

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Gestion des risques : pourquoi il ne faut pas jeter trop vite le placenta

G. BOOG *
(Nantes)

Résumé

L'asphyxie perpartum ne représente que 14,5 % des paralysies cérébrales, la plupart des lésions se constituant pendant la grossesse ou s'aggravant pendant le travail du fait d'une fragilisation du fœtus par des pathologies placentaires vasculaires, qu'elles soient d'origine maternelle ou consécutives à des phénomènes thrombotiques fœtaux, ou du fait d'une atteinte inflammatoire du placenta, qu'elle soit aiguë d'origine infectieuse (chorioamniotite) ou chronique d'origine virale ou immunitaire (villite ou intervillite d'étiologie indéterminée). Certaines lésions histologiques suggèrent un environnement intra-utérin hypoxique prolongé comme les hématies nucléées dans les capillaires fœtaux, la chorangiome et la diminution des membranes vasculo-syncytiales.

Le placenta, véritable « boîte noire » de la grossesse, est anormal dans 87 % des cas de paralysie cérébrale (CP) de Redline. En particulier, le risque de CP est nettement accru lorsqu'apparaissent deux types de lésions dans le même organe (OR = 43,8 [5,3-362]) et véritablement majeur lorsque coexistent au moins une lésion aiguë et une lésion chronique (OR = 94,2 [11,9-747]).

* CHU de Nantes - Hôpital mère-enfant maternité - 38 boulevard Jean-Monnet -
44093 Nantes cedex 1

Selon les recommandations du College of American Pathologists, 30 à 40 % des placentas devraient être soumis à une analyse histologique. En pratique, le placenta doit être adressé en anatomopathologie devant tout accident périnatal inexpliqué ou insuffisamment documenté et après un examen macroscopique personnel consciencieux. Pour ne pas être privé, lors d'une expertise médico-légale, du concours de ce témoin important qu'est le placenta, il faut éviter de s'en débarrasser trop rapidement et le garder systématiquement au réfrigérateur pendant 72 heures, délai nécessaire à la révélation de certaines pathologies néonatales.

Mots clés : expertise médico-légale, paralysie cérébrale, infirmité motrice cérébrale, examen histologique du placenta

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Professeur Georges Boog, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Le placenta a deux fonctions essentielles :

- assurer la nutrition fœtale par une adaptation constante, en optimisant les apports et leur extraction pour le fœtus, en évitant de compromettre l'intégrité des deux systèmes circulatoires ;
- protéger efficacement le fœtus des agressions extérieures, en répondant par une réponse inflammatoire.

Les arbres circulatoires de la mère et du fœtus sont des structures dynamiques qui peuvent être altérées par une anomalie de leur développement, une obstruction de la lumière des vaisseaux ou une perte d'intégrité de leur paroi.

Les réponses inflammatoires se développent à l'interface mère-fœtus du placenta où des micro-organismes pénètrent dans le placenta, des antigènes fœtaux sont présentés au système immunitaire d'adaptation de la mère et où des processus ischémiques libèrent des médiateurs pouvant activer le système immunitaire inné du fœtus [1].

Les paralysies cérébrales (CP) surviennent dans environ 2,0-2,5 pour mille naissances. Près de la moitié se développe après des accouchements à terme à l'issue d'une grossesse apparemment normale [2].

Les études épidémiologiques suggèrent que seulement 8 % à 28 % des paralysies cérébrales seraient consécutives à une asphyxie pendant l'accouchement [3, 4], que la plupart des enfants nés à terme et handicapés avaient des facteurs de risque anténatals et que les signes cardiotocographiques pendant le travail seraient le résultat plutôt que la cause des lésions cérébrales.

À l'opposé, Cowan *et al.* [5] ont montré que chez les enfants atteints d'encéphalopathie néonatale et/ou de convulsions, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire mettait en évidence des lésions de la substance grise profonde, du cortex ou de la substance blanche compatibles avec une anoxo-ischémie périnatale dans 80 % des cas.

On sait à présent que les étiologies des CP sont multiples : anoxo-ischémiques, malformatives, métaboliques, infectieuses, vasculaires, etc. [6-16].

Néanmoins, pendant longtemps elles ont été systématiquement rattachées à une asphyxie perpartum, selon la conception du chirurgien orthopédiste James Little, combattue par celle de Sigmund Freud, qui était initialement neuroanatomiste et pour qui les handicaps étaient principalement liés à des troubles du développement des structures cérébrales précédant le travail [17].

Les travaux récents ont permis de définir des critères précis de l'asphyxie néonatale et de l'origine intrapartale de celle-ci [18, 19].

Cependant, la controverse concernant le moment de survenue et l'étiologie de l'encéphalopathie néonatale, suivie d'une paralysie cérébrale, n'est pas close, car les facteurs de risque anténatals sont mal définis et incomplètement compris et car les outils de dépistage de l'asphyxie perpartum sont non spécifiques et peu reproductibles.

Pour progresser dans la compréhension des paralysies cérébrales, il convient, d'une part, de prendre en compte des facteurs génétiques suggérés par des antécédents familiaux et par la mise en évidence de gènes prédisposants qui commencent à être identifiés [20], d'autre part, de prendre en considération l'histologie de l'organe placentaire qui doit être considéré comme une véritable « boîte noire » de la grossesse ou encore comme son « journal intime » [17].

Les principales causes placentaires à l'origine d'une paralysie cérébrale sont l'anoxo-ischémie en relation avec les circulations maternelle et fœtale, en sachant que le placenta reçoit plus de 50 % du débit cardiaque fœtal et que l'atteinte cérébrale débute avec la fin du processus d'épargne circulatoire induit par le défaut d'oxygénation.

Les capillaires sinusoides font partie du lit vasculaire fœtal et, par conséquent, des micro-thrombi et des cytokines peuvent rejoindre directement le cerveau fœtal par l'intermédiaire du *ductus venosus* et du foramen ovale [7].

Les lésions infectieuses placentaires sont une autre source de paralysies cérébrales car les cytokines et les débris tissulaires peuvent emprunter ces courts-circuits pour toucher la substance blanche cérébrale [9, 10].

1. LES LÉSIONS PLACENTAIRES VASCULAIRES

1.1. Sur le versant maternel

Le processus essentiel au bon développement de la grossesse est l'invasion trophoblastique des artères spiralées de la caduque, puis celles du myomètre. Une implantation trop superficielle peut entraîner une artériopathie déciduale caractérisée par une hypertrophie murale de la paroi des artères de la plaque basale. Dans ce contexte, ces artères anormales sont susceptibles d'être endommagées par des médiateurs circulatoires ayant une action toxique sur l'endothélium et provoquant une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire (athérome aigu) [1].

Une réduction sévère du flux sanguin utérin peut conduire à un défaut de développement des villosités tertiaires du placenta qui se manifeste par une altération de la vélocimétrie Doppler ombilicale.

Des défauts plus localisés de la vascularisation utérine peuvent inhiber la « migration placentaire », notamment en cas de fibromes utérins, de cicatrices utérines ou de malformations utérines. Il en résulte, d'une part des lobes placentaires accessoires, des insertions funiculaires marginales et des placentas praevia, car il existe une croissance préférentielle du placenta là où le débit sanguin utérin est optimal, d'autre part un risque accru d'exposition des vaisseaux fœtaux à des traumatismes lors de l'accouchement, notamment après la rupture des membranes [1].

Une des lésions les plus graves est la nécrose ischémique avec dépôts fibrinoïdes (NIDF) de la plaque basale (*maternal floor infarction*), où la fibrine étouffe les villosités les plus distales. Cette lésion pourrait résulter soit de troubles de la coagulation du fait de la stase sanguine maternelle dans l'espace intervilloux, soit d'une anomalie de programmation du trophoblaste villositaire conduisant à la production de composants de la matrice extracellulaire, similaire au processus de dégénérescence du trophoblaste extravilloux [1, 21, 22].

Lors de l'examen anatomopathologique, la diminution de la perfusion sanguine maternelle s'exprime par une séquence stéréotypée comprenant une augmentation des amas syncytiaux des villosités distales,

le dépôt de fibrine intervillieuse, des foyers d'agglutination des villosités et la diminution du poids du placenta [23].

L'occlusion totale d'une ou plusieurs artères maternelles provoque un infarctus d'une portion de l'arbre villositaire qui se manifeste histologiquement par un collapsus de la chambre intervillieuse et une nécrose du trophoblaste villositaire [24].

La perte d'intégrité des vaisseaux maternels peut se situer au niveau d'une veine et réaliser un hématome décidual marginal à l'origine d'un accouchement prématuré dans un contexte d'hémorragie, ou évoluer de façon chronique avec l'organisation d'un hématome périphérique en croissant avec dépôt d'hémosidérine [25].

À ce tableau relativement bénin s'oppose l'hématome décidual basal d'origine artérielle par suite d'un traumatisme ou d'une séquence d'ischémie-reperfusion déclenchée par des substances vaso-actives comme la nicotine ou la cocaïne [1].

1.2. Sur le versant fœtal

Le développement de la vascularisation fœtale est couplé à celui du placenta et régulé par des hormones, des facteurs de croissance, la pression partielle d'oxygène et d'autres facteurs comme les cytokines, les protéases et les composants de la matrice extracellulaire. Généralement, la croissance placentaire et l'angiogenèse atteignent un plateau vers la 36^e SA et les villosités distales apparaissent matures avec de nombreuses membranes vasculo-syncytiales permettant des échanges gazeux optimaux.

Un excès d'apports nutritifs en cas d'obésité, de diabète et de prise de poids excessive peut stimuler la poursuite de la croissance de nouvelles villosités distales immatures avec une diminution des membranes d'échange qui peut être à l'origine d'une asphyxie fœtale [1, 26].

Dans une ambiance de déficit relatif en oxygène dans la chambre intervillieuse que l'on peut observer en cas de vie en altitude, de tabagisme, d'anémie maternelle, de grossesse multiple ou de prééclampsie, on peut remarquer des aspects prolifératifs des capillaires villositaires. Ceux-ci peuvent être localisés comme dans le chorioangiome ou être plus étendus avec des foyers de chorangiome disséminés ou étendus à l'ensemble de l'organe [27-29].

L'obstruction de la circulation fœtale est une cause majeure d'issue défavorable de la grossesse. La vasculopathie thrombotique fœtale, définie par plus de 15 villosités affectées par plan de coupe, s'exprime en anatomopathologie par une dégénérescence ou une perte éventuelle de

tous les capillaires dans les villosités sous-jacentes, une dilatation et une thrombose des vaisseaux choriaux à l'insertion du cordon et des coussins de fibrine dans les veines les plus larges [1, 30-33].

Elle est déclenchée par un état d'hypercoagulabilité fœtale ou par une compression du cordon ombilical qui peut être soit chronique et partielle, soit périodique et plus marquée [1]. Les causes les plus évidentes sont les circulaires ou nœuds du cordon, les longueurs excessives, les torsions dues à des insertions marginales ou vélamenteuses, les excès de spiralisation ou les défauts de gelée de Wharton [1, 34, 35].

L'obstruction vasculaire peut aussi être la conséquence d'une endovasculite hémorragique (*villous stromal-vascular karyorrhesis*), caractérisée par la présence d'hématies fragmentées au centre de vaisseaux tronculaires ou allanto-choriaux remaniés, de dépôts d'hémossidérine et éventuellement de néocapillaires ou d'images de reperméabilisation [36-38].

La lumière vasculaire fœtale peut être oblitérée à la suite d'une réaction inflammatoire aiguë lors des chorioamniotites ou d'une inflammation chronique en cas de villite d'étiologie indéterminée [36], voire exceptionnellement à la suite de la réaction macrophagique dans la paroi artérielle soumise à un environnement de liquide amniotique méconial [39].

La perte d'intégrité des vaisseaux fœtaux occasionnant une hémorragie en général légère provient de l'élimination des bourgeons syncytiaux. Il en résulte une exposition du tissu conjonctif vilieux qui active la coagulation maternelle avec formation de thrombi intervilieux. Dans les formes plus graves de transfusions fœto-maternelles, mises en évidence par le test de Kleihauer, un collapsus fœtal peut survenir de façon aiguë ou une anasarque peut s'installer en cas d'anémie chronique.

La rupture de vaisseaux fœtaux de plus gros calibre peut s'exprimer de manière dramatique en cas de *vasa praevia* ou être diagnostiquée uniquement par l'examen du placenta en cas de rupture dans le cordon ombilical, la plaque chorale ou les troncs villositaires [1].

2. LES LÉSIONS INFLAMMATOIRES

La présence d'un transplant semi-allogénique bien vascularisé dans l'utérus maternel (le fœtus et ses membranes) n'est pas sans poser de sérieux problèmes au système immunitaire maternel, et l'exposition du produit de conception, qui n'est séparé du vagin riche en micro-organismes que par

quelques millimètres de muqueuse endocervicale, met en jeu des défenses immunitaires fœtales encore immatures.

2.1. Les chorioamniotites aiguës

La chorioamniotite aiguë débute par **une réponse inflammatoire maternelle** dans les veinules de la caduque capsulaire et la fibrine sous-choriale, au-dessus de l'espace intervillieux, puis elle diffuse dans le chorion et l'amnios adjacents [1, 40]. Si l'infection s'arrête à ce niveau, il n'existe habituellement aucune symptomatologie et il n'y a pas de conséquence néfaste dans la plupart des études.

La réponse neutrophilique fœtale est observée dans les vaisseaux choriaux et ombilicaux et constitue **la réponse inflammatoire fœtale** [41, 42]. La libération de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation est associée aux complications neurologiques, notamment par une atteinte de la substance blanche cérébrale, principalement lorsque les signes inflammatoires touchent les parois des artères ombilicales plutôt que la veine ombilicale seule [43-46].

L'examen du placenta est indispensable dans tout contexte infectieux, car certains germes sont difficiles à identifier par les techniques bactériologiques standard et une antibiothérapie préalable peut négativer les cultures bactériologiques [47].

2.2. Les placentites chroniques

Ce groupe comprend des lésions infectieuses et des formes « idiopathiques », lorsqu'aucun germe ne peut être mis en évidence.

2.2.1. Les villites infectieuses chroniques

sont caractérisées par un infiltrat histiocytaire prédominant, observé de façon diffuse et souvent associé à une fibrose ou à une minéralisation et à des lésions inflammatoires du chorion, de la caduque et du cordon ombilical. Les germes en cause sont le plus souvent le *treponema pallidum* et le cytomégalovirus [1].

2.2.2. Les intervillites infectieuses chroniques,

où l'inflammation prédomine dans la chambre intervillieuse, sont déclenchées par le paludisme, certains virus, bactéries, protozoaires ou agents fongiques [1].

2.2.3. Les villites chroniques d'étiologie indéterminée (CVUE)

affectent 5 % à 15 % des placentas à terme et sont caractérisées par un infiltrat du stroma villositaire par des lymphocytes T d'origine maternelle. Il semble s'agir d'une réponse inflammatoire aux antigènes fœtaux d'histocompatibilité, car la CVUE est plus fréquente chez les multipares et lors des grossesses résultant d'un don d'ovocyte [48, 49]. Le risque fœtal est majeur en cas d'inflammation de haut grade avec une vasculopathie oblitérante des gros vaisseaux fœtaux [1].

2.2.4. L'intervillite chronique d'étiologie inconnue (CIUE)

est une pathologie où prédomine une infiltration monomorphe de monocytes (CD68-positifs) dans l'espace intervillieux, en l'occurrence des macrophages, et elle s'accompagne de dépôts fibrineux périvillositaires avec un risque de récurrence important [50].

2.2.5. L'atteinte déciduale chronique

est définie par un infiltrat lympho-plasmocytaire diffus de la caduque. Il semble s'agir d'une infection latente de la cavité utérine qui persiste entre les grossesses et qui peut se réactiver en début de grossesse, avec une extension au placenta lors de la fusion des membranes avec la cavité utérine vers 19-20 SA [1, 51, 52].

3. LES ASPECTS PLACENTAIRES ÉVOQUANT UN ENVIRONNEMENT INTRA-UTÉRIN HYPOXIQUE

3.1. La réaction macrophagique au méconium

En présence d'un liquide amniotique méconial, une réaction macrophagique fœtale se produit dont la topographie permet d'évoquer le début du défaut d'oxygénation fœtale : **2 à 3 heures lorsque la réaction est proche de la plaque chorale, 6 à 12 heures lorsqu'elle s'étend aux membranes extra-placentaires et plus de 48 heures lorsqu'elle provoque une nécrose de la média des artères fœtales** [53]. L'ischémie occasionnée par la réaction inflammatoire est aggravée par la réaction vasoconstrictrice induite par le méconium [54, 55].

3.2. Les hématies nucléées

Dans l'expérience de Redline [17], la présence d'hématies nucléées dans ≥ 3 capillaires villositaires à un grossissement $\times 40$ correspond à un compte absolu d'hématies nucléées de plus de 2 500/cm³. Il s'agit alors d'une réponse de la moelle osseuse à l'hypoxie qui nécessite un délai de 6 à 12 heures.

3.3. La chorangiose

La découverte de nombreuses villosités comportant 10 à 15 capillaires/villosités appelées chorangiose est associée à l'hypoxie chronique, à la présence de taux élevés de facteurs de croissance placentaire (diabète et syndrome de Wiedeman-Beckwith) et à une augmentation de la pression veineuse placentaire en relation avec une thrombose ou une insuffisance cardiaque fœtale.

3.4. La diminution des membranes vasculo-syncytiales

Les troubles métaboliques et l'hyperglycémie, avec la production excessive d'insuline et d'autres facteurs de la croissance placentaire, entraînent une hypertrophie placentaire avec un œdème du stroma villositaire et le développement de capillaires sinusoides avec une diminution des membranes vasculo-syncytiales, qui peut déclencher une hypoxie fœtale paradoxale pour un organe hypertrophié.

4. LES LÉSIONS RÉCURRENTES

Cinq types de lésions placentaires peuvent être récurrentes.

Les unes ont un début précoce, mais une sévérité variable et sont accessibles à un traitement préventif : il s'agit des infiltrats lymphoplasmocytaires de la caduque (antibiothérapie), des vasculopathies maternelles (aspirine en cas de terrain vasculaire, héparine de bas poids moléculaire en cas de thrombophilie avérée), et des villites chroniques d'étiologie indéterminée (corticoïdes avec ou sans aspirine).

Les autres entraînent des pertes fœtales habituelles : il s'agit de la nécrose fibrinoïde périvillositaire massive et des intervillites chroniques d'étiologie indéterminée.

5. LES CORRÉLATIONS ENTRE LES LÉSIONS PLACENTAIRES ET LES HANDICAPS NEUROLOGIQUES DE L'ENFANT

5.1. Les aspects placentaires associés à des anomalies de l'échographie transfontanellaire (ETF) chez les enfants prématurés

Dans une étude portant sur la découverte de lésions de leucomalacies périventriculaires (LPV) lors des ETF de 32 prématurés de moins de 34 SA comparés à un groupe contrôle normal de même âge gestationnel, on retrouvait l'importance des lésions ischémiques majeures de la circulation utéroplacentaire (hématomes rétroplacentaires, infarctus, thromboses, dépôts de fibrine dans la plaque basale ou en zone périvillositaire), et des lésions ischémiques au niveau des villosités, que ce soit pour les atteintes estimées être d'origine péripartale (OR = 7,28 [2,50-21,20]), mais aussi pour les lésions de constitution anténatale (OR = 4,04 [1,40-11,67]). Les aspects de chorioamniotites et les placentas gémellaires étaient également plus fréquemment en cause dans les LPV, mais de façon non significative [56].

En cas de très grande prématurité (poids < 1 500 g), Heller *et al.* [57] ont montré que le risque d'hémorragie intraventriculaire était maximal en cas de chorioamniotite avec une réponse inflammatoire fœtale visible dans les vaisseaux ombilicaux et choriaux (OR = 2,5 [0,97-6,5]).

En cas de prématurité associée à un retard de croissance intra-utérin (RCIU), les anomalies échographiques cérébrales étaient essentiellement en relation avec des lésions vasculaires placentaires, comme l'a révélé une étude comparant les placentas de 94 enfants présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU), avec un poids moyen de 1 125 grammes pour un âge gestationnel moyen de 31,8 SA, à des placentas provenant d'enfants de poids normal à âge gestationnel identique : il s'agissait de l'endovasculite hémorragique ($p = 0,006$) et de l'hématome rétroplacentaire ($p = 0,021$). Les lésions histologiques plus particulièrement retrouvées en cas d'anomalies multiples à l'ETF (lésions hémorragiques et ischémiques : leucomalacies périventriculaires ou infarctus) étaient l'endovasculite hémorragique et la nécrose ischémique avec dépôts fibrinoïdes dans l'espace périvilleux et dans la plaque basale ($p < 0,005$).

En analyse multivariée, le facteur le plus significatif restait l'endovasculite hémorragique (OR = 5,4 [1,4-20,5]). Le nombre des anomalies à l'ETF augmentait en corrélation avec le nombre des lésions histologiques [58].

5.2. Les aspects placentaires associés aux encéphalopathies néonatales

Scher *et al.* [59] ont mis en parallèle les placentas de 43 nouveau-nés ayant présenté des convulsions dans la période néonatale, confirmées par l'électroencéphalogramme, et 30 placentas d'enfants normaux, en distinguant les lésions aiguës de chorioamnionite, d'œdème, de réaction méconiale et d'hématome rétroplacentaire (groupe A) et les lésions chroniques de la maturation placentaire, les infarctus et les foyers de villite chronique (groupe B). Alors qu'aucune corrélation n'a pu être établie avec le groupe A (lésions aiguës), la relation était manifeste avec le groupe B (lésions chroniques), dans l'intervalle des 15 semaines d'aménorrhée correspondant à l'étude (OR = 12,1 [1,9-73,7]).

Une autre étude histologique placentaire de 93 cas d'encéphalopathies néonatales, comparés à 1 000 placentas témoins en série continue, a révélé des associations significatives avec les chorioamnionites ($p = 0,002$), les funiculites ($p = 0,000$), les villites ($p = 0,037$), les coussins thrombotiques endothéliaux ($p = 0,020$), les oblitérations artérielles villositaires ($p = 0,012$), les villosités avaculaires ($p = 0,007$), l'endovasculite hémorragique ($p = 0,001$), les thromboses fœtales ($p < 0,001$) et les maturations villositaires accélérées ($p = 0,007$) [33]. En analyse multivariée restaient significatifs : les funiculites ($p = 0,004$), les coussins thrombotiques endothéliaux ($p = 0,008$), les thromboses fœtales ($p = 0,004$) et la maturation villositaire accélérée ($p = 0,045$) [33].

5.3. Les aspects placentaires associés aux paralysies cérébrales (CP)

5.3.1. Chez les enfants nés prématurément

Redline *et al.* [60] ont confronté les aspects histologiques du placenta de 60 enfants prématurés atteints de paralysie cérébrale (CP) à ceux de 59 enfants-témoins d'âge gestationnel comparable. Deux types de lésions se sont dégagés : les thromboses non occlusives de la plaque chorale (mises en évidence uniquement en cas de chorioamnionite) ($p < 0,04$) et l'œdème villositaire ($p < 0,01$). En l'absence d'infection, une relation biphasique apparaissait en cas de déficit pondéral fœtal, avec un risque

accru de CP en cas de diminution majeure du flux sanguin maternel avec le développement d'infarctus villositaires multiples et, au contraire, un certain effet protecteur en cas d'atteinte vasculaire plus modérée du placenta, ayant permis une adaptation circulatoire d'épargne du cerveau en réaction à l'hypoxie chronique. En régression logistique, les associations les plus significatives dans le cadre des CP étaient les chorioamniotites sévères avec thrombose des vaisseaux choriaux fœtaux, les chorioamniotites cliniques avec œdème villositaire et l'œdème villositaire avec anomalies à l'ETF [61].

Dans un collectif de 129 enfants atteints de CP, de moins de 1 000 g à la naissance, Redline *et al.* [62] ont retrouvé le rôle très néfaste des chorioamniotites aiguës avec réponse vasculaire fœtale sévère et de l'athérome aigu des vaisseaux maternels associé à des amas syncytiaux chez les enfants ayant de graves troubles moteurs, alors que l'œdème villositaire était plus fréquemment observé chez les enfants ayant de plus faibles scores dans l'évaluation neurocognitive.

La méta-analyse de 8 études réalisées par Shatrov *et al.* [47] concernant le taux de chorioamniotites histologiques en cas de CP a définitivement confirmé une augmentation de 83 % du risque de handicap neurologique sévère en cas d'infection (OR = 1,83 [1,17-2,89]).

5.3.2. Chez les enfants nés à terme

Dans une première étude comparant les placentas de 40 cas d'enfants handicapés à 176 placentas adressés en anatomopathologie à cause d'un liquide amniotique méconial, Redline et O'Riordan [63] ont mis en lumière les corrélations visibles sur le tableau 1.

En analyse multivariée, les lésions restant significatives étaient l'hémosidérose amnio-choriale (OR = 74,8 [6,3-894]), les chorioamniotites sévères (OR = 13,2 [1,2-144]), les villosités avasculaires (OR = 9,0 [1,6-51]), et les dépôts de fibrine périvilleuse (OR = 5,9 [1,0-34,3]). Quarante pour cent des témoins n'avaient aucune lésion placentaire contre seulement 13 % des enfants handicapés (OR = 0,04 [0,02-0,10]). À partir de 2 types de lésions histologiques dans un même placenta, le risque de handicap devenait majeur (OR = 43,8 [5,3-362]). Il l'était encore davantage lorsque coexistaient au moins une lésion récente et une lésion chronique (OR = 94,2 [11,9-747]).

Dans une autre étude, Redline [64] a confirmé l'importance des lésions vasculaires fœtales dans la survenue de 125 handicaps neurologiques dont seulement 66 % avaient présenté une encéphalopathie néonatale. Par rapport à 250 placentas-témoins adressés au pathologiste pour des motifs divers correspondant dans 65 % des cas aux recommandations du Collège américain des anatomopathologistes [65], il a

Tableau 1 - Les aspects histologiques du placenta associés aux paralysies cérébrales d'après Redline et O'Riordan [63]

Aspects histologiques du placenta	OR [IC à 95 %]
Thrombose récente des vaisseaux choriaux	30,9 [7,3-131]
Hématies nucléées dans tous les capillaires	22,3 [11-46]
Hémosidérose diffuse des membranes	14,2 [2,4-84]
Dépôts de fibrine périvillositaires	9,9 [3,7-27]
Chorioamnionite fœtale sévère	9,7 [2,3-41]
Nécrose vasculaire méconiale	8,2 [2,3-29]
Villosités avasculaires extensives	8,2 [3,1-22]
Villite chronique diffuse	4,1 [1,3-13]
Troubles vasculaires maternels	2,0 [0,9-4,8]

observé des différences très significatives pour les thromboses fœtales avec au moins 15 villosités avasculaires ($p < 0,001$), les vasculopathies obstructives compliquant les villites chroniques d'étiologie indéterminée ($p < 0,001$), les chorioamnionites avec vascularite fœtale ($p < 0,005$) et l'infiltration méconiale des parois artérielles fœtales ($p < 0,0001$). L'un au moins de ces aspects était présent chez 51 % des enfants handicapés contre seulement 10 % des témoins ($p < 0,0001$).

En reprenant le même groupe-témoin que précédemment, la confrontation à 158 cas de paralysie cérébrale survenus chez des enfants de plus de 36 SA, entre 1998 et 2008, a montré à Redline [66] des corrélations avec les données anamnestiques des dossiers cliniques selon le contexte :

- en cas d'événements sentinelles évidents (20 % des cas), l'auteur relevait moins d'obésités maternelles et plus de lésions cérébrales multikystiques. Ces événements sentinelles consistaient en hématomes rétroplacentaires, hémorragies fœto-maternelles confirmées, occlusions aiguës du cordon, infections néonatales à streptocoque du groupe B, embolies amniotique et ruptures utérines ;
- en cas de lésions vasculaires graves sur le versant fœtal (34 % des cas), la confrontation clinique mettait en évidence plus de RCIU asymétriques et d'oligoamnios, d'œdèmes cérébraux néonataux, d'hématies nucléées et d'insuffisances multiviscérales. Ces lésions vasculaires graves correspondaient à des thromboses ou oblitérations par vascularite dans un contexte de villite chronique, de réaction méconiale ou d'infection ;
- en cas d'insuffisance placentaire chronique (23 % des cas), la série révélait plus de prééclampsies et de RCIU asymétriques. L'histologie

montrait des vasculopathies maternelles (infarctus, dépôts de fibrine intervillositaire, villosités avasculaires), des villites chroniques diffuses, des décollements placentaires chroniques (hématome décidual marginal et placenta circumvallata), des dépôts massifs de fibrine périvillositaire et une immaturité villositaire diffuse ;

- en cas de lésions placentaires indiquant une adaptation subaiguë ou chronique à l'hypoxie (15 %), il n'y avait pas de corrélation clinique particulière. Les aspects histologiques correspondaient aux hématies nucléées et à la chorangiome ;
- en l'absence de toute lésion placentaire (8 %), le seul élément distinctif ressortant de la lecture des dossiers était l'antécédent familial de paralysie cérébrale.

Globalement, dans la série des 158 cas, on retrouvait des signes cliniques ou anatomopathologiques évoquant une obstruction du cordon ombilical dans 62 % des cas, soit une compression évidente du cordon (42 %), soit une anomalie vasculaire obstructive (20 %) [65].

6. LA RECHERCHE DES ANASTOMOSES VASCULAIRES EN CAS DE GROSSESSE MULTIPLE MONOCHORIALE

En cas de syndrome transfuseur-transfusé (STT) dû à une anastomose artérioveineuse (AsA-V), la recherche d'une anastomose artério-artérielle (AsA-A) explique l'importance des lésions disruptives cérébrales du jumeau survivant (15 à 20 %) en cas de mort *in utero* du jumeau transfuseur, en raison d'un reflux massif du sang du co-jumeau transfusé à travers une large AsA-A [67].

En cas de grossesse gémellaire monochoriale sans STT, mais avec un RCIU chez l'un des jumeaux, la mise en évidence d'une AsA-A rend compte du risque de leucomalacie périventriculaire multiplié par 5 chez le jumeau le plus gros, occasionné par un reflux sanguin à l'occasion d'un épisode d'hypotension transitoire chez l'enfant le plus chétif [68].

7. INCIDENCES MÉDICO-LÉGALES

L'analyse de la littérature de Graham *et al.* [2] a montré que la proportion de paralysies cérébrales associées à une asphyxie perpartum était de 14,5 %.

En fonction des critères établis par McLennan *et al.* [18], corrigés par le Collège américain des obstétriciens et gynécologues et l'Académie américaine de pédiatrie [19], une série de 235 paralysies cérébrales a montré que, chez les 46 enfants nés à terme, seulement 2 (4,3 %) étaient nés après une asphyxie d'origine strictement perpartale à cause d'un événement sentinelle évident [69]. Ce chiffre rejoint celui de 4 % retrouvé par Badawi *et al.* [70] à propos des encéphalopathies néonatales modérées et sévères, les autres cas résultant d'une atteinte antepartum (69 %) ou d'une aggravation perpartum d'un état précaire antérieur (25 %).

Une récente étude neuropathologique d'enfants décédés dans les trois premiers jours de vie confirme cette hypothèse en mettant en évidence la présence de lésions cérébrales subaiguës et aiguës, ce qui suggère la possibilité d'une atteinte cérébrale à début anténatal s'aggravant pendant le travail, et atténuant la responsabilité médico-légale de l'équipe qui a procédé à l'accouchement [71].

Malheureusement, le placenta est dans la plupart des expertises indisponible. Une étude anatomopathologique du placenta n'a été effectuée que dans 11,2 % des 276 encéphalopathies néonatales modérées et sévères de Badawi [70] et 68 % des 213 cas de paralysies cérébrales de Stribis *et al.* [69].

8. CONCLUSIONS PRATIQUES

Faut-il demander un examen anatomopathologique de tous les placentas comme le recommandent Salafia et Vintzileos [72] ? Soyons réalistes et commençons par peser et mesurer le placenta pour toutes les naissances, et par systématiquement l'examiner, tant sur sa face maternelle que sur sa face fœtale, en notant le mode d'insertion du cordon (central, marginal, vélamenteux), en vérifiant le nombre des vaisseaux funiculaires, et en mesurant la longueur du cordon, voire le petit côté des membranes en cas d'hémorragies.

Il n'est pas, non plus, interdit d'effectuer soi-même 4 à 5 tranches de section pour repérer des anomalies macroscopiques du parenchyme :

infarctus, hématomes, thromboses, chorioangiomes, abcès, etc. et de vérifier la spiralisation et le diamètre du cordon (gelée de Wharton ?).

Le College of American Pathologists (CAP) a fourni en 1991 la liste des indications de l'examen anatomopathologique du placenta visible sur le tableau 2 [65].

L'application de ces recommandations ferait examiner en routine 30 à 40 % des placentas, ce qui risque d'affoler les laboratoires d'anatomie pathologique et surtout nous obligerait à faire appel à des pathologistes peu intéressés et peu formés à l'histologie de cet organe. En atteste la qualité très hétérogène des comptes-rendus disponibles lors des expertises.

Des efforts de stricte définition des lésions histologiques, de standardisation des protocoles d'examen et de précision dans la rédaction des

Tableau 2 - Les indications de l'examen anatomopathologique du placenta. D'après Altshuler et Deppisch [65]

<p>Indications maternelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - maladies générales : diabète, hypertension gravidique, collagénose, convulsions, anémie sévère, - prématurité < 34 SA, - fièvre perpartum, - hémorragie du 3^e trimestre inexplicée ou saignement > 500 ml, - infection materno-fœtale : VIH, syphilis, CMV, rubéole, herpès, toxoplasmose, - oligoamnios sévère, - complication de la grossesse inexplicée ou récurrente : RCIU, mort fœtale <i>in utero</i>, avortement spontané, - suspicion d'hématome rétroplacentaire, - interruption de la grossesse non élective, - méconium épais ou visqueux, - suspicion de lésion placentaire après un acte invasif.
<p>Indications fœtales et néonatales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mort fœtale <i>in utero</i>, perpartum ou néonatale, - anasarque fœtale, - RCIU (< 10^e percentile), - malformation majeure, dysmorphie, anomalie chromosomique, - grossesse gémellaire monochoriale, - jumeau avec discordance de poids > 20 %, - complications néonatales : acidose grave (pH < 7,00), score d'Apgar < 6 à la 5^e minute, assistance ventilatoire > 10 minutes, anémie sévère (hématocrite < 35 %), - convulsions néonatales, - infection néonatale, - admission en néonatalogie de niveau II ou III.
<p>Indications placentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - anomalie macroscopique (ou échographique) - poids et taille discordantes avec le terme, en plus ou en moins, - lésions macroscopiques du cordon ombilical, - longueur du cordon < 32 cm à terme.

résultats demandés aux pathologistes sous l'égide de Redline *et al.* [73] ont montré qu'il était possible d'obtenir une reproductibilité acceptable entre divers examinateurs.

- Les meilleurs résultats, évalués par les coefficients kappa, sont observés dans le cadre des infections amniotiques aiguës, tant sur le versant maternel (0,93) que fœtal (0,90), ainsi qu'au niveau des atteintes funiculaires périphériques (0,84), des villites aiguës (0,90) et des intervillites (0,65), alors qu'ils sont nettement moins concordants pour les infiltrats de cellules plasmatiques dans la caduque (0,30) [40].
- En ce qui concerne l'inflammation chronique de la plaque basale, une concordance de 83 % est obtenue en établissant un certain niveau de gravité et d'extension des infiltrats lymphocytaires et en recherchant la présence de cellules plasmatiques [74].
- Pour le diagnostic de l'insuffisance placentaire chronique d'origine vasculaire maternelle, il faut rechercher les conséquences périphériques au niveau de la villosité : le coefficient kappa de reproductibilité des lésions touchant l'espace intervillieux est de 0,50 pour les amas syncytiaux, 0,42 pour l'agglutination des villosités, 0,25 pour les dépôts fibrineux intervillieux et 0,57 pour l'hypoplasie villositaire distale. Pour les lésions affectant les vaisseaux maternels et le site d'implantation, les coefficients kappa sont de 0,50 pour l'athérome aigu, 0,43 pour l'hypertrophie musculaire des artérioles membranaires, 0,48 pour la persistance de la musculature des artères de la plaque basale, 0,54 pour la présence accrue de cellules géantes sur le site placentaire, et 0,36 pour le trophoblaste intermédiaire immature [23].
- Pour le diagnostic de la pathologie vasculaire fœtale obstructive, les coefficients de reproductibilité sont meilleurs pour les lésions affectant les villosités distales que pour les lésions touchant les gros vaisseaux fœtaux : 0,49 pour les villosités avasculaires, 0,58 pour l'endovasculite, 0,65 pour la villite chronique d'étiologie indéterminée contre 0,34 pour les thromboses des vaisseaux fœtaux, et 0,47 pour les caillots récents de fibrine sur l'intima [75].

En pratique, l'examen du placenta s'impose devant tout accident périnatal inexplicé ou insuffisamment documenté et après un examen macroscopique personnel préalable consciencieux.

Pour éviter l'absence d'examen histologique du placenta en cas de complication néonatale, il faut cesser de se débarrasser en urgence du produit du délivre et garder systématiquement tous les placentas en les stockant au froid à 4 °C pendant 72 heures [76, 77].

En conclusion, les lésions placentaires associées aux handicaps neurologiques peuvent être classées de la façon suivante : les insuffisances placentaires d'origine maternelle, la pathologie thrombotique fœtale, les processus inflammatoires aigus ou chroniques et les pathologies placentaires primitives.

L'histologie placentaire apparaît plus particulièrement utile pour dépister les lésions chroniques, pas toujours suspectées par la surveillance clinique de la grossesse que pour confirmer les accidents aigus avec des événements sentinelles évidents. L'examen du placenta, dans le contexte d'un handicap neurologique, montre souvent des lésions multiples permettant d'établir une chronologie des altérations de l'environnement intra-utérin. Les lésions multiples dont l'étiologie est différente, impliquant des fonctions placentaires diverses comme les circulations maternelle ou fœtale ou les réactions inflammatoires, additionnent leurs effets néfastes, de même que la survenue d'un accident aigu sur un terrain de pathologie chronique.

Par conséquent, le placenta s'impose comme « un témoin » important dans la défense médico-légale pour éliminer ou atténuer la responsabilité de l'accoucheur en cas de handicap ultérieur de l'enfant [78]. Il prend également une importance majeure pour éviter la récurrence d'une pathologie placentaire infectieuse, thrombotique ou immunologique grâce à la possibilité d'un traitement préventif adapté (antibiotiques, aspirine, héparine de bas poids moléculaire, corticoïdes).

Bibliographie

- [1] Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 2008;29(A):S86-S91.
- [2] Graham EM, Ruis KA, Hartman AI, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:587-595.
- [3] Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J Pediatr* 1988;112:515-519.
- [4] Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth period 1991-1994. *Acta Paediatr* 2001;90:271-277.
- [5] Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM *et al.* Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003;61:736-742.
- [6] Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 507-513.
- [7] Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998;179:665-675.
- [8] Gibson CS, MacLennan AH, Hague WM, Haan EA, Priest K, Chan A *et al.* South Australian Cerebral Palsy Research Group. Associations between inherited thrombophilias, gestational age, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1437.
- [9] Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Haan EA, Priest Dekker GA; South Australian Cerebral Palsy Research Group. Neurotropic viruses and cerebral palsy: population based case-control study. *BMJ* 2006; 332:76-80.
- [10] Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003;290:2677-2684.
- [11] Spinillo A, Fazzi E, Stronati M, Ometto A, Iasci A, Guaschino S. Severity of abruptio placentae and neurodevelopmental outcome in low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1993; 35:45-54.
- [12] Lieberman E, Eichenwald E, Mathur G, Richardson D, Heffner L, Cohen A. Intrapartum fever and unexplained seizures in term infants. *Pediatrics* 2000;106:983-988.
- [13] Wee LY, Muslin I. Perinatal complications of monochorionic placentation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:554-560.
- [14] Croen LA, Grether JK, Curry CJ, Nelson KB. Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: more evidence for prenatal antecedents. *J Pediatr* 2001;138:804-810.
- [15] Blair E, Al Asedy F, Badawi N, Bower C. Is cerebral palsy associated with birth defects other than cerebral defects? *Dev Med Child Neurol* 2007;49:252-258.
- [16] Boog G. Asphyxie périnatale et infirmité motrice d'origine cérébrale (I - Le diagnostic). *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:261-277.
- [17] Redline RW. Placental pathology and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006;33:503-516.
- [18] MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999;319:1054-1059.
- [19] The American College of Obstetricians and Gynecologists's Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy, the American College of Obstetricians and Gynecologists, the American Academy of Pediatrics, Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and physiopathology, Washington, DC: the American College of Obstetricians and Gynecologists 2003;1-85.
- [20] Gibson CS, MacLennan AH, Dekker GA, Goldwater PN, Sullivan TR, Munroe DJ *et al.* Candidate genes and cerebral palsy: a population-based study. *Pediatrics* 2008;122: 1079-1085.
- [21] Andres RL, Kuyper W, Resnik R, Piacquadio KM, Benirschke K. The association of maternal floor infarction of the placenta with adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:935-938.
- [22] Adams-Chapman I, Vaucher YE, Bejar RF, Benirschke K, Baergen RN, Moore TR. Maternal floor infarction of the placenta:

association with central nervous system injury and adverse neurodevelopmental outcome. *J Perinatol* 2002;22:236-241.

[23] Redline RW, Boyd T, Campbell V, Hyde S, Kaplan C, Khong TY *et al.*; Society for Pediatric Pathology Perinatal Section, Maternal Vascular Perfusion Nosology Committee. Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:237-249.

[24] Burke CJ, TannenberG AE. Prenatal brain damage and placental infarction- an autopsy study. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37:555-562.

[25] Redline RW, Wilson-Costello D. Chronic peripheral separation of placenta. The significance of diffuse chorioamniotic hemoderosis. *Am J Clin Pathol* 1999;111:804-810.

[26] Stallmach T, HebisG G, Meier K, Dudenhausen JW, Vogel M. Rescue by birth: defective placental maturation and late fetal mortality. *Obstet Gynecol* 2001;97:505-509.

[27] Altshuler G. Chorangiomas. An important placental sign of neonatal morbidity and mortality. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:71-74.

[28] Benirschke K. Recent trends in chorangiomas, especially those of multiple and recurrent chorangiomas. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:264-269.

[29] Ogino S, Redline RW. Villous capillary lesions of the placenta: distinction between chorangioma, chorangiomatosis, and chorangiomas. *Hum Pathol* 2000;31:945-954.

[30] Redline RW. Clinical and pathological umbilical abnormalities in fetal thrombotic vasculopathy. *Hum Pathol* 2004;35:1494-1498.

[31] Redline RW, Pappin A. Fetal thrombotic vasculopathy: the clinical significance of extensive avascular villi. *Hum Pathol* 1995;26:80-85.

[32] Kraus FT, Acheen VI. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. *Hum Pathol* 1999;30:759-769.

[33] McDonald DG, Kelehan P, McMenemy JB, Gorman WA, Madden D, Tobbia IN *et al.* Placental fetal thrombotic vasculopathy is associated with neonatal encephalopathy. *Hum Pathol* 2004;35:875-880.

[34] Machin GA, Ackerman J, Gilbert-Barnes E. Abnormal umbilical cord coiling is associated with adverse perinatal outcomes. *Pediatr Dev Pathol* 2000;3:462-471.

[35] Baergen RN, Malicki D, Behling C, Benirschke K. Morbidity, mortality, and placental pathology in excessively long umbilical cords: retrospective study. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:144-153.

[36] Nessmann C, Larroche JC. Pathologie du parenchyme placentaire. In: Atlas de pathologie placentaire. Masson, Paris 2001:53-78.

[37] Sander CH, Kinnane L, Stevens NG, Echt R. Haemorrhagic endovasculitis of the placenta: a review with clinical correlation. *Placenta* 1986;7:551-574.

[38] Shen-Schwartz S, MacPherson TA, Mueller-Heubach E. The clinical significance of hemorrhagic endovasculitis of the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:48-51.

[39] Altshuler G, Arizawa M, Mohar-Nadasdy G. Meconium-induced umbilical cord vascular necrosis and ulceration: a potential link between the placenta and poor pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992;79:760-766.

[40] Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6:435-448.

[41] Dammann O, Allred EN, Leviton A, Shen-Schwartz S, Heller D, Genest DR *et al.* Fetal vasculitis in preterm newborns: interrelationships, modifiers, and antecedents. *Placenta* 2004;25:788-796.

[42] Gomez B, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194-202.

[43] Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH *et al.* Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1-beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:19-26.

[44] Moon JB, Kim JC, Yoon BH, Romero R, Kim G, Oh SY *et al.* Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 and the development of cerebral palsy. *J Perinat Med* 2002;30:301-306.

[45] Kim CJ, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Kim M, Park SS *et al.* Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:496-500.

[46] Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser ML, Allred EN, Dammann O *et al.* Maternal

infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. Developmental Epidemiology Network Investigators. *Pediatr Res* 1999;46:566-575.

[47] Shatrov JG, Birch SCM, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL. Chorioamnionitis and cerebral palsy. A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:387-92.

[48] Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol* 2007;38:1439-1446.

[49] Boog G. Chronic villitis of unknown etiology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:9-15.

[50] Boyd TK, Redline RW. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. *Hum Pathol* 2000;31:1389-1392.

[51] Khong TY, Bendon RW, Qureshi F, Redline RW, Gould S, Stallmach T *et al.* Chronic deciduitis in the placental basal plate: definition and interobserver reliability. *Hum Pathol* 2000; 31:292-295.

[52] Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, Cliver SP, Conner M, Goepfert AR. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:739-745.

[53] Altshuler G, Hyde SR. Clinicopathologic implications of placental pathology. *Clin Obstet Gynecol* 1996;39:549-570.

[54] Altshuler G, Hyde S. Meconium-induced vasoconstriction: a potential cause of cerebral and other fetal hypoperfusion and poor pregnancy outcome. *J Child Neurol* 1989;4:137-142.

[55] Holcberg G, Huleihel M, Katz M, Segal D, Sapir O, Mazor M *et al.* Vasoconstrictive activity of meconium stained amniotic fluid in the human placental vasculature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;87:147-150.

[56] Kumazaki K, Nakayama M, Sumida Y, Ozono K, Mushiaki S, Suehara N *et al.* Placental features in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 2002;109:650-655.

[57] Heller D, Banogan P, Collins M, Genest D, Shen-Schwartz S. Correlation of placental inflammatory lesions with intraventricular hemorrhage, cranial echolucencies, and chronic lung disease in very low birth weight (VLBW) infants. *Placenta* 2005;26(A): S115.

[58] Viscardi RM, Sun CC. Placental lesion multiplicity: risk factor for IUGR and neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Early Hum Dev* 2001;62:1-10.

[59] Scher MS, Trucco GS, Beggarly ME, Steppe DA, Macpherson TA. Neonates with electrically confirmed seizures and possible placental association. *Pediatr Neurol* 1998; 19:37-41.

[60] Redline RW, Wilson-Costello D, Borawski E, Fanaroff AA, Hack M. Placental lesions associated with neurologic impairment and cerebral palsy in very low birth weight infants. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:1091-1098.

[61] Redline RW, Wilson-Costello D, Borawski E, Fanaroff A, Hack M. The relationship between placental and other perinatal risk factors for neurologic impairment in very low birth weight children. *Pediatr Res* 2000;47:721-726.

[62] Redline RW, Minich N, Taylor HG, Hack M. Placental lesions as predictors of cerebral palsy and abnormal neurocognitive function at school age in extremely low birth weight infants (< 1 kg). *Pediatr Dev Pathol* 2007; 10:282-292.

[63] Redline RW, O'Riordan MA. Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1785-1791.

[64] Redline RW. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192: 452-457.

[65] Altshuler G, Deppisch LM, College of American Pathologists Conference XIX on the examination of the placenta: report of the working group on indications for placental examination. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115:701-703.

[66] Redline RW. Cerebral palsy in term infants: a clinicopathologic analysis of 158 medicolegal case reviews. *Pediatr Dev Pathol* 2008;11:456-464.

[67] Lemerle S, Le Vaillant C, Dubreil C, Boog G. Mise en évidence des anastomoses vasculaires par la vélocimétrie doppler dans les grossesses gémellaires monochoriales. *Revue de la littérature à propos de trois cas.* *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007;36:777-785.

[68] Gratacos E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enriquez G, Perapoch J *et al.* Prevalence of

neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:159-163.

[69] Strijbis EMM, Oudman I, van Essen P, MacLennan AH. Cerebral palsy and the application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1357-1365.

[70] Badawi N, Kurinczuk J, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR *et al*. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;317:1554-1558.

[71] Becher JC, Bell JE, Keeling JW, McIntosh N, Wyatt B. The Scottish perinatal neuropathology study: clinicopathological correlation in early neonatal deaths. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F399-407.

[72] Salafia CM, Vintzileos AM. Why all placentas should be examined by a pathologist in 1990? *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1282-1293.

[73] Redline RW, Heller D, Keating S, Kingdom J. Placental diagnostic criteria and clinical correlation-A workshop report. *Placenta* 2005;26(A):S114-S117.

[74] Khong TY, Bendon RW, Qureshi F, Redline RW, Gould S, Stallmach T *et al*. Chronic deciduitis in the placental basal plate: definition and interobserver reliability. *Hum Pathol* 2000; 31:292-305.

[75] 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;7:443-452.

[76] Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Chambers HM, Stanley FJ. Why is the placenta being ignored? *Austr N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:343-346.

[77] Boog G. Pourquoi il ne faut pas jeter trop vite le placenta. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35:721-723.

[78] Baergen RN. The placenta as witness. *Clin Perinatol* 2007;34:393-407.