

# **Intervillite chronique d'étiologie indéterminée :**

## **Aspects cliniques et intérêt d'une gradation anatomo-pathologique**

**Fanny SAUVESTRE**

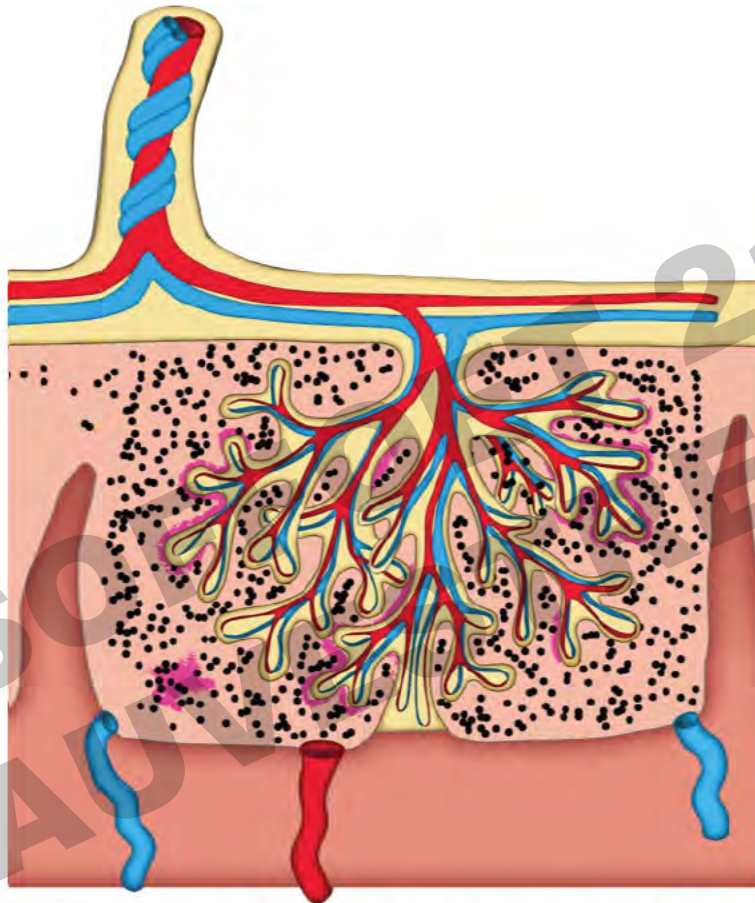
**Aurélien MATTUIZZI**

*G. ANDRÉ, M. POINGT, C. CAMBERLEIN, D. CARLES, C. HOUSSIN*

*F. PELLUARD, P. BLANCO, L. SENTILHES, E. LAZARO*

***Services de Fœtopathologie, de Gynécologie-Obstétrique et de Médecine Interne***

# Intervillite chronique d'étiologie indéterminée



❖ Infiltrat macrophagique ❖

Inflammation

Nécrose trophoblastique

Dépôts fibrinoïdes

Altération  
des échanges placentaires

©André G. Unité de Pathologie Fœtale et placentaire CHU de Bordeaux

# Intervillite chronique d'étiologie indéterminée

## ❑ Pathologie **rare**

- **8 à 9.6** ‰ fausses couches spontanées
- **0,6 à 3,2** ‰ placentas aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre

## ❑ Conséquences obstétricales

FCS

RCIU

MFIU

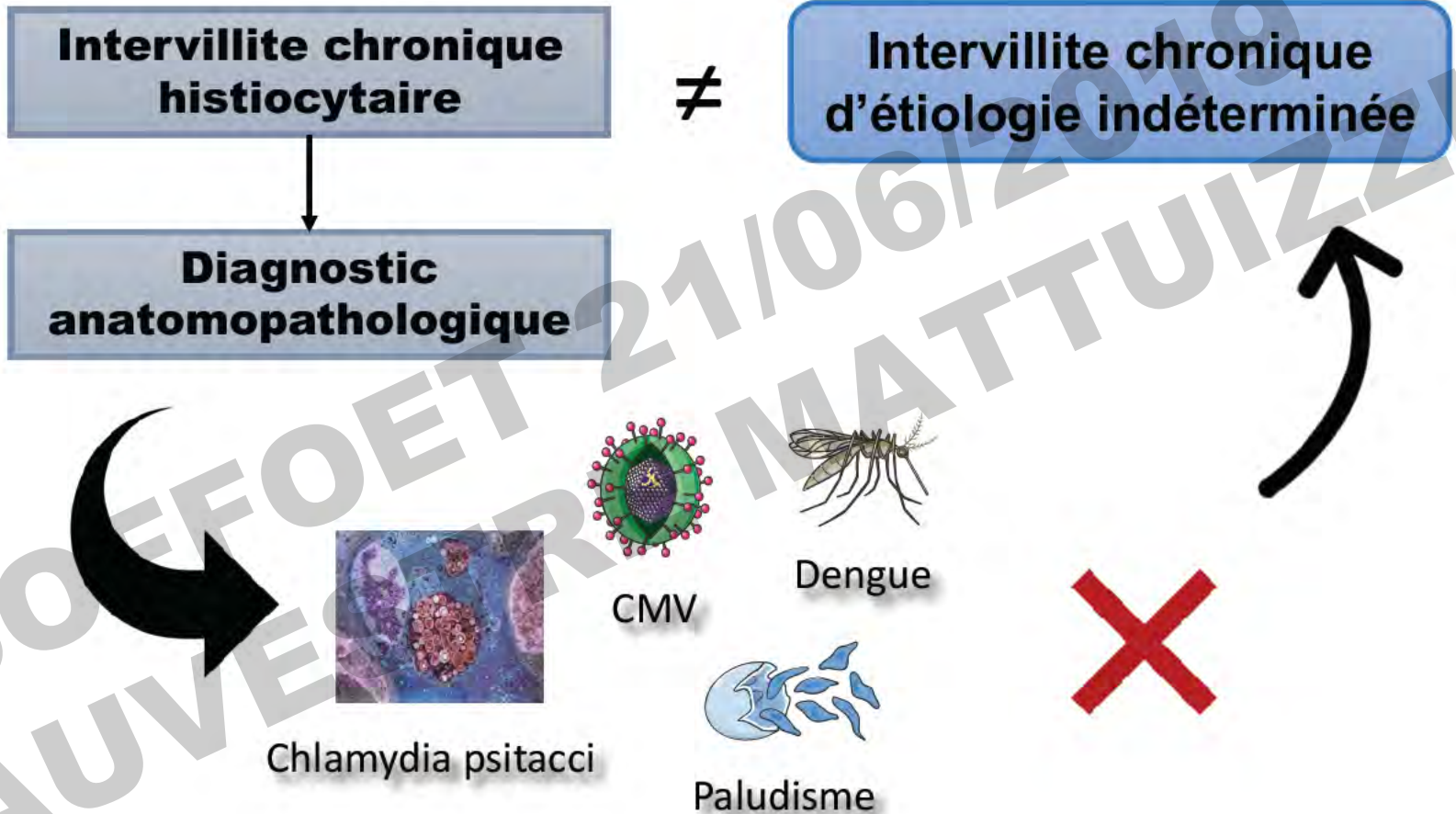
**RÉCURRENCE**



*Doss et al. Massive chronic intervillitis associated with recurrent abortions. Hum Pathol. 1995*

*Boyd & Redline. Chronic histiocytic intervillitis: A placental lesion associated with recurrent reproductive loss. Hum Pathol. 2000*

# Sémantique



Parant et al. Chronic intervillitis of unknown etiology (CIUE): Relation between placental lesions and perinatal outcome. EJOGR. 2009

Bos et al. Towards standardized criteria for diagnosing chronic intervillitis of unknown etiology: A systematic review. Placenta. 2018

# Problématique & Objectifs

- ❑ Littérature manquante sur le sujet → séries de cas **limitées**
- ❑ Pathologie **méconnue** des acteurs de périnatalité

## OBJECTIFS

Décrire les **caractéristiques** et les **issues périnatales** de 122 cas d'ICEI

Valider l'intérêt d'une **gradation microscopique**

# Étude observationnelle rétrospective

Base de données  
de l'Unité de Pathologie Fœtale et Placentaire  
CHU de Bordeaux  
- 1<sup>er</sup> Janvier 1997 au 31 Juillet 2018 -

## Inclusion

- Diagnostic d'ICEI
- Confirmé par 3 pathologistes différents
- En aveugle

## Exclusion

- Grossesses multiples
- Absence d'ICEI
- Diagnostic différentiel
- Suivi hors centre d'inclusion
- Dossier médical indisponible

## Recueil de données

CHU de Bordeaux – CH de Dax & Bayonne – Polyclinique Bordeaux Nord – MSP Bagatelle

# Critères anatomopathologiques analysés

## ❑ Critères diagnostiques d'ICEI

- Infiltrat cellulaire dans la chambre intervillieuse
- ∩ 80 % de macrophages → CD68 +
- Infiltrat ≥ 5 % de la chambre intervillieuse
- Absence d'élément clinique/histologique en faveur d'une infection

*Bos et al. Towards standardized criteria for diagnosing chronic intervillositis of unknown etiology: A systematic review. Placenta. 2018*

## ❑ Gradation de l'infiltrat macrophagique

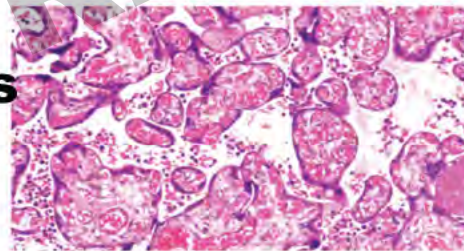
### ❑ Lésions associées

- Dépôts fibrinoïdes
- Villite

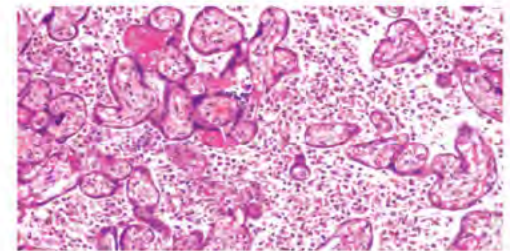


Malperfusion vasculaire maternelle

Grade I : 5 à 10 %



Grade II : 10 à 50 %



Grade III : > 50 %

*Rota et al. [Perinatal prognosis of pregnancies complicated by placental chronic intervillitis]. JGOBR. 2006*

# Diagramme de flux

**Base de données de l'Unité de Pathologie Fœtale et Placentaire**

243 grossesses potentiellement atteintes d'ICEI

## Exclusions : 116 grossesses

- Grossesse multiple : 9
- Suivi hors centre d'inclusion : 64
- Après relecture des lames placentaires
  - Absence d'ICEI : 2
  - CMV (ou suspicion) : 4
  - Villite d'étiologie indéterminée : 34
  - Dépôt massif de fibrine : 3

127 grossesses atteintes d'ICEI

**Dossiers non disponibles : 5**

## Cohorte

122 grossesses atteintes d'ICEI

→ 102 patientes



# Caractéristiques des 102 patientes

| Caractéristiques des patientes                    | N = 102      |
|---|--------------|
| <b>Ethnie – n/N (%)</b>                           |              |
| Caucasienne                                       | 61/99 (61.6) |
| Asiatique   | 2/99 (2.0)   |
| Nord Africaine                                    | 19/99 (19.2) |
| Sud Africaine                                     | 15/99 (15.2) |
| Hispanique  | 2/99 (2.0)   |
| <b>Addiction – n (%)</b>                          |              |
| Tabac   | 31 (30.4)    |
| Cannabis  | 3 (2.9)      |
| <b>Maladie thrombo-embolique veineuse – n (%)</b> | 0 (0.0)      |
| <b>Maladies auto-immunes – n (%)</b>              |              |
| Thyroïdite d'Hashimoto                            | 2 (2.0)      |
| Lupus érythémateux + SAPL                         | 1 (1.0)      |
| SAPL obstétrical                                  | 2 (2.0)      |

# Caractéristiques des 122 grossesses

| Caractéristiques cliniques                   | N = 122      |
|--|--------------|
| Âge (médiane [IQ]) – ans                     | 32 [28 – 36] |
| IMC (médiane [IQ]) au T1 – kg/m <sup>2</sup> | 22 [20 – 25] |
| Primigeste – n (%)                           | 23 (18.9)    |
| Méthode de conception – %                    |              |
| Fécondation in vitro                         | 3 (2.5)      |
| Stimulation ovarienne / insémination simple  | 4 (3.3)      |
| Spontanée                                    | 115 (94.2)   |
| Sexe Foetal ratio F/G                        | 1.02         |

# Issues périnatales des 122 grossesses

| Issues périnatales                     | N = 122          |
|--|------------------|
| <b>Fausse couche spontanée – n (%)</b> | <b>17 (13.9)</b> |
| Âge gestationnel – médiane $\pm$ DS    | 8 $\pm$ 2        |
| À répétition – n/total (%)             | 7/17 (41.2)      |
| <b>MFIU – n (%)</b>                    | <b>17 (13.9)</b> |
| Âge gestationnel – médiane $\pm$ DS    | 22 $\pm$ 6       |
| RCIU – n/total (%)                     | 14/15 (93.3)     |
| < 3 <sup>ème</sup> percentile          | 12/14 (85.6)     |
| <b>IMG – n (%)</b>                     | <b>18 (14.8)</b> |
| Âge gestationnel – médiane $\pm$ DS    | 24 $\pm$ 3       |
| RCIU – n/total (%)                     | 17/17 (100)      |
| < 3 <sup>ème</sup> percentile          | 16/17 (94.1)     |

# Issues périnatales des 122 grossesses

| Issues périnatales                | N = 122             |
|-----------------------------------|---------------------|
| <b>Nouveau-né vivant – n (%)</b>  | <b>70 (57.4)</b>    |
| RCIU – n/total (%)                | 50/69 (72.5)        |
| < 3 <sup>ème</sup> percentile     | 36/50 (72.0)        |
| <b>Prématurité – n/total (%)</b>  | <b>38/70 (54.3)</b> |
| < 28 SA                           | 2/38 (5.3)          |
| [28 – 31 <sup>+6</sup> SA]        | 9/38 (23.7)         |
| [32 - 33 <sup>+6</sup> SA]        | 6/38 (15.8)         |
| [34 - 36 <sup>+6</sup> SA]        | 21/38 (55.3)        |
| <b>Décès néonatal n/total (%)</b> | <b>4/70 (5.7)</b>   |
| <b>Vivant sans comorbidité</b>    | <b>7/70 (10.0)</b>  |

# ICEI récurrente

**Nouvelle grossesse après un cas index d'ICEI**

23 femmes  
40 grossesses

**ICEI récurrente**

11 femmes  
27 grossesses  
20 atteintes d'ICEI  
1 sans ICEI  
6 indéterminées

**ICEI non récurrente**

9 femmes  
10 grossesses sans ICEI

**Indéterminé**

3 femmes  
3 FCS

**ICEI RÉCURRENTE**

**47,8 %**

**Taux de RÉCURRENCE**

**50 %**

# Prévention d'une récurrence

Aucune



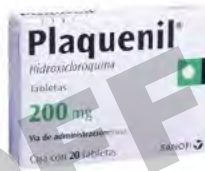
Aspirine



HBPM



Corticoïdes



Hydroxychloroquine



Immunoglobulines polyvalentes



Immunosuppresseur

➤ Absence d'efficacité démontrée dans notre cohorte

# Discussion

|                         | Cohorte | Littérature |
|-------------------------|---------|-------------|
| Fausse couche spontanée | 13,9 %  | 4 à 74 %    |
| Mort fœtale in utero    | 13,9 %  | 10 à 47 %   |
| IMG                     | 14,8 %  | 10 à 30 %   |
| Naissance vivante       | 57,4 %  | 30 à 81 %   |
| Prématurité             | 54,3 %  | 31 à 88 %   |
| RCIU                    | 80,2 %  | 63 à 83 %   |

# Discussion

## ❑ Maladies auto-immunes / inflammatoire

- Lupus érythémateux systémique 1 patiente
- Syndrome des anti-phospholipides 3 patientes
- Thyroïdite d'Hashimoto 2 patientes

Marchaudon et al. Placenta, 2011  
Mekinian et al. Autoimmunity, 2011

## ❑ ICEI récurrente

- Séries rétrospectives
- Mekinian et al. → seule série prospective

50 %

18 à 81 %

30 %

## ❑ Prévention secondaire

- Autres séries
- Méta-analyse de Cos et al.

Mal codifiée

Aspirine & Corticoïdes

Effet non démontré



**Essai contrôlé randomisé manquant**



# Répartition des cas

**Cohorte**  
122 grossesses atteintes d'ICEI  
102 patientes

↓

105 placentas ICEI  
90 patientes

+

17 produits de curetage ICEI  
12 patientes

↻

Grade 1 → 30

Grade 2 → 61

Grade 3 → 31

# Caractéristiques cliniques

|                   | G1 = 30 | G2 = 61 | G3 = 31 |
|-------------------|---------|---------|---------|
| Age médian        | 31      | 33      | 32      |
| Terme médian      | 35      | 33,5    | 23,6    |
| IMC               | 22      | 23,5    | 21      |
| Tabac (%)         | 11      | 21      | 11      |
| Multiparité (%)   | 66,7    | 85,2    | 87,1    |
| Sexe foetal ratio | 0,75    | 1,09    | 1,25    |

p = 0,0002

p = 0,0488

# Caractéristiques biologiques

|   | G1 = 30 | G2 = 61 | G3 = 31 |
|---|---------|---------|---------|
| <b>Anticorps anti-noyaux</b><br>(% de positifs) | 16,7    | 12,1    | 13,6    |
| <b>Phosphatases alcalines</b>                   |         |         |         |
| - Valeur médiane                                | 218     | 196     | 387     |
| - Valeur anormale                               | 42,9    | 56,5    | 93,3    |
| <b>PAPP-A (MoM)</b>                             | 1,02    | 0,61    | 0,22    |
| <b>β-HCG (MoM)</b>                              | 0,98    | 1,06    | 0,97    |

p = 0,008

p = 0,0014

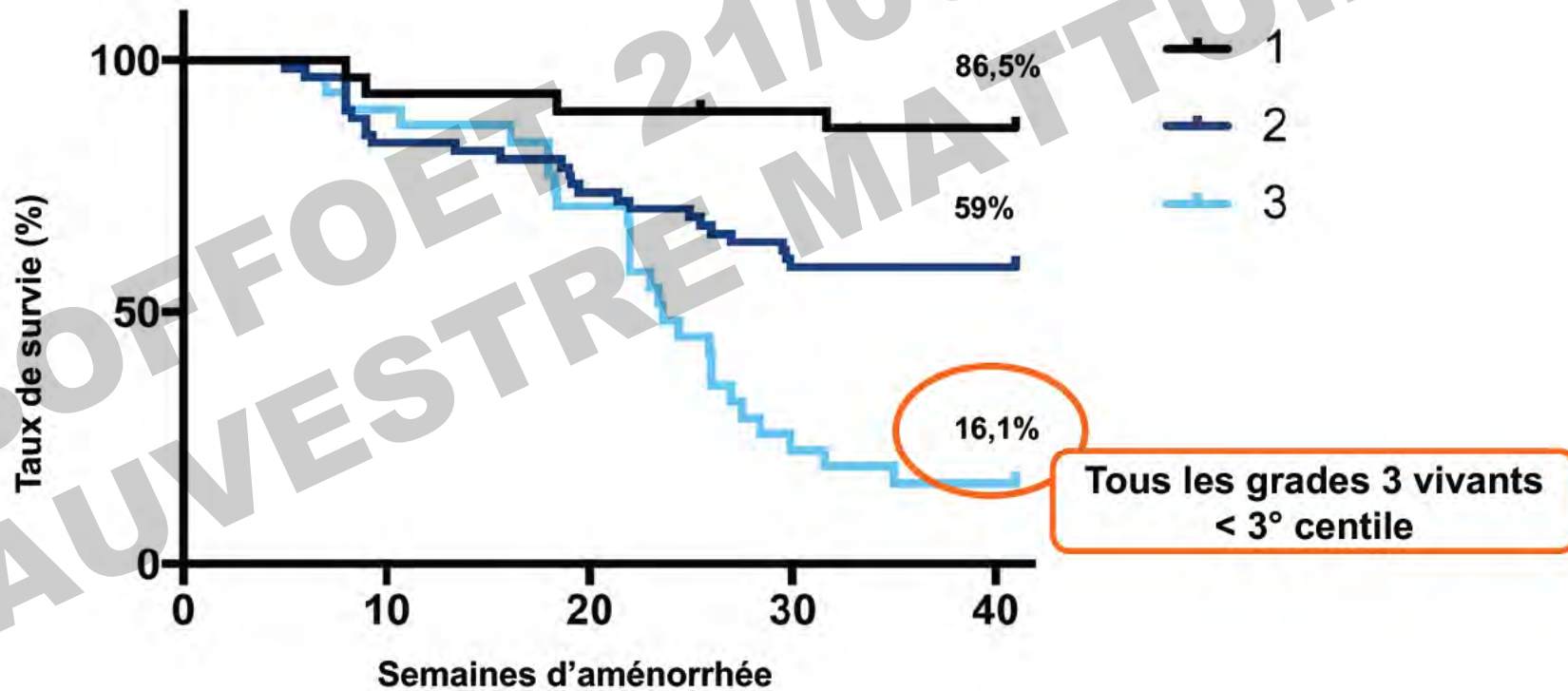
# Validation de la classification

- ❑ **Simple & rapide** → concordance inter-observateurs importante  $K = 0,7$
- ❑ 28,7% cas discordants (aucun grade 1 vs 3)

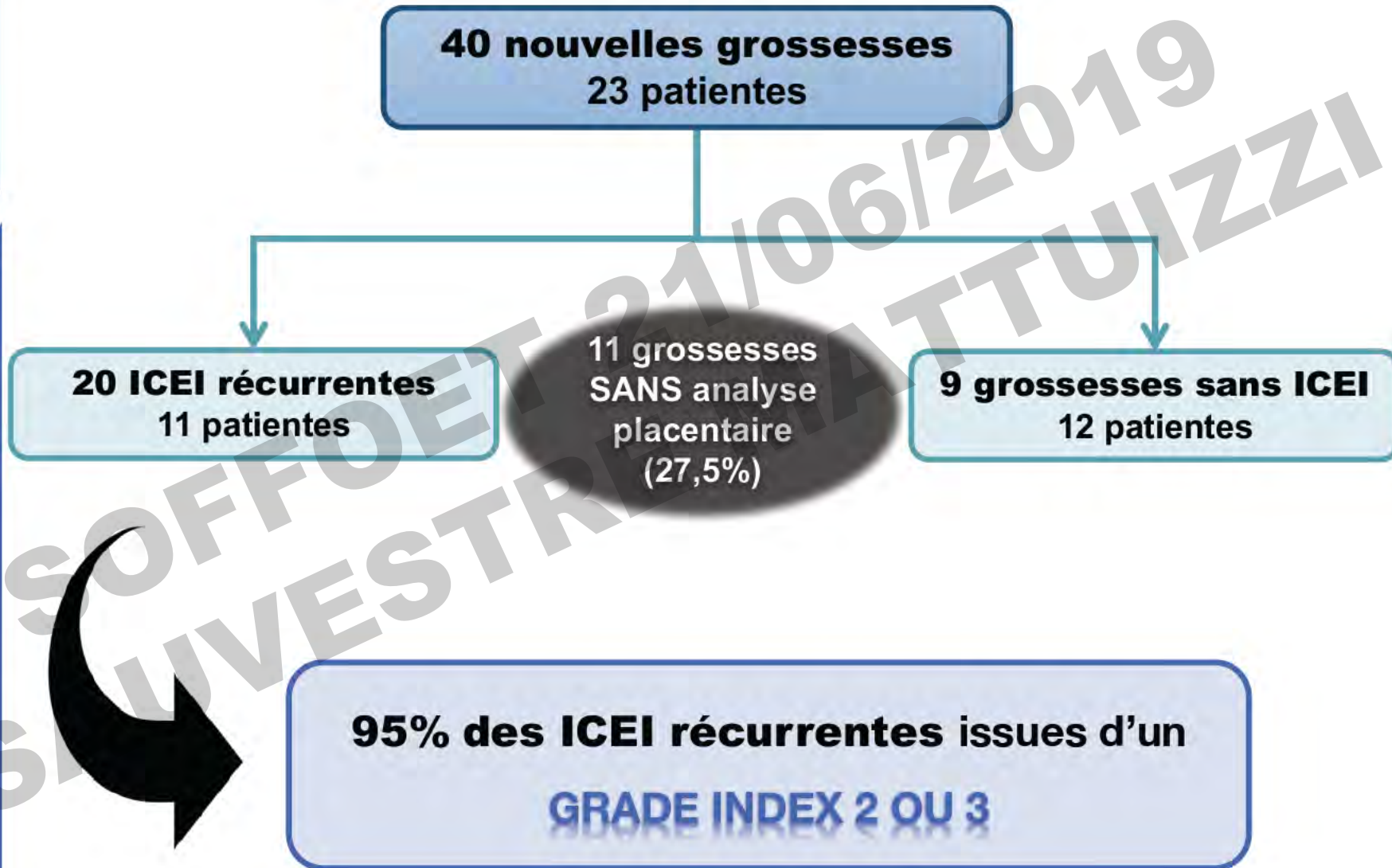
|   | G1 = 30 | G2 = 61 | G3 = 31 |              |
|---|---------|---------|---------|--------------|
| Dépôts de <b>matériel fibrinoïde</b><br>(moyenne) | 1,2     | 1,3     | 1,7     | $p = 0,0058$ |
| <b>Malperfusion vasculaire</b><br>maternelle (%)  | 60,7    | 28      | 22      | $p = 0,0044$ |
| <b>Centile placenta</b> (moyenne)                 | 5,1     | 6,4     | 2,6     |              |
| <b>Villite associée :</b>                         |         |         |         |              |
| - Absente   | 19      | 46      | 26      |              |
| - Bas grade                                       | 11      | 13      | 3       |              |
| - Haut grade                                      | 0       | 2       | 2       |              |

# Association Grades & Pronostic foetal

Survie globale  $p < 0,0001$



# Gradation & Risque de Récurrence



# Discussion

**Simple – rapide - reproductible**

Adaptée de la classification de *Rota et al.*

**Discordances**

■ Problème des **valeurs seuils inter-grade**

■ Problème des **lésions hétérogènes**

Cohorte a permis de corréler le **grade** et le **pronostic foetal**

Risque de **récurrence**



Conseil rassurant aux patientes en cas de grade 1

# Forces & Limites

## Limites

- Rétrospectif
- Biais de sélection** (analyse de placentas pathologiques uniquement)
- Absence de **groupe contrôle**

## Forces

- Série la plus importante (en cours de publication)
- Critères diagnostiques **standardisés**



# CONCLUSION

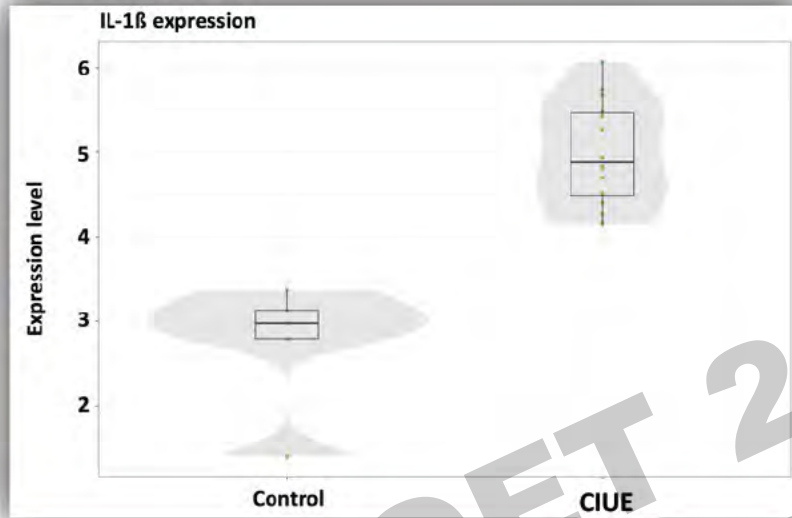
## ❑ Intervillite chronique d'étiologie indéterminée

- Issues périnatales défavorables
- Haut risque de récurrence
- Traitement mal codifié & d'efficacité incertaine
- Intérêt de la gradation de l'infiltrat macrophagique

## ❑ Perspectives

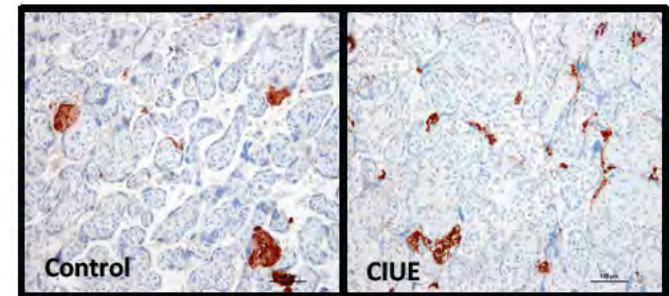
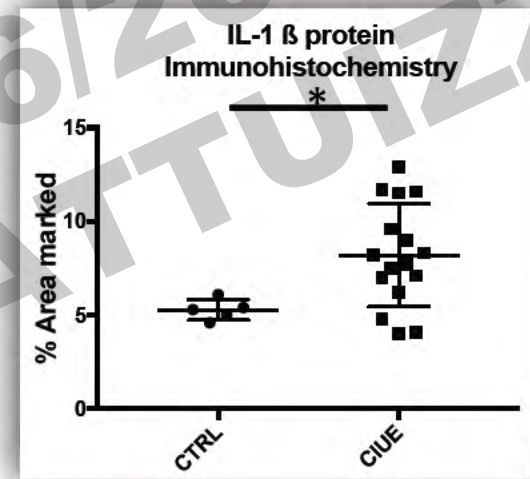
- Large cohorte multicentrique nationale
- ECR évaluant les thérapeutiques préventives
- Recherche fondamentale

# L'IL-1 $\beta$ : une nouvelle cible thérapeutique ?



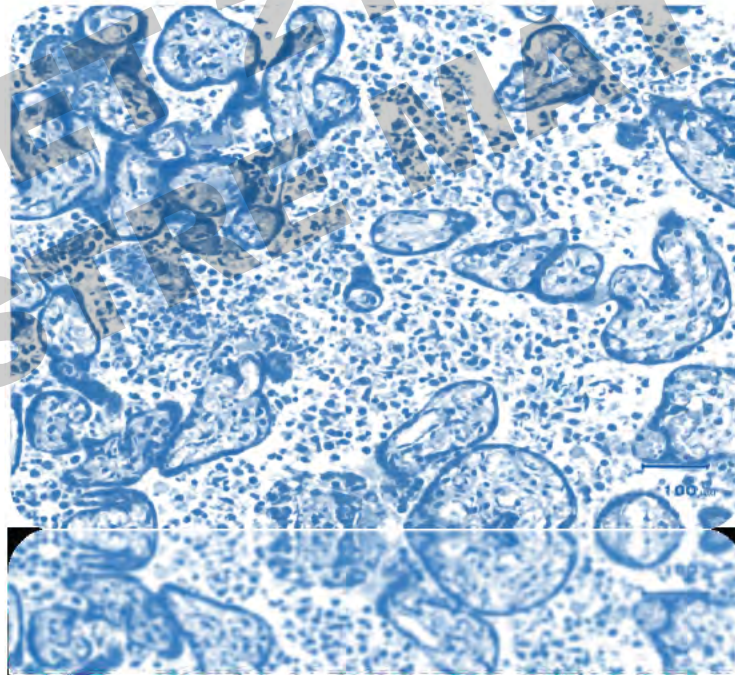
ARNm

nanoString<sup>®</sup>  
TECHNOLOGIES



Protéine

**Merci pour votre attention**



# **Intervillite chronique d'étiologie indéterminée :**

## **Aspects cliniques et intérêt d'une gradation anatomo-pathologique**

**Fanny SAUVESTRE**

**Aurélien MATTUIZZI**

*G. ANDRÉ, M. POINGT, C. CAMBERLEIN, D. CARLES, C. HOUSSIN*

*F. PELLUARD, P. BLANCO, L. SENTILHES, E. LAZARO*

***Services de Fœtopathologie, de Gynécologie-Obstétrique et de Médecine Interne***

# Nombre de traitement en fonction du nombre de récurrence

