



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Dans l'intervillite histiocytaire chronique, le taux de phosphatases  
alcalines maternelles est-il lié aux caractéristiques du placenta ?**

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2023 à 16h00  
au Pôle Formation

**Par Solène GOBERT**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Véronique DEBARGE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN**

**Madame le Docteur Louise DEVISME**

**Madame le Docteur Anastasia CHUDZINSKI**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

### **Avertissement**

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

**Abréviations**

IHC : Intervillite Histiocytaire Chronique

PALt : Phosphatases Alcalines totales

SA : Semaines d'Aménorrhées

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin

**Tables des matières**

Remerciements	page 3
Abréviations	page 12
Résumé	page 15
Introduction	page 16
Matériel et méthodes	page 18
Résultats	page 21
Discussion	page 24
Références	page 29
Tableaux et Figures	page 31
Tableaux et Figures supplémentaires	page 35

**Dans l'intervillite histiocytaire chronique, le taux de phosphatases alcalines maternelles est-il lié aux caractéristiques du placenta ?**

## **Résumé**

### **Position du problème**

L'IHC est une maladie rare du placenta qui s'associe à des taux très élevés de phosphatases alcalines (PALt) dans le sang maternel. La nature de ce lien avec la maladie est inconnue.

### **Objectif**

Étudier le lien entre le taux de PALt dosées pendant la grossesse et les lésions placentaires observées en cas d'IHC.

### **Matériel et Méthodes**

Étude rétrospective des cas d'IHC observés pendant une période de 20 années consécutives dans une maternité universitaire. Seules les grossesses pour lesquelles les PALt ont été dosées après le 1<sup>er</sup> trimestre et alors que le fœtus était vivant ont été incluses. Les lésions microscopiques ont été classées selon le consensus d'Amsterdam de 2016.

### **Résultats**

Parmi 151 IHC diagnostiquées dans notre centre, 47 correspondaient aux critères d'inclusion. En analyse univariée, seule une intensité  $\geq 50\%$  de l'IHC (pourcentage d'espace intervilleux occupé par des histiocytes) était liée à une élévation significative du taux de PALt au seuil (PALt = 3.1 MoM [2.6 ; 6.0] si intensité  $\leq 50\%$  vs 10.3 MoM [7.6 ; 13.7] si intensité  $> 50\%$ ,  $p=0.001$ ). Cette liaison était confirmée en régression linéaire, avec un taux de PALt d'autant plus élevé que l'intensité était forte ( $r=0.45$ ,  $p=0.002$ ). En revanche, la présence de dépôts de fibrine n'était pas significativement liée au taux de PALt.

### **Conclusion**

Dans l'IHC, le taux de PALt apparaît lié au pourcentage d'espace intervilleux occupé par des histiocytes.

## Introduction

L'intervillite histiocytaire chronique est une maladie rare du placenta qui a été décrite pour la première fois en 1987 (1). Elle s'associe à un excès de risque de fausses-couches, de retards de croissance intra utérin et de morts in utero ((2)-(3)-(4)-(5)-(6)-(7)-(8)). Elle a été initialement définie par l'existence d'une infiltration de cellules mononuclées d'origine maternelle dans la chambre intervillieuse du placenta, éventuellement associée à des dépôts de fibrine (1). Sa définition microscopique a été précisée en 2018 (9) : plus de 5% de l'espace intervillieux doit être comblé par des cellules dont 80% doivent être mononuclées, sans signe d'infection. Son risque de récurrence est élevé, estimé entre un quart et un tiers des grossesses (6)-(9).

Récemment, une élévation extrême des valeurs de PALt sériques maternelles a été mise en évidence chez des femmes enceintes dont l'examen microscopique du placenta montrait des lésions spécifiques d'IHC après la naissance (10). La signification de cette augmentation n'est pas connue. D'un côté, l'augmentation exponentielle des PALt en fin de grossesse pourrait être en rapport avec l'augmentation de la surface du syncytiotrophoblaste, principal lieu de synthèse des PALt placentaires. De l'autre, les augmentations extrêmes observées en cas d'IHC pourraient être le reflet d'un mécanisme destructif spécifiquement dirigé contre la membrane syncytiotrophoblastique, responsable d'un relargage des PALt vers la chambre intervillieuse puis la circulation maternelle. D'autres hypothèses ont été évoquées dans lesquelles la synthèse des PALt serait augmentée du fait d'un mécanisme adaptatif (10).

Afin de mieux comprendre le mécanisme par lequel l'IHC est responsable de ces élévations extrêmes des PALt, nous avons mené une étude rétrospective dans le but de rechercher les lésions microscopiques du placenta associées à des valeurs de PALt sériques maternelles élevées.

## Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée entre 2000 et 2020 dans notre maternité universitaire de niveau 3. Toutes les femmes dont l'issue de grossesse était supérieure ou égale à 15 semaines d'aménorrhée (SA) et dont l'examen du placenta avait montré des lésions d'intervillite histiocytaire chronique étaient éligibles. Le diagnostic anatomopathologique d'IHC était retenu devant la présence d'un infiltrat cellulaire mononucléé à prédominance histiocytaire occupant au moins 10% de la chambre intervillieuse, qu'il existe de la fibrine ou non. L'origine histiocytaire était systématiquement confirmée par immunomarquage CD68 (anticorps monoclonal de souris, clone PGM1 DakoCytomation®, dilution 1/1000, pré-traitement tampon EDTA, incubation, révélation DAB, Glostrup, Denmark) (9).

Pour que les femmes éligibles soient incluses dans l'étude, il était nécessaire qu'elles aient eu un dosage de PALt au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse avec un fœtus vivant (placenta fonctionnel). Les dosages de PAL réalisés après le décès in utero du fœtus – qui risquaient d'être abaissés du fait de la décroissance des PAL (11) - étaient donc exclus de l'étude.

Les dosages de PALt ont fait appel à la technique de référence décrite par l'International Federation of Clinical Chemistry (12), réalisée par la méthode colorimétrique avec mesure spectrophotométrique à 410/478 nm (ou 450/480) de l'hydrolyse du p-nitrophenylphosphate. Deux automates différents ont été successivement utilisés sur la période d'étude (jusqu'à 2006 : Advia 2400®, Siemens Healthcare Diagnostics Inc.511

Benedict Avenue, Tarrytown, NY 10591, USA ; depuis 2007 : Cobas 8000®, Roche Diagnostics France, Meylan, France). Les valeurs de PALt ont d'abord été exprimées en UI/L. Afin de prendre en compte leur augmentation physiologique pendant la grossesse, elles ont également été exprimées en multiples de la médiane pour l'âge gestationnel (MoM), par rapport à une courbe de référence (13).

Toutes les données concernant les patientes ont été recueillies à partir de leur dossier obstétrical : caractéristiques de la patiente, antécédents obstétricaux, histoire de la grossesse, données concernant l'accouchement et le nouveau-né. L'existence d'un retard de croissance intra-utérin sévère (RCIU) a été définie par l'existence d'un poids de naissance inférieur au 3<sup>e</sup> percentile (14). L'existence d'un décès périnatal était définie par la survenue d'un décès in utero à partir de 22 SA ou d'un décès néonatal intra-hospitalier (avant la sortie du nouveau-né). Notre étude a reçu l'approbation du Comité d'Etude pour la Recherche en Obstétrique et Gynécologie (CEROG 2019-OBST-1101). Ce recueil a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés DEC20-756.

Les données ont été enregistrées et analysées avec le logiciel Epi Info (version 7.2.5.0, Epi Info™, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA). Les pourcentages figurent entre parenthèses et les médianes sont données avec les 1<sup>ers</sup> et 3<sup>èmes</sup> interquartiles. Les comparaisons entre médianes ont fait appel au test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Afin d'étudier spécifiquement la liaison entre la sévérité de l'infiltrat intervillositaire par les monocytes-macrophages et la valeur des PALt exprimées en MoM, une droite de régression par la méthode des moindres carrés a été tracée et un test de corrélation de Spearman réalisé par rapport à une pente nulle. Enfin et pour vérifier que

nos résultats n'étaient pas influencés par l'exclusion des morts in utero dont le dosage des PALt avait été réalisé après le décès foetal, nous avons à nouveau réalisé ces analyses en incluant ces morts in utero parmi les décès périnataux. Il a en effet été évoqué que les PALt sériques maternelles d'origine placentaire diminuent dès que la grossesse s'arrête, avec une demi-vie estimée à 6.9 jours environ (11). Toutes les comparaisons étaient considérées comme significatives au seuil  $p < 0.05$ .

## Résultats

Entre 2000 et 2020, 105 275 grossesses uniques avec issue au-delà de 15 semaines d'aménorrhée (SA) ont été prises en charge dans notre centre et 10 252 d'entre elles ont bénéficié d'un examen microscopique du placenta (9.7%) (Figure 1). Parmi ces examens placentaires, 151 grossesses présentaient des signes d'IHC (0.15 % des examens du placenta, environ 1/68 placentas examinés et 1/700 issues de grossesses). Parmi elles, 72 grossesses ont été exclues du fait de l'absence de dosage de PALt pendant la grossesse, et 4 car le dosage avait été effectué au 1<sup>er</sup> trimestre. Parmi les 75 femmes enceintes ayant eu un dosage de PALt au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> trimestre, 28 ont été exclues car le dosage avait été effectué alors que le fœtus était décédé. Au total, 47 grossesses avec un dosage de PALt effectué au 2<sup>e</sup> ou au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse et alors que le fœtus était vivant, ont été incluses dans l'étude.

Les caractéristiques des femmes et des issues de grossesse sont présentées dans le Tableau 1. Environ un tiers des femmes étaient nullipares. A l'inverse, il s'agissait d'une récurrence d'IHC dans environ un tiers des cas. Le dosage des PALt a été réalisé entre 22 et 38 SA (médiane 31.0 [29.0 ; 34.0]), avec une médiane de PALt élevée de 603 UI/L (4.6 MoM [2.2 ; 10.0]). Pour ce qui concerne l'accouchement, celui-ci était prématuré dans plus de deux tiers des cas, avec un retard de croissance sévère dans un tiers des cas. Le poids de naissance médian était faible (médiane 1380 g [1000 ; 1930]). Finalement, cinq décès périnataux étaient déplorés parmi les femmes incluses (10.6 %) : deux par décès in utero, deux par interruption médicale de grossesse du fait d'un RCIU extrême et un après décès néonatal (31 SA, décès à J0).

Les variations du taux de PALt médian en fonction de la présence ou non d'anomalies placentaires sont décrites dans le Tableau 2. Le taux de PALt n'apparaissait pas significativement lié aux anomalies macroscopiques du placenta, qu'il s'agisse du poids placentaire rapporté au poids du nouveau-né ou d'anomalies cordonales. En ce qui concerne l'examen microscopique, le taux de PALt n'apparaissait pas non plus lié à la présence d'hématome(s) rétro placentaire(s), d'hématomes décidaux marginaux, de thromboses intervilleuses ou à la présence d'infarctus placentaires sur au moins 10% de la surface placentaire. De la même façon, le défaut de maturation villositaire, l'existence d'une villite ou d'une vasculopathie/artériopathie déciduale n'étaient pas liés au taux de PALt. Enfin, l'existence d'une érythroblastose, d'un excès d'amas nucléaires, d'une chorioamniotite ou de dépôts de fibrine n'étaient pas non plus liés à une variation significative du taux de PALt. Finalement, seul le taux de sévérité de l'infiltrat de l'espace intervilleux par les monocytes-macrophages apparaissait significativement lié à l'existence de PALt très élevées (PALt = 3.1 MoM [2.6 ; 6.0] si intensité  $\leq$  50% vs 10.3 MoM [7.6 ; 13.7] si intensité  $>$  50 %,  $p=0.001$ ). Rapporté à la sévérité de l'infiltrat de la chambre intervilleuse en monocytes-macrophages, le taux de PALt apparaissait d'autant plus élevé que cette sévérité augmentait (Figure 2), avec un coefficient de corrélation significativement différent de zéro ( $r=0.45$ ,  $p=0.002$ ).

Afin de vérifier la stabilité de nos résultats, nous avons réalisé les mêmes analyses en incluant les 28 décès in utero pour lesquels le dosage avait été réalisé après le décès du fœtus. Les données sont présentées en tableaux supplémentaires S1 à S2 et en figure supplémentaire S1. Parmi ces 28 femmes, le délai entre la survenue du décès in utero et le dosage de PALt n'était pas toujours connu mais était inférieur ou égal à 15 jours dans la

moitié des cas. L'ajout de ces 28 décès portait le nombre de décès périnataux à 33 fœtus (5 + 28) et le nombre de grossesses total à 75 (47 + 28) (Tableau S1). L'ensemble des résultats était pratiquement inchangé : le taux de sévérité de l'infiltrat de l'espace intervilleux par les monocytes-macrophages apparaissait significativement lié à l'existence de PALt très élevées (PALt = 2.6 MoM [1.4 ; 5.4] si intensité  $\leq$  50% vs 8.5 MoM [3.1 ; 11.7] si intensité > 50 %,  $p=0.002$ ) (Tableau S2). Le taux de PALt apparaissait d'autant plus élevé que la sévérité de l'infiltrat de la chambre intervilleuse en monocytes-macrophages augmentait, avec un coefficient de corrélation significativement différent de zéro  $r=0.35$  ( $p=0.002$ ) (Figure S2).

## Discussion

Notre étude indique que le taux de PALt mesuré chez les femmes enceintes présentant une IHC est d'autant plus sévère que l'infiltrat de la chambre intervillieuse par les monocytes-macrophages est important à l'analyse microscopique du placenta. Elle semble également indiquer l'absence de liaison statistique entre les autres lésions du placenta et le taux de PALt dans cette maladie, notamment l'absence de variation significative du taux de PALt selon qu'il existe ou non un dépôt de fibrine associé.

En dehors de deux cas d'augmentation des PALt dans lesquels la présence d'infarctus placentaires avait été notée (15)-(16) et d'un cas isolé de retard de croissance intra-utérin sévère avec PALt anténatales très élevées à 1259 UI/L (17), aucune donnée n'était disponible jusqu'ici concernant le lien entre anomalies microscopiques du placenta et taux de PALt sériques maternelles. D'un côté en effet, une élévation des PALt  $\geq 2$  MoM au 2<sup>e</sup> trimestre avait été associée à une augmentation du risque de poids de naissance  $< 2500$  grammes (18)-(19)-(20)-(21)-(22), mais il était impossible de savoir dans ces études si cet excès de poids de naissance  $< 2500$  g était en rapport avec des naissances avant 37 SA ou bien avec de réelles restrictions de croissance, ces deux critères de jugement étant le plus souvent mêlés (18)-(19)-(20)-(21)-(22). Dans ces études, le défaut de perfusion placentaire était supposé exister du fait de l'augmentation du risque de poids  $< 2500$  grammes, mais non du fait d'une analyse microscopique du placenta, qui n'était pas systématique (18)-(19)-(20)-(21)-(22).

Dans notre étude, le fait que le taux de PALt apparaisse très lié à la sévérité de l'infiltration de la chambre intervillieuse par les monocytes-macrophages est doublement intéressant.

D'un côté, il ouvre la perspective sur le fait que le taux de PALt puisse être lié à la sévérité de la maladie, puisque les conséquences cliniques de celle-ci pourraient être d'autant plus sévères que cet infiltrat en monocytes-macrophages est important (23)-(24)-(17). Dans plusieurs études en effet, plus la sévérité de l'infiltration histiocytaire est importante, plus l'issue de grossesse est défavorable, avec une augmentation du taux de fausses couches et de morts in utero à tous les âges gestationnels (23). Un taux élevé de cellules mononuclées dans l'infiltration de la chambre intervilleuse pourrait être associé à un RCIU d'autant plus sévère que le taux de CD68 (cellules mononuclées) est important (24). Dans ces conditions, le taux de PALt pourrait avoir une valeur pronostique qu'il conviendrait d'évaluer. D'un autre côté, notre étude apporte un éclairage concernant la physiologie de l'IHC. Le fait que le taux de PALt semble très lié au taux de monocytes-macrophages indique que ceux-ci ont potentiellement un rôle direct dans la survenue de lésions syncytiotrophoblastiques. En effet, des augmentations extrêmes de PALt ont été récemment décrites en cas d'IHC, mais leur origine n'est pas connue (10).

Au niveau placentaire, les PALt sont des enzymes principalement localisées au niveau du syncytiotrophoblaste, couche cellulaire multinucléée qui couvre toute la surface des villosités placentaires. Cette fine couche cellulaire assure les échanges entre la mère et le fœtus, avec une activité métabolique intense. Les coupes microscopiques réalisées en immunohistochimie ont principalement localisé les phosphatases alcalines le long des membranes basale et apicale du syncytiotrophoblaste, la membrane apicale étant elle-même au contact du sang maternel de la chambre intervilleuse (25). Dans ces conditions, l'élévation excessive des PALt que nous avons mise en évidence en cas d'IHC pourrait traduire l'existence d'un mécanisme destructif spécifiquement dirigé contre la membrane des cellules syncytiotrophoblastiques, bien différent du mécanisme hypoxique observé en

cas de pré-éclampsie, de retard de croissance ou de décès in utero d'origine placentaire (26). Cette destruction de la membrane syncytiotrophoblastique en cas d'intervillite avait été déjà évoquée par Labarrère et al, premiers auteurs à décrire la maladie en 1987, sous la forme d'une érosion trophoblastique visible en microscopie (1). Elle pourrait être à l'origine du relargage des phosphatases alcalines placentaires vers la chambre intervillieuse puis vers la circulation maternelle, permettant leur mise en évidence dans le sang maternel. Notre étude apporte donc un argument en faveur du rôle des monocytes-macrophages dans l'importance de ces lésions, sans préjuger de leur rôle causal ou adaptatif dans la survenue de ces lésions, ni préciser la raison de la présence en grande quantité dans l'espace intervillieux.

Le caractère exploratoire de notre étude a pu limiter la puissance de nos comparaisons statistiques, et la possibilité que d'autres lésions placentaires s'associent à une élévation des PALt ne peut être écartée. Comme d'autres (18)-(19)-(20)-(21)-(22), notre équipe avait montré récemment que la pré-éclampsie, le retard de croissance, le tabagisme s'associaient à des élévations de PALt, mais avec des valeurs modérément augmentées - très inférieures aux élévations majeures observées en cas d'IHC - et sans avoir analysé les données microscopiques du placenta. Les données présentées ici ne sont pas très en faveur d'un lien entre élévation des PALt et survenue de lésions hypoxiques (infarctus placentaires, excès d'amas nucléaires, érythroblastose, vasculopathie/artériopathie déciduale), mais des études complémentaires devront explorer l'existence ou non de ces liens.

Notre étude comporte plusieurs limites. Notre série hospitalière étant limitée à des issues de grossesse survenues à partir de 15 SA, le lien entre taux de PALt et fausses couches

était impossible à étudier dans notre travail, bien que ces interruptions précoces de grossesse constituent une complication fréquente des IHC. La seconde est la faible taille de notre échantillon limité du fait de la rareté de l'IHC, maladie qui touche environ 1 grossesse sur 1000 au deuxième et troisième trimestre. Nous avons d'ailleurs décidé de limiter notre étude aux femmes dont le fœtus était vivant au moment du prélèvement, et 28 d'entre elles n'ont pas été incluses dans l'étude du fait que le dosage de PALt avait été réalisé après le décès du fœtus in utero. Il a en effet été évoqué que les PALt sériques maternelles d'origine placentaire diminuent dès que la grossesse s'arrête, avec une demi-vie estimée à 6.9 jours environ (11). Parmi ces 28 femmes, le délai entre la survenue du décès in utero et le dosage de PALt n'était pas connu – quatre fœtus étant décédés depuis un temps indéterminé. Ce délai était inférieur ou égal à 15 jours dans la moitié des cas. Nous avons réalisé une analyse complémentaire incluant les données microscopiques et cliniques concernant ces 28 femmes supplémentaires : le lien entre sévérité de l'infiltrat histiocytaire et le taux de PALt était retrouvé de manière très significative, tandis qu'aucune autre lésion n'apparaissait significativement liée à une élévation taux de PALt (Tableau supplémentaire 1).

Finalement, notre étude confirme que les phosphatases alcalines pourraient être un marqueur intéressant et peu onéreux de l'IHC. D'un côté, ce marqueur semble être lié à l'existence de la maladie lorsqu'il est très élevé (10). De l'autre, il pourrait avoir une valeur diagnostique élevée, permettant d'envisager de l'utiliser pour dépister les récurrences d'IHC (27), le taux de récurrence étant compris entre 25 et 33 % (9). Notre étude indique un lien statistiquement significatif avec l'infiltration de la chambre intervillieuse par les monocytes-macrophages, qui pourrait elle-même avoir une valeur pronostique pour les complications de la grossesse. Notre équipe a d'ailleurs montré récemment qu'en cas d'IHC une infiltration de plus de 50 % de l'espace intervillieux est liée à un triplement du risque de retard de croissance sévère (28) . Nous suggérons donc que d'autres études explorent le lien entre le taux de PALt maternelles et les complications de la grossesse, dont on sait qu'elles sont nombreuses dans l'IHC. Ces avancées devraient permettre de mieux diagnostiquer et connaître cette maladie qui semble être l'une des plus sévères du placenta (8).

## Références

1. Labarrere C, Althabe O. Chronic villitis of unknown aetiology in recurrent intrauterine fetal growth retardation. *Placenta*. 1 mars 1987;8(2):167-73.
2. 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*. 1 févr 2020;91:19-23
3. Parant O, Capdet J, Kessler S, Aziza J, Berrebi A. Chronic intervillitis of unknown etiology (CIUE): Relation between placental lesions and perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;143(1):9-13.
4. Rota C, Carles D, Schaeffer V, Guyon F, Saura R, Horovitz J. Pronostic périnatal des grossesses compliquées d'intervillites chroniques placentaires. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1 nov 2006;35(7):711-9.
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*. 1 févr 2011;32(2):140-5.
6. Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Carbillon L, Coulomb-L'Hermine A, Le Guern V, Masseur A, et al. Intervillites chroniques histiocytaires : bilan et prise en charge. *Rev Médecine Interne*. 2018;39(2):117-21.
7. 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.
8. 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.
9. 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*. 1 janv 2018;61:80-8.
10. Chudzinski A. Elévation des phosphatases alcalines totales en cas d'intervillite histiocytaire chronique : une étude cas-témoins. Lille; 2016.
11. Neale FC, Clubb JS, Hotchkis D, Posen S. Heat stability of human placental alkaline phosphatase. *J Clin Pathol*. mai 1965;18(3):359-63.
12. McComb RB, Bowers GN, Posen S. Alkaline Phosphatase [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1979 [cité 14 juin 2022]. 986, Pages 667 à 674 p. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4613-2970-1>
13. Titax C, Ternynck C, Pauchet M, Bizet G, Subtil D, Chudzinski A, et al. Total alkaline phosphatase levels by gestational age in a large sample of pregnant women. *Placenta*. En cours de publication 2022;
14. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 20 avr 2013;13(1):59.
15. Vongthavaravat V, Nurnberger M, Balodimos N, Blanchette H, Koff R. Isolated elevation of serum alkaline phosphatase level in an uncomplicated pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1 août 2000;183:505-6.
16. Ferianec V, Linhartová L. Extreme elevation of placental alkaline phosphatase as a marker of preterm delivery, placental insufficiency and low birth weight.
17. McErlean S, King C. Does an abnormally elevated maternal alkaline phosphatase pose problems for the fetus? *BMJ Case Rep*. 2019;12(4):e229109.

18. Brock DJ, Barron L. Measurement of placental alkaline phosphatase in maternal plasma as an indicator of subsequent low birthweight outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95:79-83.
19. Best RG, Meyer RE, Shipley CF. Maternal serum placental alkaline phosphatase as a marker for low birth weight: results of a pilot study. *South Med J.* 1991;84:740-2.
20. Goldenberg RL, Tamura T, DuBard M, Johnston KE, Copper RL, Neggers Y. Plasma alkaline phosphatase and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Med.* 1997;6(3):140-5.
21. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B, Meis PJ, Iams JD, Das A, et al. The Preterm Prediction Study: The value of serum alkaline phosphatase,  $\alpha$ -fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:990-6.
22. Meyer RE, Thompson SJ, Addy CL, Garrison CZ, Best RG. Maternal serum placental alkaline phosphatase level and risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:181-6.
23. Reus AD, van Besouw NM, Molenaar NM, Steegers EAP, Visser W, de Kuiper RP, et al. An Immunological Basis for Chronic Histiocytic Intervillositis in Recurrent Fetal Loss. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(3):230-7.
24. Bos M, Koenders MJM, Dijkstra KL, van der Meeren LE, Nikkels PGJ, Bloemenkamp KWM, et al. The severity of chronic histiocytic intervillitis is associated with gestational age and fetal weight. *Placenta.* janv 2023;131:28-35.
25. Webb PD, McLaughlin PJ, Risk JM, Johnson PM. Isolation of placental-type alkaline phosphatase associated with human syncytiotrophoblast membranes using monoclonal antibodies. *Placenta.* sept 1986;7(5):405-15.
26. Devisme L, Merlot B, Ego A, Houfflin-Debarge V, Deruelle P, Subtil D. A case-control study of placental lesions associated with pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* févr 2013;120(2):165-8.
27. Duquesnay C. Valeur diagnostique du dosage anténatal des phosphatases alcalines totales maternelles dans l'intervillite histiocytaire chronique [Internet]. Université de Lille (2022-...); 2022 [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://pepite.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-35111>
28. 2020LILUM446.pdf [Internet]. Disponible sur: [https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th\\_Medecine/2020/2020LILUM446.pdf](https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2020/2020LILUM446.pdf)

**Tableau 1.** Caractéristiques des femmes et issue de grossesse (n=47)

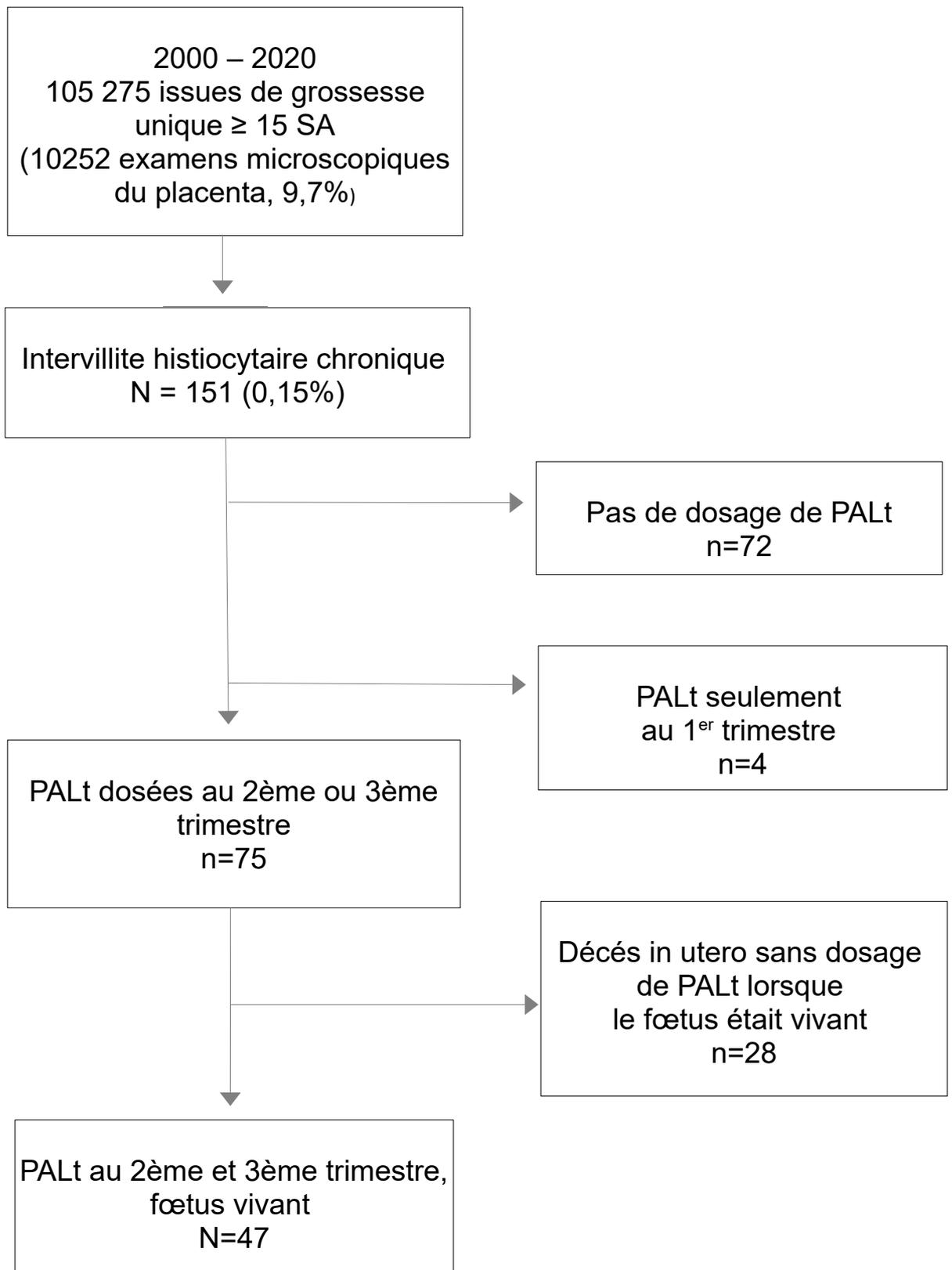
Age maternel	30 [26 ; 35]
Ethnie caucasienne	27 (57.5)
Tabagisme pendant la grossesse	6 (12.8)
Nullipares	14 (29.8)
Récidive d'IHC	14 (29.8)
Taux de PAL pendant la grossesse	
En UI/L	603 [246 ; 1173]
En MoM	5.6 [2.6 ; 10.7]
Age gestationnel au prélèvement	31.0 [28.0 ; 33.0]
Age gestationnel à l'issue de la grossesse	33.3 [31.1 ; 36.0]
22-27+6 SA	2 (4.3)
28-36+6 SA	35 (74.5)
≥ 37 SA	10 (21.3)
Poids de naissance	1540 [1020 ; 2025]
RCIU < 3 <sup>e</sup> percentile	16 (34.0)
Décès périnatal	5 (10.6)
MIU ≥ 22 SA	2
IMG pour RCIU sévère ≥ 22 SA	2
Né vivant ≥ 22 SA puis décédé	1

**Tableau 2.** Taux de PALt sériques maternelles (au 2<sup>e</sup> ou 3 trimestre)  
exprimées en MoM selon les caractéristiques du placenta

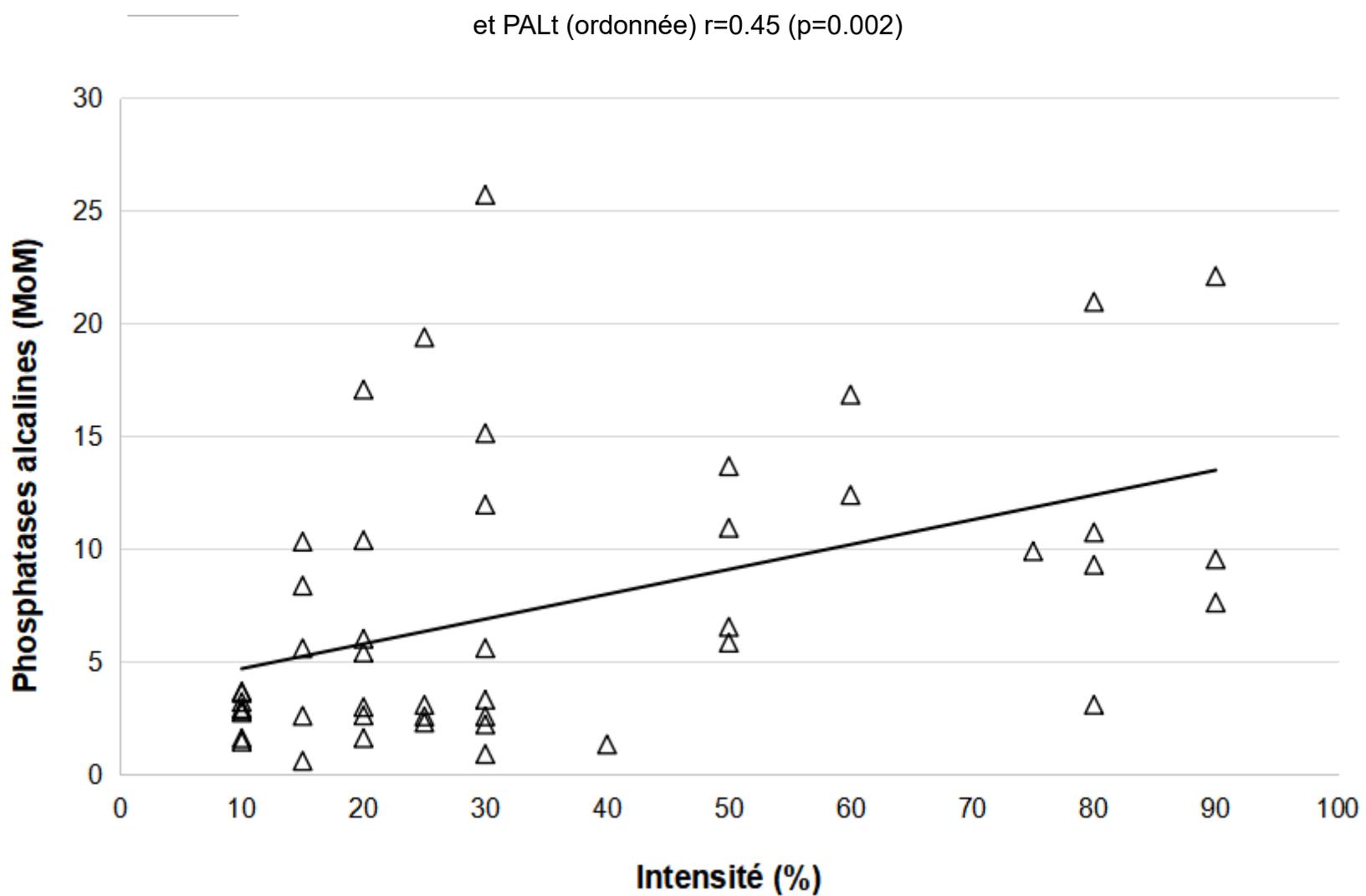
	n	Présence PALt (MoM)	Absence PALt (MoM)	p
Poids placentaire/poids néonatal > 1/4 <sup>e</sup> (≥22 SA)	18 (38.3)	8.6 [2.6 ; 12.4]	3.7 [2.8 ; 9.3]	0.237
Anomalie cordonale	2 (4.3)	4.1 [2.6 ; 5.6]	5.6 [2.8 ; 10.7]	0.461
Hématome rétro placentaire	3 (6.4)	2.8 [1.6 ; 3.3]	5.7 [2.8 ; 10.8]	0.151
Hématome décidual marginal	14 (29.8)	3.3 [1.6 ; 5.4]	6.6 [2.9 ; 12.0]	0.077
Thrombose intervillieuse	12 (25.5)	7.7 [3.0 ; 11.7]	3.7 [2.6 ; 10.3]	0.294
Infarctus placentaire ≥ 10 % de la surface	4 (8.5)	8.3 [2.7 ; 14.4]	5.6 [2.6 ; 10.4]	0.703
Défaut de maturation villositaire	14 (29.8)	3.3 [2.6 ; 10.3]	5.6 [3.0 ; 10.7]	0.402
Villite	3 (6.4)	5.6 [5.4 ; 17.1]	4.7 [2.7 ; 10.6]	0.433
Vasculopathie déciduale	1 (2.1)	5.4 [5.4 ; 5.4]	5.6 [2.6 ; 10.7]	0.941
Artériopathie déciduale	5 (10,6)	7.6 [2.2 ; 10.7]	5.5 [2.8 ; 10.4]	0.945
Erythroblastose	2 (4.3)	5.1 [3.7 ; 6.6]	5.6 [2.6 ; 10.7]	0.916
Excès d'amas nucléaires trophoblastiques	12 (25.5)	6.2 [2.7 ; 13.0]	5.4 [2.6 ; 10.4]	0.751
Chorioamniotite	5 (10.6)	5.6 [3.1 ; 6.6]	5.5 [2.6 ; 10.7]	0.945
Dépôts de fibrine	27 (57.4)	3.3 [2.3 ; 10.9]	6.7 [3.0 ; 10.3]	0.273
Histiocytes emplissant ≥ 50 % espace intervillieux	14 (29.8)	10.3 [7.6 ; 13.7]	3.1 [2.6 ; 6.0]	< 0.001

**Figure 1** Diagramme des flux de l'étude

(PALt : Phosphatases alcalines totales dosées dans le sang maternel)



**Figure 2.** Corrélation entre sévérité de l'infiltrat de la chambre intervilleuse en monocytes-macrophages (en abscisse)



## **Tableaux supplémentaires**

**Tableau S1.** Caractéristiques des femmes et issues de grossesse  
Les 28 morts in utero avec dosage de PALt après décès sont inclus (N=75)

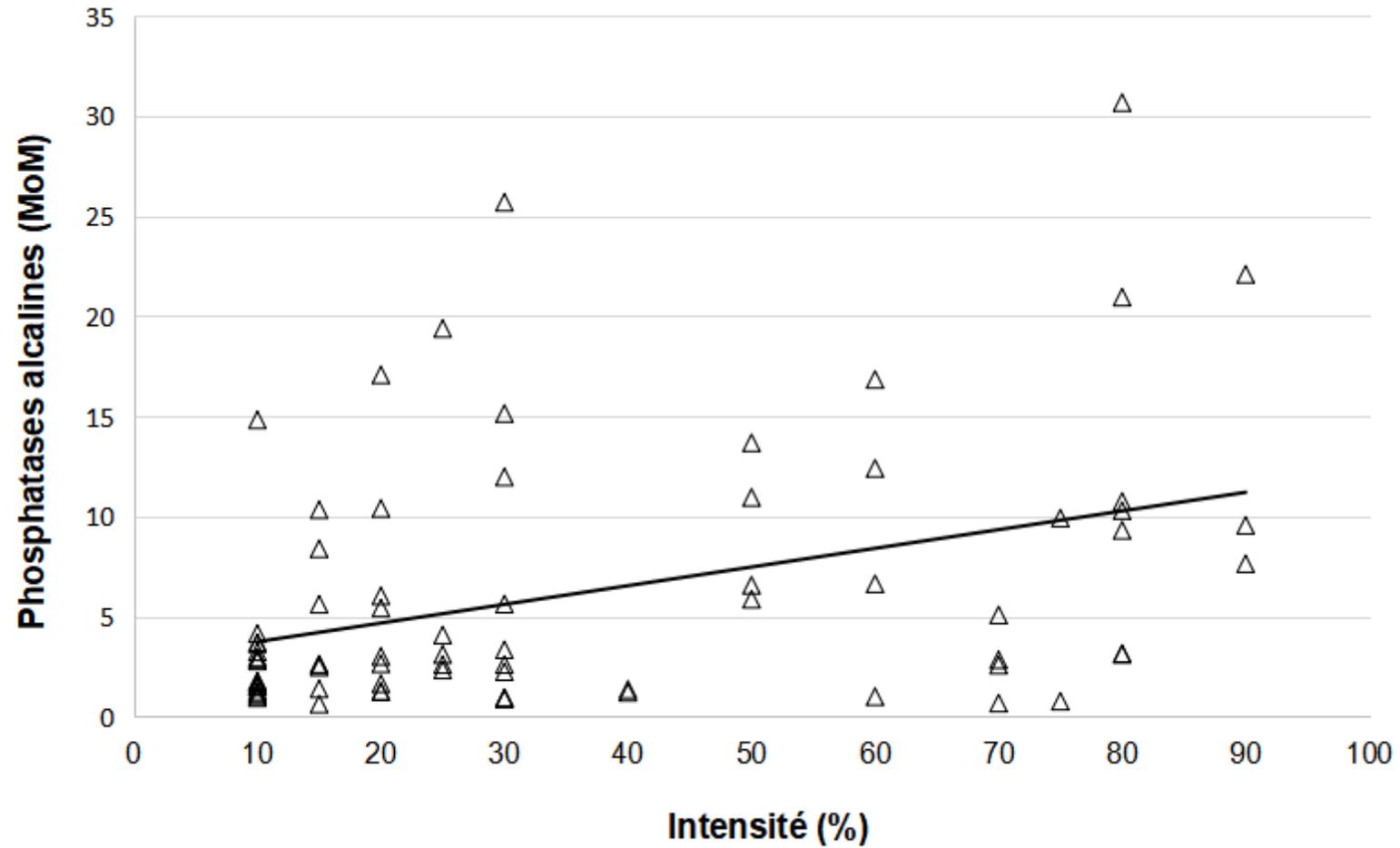
Age maternel	32 [27 ; 35]
Ethnie caucasienne	49 (65.3)
Tabagisme pendant la grossesse	12 (16.0)
Nullipares	28 (37.3)
Récidive d'IHC	18 (24.0)
Taux de PAL pendant la grossesse	
En UI/L :	287 [159 ; 850] (min 41 – max 3774)
En MoM	3.1 [1.6 ; 9.6] (min 0.6 – max 30.7)
Age gestationnel lors du prélèvement	30 [26 ; 34] (min 16 – max 39)
Age gestationnel à l'issue (SA)	32.1 [27.6 ; 35.4]
13-21	12 (17.3)
22-27+6	7 (9.3)
28-36+6	43 (57.3)
≥ 37	13 (17.3)
Poids de naissance :	1150 [480 ; 2025]
RCIU < 3 <sup>e</sup> percentile	21/61 (34.4)
Décès périnatal (≥ 22 SA)	20 (26.7)
MIU ≤ 22 SA	13
MIU ≥ 22 SA	17
IMG pour RCIU sévère ≥ 22 SA	2
Né vivant ≥ 22 SA puis décédé	1

**Tableau S2** Taux de PALt sériques maternelles (au 2<sup>e</sup> ou 3 trimestre) exprimés en MoM selon les caractéristiques du placenta  
Les 28 morts in utero avec dosage de PALt après décès sont inclus (N=75)

	n	Présence PALt (MoM)	Absence PALt (MoM)	p
Poids placentaire/poids néonatal > 1/4 <sup>e</sup> (≥22 SA)	37 (49.3)	3.1 [1.8 ; 9.9]	3.2 [1.5 ; 8.4]	0.958
Anomalie cordonale	4 (0.9)	2.1 [1.4 ; 4.1]	3.1 [1.6 ; 9.9]	0.300
Hématome rétro placentaire	3 (0.6)	2.8 [1.6 ; 3.3]	3.1 [1.6 ; 9.7]	0.570
Hématome décidual marginal	25 (53.2)	2.6 [1.3 ; 3.6]	5.3 [2.3 ; 10.4]	0.016
Thrombose intervillieuse	15 (31.9)	5.9 [2.6 ; 10.9]	3.0 [1.4 ; 7.1]	0.055
Infarctus placentaire ≥ 10 % de la surface	6 (12.8)	4.0 [2.6 ; 13.7]	3.1 [1.6 ; 9.3]	0.532
Défaut de maturation villositaire	25 (53.2)	2.6 [1.2 ; 4.1]	3.9 [2.5 ; 10.3]	0.028
Villite	5 (10.6)	5.4 [2.5 ; 5.6]	3.1 [1.6 ; 9.6]	0.702
Vasculopathie déciduale	6 (12.8)	1.9 [1.3 ; 3.1]	3.2 [1.7 ; 9.9]	0.118
Artériopathie déciduale	9 (19.1)	2.2 [1.3 ; 7.6]	3.2 [1.7 ; 9.6]	0.344
Erythroblastose	2 (2.7)	5.1 [3.7 ; 6.6]	3.1 [1.6 ; 9.6]	0.532
Excès d'amas nucléaires trophoblastiques	14 (18.7)	4.5 [2.6 ; 10.9]	3.1 [1.5 ; 8.4]	0.248
Chorioamniotite	8 / 66 (12.1)	3.0 [1.1 ; 6.1]	3.9 [2.6 ; 10.3]	0.289
Dépôts de fibrine	29 (38.7)	3.2 [2.2 ; 10.7]	2.9 [1.3 ; 8.4]	0.396
Histiocytes empiissant ≥ 50 % espace intervillieux	24 (32.0)	8.5 [3.1 ; 11.7]	2.6 [1.4 ; 5.4]	0.002

**Figure S1.** Corrélation entre sévérité de l'infiltrat de la chambre intervilleuse en monocytes-macrophages (en abscisse) et PALt (ordonnée)  $r=0.35$  ( $p=0.002$ )

Les 28 morts in utero avec dosage de PALt après décès sont inclus (N=75)





**AUTEUR : Nom : GOBERT****Prénom : Solène****Date de soutenance : 22 septembre 2023****Titre de la thèse : Dans l'intervillite histiocytaire chronique, le taux de phosphatases alcalines maternelles est-il lié aux caractéristiques du placenta ?****Thèse - Médecine - Lille 2023****Cadre de classement : Gynécologie-Obstétrique****DES + spécialité : Gynécologie-Obstétrique****Mots-clés : Intervillite histiocytaire, Phosphatases alcalines, Grossesse****Résumé :**

**Position du problème :** L'IHC est une maladie rare du placenta qui s'associe à des taux très élevés de phosphatases alcalines (PALt) dans le sang maternel. La nature de ce lien avec la maladie est inconnue.

**Objectif**

Étudier le lien entre le taux de PALt dosées pendant la grossesse et les lésions placentaires observées en cas d'IHC.

**Matériel et Méthodes**

Étude rétrospective des cas d'IHC observés pendant une période de 20 années consécutives dans une maternité universitaire. Seules les grossesses pour lesquelles les PALt ont été dosées après le 1<sup>er</sup> trimestre et alors que le fœtus était vivant ont été incluses. Les lésions microscopiques ont été classées selon le consensus d'Amsterdam de 2016.

**Résultats**

Parmi 151 IHC diagnostiquées dans notre centre, 47 correspondaient aux critères d'inclusion. En analyse univariée, seule une intensité  $\geq 50\%$  de l'IHC (pourcentage d'espace intervillieux occupé par des histiocytes) était liée à une élévation significative du taux de PALt au seuil (PALt = 3.1 MoM [2.6 ; 6.0] si intensité  $\leq 50\%$  vs 10.3 MoM [7.6 ; 13.7] si intensité  $> 50\%$ ,  $p=0.001$ ). Cette liaison était confirmée en régression linéaire, avec un taux de PALt d'autant plus élevé que l'intensité était forte ( $r=0.45$ ,  $p=0.002$ ). En revanche, la présence de dépôts de fibrine n'était pas significativement liée au taux de PALt.

**Conclusion**

Dans l'IHC, le taux de PALt apparaît lié au pourcentage d'espace intervillieux occupé par des histiocytes.

**Composition du Jury :****Président : Madame le Professeur Véronique DEBARGE****Assesseurs : Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN, Madame le Docteur Louise DEVISME, Madame le Docteur Anastasia CHUDZINSKI****Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**