même pour toute septicémie, virémie, mycose systémique, tuberculose active, lèpre, paludisme ou maladies parasitaires au moment du don, ou

tout comportement à risque y compris les voyages en région endémique de maladie tropicale dans les douze mois qui précédaient. La présence d'une maladie maligne active ou considérée comme guérie était aussi une contre-indication au don de placenta, au même titre que la présence d'une affection dégénérative du système nerveux central ou un risque de transmission de maladie à prions. Les grossesses multiples étaient éligibles mais ont été exclues de notre analyse.

Chaque délivre – placenta et membranes – a été prélevé de façon stérile puis conditionné dans un emballage primaire Secu-Drape® contenant une solution de chlorure de sodium 0.9%, lui-même disposé dans un emballage secondaire Secu-Drape®, le tout étant transporté dans les plus brefs délais à la banque de tissu dans des conditions de température comprises entre +2°C et +8°C. L'ablation des membranes a été réalisée de manière stérile pour être ensuite séparément traitée par la banque de tissus. Après cette étape, le cordon a été sectionné et le placenta formolé puis adressé au laboratoire d'anatomo-pathologie de notre centre. Chaque placenta a ensuite été pesé, mesuré puis examiné de façon macroscopique puis microscopique, comme recommandé lors de la conférence de consensus d'Amsterdam (3). L'examen macroscopique a recherché des anomalies de la lobulation placentaire, de l'insertion cordonale, ainsi que la présence des hématomes déciduaux en précisant leur localisation basale ou marginale (mais aussi leurs volumes, poids et caractère récent ou ancien). Ont été également décrites la présence de thromboses intra-placentaires sous-choriales ou intervillieuses (en nombre, taille), d'infarctus (leur nombre, taille, âge, topographie et le pourcentage de la surface placentaire représenté) ou encore la présence de dépôts massifs de fibrine périvillositaire. Après réalisation d'échantillons systématiques associés ou non à des échantillons ciblés selon les constatations macroscopiques, l'examen microscopique était réalisé après coloration par

Hématoxyline-Eosine-Safran ou d'autres colorations type Perls. Ces examens microscopiques décrivaient les éventuelles anomalies de maturation villositaire et plus spécifiquement la présence d'un retard de maturation villositaire à terme. Ils recherchaient également la présence de signes évocateurs d'une malperfusion vasculaire fœtale incluant la présence de villosités avasculaires plus ou moins associées à des thromboses de la circulation fœtale, de dépôts fibrinoïdes intramuraux ou de caryorrhexie vasculo-stromale villositaire. Les signes microscopiques de malperfusion vasculaire maternelle étaient également consignés, notamment la présence d'amas nucléaires trophoblastiques en excès ou encore d'une artériopathie déciduale (nécrose fibrinoïde, athérome, thrombose, présence d'artéριοles muscularisées ou de vascularite chronique). Enfin les lésions de villite, intervillite histiocytaire et de chorioamniotite aiguë étaient comptabilisées. Parmi les lésions de chorioamniotite aiguë, on distinguait la réponse inflammatoire maternelle ; répartie en trois stades selon l'atteinte sous-choriale, de la plaque choriale et des membranes ou la présence de lésions nécrosantes ; de la réponse inflammatoire fœtale répartie en trois stades également selon l'atteinte des vaisseaux allantochoriaux ou de la veine ombilicale, l'atteinte d'une artère ombilicale ou encore de la gelée de Wharton.

Toutes les données ont été recueillies par l'étude des dossiers cliniques des patientes et ont été consignées dans un tableur type Excel et traitées à l'aide du Logiciel Epi Info 7.2.4. Dans un premier temps, les variables concernant les placentas analysés ont été décrites de manière brute. Les données qualitatives ont été décrites sous forme de pourcentages, et les données quantitatives ont été exprimées sous forme de médianes accompagnées de leurs interquartiles. Dans un deuxième temps, les données de deux séries de grossesses compliquées ont été utilisées afin de servir de comparateur. La première était une cohorte de 173 placentas dont la grossesse avait été marquée par

une prééclampsie (pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140mmHg et/ou diastolique supérieure ou égale à 90mmHg associée à une protéinurie supérieure ou égale à 300mg/l) entre février 2005 et avril 2008 au CHRU de Lille (11). La deuxième série était une cohorte de 84 placentas avec un diagnostic d'intervillite histiocytaire inclus entre janvier 2000 et décembre 2018 au CHRU de Lille, en excluant les dépôts massifs de fibrine périvillositaire et les grossesses interrompues avant 22 semaines d'aménorrhée. La présence d'une infiltration d'histiocytes couvrant au moins 10% de la chambre intervillieuse était nécessaire pour que le diagnostic d'intervillite soit retenu (12). Les comparaisons entre variables qualitatives ont fait appel au test du Chi² ou au test de Fisher en cas d'effectif insuffisant. Le test de Cochran-Armitage a été utilisé pour tester l'existence d'une tendance temporelle. Les comparaisons entre variables quantitatives ont fait appel au test non paramétrique de Kruskal et Wallis. Compte tenu des caractéristiques très différentes des séries comparées, la significativité statistique a été retenue seulement si $p < 0.01$.

Résultats

Pendant cette période de 18 années consécutives, 65 patientes ayant une césarienne programmée à terme avant travail ont accepté de participer au programme de don de placenta lors du geste chirurgical. Deux grossesses gémellaires ayant été exclues avant l'analyse, seuls 63 placentas de singletons ont été inclus dans notre étude.

Les caractéristiques de patientes sont présentées au Tableau 1. Plus des trois quarts des patientes étaient multipares et la plupart avaient un antécédent de césarienne antérieure pour principale indication (69.8%). Les autres indications étaient des situations de présentation du siège ou de suspicion de disproportion fœto-pelvienne, de contre-indication médicale à l'accouchement vaginal ou d'antécédent de déchirure périnéale de très haut degré. On notait un cas d'hypertension artérielle gravidique sans prééclampsie (1.6%), 11 cas de diabète gestationnel (17.5%) et 7 situations de placenta inséré bas (12.5%) mais sans aucun placenta recouvrant. Aucune des patientes n'a présenté de rupture prématurée des membranes ni de signe clinique d'infection intra utérine. La médiane d'âge gestationnel à l'accouchement était de 39 semaines d'aménorrhée. Ces accouchements ont permis de donner naissance à des enfants présentant des poids de naissances dans la norme pour l'âge gestationnel 3380g [3140-3710], et avec un état clinique néonatal rassurant dans tous les cas.

En ce qui concerne l'examen du placenta (Tableau 2), la médiane des poids placentaires était de 500g [420-578], avec un rapport poids placentaire/poids fœtal de 14.7%. Macroscopiquement, 5 placentas présentaient des anomalies de la lobulation (cotylédons aberrants (n=2), bi-partita (n=2), extrachorial sur deux tiers de sa circonférence (n=1)). Les lésions les plus fréquemment observées en macroscopie

étaient les hématomes déciduaux marginaux (n=18, 28.6%) et les thromboses intra-placentaires (n=19, 30.2%), et 12 placentas présentaient au moins un infarctus (19.1%), mais ceux-ci ne représentaient jamais plus de 10% de la surface placentaire. Aucun hématome rétro-placentaire n'a été constaté ; des dépôts massifs de fibrine périvillositaire ont été mis en évidence dans un seul cas. Finalement, seuls 21 placentas ne présentaient pas de lésion lors de l'examen macroscopique (33.3%).

A l'examen microscopique, la lésion plus fréquente était celle de chorioamniotite aiguë (réponse inflammatoire maternelle de stade 2 au minimum, ou réaction fœtale associée) (n=14, 22.2%), suivie de la présence d'excès d'amas nucléaires trophoblastiques (n=11, 17.5%) et d'un retard de maturation villositaire pour l'âge gestationnel (7.9%). On notait la présence d'un cas de nécrose fibrinoïde signant la présence d'une artériopathie déciduale peu marquée et d'un cas de villite de bas grade. Aucun cas d'intervillite histiocytaire, de malperfusion vasculaire fœtale ou encore d'érythroblastose n'était retrouvé dans notre série. 35 placentas étaient sans particularité en microscopie (55.6%), et seulement 12 des 63 placentas apparaissaient indemnes de toute lésion microscopique et macroscopique après leur examen anatomo-pathologique (19.1%).

Finalement, 42 placentas parmi 63 (66.7%) présentaient l'une des quatre lésions macroscopiques et microscopiques suivantes : hématome décidual marginal, thrombose intra-placentaire, excès d'amas nucléaires, inflammation intra-placentaire. Ce pourcentage n'a pas varié au fil des 19 années d'étude : 59.1%, 75.0% et 66.7% calculés sur des périodes consécutives de 6 ans, respectivement (Chi2 de tendance de Cochran-Armitage test, $p = 0.59$)

La comparaison de nos données à celles de deux cohortes de grossesses compliquées est présentée au Tableau 3. Les données obstétricales concernant les femmes présentant une prééclampsie ou une intervillite histiocytaire étaient naturellement très différentes de celles de notre série, notamment concernant l'âge gestationnel à l'accouchement et le poids de naissance qui étaient très faibles, tandis que les pourcentages de nouveau-nés porteurs de retard de croissance sévère étaient très élevés. En ce qui concerne l'examen des placentas, les quatre lésions principalement retrouvées en cas de grossesse non compliquée - hématomes déciduaux marginaux, thromboses intra-placentaires, chorioamniotite aiguë, excès d'amas nucléaires - étaient également retrouvées en cas de grossesse compliquée. Seule la prééclampsie se distinguait par un excès très significatif d'amas nucléaires (90.2 vs 17.5%, $p < 0.001$) et des signes de chorioamniotite moins fréquents qu'en cas de grossesse non compliquée (2.9 vs 22.2%, $p < 0.001$).

A l'inverse, certaines lésions placentaires macroscopiques étaient rencontrées presque exclusivement et de manière très significative en cas de grossesse compliquée : les hématomes rétro-placentaires étaient rencontrés en cas de prééclampsie (12.1 vs 0%, $p < 0.01$), les infarctus représentant plus de 10% de la surface placentaire étaient beaucoup plus fréquents en cas de prééclampsie (65.9 vs 0%, $p < 0.001$) ou d'intervillite histiocytaire chronique (17.9 vs 0%, $p < 0.001$). En microscopie, les signes de vasculopathie déciduale basale étaient significativement plus fréquents en cas de prééclampsie (50.9 vs 1.6%, $p < 0.001$). De la même façon, la présence d'érythroblastose était plus fréquente en cas de prééclampsie (10.9 vs 0%, $p < 0.01$) ou d'intervillite histiocytaire chronique (13.3 vs 0%, $p < 0.01$).

Discussion

Dans les placentas normaux, nous avons montré la présence de lésions dans plus de la moitié des cas, principalement représentées par quatre lésions présentes dans 20% des cas environ chacune. Deux lésions étaient macroscopiques (hématomes déciduaux marginaux, thromboses intra-placentaires) et deux microscopiques (excès d'amas nucléaires, chorioamniotite). Chacune de ces lésions pouvait également être retrouvée en cas de grossesse compliquée.

Pour ce qui concerne les lésions macroscopiques que nous avons retrouvées, les hématomes déciduaux marginaux concernaient plus d'un quart des placentas de notre étude. Nous n'avons pas retrouvé de description systématique de leur fréquence par d'autres auteurs, mais leur caractère banal est connu de façon empirique. Ces hématomes déciduaux marginaux pourraient être les témoins d'une malperfusion vasculaire maternelle, présente à la fois en cas de grossesse pathologique et de grossesse normale (11). La littérature s'intéresse en revanche beaucoup plus fréquemment aux hématomes déciduaux basaux – mieux connus sous le nom d'hématomes rétro-placentaires –, car ils sont associés à des complications graves du fait de l'hypoxie fœtale qu'ils entraînent. Comme dans notre étude, ils sont principalement retrouvés en cas de grossesse compliquée (13).

De leur côté, les thromboses intervillieuses ont été mises en évidence dans 17.5% des examens macroscopiques de placentas normaux. Cette fréquence est un peu plus élevée que celle retrouvée par Romero et al (10.3%) (5) ou encore par Pathak et al (5%) (14). Ces thromboses seraient constituées d'érythrocytes d'origine fœtale (15) qui feraient irruption dans la chambre intervillieuse du fait d'une solution de continuité

d'une villosité liée à un phénomène d'apoptose, éventuellement d'origine ischémique, traumatique, congestif ou encore immunologique (16,17).

Concernant les lésions microscopiques, les excès d'amas nucléaires trophoblastiques concernaient 17.5% de nos placentas. Ces amas sont une composante bien décrite de l'examen microscopique placentaire et leur abondance augmente de manière physiologique tout au long de la grossesse (18). Leur excès est constaté en cas de malperfusion vasculaire maternelle du placenta (19) notamment en cas de prééclampsie où ils sont mis en évidence quelle que soit la sévérité de la maladie (11,13,20) ou bien en cas de restriction de croissance intra utérine (21). Comme nous l'avons vu, ces excès d'amas nucléaires ne sont pas spécifiques d'une pathologie ; ils étaient mis en évidence dans 8.5% des placentas normaux à terme par Romero et al (5).

Les lésions de chorioamniotite sont très souvent décrites par les équipes s'intéressant au placenta, avec des classifications hétérogènes (22). Celles-ci étaient présentes dans plus de 20% de nos placentas de grossesse non compliquée, en l'absence de tout signe clinique d'infection intra utérine. Ces données sont totalement concordantes avec d'autres séries. Lee et al ont mis en évidence 16.7% de lésions de chorioamniotite aiguë chez les grossesses à terme (23) et Romero et al rapportaient 42.3% de lésions d'inflammatoires, avec un chiffre abaissé à 19.1% en cas de césarienne avant travail (5). Cette fréquence plus élevée des lésions inflammatoires aiguës en cas d'accouchement par voie basse avait déjà été décrit antérieurement (6). Notre travail vient finalement renforcer l'hypothèse selon laquelle les lésions placentaires à type de chorioamniotite histologique sont observées de manière

physiologique dans un grand nombre de placentas, en dehors de tout processus infectieux anténatal ou lié au travail (24).

La principale force de notre travail réside dans le protocole très strict qui a été appliqué dans le cas d'un don de membranes placentaires, amenant à n'examiner que des placentas prélevés avant tout travail. Même les césariennes réalisées en début de travail - alors qu'une césarienne était programmée ensuite – n'ont pas été incluses, ce qui exclut tout impact du travail ou d'une potentielle rupture des membranes sur l'état macroscopique et microscopique du placenta. Il tend donc à confirmer que les lésions placentaires existent en dehors de tout travail dans des grossesses d'issue normale. D'un autre côté, notre travail présente la limite qu'il s'agit d'un échantillon obtenu chez des femmes dont la majorité avaient un utérus cicatriciel, avec une surreprésentation des femmes multipares (79% vs 58% dans l'Enquête Nationale Périnatale française de 2016 (25)). Une autre limite est que notre travail s'est échelonné sur 18 ans, ce qui a pu être à l'origine de différences d'interprétation des examens macroscopiques et microscopiques au cours de ces années. Cependant, ces examens ont été réalisés au sein de comptes-rendus structurés et par la même équipe. Nous avons pu montrer qu'il n'existait pas de variation significative du taux d'anomalies placentaires par tranches de 6 années successives.

Finalement notre travail a plusieurs conséquences. D'une part, l'absence de spécificité des lésions que nous avons décrites dans des placentas normaux à terme nous invite à regarder avec prudence les compte-rendus d'examens placentaires que nous recevons. C'est le cas lorsqu'il existe des complications obstétricales pour lesquelles le mécanisme n'est pas clair, notamment en cas de décès in utero, d'état néonatal non rassurant ou de prématurité spontanée inexplicée, situations qui sont fréquentes.

Dans ces situations, l'examen du placenta est très attendu pour tenter de déterminer le mécanisme responsable de ces complications. Trouver l'une des quatre lésions macroscopiques et microscopiques que nous avons décrites de façon isolée ne devrait pas être suffisant pour orienter vers un diagnostic précis ou un dysfonctionnement placentaire. Cette constatation va dans le sens des travaux de Pathak et al pour lesquels bien des lésions placentaires ont une valeur prédictive positive qui n'excède pas 50% dans le meilleur des cas (14).

A l'inverse, notre travail a montré que certaines lésions placentaires étaient très peu retrouvées en cas de grossesse normale : hématome rétro-placentaire (décidual basal), infarctus occupant plus de 10% de la surface placentaire, intervillite histiocytaire occupant plus de 10% de la chambre intervillieuse, signes de vasculopathie déciduale basale, lésions de villite ou d'érythroblastose. La présence de l'une de ces lésions nous invite au contraire à considérer qu'il existe probablement une origine placentaire à la survenue des complications obstétricales qui sont déplorées. Cette constatation va dans le sens d'autres études qui montrent que ces lésions sont rares en cas de grossesse non compliquée (5,6,14).

Finalement les anomalies placentaires objectivées dans cette série de placentas de grossesses non compliquées à terme avant travail nous invitent à nous interroger sur leur mécanisme. Nous faisons l'hypothèse que ces lésions seraient associées à des mécanismes primitifs à type d'apoptose cellulaire, d'hypoxie et d'inflammation. Ces phénomènes observés en dehors de toute pathologie sont en effet comparables à ceux que l'on observe dans d'autres organes, où hypoxie et inflammation coexistent et peuvent s'entretenir l'un l'autre, avant d'atteindre le seuil de la maladie ou de la

défaillance d'organe (26). Ces mécanismes sont ainsi responsables de lésions pouvant s'intégrer dans la physiologie et le vieillissement normal du placenta (27).

Notre travail confirme ainsi que la frontière entre placenta « normal » et placenta « anormal » est ténue, avec une assez large zone de recouvrement et même une possibilité de « continuum lésionnel ». De plus en plus d'auteurs considèrent qu'il existe au sein du placenta « normal » des mécanismes d'inflammation, de thrombose et/ou d'hypoxie qui sont probablement liés entre eux et dont la présence plus ou moins importante conditionnerait l'issue obstétricale favorable ou défavorable, selon leur intensité (5,27–29). Quoi qu'il en soit, notre étude confirme que la présence d'anomalies placentaires n'est pas synonyme de « placenta malade » et cette notion devrait rester à l'esprit de tout obstétricien.

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes (n= 63)

Age maternel	32.0 [29.0-35.0]
Origine caucasienne	57 (90.5)
Tabagisme	19 (30.2)
IMC avant grossesse	23.5 [21.2-28.8]
Antécédents médicaux	
HTA préexistante	2 (3.2)
Maladie thrombo-embolique	1 (1.6)
Maladie auto-immune	7 (11.1)
Antécédents obstétricaux	
Multipares	49 (77.8)
Utérus cicatriciel	44 (69.8)
Antécédents de poor outcome	
Fausse couche tardive 14-21SA	2 (3.2)
Accouchement prématuré	8 (12.7)
Prééclampsie	8 (12.7)
RCIU < 3 ^e percentile	4 (6.4)
Grossesse	
Anémie en cours de grossesse (< 11 g/dl)	19 (30.2)
Hypertension artérielle gravidique *	1 (1.6)
Diabète gestationnel	11 (17.5)
Placenta inséré bas **	7 (12.5)
Accouchement et état néonatal	
Age gestationnel à l'accouchement (SA)	39 [38.9-39.3]
Indication de la césarienne	
Utérus cicatriciel	44 (69.8)
Siège /disproportion fœto-pelvienne	12 (19.1)
Contre-indications à l'accouchement vaginal	3 (4.8)
Antécédents de déchirure périnéale	4 (6.4)
Poids de naissance	3380 [3140-3710]
Sexe masculin	33 (52.4)
pH artériel néonatal (n=62)	7.26 [7.20-7.31]

* aucune prééclampsie **aucun placenta recouvrant

HTA= hypertension artérielle

IMC= Indice de masse corporelle

RCIU= restriction de croissance intra utérine

SA= Semaines d'aménorrhée

Tableau 2 : Caractéristiques macroscopiques et microscopiques du placenta (n=63)

Les pourcentages sont entre parenthèses.
Les médianes sont données avec les interquartiles 1 et 3

Macroscopie	
Poids placentaire (g) §	500 [420-578]
Anomalie de la lobulation	5 (8.0)*
Hématome décidual	
Basal (rétro-placentaire)	-
Marginal	18 (28.6)
Thrombose intra-placentaire	19 (30.2)
Sous-choriale	12 (19.1)
Intervilleuse	11 (17.5)
Infarctus ≥ 10% de la surface placentaire	-
< 10% de la surface placentaire	12 (19.1)
n=1	8
n=2	3
n=3	1
Dépôts massifs de fibrine périvillositaire	1 (1.6)
Aucune anomalie macroscopique	21 (33.3)
Microscopie	
Excès d'amas nucléaires trophoblastiques	11 (17.5)
Retard de maturation villositaire	5 (7.9)
Chorioamniotite aiguë	
Maternelle (stade 2 et/ou réaction foetale)	14 (22.2)
Avec réaction foetale	5 (7.9)
Dépôts de fibrine périvillositaires	1 (1.6)
Malperfusion vasculaire foetale	-
Artériopathie déciduale**	1 (1.6)
Villite de bas grade	1 (1.6)
Intervillite histiocytaire chronique	-
Erythroblastose	-
Aucune anomalie microscopique	35 (55.6)
Aucune anomalie macroscopique ni microscopique	12 (19.1)

* placenta partiellement extrachorial (n=1), cotylédon aberrant ou accessoire (n=2), placenta bilobé (n=2)

§ mesures réalisées après formolisation placentaire (voir Matériel et Méthodes)

** Un cas de nécrose fibrinoïde

Tableau 3 : Comparaison des données obstétricales et placentaires de deux cohortes de grossesses compliquées à notre série de grossesses non compliquées
(* p<0.01, ** p<0.001)

	(1) Grossesse non compliquée (Référence) n=63	(2) Prééclampsie n=173	(3) Intervillite histiocytaire chronique n=84
Données obstétricales			
Multipares	49 (78.8)	53 (30.6) **	54 (64.3)
Age maternel	32.0 ± 4.4	28.0 ± 5.8 **	31.3 ± 6.1
Césarienne	63 (100.0)	91 (52.6) **	37 (44.0) **
Age gestationnel à l'accouchement (SA)	39.1 ± 0.5	31.6 ± 4.0 **	33.7 ± 4.5 **
Poids de naissance (g)	3380 ± 400	1460 ± 800 **	1640 ± 900 **
RCIU < 3 ^e percentile	0 (0.0)	52 (30.0) **	56 (66.7) **
Macroscopie			
Poids placentaire (g)	500 ± 100	280 ± 150**	320 ± 133 **
Poids placentaire / poids fœtal (%)	14.7 ± 2.3	19.9 ± 5.4**	23.6 ± 11.3 **
Infarctus > 10%	0 (0.0)	114 (65.9) **	15 (17.9) **
Hématome rétro-placentaire	-	21 (12.1) *	4 (4.8)
Hématome décidual marginal	18 (28.6)	29 (16.8)	15 (17.9)
Thrombose sous-choriale ou intervilluse	19 (30.2)	28 (16.2)	13 (15.5)
Microscopie			
Chorioamniotite aiguë	14 (22.2)	5 (2.9) **	13/83 (15.7)
Excès d'amas nucléaires trophoblastiques	11 (17.5)	156 (90.2) **	13/83 (15.7)
Dépôts massifs de fibrine périvillositaire	1 (1.6)	13 (7.5)	5 (6.0)
Artériopathie déciduale	1 (1.6)	88 (50.9) **	2/83 (2.4)
Villite	1 (1.6)	4 (2.3)	9/83 (10.8)
Intervillite histiocytaire chronique	-	3 (1.7)	84 (100) **
Erythroblastose	-	19 (10.9) *	11/83 (13.3) *

SA= Semaines d'aménorrhée

RCIU= restriction de croissance intra utérine

Références

1. Redline RW, Heller D, Keating S, Kingdom J. Placental diagnostic criteria and clinical correlation – a workshop report. *Placenta*. avr 2005;26:S114-7.
2. Baergen RN. Indications for submission and macroscopic examination of the placenta. *APMIS*. juill 2018;126(7):544-50.
3. 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. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. juill 2016;140(7):698-713.
4. Ventolini G, Samlowski R, Hood DL. Placental findings in low-risk, singleton, term pregnancies after uncomplicated deliveries. *Am J Perinatol*. août 2004;21(6):325-8.
5. Romero R, Kim YM, Pacora P, Kim CJ, Benshalom-Tirosh N, Jaiman S, et al. The frequency and type of placental histologic lesions in term pregnancies with normal outcome. *Journal of Perinatal Medicine*. 28 août 2018;46(6):613-30.
6. Bar J, Schreiber L, Golan A, Kovo M. Placental factor in spontaneous term labor in uncomplicated pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. déc 2012;25(12):2704-7.
7. Pathak S, Sebire NJ, Hook L, Hackett G, Murdoch E, Jessop F, et al. Relationship between placental morphology and histological findings in an unselected population near term. *Virchows Arch*. juill 2011;459(1):11-20.
8. Salafia CM, Weigl C, Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Obstet Gynecol*. mars 1989;73(3 Pt 1):383-9.
9. Muraine M, Gueudry J, Toubeau D, Gardea E, Verspyck E, Menguy E, et al. M Intérêt des greffes de membranes amniotiques C dans les pathologies oculaires de surface. *J Fr Ophtalmol*. 2021;29:14.
10. Pires RTF, Tseng SCG, Prabhasawat P, Puangsricharern V, Maskin SL, Kim JC, et al. Amniotic Membrane Transplantation for Symptomatic Bullous Keratopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1 oct 1999;117(10):1291-7.
11. Devisme L, Merlot B, Ego A, Houfflin-Debarge V, Deruelle P, Subtil D. A case-control study of placental lesions associated with pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. févr 2013;120(2):165-8.
12. 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*. févr 2020;91:31-6.
13. Salafia CM, Pezzullo JC, López-Zeno JoséA, Simmens S, Minior VK, Vintzileos AM. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 oct 1995;173(4):1097-105.

14. Pathak S, Lees CC, Hackett G, Jessop F, Sebire NJ. Frequency and clinical significance of placental histological lesions in an unselected population at or near term. *Virchows Arch.* déc 2011;459(6):565-72.
15. Kaplan C, Blanc WA, Elias J. Identification of erythrocytes in intervillous thrombi: A study using immunoperoxidase identification of hemoglobins. *Human Pathology.* 1 juin 1982;13(6):554-7.
16. Basnet KM, Bentley-Lewis R, Wexler DJ, Kilic F, Roberts DJ. Prevalence of Intervillous Thrombi is Increased in Placentas from Pregnancies Complicated by Diabetes. *Pediatr Dev Pathol.* 1 nov 2016;19(6):502-5.
17. Crocker I. Gabor Than Award Lecture 2006: Pre-Eclampsia and Villous Trophoblast Turnover: Perspectives and Possibilities. *Placenta.* 1 avr 2007;28:S4-13.
18. Loukeris K, Sela R, Baergen RN. Syncytial Knots as a Reflection of Placental Maturity: Reference Values for 20 to 40 Weeks' Gestational Age. *Pediatr Dev Pathol.* 1 juill 2010;13(4):305-9.
19. Heazell AEP, Moll SJ, Jones CJP, Baker PN, Crocker IP. Formation of Syncytial Knots is Increased by Hyperoxia, Hypoxia and Reactive Oxygen Species. *Placenta.* 1 avr 2007;28:S33-40.
20. Sebire N, Goldin R, Regan L. Term preeclampsia is associated with minimal histopathological placental features regardless of clinical severity. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1 févr 2005;25(2):117-8.
21. Apel-Sarid L, Levy A, Holcberg G, Sheiner E. Term and preterm (<34 and <37 weeks gestation) placental pathologies associated with fetal growth restriction. *Arch Gynecol Obstet.* 1 nov 2010;282(5):487-92.
22. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C. Amniotic Infection Syndrome: Nosology and Reproducibility of Placental Reaction Patterns. *Pediatr Dev Pathol.* 1 sept 2003;6(5):435-48.
23. Lee J, Kim J-S, Park JW, Park C-W, Park JS, Jun JK, et al. Chronic chorioamnionitis is the most common placental lesion in late preterm birth. *Placenta.* 1 août 2013;34(8):681-9.
24. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2015;213(4 0):S29-52.
25. L'enquête nationale périnatale | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/00-lenquete-nationale-perinatale>
26. Koeppen M, Eckle T, Eltzhig HK. The Hypoxia-Inflammation Link and Potential Drug Targets. *Curr Opin Anaesthesiol.* août 2011;24(4):363-9.
27. Sultana Z, Maiti K, Dedman L, Smith R. Is there a role for placental senescence in the genesis of obstetric complications and fetal growth restriction? *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1 févr 2018;218(2, Supplement):S762-73.

28. Gal H, Lysenko M, Stroganov S, Vadai E, Youssef SA, Tzadikévitch-Geffen K, et al. Molecular pathways of senescence regulate placental structure and function. *EMBO J.* 16 sept 2019;38(18):e100849.
29. Kajdy A, Modzelewski J, Cymbaluk-Płoska A, Kwiatkowska E, Bednarek-Jędrzejek M, Borowski D, et al. Molecular Pathways of Cellular Senescence and Placental Aging in Late Fetal Growth Restriction and Stillbirth. *Int J Mol Sci.* 18 avr 2021;22(8):4186.

AUTEUR : Nom : SUEL

Prénom : Adrien

Date de soutenance : 13 octobre 2021

Titre de la thèse : Anomalies placentaires constatées lors de l'examen du placenta normal à terme, avant travail

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Gynécologie-Obstétrique

DES + spécialité : Gynécologie-Obstétrique

Mots-clés : « Placenta », « anatomo-pathologie », « normal », « terme », « avant travail »

Résumé :

Position du problème

Certaines lésions du placenta étant découvertes de manière fortuite et aspécifique, il est parfois difficile de les rapporter à une issue obstétricale défavorable.

Objectif

Décrire les lésions placentaires macroscopiques et microscopiques observées en cas de grossesse non compliquée.

Matériel et Méthodes

Série rétrospective continue de grossesses non compliquées avec césarienne programmée avant travail. Deux séries de grossesses marquées par la survenue d'une prééclampsie ou d'une intervillite histiocyttaire chronique ont servi de comparateur.

Résultats

Parmi les 63 placentas examinés, les lésions macroscopiques les plus fréquentes étaient la présence d'au moins un hématome décidual marginal (n=18, 29%) et/ou de thromboses sous-choriales ou intervillieuses (n=19, 30%). En microscopie, les lésions les plus souvent retrouvées étaient l'existence d'une chorioamniotite maternelle (n=14, 22.2%) et/ou d'un excès d'amas nucléaires trophoblastiques (n=11, 18%). Deux tiers des placentas présentaient au moins une de ces quatre lésions macroscopiques ou microscopiques (n=42, 66.7%). Certaines lésions n'étaient en revanche pratiquement pas retrouvées parmi ces placentas de grossesse non compliquée, alors qu'elles étaient présentes chez plus de 10% des placentas de grossesse compliquée : infarctus > 10%, hématome rétro-placentaire, vasculopathie déciduale basale, villite, intervillite, érythroblastose. Finalement seuls 19.1% des placentas ne montraient aucune anomalie sur l'ensemble de l'examen.

Conclusion

Plus de la moitié des placentas de grossesses non compliquées à terme présentent l'une des quatre lésions suivantes à des degrés variables : hématome décidual marginal, thrombose sous-choriale ou intervillieuse, chorioamniotite maternelle, excès d'amas nucléaires trophoblastiques. Egalement présentes en cas de grossesse compliquée, ces lésions témoigneraient de phénomènes potentiellement communs à tous les placentas.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Véronique DEBARGE

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

Madame le Docteur Louise GHESQUIERE

Madame le Docteur Louise DEVISME

Madame le Docteur Morgane STICHELBOU