



UNIVERSITE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Antécédents obstétricaux des femmes présentant
une intervillite histiocytaire chronique pendant leur grossesse :
une étude cas-témoins**

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 avril 2023 à 14h
Au Pôle Recherche

Par Amandine MAWA

JURY

Président :

Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Assesseurs :

Madame le Docteur Louise DEVISME

Madame le Docteur Chloé DUQUESNAY

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 MATIERES

Résumé	4
Introduction	6
Matériels et méthodes.....	8
Résultats	11
Discussion	14
Conclusion.....	17
Tableaux et Figures	18
Références bibliographiques	23

RESUME

Position du problème

L'intervillite histiocytaire chronique est une maladie rare du placenta dont le diagnostic anténatal pourrait reposer sur le dosage des phosphatases alcalines. Déterminer les antécédents obstétricaux liés à cette maladie permettrait de déterminer les femmes chez qui il serait pertinent de la rechercher afin de mieux la comprendre.

Objectif

Déterminer si l'IHC est associée à des antécédents obstétricaux particuliers.

Matériel et Méthodes

Étude hospitalière cas-témoins entre 2000 et 2020. Les cas étaient les patientes pour lesquelles un diagnostic d'intervillite avait été posé à l'analyse du placenta. Les témoins à bas risque avaient accouché dans notre centre juste avant chaque cas. Les témoins à haut risque étaient les patientes dont l'accouchement avait nécessité un examen microscopique du placenta juste après celui des cas.

Résultats

151 femmes ont été incluses dans chaque groupe. Les cas avaient eu deux fois plus de grossesses antérieures que les femmes témoins, mais n'avaient pas plus d'enfants vivants à la maison. Ceci s'expliquait par des taux de pertes fœtales significativement plus élevés que dans les deux autres groupes : fausses couches précoces (20.0 %, OR 2.6 [1.5 ; 4.8]), fausses couches tardives (4.8 %, OR 8.8 [1.1 ; 187]), décès in utero (5.4 %, OR 5.6 [1.7 ; 19.8]). Pour ce qui concerne la première grossesse, seul le taux de RCIU sévère était plus élevé par rapport aux femmes à bas risque (13.3 vs 3.1%, $p=0.025$). C'est à partir d'un antécédent de deux fausses couches (21.7 vs 11.2, $p=0.009$) et de l'issue de la seconde grossesse (nombre d'enfants vivants 59.7 % vs 78.0 %, $p=0.033$) que des différences sont apparues entre les groupes.

Conclusion

Les femmes présentant une IHC ont des antécédents très augmentés de fausse couche précoce, de fausse couche tardive et de décès in utero. Ces risques semblent devenir significatifs à partir de la seconde grossesse.

Introduction

L'intervillite histiocytaire chronique (IHC) est une maladie rare et grave du placenta, volontiers récidivante, décrite pour la première fois en 1987 par Labarrere et Mullen (1). Dès ses premières descriptions, elle est apparue associée à une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin (RCIU) (1–5), de décès in utero (4–6) et de fausses couches (2,4,5,7,8). Du fait de sa rareté cependant - environ 1 pour 250 au premier trimestre et 1/1000 à partir du second trimestre (9), l'étude de cette maladie est complexe, ce d'autant que le seul moyen de diagnostiquer cette maladie est actuellement de réaliser une analyse microscopique du placenta après l'accouchement.

La possibilité de faire le diagnostic anténatal de l'IHC a été évoquée récemment, grâce à la mesure du taux maternel de phosphatases alcalines sérique qui apparaît particulièrement élevé chez ces femmes à partir du second trimestre (10). Si ces travaux étaient confirmés, il conviendrait de savoir chez quelles femmes enceintes il serait opportun de réaliser un ou plusieurs dosages des phosphatases alcalines pendant la grossesse, et trois catégories de femmes enceintes pourraient être concernées par ces dosages : d'abord, celles déjà concernées par l'IHC lors d'une précédente grossesse, ensuite celles dont les antécédents obstétricaux seraient évocateurs d'IHC, enfin celles dont le fœtus serait porteur d'un retard de croissance d'allure inexplicée.

Pour ce qui concerne les femmes dont les antécédents obstétricaux pourraient être évocateurs d'IHC, peu d'études ont étudié de manière précise les antécédents obstétricaux des patientes présentant une IHC (11–13) et une seule a comparé ces

antécédents à ceux d'une série témoin (13). Afin d'étudier plus spécifiquement les antécédents obstétricaux des femmes porteuses d'IHC, nous avons décidé de comparer une série continue de cas d'IHC à deux séries témoins constituées pendant la même période, l'une à bas risque, l'autre à haut risque.

Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude hospitalière rétrospective de type cas-témoins entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2020 au sein de notre maternité universitaire de type 3. Toutes les femmes qui présentaient des lésions d'IHC à l'examen microscopique du placenta après la naissance étaient incluses dans le groupe des cas. Si une femme présentait plusieurs issues de grossesse pendant la période d'étude, chacune d'elles étaient incluse et analysée individuellement. Pour chaque cas, deux témoins de niveau de risque obstétrical différent ont été définis. La patiente témoin du groupe à bas risque était celle qui avait accouché juste avant la patiente cas, quelle que soit l'issue. La patiente témoin du groupe à haut risque était celle qui avait accouché juste après la patiente cas, et pour laquelle une analyse microscopique du placenta avait été réalisée après la naissance.

Chaque examen du placenta a été réalisé par un anatomopathologiste spécialisé en pathologie placentaire, et le compte rendu respectait les critères du consensus d'Amsterdam quel que soit le groupe d'étude (14). Le diagnostic anatomopathologique d'IHC était retenu lorsqu'il était retrouvé un infiltrat de cellules mononucléées à prédominance histiocytaire supérieur à 10% dans la chambre intervillieuse, qu'il existe ou non des dépôts de fibrine associés (15). L'origine histiocytaire des cellules était confirmée par immuno-marquage de l'antigène CD-68 (anticorps monoclonal de souris, clone PGM1 DakoCytomation®, dilution 1/1000, prétraitement tampon EDTA, incubation, révélation DAB, Glostrup, Danemark) (2,4,16).

Les caractéristiques des patientes et des nouveaux nés recueillies dans les dossiers médicaux étaient : l'âge maternel, le tabagisme durant la grossesse, la présence d'une maladie auto-immune, ainsi que tous les antécédents obstétricaux détaillés comme le

nombre de grossesses antérieures et leurs différentes issues. Pour chacune des grossesses des patientes incluses, les pathologies maternelles (prééclampsie) et les issues néonatales (naissance vivante, poids de naissance, âge gestationnel, mode et voie d'accouchement...) ont été systématiquement recherchés. Les fausses-couches précoces ont été définies par les arrêts spontanés de grossesse avant 14 SA, que l'expulsion ait été précédée ou non de l'arrêt du cœur de l'embryon. Les fausses couches tardives ont été définies par l'expulsion spontanée du fœtus entre 14 et 21⁺⁶, non précédée d'un décès in utero connu auparavant. Les décès in utero ont été différenciés selon qu'ils sont survenus entre 14 et 21⁺⁶ ou bien entre 22 et 42 SA. Pour chaque grossesse, le taux de fausses couches (ou de décès in utero) antérieurs a été calculé en rapportant le nombre de fausses-couches (ou de décès in utero) au nombre total de grossesses antérieures. L'existence d'un retard de croissance intra-utérin sévère a été définie par un poids de naissance inférieur au 3^e percentile des courbes néonatales de Fenton (17).

Le consentement des patientes à l'utilisation de leurs données médicales à des fins de recherche médicale a été systématiquement recueilli lors de leur inscription à la maternité. Conformément à la loi française, l'utilisation des données a été autorisée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés selon le référentiel MR003 (DEC16-406).

L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel EpiInfo dans sa version 7.2.5.0 (Epi Info™, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA). Les résultats étaient présentés sous forme de médiane et interquartiles [IQ25-IQ75] pour les variables quantitatives, dont la comparaison a fait appel au test de Kruskal-Wallis. En ce qui concerne nos variables qualitatives, les résultats étaient présentés sous

forme de fréquence et pourcentages entre parenthèses et leur comparaison a fait appel au test du χ^2 ou bien au test exact de Fisher, selon la taille de l'échantillon. Le seuil de significativité des tests a été fixé à 5%

Résultats

Plus de 100 000 issues de grossesse après 14 SA ont été observées dans notre centre pendant la période d'étude, dont 9.7 % ont pu faire l'objet d'un examen microscopique du placenta (Figure 1). Parmi les 10252 examens placentaires microscopiques réalisés, 151 ont montré l'existence d'une intervillite histiocytaire chronique telle que nous l'avons définie. Tous présentaient au moins 10 % d'histiocytes dans la chambre intervillieuse, dont 41 au moins 50 % (27.2 %). Par ailleurs, 105 placentas présentaient des dépôts de fibrine au microscope (69.5%). A côté de ces 151 cas d'IHC, 151 grossesses témoins à bas risque et 151 témoins à haut risque ont été sélectionnées conformément au protocole. Notre étude comprenait donc 453 grossesses au total.

Les issues des grossesses incluses dans notre étude figurent au Tableau 1. Par rapport aux femmes à bas risque, les femmes présentant une IHC avaient une tendance à être plus âgées – de deux années environ – quel que soit le groupe témoin. Par rapport aux femmes à bas risque, elles ont plus souvent présenté une prééclampsie (10.6%), une fausse couche tardive 14-21⁺⁶ SA (4.6%) ou un décès in utero (35.8 %), avec un poids de naissance en moyenne très faible (1050 g [340-2065]), notamment du fait d'un taux de RCIU < 3^{ep} très élevé (70.9%). L'âge gestationnel médian était de 31.4 SA [22.0 ; 36.7], et le taux de prématurité atteignait 60.0 %. En considérant les grossesses au-delà de 22 SA, le décès périnatal atteignait un tiers des foetus. Parmi ces 151 cas d'IHC, seulement la moitié ont pu finalement avoir un enfant vivant à la maison, ce qui était très inférieur au pourcentage observé parmi les témoins à bas risque (51.7 vs 96.7%, $p < 0.001$).

Dans le groupe des cas, les issues de grossesse étaient également très différentes de

celles du groupe des témoins à haut risque (Tableau 1) : plus souvent porteuses de maladie auto-immunes (9.9 %), elles ont présenté plus de décès in utero, de retards de croissance sévères, de naissances prématurées et de décès périnataux. De manière corollaire, elles avaient moins d'enfants vivants à la maison que les femmes témoins à haut risque (51.7 vs 82.1 %, $p < 0.001$).

Concernant les antécédents obstétricaux, les femmes présentant une IHC avaient significativement plus souvent déjà été enceintes que les femmes à bas risque et à haut risque, avec un nombre médian de grossesses antérieures deux fois supérieur (Tableau 2) Pour ce qui concerne la première grossesse, il n'existait aucune différence entre les groupes au regard du pourcentage d'enfants vivants, de fausses couches, de décès in utero ou d'interruptions de grossesse, mais un pourcentage de RCIU $< 3^e$ percentile significativement supérieur chez les femmes porteuses d'IHC par rapport aux femmes à bas risque (13.3 vs 3.1 %, $p = 0.025$). Pour la seconde grossesse en revanche, le pourcentage d'enfants vivants était significativement abaissé chez les femmes porteuses d'IHC, comparativement aux femmes à bas risque (59.7 vs 78.0, $p = 0.033$).

Dans le groupe des cas, environ un quart présentaient un antécédent d'IHC (24.2%), alors qu'aucune des femmes des groupes à bas risque et à haut risque n'avaient ce type d'antécédent. Par rapport aux femmes à bas risque, les antécédents de fausse couche précoce étaient significativement plus fréquents chez les femmes porteuses d'IHC, avec un OR évalué à 2.6 [1.5 ; 4.8] (Tableau 2), mais cette différence n'apparaissait que pour un nombre élevé de fausses couches (deux, trois, quatre fausses couches ou plus). Ces différences étaient moins nettes et souvent non significatives quand on comparait les femmes porteuses d'IHC aux femmes à haut

risque. Ainsi le taux de fausses couches précoces antérieures était supérieur parmi le groupe des cas que par rapport aux groupes à bas risque et à haut risque (20.0 vs 10.7%, $p < 0.001$ et vs 13.9 % $p = 0.011$, respectivement).

De la même façon, les femmes porteuses d'IHC avaient plus souvent présenté une fausse couche tardive – entre 14 et 21⁺⁶ SA – que les femmes des deux autres groupes. L'OR était impossible à calculer du fait de l'absence de fausse couche tardive dans le groupe à bas risque, mais estimé au minimum à 8.8 [1.1 ; 187], avec un taux de fausses couches tardives significativement plus élevé que dans les deux autres groupes (4.8 % vs 0.3%, $p = 0.003$ et 0.5 %, $p = 0.007$ respectivement).

Enfin, les femmes porteuses d'IHC avaient plus souvent et significativement présenté un décès in utero parmi leurs grossesses précédentes que les femmes des groupes à bas risque et à haut risque, avec un taux de décès in utero significativement plus élevé que dans les deux autres groupes (5.4 % vs 1.1%, $p < 0.001$ et vs 0.5 %, $p < 0.001$, respectivement, OR 5.6 [1.7 ; 19.8]). Logiquement, l'excès de décès périnatal dans le groupe des cas était significatif par rapport aux deux groupes, avec un OR mesuré à 4.2 [1.3 ; 15.1] par rapport aux patientes à bas risque.

Finalement, les femmes présentant une IHC avaient plus souvent changé de procréateur que les femmes à bas risque (10.0 vs 2.0, $p = 0.017$) mais la fréquence de ces changements était proche de celle observée dans le groupe à haut risque (13.5%). Enfin et malgré un nombre de grossesses antérieures plus élevé, les femmes du groupe IHC avaient un nombre d'enfants vivants identiques aux femmes des deux autres groupes.

Discussion

Notre étude a montré que les femmes présentant une IHC ont des antécédents de perte fœtale nettement et significativement plus sévères que des femmes témoins (fausses couches précoces et tardives, morts fœtales), qu'elles soient à bas risque ou à haut risque. Cet excès de pertes fœtales n'apparaît réellement qu'à partir de la seconde grossesse ou de deux antécédents de fausses-couches.

Il s'agit à notre connaissance de la première étude étudiant de manière comparative les antécédents obstétricaux des femmes ayant présenté une IHC. Cette maladie étant de découverte récente (1987), elle a d'abord été associée aux retards de croissance in utérin (1–5) puis aux décès in utero (4–6) et aux fausses couches (2,4,5,7,8), à partir de séries rétrospectives non comparatives. Seule une publication récente de notre équipe avait évoqué un excès d'antécédents de fausses couches et de décès in utero chez les femmes présentant une IHC (13).

Notre étude a permis de confirmer le caractère statistiquement significatif des augmentations de risque de fausses couches et de décès in utero dans les antécédents, intuitif si l'on considère le caractère volontiers récidivant de la maladie. Elle a permis d'en préciser le niveau grâce aux Odds Ratio que nous avons estimés. Ainsi par exemple l'IHC peut-elle être associée à une augmentation par 2.6 des antécédents de fausse couche précoce dans notre étude. A l'inverse, cela signifie qu'une personne ayant un antécédent de fausse couche précoce présente 2.6 plus de risque d'avoir présenté une IHC. Nous avons d'ailleurs pu montrer que cette augmentation des risques est très élevée pour les fausses couches tardives (OR 8.8) et les décès in utero (OR 5.6). En outre, nous avons pu montrer que cette

augmentation des risques existe à la fois vis-à-vis de patientes à bas risque et de patientes à haut risque, dont la grossesse ou l'accouchement avaient justifié l'analyse microscopique du placenta après la naissance.

Notre étude a montré que les antécédents de fausse-couche tardive sont significativement plus fréquents chez les femmes présentant une IHC, et que 4.6 % d'entre elles ont présenté une fausse-couche tardive entre 14 et 21⁺⁶ SA. Il s'agit d'un élément qui est nouveau par rapport à la littérature antérieure, puisque la plupart des auteurs ne distinguent pas les excès de risque de fausses couches précoces et de fausses couches tardives (11,12). Il est d'ailleurs possible que certains auteurs confondent des fausses couches tardives (par expulsion de fœtus avant 22 ou 24 SA) avec des décès in utero survenus aux mêmes âges gestationnels. Notre étude a donc l'avantage de distinguer fausses couches tardives (14-21⁺⁶ SA), décès in utero avant 22 SA (14-21⁺⁶ SA) et décès in utero après 22 SA (22-42 SA) et de montrer que l'IHC est associé à une augmentation significative de chacun de ces événements, qu'il s'agisse des antécédents ou bien de l'issue de la grossesse étudiée. En outre, notre étude est la première à montrer que la sur-représentation des antécédents de fausses-couches n'apparaît qu'à partir de deux fausses couches chez les femmes porteuses d'IHC. Ce constat est en accord avec les auteurs qui avaient suspecté une augmentation du risque de fausses couches répétées en cas d'IHC (7,18).

A notre connaissance, ce travail rétrospectif est le premier à étudier spécifiquement l'issue de la première grossesse en cas d'IHC ultérieure. Notre étude a pu montrer que les risques de perte fœtale ne sont pas significativement augmentés durant la première grossesse chez ces femmes. Ainsi les chances d'avoir un enfant vivant lors de la

première grossesse étaient pratiquement identiques quel que soit le groupe d'étude. En revanche, ces chances diminuaient de manière significative lors de la seconde grossesse. A notre connaissance, notre étude est la première à avoir pu faire ce type de comparaison et de constatation. Même s'il existe un excès significatif de RCIU (13.3 %) et un excès non significatif de décès in utero (2.5%) lors de la première grossesse, ces résultats militent pour dire qu'il existerait un caractère « acquis » à l'IHC. Ces résultats vont dans le sens des constatations d'autres auteurs, par exemple Parant et al qui relatent le cas d'une femme ayant eu quatre naissances à terme d'enfants en bonne santé avant de connaître cinq échecs successifs du second et du troisième trimestre (4). Bien que le mécanisme par lequel l'IHC agit sur la grossesse ne soit pas connu, une origine immunologique est fortement suspectée. D'une part, une élévation de la fréquence des maladies auto-immunes chez les femmes présentant une IHC a été observée dans notre étude et signalée par plusieurs auteurs (6,13,19). D'autre part, la présence plus fréquente d'anticorps anti HLA paternels chez les femmes porteuses d'IHC a été montrée et un mécanisme de type « rejet de greffe » évoqué (6,20). Ainsi notre étude étaye-t-elle indirectement l'hypothèse d'une origine immunologique de l'IHC.

Conclusion

Finalement, notre étude indique que les femmes présentant une IHC ont des antécédents d'échec de grossesse plus fréquents que les autres femmes de notre centre, avec un âge médian plus élevé de deux années environ. Malgré un nombre de grossesses antérieures deux fois plus important, leur nombre médian d'enfants vivants apparaissait identique à celui observé dans les deux autres groupes, comme si les femmes cas avaient tenté de nouvelles grossesses jusqu'à obtenir le nombre d'enfants vivants qu'elles désiraient malgré les échecs de grossesse qu'elles avaient subi. Il pourrait s'agir d'un message d'espoir pour les femmes qui connaissent des échecs de grossesse répétés, même si aucun traitement ne semble exister à ce jour qui puisse diminuer les risques de récurrence ou la gravité des conséquences en cas de récurrence.

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1. Issues de grossesse selon le groupe

	(1) Cas (IHC) n= 151	(2) Témoins bas risque n=151	(1) vs (2) p	(3) Témoins haut risque n=151	(1) vs (3) p
Âge maternel (ans)	32 [26 ; 36]	30 [25 ; 33]	0.053	29 [25 ; 33]	0.037
Ethnie caucasienne	104 (68.9)	111 (73.5)	0.37	103 (68.2)	0.090
Tabagisme pendant la grossesse	22 (14.6)	26 (17.2)	0.53	32 (21.2)	0.13
Maladie auto-immune	15 (9.9)	8 (5.3)	0.13	5 (3.3)	0.021
Prééclampsie	16 (10.6)	3 (2.0)	0.002	23 (15.2)	0.23
Fausse-couche tardive (14-21 ⁺⁶)	7 (4.6)	0 (0.0)	0.007	1 (0.7)	0.067
Interruption médicale de grossesse ^c	9 (6.0)	4 (2.6)	0.16	4 (2.6)	0.16
MIU 14 - 42 SA	54 (35.8)	1 (0.7)	<0.001	18 (11.9)	<0.001
14 - 21 ⁺⁶	25 (16.6)	0 (0.0)	<0.001	8 (5.3)	0.002
22 – 42	29 (19.2)	1 (0.7)	<0.001	10 (6.6)	0.001
Poids à l'issue (grammes)	1050 [340 ; 2065]	3260 [2930 ; 3550]	<0.001	2100 [1100 ; 2550]	<0.001
RCIU < 3 ^{ème} percentile	105 (70.9)	12 (8.0)	<0.001	76 (50.7)	<0.001
Age gestationnel à l'accouchement	31.4 [22.0 ; 36.7]	39.4 [38.1 ; 40.3]	<0.001	35.9 [29.4 ; 38.6]	<0.001
Prématurité (≥ 22SA) ^a	48/80 (60.0)	14/146 (9.6)	<0.001	64/128 (50.0)	0.16
Césarienne (≥ 22SA) ^a	49/80 (61.3)	32/146 (21.9)	<0.001	70/128 (54.7)	0.35
Décès néonatal intra-hospitalier	1 (0.9)	0 (0.0)	0.43	4 (2.8)	0.39
Décès périnatal (intra-hospitalier)	35 (31.0)	4 (2.7)	<0.001	18 (12.7)	<0.001
Enfant vivant à la maison	78 (51.7)	146 (96.7)	<0.001	124 (82.1)	<0.001

a. Issues de grossesse après 22 SA, hors MIU et IMG

Tableau 2. Antécédents obstétricaux des femmes ayant déjà eu au moins une grossesse, selon le groupe

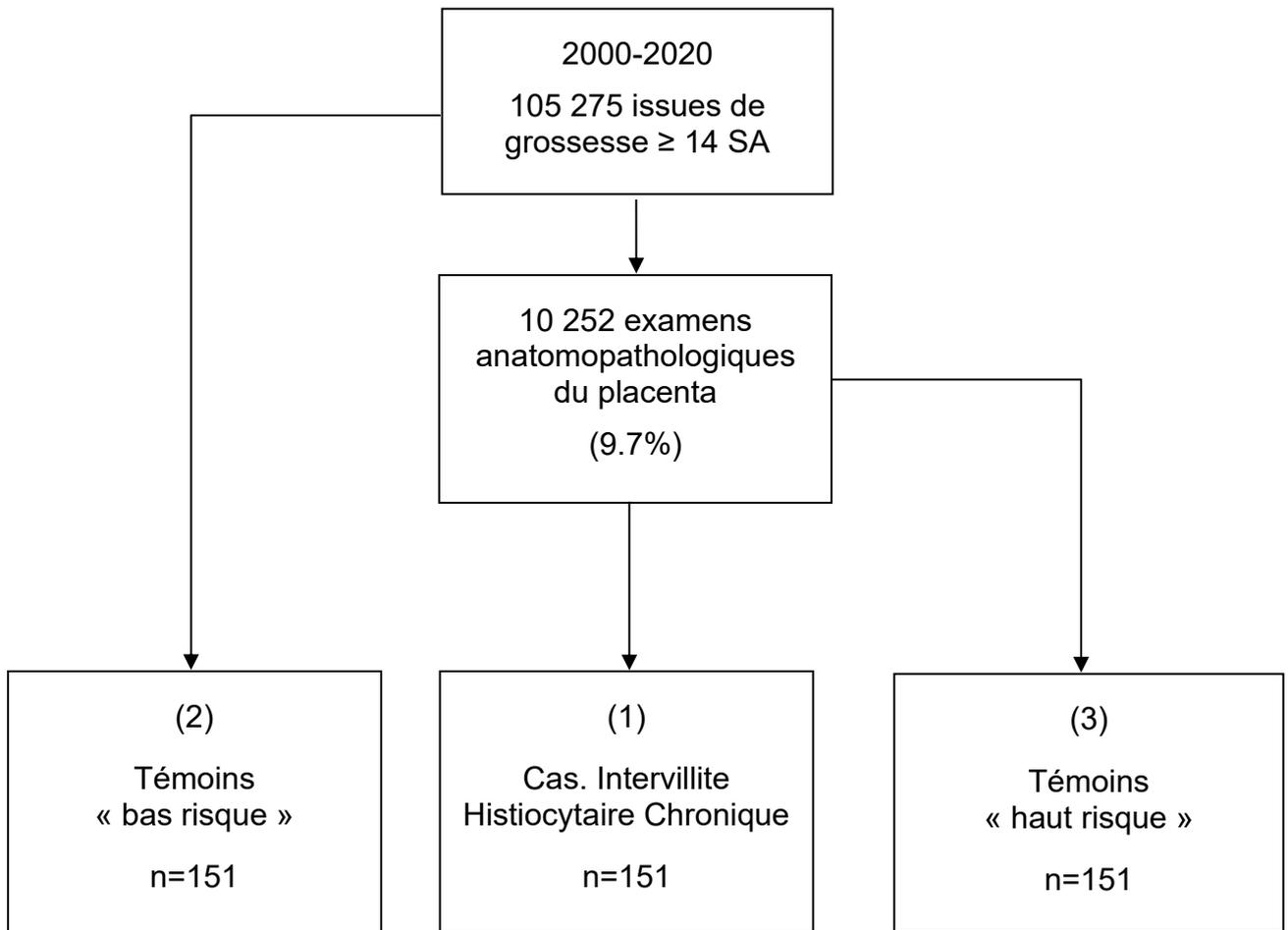
	(1) IHC n=120	(2) Témoins bas risque n=98	(1) vs (2) p	(3) Témoins haut risque n=104	(1) vs (3) p
A déjà été enceinte	120/151 (79.5)	98/151 (64.9)	0.005	104/151 (68.9)	0.035
Nombre de grossesses antérieures	2 [1;4] (2.4 ± 2.0)	1 [0;2] (1.3 ± 1.5)	<0.001	1 [0;2] (1.6 ± 1.8)	<0.001
1 ^{ère} grossesse, enfant vivant	76 (63.3)	69 (70.4)	0.23	76 (73.1)	0.11
Fausse couche	33 (27.5)	18 (17.3)	0.19	18 (17.3)	0.19
Décès in utero	3 (2.5)	1 (1.0)	0.63	0 (0.0)	0.25
Interruption de grossesse	8 (6.7)	10 (10.2)	0.34	10 (9.6)	0.42
RCIU < 3 ^e percentile	16 (13.3)	3 (3.1)	0.025	8 (7.7)	0.36
2 ^{ème} grossesse, enfant vivant	46/77 (59.7)	39/50 (78.0)	0.033	34/54 (63.0)	0.71
Antécédent d'intervillite histiocytaire chronique	29 (24.2)	-	<0.001	-	<0.001
Antécédent de fausse-couche précoce (<14 SA)	83 (69.2)	45 (45.9)	<0.001	55 (52.9)	0.012
	<i>OR 2.6 [1.5 ; 4.8]</i>				
1 fausse-couche	41 (34.2)	33 (33.7)	0.94	36 (34.6)	0.94
2 fausses-couches	26 (21.7)	11 (11.2)	0.009	10 (9.6)	0.005
3 fausses-couches	9 (7.5)	1 (1.0)	0.01	4 (3.8)	0.16
≥4 fausse-couche	7 (5.8)	-	0.017	5 (4.8)	0.73
Taux de fausses couches précoces (%)	20.0 ± 0.31	10.7 ± 0.26	<0.001	13.9 ± 0.28	0.011

Tableau 2. (suite)

	(1) IHC n=120	(2) Témoins bas risque n=98	(1) vs (2) p	(3) Témoins haut risque n=104	(1) vs (3) p
Antécédent de fausse couche tardive (14-21 ⁺⁶)	10 (6.6)	0 (0)	0.001	2 (1.3)	0.018
	<i>OR 8.8 [1.1 ; 187] *</i>				
Taux de fausses couches tardives (%)	4.8 ± 17.5	0.3 ± 3.4	0.003	0.5 ± 4.9	0.007
Antécédent d'interr. médicale de grossesse	2 (1.7)	0 (0.0)	0.50	1 (1.0)	>0.99
Antécédent de décès in utero (14-42 SA)	23 (19.2)	4 (4.1)	<0.001	3 (2.9)	<0.001
	<i>OR 5.6 [1.7 ; 19.8]</i>				
< 22 SA	7 (5.8)	1 (1.0)	0.076	0 (0)	0.016
≥ 22 SA	17 (11.3)	3 (2.0)	0.001	3 (2.0)	0.001
≥ 2 MIU	3 (2.5)	0	0.25	0	0.25
Taux de MIU (%)	5.4 ± 14.8	1.1 ± 8.8	<0.001	0.5 ± 3.7	<0.001
Antécédent de décès périnatal	18 (15.0)	4 (4.1)	0.008	5 (4.8)	0.013
	<i>OR 4.2 [1.3 ; 15.1]</i>				
Changement procréateur	12 (10.0)	2 (2.0)	0.017	14 (13.5)	0.42
Nombre d'enfants vivants	1 [0;2] (1.46 ± 1.39)	1 [1;2] (1.43 ± 1.23)	0.76	1 [1;2] (1.33 ± 1.11)	0.84

*OR sous estimé (en considérant un décès in utero dans le groupe « bas risque » pour permettre le calcul)

Figure 1. Diagramme de flux



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Labarrere C, Mullen E. Fibrinoid and trophoblastic necrosis with massive chronic intervillitis: an extreme variant of villitis of unknown etiology. *Am J Reprod Immunol Microbiol AJRIM*. 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. 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.
4. Parant O, Capdet J, Kessler S, Aziza J, Berrebi A. Chronic intervillitis of unknown etiology (CIUE): Relation between placental lesions and perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;143:9-13.
5. 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.
6. 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*. 2013;70:230-7.
7. 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.
8. Redline RW, Zaragoza M, Hassold T. Prevalence of developmental and inflammatory lesions in nonmolar first-trimester spontaneous abortions. *Hum Pathol*. 1999;30:93-100.
9. Simula NK, Terry J, Kent NE, Robertson J, Purkiss S, Bloomenthal D, et al. Chronic Intervillitis of Unknown Etiology (CIUE): Prevalence, patterns and reproductive outcomes at a tertiary referral institution. *Placenta*. 2020;100:60-5.
10. Chudzinski A. *Élévation des phosphatases alcalines totales en cas d'intervillite histiocytaire chronique : une étude cas-témoins*. Lille; 2016.
11. 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.
12. Bos M, Harris-Mostert ETMS, van der Meeren LE, Baelde JJ, Williams DJ, Nikkels PGJ, et al. Clinical outcomes in chronic intervillitis of unknown etiology. *Placenta*. 2020;91:19-23.
13. 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.
14. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus

- Statement. Arch Pathol Lab Med. 2016;140:698-713.
15. Bos M, Nikkels PGJ, Cohen D, Schoones JW, Bloemenkamp KWM, Bruijn JA, et al. Towards standardized criteria for diagnosing chronic intervillitis of unknown etiology: A systematic review. Placenta. 2018;61:80-8.
 16. Heller DS. CD68 Immunostaining in the Evaluation of Chronic Histiocytic Intervillitis. Arch Pathol Lab Med. 2012;136:657-9.
 17. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. 2013;13:59.
 18. Boyd TK, Redline RW. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. Hum Pathol. 2000;31:1389-96.
 19. Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Masseur 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.
 20. Benachi A, Rabant M, Martinovic J, Bouchghoul H, Vivanti AJ, Leon J, et al. Chronic histiocytic intervillitis: manifestation of placental alloantibody-mediated rejection. Am J Obstet Gynecol. 2021;225:662.

AUTEUR : MAWA Amandine

Date de Soutenance : Vendredi 21 avril 2023

Titre de la Thèse : Antécédents obstétricaux des femmes présentant une intervillite histiocytaire chronique pendant leur grossesse : une étude cas-témoins

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Gynécologie-Obstétrique

DES : Gynécologie - Obstétrique

Mots-clés : Intervillite Histiocytaire Chronique, Placenta, Antécédents, Cas-témoins

Résumé :

Position du problème : L'intervillite histiocytaire chronique est une maladie rare du placenta dont le diagnostic anténatal pourrait reposer sur le dosage des phosphatases alcalines. Déterminer les antécédents obstétricaux liés à cette maladie permettrait de déterminer les femmes chez qui il serait pertinent de la rechercher afin de mieux la comprendre.

Objectif : Déterminer si l'IHC est associée à des antécédents obstétricaux particuliers.

Matériel et Méthodes : Étude hospitalière cas-témoins entre 2000 et 2020. Les cas étaient les patientes pour lesquelles un diagnostic d'intervillite avait été posé à l'analyse du placenta. Les témoins à bas risque avaient accouché dans notre centre juste avant chaque cas. Les témoins à haut risque étaient les patientes dont l'accouchement avait nécessité un examen microscopique du placenta juste après celui des cas.

Résultats : 151 femmes ont été incluses dans chaque groupe. Les cas avaient eu deux fois plus de grossesses antérieures que les femmes témoins, mais n'avaient pas plus d'enfants vivants à la maison. Ceci s'expliquait par des taux de pertes fœtales significativement plus élevés que dans les deux autres groupes : fausses couches précoces (20.0 %, OR 2.6 [1.5 ; 4.8]), fausses couches tardives (4.8 %, OR 8.8 [1.1 ; 187]), décès in utero (5.4 %, OR 5.6 [1.7 ; 19.8]). Pour ce qui concerne la première grossesse, seul le taux de RCIU sévère était plus élevé par rapport aux femmes à bas risque (13.3 vs 3.1%, p=0.025). C'est à partir d'un antécédent de deux fausses couches (21.7 vs 11.2, p=0.009) et de l'issue de la seconde grossesse (nombre d'enfants vivants 59.7 % vs 78.0 %, p=0.033) que des différences sont apparues entre les groupes.

Conclusion : Les femmes présentant une IHC ont des antécédents très augmentés de fausse couche précoce, de fausse couche tardive et de décès in utero. Ces risques semblent devenir significatifs à partir de la seconde grossesse.

Composition du Jury :

Président : Pr Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Assesseurs : Dr Louise DEVISME, Dr Chloé DUQUESNAY

Directeur de Thèse : Pr Damien SUBTIL