

# **Intervillites chroniques : définition, mécanisme physiopathologique, étiologies et prise en charge**

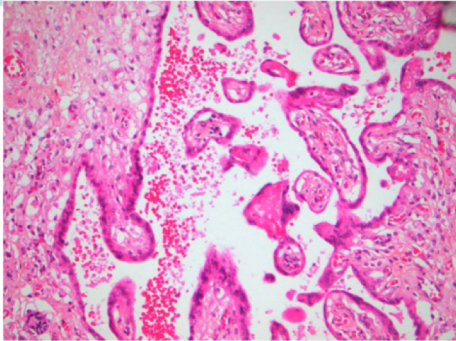
Arsène Mekinian

Service de Médecine Interne, Hôpital Saint Antoine Paris

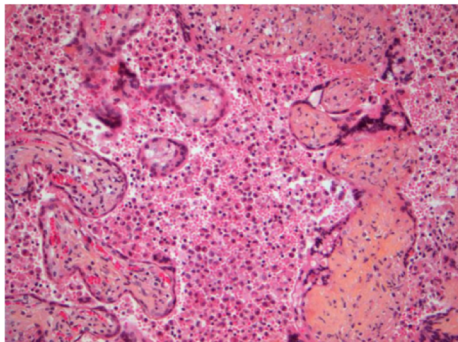
[arsene.mekinian@aphp.fr](mailto:arsene.mekinian@aphp.fr)

0615456720

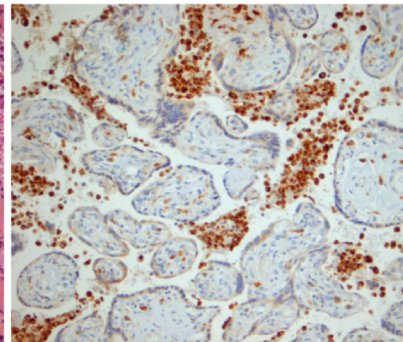
- Intervillites chroniques = entité rare (0,06 à 0,8 %)
- Morbidité obstétricale : FCS , RCIU , MFIU
- Histologie placentaire : Infiltration histio-macrophagique de l'espace intervilloux



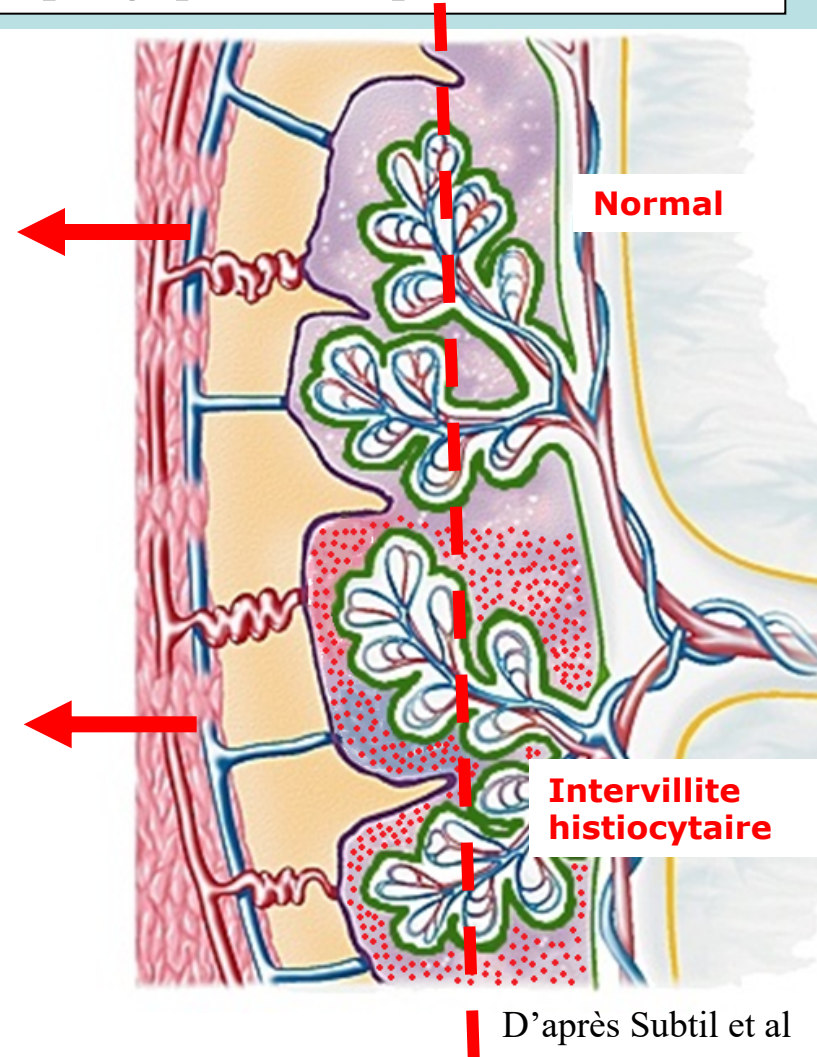
Placenta normal x10 (HES)



Coloration HES x20 : intervillite diffuse



Immunomarquage CD68



D'après Subtil et al

**Comment expliquer l'absence de rejet maternel du fœtus**

**= Absence d'allo-immunité ?**

**ou un exemple de greffe syngénique tolérée**

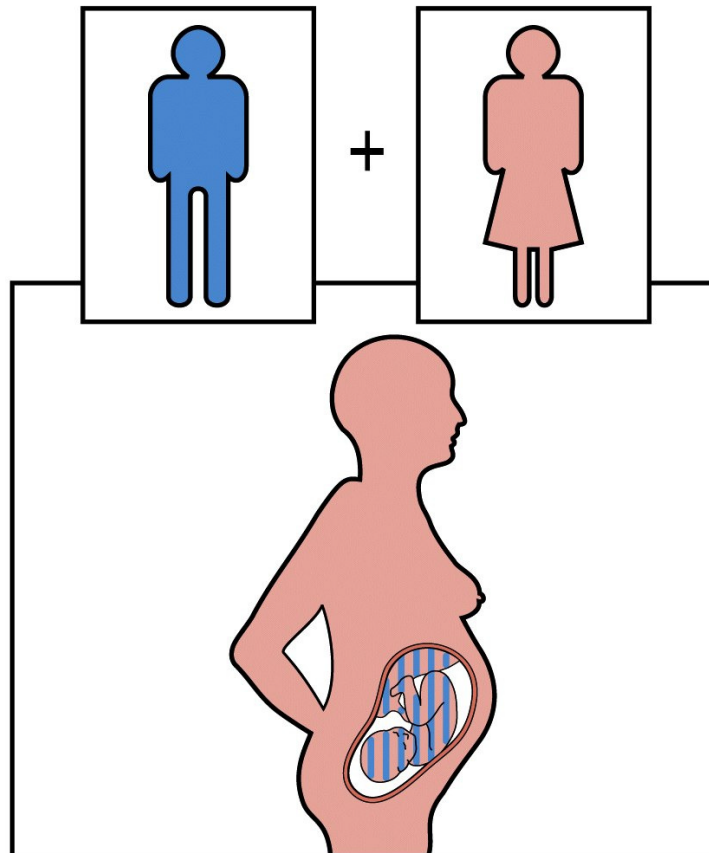
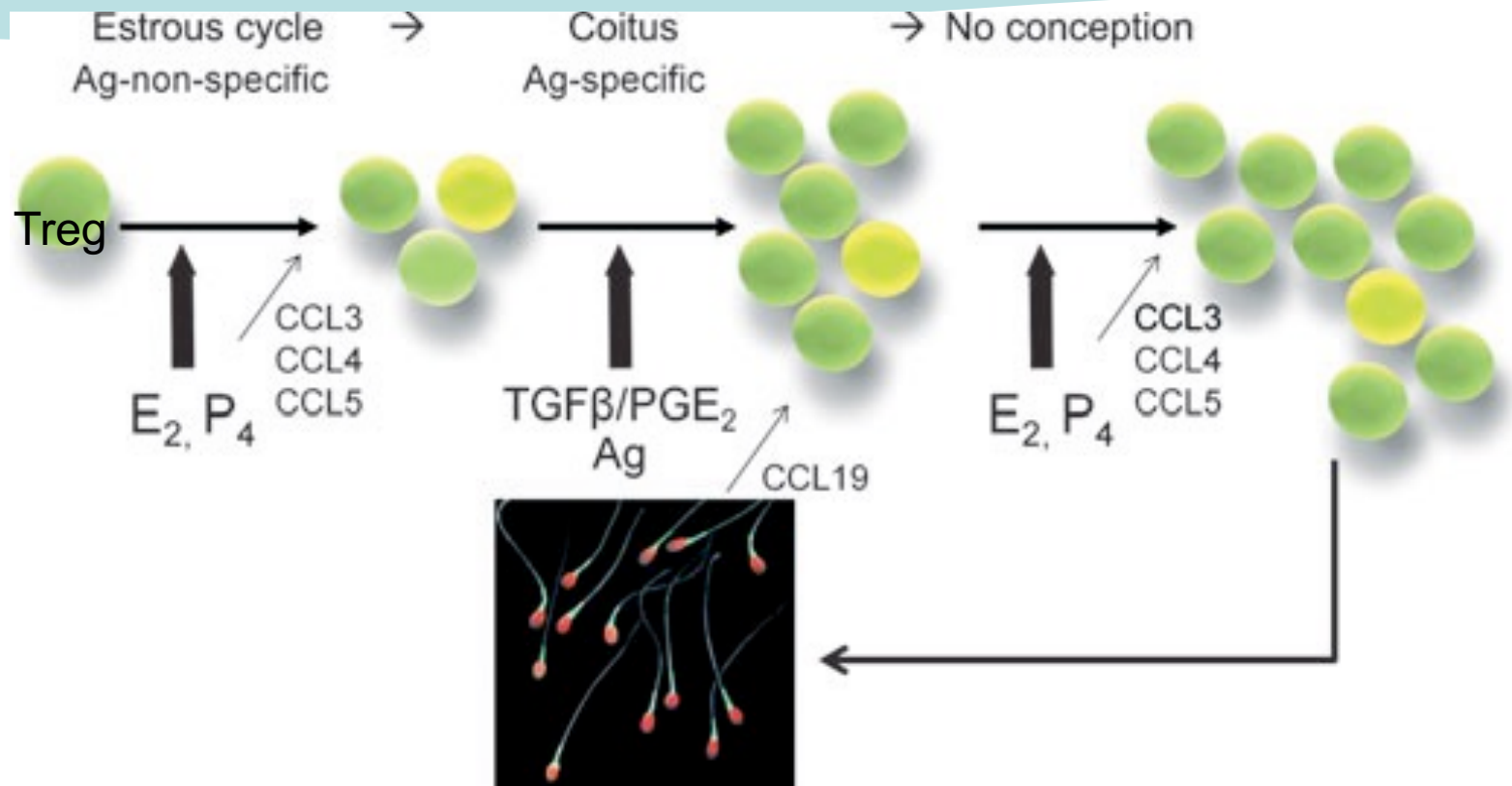


Figure 14-48 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

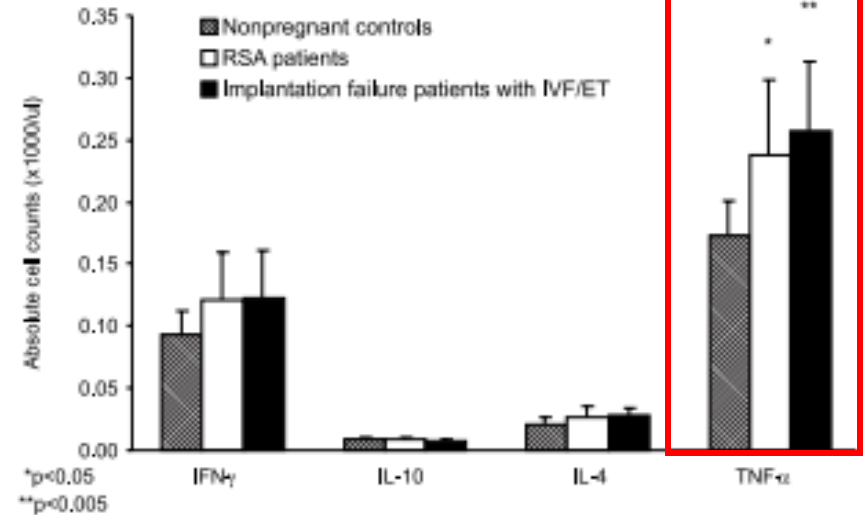
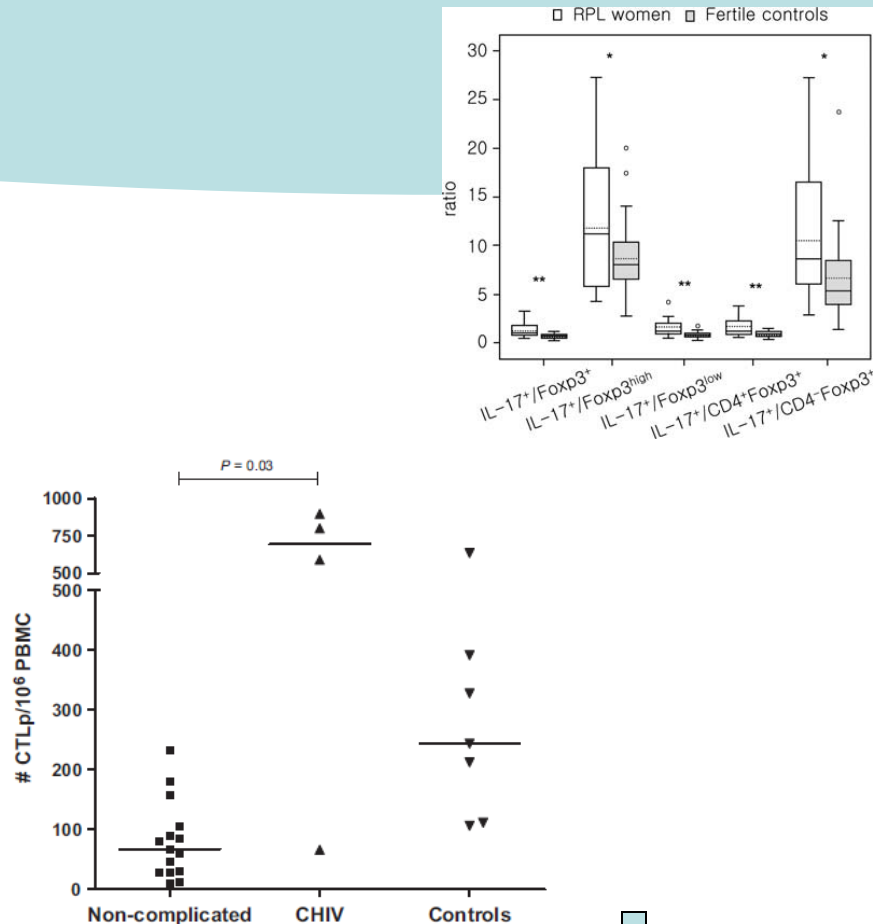
## Induction de la tolérance maternelle envers les Ag paternels



**L' induction de tolérance (= génération Treg spécifiques)  
débuté au moment de l'exposition  
au liquide séminal**



# Mécanisme Intervillite ?



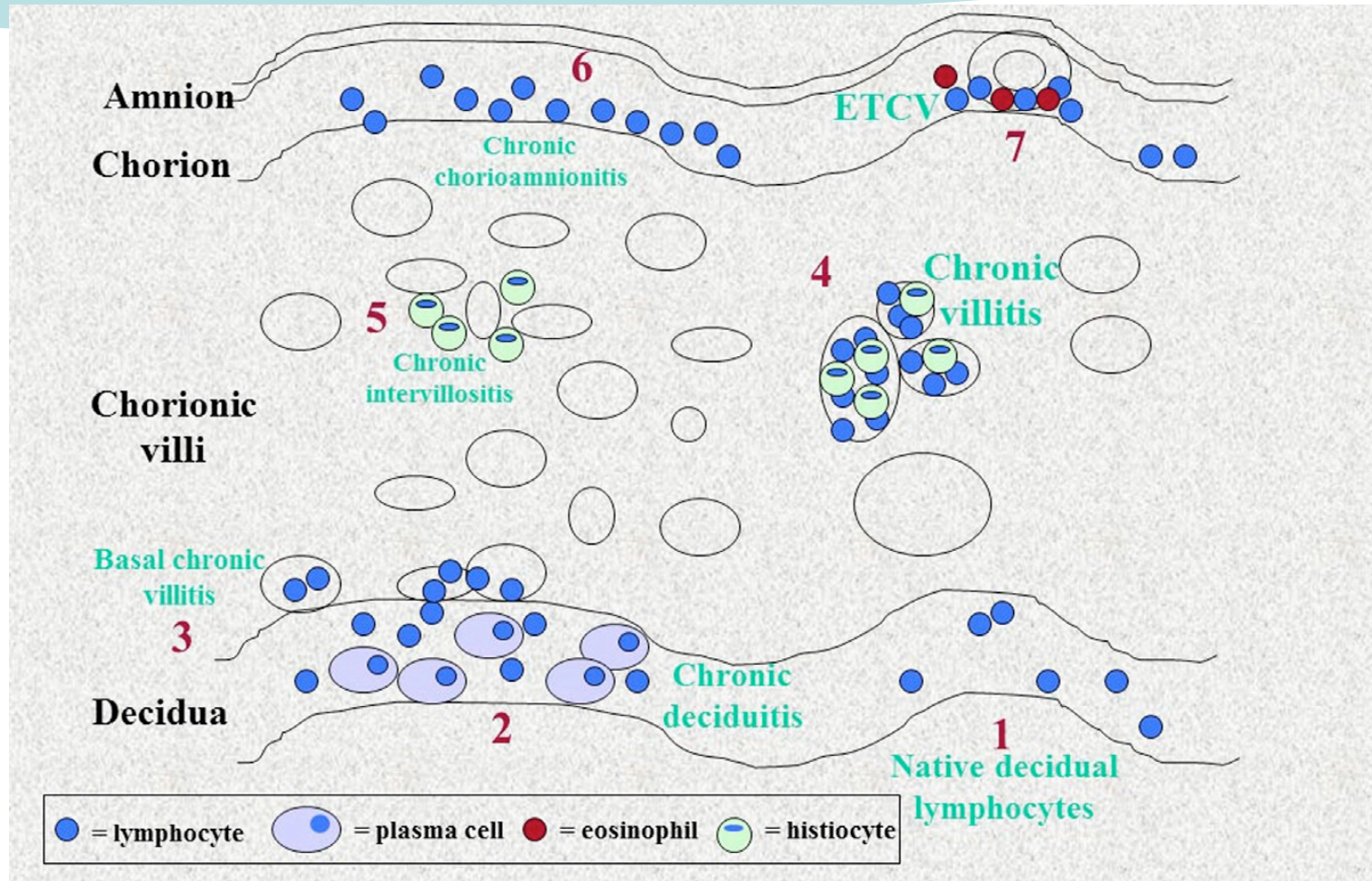
## Auto-immunité

= rupture de tolérance envers auto-Ag?  
Ex Diabète auto-immun

## Allo-immunité

= rejet ou réponse allo-immune ?  
Ex rejet de greffe d'organe

## Intervillite peut être isolée ou associée autres lésions inflammatoires placentaires



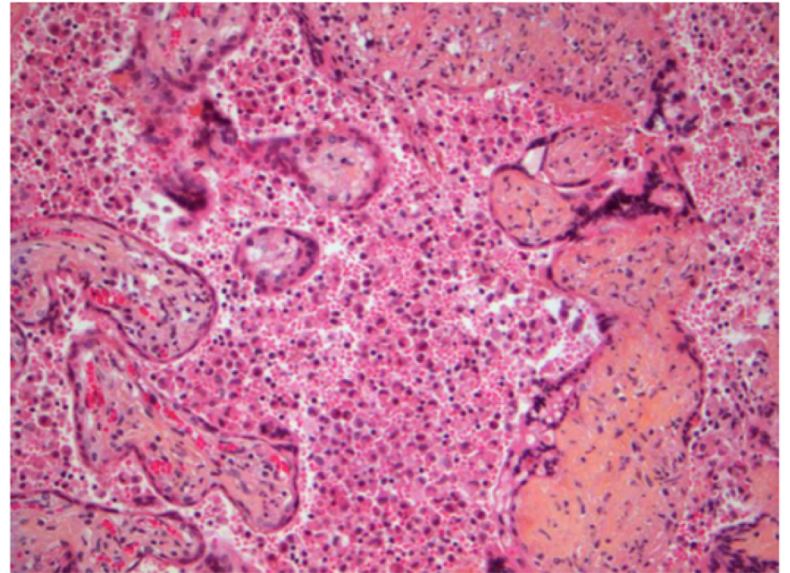
## Intervillite peut être focale ou diffuse

### **Extension :**

- Focale (<10%)
- Modérée (10-50%)
- Massive (>50%)

■ Sur 3 mois = 208 placenta analysés

- ✓ 2 intervillites isolées (0,96%)
- ✓ 8 villites isolées (3,8%)
- ✓ 6 intervillites avec villites (2,8%)



## Intervillite : complications obstétricales

Auteur/Année	N grossesses (n patientes)	Fausse couche précoce (n)	RCIU (n)	Mort fœtale (n)	Enfant vivant/grossesse non traitée (n)
Labarrere 1987 [1]	19 (6)	4	5	1	14
Jacques 1992 [28]	6 (6)	–	–	5	1
Doss 1995 [17]	13 (1)	8	0	3	0
Boyd 2000 [24]	31 (21)	23	5	8	–
Boog 2006 [29]	4 (1)	0	1	3	0
Rota 2006 [30]	27 (25)	3	21	12	11
Parrant 2009 [3]	20 (14)	3	14	7	10
Marchaudon 2011 [4]	69 (50)	21	24	27	21
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
Nowak 2016 [32]	21	–	17	4	17
<b>Total</b>	<b>288</b>	<b>79/288 (27 %)</b>	<b>105/217 (48 %)</b>	<b>93/288 (32 %)</b>	<b>98/288 (34 %)</b>

# Intervillite : pathologies associées ?

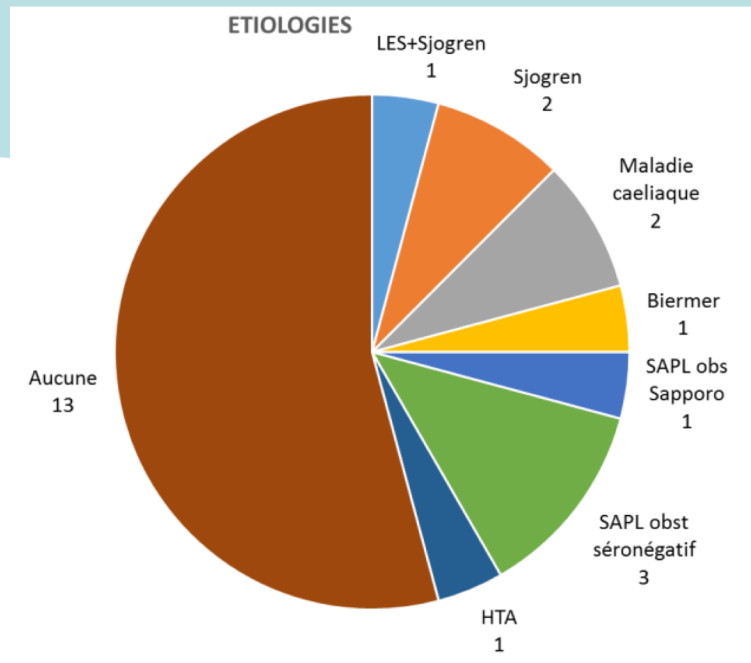
**Table 1**

Characteristics of 69 pregnancies with CIUE (among 50 patients).

Patient characteristics	
<i>Pregnancy outcome</i>	
Early spontaneous abortion $\leq 12$ weeks)	21 (30.4)
Late spontaneous abortion (13–22 weeks)	9 (13.0)
Birth $\geq 22$ weeks	39 (56.5)
Age	31.2 $\pm$ 6.1 [16–43]
Mother smoked	12 (17.4)
Autoimmune disease <sup>a</sup>	3/50 (6.0)
No previous pregnancy	7 (10.1)
No previous liveborn children	9 (13.0)
<i>Pregnancies <math>\geq 22</math> weeks (n = 39)</i>	
Sex ratio M/F	1.17
Preeclampsia	3/39 (7.7)
IUGR $\leq$ 3rd percentile	24/39 (61.5)
In utero deaths	18/39 (46.2)
Abnormal umbilical Doppler <sup>b,c</sup>	11/35 (31.4)
Abnormal uterine Doppler <sup>b,d</sup>	14/35 (40.0)
Elevated ALP ( $\geq 2.5$ N) <sup>e</sup>	10/18 (55.6)



# Anomalies placentaires inflammatoires : intervillites chroniques



Immunological results	Values
CH50 (%)/C4 (mg/l)/C3 (mg/l)	107 ± 17/266 ± 57/1128 ± 177
Lupus anticoagulant	1 (5%)
Anti-cardiolipin IgG/IgM	1 (5%)/0
Anti-B2GPI IgG/M	0
Anti-phospholipid IgG/M	3 (27%)/0
Anti-phosphatidylethanolamine IgG/M	2 (18%)/0
Anti-annexine V/anti-prothrombine/ anti-phosphatidylserine	0
Anti-PS/PT	1 (9%)
Antinuclear antibodies	6 (30%)
Anti-dsDNA	0
Anti-SSA	3 (15%)
Anti-transglutaminase antibodies	2 (10%)
Anti-thyroid antibodies (anti-thyroglobulin and anti-TPO)/TSH (mU/L)	0/1.2 ± 0.2
Anti-mitochondrial antibodies	1 (5%)

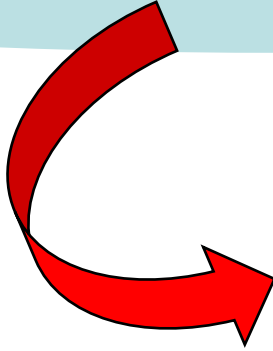
- **Paludisme** (18% des placentas de mères avec *P. falciparum* ou *vivax*)
- **TORCH ?**
- En cas de FCS isolés précoces : **cause génétique ?**
- **Malformations sévères non viables rares**

**Aucune cause ni pathologie associée le plus souvent**

RCIU sévère 21 SA avec MFIU

MFIU 25 SA

RCIU 22 SA avec MFIU : **placenta montre intervillite massive**



- Pas de diagnostic possible en routine pendant la grossesse
- Récurrence , taux ?
- Traitement préventif ?
- Marqueurs de récidence ?



- **RCIU découvert 22 SA :**
  - Traitement curatif ?
  - Surveillance ?



- **Désir nouvelle grossesse :**
  - Traitement préventif ? Lequel ?
  - Surveillance

## Traitement pour la grossesse suivante : prévention de récidence ?

Author	Year	Intervention type	Intervention time	GA delivery (weeks)	Outcome
Jacques	1993	Prednisolone (dose NA*)	NA	27	IUGR, 570 g, died 1 day
		Prednisolone (dose NA*)	NA	23	280 g, IUD
Doss	1995	Vaginal progesterone 100 mg twice/day	3days after ovulation-20wks	16	Miscarriage
		Prednisolone 20 mg/day	6wks-delivery	35	2,170-g, Livebirth
Rota	2006	Heparin LMW 2000UI/day	I trimester-delivery	NA	IUGR, multiple malformations TOP
		Prednisolone 20 mg/day			
Rota	2006	Heparin LMW 2000UI/day	I trimester-delivery	NA	IUGR, premature stillbirth cervical incompetence
		Progesterone retard 500 mg/day			
		Progesterone retard 500 mg/day	I trimester-delivery	27	IUGR TOP
		Heparin LMW 2000UI/day	16wks-delivery	15	IUGR TOP
		Aspirin 160 mg/day			
Parant	2009	Aspirin 100–160 mg/day	I trimester-delivery	34	2410 g Livebirth
		Prednisolone 20–40 mg/day			
		Aspirin 100–160 mg/day	I trimester-delivery	26.5	330 g IUFD
		Aspirin 100–160 mg/day	I trimester-delivery	22.5	215 g TOP
		Prednisolone 20–40 mg/day			
		Aspirin 100–160 mg/day	I trimester-delivery	37	2760 g Livebirth
		Aspirin 100–160 mg/day	I trimester-delivery	37.5	2320 g Livebirth

	Treatment (n)	No treatment (n)	Total
Successful pregnancy (n)	4	33	37
Failed pregnancy (n)	9	23	32
Total	13	56	69

**Taux enfants vivants 30.8% avec vs 58.9% sans traitement (RR = 0.47)(p>0.05)**

**> Effectifs faibles, retrospectives, traitements hétérogènes**

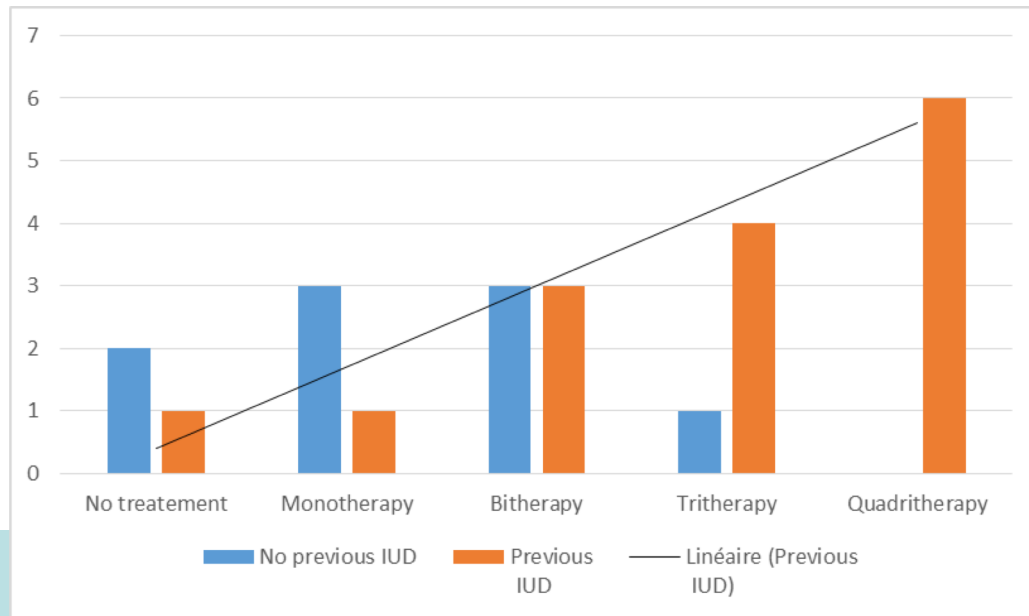
## Chronic histiocytic intervillitis: Outcome, associated diseases and treatment in a multicenter prospective study

Arsène Mekinian<sup>1</sup>, Nathalie Costedoat-Chalumeau<sup>2</sup>, Agathe Masseau<sup>3</sup>, Angela Botta<sup>4</sup>, Anastasia Chudzinski<sup>5</sup>, Arnaud Theulin<sup>6</sup>, Virginie Emmanuelli<sup>5</sup>, Eric Hachulla<sup>7</sup>, Sara De Carolis<sup>4</sup>, Aurélie Revaux<sup>8</sup>, Pascale Nicaise<sup>9</sup>, Françoise Cornelis<sup>10</sup>, Damien Subtil<sup>5</sup>, Francois Montestruc<sup>11</sup>, Martine Bucourt<sup>10</sup>, Sylvie Chollet-Martin<sup>9</sup>, Lionel Carbillon<sup>8</sup>, and Olivier Fain<sup>1</sup>, on the behalf of the SNFMI and the European Forum of APS

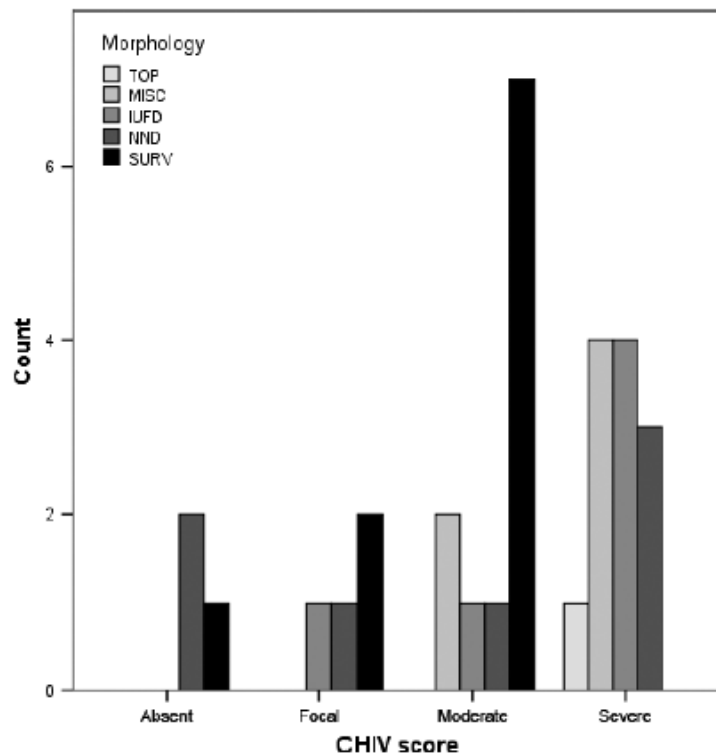
Previous obstetrical history	<i>N</i> = 76 pregnancies
Normal pregnancies	12 (16%)
Spontaneous abortion <10 weeks of gestation	27 (35.5%)
Fetal death >10 weeks of gestation	25 (33%)
• Between 10 and 20 weeks of gestation	9 (12%)
• >20 weeks of gestation	16 (21%)
Live births	24 (32%)
Subsequent pregnancy	<i>N</i> = 24
Spontaneous pregnancy	24 (100%)
Spontaneous abortion <10 weeks of gestation	4 (16.6%)
Fetal death >10 weeks of gestation	4 (16.6%)
Live births	16 (67%)
Mothers complications: thrombosis/arterial hypertension	1 (4%)/2 (8%)
IUGR	3 (18%)
Preeclampsia	0
Preterm <37 weeks of gestation	5 (31%)
Term (live births only)	38 ± 1.6

	GIU antérieure avec CHI	GIU suivante
Enfants vivants	24/76 (32%)	16/24 (67%)
Traitement GIU	13%	88%
Type	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirine ou HBPM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirine ou HBPM seuls (n=4)</li> <li><b>Aspirin+Prednisone±HBPM (n=11)</b></li> <li><b>Aspirine+Pred+HBPM+HCQ (n=6)</b></li> </ul>

Author/year	Patients/ pregnancies	Miscarriage	IUGR	IUD/stillbirth	Live births	Recurrence	Live births in treated pregnancies
Total	333	103/327 (31%)	84/200 (42%)	115/333 (35%)	114/333 (34%)	32/100 (32%)	19/32 (59%)







**Table III** Relations Between CHIV Score (0–3) and Birth Weight (gram) in 30 Pregnancies. 0: Absent CHIV, 1: Focal (<10% of the Slide), 2: moderate (10–50%), or 3: Severe or Massive (more than 50%)

Score	N	Birth weight (gram)		
		Mean	S.D.	Range
0	2	1595	2093	115–3075
1	4	1590	720	875–2310
2	9	1371	1171	80–3940
3	6	291	209	55–580
Total	21	1125	1076	55–3940

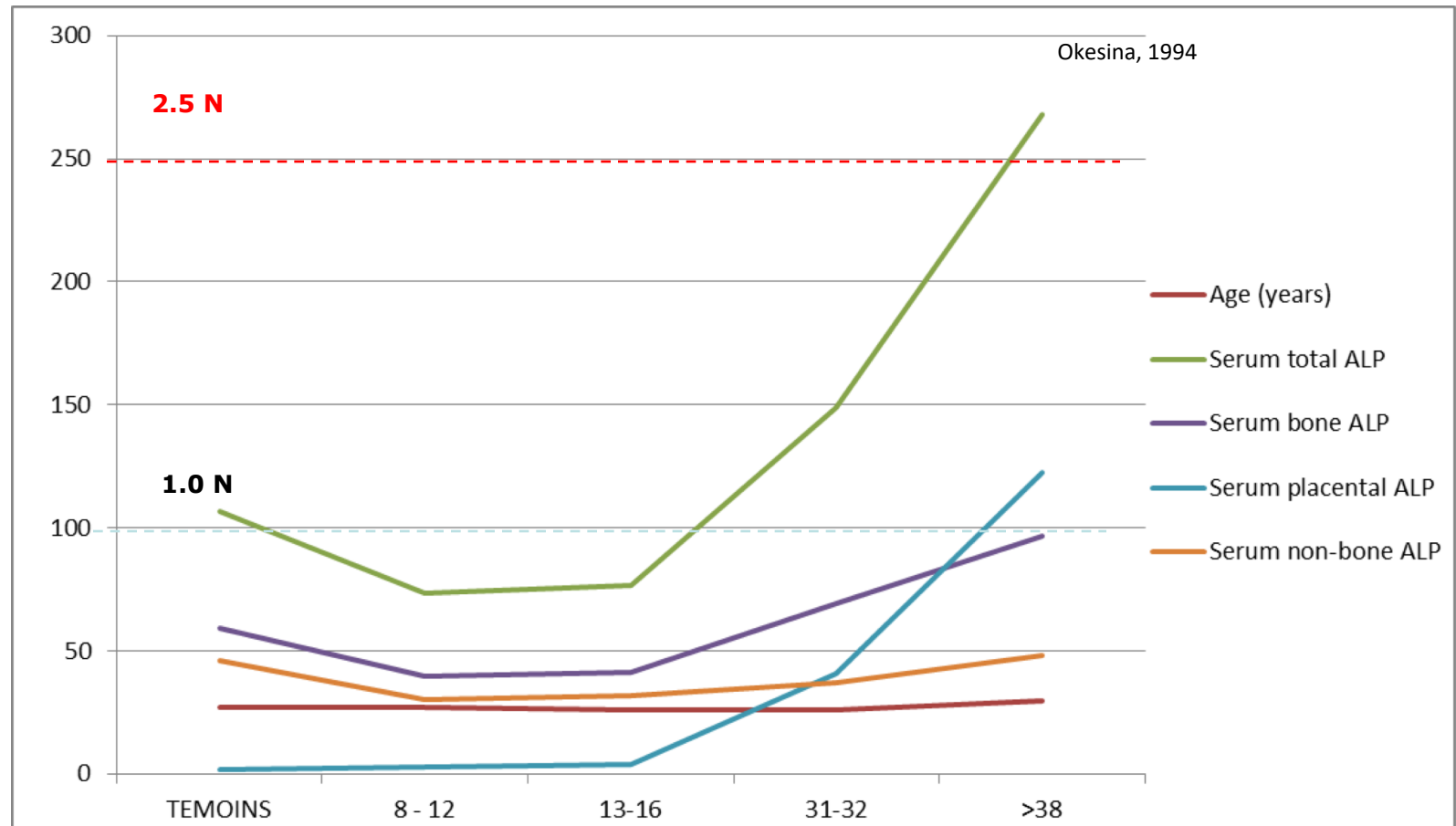
CHIV, Chronic histiocytic intervillitis.

	N° patients (denominator)	Spontaneous early abortions ≤12 weeks	<i>p</i>	Spontaneous late abortions 13–22 weeks:	<i>p</i>	IUD among the children ≥22 weeks	<i>p</i>	IUGR ≤ 3rd percentile among the children ≥22 weeks	<i>p</i>
<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 (76.0.9)	
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)	

	Recurrence <i>n</i> = 28	Single episode <i>n</i> = 41	<i>p</i>
Number of patients	9	41	
Number of pregnancies with CIUE per patient	3.1 ± 1.5	1.0	
Spontaneous abortions	16 (57.1)	14 (34.1)	0.06
Early (≤12 weeks)	12	9	
Late (13–22 weeks)	4	5	
Pregnancies ≥ 22 weeks	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 27	
Birth weight	1570 ± 900	1570 ± 950	NS
GA (weeks):	31.8 ± 4.7	33.4 ± 4.8	NS
IUGR ≤ 3rd percentile	7 (58.3)	17 (63.0)	NS
In utero death	7 (58.3)	11 (40.7)	NS
In utero deaths	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 11	
IUGR ≤ 3rd percentile	5 (71.4)	6 (54.5)	NS
GA (weeks) at birth	29.5 ± 4.7	31.2 ± 6.2	NS
Birth weight	1070 ± 930	1400 ± 1340	NS
Liveborn children	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 16	
IUGR ≤ 3rd percentile	2 (40.0)	11 (68.8)	NS
GA (weeks) at birth	35.0 ± 2.0	34.9 ± 2.7	NS
Birth weight	2060 ± 580	1690 ± 580	NS

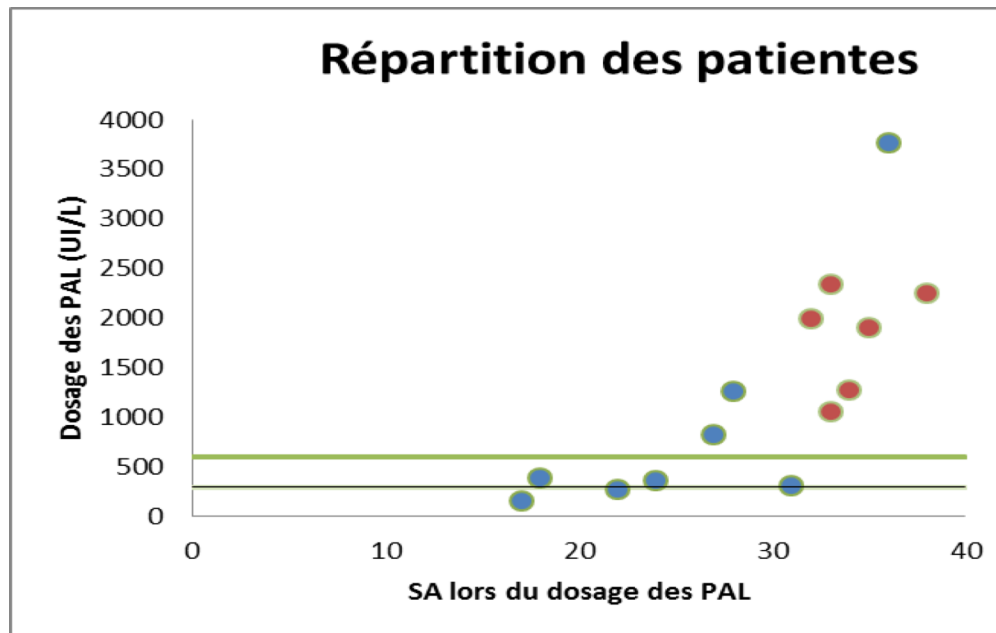
	CVUE	CIUE ( <i>n</i> = 24)	Combined lesions ( <i>n</i> = 76)	<i>p</i>	All type of lesions ( <i>n</i> = 178)
Severity of the infiltrate					
low	50 (64.1%)	12 (50%)	32 (42.1%)		94 (52.8%)
moderate	19 (24.4%)	4 (16.7%)	21 (27.6%)		44 (24.7%)
severe	9 (11.5%)	8 (33.3%)	23 (30.3%)	0.02	40 (22.5%)
Infiltrate diffuse	13 (16.9%)	15 (62.5%)	23 (30.3%)	0.0001	51 (28.8%)
Placental biometrics <sup>a</sup>	24 (3–80)	27 (3–70)	29 (3–70)	NS	26 (3–80)
Rate of severe hypotrophy	32 (41%)	10 (41.7%)	25 (32.9%)	NS	67 (37.6%)

Phosphatases alcalines et grossesse :  
une augmentation **physiologique**  
**Norme  $\leq 2.5$  N (environ 250 UI/ml)**



# Etude Marchaudon et al, Lille 2010

- On envisage qu'une **↑↑ 5-10 N** des PAL soit
  - Un marqueur direct des lésions du syncytiotrophoblaste
  - Un marqueur anténatal prédictif de l'IHC
  - et de ses complications fœtales/néonatales



## Traitement pour la grossesse consécutive

FAN, anti-DNA, anti-ECT  
ACC / anti-phospholipides conventionnels  
Anticorps anti-thyroïdiens  
Anti-transglutaminases

- ☐ Prednisone / Aspirine/ HCQ
- ☐ Aspirine-HBPM
- ☐ Levothyroxine
- ☐ Régime sans gluten

Bilan négatif

- ☐ ATCD obstétricaux (nombre, type)
- ☐ Age
- ☐ Extension CIUE
- ☐ Lésions associées
- ☐ Bilan de réceptivité utérine

- ATCD sévère, âge limite, lésions diffuse :
  - ✓ Aspirine + prednisone + HBPM + HCQ
  - ✓ Aspirine+prednisone
- FCS isolées multiples
- Profil hyperNK utérin : intralipides ?



**Femme de 37 ans**

**16 fausses couches précoces inexpliquées**

**Même procréateur**

- Bilan habituel négatif
- Analyse chromosomique : 46XX pas d'anomalies
  - ✓ **Bilan immunologique négatif**
  - ✓ **Analyse histologique : présence d'intervillite massive**
- Plusieurs grossesses traitées (aspirine, progesterone, prednisone, HCQ, HBPM, immunoglobulines IV)
- Proposition de don d'ovocytes
- Traitement par adalimumab 2 mois avant GIU jusqu'à 9 sa : accouchement à 38SA 2960 (travail provoqué), absence de lésions placentaires

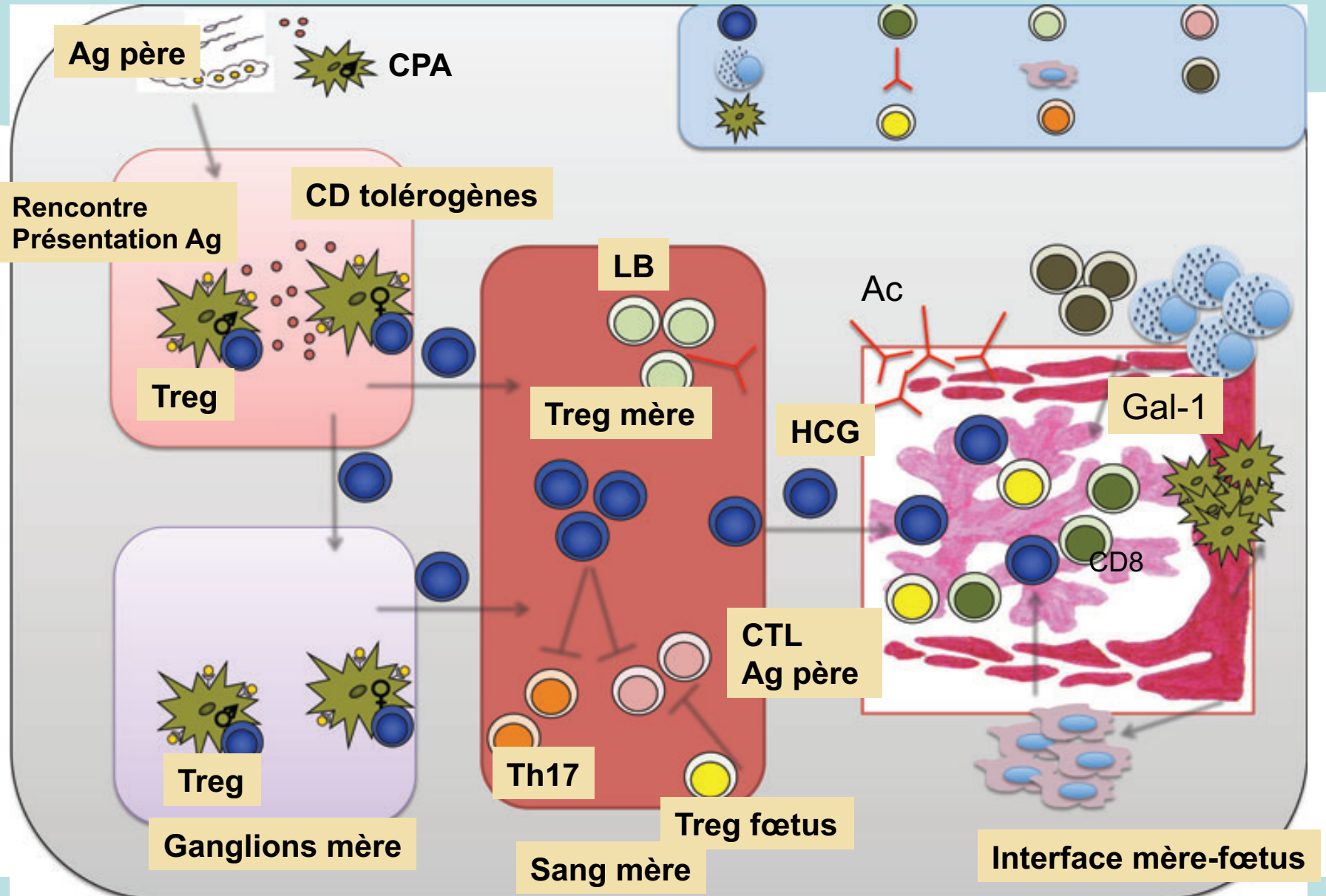
## Etude INTERVILLITES / VILLITES CHRONIQUES

- Définition histologique et grade histologique
- Evolution sans / avec MAI
- Comparaison différents traitements
- Facteurs associés avec perte fœtale
- Facteurs biologiques prédictifs

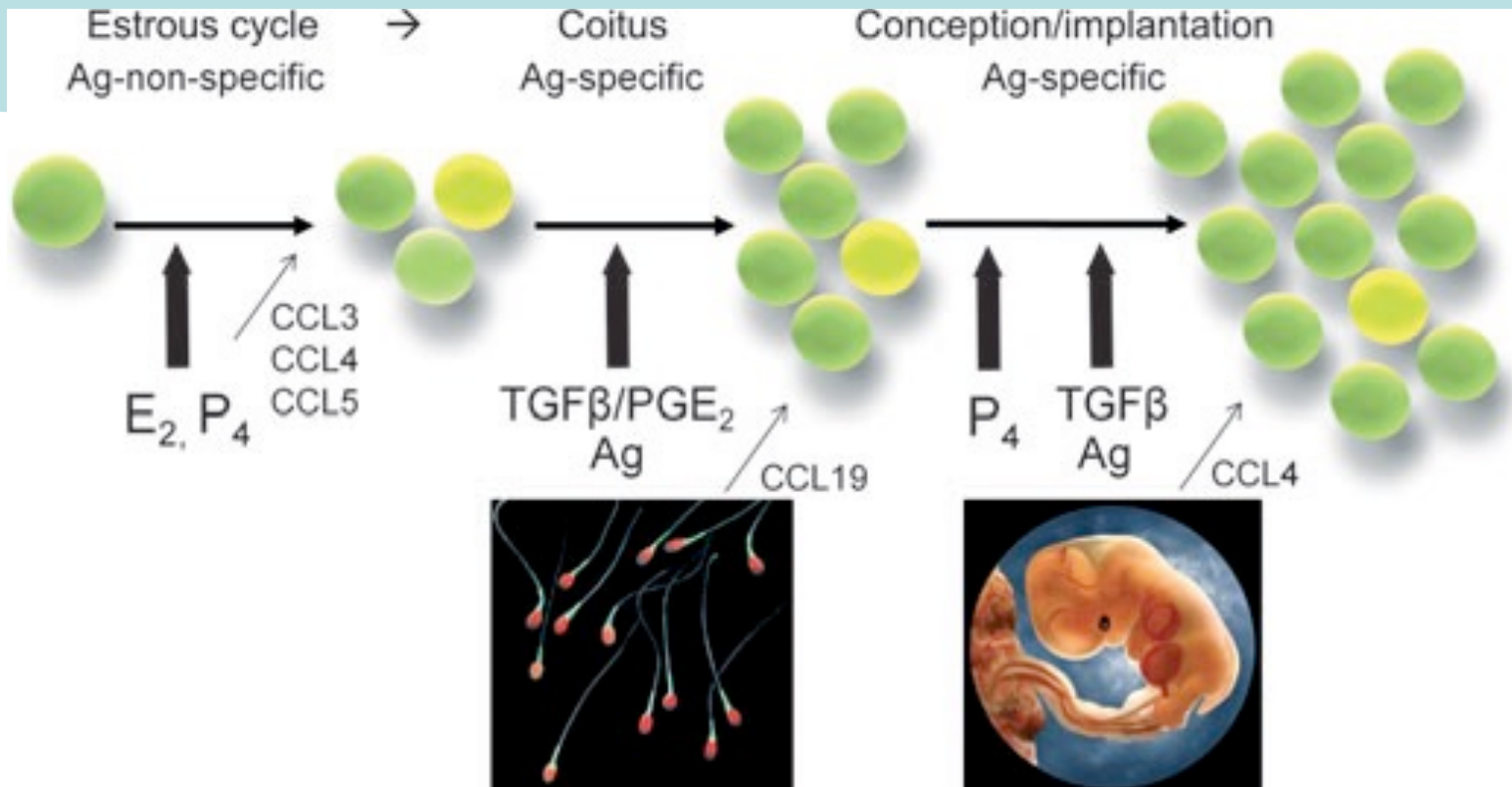
Contacter  
Arsene Mekinian  
[arsene.mekinian@aphp.fr](mailto:arsene.mekinian@aphp.fr)



# Schéma général de l'induction de tolérance maternelle



## Induction de la tolérance maternelle envers les Ag paternels



### Sperme :

- ☐ Présence certains alloantigènes
  - ☐ HLA-G
- ☐  $TGF\beta$  / Prostaglandines



**Femme de 36 ans**

**8 fausses couches précoces inexpliquées**

**Même procréateur**

- 12 FCS dont 4 malgré par aspirine/ HBPM/ Duphaston +/- Utrogestan
- Bilan habituel négatif
- Bilan auto-immun négatif
- **Fausses couches précoces inexpliquées**
- Proposition de don d'ovocytes
- Nouvelle GIU et fausse couche précoce :
- ✓ Analyse chromosomique : 46XX pas d'anomalies

**Femme de 36 ans**

**12 fausses couches précoces inexpliquées**

**Même procréateur**

- 12 FCS malgré traitements par aspirine/ HBPM/ Duphaston +/- Utrogestan
- Bilan habituel négatif
- Proposition de don d'ovocytes
- Nouvelle GIU : traitement prednisone associé
- Analyse chromosomique : 46XX pas d'anomalies

**Bilan immunologique négatif**

**Analyse histologique : présence d'intervillite massive**

**Grossesse à terme avec prednisone, aspirine, HBPM et HCQ**