

Histoire #1

- ▶ Pte 40 ans
- ▶ Connue β -thalassémie mineure, sx de Gilbert
- ▶ Originaire de l'Albanie
- ▶ G4P3V0 (G1+ G2 au Kosovo)
 - ▶ G1 + G2 MIU 32SA et 28SA , RCIU sévère (900g)
 - ▶ G3 à HSJ, IMG pour RCIU sévère à 27 SA (305g) ss ASA, fragmin puis sildenafil, Pas de PE
 - ▶ G4 actuelle par FIV
- ▶ Bilans: APL négatif
- ▶ Placenta de G3: hypoplasie sévère, infarctus 15%, amas de fibrine périvillositaire
- ▶ Patiente refuse catégoriquement le fragmin, quoi faire???

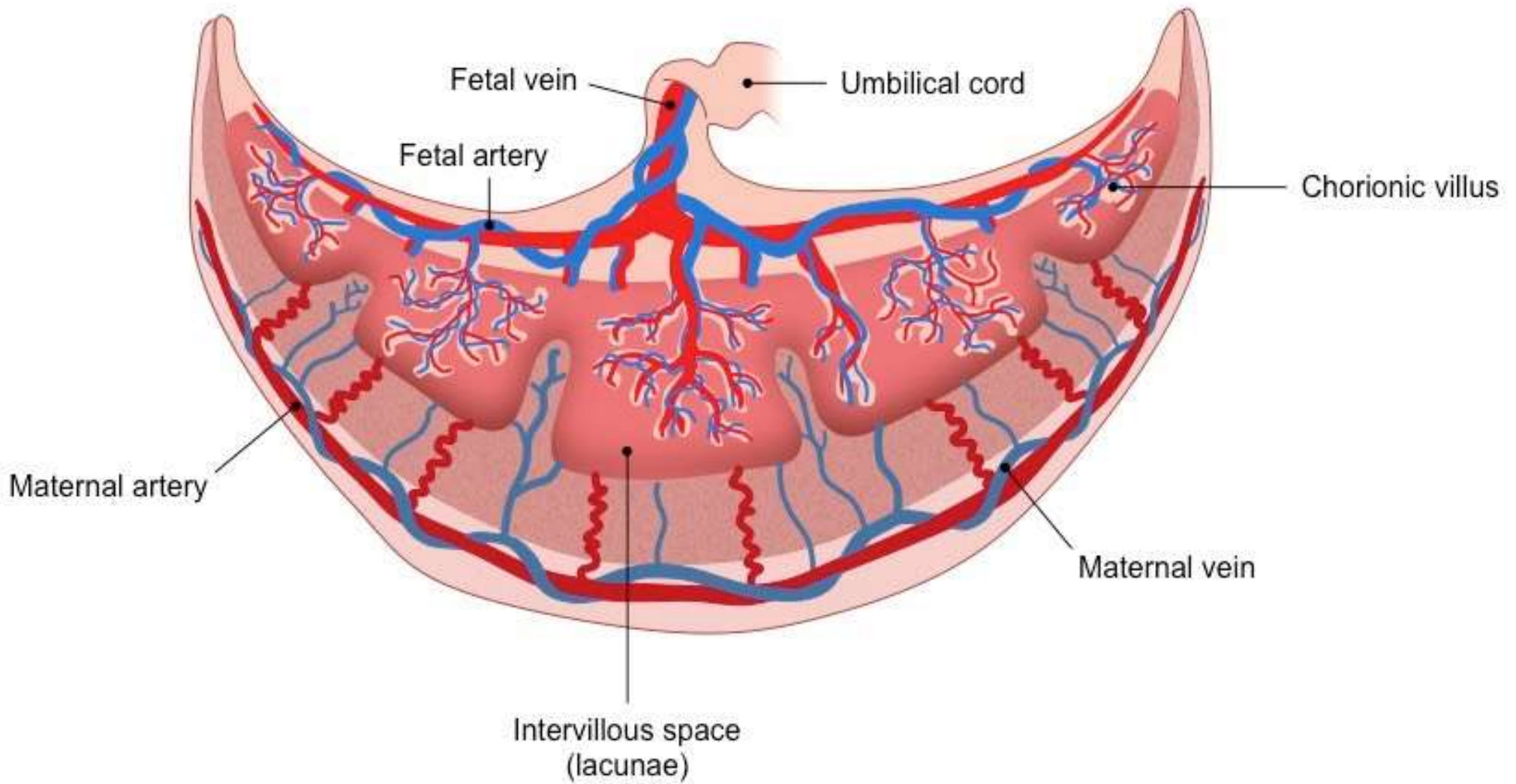
Histoire #2

- Pte de 35 ans
- Connue HTAc ss methyldopa
- G3P2V1
 - G1 MIU 30 SA RCIU sévère (505g) , APL-
 - G2 ss ASA+ HBPM. Puis sildenafil à 22 SA. C/S 25 SA RCIU sévère (510g) APL-
 - G3 actuelle: Début ASA + Fragmin intermédiaire à 6SA



Intervillite placentaire

Kateri Lévesque MD, CHU Ste-Justine

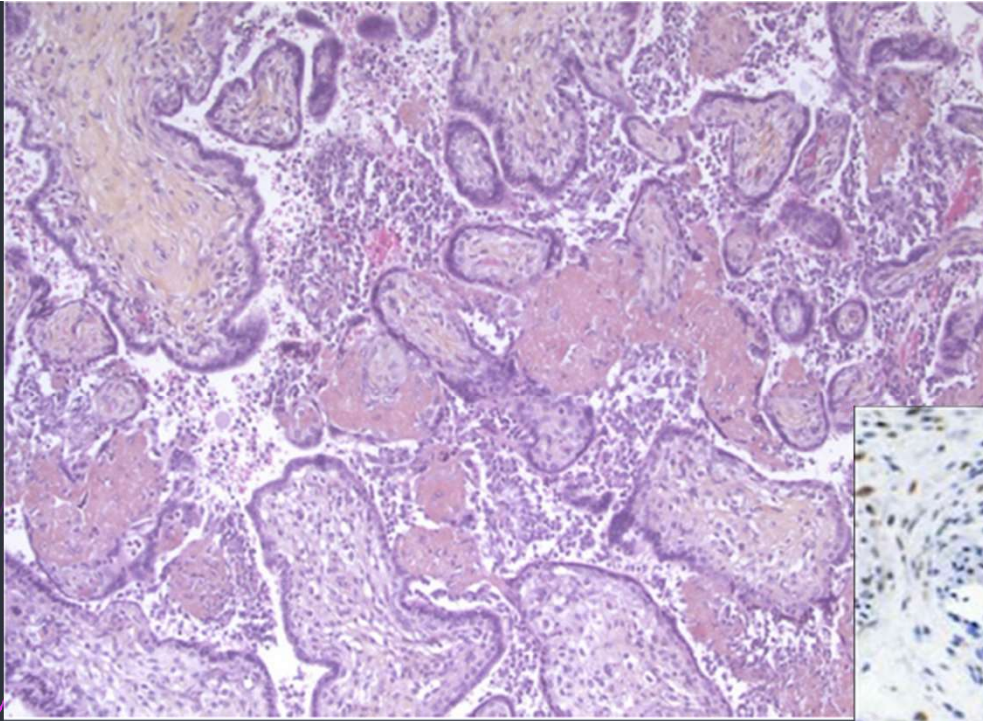


A decorative graphic on the left side of the slide. It features a solid pink arrow pointing to the right, with several thin, curved pink lines extending upwards and outwards from its base. The background is a dark, solid color.

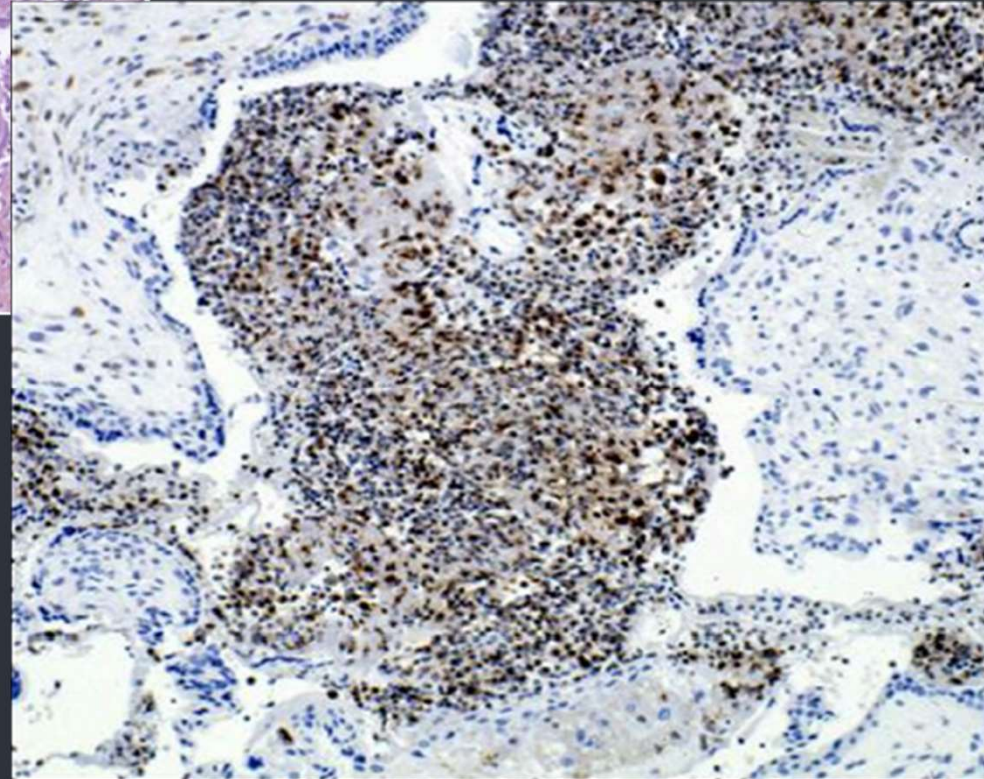
Définition

Définition

- Intervillite histiocytaire chronique
- Décrit pour la 1^{ère} fois en 1987
- Pathologie placentaire rare
 - Retrouvé dans 0.3% des analyses pathologiques
 - Retrouvé dans 0,8% des placentas analysés pour pertes fœtales précoces
 - 6-9/10000 placentas analysées
- Caractérisée par infiltrat inflammatoire monocytaires histiocytaires dans espace intervilloux (macrophages)



Histiocytes espaces intervilloux



Marquage anti CD-68 +

Définition

- Pas d'anomalie macroscopique spécifique sauf possible hypotrophie placentaire
- Peut être associé à d'autres lésions placentaires inflammatoires:
 - Villite chronique, chorioamniotite chronique, dépôts massifs de fibrine périvillositaire, lésions vasculaires de choriangiome ou thromboses intervillieuses
- Peut être massive ou localisée



Définition

- Les lésions d'intervillites ne sont pas systématiquement associées à des grossesses compliquées
- Pas de prédominance raciale

Définition

- Maladie auto-immune associés dans 6-29% des ptes selon les séries
 - Sjogren
 - Lupus systémique
 - SAPL
 - Maladie céliaque
 - Hypothyroïdie d'Hashimoto
- Surreprésentée dans les séries d'internistes



Pathophysiologie

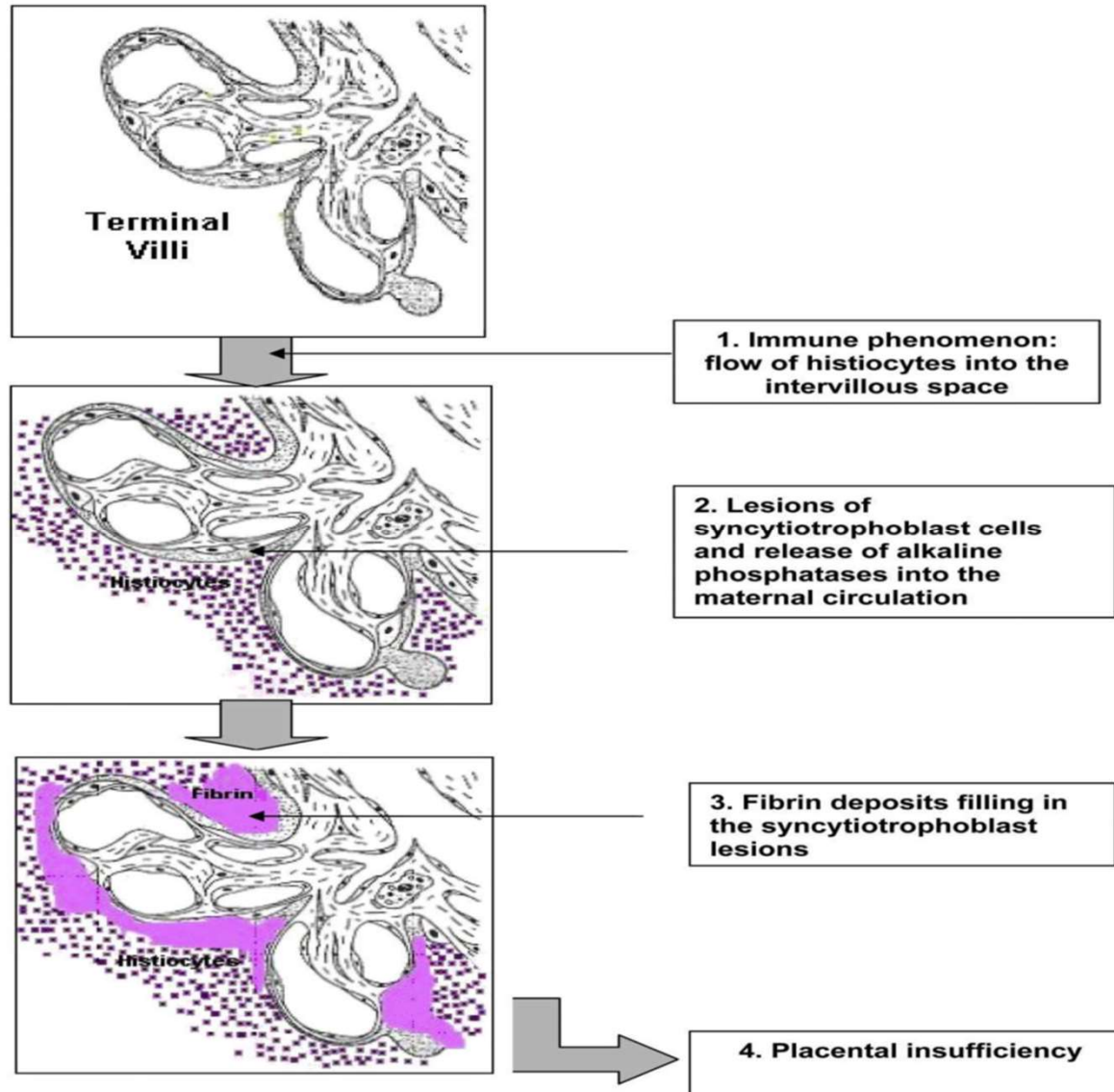
Pathophysiologie

- Réaction immunitaire anormale
- Possible réaction de type allo-immune ou auto-immune
- Plus probablement allo-immune de type "rejet de greffe"
 - Histiocytes CD68+
 - Lymphocytes T CD3+
 - < 1% lymphocytes B
 - Anticorps anti-HLA paternels
 - Dépôts de C4d



Pathophysiologie

- ▶ Lors phénomène allo-immunisation plaquettaire: surreprésentation des lésions d'intervillites





Manifestations cliniques

Études sur le sujet

Tableau 1

Données de la littérature de l'évolution de l'intervillite chronique.

Auteur/Année	N grossesses (n patientes)	Fausse couche précoce (n)	RCIU (n)	Mort fœtale (n)	Enfant vivant/grossesse non traitée (n)	Récurrence (n)	Enfant vivant/grossesse sous traitement (n)
Labarrere 1987 [1]	19 (6)	4	5	1	14	2/7	-
Jacques 1992 [28]	6 (6)	-	-	5	1	-	-
Doss 1995 [17]	13 (1)	8	0	3	0	3/4	2/2
Boyd 2000 [24]	31 (21)	23	5	8	-	6/9	-
Boog 2006 [29]	4 (1)	0	1	3	0	2/2	1/1
Rota 2006 [30]	27 (25)	3	21	12	11	-	1/3
Parrant 2009 [3]	20 (14)	3	14	7	10	3/3	-
Marchaudon 2011 [4]	69 (50)	21	24	27	21	9/50	-
Traeder 2010 [31]	8 (4)	3	5	0	5	-	-
Capuani 2012 [11]	16 (12)	4	10	5	7	-	-
Reus 2013 [7]	30 (22)	6		14	10	-	-
Mekinian 2015 [2]	24 (24)	4	3	4	2	7/14	14/21
Nowak 2016 [32]	21	-	17	4	17	-	-
Total	288	79/288 (27 %)	105/217 (48 %)	93/288 (32 %)	98/288 (34 %)	32/89 (36 %)	18/27 (67 %)

Les données sont exprimées en nombres.

Série de 13 cas. Parant.2005

- Présentation d'une série de 13 cas entre 2000 et 2004
- 9 ptes ayant eu 30 grossesses dont 2 primigestes
- 13 cas
 - 2 AS 1^{er} trimestre
 - 4 MIU
 - 2 IMG pour RCIU sévère et précoce
 - 5 enfants vivants (38%)
 - 72% RCIU sévère pour grossesse évoluant après 22 SA
 - 2 grossesses tx avec ASA et prednisone 20 mg: IMG pour RCIU et NV
- Certaines ptes ont eu grossesses normales avant survenue d'intervillite mais après les lésions placentaires ont systématiquement récidivées

Série de 69 cas. Marchaudon et al. Placenta 2011

- ▶ Étude rétrospective de 1997 à 2006
- ▶ Analyse de 2616 produits conceptions et 6370 placentas (après 12 SA)
- ▶ Dx intervillite si infiltrat de \varnothing mononucléaire à prédominance histiocytaire avec \pm fibrose
 - ▶ (confirmé par anti-CD68)
- ▶ Exclusion si autres lésions placentaires

➤ Série de 69 cas. Marchaudon et al. Placenta 2011

- 69 cas répondant aux critères chez 50 F (0,8% de tous les spécimens analysés)
 - AS < 12 SA: 30,4%
 - Perte fœtales tardives (12-22 SA): 13%
 - MIU 26% avec RCIU \leq 3^e percentile ds 61.1% des cas
 - Enfant né vivant 30,4% avec RCIU \leq 3^e percentile ds 62% des cas
 - 61,9% né prématuré
- L'augmentation de la phosphatase alcaline n'était pas prédictive pour la MIU

Manifestations cliniques

- Fausses couches précoces récidivantes ($\approx 27\%$)
- Haut % de pertes foétales tardives
- RCIU (17-80% des séries)
 - Plus svnt associé à une prématurité induite
- Mort-in-utero associé à RCIU sévère
- 30% accouchement à terme
- 54,9% enfants vivants

- Complications moins fréquente: HELLP et PE ($<10\%$)
- Anomalie doppler artères utérines ($\approx 40\%$)

Diagnostic différentiel

- ▶ Rechercher causes infectieuses
 - ▶ CMV: principalement lésions de villites, rarement intervillites
 - ▶ **Malaria**: plasmodium falciparum et vivax: 17.6% si infection active
 - ▶ Intervillites typique
 - ▶ TORCH (Toxo, Other: syphilis, Rubéole, CMV, Herpes): plutôt constitué de PMN, placentite
 - ▶ Aussi: listeria, campylobacter, tularémie, coccidioides immitis: infiltrat PMN + vilite aiguë et recherche bactérie et fungi +

Diagnostic différentiel

- Rechercher causes génétiques en cas de fausses couches précoces récidivantes
- Villite chronique de causes inconnu: infiltrat polymorphique et perivillite
- Infarctus placentaire: pas élément inflammatoire mais dépôt de fibrine intervillieuse

Critères diagnostics proposés*

CRITÈRES INCLUSION

- Critère I: Infiltrat intervilleux
- Critère II: 80% des cellules mononucléaires présentes sont CD-68+
- Critère III: Infiltrat cellulaire de 5% ou plus de l'espace intervilleux

CRITÈRES EXCLUSION

- Exclusion des cas cliniques ou histopathologiques d'infection

* Bos et al. Placenta. 2018

Trouvailles histopathologiques selon le terme

Table 4

Microscopy: Fetal outcome according to intensity of CIUE lesions, their distribution, and the intensity of fibrin deposits.

	N° patients (denominator)	Spontaneous early abortions ≤12 weeks	p	Spontaneous late abortions 13–22 weeks:	p	IUD among the children ≥22 weeks	p	IUGR ≤ 3rd percentile among the children ≥22 weeks	p
<i>Intensity of fibrin deposits</i>									
Low	27	0 (0.0)	< 0.001	6 (22.2)	NS	8 (38.1)	NS	10 (47.6)	=0.05
Moderate	31	15 (48.4)		3 (9.7)		6 (46.1)		10 (76.09)	
Elevated	11	6 (54.5)		0 (0.0)		4 (80.0)		4 (80.0)	
<i>Distribution of CIUE</i>									
Diffuse	36	8 (22.2)	NS	5 (13.9)	NS	9 (39.1)	NS	15 (65.2)	NS
Multifocal	33	13 (39.4)		4 (12.1)		9 (56.3)		9 (56.3)	
<i>CIUE intensity</i>									
Low	18	7 (38.9)	NS	1 (5.6)	NS	8 (80.0)	NS	4 (40.0)	NS
Moderate	37	9 (24.3)		7 (18.9)		6 (28.6)		13 (63.6)	
Elevated	14	5 (35.7)		1 (17.1)		4 (50.0)		7 (87.5)	

CIUE distribution: Diffuse: clusters of histiocyte in most of the intervillous space, magnification × 100. Multifocal: clusters of histiocyte scattered throughout the intervillous spaces, variable between microscopic fields.

CIUE intensity: low: clusters of several histiocytes, moderate: less voluminous clusters, elevated: clusters of histiocytes filling the intervillous space.

Intensity of fibrin deposits: low: several scattered deposits, moderate: irregular deposits, elevated: deposits filling the intervillous space in numerous fields.

Récurrences

- Taux de 67 % dans une étude rétrospective de 1993 à 2000*
 - 21 ptes avec 97 grossesses: 22 enfants vivants dont 2 tx avec prog.
 - 38% d'avortements à répétition (≥ 3).
- Plus récemment, étude prospective a démontré 30% de récurrences (Mekinian 2015)
 - 8/24: 4 AS et 4 MIU
 - 88% avec traitement préventif

* Boyd and Redline. Human pathology. Nov. 2010

** Marchaudon et al. Placenta. 2011

Récurrences

- Risque de récurrence déterminé par
 - Persistance de placenta pathologique et RCIU
 - Type et nombre événement antérieur (MIU > AS)
- La présence de phosphatase alcaline $\geq 2,5$ X la normale était présente dans 55,6% cas d'intervillite**

* Boyd and Redline. Human pathology. Nov. 2010

** Marchaudon et al. Placenta. 2011

Phosphatase alcaline

- Synthétisé par os, intestins, foie, reins, placenta
- Produit par les syncytiotrophoblast
- Normalement diminué si RCIU relié à insuffisance placentaire
- L'augmentation dans l'intervillite pourrait être amené par lésion syncytiales
- Niveau normaux en grossesse (limite haute de la normale)*

1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre
88 U/L	126	229 U/L

* Abbassi-Ghanavati et al. Obstetrics and Gynecology.2009



Prise en charge

- Pas de traitement possible pour la grossesse initiale, étant donné que le diagnostic est histopathologique
- Traitement pour grossesse subséquente
 - PAS DE TRAITEMENT VALIDÉ

Review . Contro et al. Placenta 2010

- Revue de la littérature
- Naissance vivante avec traitement de 30,8% contre 58,9% sans traitement (NS)
- Traitements très variables de 13 cas/69
 - 3 avec prednisone seul
 - Prednisone + HBPM dans 1 cas
 - Prednisone + ASA dans 2 cas
 - ASA seul dans 3 cas
 - ASA + HBPM 1 cas
 - Progesterone seul dans 2 cas
 - Progesterone et HBPM dans 1 cas

Review 2010 Contro et al. Placenta 2010

- Dose de prednisone de 20-40mg (2DM)
- HBPM 2000 unités/jour
- ASA de 100-160
- Progesterone de 200-500 mg/jour
- Récidive de 80%, excluant perte avant 14sa

- Possible biais quant au choix des patientes traitées
- Possible biais p/r temps entre grossesse

Étude Prospective. Mekinian et al. 2015

- ▶ 24 ptes incluses entre 2011 à 2013
- ▶ Hx obstétricale antérieure: 76 grossesses dont 27 AS, 25 MIU, et 24 enfants vivants (32%) (17% avec ASA ± HBPM)
- ▶ 7/24 : maladie auto-immune: SAPL, LES, SS, Maladie céliaque, UCTD
- ▶ 21/24 ptes traitées
 - ▶ ASA ou HBPM seul: 4
 - ▶ ASA + prednisone: 6
 - ▶ ASA + prednisone + HBPM: 5
 - ▶ ASA + prednisone + HBPM + HCQ: 6
- ▶ La prednisone a été débuté à 7 ± 6 sa avec dose de 12.6 ± 5 mg

Étude Prospective. Mekinian et al. 2015

- Résultats des 24 grossesses subséquentes:
 - 4 AS et 4 MIU
 - 16 Naissance vivante (67%)
 - 3 RCIU
 - 5 acc. préterme

Étude Prospective. Mekinian et al. 2015

- 14 placentas analysés:
 - 7/14 présence intervillite: 3 NV, 2AS, 2MIU
 - 4/4 des placentas étudiées sur les pertes fœtales

Case-report IGIV. Abdulghani et al.JOGC. 2017

- ▶ Pte avec récurrence de dépôt massif de fibrin et intervillite chronique
- ▶ Récurrence ss ASA 162mg HS et pred 20mg
- ▶ Réussite des 2 grossesses subséquentes sous:
 - ▶ ASA 81mg HS
 - ▶ Dalteparin 5000 u q 12hrs
 - ▶ IGIV 1mg/kg à chaque mois

Prise en charge

- ▶ Doit dépendre des conséquences cliniques de la présence de l'intervillite
- ▶ De la présence ou non d'une maladie auto-immune
- ▶ De la présence ou non d'APL
- ▶ Habituellement débuté au dx de la grossesse
- ▶ Certains débute HBPM et prednisonne lors de la survenance de la complication
- ▶ Si la quadrithérapie fait échec, l'efficacité des IGIV à été rapporté

Conclusion Hx #1

- Suspicion clinique ++ intervillite
- Pte convaincue de prendre non seulement ASA + HBPM intermédiaire mais en plus HCQ + pred 10mg
- Tx débuté à 13 SA
- G4: AVS F de 2775g à 36+, pas de complications sauf DG ins.
- G5: 42 A, Grossesse spontanée! Même tx débuté à 11SA. Induction à 38SA, AVS F 2710g
- Patho placentaire revue: Dépôt massif de fibrine à G3 (aka Massive floor infarction)

Conclusion Hx#2

- G3: A 17SA: Pathologie placentaire retrouvé de G2 (ancien tome)= Intervillite!
 - Débutons prednisone 10mg po die
 - C/S à 37 SA re PE, F de 2580g, pas de complications
 - Patho placentaire normale
- G4: Même tx débuté à 8SA
 - C/S à 37SA re PE, F de 1870g (RCIU sévère)
 - Placenta: Dépôt massif de fibrines intervillitaire



Messages clés

- ▶ Le placenta est une source primordiale d'information!
- ▶ Pathologie rare mais bien présente
- ▶ Un spécialiste en pathologie placentaire est essentiel
- ▶ Doit être recherchée lors AS répétition, complications graves fœtales
- ▶ Traitements préventifs semblent diminuer la survenue

Bibliographie

- Mekinian & al. *Intervillites chroniques histiocytaires : bilan et prise en charge*. *Revue de médecine interne* 2018, 39; 117–121.
- Mekinian & al. *Chronic histiocytic intervillitis: Outcome, associated diseases and treatment in a multicenter prospective study*. *Autoimmunity*. 2015, 48(1): 40–45.
- Marchaudon & al. *Chronic histiocytic intervillitis of unknown etiology: Clinical features in a consecutive series of 69 cases*. *Placenta*. 2011, 32:140e145.
- Abdulghani & al. *Recurrent Massive Perivillous Fibrin Deposition and Chronic Intervillositis Treated With Heparin and Intravenous Immunoglobulin: A Case Report*. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(8):676e681
- Boyd & Redline. *Chronic Histiocytic Intervillositis: A Placental Lesion Associated With Recurrent Reproductive Loss*. *HUMAN PATHOLOGY*. 2000; 31(11),1389-1396.