



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Valeur diagnostique du dosage anténatal
des phosphatases alcalines totales maternelles
dans l'Intervillite Histiocytaire Chronique**

Présentée et soutenue publiquement le 14 avril 2022 à 16h
au Pôle Formation
par **Chloé DUQUESNAY**

JURY

Président :

Madame le Professeur Véronique DEBARGE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN

Monsieur le Docteur Patrice MABOUDOU

Directeurs de Thèse :

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Madame le Docteur Anastasia CHUDZINSKI

Avertissement

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

Abréviations

IHC : Intervillite Histiocytaire Chronique

PALT : Phosphatases Alcalines Totales

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

MIU : Mort In Utero

FCP : Fausse Couche Précoce

FCT : Fausse Couche Tardive

AG : Age Gestationnel

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

DAN : Diagnostic Anténatal

SA : Semaine d'Aménorrhée

MoM : Multiple of Median

AUC : Area Under the Curve

PAG : Petit poids pour l'Age Gestationnel

Sommaire

Résumé	6
Introduction	8
Matériel et méthodes.....	10
Résultats	13
Discussion	16
Conclusion.....	20
Annexes	21
Références	27
Appendices	29

Résumé

Introduction

Le diagnostic de l'Intervillite Histiocytaire Chronique (IHC) se fait habituellement par analyse du placenta après l'accouchement. Avant la naissance, une augmentation des phosphatases alcalines totales maternelles (PALT) pourrait servir de marqueur de la maladie, avec une valeur diagnostique inconnue.

Objectifs

Mesurer la valeur diagnostique du dosage des PALT maternelles dans l'intervillite histiocytaire chronique.

Matériel et méthodes

Étude cas-témoins unicentrique menée parmi des grossesses uniques entre 2000 et 2018. Les femmes étaient incluses si l'issue de leur grossesse avait justifié d'un examen du placenta et si elles avaient eu un dosage de PALT entre 20 et 37⁺⁵ SA. Le fœtus devait être vivant au moment du prélèvement. Lorsque l'IHC était diagnostiquée à l'examen du placenta, les femmes faisaient partie du groupe des cas et tous les dosages de PALT réalisés en cours de grossesse étaient analysés. Dans le cas contraire, elles appartenaient au groupe des témoins et seul le dernier dosage de PALT était accessible.

Résultats

45 cas comportant 174 dosages de phosphatases alcalines totales ont été comparés à 227 témoins avec 227 dosages. Les PALT étaient nettement plus élevées chez les cas que chez les témoins (médiane 735.0 UI/L [281.0 ; 1402.0] vs 128.0 UI/L [90.0 ; 194.0] ; $p < 0.001$). Cette différence restait très significative en s'affranchissant de la variation des PALT selon l'âge gestationnel (médiane 7.9 MoM [2.9 ; 13.8] vs 1.2 MoM

[0.9 ; 1.9] ; $p < 0.001$). En ce qui concerne la valeur diagnostique des PALT, l'aire sous la courbe ROC était de 0.94 IC95 [0.92 ; 0.96]. Au meilleur seuil de 2.54 MoM, la sensibilité était de 0.84 IC95 [0.78 ; 0.89] et la spécificité de 0.89 IC95 [0.85 ; 0.93].

Conclusion

Pendant la grossesse, les phosphatases alcalines totales maternelles apparaissent comme un marqueur d'intervillite histiocytaire chronique dont la valeur diagnostique est élevée.

Introduction

L'intervillite histiocytaire chronique (IHC) est une maladie placentaire rare qui se définit par la présence d'un infiltrat d'histiocytes dans plus de 10% de l'espace intervillieux, associée ou non à des dépôts fibrinoïdes intervillositaires (1). Elle concerne environ 0,6‰ des issues de grossesse au-delà du deuxième trimestre (2,3) et s'associe à des issues obstétricales défavorables : fausses couches au premier et deuxième trimestre (2,4–6), retard de croissance intra utérin (RCIU) (2–8) et mort in utero (MIU) à partir du second trimestre (2–7). Le taux de récurrence de l'intervillite histiocytaire chronique a été estimé entre 30 et 70% (2,9). Aucun traitement à ce jour n'a montré son efficacité dans cette maladie (7).

Actuellement, il n'existe aucun signe anténatal spécifique d'IHC et le diagnostic se fait par l'examen microscopique du placenta après la naissance. Une étude a évoqué la possibilité qu'une augmentation des phosphatases alcalines totales (PALT) maternelles permette – dès la période anténatale – de suspecter le diagnostic bien avant l'examen du placenta (4). Plus récemment, l'étude d'une large série de femmes enceintes a permis à la fois d'établir une courbe d'augmentation physiologique des PALT au cours de la grossesse et de confirmer que l'IHC s'associe à une augmentation significative du taux des phosphatases alcalines totales (10). Aucune de ces études n'a cependant permis d'approcher de réelle valeur seuil pour ce marqueur, ni de mesurer sa sensibilité ou sa spécificité pour faire le diagnostic d'intervillite histiocytaire chronique (4,11).

La possibilité de dépister l'IHC avant la naissance permettrait pourtant d'améliorer les connaissances au sujet de cette maladie rare, et de progresser sur son repérage et

son traitement. Nous avons donc mené un travail afin d'évaluer la valeur diagnostique du dosage anténatal sérique des PALT maternelles dans cette pathologie.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude cas-témoins rétrospective unicentrique observationnelle descriptive menée au sein d'une maternité universitaire française de type 3. La période d'étude s'étend sur 18 années consécutives - entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2018. Les femmes étaient incluses dans l'étude si leur issue de grossesse - au-delà de 14 SA - avait donné lieu à une analyse du placenta dans notre centre et si elles avaient eu au moins un dosage de phosphatases alcalines totales sur sang maternel entre 20 et 37⁺⁵ SA. Les cas ont été définis comme les femmes enceintes dont l'analyse microscopique du placenta avait révélé l'existence d'une intervillite histiocytaire chronique. Pour ces femmes, tous les dosages de PALT réalisés en cours de grossesse ont été retenus. A l'inverse, les témoins étaient les femmes dont l'examen microscopique du placenta excluait la présence d'une IHC. Dans ce cas, seul le dernier dosage de PALT était accessible. Les femmes dont la grossesse était multiple et celles présentant une pathologie hépatique et/ou osseuse ont été exclues de l'étude par le codage à l'aide des données PMSI. En cas de décès in utero constaté au moment du prélèvement, les patientes étaient également exclues. Les patientes ayant présenté plusieurs grossesses successives pendant la période d'étude ont été considérées comme des cas ou des témoins différents, selon l'analyse du placenta au moment de chaque grossesse.

Les données concernant les cas et les témoins ont été extraites à partir de la base de données des placentas analysés au laboratoire d'anatomopathologie de notre centre entre 2000 et 2018, après exclusion des issues avant 14 SA. Toutes les lames des cas et des témoins ont été relues par le même opérateur, spécialisé en pathologie placentaire, en aveugle du dosage des PALT. Le diagnostic anatomopathologique d'IHC était retenu devant la présence d'un infiltrat cellulaire mononucléé à

prédominance histiocytaire supérieur à 10% dans la chambre intervilleuse, avec d'éventuels dépôts de fibrine. L'origine histiocytaire était systématiquement confirmée par immuno-marquage CD68 (anticorps monoclonal de souris, clone PGM1 DakoCytomation®, dilution 1/1000, pré-traitement tampon EDTA, incubation, révélation DAB, Glostrup, Denmark) (12).

En ce qui concerne la méthode de dosage des PALT, elle a fait appel à la technique de référence décrite par l'International Federation of Clinical Chemistry (13), réalisée par la méthode colorimétrique avec mesure spectrophotométrique à 410/478 nm (ou 450/480) de l'hydrolyse du p-nitrophenylphosphate (automate 1 : Advia 2400, Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 511 Benedict Avenue, Tarrytown, NY 10591, USA / automate 2 : Cobas 8000, ROCHE DIAGNOSTICS France, Meylan, France). Les dosages des cas ont été comparés à ceux des témoins. Afin de nous affranchir des variations physiologiques de PALT au cours la grossesse, les valeurs de PALT ont été ensuite converties en multiples de la médiane (MoM) grâce à la publication de Titau et al. dont nous avons utilisé la médiane comme référence pour chaque âge gestationnel (10).

A partir des dossiers médicaux de nos cas et nos témoins, nous avons recueilli les caractéristiques maternelles et les données obstétricales : l'âge maternel, le tabagisme, les antécédents obstétricaux et d'IHC, les pathologies de la grossesse (pré-éclampsie, RCIU (défini selon les courbes françaises dérivées de l'enquête nationale périnatale de 2003, ajustée sur le sexe (14,15))), l'issue de grossesse, la voie d'accouchement, l'âge gestationnel à la naissance ainsi que le poids du nouveau-né et la survenue éventuelle d'un décès néonatal intra-hospitalier.

Notre étude a reçu l'approbation du Comité d'Etude pour la Recherche en Obstétrique et Gynécologie (CEROG 2019-OBST-1101).

Les données ont été analysées grâce au logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) et au logiciel R Core Team (2021). Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et d'écart-type et les variables quantitatives non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. Dans les tableaux, les pourcentages figurent entre parenthèses, les moyennes sont données avec l'écart type de la distribution et la médiane avec l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les caractéristiques des cas et des témoins ont été comparées à l'aide d'un test du Chi-deux pour les variables qualitatives (ou d'un test exact de Fisher lorsque les conditions d'utilisation n'étaient pas remplies), à l'aide d'un test t de Student pour les variables quantitatives gaussiennes, et à l'aide d'un test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives non gaussiennes. La valeur prédictive des PALT a été évaluée par l'aire sous la courbe ROC et son intervalle de confiance à 95%. Différents seuils de PALT - exprimés en MoM - ont été calculés en faisant varier la sensibilité de 60% à 95%, puis en maximisant la somme (sensibilité + spécificité - 1), encore appelée indice de Youden. Les sensibilités et spécificités ont été décrites avec leurs intervalles de confiance à 95%. Tous les tests étaient bilatéraux et le seuil de signification retenu était $p < 0.05$.

Résultats

Entre 2000 et 2018, 10666 grossesses ont bénéficié d'un examen microscopique du placenta dans notre centre dont 10520 après 14 SA (exclusion de 146 produits ovulaires ≤ 14 SA) (Figure 1). Les grossesses gémellaires (n=2987) et les grossesses marquées par des pathologies hépatiques ou osseuses préexistantes (n=15) ont été exclues. Parmi les 7518 grossesses uniques avec examen anatomopathologique du placenta à l'accouchement, seules 126 patientes présentaient des signes d'IHC sur le placenta (1.7% des examens du placenta). Parmi elles, 48 patientes ont été exclues par absence de dosage de PALT pendant la grossesse, 28 patientes car le dosage avait été réalisé juste après un diagnostic de décès in utero et 5 car le dosage de PALT avait été réalisé avant 20 SA ou après 37⁺⁵ SA. Les 45 grossesses restantes ont eu un total de 174 dosages de PALT entre 20 et 37⁺⁵ SA, et constituaient les cas de notre étude. En ce qui concerne le groupe des 7392 témoins sans IHC, il était impossible de connaître l'existence de dosages de PALT pour 3266 grossesses avant 2005. D'autre part, 3557 patientes n'ont pas eu de dosage de PALT pendant leur grossesse et ont été exclues. Enfin, 247 grossesses ont été exclues car le dosage avait été réalisé juste après un diagnostic de décès in utero, et 95 car le dosage de PALT avait été réalisé avant 20 SA ou après 37⁺⁵ SA. Finalement, 227 grossesses témoins ont bénéficié d'un dosage unique de PALT entre 20 et 37⁺⁵ SA (seul le dernier dosage était accessible dans ce groupe).

Les caractéristiques générales des 45 cas et des 227 témoins inclus sont résumées dans le Tableau 1. Les patientes présentant une IHC étaient comparables aux patientes témoins pour la plupart des caractéristiques générales étudiées : âge, parité et consommation de tabac pendant la grossesse. Concernant les antécédents en

revanche, les patientes du groupe des cas avaient significativement plus d'antécédents d'IHC, de fausse couche précoce, de fausse couche tardive et de décès in utero que les patientes du groupe des témoins. Les RCIU inférieurs au 3^{ème} percentile étaient significativement plus nombreux chez les cas que chez les témoins (82.2 vs 48.5% ; $p < 0.001$). De manière corollaire, les poids de naissance étaient significativement plus faibles chez les cas que chez les témoins ($1480g \pm 650$ vs $1990g \pm 860$; $p < 0.001$).

Au total entre 20 et 37⁺⁵ SA, 174 dosages de PALT ont été réalisés chez les cas et 227 dosages chez les témoins (Tableau 2). Les dosages ont été réalisés plus tôt au cours de la grossesse chez les cas que chez les témoins (médiane 30.6 vs 33.0 SA ; $p < 0.001$). Les PALT étaient significativement beaucoup plus élevées chez les cas que chez les témoins (médiane 735.0 UI/L [281.0 ; 1402.0] vs 128.0 UI/L [90.0 ; 194.0] ; $p < 0.001$). Cette différence restait très significative en s'affranchissant de la variation des PALT selon l'âge gestationnel (médiane 7.9 MoM [2.9 ; 13.8] vs 1.2 MoM [0.9 ; 1.9] ; $p < 0.001$) (10).

La valeur diagnostique du dosage de PALT est présentée sous la forme d'une courbe ROC avec une aire sous la courbe mesurée à 0.94 IC95 [0.92 ; 0.96]) (Figure 2). La spécificité des PALT a été estimée pour des seuils de sensibilité croissants de 0.05 en 0.05 à partir de 0.60. La somme (sensibilité + spécificité -1, indice de Youden) était maximale à 0.73 IC95 [0.67 ; 0.80] au seuil de PALT de 2.54 MoM ; correspondant à une sensibilité de 0.84 IC95 [0.78 ; 0.89] et une spécificité de 0.89 IC95 [0.85 ; 0.93] (Tableau 3). Dans cette situation où les dosages étaient parfois multiples chez les cas mais uniques chez les témoins, la valeur prédictive positive (VPP) a été mesurée à 0.86 IC95 [0.80 ; 0.91] et la valeur prédictive négative (VPN) à 0.88 IC95 [0.83 ; 0.92].

Au seuil du 97.5^{ème} percentile de la courbe d'évolution des PALT pendant la grossesse (10), la sensibilité des PALT était de 0.86 IC95 [0.80 ; 0.91] et sa spécificité de 0.82 IC95 [0.77 ; 0.87], avec un indice de Youden mesuré à 0.68 IC95 [0.59 ; 0.76]. En appendice 1 et 2, figurent les détails des mêmes calculs, mais réalisés uniquement en considérant un seul dosage par cas (45 derniers dosages): AUC 0.91 IC95 [0.86 ; 0.96]. Le seuil de PALT de 2.1 MoM maximisait alors la somme (sensibilité + spécificité -1) avec une sensibilité de 0.87 IC95 [0.73 ; 0.95] et une spécificité de 0.81 IC95 [0.75 ; 0.86]). Dans cette situation où les dosages étaient uniques chez les cas et les témoins, la VPP a été mesurée à 0.47 IC95 [0.36 ; 0.58] et la VPN à 0.97 IC95 [0.93 ; 0.99].

Les seuils de 2.54 MoM et le 97.5^{ème} percentile des courbes de référence sont représentés sur la Figure 3 qui montre la distribution des taux de PALT des cas et des témoins selon l'âge gestationnel, en considérant tous les dosages pour les cas. On note que la courbe de 2.54 MoM, en maximisant la somme (sensibilité + spécificité -1) sépare au mieux cas et témoins. Elle est située légèrement au-dessus du 97.5^{ème} percentile des courbes de référence (10). En appendice 3, la figure présente une courbe vierge utilisable en pratique pour reporter une valeur de PALT en fonction de l'âge gestationnel, selon les seuils étudiés.

Discussion

Notre travail a montré que la valeur diagnostique du taux de PALT sérique maternel est élevée pour prédire l'existence d'une intervilite histiocyttaire chronique pendant la grossesse.

Il s'agit à notre connaissance de la première estimation de cette valeur diagnostique. Jusqu'ici en effet, les travaux concernant ce marqueur évoquaient une augmentation excessive des PALT en cas d'IHC, mais sans estimer la sensibilité et la spécificité de ce dosage, ni même considérer l'augmentation physiologique des PALT au second et surtout au troisième trimestre de la grossesse (4,11). Dans notre travail, l'aire sous la courbe atteint 0.94 avec un intervalle de confiance assez faible, et la sensibilité au meilleur seuil de sensibilité + spécificité a été mesurée à 0.84, ce qui est plutôt remarquable.

Parmi les forces de notre étude, l'utilisation de valeurs de référence récentes – réalisées à partir d'un large effectif de grossesses à bas risque (10) – nous a permis de comparer les PALT de nos cas et de nos témoins de manière précise, en proposant un seuil doté d'une valeur extrinsèque. D'une part, les valeurs de références de PALT étaient jusqu'ici anciennes, issues d'effectifs faibles avec des différences importantes entre les valeurs publiées (16–22). Cette disparité rendait difficile l'interprétation de ces courbes pendant la grossesse. D'autre part, l'utilisation des multiples de la médiane dans notre étude, nous a permis de nous affranchir de l'augmentation physiologique des PALT au 2^{ème} et surtout au 3^{ème} trimestre de la grossesse et d'éviter d'éventuels biais liés aux différences d'âge gestationnel au moment des prélèvements. Parmi les autres forces de notre travail, tous les dosages des PALT ont été réalisés

selon la même technique par l'un de nos deux automates successifs, ce qui renforce la validité interne de nos comparaisons. Les analyses du placenta ont par ailleurs été réalisées par un nombre très limité d'anatomo-pathologistes spécialisés en pathologie placentaire, selon la classification d'Amsterdam (23).

Notre étude présente les limites de toute étude observationnelle rétrospective. Le choix des témoins a été guidé par l'existence d'un examen microscopique du placenta après l'accouchement, ceci afin d'être certain qu'aucun cas d'IHC ne serait présent parmi les témoins et qu'il n'existerait pas de biais de classement. Dans ces conditions, le groupe des témoins comportait un pourcentage élevé de grossesses à risque ou à fort risque de lésions placentaires telles que la prééclampsie, le RCIU et le décès in utero. D'un côté, Titau et al. ont indiqué que l'existence d'une prééclampsie et/ou d'un PAG (petit poids pour l'âge gestationnel) s'accompagne d'une augmentation discrète mais significative des PALT en cours de grossesse (prééclampsie 1.12 MoM, PAG 1.08 MoM) (10). De l'autre, Chudzinski et al., en comparant une série de 18 témoins porteurs de prééclampsie et/ou RCIU et/ou décès in utero à 18 grossesses à faible risque, ne retrouvaient strictement aucune différence entre les valeurs de PALT des deux groupes. Dans ces conditions, Il est possible que la valeur diagnostique des PALT ait pu être sous-estimée dans notre étude, du fait d'un taux de prééclampsies et de PAG élevés parmi les témoins – dont les PALT sont légèrement augmentées (10) – mais les données dont nous disposons indiquent que cette sous-estimation, si elle existe, a dû être faible. Enfin, l'utilisation de tous les dosages pour nos cas – alors que seul le dernier dosage était disponible chez les témoins – visait à diminuer l'intervalle de confiance de la sensibilité et de la spécificité que nous avons observée, en augmentant le nombre de cas. Ceci a pu surestimer un peu la somme (sensibilité + spécificité -1), mesurée à 0.73 [0.67 ; 0.80] lorsque tous les dosages de nos cas étaient

utilisés mais seulement à 0.68 [0.59 ; 0.76] lorsque seuls les derniers dosages étaient analysés.

La valeur médiane des PALT atteignait 7.9 MoM parmi les dosages de nos cas d'IHC, alors que la série de Titaux et al. avait récemment indiqué une médiane atteignant seulement 1.66 MoM. Ces résultats ne sont pas contradictoires et l'origine de cette différence est liée à deux phénomènes. D'une part, seuls les premiers dosages ont été considérés dans l'étude de Titaux et al., tandis que tous les dosages ultérieurs ont été considérés dans notre étude (élévation des PALT avec l'âge gestationnel). D'autre part, 32% des dosages de l'étude de Titaux et al. ont été réalisés alors qu'un décès in utero était déjà survenu (9/28) : la rapide décroissance des PALT après l'arrêt de grossesse a pu faire chuter la valeur des PALT dans cette série, la demi-vie des PAL étant estimée entre 1 et 7 jours selon l'iso-enzyme considéré (24). Dans notre étude à l'inverse, tous les dosages ont été réalisés alors que le fœtus était vivant, même si le fœtus devait finalement décéder par la suite.

Notre travail conforte l'hypothèse selon laquelle les PALT pourraient constituer un marqueur de l'existence d'une IHC dès la période anténatale, avec une bonne valeur diagnostique. Nous devons être cependant très prudents concernant l'interprétation et l'utilisation éventuelle des seuils que nous avons décrits. D'une part, le seuil de 2.54 MoM maximise la somme « sensibilité + spécificité » mais s'abaisse à 2.10 MoM lorsque seuls les derniers dosages sont considérés, ce qui montre sa variabilité. D'autre part, le fait que notre étude n'ait concerné que des dosages entre 20 et 37⁺⁵ SA – en raison de la rareté des dosages en dehors de cet intervalle – limite théoriquement l'extrapolation des résultats à cette période d'âge gestationnel. Enfin et surtout, l'utilisation des seuils doit être guidée par les valeurs prédictives liées au

contexte dans lequel ils sont utilisés. Dans notre étude, la VPP et la VPN ont été présentées mais le fait que notre échantillon comporte une proportion très élevée d'IHC (16%, 45/272) empêche de considérer ce résultat comme reproductible en pratique, la VPP augmentant en fonction de la prévalence de la maladie (25). Le Tableau 3 indique qu'en cas de femmes à bas risque d'intervillite histiocytaire chronique, le seuil pourrait se situer aux alentours de 3.3 à 4.7 MoM pour dépister d'éventuelles IHC (spécificité entre 0.95 et 0.99) tandis qu'en cas de femmes à haut risque de récurrence d'IHC, le seuil devrait peut-être se situer seulement aux alentours de 1.7 à 2.2 MoM pour dépister les éventuelles récurrences et renforcer la surveillance anténatale (sensibilité entre 0.90 et 0.95 dans notre étude).

Conclusion

Notre étude montre que le dosage des PALT a une valeur diagnostique élevée en cas d'intervillite histiocytaire chronique, permettant d'envisager son utilisation dans toutes les situations où cette maladie est suspectée. Ce dosage, simple d'utilisation en routine reste peu onéreux (environ 2 € par dosage). Evoquer le diagnostic d'IHC dès la grossesse pourrait permettre d'améliorer la surveillance, le pronostic et peut-être même le traitement de cette maladie grave. Toutefois, notre étude montre que la recherche du meilleur seuil pour prendre les décisions et modifier les pratiques devrait faire l'objet de travaux complémentaires, en précisant notamment les valeurs prédictives liées aux seuils retenus.

Annexes

Tableau 1 Caractéristiques des femmes et issues de grossesse selon le groupe

	Cas (IHC +) n= 45	Témoins (IHC -) n= 227	p
Caractéristiques			
Age maternel (années)	30.5 ± 5.9	30.2 ± 5.9	0.73
Nullipares	16 (35.6)	98 (43.8) ^a	0.31
Tabagisme pendant la grossesse	7 (15.6)	44 (21.2) ^b	0.40
Antécédents			
IHC	11 (24.4)	4 (1.8)	<0.001
Fausse couche précoce (2 – 13 ⁺⁶ SA)	19 (42.2)	51 (22.9) ^c	0.007
Fausse couche tardive (14 – 21 SA ⁺⁶)	5 (11.1)	4 (1.8) ^c	0.008
Décès in utero	8(17.8)	10 (4.5) ^c	0.004
Grossesse et issue de grossesse			
Pré-éclampsie	10 (22.2)	61 (26.9)	0.52
Diagnostic anténatal de RCIU<3 ^{ème} p	37 (82.2)	110 (48.5)	<0.001
Fausse couche tardive (14 – 21 SA ⁺⁶)	0 (0.0)	2 (0.9)	NA ^d
IMG (≥ 14 SA)	1 (2.2)	17 (7.5)	0.32
Décès in utero (14 – 42 SA)	5 (11.1)	9 (4.0)	0.062
Né vivant (22 – 42 SA)	39 (86.7)	201 (88.5)	0.72
Age gestationnel à l'issue (SA)	33.4 [31.4 ; 36.6]	35.3 [31.9 ; 37.6]	0.15
14-21 ⁺⁶	0 (0.0)	2(0.9)	
22-27 ⁺⁶	2 (4.4)	30 (13.2)	0.05
28-36 ⁺⁶	32 (71.1)	120 (52.9)	
37-42	11 (24.4)	75 (33.0)	
Césarienne	28 (62.2)	28 (12.3)	<0.001
Poids du nouveau-né (g)	1480 ± 650	1990 ± 860	<0.001
Décès néonatal intra-hospitalier	-	4 (1.8)	NA ^d

^a 3 données manquantes

^b 19 données manquantes

^c 4 données manquantes

^d NA : non applicable, effectif < 8

Tableau 2 Phosphatases alcalines totales maternelles au moment du prélèvement selon le groupe

	Cas (IHC +) n= 174	Témoins (IHC -) n= 227	p
AG au moment du prélèvement (SA)			
Médiane	30.6 [28.1; 33.0]	33.0 [28.4 ; 35.0]	<0.001
< 32 SA	108 (62.1)	96 (42.3)	<0.001
Phosphatases alcalines totales			
En UI/L			
Médiane	735.0 [281.0 ; 1402.0]	128.0 [90.0 ; 194.0]	<0.001
Valeurs extrêmes	48.0 – 2930.0	41.0 – 588.0	
En MoM			
Médiane	7.9 [2.9 ; 13.8]	1.2 [0.9 ; 1.9]	<0.001
Valeurs extrêmes	0.6 – 26.5	0.5 – 5.5	

Tableau 3 Valeur diagnostique des phosphatases alcalines totales maternelles en MoM

Tous les dosages sont analysés (174 dosages pour les cas, 227 pour les témoins).
Sensibilité, spécificité et index de Youden selon des paliers de sensibilité croissants de 0.05 en 0.05.
En gras, seuil selon le meilleur indice de Youden.

	Sensibilité	Spécificité	Indice de Youden (Se + Sp – 1)	Seuil (MoM)	Cas ≥ seuil n=174	Témoins ≥ seuil n=227
Sensibilités croissantes	0,60	0,99	0,59	4,65	105 (60.3)	3 (1.3)
	0,65	0,97	0,62	3,81	113 (64.9)	7 (3.1)
	0,70	0,95	0,65	3,32	121 (69.5)	12 (5.3)
	0,75	0,93	0,68	3,01	130 (74.7)	17 (7.5)
	0,80	0,90	0,70	2,68	139 (79.9)	23 (10.1)
	0,85	0,86	0,71	2,41	148 (85.1)	31 (13.7)
	0,90	0,82	0,72	2,18	156 (89.7)	40 (17.6)
	0,95	0,70	0,65	1,70	165 (94.8)	67 (29.5)
Youden max	0,84	0,89	0,73	2,54	146 (83.9)	24 (10.6)
97.5 ^{ème} percentile	0,86	0,82	0,68	-	150 (86.2)	40 (17.6)

Figure 1 Diagramme de flux

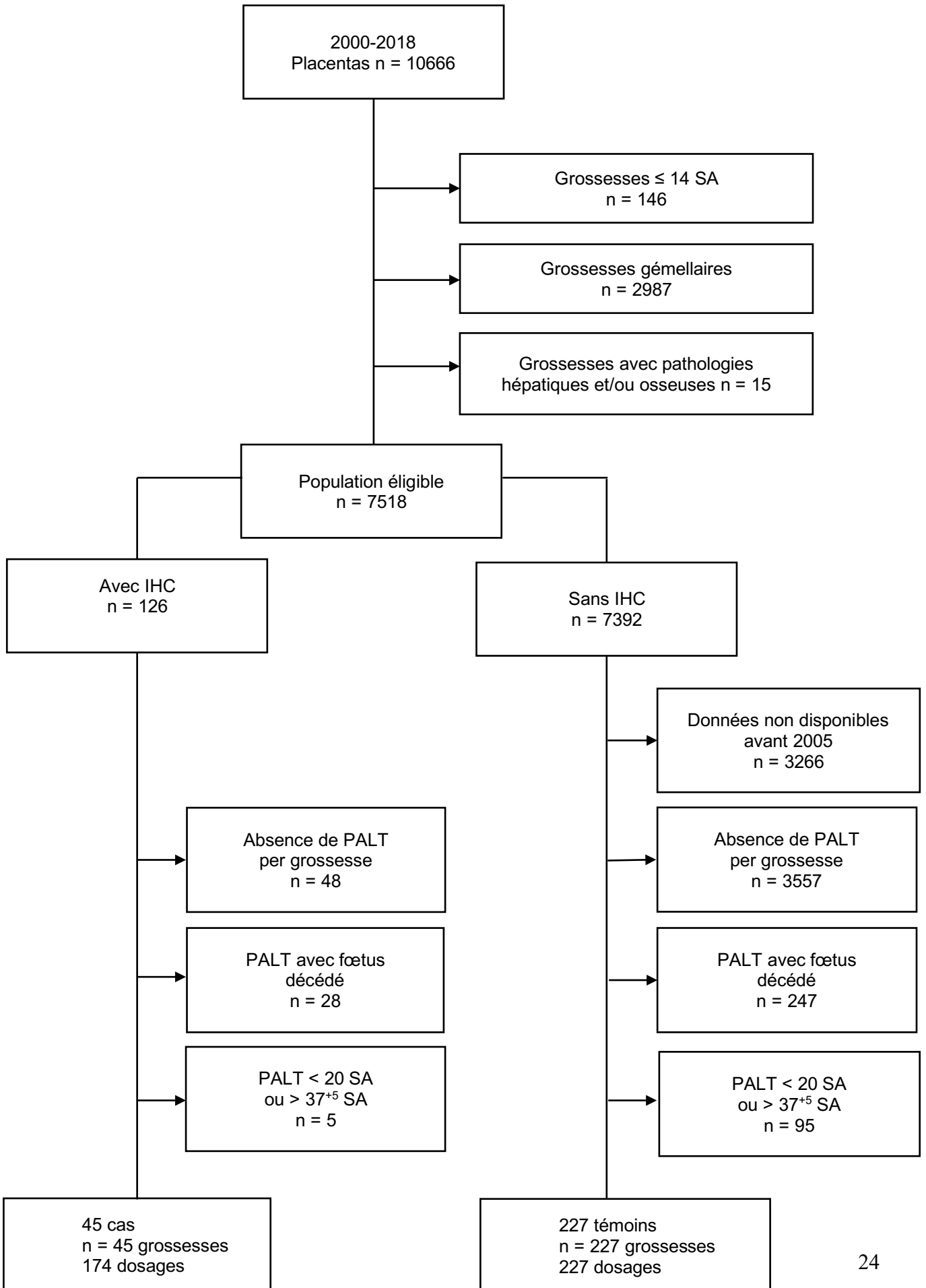


Figure 2 Courbe ROC du dosage des phosphatases alcalines totales maternelles dans le diagnostic de l'intervillite histiocytaire chronique

Tous les dosages sont analysés (174 dosages pour les cas, 227 pour les témoins).

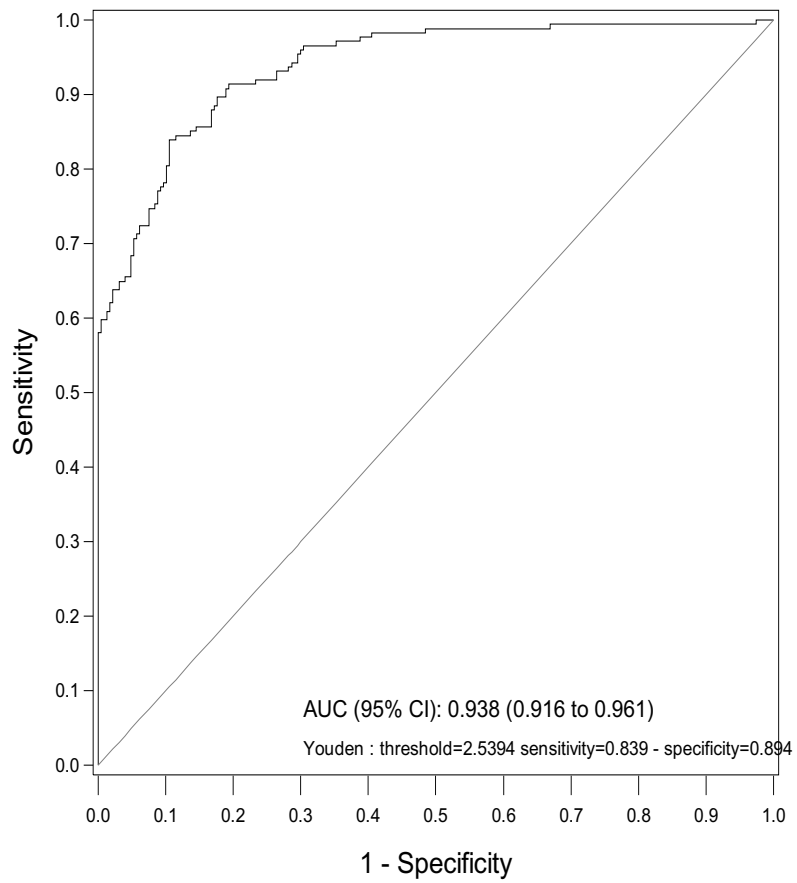
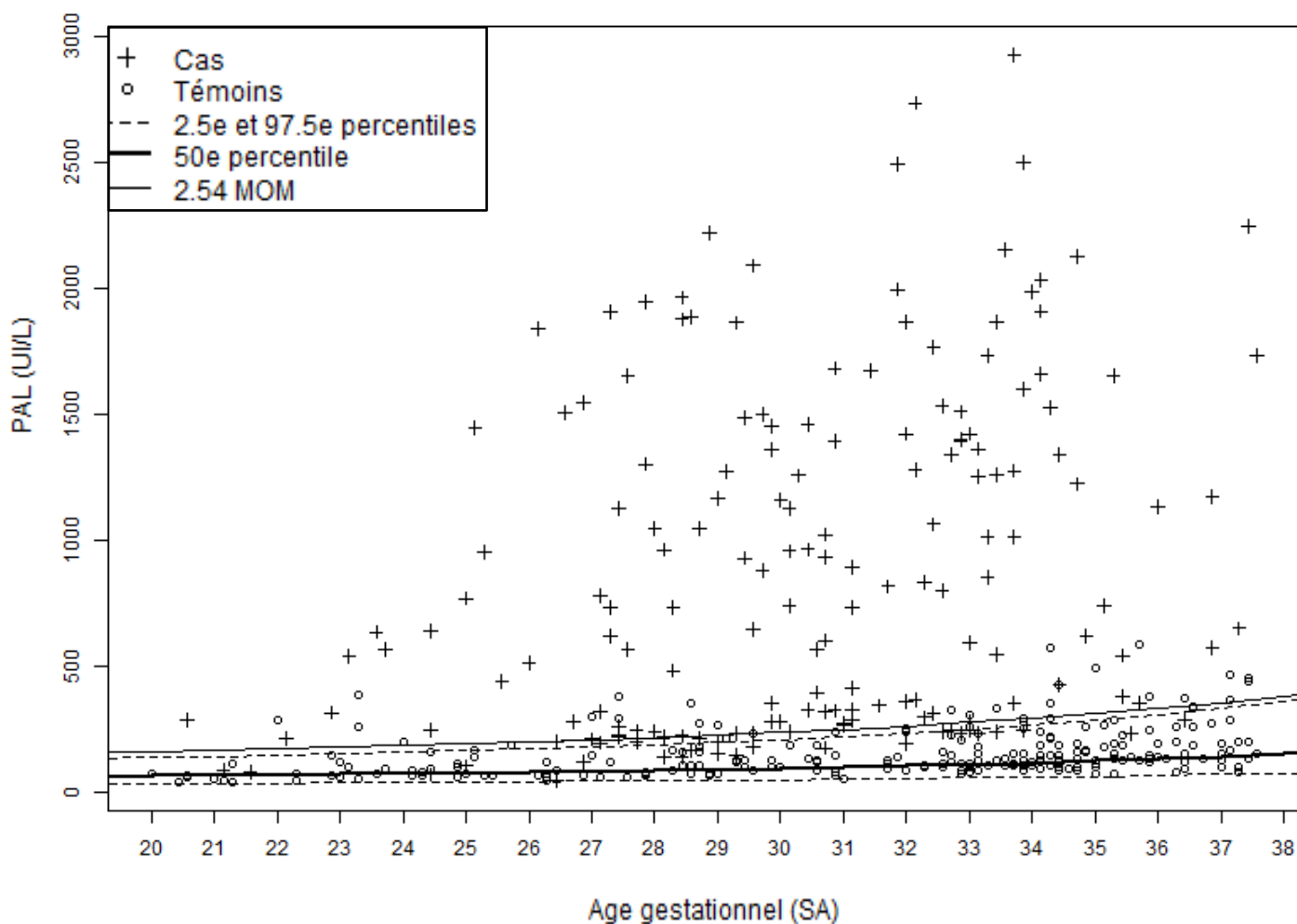


Figure 3 Distribution des taux de phosphatases alcalines totales en UI/L chez les cas (croix) et chez les témoins (ronds vides), en fonction de l'âge gestationnel au prélèvement (SA)

La courbe continue en gras correspond au 50^{ème} percentile de la courbe de référence (10).

La courbe en pointillé correspond au seuil de 2.5^{ème} et 97.5^{ème} percentile et la courbe continue au seuil de 2.54 MoM.



Références

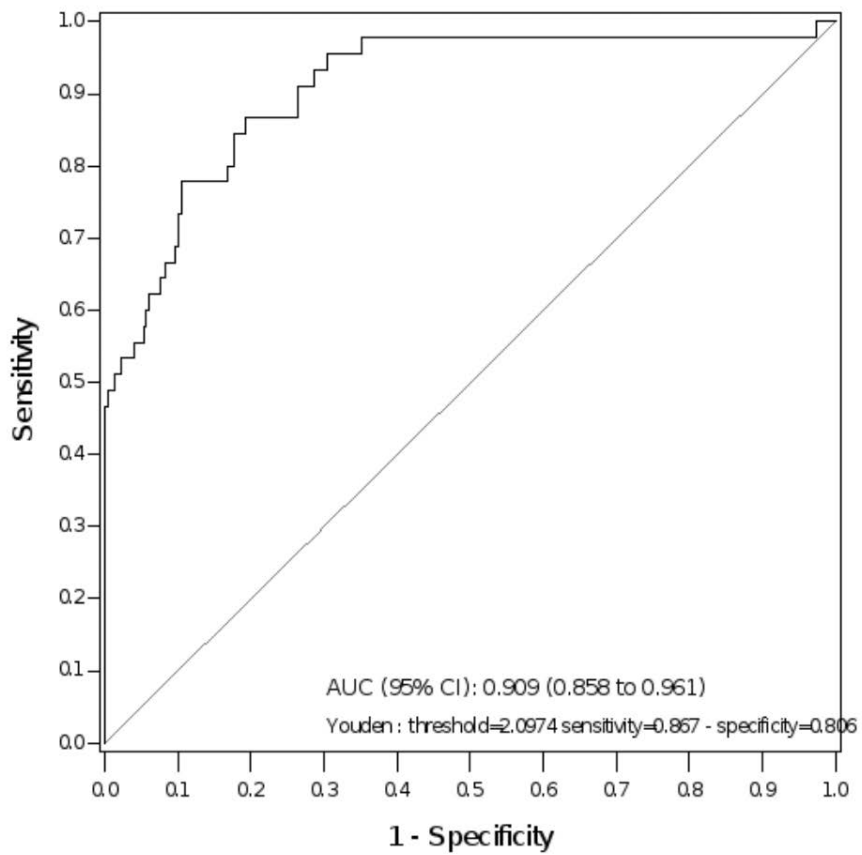
1. Labarrere C, Mullen E. Fibrinoid and trophoblastic necrosis with massive chronic intervillitis: an extreme variant of villitis of unknown etiology. *Am J Reprod Immunol Microbiol AJRIM*. nov 1987;15(3):85-91.
2. Boyd TK, Redline RW. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. *Hum Pathol*. nov 2000;31(11):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*. mars 2009;143(1):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*. févr 2011;32(2):140-5.
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)*. nov 2006;35(7):711-9.
6. 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*. 1 févr 2020;91:31-6.
7. Contro E, deSouza R, Bhide A. Chronic intervillitis of the placenta: a systematic review. *Placenta*. déc 2010;31(12):1106-10.
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*. août 2016;44:104-8.
9. Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Carbillon L, Coulomb-L'Hermine A, Le Guern V, Masseau A, et al. Intervillites chroniques histiocytaires : bilan et prise en charge. *Rev Médecine Interne*. 1 févr 2018;39(2):117-21.
10. Thèse de Titau C. Taux des phosphatases alcalines totales selon l'âge gestationnel dans une large population de femmes enceintes. Université de Lille. Soutenue le 15 octobre 2021.
11. Thèse de Chudzinski A. Elévation des phosphatases alcalines totales en cas d'intervillite histiocytaire chronique : une étude cas-témoins. Université de Lille. Soutenue le 25 mars 2016.
12. Heller DS. CD68 immunostaining in the evaluation of chronic histiocytic intervillitis. *Arch Pathol Lab Med*. juin 2012;136(6):657-9.
13. Bowers GN, McComb RB. A continuous spectrophotometric method for measuring the activity of serum alkaline phosphatase. *Clin Chem*. févr 1966; 12(2): 70-89.
14. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. sept 1995;6(3):168-74.

15. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet.*
16. Okesina AB, Donaldson D, Lascelles PT, Morris P. Effect of gestational age on levels of serum alkaline phosphatase isoenzymes in healthy pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* janv 1995;48 (1): 25-9.
17. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* déc 2009;114(6):1326-31.
18. Larsson A, Palm M, Hansson L-O, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juin 2008;115(7):874-81.
19. Gol M, Sisman AR, Guclu S, Altunyurt S, Onvural B, Demir N. Fetal gender affects maternal serum total and placental alkaline phosphatase levels during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2006;128(1-2):253-6.
20. Ardawi MS, Nasrat HA, BA'Aqueel HS. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* oct 1997;137(4):402-9.
21. Bacq Y, Zarka O, Bréchet JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, et al. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology.* 24 janv 1996;23(5):1030-4.
22. van Buul EJ, Steegers EA, Jongsma HW, Eskes TK, Thomas CM, Hein PR. Haematological and biochemical profile of uncomplicated pregnancy in nulliparous women; a longitudinal study. *Neth J Med.* févr 1995;46(2):73-85.
23. 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.* juill 2016;140(7):698-713.
24. Clubb JS, Neale FC, Posen S. The behavior of infused human placental alkaline phosphatase in human subjects. *J Lab Clin Med.* sept 1965; 66(3):493-507.
25. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P, editors. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine.* 2nd. New York: Little Brown and co; 1991.

Appendices

Appendice 1 Courbe ROC du dosage des phosphatases alcalines totales maternelles dans le diagnostic de l'intervillite histiocytaire chronique

Seul le dernier dosage est analysé (45 dosages pour les cas, 227 pour les témoins).



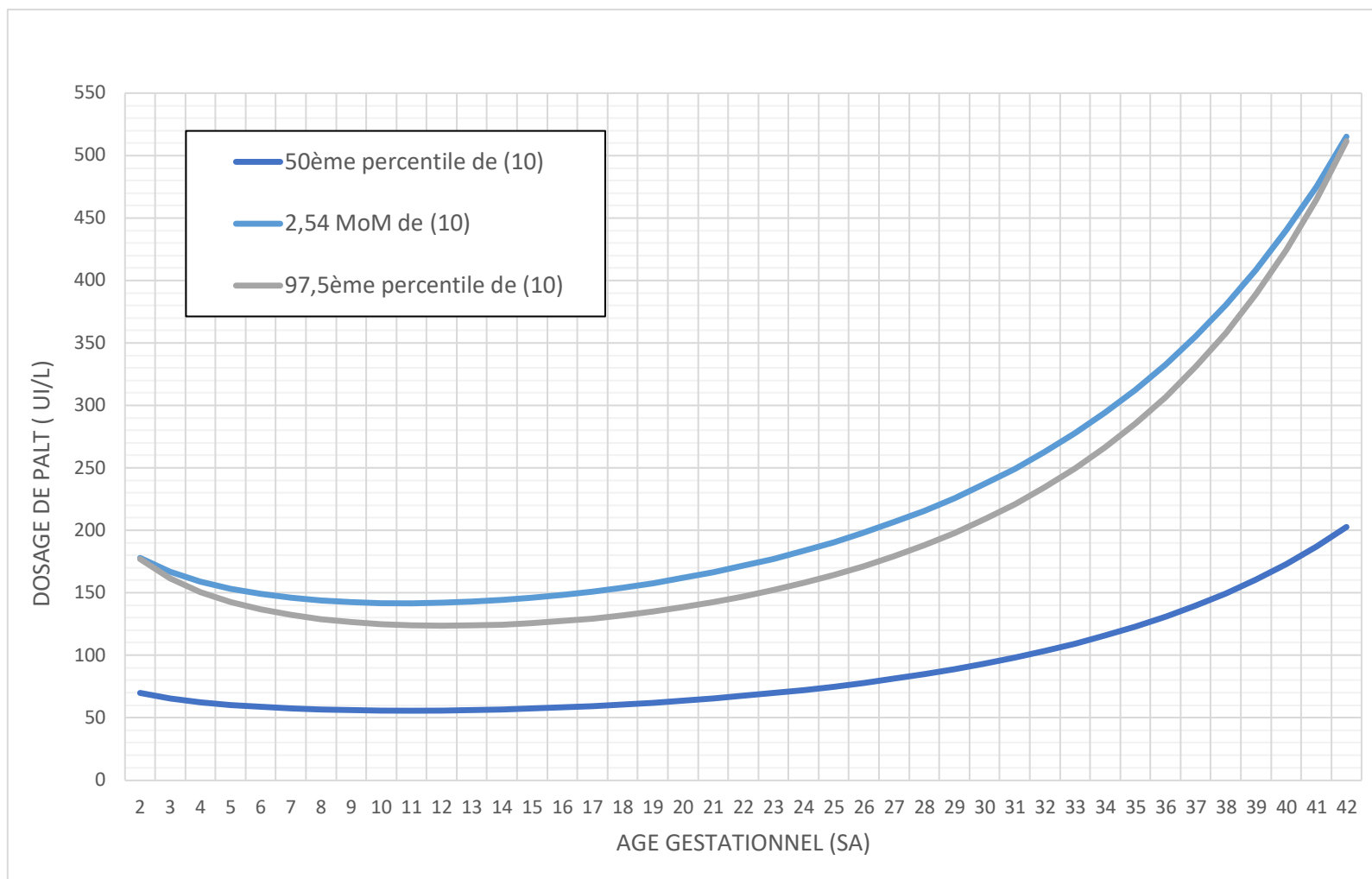
Appendice 2 Valeur diagnostique des phosphatases alcalines totales maternelles en MoM

Seul le dernier dosage est analysé (45 dosages pour les cas, 227 pour les témoins).
Sensibilité, spécificité et index de Youden selon des paliers de sensibilité croissants de 0.05 en 0.05.
En gras, seuil selon le meilleur indice de Youden.

	Sensibilité	Spécificité	Indice de Youden (Se + Sp – 1)	Seuil (MoM)	Cas ≥ seuil n=45	Témoins ≥ seuil n=227
Sensibilités croissantes	0,60	0,94	0,54	3,21	27 (60.0)	13 (5.7)
	0,65	0,92	0,57	2,97	29 (64.4)	19 (8.4)
	0,70	0,90	0,60	2,69	32 (71.1)	23 (10.1)
	0,75	0,89	0,64	2,59	34 (75.6)	24 (10.6)
	0,80	0,83	0,63	2,32	36 (80.0)	38 (16.7)
	0,85	0,81	0,66	2,103	38 (84.4)	44 (19.4)
	0,90	0,74	0,64	1,86	41 (91.1)	60 (26.4)
	0,95	0,70	0,65	1,63	43 (95.6)	69 (30.4)
Youden max	0,87	0,81	0,68	2,10	39 (86.7)	44 (19.4)
97.5 ^{ème} percentile	0,80	0,82	0,62	-	36 (80.0)	40 (17.6)

Appendice 3 Evolution du taux de phosphatases alcalines totales maternelles en fonction de l'âge gestationnel selon la courbe de Titaux et al. (10)

Les seuils du 50^{ème} percentile, du 97.5^{ème} percentile ainsi que le seuil de 2.54 MoM sont représentés sur la courbe.



AUTEUR : Nom : DUQUESNAY

Prénom : Chloé

Date de soutenance : 14 avril 2022

Titre de la thèse : Valeur diagnostique du dosage anténatal des phosphatases alcalines totales maternelles dans l'Intervillite Histiocytaire Chronique

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Gynécologie-Obstétrique

DES + FST/option : Gynécologie-Obstétrique

Mots-clés : Phosphatases alcalines, Grossesse

Résumé :

Position du problème : Le diagnostic de l'Intervillite Histiocytaire Chronique (IHC) se fait habituellement par analyse du placenta après l'accouchement. Avant la naissance, une augmentation des phosphatases alcalines totales maternelles (PALT) pourrait servir de marqueur de la maladie, avec une valeur diagnostique inconnue.

Objectifs : Mesurer la valeur diagnostique du dosage des PALT maternelles dans l'intervillite histiocytaire chronique.

Matériel et Méthodes : Étude cas-témoins unicentrique menée parmi des grossesses uniques entre 2000 et 2018. Les femmes étaient incluses si l'issue de leur grossesse avait justifié d'un examen du placenta et si elles avaient eu un dosage de PALT entre 20 et 37⁺⁵ SA. Le fœtus devait être vivant au moment du prélèvement. Lorsque l'IHC était diagnostiquée à l'examen du placenta, les femmes faisaient partie du groupe des cas et tous les dosages de PALT réalisés en cours de grossesse étaient analysés. Dans le cas contraire, elles appartenaient au groupe des témoins et seul le dernier dosage de PALT était accessible.

Résultats : 45 cas comportant 174 dosages de phosphatases alcalines totales ont été comparés à 227 témoins avec 227 dosages. Les PALT étaient nettement plus élevées chez les cas que chez les témoins (médiane 735.0 UI/L [281.0 ; 1402.0] vs 128.0 UI/L [90.0 ; 194.0] ; $p < 0.001$). Cette différence restait très significative en s'affranchissant de la variation des PALT selon l'âge gestationnel (médiane 7.9 MoM [2.9 ; 13.8] vs 1.2 MoM [0.9 ; 1.9] ; $p < 0.001$). En ce qui concerne la valeur diagnostique des PALT, l'aire sous la courbe ROC était de 0.94 IC95 [0.92 ; 0.96]. Au meilleur seuil de 2.54 MoM, la sensibilité était de 0.84 IC95 [0.78 ; 0.89] et la spécificité de 0.89 IC95 [0.85 ; 0.93].

Conclusion : Pendant la grossesse, les phosphatases alcalines totales maternelles apparaissent comme un marqueur d'intervillite histiocytaire chronique dont la valeur diagnostique est élevée.

Composition du Jury :

Président :

Madame le Professeur Véronique DEBARGE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN

Monsieur le Docteur Patrice MABOUDOU

Directeurs de Thèse :

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Madame le Docteur Anastasia CHUDZINSKI