



Travail original

Association des corticoïdes à l'aspirine pour la prévention des récurrences de villite ou d'intervillite chroniques d'étiologie indéterminée

G. Boog*, C. Le Vaillant*, F. Alnoukari*, F. Jossic**, J. Barrier***, J.-Y. Muller****

* Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Nantes, 38, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes Cedex 1.

** Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU de Nantes, Hôtel Dieu, 30, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes Cedex 1.

*** Service de Médecine Interne, CHU de Nantes, Hôtel Dieu, 30, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes Cedex 1.

**** Service d'Immunologie, CHU de Nantes, 9, quai Moncoussu, 44093 Nantes Cedex 1.

RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent les résultats favorables obtenus en cours de grossesse par l'association aspirine et corticoïdes, d'une part, chez une patiente troisième geste ayant présenté des lésions placentaires de villite chronique d'étiologie indéterminée, compliquée d'une asphyxie fœtale pendant le travail, puis d'une mort *in utero*, d'autre part, chez une quatrième geste atteinte d'intervillite chronique d'étiologie indéterminée découverte après trois morts périnatales. Dans la littérature, la villite chronique d'étiologie indéterminée (CVUE) est retrouvée dans 7 à 33 % des placentas, notamment lors de retards de croissance intra-utérins (RCIU) « idiopathiques », de prématurités inexplicables, de pré-éclampsies, d'asphyxies fœtales et de morts *in utero*. L'intervillite chronique d'étiologie indéterminée (CIUE), beaucoup plus rare (0,6 à 0,9/1000), a été incriminée dans les accidents gravidiques à répétition, fausses couches, RCIU et morts *in utero*. L'aspect histologique de ces lésions inflammatoires chroniques du placenta et l'étude immuno-histochimique évoquent un conflit immunologique sous la forme d'un rejet de l'allogreffe de la grossesse. L'effet favorable de la corticothérapie (prednisone) associée à l'aspirine doit être confirmé par des séries plus importantes.

Mots-clés : Villite chronique d'étiologie indéterminée • Intervillite chronique d'étiologie indéterminée • Accidents périnataux à répétition • Aspirine • Corticoïdes.

SUMMARY: Combining corticosteroid and aspirin for the prevention of recurrent villitis or intervillitis of unknown etiology.

We report the cases of two patients who had a favorable outcome with aspirin and corticosteroid therapy during pregnancy for chronic villitis of unknown etiology complicated by labor asphyxia and further intrauterine fetal demise in one gravida 3 patient and for chronic intervillitis of unknown etiology diagnosed after three perinatal deaths in another patient (gravida 4). Chronic villitis of unknown etiology (CVUE) is detected in 7 to 33% of placentas, mainly after intrauterine growth retardation (IUGR), unexplained prematurity, preeclampsia, perinatal asphyxia and intrauterine fetal death (IUFD). The less frequent chronic intervillitis of unknown etiology (CIUE) (0.6 to 0.9/1.000) has been implicated in recurrent severe pregnancy complications, such as spontaneous abortions, IUGR and IUFD. Histopathology and immunohistology are in favor of an immune response against the foreign fetal allograft. The favorable results obtained with corticosteroids and aspirin remain to be confirmed by larger series.

Key words: Chronic villitis of unknown etiology • Chronic intervillitis of unknown etiology • Recurrent perinatal complications • Aspirin • Corticosteroids.

Des lésions inflammatoires de villite chronique du placenta sont retrouvées dans des proportions variables selon les populations étudiées et le nombre de prélèvements effectués sur le produit du délivre. Les chiffres varient de 10 à 33 % dans des placentas

recueillis après des grossesses à risque, 11,7 % après la naissance d'enfants de poids normal et 7,6 à 14 % des placentas en étude de population [1-5]. Macroscopiquement, il n'existe aucun signe spécifique, en dehors d'une discrète hypertrophie placentaire [2].

Tirés à part : G. Boog, à l'adresse ci-dessus. E-mail : georges.boog@chu-nantes.fr

Reçu le 8 décembre 2005. Avis du Comité de Lecture le 16 février 2006. Définitivement accepté le 1^{er} mars 2006.

L'aspect histopathologique est celui d'un infiltrat mononucléé associant des lymphocytes, des plasmocytes et des histiocytes [2]. Les lésions d'accompagnement consistent en thromboses des troncs villositaires, endovascularite hémorragique, sclérose du chorion villositaire et chorio-angiose [1, 2]. Parmi ces lésions des villosités, certaines ont des étiologies évidentes dans le cadre d'infections materno-fœtales. Dans les autres cas, lorsque toutes les recherches de transmission trans-placentaire d'agents infectieux se sont avérées négatives, certains auteurs ont introduit le terme de « villite chronique d'origine inconnue » (CVUE) [1-8].

D'autres auteurs ont mis en évidence, beaucoup plus rarement des aspects inflammatoires chroniques sur le versant maternel du placenta, dans la chambre intervilluse, avec ou sans extension sur le versant fœtal. L'intervillite chronique d'étiologie indéterminée [*chronic intervillitis of unknown etiology* (CIUE) encore appelée *massive chronic intervillitis* (MCI) ou *chronic histiocytic intervillitis* (CHIV)], est une entité beaucoup plus rare, d'origine inconnue, récemment individualisée par Labarrere et Mullen [8]. Dans cette pathologie, les lésions placentaires prédominent dans la chambre intervilluse. Ces lésions sont caractérisées par un infiltrat inflammatoire mononucléé d'origine maternelle comportant des monocytes, des histiocytes et des lymphocytes, avec des dépôts fibrinoïdes villositaires et intervillositaires et parfois des aspects de villite chronique. Il peut s'agir d'une infiltration massive ou d'une atteinte plus localisée de la chambre intervilluse.

À l'occasion de deux cas cliniques, nous évoquons le pronostic des CVUE et des CIUE et les possibilités thérapeutiques préventives.

■ DESCRIPTION DES CAS CLINIQUES

Cas n° 1 : villite chronique d'origine indéterminée (CVUE)

Madame C. est âgée de 32 ans. Elle pèse 70 kg et mesure 1 m 58. Elle a une mère diabétique. Elle est hospitalisée à 35 semaines d'aménorrhée (SA) en vue d'un déclenchement du travail à cause d'un arrêt de la croissance abdominale fœtale et d'un oligoamnios en échographie dans un contexte d'antécédents chargés :

— en 1996, elle a subi à 40 SA une césarienne au cours du travail en raison de ralentissements tardifs du rythme cardiaque fœtal avec des oscillations restreintes, inférieures à 5 battements par minute. L'enfant

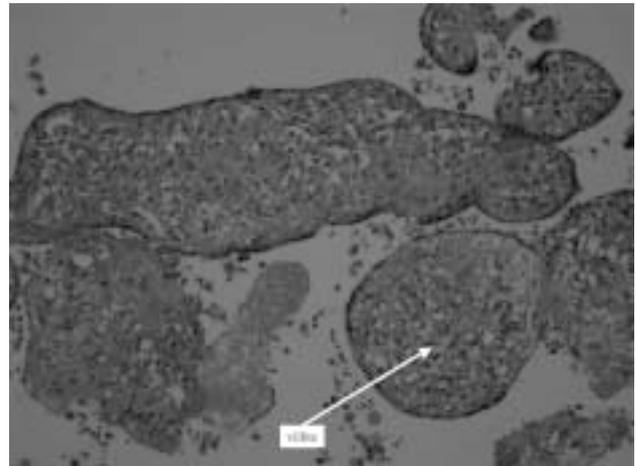


Figure 1 Aspect de villite chronique. L'infiltrat inflammatoire mononucléé concerne les troncs villositaires. Coloration hémalin éosine safran (grossissement $\times 200$).

Chronic villitis of unknown etiology. The mononuclear inflammatory infiltrate concerns the villous stems (hematoxylin and eosin, original magnification 200 \times).

de sexe féminin, pesant 2780 g, avait un score d'Apgar à 6 à 1 minute, puis 10 à 5 minutes, avec une évolution néonatale favorable. Son pH artériel ombilical était de 7,29. Le placenta hypotrophique de 385 g (normal de 490 g) présentait des lésions de villite monocytaire macrophagique ;

— en 1998, n'ayant bénéficié d'aucun traitement particulier, elle était adressée dans le service pour une mort fœtale *in utero* à 37 SA, survenue malgré une évolution clinique satisfaisante. Après un travail déclenché par trois comprimés de Mifépristone, elle expulsait un garçon de 2 300 g, macéré. À l'examen du placenta, également hypotrophique, pesant 282 g (pour une moyenne de 450 g), on retrouvait les mêmes lésions de villite chronique que lors de la grossesse précédente (*fig. 1*). Le bilan immunologique réalisé permettait d'exclure une pathologie auto-immune classique, mais retrouvait, au niveau de l'histocompatibilité, dans la classe I chez la mère les antigènes A23, A24 et B44 et chez le père les antigènes A2, B7 et B40. En outre, dans le sérum de la mère on dépistait des anticorps IgG anti-HLA, dirigés principalement contre les structures de classe I, mais aussi de classe II, d'un titre exceptionnellement élevé, supérieur au 1/100^e, de spécificité anti-paternelle (B7 et B40) très large, sans auto-réactivité ;

— en 2002, la patiente était traitée dès la 12^e SA par la bêtaméthasone à la dose de 2 mg/jour et par 100 mg d'aspirine/jour. À 16 SA, la bêta-hCG libre était à 0,27 MoM et l'alpha-fœtoprotéine à 1,12 MoM. À 22 SA, les vélocimétries Doppler utérines étaient

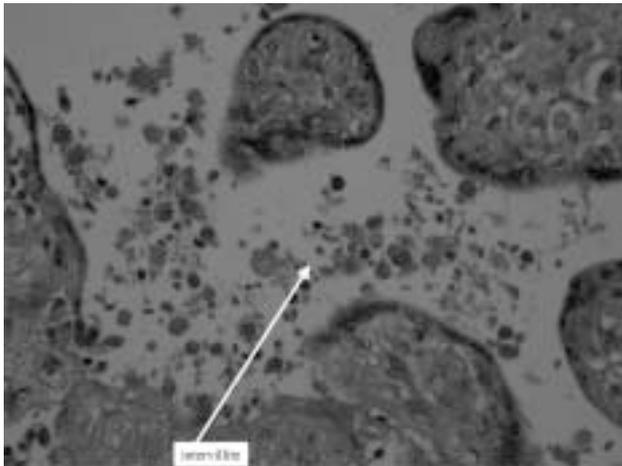


Figure 2 Aspect d'intervillite chronique. L'infiltrat inflammatoire, lymphocytaire et histiocytaire, prédomine dans la chambre inter-villeuse du placenta. Coloration hémalin éosine safran. (grossissement $\times 400$).
Chronic intervillitis of unknown etiology. The inflammatory pattern includes lymphohistiocytic and lymphocytic cells predominantly in the intervillous chamber of the placenta (hematoxylin and eosin, original magnification 400 \times).

normales. Un diabète gestationnel nécessita une insulinothérapie. Une nouvelle césarienne était effectuée à 35 SA en raison de l'échec d'un déclenchement du travail. L'enfant de sexe masculin pesant 1600 g avait un score d'Apgar à 10 à 1 et 5 minutes de vie, avec un pH artériel ombilical de 7,20. Son évolution fut favorable. L'examen anatomo-pathologique du placenta, pesant 206 g (moyenne de 425 g), retrouvait encore des aspects d'infiltrat lymphocytaire ou macrophagique du chorion villositaire, mais moins marqués que lors de la grossesse précédente.

Cas n° 2 : intervillite et villite chroniques d'étiologie indéterminée

Madame S. est âgée de 36 ans. Elle pèse 48 kg et mesure 1 m 56. Elle ne fume pas. Elle n'a aucun antécédent familial, ni personnel particulier, tant au niveau médical que chirurgical. Elle est hospitalisée à 24 SA pour surveillance fœtale d'une 4^e grossesse, en raison d'antécédents obstétricaux particulièrement lourds. Les trois grossesses précédentes se sont terminées par une mort périnatale :

— en 1999, elle a accouché à 31 SA d'un enfant mort-né, pesant 1153 g, de sexe féminin. Le bilan avait montré la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du père. Le placenta pesant 156 g, inférieur au 10^e percentile, présentait à la coupe de multiples infarctus de taille variable. Le compte rendu histo-

pathologique ne signalait pas d'inflammation aiguë, ni chronique ;

— en 2000, elle a été hospitalisée à 29 SA en raison d'une ascite fœtale. À la ponction de sang fœtal, il existait une anémie à 6 g/dL d'hémoglobine, nécessitant une transfusion *in utero*. Une césarienne fut pratiquée en urgence dans les suites immédiates, en raison d'anomalies sévères du rythme cardiaque fœtal, mais l'enfant décédait peu de temps après dans un tableau hémorragique en rapport avec une thrombopénie majeure. Le placenta de 420g était le siège d'un hématome, mais, histologiquement, il n'y avait pas d'autre lésion significative ;

— en 2002, elle a été suivie pour la première fois dans notre service. Un bilan de thrombophilie était réalisé qui montrait seulement une mutation hétérozygote du gène de la méthylène-tétra-hydro-folate-réductase (MTHFR). Elle reçut un traitement préventif par aspirine 100 mg/jour. Le suivi de la grossesse montrait une hormone chorionique gonadotrophique (hCG) à 0,60 MoM et une alpha-fœtoprotéine à 1,42 MoM à 15 SA. On notait une légère élévation de l'index de résistance d'une des deux artères utérines à 0,62 sans encoche protodiastolique. Alors que la croissance fœtale était autour du 50^e percentile en échographie, et que l'index de résistance ombilical était de 0,62, l'enfant décédait *in utero* brutalement à 23 SA. Son poids était de 433 g (entre le 10^e et le 25^e percentiles sur les courbes AUDIPOG) et il n'était pas malformé. L'examen du placenta montrait, en revanche, des lésions assez marquées d'intervillite et de villite chroniques évoquant un conflit immuno- logique (*fig. 2*) ;

— en 2005, elle est hospitalisée à 25 SA en raison de ses antécédents pour une surveillance quotidienne par le rythme cardiaque fœtal. Auparavant, le taux d'hCG avait été à 1,41 MoM et l'alpha-fœtoprotéine à 1,32 MoM à 16 SA. Les vélocimétries Doppler des artères utérines étaient pathologiques avec des index de résistance respectifs à 0,72 et 0,77 et des encoches protodiastoliques bilatérales à 22 SA. L'aspirine avait été débutée dès 12 SA à la dose de 100 mg/jour.

Vu l'aspect histologique du placenta noté lors de la grossesse précédente (2002), une étude immunohistochimique a été faite en urgence de façon rétrospective qui montrait une population cellulaire anormale faite en majorité de cellules d'origine histiocytaire-macrophagique CD 68+ à laquelle se mêlaient d'assez nombreux lymphocytes CD3+ correspondant à des lymphocytes T. Le sous-typage de la population lym-

phocytaire T montrait un nombre modéré de lymphocytes T CD8+ et peu de CD4+.

Une étude du système HLA du couple est entreprise, qui décèle :

— chez la mère, dans la classe I, les phénotypes A3, A11 et B44 et dans la classe II, les phénotypes DR13, DR16, DQ5 et DQ6 ;

— chez le mari, dans la classe I, les phénotypes A2, B27 et B44 et, dans la classe II, les phénotypes DR4, DR7, DQ2 et DQ7 ;

— la recherche d'anticorps IgG anti-HLA d'origine paternelle effectuée chez la mère est positive à 100 % pour la classe I et à 91 % pour la classe II.

La présence d'anticorps anti-HLA paternels et l'histologie du placenta évoquant une pathologie d'ordre immunologique nous ont incité à débiter une corticothérapie par Prednisone, 20 mg/jour, à partir de cette hospitalisation. La grossesse s'est alors poursuivie normalement, avec une croissance fœtale à la limite du 10^e percentile et une vélocimétrie Doppler ombilicale satisfaisante (IR = 0,64). Compte tenu du faible passage trans-placentaire de la prednisone, une accélération de la maturité pulmonaire fœtale a été mise en place par deux injections intra-musculaires de bêtaméthasone, 2 × 12 mg à 24 heures d'intervalle. Une amniocentèse de maturité fœtale a été effectuée à 32 SA, ainsi qu'un caryotype en lecture rapide par hybridation *in situ* (FISH), éliminant la possibilité d'une trisomie 13, 18 et 21. Vu le résultat du rapport P/S (acide palmitique/acide stéarique) à 6,5 (seuil de maturité à 5), une césarienne itérative fut réalisée, permettant l'extraction d'une fille de 1370 g (25^e percentile des courbes AUDIPOG), avec un score d'Apgar à 10 à 5 minutes et un pH artériel ombilical à 7,28. L'évolution de l'enfant en néonatalogie a été tout à fait satisfaisante. L'examen du placenta à nouveau très hypotrophique de 200 g (normale à 360 g), révélait encore des infarctus amputant environ 20 % de la surface placentaire, mais pas de lésion de villite ou d'intervillite chroniques.

■ DISCUSSION

La villite chronique d'étiologie indéterminée

La notion de villite chronique d'origine indéterminée « *chronic villitis of unknow etiology* » (CVUE) a été évoquée en premier lieu par Altshuler et Hyde [1], Russell [7] et Labarrere *et al.* [8]. Ce qualificatif ne peut évidemment être utilisé que si une enquête étiologique approfondie a été réalisée, afin d'exclure une

transmission materno-fœtale de divers agents infectieux, avec des techniques souvent sophistiquées comme la PCR : rubéole, entérovirus [1], varicelle [9, 10], toxoplasmose [9], syphilis [11, [12], cytomegalovirus [13], spirochétose non syphilitique [14].

Les lésions inflammatoires chroniques de la CVUE peuvent être associées à une atteinte des membranes sous forme d'une chorio-amniotite chronique ou de la chambre intervillieuse, donnant un aspect d'intervillite chronique [15, 16]. En ce qui concerne la difficulté du diagnostic, Redline *et al.* [17] ont montré que la reproductibilité du diagnostic était meilleure pour les lésions placentaires distales, comme la CVUE, avec une inflammation du tronc villositaire et des villosités avasculaires (coefficient Kappa de 0,65), plus facilement reconnues que les thromboses des gros vaisseaux (coefficient Kappa de 0,34). Dans l'expérience de Khong *et al.* [18] la concordance du diagnostic de CVUE pour un même observateur est de 84,7 % et pour des observateurs différents de 81 %. La précision du diagnostic dépend évidemment aussi du nombre de coupes réalisées sur un même placenta.

Physiopathologie de la villite chronique d'étiologie indéterminée

Les principaux travaux ont été réalisés par Labarrere *et al.* [19-25]. D'emblée, ces auteurs évoquaient un déficit des anticorps bloquants, qui sont capables d'inhiber la réponse immunitaire de la mère contre les antigènes paternels, et protègent ainsi contre le rejet de l'allogreffe de la grossesse [19-21]. Ils mettaient successivement en évidence, en cas de villite chronique, dans le sérum maternel une baisse du complément CH50 [22], puis en immunocytologie, la présence d'anticorps contre les antigènes d'incompatibilité HLA-DR [23] et une stimulation des lymphocytes helper T qui, par l'intermédiaire des macrophages, déclencheraient le processus de coagulation et d'altération de l'endothélium vasculaire [24, 25].

Cependant, il n'est pas clairement établi si les cellules inflammatoires visibles dans les axes villositaires sont d'origine maternelle ou fœtale. Pour Altshuler *et al.* [1], il s'agirait plutôt de *cellules fœtales*, parce que les aspects histologiques de la CVUE sont identiques à ceux de la réaction fœtale à une infection chronique, que la VCUE ne s'exprime pas avant la présence de cellules immuno-compétentes chez le fœtus, c'est-à-dire après le premier trimestre, que les deux couches trophoblastiques s'opposent normalement au passage

de cellules maternelles, qu'en début de villite chronique les cellules inflammatoires sont visibles dans leur migration vers la surface trophoblastique, que des cellules d'origine maternelle ne sont repérées que dans des lésions de CVUE très avancées et que les pathologies associées à un passage important d'antigènes fœtaux, comme les allo-immunisations, ne s'accompagnent pas de lésions de CVUE.

Pour d'autres auteurs, il s'agit d'une *réaction inflammatoire immunologique d'origine maternelle*, présente dans toutes les grossesses, en réaction à la libération dans la circulation générale de débris liés à l'apoptose et au renouvellement des villosités trophoblastiques. C'est au cours de cette apoptose que des solutions de continuité dans les deux couches trophoblastiques permettraient le passage de cellules maternelles dans les villosités [3, 26]. De fait, des lymphocytes maternels ont été identifiés par hybridation *in situ* (chromosomes XX) et par immuno-histochimie (lymphocytes CD3) dans les villosités placentaires de fœtus mâles [26], et dans certains tissus fœtaux au cours d'autopsies (foie, rate, thymus) [27]. De même, des lymphocytes CD4 et CD8 d'origine maternelle ont été retrouvés dans le sérum de 9 garçons atteints de myopathie inflammatoire apparemment idiopathique [28] et l'allèle maternel HLA-DQA1 a été repéré dans la circulation de 15 garçons frappés de dermatomyosite [29].

Les facteurs favorisant de la CVUE ont été analysés par Becroft *et al.* [3] : après ajustement pour le collectif affecté par un RCIU, on retrouve le rôle néfaste de l'indice de masse corporelle maternelle (BMI) élevé ($p = 0,04$), de la multi-gravidité ($p = 0,03$), des complications urinaires pendant la grossesse ($p = 0,05$) et de l'origine ethnique ($p = 0,03$), avec une moindre fréquence chez les Maoris, Chinois et Hindous.

Les conséquences de la villite chronique d'étiologie indéterminée

LE RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN (RCIU)

À propos de 63 placentas à terme, dont 44 concernaient des RCIU, Labarrere *et al.* [19] avaient montré que, chez les enfants normaux, il existait dans 1,2 % des villosités une réaction inflammatoire contre 10 % en cas de RCIU. Puis la même équipe remarquait que cette villite était d'autant plus fréquente que le RCIU était plus grave [20]. Vingt-cinq à trente pour cent des RCIU considérés comme idiopathiques sont en réalité associés à des lésions de villite chronique [30, 31]. De même, la CVUE est deux fois plus fréquente lors-

que la croissance fœtale a été ralentie que lorsqu'elle a été normale (OR = 2,35 ; IC à 95 % : 1,55-3,56) [3]. Avant 32 SA, Salafia *et al.* [32] retrouvaient une CVUE chez 3,2 % des enfants de poids normal, contre 6,3 % des RCIU symétriques et 12 % des RCIU asymétriques ($p < 0,001$). Cette inflammation chronique est plus souvent retrouvée dans les RCIU apparemment idiopathiques qu'en cas d'hypertension artérielle gravidique, où les lésions prédominent dans les vaisseaux sur le versant maternel [33, 34]. Dans les grossesses gémellaires, la discordance de poids entre les jumeaux peut être expliquée en partie par une plus grande fréquence de lésions de CVUE chez le jumeau atteint [35, 36]. L'origine des RCIU est à rechercher, d'une part, dans l'association de la CVUE à des aspects histologiques d'endovascularite hémorragique [31, 37], d'autre part, dans le rôle des cytokines qui pourraient inhiber la phosphoenolpyruvate carboxykinase impliquée dans la néoglucogénèse [1, 3].

L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Le mécanisme d'activation des phénomènes inflammatoires de la CVUE a aussi été fréquemment décrit dans les placentas d'accouchements prématurés : 4 % entre 22 et 28 SA, 9 % entre 29 et 32 SA, 16 % entre 33 et 36 SA. Les CVUE sont plus fréquentes dans les naissances prématurées spontanées sans contexte infectieux que lorsqu'il y a des signes d'infection bactérienne ascendante visibles sous forme d'une vascularite du cordon ombilical (17 % *versus* 8 % ; $p < 0,05$) [38].

LES PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES

Compte tenu des implications immunologiques de certaines pathologies, il n'est pas étonnant de trouver, en plus des lésions vasculaires utérines et des thromboses, davantage de CVUE en cas de lupus érythémateux disséminé (28 % *versus* 5,5 %) [39] et surtout dans les syndromes anti-phospholipides (SAPL), principalement lors des fausses couches tardives après 18 SA, et plus souvent lors des SAPL symptomatiques que lors des avortements survenus après des SAPL uniquement sérologiques ($p = 0,07$) [40, 41].

LES PRÉ-ÉCLAMPSIES

La CVUE s'exprime plus souvent dans les placentas de naissances très prématurées, de 22 à 32 SA, dans un contexte de pré-éclampsie que dans les accouchements prématurés spontanés ou survenant après une rupture prématurée des membranes (20 % *versus* 3 % ; $p < 0,001$) [42]. Labarrere et Althabe [43] ont trouvé des CVUE dans 25 % des placentas après grossesse normale, 26 % des produits du délivre après des hypertensions artérielles chroniques (HTAC) et 80 %

des organes examinés après une pré-éclampsie greffée sur une HTAC.

L'ASPHYXIE PER-PARTUM

Enfin, la CVUE fait partie des lésions placentaires qui fragilisent le fœtus lors de la naissance, puisque Salafia *et al.* [44] ont montré une baisse du pH ($p < 0,05$) et de la PO_2 ($p < 0,001$) et une augmentation de la PCO_2 ($p < 0,05$) dans l'artère ombilicale, lors des accouchements très prématurés avec ce type de lésions. La CVUE a aussi des implications médico-légales puisqu'elle permet de rattacher des convulsions néonatales et des handicaps neurologiques ultérieurs à une pathologie anté-natale ayant favorisé l'asphyxie per-partum [45-47]. La CVUE a aussi été mise en évidence dans le contexte des thrombopénies néonatales sévères en relation avec des allo-immunisations anti-HPA [48] ou anti-HLA de classe I [49]. Dans ce dernier cas, il semble que les lésions cérébrales puissent résulter non seulement d'hémorragies, mais encore de thromboses car les anticorps de classe I peuvent léser les cellules endothéliales par l'intermédiaire des cytokines en favorisant l'agrégation plaquettaire et en libérant le facteur tissulaire de la voie extrinsèque de la coagulation [50-53]. Dans notre observation de CIUE, où des anticorps anti-HLA ont été mis en évidence dans les classes I et II, une thrombopénie sévère avait été mise en évidence chez l'enfant, lors de la 2^e naissance.

L'intervillite chronique d'étiologie indéterminée

La seconde pathologie placentaire où existe une réaction inflammatoire chronique est l'intervillite chronique qui intéresse la chambre inter-villeuse. La frontière avec la villite chronique n'est pas clairement définie, car il existe des associations entre les deux pathologies. On peut parfaitement admettre qu'au départ la réaction immunitaire s'installe dans la chambre inter-villeuse, puis qu'elle diffuse dans la circulation fœtale.

Dans certaines circonstances, l'intervillite chronique est facilement reliée aux syndromes anti-phospholipides symptomatiques [41], et à l'infection paludéenne massive avec présence de dépôts pigmentaires des hématozoaires ou d'hématies parasitées [54, 55].

En l'absence de cause bien définie, il s'agit d'une intervillite chronique d'étiologie indéterminée (CIUE) [8]. L'analyse bibliographique recense seulement quatre publications concernant spécifiquement la CIUE,

contrastant avec l'abondance de la littérature concernant la villite chronique.

Doss *et al.* [56] ont décrit des CIUE massives chez une patiente ayant présenté 10 fausses couches spontanées.

De fait, la recherche de lésions de CIUE est tout à fait intéressante, en cas de fausse couche. En effet, si les aspects de villosités hydropiques et dysmorphiques évoquent plutôt une anomalie chromosomique avec une valeur prédictive positive (VPP) de 90 % avant 6 SA, les aspects de CIUE ont une VPP de 85 % pour un caryotype normal dans les avortements après 11,5 SA [57, 58]. Dans la série de Boyd et Redline [59], la fréquence des lésions de CIUE passait de 22/1000 lors d'un premier avortement spontané à caryotype normal à 80/1000 en cas de récurrence.

Labarrere et Mullen [8] rapportent 6 cas, avec 5 RCIU et 1 mort périnatale. Dans la statistique de 6 cas de Jacques et Qureshi [60], les lésions placentaires associées étaient des dépôts fibrinoïdes (6 cas), des infarctus (2 cas), des aspects d'athérome dans les vaisseaux déciduaux (2 cas) et des chorioamniotites aiguës dans 2 cas.

La plus importante série est celle de Boyd et Redline [59] qui ont relevé 31 CIUE exclusives, sans extension villositaire, avec la confirmation en immunohistochimie d'un conflit d'origine immunologique. Le pronostic de ces grossesses était très défavorable avec 77 % de morts périnatales, 57 % de RCIU et seulement 18 % de grossesses atteignant 37 SA. Il s'agit, cependant, d'une pathologie rare, puisque retrouvée seulement dans 0,6/1000 placentas recueillis aux 2^e et 3^e trimestres.

Récemment, dans deux cas de mort fœtale *in utero* (MFIU), Hors *et al.* [61] ont découvert, dans un cas, une CVUE et, dans l'autre, une CIUE.

Un travail non publié de Parant *et al.* [62] effectué à Toulouse, portait sur 13 grossesses chez 9 patientes avec des lésions typiques de CIUE. L'incidence de la pathologie était évaluée à 0,9/1 000 accouchements. Dans cette série, il n'y avait pas de prédisposition ethnique, ni d'anomalie du bilan immunologique, pas d'état thrombophilique, ni d'anomalie des marqueurs sériques au 2^e trimestre de la grossesse. La mortalité périnatale était de 56 %, avec seulement 15 % des grossesses dépassant 37 SA et un très fort pourcentage de retards de croissance intra-utérins (RCIU) : en l'occurrence 82 % dans les grossesses dépassant 22 SA et 60 % chez les enfants nés vivants.

Les récurrences de l'intervillite d'étiologie indéterminée

En reprenant les antécédents de leurs patientes, Parant *et al.* [62] constataient que 2 femmes sur 9 avaient une histoire de fausses couches à répétition, que certaines femmes avaient eu une grossesse normale avant leur premier accident de CIUE, *mais que par la suite les lésions placentaires avaient systématiquement récidivé*. Notre observation de CIUE montre des accidents de plus en plus précoces. Globalement, dans la série de Boyd et Redline [59], le taux de récurrences des CIUE était de 67 %.

On remarque ainsi que, contrairement à la pré-éclampsie, où les anticorps bloquant le rejet de l'allogreffe fœtale apparaissent en fonction d'un nombre croissant de grossesses avec le même partenaire, dans la villite et l'intervillite chroniques d'origine immunitaire, les accidents se répètent et sont apparemment de plus en plus graves et précoces.

Les possibilités thérapeutiques

Il faut rappeler que le diagnostic des lésions inflammatoires chroniques ne peut être fait qu'après un examen histologique du placenta. Celui-ci devrait donc être demandé devant tout RCIU et accouchement prématuré de cause inconnue, en cas de pré-éclampsie et d'asphyxie périnatale inexpliquée ou de mort *in utero*. Boyd et Redline [59] ont rapporté deux succès avec l'utilisation de la progestérone. Compte tenu des lésions oblitérantes vasculaires associées à l'infiltrat lympho-plasmocytaire, nous pensons qu'il est logique de traiter ces patientes avec de l'aspirine dès la 12^e SA. Cependant, comme le montre notre deuxième observation, ce traitement ne suffit pas. Il faut aussi combattre la réaction immunologique par les corticoïdes. Parant *et al.* [62] rapportent dans leur série trois grossesses traitées par l'aspirine et par la prednisone : les issues de ces grossesses étaient les suivantes : une fausse couche précoce, une mort fœtale *in utero* à 37 SA et seulement une naissance vivante après une césarienne à 34 SA (poids de l'enfant : 2410 g). Dans notre première observation de villite chronique, le choix du corticoïde a été orienté vers la possibilité d'un bon passage transplacentaire par la bêtaméthasone (2 mg/jour). On peut remarquer que ce traitement a permis une naissance vivante, mais qu'il n'a pas fait disparaître les lésions inflammatoires du placenta, soit à cause d'un corticoïde inadapté, soit à cause d'un dosage insuffisant.

En revanche, dans la seconde observation de villite et d'intervillite chroniques, la dose de 20 mg de prednisone débutée à la 23^e SA a pu être corrélée à

une absence totale de lésions inflammatoires chroniques lors de l'examen du placenta. Ce choix de la prednisone nous est apparu plus logique si l'on admet que la réaction inflammatoire visible dans la chambre intervillieuse est vraisemblablement d'origine maternelle.

Tout récemment, Althaus *et al.* [48] ont constaté que le traitement des allo-immunisations anti-plaquet-taires par les immunoglobulines réduisait le taux des CVUE de 83 à 0 %.

■ CONCLUSION

La villite et l'intervillite d'origine indéterminée sont des lésions histologiques du placenta encore mal connues. Au cours de la grossesse, la villite chronique a été associée à des taux élevés d'alpha-fœtoprotéine dans le cadre de RCIU [63] ou d'élévations non significatives du taux d'hCG [64] lors du test biologique de dépistage des trisomies au 2^e trimestre.

Elles doivent être recherchées systématiquement lorsqu'un placenta issu d'une grossesse pathologique est adressé à un service d'anatomie pathologique, en particulier dans le cadre des fausses couches, des RCIU et prématurités inexpliqués, des souffrances fœtales aiguës de cause non évidente et des MFIU [65]. Il n'y a aucune urgence à se débarrasser d'un placenta en cas de grossesse apparemment normale. Comme le suggèrent Badawi *et al.* [66], il serait judicieux de garder au froid tous les placentas pendant 72 heures, jusqu'à ce que l'on se soit assuré que l'enfant n'a présenté aucun symptôme neurologique anormal, qu'il n'a pas été transféré en réanimation néonatale et qu'il n'y est pas décédé rapidement.

L'origine de la pathologie inflammatoire chronique du placenta est sans doute immunitaire, par rejet de l'allogreffe fœtale, en rapport avec l'absence de production d'anticorps bloquants.

Du fait de la récurrence des lésions, un traitement préventif par l'aspirine et par les corticoïdes doit être envisagé.

■ RÉFÉRENCES

1. Altshuler G, Hyde SR. Clinicopathologic implications of placental pathology. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39 : 549-70.
2. Nessmann C, Larroche JC. Villite et intervillite chroniques sans étiologie connue. In : Atlas de pathologie placentaire. Masson, Paris, 2001, p. 67-68.
3. Becroft DM, Thompson JM, Mitchell EA. Placental villitis of unknown origin : epidemiologic associations. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 : 264-71.

4. Knox WF, Fox H. Villitis of unknown aetiology: its incidence and significance in placentae from a British population. *Placenta* 1984; 5: 395-402.
5. Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta. III. The histopathology of villitis of unknown aetiology. *Placenta* 1980; 1: 227-44.
6. Althuler G, Russell P, Ermocilla R. The placental pathology of small-for-gestational age infants. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 351-9.
7. Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta. II. Villitis of unknown etiology in perspective. *Am J Diagn Gynecol Obstet* 1979; 1: 351-9.
8. Labarrere C, Mullen E. Fibrinoid and trophoblastic necrosis with massive intervillitis: an extreme variant of villitis unknown etiology. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987; 15: 85-91.
9. Benirschke K, Coen R, Patterson B, Key T. Villitis of known origin: varicella and toxoplasma. *Placenta* 1999; 20: 395-9.
10. Qureshi F, Jacques SM. Maternal varicella during pregnancy: correlation of maternal history and fetal outcome with placental histopathology. *Hum Pathol* 1996; 27: 191-5.
11. Genest DR, Choi-Hong SR, Tate JE, Qureshi F, Jacques SM, Crum C. Diagnosis of congenital syphilis from placental examination: comparison of histopathology, Steiner stain, and polymerase chain reaction for *Treponema pallidum* DNA. *Hum Pathol* 1996; 27: 366-72.
12. Qureshi F, Jacques SM, Reyes MP. Placental histopathology in syphilis. *Hum Pathol* 1993; 24: 779-84.
13. Nakamura Y, Sakuma S, Ohta Y, Kawano K, Hashimoto T. Detection of the human cytomegalovirus gene in placental villitis by polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 1994; 25: 815-8.
14. Abramowsky C, Beyer-Patterson P, Cortinas E. Nonsyphilitic spirochetosis in second-trimester fetuses. *Pediatr Pathol* 1991; 11: 827-38.
15. Jacques SM, Qureshi F. Chronic chorioamnionitis: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1998; 29: 1457-61.
16. Gersell DJ. Chronic villitis, chronic chorioamnionitis, and maternal floor infarction. *Semin Diagn Pathol* 1993; 10: 251-66.
17. Redline RW, Ariel I, Baergen RN, Desa DJ, Kraus FT, Roberts DJ et al. Fetal vascular obstructive lesions: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 443-52.
18. Khong TY, Staples A, Moore L, Byard RW. Observer reliability in assessing villitis of unknown aetiology. *J Clin Pathol* 1993; 46: 208-10.
19. Labarrere C, Althabe O, Telenta M. Chronic villitis of unknown aetiology in placentae of idiopathic small for gestational infants. *Placenta* 1982; 3: 309-17.
20. Althabe O, Labarrere C. Chronic villitis of unknown aetiology and intrauterine growth-retarded infants of normal and low ponderal index. *Placenta* 1985; 6: 369-73.
21. Labarrere C, Althabe O, Caletti E, Muscolo D. Deficiency of blocking factors in intrauterine growth retardation and its relationship with chronic villitis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1986; 10: 14-9.
22. Labarrere C, Althabe O. Intrauterine growth retardation of unknown etiology: II. Serum complement and circulating immune complexes in maternal sera and their relationship with parity and chronic villitis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1986; 12: 4-6.
23. Labarrere C, Faulk WP, McIntyre JA. Villitis in normal term human placentae: frequency of the lesion determined by monoclonal antibody to HLA-DR antigen. *J Reprod Immunol* 1989; 16: 127-35.
24. Labarrere C, McIntyre JA, Faulk WP. Immunohistologic evidence that villitis in human normal term placentas is an immunologic lesion. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 515-22.
25. Labarrere C, Carson SD, Faulk WP. Tissue factor in chronic villitis of unestablished etiology. *J Reprod Immunol* 1991; 19: 225-35.
26. Redline RW, Patterson P. Villitis of unknown etiology is associated with major infiltration of fetal tissue by maternal inflammatory cells. *Am J Pathol* 1993; 143: 473-9.
27. Götherström C, Johnsson AM, Mattsson J, Papadogiannakis N, Westgren M. Identification of maternal hematopoietic cells in a 2nd-trimester fetus. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 355-8.
28. Artlett CDM, Ramos R, Jimenez SA, Patterson K, Miller FW, Rider LG, for the Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Lancet* 2000; 356: 2155-6.
29. Reed AM, Picornell YJ, Harwood A, Kredich DW. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. *Lancet* 2000; 356: 2156-7.
30. Althuler G, Russell P, Ermocilla R. The placental pathology of the small-for-gestational age infants. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 351-9.
31. Salafia CM, Vintzileos AM, Silberman L, Bantham KF, Vogel CA. Placental pathology of idiopathic intrauterine growth retardation at term. *Am J Perinatol* 1992; 9: 179-84.
32. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1049-57.
33. Redline RW, Patterson P. Patterns of placental injury. Correlations with gestational age, placental weight, and clinical diagnoses. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 698-701.
34. Salafia CM, Ernst LM, Pezzullo JC, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. The very low birth weight infant: maternal complications leading to preterm birth, placental lesions, and intrauterine growth. *Am J Perinatol* 1995; 12: 106-10.
35. Jacques SM, Qureshi F. Chronic villitis of unknown etiology in twin gestations. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 575-84.
36. Eberle AM, Levesque D, Vintzileos AM, Egan JF, Tsapanos V, Salafia CM. Placental pathology in discordant twins. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 931-5.
37. Sander CM, Gilliland D, Flynn MA, Swart-Hills LA. Risk factors for recurrence of hemorrhagic endovascularitis of the placenta. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 569-76.
38. Salafia CM, Vogel CA, Vintzileos AM, Bantham KF, Pezzullo J, Silberman L. Placental pathologic findings in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 934-8.
39. Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 226-34.
40. Salafia CM, Parke A. Placental pathology in the phospholipid antibody syndrome and systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 336 (Abstr. 273).
41. Salafia CM, Cowchok FS. Placental pathology and antiphospholipid antibodies: a descriptive study. *Am J Perinatol* 1997; 14: 435-41.
42. Salafia CM, Pezzullo JC, Lopes-Zeno JA, Simmens S, Minior VK, Vintzileos AM. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1097-105.
43. Labarrere C, Althabe O. Chronic villitis of unknown aetiology and decidual maternal vasculopathies in sustained chronic hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986; 21: 27-32.
44. Salafia CM, Minior VK, Lopez-Zeno JA, Whittington SS, Pezzullo JC, Vintzileos AM. Relationship between placental

- histologic features and umbilical cord blood gases in preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 1058-64.
45. Redline RW, O'Riordan MA. Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 1785-91.
 46. Scher MS, Trucco GS, Beggardly ME, Steppe DA, Macpherson TA. Neonates with electrically confirmed seizures and possible placental associations. *Pediatr Neurol* 1998 ; 19 : 37-41.
 47. Redline RW. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 452-7.
 48. Althaus J, Weir EG, Askin F, Kickler TS, Blakemore K. Chronic villitis in untreated neonatal alloimmune thrombocytopenia : an etiology for severe early intrauterine growth restriction and the effect of intravenous immunoglobulin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 1100-4.
 49. De Tar MW, Klohe E, Grosset A, Rau T. Neonatal alloimmune thrombocytopenia with HLA alloimmunization: case report with immunohematologic and placenta findings. *Pediatr Dev Pathol* 2002 ; 5 : 200-5.
 50. Brandt JT, Julius CJ, Osborne JM, Anderson CL. The mechanism of platelet aggregation induced by HLA-related antibodies. *Thromb Haemost* 1996 ; 76 : 774-9.
 51. Labarrere CA, Esmon CT, Carson SD, Faulk WP. Concordant expression of tissue factor and class II MHC antigens in human placental endothelium. *Placenta* 1990 ; 11 : 309-18.
 52. Labarrere CA, Carson SD, Faulk WP. Tissue factor in chronic villitis of unestablished etiology. *J Reprod Immunol* 1991 ; 19 : 225-35.
 53. Faulk WP, Labarrere CA, Carson SD. Tissue factor : identification and characterization of cell types in human placenta. *Blood* 1990 ; 76 : 86-96.
 54. Ordi J, Ismail MR, Ventura PJ, Kahigwa E, Hiret R, Cardesa A et al. Massive chronic intervillitis of the placenta associated with malaria infection. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 1006-11.
 55. Nebuloni M, Pallotti F, Polizzotti G, Pellegrinelli A, Tosi D, Giordano F. Malaria placental infection with massive chronic intervillitis in a gravida 4 woman. *Hum Pathol* 2001 ; 32 : 1022-1023.
 56. 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.
 57. Redline RW, Zaragoza M, Hassold T. Prevalence of developmental and inflammatory lesions in nonmolar first-trimester spontaneous abortions. *Hum Pathol* 1999 ; 30 : 93-100.
 58. Salafia C, Maier D, Vogel C, Pezzullo J, Burns J, Silberman L. Placental and decidual histology in spontaneous abortion : detailed description and correlations with chromosome number. *Obstet Gynecol* 1993 ; 82 : 295-303.
 59. Boyd TK, Redline RW. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. *Hum Pathol* 2000 ; 31 : 1389-96.
 60. Jacques SM, Qureshi F. Chronic intervillitis of the placenta. *Arch Pathol Lab Med* 1993 ; 117 : 1032-5.
 61. Hors Y, Jacob B, Brousse H, Beniada A, Herlicoviez M, Dreyfus M. Villites et intervillites chroniques placentaires : une cause de mort fœtale *in utero* inexpliquée. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000 ; 29 : 712.
 62. Parant O, Capdet J, Aziza J, Kessler S, Céré N, Berrebi A. Intervillite chronique sans étiologie connue. XXXIV^e Journées de la Société Française de Médecine Périnatale, Dijon, 27-29 octobre 2004 (Abstract)
 63. Salafia CM, Silberman L, Herrera NE, Mahoney MJ. Placental pathology at term associated with elevated midtrimester serum alpha-fetoprotein concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ; 158 : 1064-6.
 64. Lin DFR, Dickerman LH, Redline RW. Pathologic findings in pregnancies with unexplained increases in midtrimester maternal serum human chorionic gonadotropin levels. *Am J Clin Pathol* 1999 ; 111 : 209-15.
 65. Agapitos E, Papadopoulou C, Kavantzias N, Papoulias J, Antonaki V, Davaris P. The contribution of pathological examination of the placenta in the investigation of the causes of foetal mortality. *Arch Anat Cytol Pathol* 1996 ; 44 : 5-11.
 66. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Chambers HM, Stanley FJ. Why is the placenta being ignored? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000 ; 40 : 343-6.