



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

par

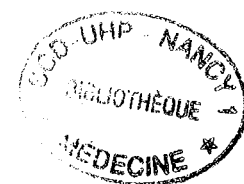
Marie-Laure CAMBON-ESZTO

Le 28 septembre 2004

ETUDE DE LA CINETIQUE DES ANTICORPS ANTICARDIOLIPINES DANS LES GROSSESSES A RISQUE

Examineurs de la thèse :

Mme P. Monnier-Barbarino	Professeur	Président
Mr B. Foliguet	Professeur	Juge
Mr M. Schweitzer	Professeur	Juge
Mme M.C. Béné	Professeur	Juge
Mr E. De Maistre	Docteur en médecine	Juge



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

par

Marie-Laure CAMBON-ESZTO

Le 28 septembre 2004

ETUDE DE LA CINETIQUE DES ANTICORPS ANTICARDIOLIPINES DANS LES GROSSESSES A RISQUE

Examineurs de la thèse :

Mme P. Monnier-Barbarino	Professeur	Président
Mr B. Foliguet	Professeur	Juge
Mr M. Schweitzer	Professeur	Juge
Mme M.C. Béné	Professeur	Juge
Mr E. De Maistre	Docteur en médecine	Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Madame le Professeur P. MONNIER-BARBARINO

Professeur de Gynécologie et Obstétrique

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et de juger notre travail.

Nous vous sommes très reconnaissants de nous avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail. Votre compétence et votre soutien, à chaque étape, nous ont permis de mener cette étude à bien.

Tout au long de notre internat, nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances, la qualité de vos enseignements ainsi que votre rigueur scientifique mais également vos qualités humaines.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur B. FOLIGUET

Professeur d'Histologie, d'Embryologie et de Cytogénétique
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous avons eu l'occasion au cours de ce travail d'apprécier votre accessibilité et votre gentillesse ainsi que votre compétence professionnelle.

Que notre thèse soit l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur M. SCHWEITZER

Professeur de Gynécologie et Obstétrique

Vous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Durant ces années d'internat nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que la clarté de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre haute considération.

Madame le Professeur M.C. BENE

Professeur d'Immunologie biologique

Nous avons été sensibles à votre implication en acceptant de siéger à notre jury et de juger notre travail.

Nous vous témoignons nos plus sincères remerciements.

Que notre thèse soit l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

Monsieur le Docteur E. DE MAISTRE

Docteur en Médecine

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail et nous vous en sommes reconnaissants.

Au cours de ce travail nous avons pu apprécier vos compétences et l'intérêt que vous portez à ce sujet, vous nous avez orienté avec beaucoup de sollicitude.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos remerciements les plus sincères.

A NOS MAITRES D'INTERNAT

Monsieur le Docteur P. BASSNAGEL

Monsieur le Professeur P. BOISSEL

Monsieur le Professeur J.L. BOUTROY

Monsieur le Professeur L. BRESSLER

Monsieur le Docteur P. DROULLE

Monsieur le Professeur P.JUDLIN

Monsieur le Docteur P. MANINNI

Monsieur le Docteur J.P. PELLERIN

Monsieur le Docteur J.P. RAGAGE

A TOUS NOS AINES qui ont contribué à notre formation

Les praticiens hospitaliers et chefs de clinique de la maternité de Nancy.

Les praticiens hospitaliers et chefs de clinique du service de chirurgie digestive du C.H.U. de Brabois.

Les gynécologues-obstétriciens du C.H.R. Bonsecours et de l'Hopital Sainte-Croix de Metz.

Les urologues de l'hopital Saint- André de Metz.

Les anesthésistes des différents lieux de stage.

A mes camarades internes, aux sages-femmes et à l'ensemble du personnel des services rencontrés, pour tout ce qu'il m'ont appris et pour leur soutien.

A tous ceux qui ont de près ou de loin contribué à l'élaboration de cette thèse.
Qu'ils trouvent ici le témoignage de mes sincères remerciements.

A Peter et à Paul,
que j'aime profondément.

A mes parents,

Qui m'ont soutenu tout au long de mes études de médecine.

Que vous trouviez dans ce travail mon immense reconnaissance et l'aboutissement de vos efforts.

A ma sœur Valérie,

Pour l'exemple qu'elle a toujours été pour moi, et l'admiration que je lui porte.

A ma vieille tante Titine,

Pour l'épisode crème solaire et autres rigolades.

A toute ma famille,

L'important n'est pas d'être nombreux, mais unis.

Pour tous les moments que mes études et mon travail vous ont volés.

A tous mes amis de Nancy et de Strasbourg.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES



LISTE DES TABLEAUX	20
LISTE DES FIGURES	22
LISTE DES ABREVIATIONS	23
 1 INTRODUCTION :	 25
 2 SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES ET OBSTETRIQUE DANS LA LITTERATURE :	 28
2.1 HISTORIQUE.....	28
2.2 EPIDEMIOLOGIE.....	29
2.2.1 <i>SAPL PRIMAIRE ET SAPL SECONDAIRE</i>	29
2.2.2 <i>INFLUENCE DES FACTEURS INDIVIDUELS</i>	30
2.3 LES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES.....	31
2.3.1 <i>LES PHOSPHOLIPIDES MEMBRANAIRES</i>	31
2.3.2 <i>ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES CLASSIQUES</i>	33
2.3.3 <i>EPITOPES CANDIDATS</i>	40
2.3.4 <i>ELEMENTS DE PATHOGENIE</i>	45
2.4 LE SAPL EN PATHOLOGIE OBSTETRICALE.....	49
2.4.1 <i>PATHOLOGIE OBSTETRICALE</i>	49
2.4.2 <i>COMPLICATIONS NEONATALES</i>	52
2.5 MANIFESTATIONS EXTRA-OBSTETRIQUES DU SAPL	53
2.5.1 <i>THROMBOSES ARTERIELLES OU VEINEUSES</i>	53
2.5.2 <i>EN PNEUMOLOGIE</i>	53
2.5.3 <i>EN NEUROLOGIE</i>	54
2.5.4 <i>EN CARDIOLOGIE</i>	54
2.5.5 <i>EN NEPHROLOGIE</i>	54
2.5.6 <i>EN DERMATOLOGIE</i>	55
2.5.7 <i>AUTRES</i>	55
2.6 EXAMENS PARACLINIQUES	55
2.6.1 <i>L'ECHOGRAPHIE OBSTETRICALE AVEC ETUDE DOPPLER</i>	56
2.6.2 <i>L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU PLACENTA</i>	60
2.7 EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE EN OBSTETRIQUE :	66
2.7.1 <i>PRINCIPAUX TRAITEMENTS PROPOSES</i>	66
2.7.2 <i>ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES ET RESULTATS</i>	71

3	ETUDE PERSONNELLE	74
3.1	BUT DE L'ETUDE.....	74
3.2	PATIENTES, MATERIEL ET METHODES.....	74
3.2.1	POPULATION ETUDIEE.....	74
3.2.2	DOSAGE DES ANTICORPS ANTICARDIOLIPINES.....	76
3.2.3	METHODE STATISTIQUE.....	76
3.3	RESULTATS	77
3.3.1	ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION.....	77
3.3.2	CARACTERISTIQUES DE LA GROSSESSE SUIVIE	85
3.3.3	ANALYSE DES DOSAGES ITERATIFS D'ACL.....	106
4	DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE.....	122
4.1	LA POPULATION CIBLE.....	122
4.2	SUIVI DE LA GROSSESSE	123
4.2.1	CLINIQUE	124
4.2.2	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES.....	124
4.2.3	ECHOGRAPHIE ET DOPPLERS.....	125
4.2.4	TRAITEMENTS.....	126
4.2.5	COMPLICATIONS.....	127
4.2.6	ACCOUCHEMENT.....	129
4.2.7	DEVENIR DES NOUVEAU-NES.....	129
4.2.8	PRISE EN CHARGE DU POST-PARTUM.....	129
4.3	DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES	130
4.4	CINETIQUE DES ACL.....	131
4.4.1	REVUE DE LA LITTERATURE.....	131
4.4.2	CINETIQUE DES ACL DANS NOTRE POPULATION.....	132
4.4.3	RELATION AVEC LA PATHOLOGIE OBSTETRICALE.....	134
4.5	PROPOSITION DE SURVEILLANCE DE CES GROSSESSES A RISQUE	134
4.5.1	CONSULTATION PRE-CONCEPTIONNELLE	134
4.5.2	EN COURS DE GROSSESSE	135
5	CONCLUSION.....	139
6	BIBLIOGRAPHIE.....	142
7	ANNEXES	151

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Résultats des différentes études ayant évalué l'association aspirine-corticoïdes. .	71
Tableau II : Résultats des différentes études ayant évalué l'association aspirine-héparine.....	72
Tableau III: Nombre de grossesse suivies avec dosage séquentiel des ACL par patiente.....	77
Tableau IV : Antécédents médicaux des patientes suivies.....	78
Tableau V :Répartition des antécédents évocateurs de SAPL	79
Tableau VI : Caractéristiques gynécologiques des patientes suivies.....	80
Tableau VII :Antécédents chirurgicaux des patientes suivies.....	81
Tableau VIII : Antécédents obstétricaux des patientes.....	81
Tableau IX : Nombre de fausses couches chez les patientes suivies.....	82
Tableau X : Modes de conception des grossesses suivies.....	86
Tableau XI : Résultats de la recherche de LA chez les patientes suivies.....	86
Tableau XII : Modes de diagnostic du SAPL chez les patientes atteintes et nombre de recherches négatives intercalés entre deux recherches positives.....	87
Tableau XIII : Evolution de la grossesse pour les 40 patientes atteintes de SAPL.....	88
Tableau XIV : Evaluation échographique de la croissance fœtale	89
Tableau XV : Examen échographique du placenta.....	90
Tableau XVI : Estimation échographique de la quantité de liquide amniotique.....	91
Tableau XVII : Données du doppler utérin pour l'ensemble des grossesses.....	91
Tableau XVIII : Résultat du doppler des artères utérines pour les patientes testées entre 22 et 24 SA.....	92
Tableau XIX : Existence d'un notch chez les patientes présentant un doppler perturbé.....	92
Tableau XX : Résultats du doppler ombilical.....	92
Tableau XXI : Raisons de la réalisation d'une recherche d'APL au cours de la grossesse.....	93
Tableau XXII : Complications obstétricales apparues durant la grossesse suivie.....	97
Tableau XXIII : Modes d'entrée en travail des patientes suivies	98
Tableau XXIV : Précision des différentes indications de déclenchement.....	99
Tableau XXV : Modes d'accouchement des patientes suivies pour leur grossesse.....	100
Tableau XXVI : Motifs de césarienne dans les grossesses suivies.....	100
Tableau XXVII : Score d'Apgar des enfants nés vivants.....	102
Tableau XXVIII : Devenir des nouveau-nés issus des grossesses suivies.....	102
Tableau XXIX : Taux de placentas normaux et pathologiques parmi les placentas étudiés.....	103
Tableau XXX : Poids réel du nouveau-né, poids attendu pour le terme et poids en fonction du poids du placenta.....	104
Tableau XXXI: Evolution du nombre de dosages ACL positifs et de la moyenne des valeurs absolues de l'ensemble des dosages pour chaque trimestre de la grossesse.....	107
Tableau XXXII : Répartition du nombre de dosages IgG ACL positifs en fonction de la période étudiée.....	109
Tableau XXXIII : Répartition des médianes des dosages IgG ACL en fonction des différentes périodes considérées.....	110
Tableau XXXIV : Répartition du nombre de dosages IgM ACL positifs en fonction de la période étudiée.....	111
Tableau XXXV : Répartition des médianes des taux d'IgM ACL en fonction des différentes périodes considérées.....	112
Tableau XXXVI : Répartition des grossesses dont un évènement pathologique peut être mis en relation avec les APL et des grossesses non compliquées ou dont la pathologie n'est pas connue pour être attribuable aux APL.....	114

Tableau XXXVII :Nombre et pourcentage de chaque pathologie par rapport au nombre total de grossesses.	114
Tableau XXXVIII : Médiane des taux des IgG ACL par trimestre dans chaque groupe de patiente.	116
Tableau XXXIX : Médiane des taux des IgM ACL par trimestre dans chaque groupe de patiente.	118
Tableau XL : Nombre de dosages étudiés dans chaque groupe de patientes.	118
Tableau XLI : Comparaison des différents résultats des études concernant l'anatomopathologie du placenta dans le cadre du SAPL.....	131



LISTE DES FIGURES



Figure 1 : Représentation de la structure d'un phospholipide.....	32
Figure 2 : La membrane cellulaire constituée d'une bicouche de phospholipides qui se font face par leur pôle hydrophobe.....	32
Figure 3 : Principe du test ELISA	35
Figure 4 : Structure en domaines de la β 2GPI.	41
Figure 5 : Interaction des anticorps anti-phospholipides avec l'annexine V.	43
Figure 6 : Le système protéine C – protéine S.	47
Figure 7 : Classification de Grannum.	57
Figure 8 : Répartition par origine géographique des patientes).	78
Figure 9 : Répartition du pourcentage de patientes tabagiques avant et pendant la grossesse.	84
Figure 10 : Quantification de l'intoxication tabagique des patientes fumeuses avant et pendant la grossesse.....	85
Figure 11 : Pourcentage de patientes présentant un SAPL vrai par rapport aux autres catégories de patientes.....	89
Figure 12 : Nature du traitement instauré pour chaque grossesse.....	93
Figure 13 : Indication de déclenchement pour les grossesses suivies.....	98
Figure 14 : Moyennes des poids des nouveau-nés réelle, attendue pour le terme et attendue pour le poids du placenta.....	105
Figure 15 : Pourcentage de chaque pathologie retrouvée sur les placentas examinés.....	104
Figure 16 : Evolution du pourcentage de dosages positifs en fonction du trimestre de la grossesse.....	107
Figure 17 : Evolution de la moyenne des valeurs absolues des dosages de chaque isotype en fonction du trimestre de la grossesse.	108
Figure 18 : Médiane des dosages ACL en fonction de la période de la grossesse.....	113
Figure 19 : Fréquence des dosages IgG ACL positifs en fonction du trimestre de la grossesse dans chacun des groupes.	115
Figure 20: Fréquence de dosages IgM ACL positifs dans chacun des groupes en fonction du trimestre de la grossesse.	117
Figure 21 : Médiane des taux des IgG ACL par mois de grossesse pour chacun des deux groupes définis.	119
Figure 22 : Médiane des taux des IgG ACL par mois de grossesse pour chacun des deux groupes définis.	120

LISTE DES ABREVIATIONS

ACL : anticorps anticardiolipine
APC : protéine C activée
APE : anticorps antiphosphatidyléthanolamine
APL : anticorps antiphospholipide
 β 2GPI : β 2 glycoprotéine I
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HRP : hématome rétroplacentaire
IgG ACL : anticorps anticardiolipine de type IgG
IgM ACL : anticorps anticardiolipine de type IgM
LA : lupus anticoagulant
MFIU : mort fœtale in utéro
PC : protéine C
PS : protéine S
RCIU : retard de croissance intra-utérin
RPM : rupture prématurée des membranes
SA : semaine d'aménorrhée
TXA2 : thromboxane A2
UPL : unité phospholipide



INTRODUCTION



1 INTRODUCTION :

Les anticorps anticardiolipines font partie du groupe des anticorps antiphospholipides, groupe hétérogène d'anticorps dont l'association avec des manifestations thrombotiques ou des pertes fœtales itératives constitue le syndrome des antiphospholipides ¹ (SAPL).

Si ce syndrome a été initialement décrit chez des sujets atteints de maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé, on peut le retrouver de manière isolée, il constitue alors le SAPL primaire.

Ces dernières années, l'intérêt croissant porté à ce syndrome a permis des avancées remarquables, autant concernant le diagnostic biologique et la physiopathologie, que le traitement.

La définition historique proposée par Harris¹ a été réactualisée en 1998 lors de l'International Symposium on Antiphospholipid Antibodies à Sapporo² au Japon (annexe 1). Elle inclut d'autres tableaux obstétricaux que les arrêts de grossesse : pré-éclampsie, éclampsie, RCIU, prématurité induite, et introduit la nécessité d'une confirmation biologique par une deuxième recherche d'anticorps antiphospholipides, au minimum six semaines plus tard.

S'il est actuellement acquis que l'association d'antécédents thrombo-emboliques ou de pertes fœtales et de 2 recherches positives d'anticorps antiphospholipides placent une patiente dans un groupe à risque de complications obstétricales, peu d'auteurs ont exploré la cinétique de ces anticorps pendant la grossesse et leur valeur pronostique concernant l'issue de cette grossesse.

A la Maternité Régionale de Nancy, nous avons recherché des anticorps anticardiolipines chez certaines patientes dont les antécédents médico-obstétricaux, ou dont l'évolution de la grossesse en cours faisait suspecter un SAPL, et réitéré la recherche tout au

long de la grossesse en ayant pour objectif d'analyser la relation entre la cinétique des anticorps anticardiolipines (ACL) et la survenue d'un accident obstétrical.

Dans ce travail, nous reprendrons les données de la littérature concernant le SAPL en obstétrique sur le plan historique, épidémiologique, nous détaillerons ce que signifie « anticorps antiphospholipide », en incluant les épitopes de découverte récente puis reviendrons sur les données en clinique, ainsi que sur les avancées thérapeutiques.

Dans un deuxième temps, à partir des données personnelles recueillies depuis 1994, nous étudierons l'intérêt du dosage séquentiel des ACL dans les grossesses à risque pour aboutir à une proposition de prise en charge de ces patientes.

**SYNDROME DES
ANTIPHOSPHOLIPIDES
ET
OBSTETRIQUE
DANS
LA LITTERATURE**

2 SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES ET OBSTETRIQUE DANS LA LITTERATURE :

2.1 HISTORIQUE

L'identification des anticorps antiphospholipides a été permise suite à quelques découvertes biologiques préalables :

En 1905, Wassermann³ met au point un test de fixation du complément pour le sérodiagnostic de la syphilis.

En 1941, Pangborn⁴ identifie la cardiolipine, extraite de coeur de bœuf, comme étant le composant antigénique du test de Wassermann.

Parallèlement, apparaissent d'autres procédures diagnostiques utilisant des antigènes dérivant d'extraits alcooliques de tissus normaux, basées soit sur la fixation du complément, soit sur des techniques de floculation, jusqu'à l'apparition du Veneral Disease Research Laboratory test ou VDRL utilisant lécithine, cardiolipine et cholestérol.

C'est la découverte de Moore et Mohr⁵ en 1952 qui marque réellement le début de l'étude des anticorps antiphospholipides (APL). Ils découvrent deux circonstances pouvant être à l'origine d'un faux positif au test de la syphilis : certaines infections virales, entraînant des faux positifs transitoires, et des maladies auto-immunes, associées à des faux positifs persistants.

La même année, Conley et Hartmann⁶ rapportent les cas de deux patientes lupiques présentant, associée à un faux positif au VDRL, une prolongation de certains temps de coagulation phospholipides dépendants. Suite à cette première observation, le terme « lupus anticoagulant » (LA) sera proposé, appelé aussi « l'anticoagulant lupique » (LA).

Puis les avancées s'enchaînent rapidement. Dans les années 1960, des études telles que celle de Bowie⁷ montrent que, contrairement à ce que le laissaient supposer les tests biologiques, *in vivo*, le LA est associé plus à des thromboses qu'à des saignements.

En 1975, Nilsson⁸ signale pour la première fois la fréquence anormale de morts fœtales *in utero* chez les patientes porteuses d'un LA.

Et en 1980, Soulier et Boffa⁹ établissent la description initiale d'un SAPL associant LA, thromboses et pertes fœtales à répétition (syndrome de Soulier et Boffa).

Les implications cliniques de ces découvertes orientent la recherche vers des méthodes de détection plus sensibles des APL, ce qui aboutit en 1983 au test radio-immunologique pour le diagnostic des anticorps anticardiolipines (ACL), mis au point par Harris¹⁰.

L'intérêt multidisciplinaire porté au SAPL en fait un domaine en constante évolution. Les axes de recherche actuels s'orientent vers une meilleure standardisation à la fois des critères cliniques et des procédures diagnostiques pour permettre une meilleure comparabilité des études, vers l'identification de nouveaux membres dans la famille des APL, et vers l'optimisation de la prise en charge thérapeutique.

2.2 EPIDEMIOLOGIE

La prévalence du SAPL dans la population générale est difficile à établir ; on estime qu'un APL peut être retrouvé chez plus de 3% des individus dans certaines classes d'âge¹¹.

La difficulté repose sur le fait que certains individus expriment ces anticorps de manière intermittente, mais certaines données sont tout de même bien établies.

2.2.1 SAPL PRIMAIRE ET SAPL SECONDAIRE :

Contrairement à ce qui avait été pressenti lors de la découverte des APL, une large étude multicentrique¹² a montré que le SAPL primaire est plus fréquent (53%) que le SAPL secondaire (47%). Ce dernier est principalement associé à des maladies auto-immunes, en particulier le lupus érythémateux systémique (36,2%), mais aussi les syndromes pseudo-

lupiques (5%), le syndrome de Gougerot-Sjögren (2,2%), la polyarthrite rhumatoïde (1,8%) et d'autres maladies auto-immunes de manière plus ponctuelle.

On retrouve tout de même des SAPL dits secondaires car associés à des pathologies malignes (tumeurs solides ou pathologies malignes hématologiques), ou induits par certains médicaments (phénothiazines, quinine, phénytoïne...), ou encore liés à certaines infections (syphilis, VIH, paludisme...).

Les données sont insuffisantes pour pouvoir prédire dans la population de patients apparemment sains, quel pourcentage de ceux présentant un APL vont développer un épisode thrombotique ou une complication obstétricale.

Par contre, le SAPL apparaît chez 30% des patientes lupiques après 7 ans de suivi, et chez 50 à 70% des patients lupiques porteurs d'un APL après 20 ans de suivi¹³.

2.2.2 INFLUENCE DES FACTEURS INDIVIDUELS:

2.2.2.1 L'AGE :

L'âge moyen de diagnostic du SAPL se situe entre 20 et 30 ans, principalement en raison de son association aux maladies auto-immunes et de son implication dans la pathologie obstétricale.

2.2.2.2 LE SEXE :

Les femmes sont plus touchées que les hommes, avec un sex ratio de 3/1 pour le SAPL primaire, encore augmenté pour le SAPL secondaire : de 5 à 7/1.

Des APL peuvent être retrouvés chez des femmes en bonne santé, non enceintes, à un taux de 3 à 6 %¹¹.

L'expression du SAPL semble varier en fonction du sexe. Les femmes atteintes présenteraient plus de migraines, ainsi que des manifestations articulaires ou un livedo associé, alors que les hommes ont une fréquence plus élevée de thromboses artérielles, d'infarctus du myocarde, ou d'épilepsie¹².

2.2.2.3 FACTEURS GENETIQUES :

L'influence de facteurs génétiques a été envisagée avec la constatation de disparités inter-éthniques dans la fréquence du SAPL. Mais la comparaison de ces études est difficile du fait d'importantes différences en terme de définition du SAPL et ainsi que dans les tests biologiques mis en œuvre pour le diagnostic.

L'intérêt se porte aujourd'hui sur les allèles du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Une liaison avec certains antigènes HLA de classe II (DR7, DR4 et DQ7) a été signalée. DQ7 conférerait un risque relatif de 3,1¹⁴. HLA-DQB pourrait également jouer un rôle dans certaines populations¹⁵.

2.3 LES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Les APL sont des auto-anticorps dirigés contre les constituants des membranes cellulaires que sont les phospholipides.

2.3.1 LES PHOSPHOLIPIDES MEMBRANAIRES :

Les membranes cellulaires sont constituées d'une double couche de phospholipides qui se font face par leur chaîne hydrophobe.

Les phospholipides sont composés d'une molécule de glycérol avec deux acides gras estérifiés et un groupe phosphodiester lié à une chaîne de type alcool polarisée. C'est cette dernière structure qui détermine l'état ionique de la molécule et de ce fait, la position du phospholipide dans la membrane cellulaire.

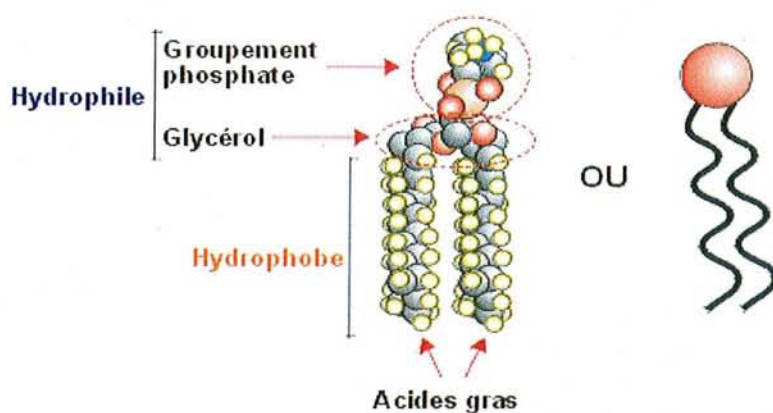


Figure 1 : Représentation de la structure d'un phospholipide.

Les phospholipides de type phosphatidylcholine, phosphatidyléthanolamine, et sphingomyéline sont neutres alors que la phosphatidylsérine, le phosphatidylinositol, l'acide phosphatidique et la cardiolipine sont anioniques.

Dans les conditions physiologiques, ces phospholipides qui réagissent avec les APL ne sont pas retrouvés sur le versant externe de la membrane cellulaire.

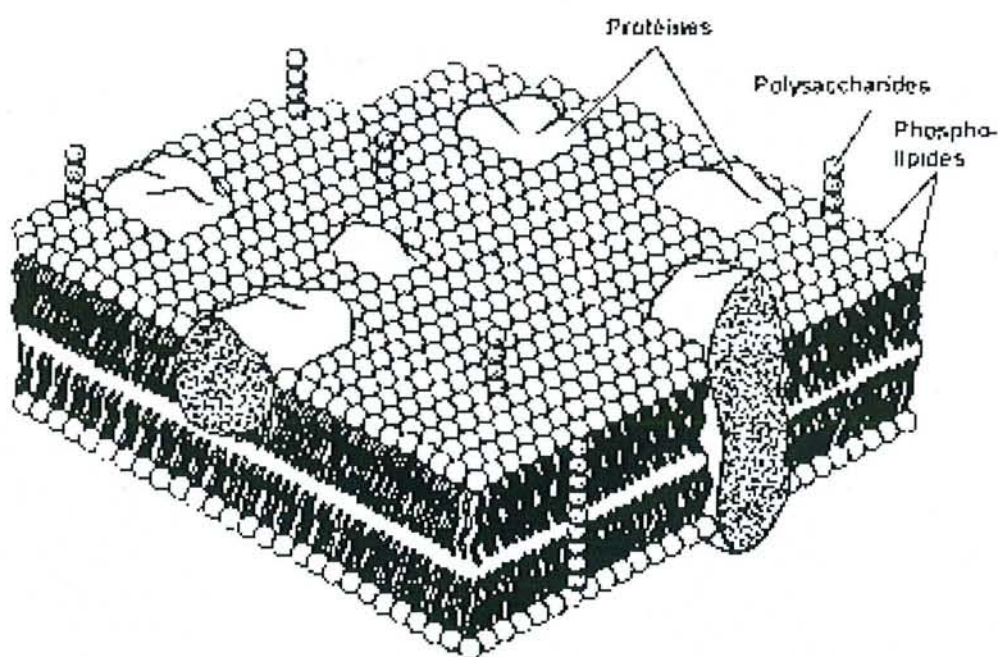


Figure 2 : La membrane cellulaire constituée d'une bicouche de phospholipides qui se font face par leur pôle hydrophobe (d'après Alberts B.¹⁶).

Ces phospholipides anioniques ne sont exposés qu'après une agression cellulaire ou, pour les plaquettes, lorsque celles-ci sont activées.

2.3.2 ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES CLASSIQUES :

2.3.2.1 L'ANTICOAGULANT LUPIQUE :

Il est également nommé anticoagulant circulant du lupus ou anticoagulant circulant anti-prothrombinase. Ce terme est doublement impropre car s'il est vrai que le LA a initialement été décrit chez des patients lupiques, il est également retrouvé en cas de SAPL primaire. De plus, il est associé surtout à des phénomènes thrombotiques.

La méthode de recherche est maintenant bien standardisée grâce aux recommandations édictées par l'ISTH (Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase)¹⁷ en 1995 et comporte quatre étapes.

Une étape préliminaire consiste en la vérification de la normalité du temps de thrombine.

Puis peuvent se dérouler les quatre étapes décrites par L'ISTH :

L'étape de dépistage repose sur la mise en évidence de la prolongation de temps de coagulation phospholipides dépendants.

Ces tests peuvent être subdivisés en trois types selon la partie de la cascade de la coagulation explorée (annexe 2). Ainsi on sépare les tests de la voie extrinsèque, les tests de la voie intrinsèque, et les tests de la voie finale commune.

Le test le plus couramment utilisé en première intention est le temps de céphaline avec activateur (TCA), test de la voie intrinsèque. Sa sensibilité pour le LA est variable (entre 45 et 70%), dépendant de la composition en phospholipides du réactif utilisé.

En cas de forte suspicion de LA, si le premier test est négatif, on réalise un deuxième test explorant une voie de la coagulation différente.

Il s'agit principalement de tests de la voie commune tels que le temps de venin de vipère Rüssel dilué (dRVVT) ou les temps de textarine et d'écarine avec calcul du ratio textarine/écarine (la textarine étant sensible au LA à l'inverse de l'écarine).

Suit la mise en évidence de l'activité inhibitrice de l'anticorps par l'épreuve du mélange. Celle-ci consiste à réaliser le même test dont le temps est retrouvé prolongé, sur un mélange de plasma à tester avec un plasma témoin normal. En présence d'un LA, on n'observe pas de diminution du temps de coagulation ou une correction insuffisante.

Pour le TCA, la correction est évaluée par l'index de Rosner calculé selon la formule suivante :

$$\text{Index de Rosner} = (\text{TCA du mélange} - \text{TCA du pool témoin} / \text{TCA du patient}) \times 100$$

Cet index est négatif s'il est inférieur à 12, positif en cas de résultat supérieur à 15. Entre ces deux valeurs, le résultat est douteux.

On procède ensuite à la confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur identifié pour permettre de le différencier d'autres inhibiteurs dirigés par exemple contre des facteurs de la coagulation. Pour cela on réalise un test de neutralisation de l'inhibiteur en adjoignant une forte quantité de phospholipides. En cas de LA, on observe un raccourcissement significatif du test de coagulation initialement prolongé.

Enfin, il convient d'écarter un déficit en facteurs de coagulation dont dépend le test employé. Ainsi, devant un allongement du TCA, on dosera les facteurs VIII, IX, XI, et XII.

La recherche d'un LA est tout à fait possible chez un patient traité par anti-vitamines K puisque lors de l'épreuve du mélange (malade + témoin) le sérum témoin apportera les facteurs de coagulation vitamine K dépendants manquants.

Elle n'est pas possible pour un patient sous héparine non fractionnée, mais le patient sera exclu lors de la vérification du temps de thrombine préliminaire.

En cas de traitement par calciparine ou héparine de bas poids moléculaire, le prélèvement devra être effectué avant l'injection suivante, en taux résiduel.

2.3.2.2 LES ANTICORPS ANTI-CARDIOLIPINES (ACL) :

La cardiolipine est un phospholipide anionique qui se situe principalement au niveau de la membrane interne des mitochondries, mais elle a également été détectée dans le plasma.

Les ACL sont recherchés par un test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Il permet de détecter les isotypes IgG, IgM voire IgA ACL. Ce test est également utilisé pour le diagnostic d'autres APL.

2.3.2.2.1 Principe du test ELISA :

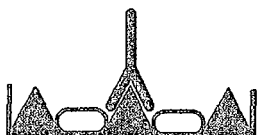
Le test consiste à faire réagir le sérum du malade avec le phospholipide correspondant à l'anticorps recherché (dans ce cas, la cardiolipine) et de révéler la fixation de cet anticorps par une méthode colorimétrique.



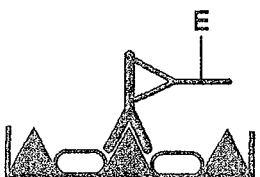
Adsorption de la cardiolipine à la surface de la microplaque 



Saturation à l'aide d'une solution de protéines animales tamponnée 



Liaison des anticorps anti-cardiolipine



Révélation de la réaction par un antiserum conjugué à un enzyme

Figure 3 : Principe du test ELISA (d'après Sanmarco M¹⁸).

La cardiolipine est donc adsorbée sur un support solide (la microplaque), elle est saturée par un sérum animal (tampon de saturation).

Dans un premier temps, le sérum du malade à tester est distribué sur la microplaque. S'il contient des anticorps anticardiolipines, ceux-ci vont se fixer sur la cardiolipine durant le temps d'incubation.

La microplaque est ensuite lavée pour éliminer le sérum en excès.

On ajoute ensuite le conjugué anti-anticorps (anti-IgG ou anti-IgM) lié à une enzyme (la phosphatase alcaline). Durant un deuxième temps d'incubation, le conjugué se fixe sur les complexes antigène-anticorps précédemment formés.

Un second lavage permet l'élimination de l'excès de conjugué.

Le substrat de l'enzyme est ensuite déposé sur les différents éléments, et au cours de cette étape dite de chromogénèse, se développe une coloration proportionnelle à la quantité d'ACL présents dans l'échantillon.

La mesure de la densité optique permet alors de quantifier l'ACL par rapport à une gamme d'étalonnage constituée de quatre étalons titrés en unités phospholipides (UPL).

Le résultat du test ELISA est quantitatif, rendu en unités internationales : UGPL, UAPL, ou UMPL, en fonction de l'isotype considéré.

2.3.2.2.2 *ACL mis en évidence :*

Ce test met évidence deux catégories d'ACL sans pouvoir les distinguer :

- les anticorps anticardiolipines dont la fixation à la cardiolipine se fait par l'intermédiaire d'un cofacteur protéique, par exemple la $\beta 2$ glycoprotéine I ($\beta 2$ GPI), apporté avec le tampon de saturation. Ce sont ces anticorps qui se rencontrent dans les maladies auto-immunes et le SAPL primaire, et ce sont eux qui exercent une action pro-thrombotique. On les appelle ACL β GPI dépendants.
- les anticorps anticardiolipines proprement dits ou « vrais ACL », c'est-à-dire ceux qui se fixent directement à la cardiolipine pour exercer leur action. Ces auto-anticorps sont en général d'apparition transitoire, ce sont ceux qui sont associés à certaines infections telles que la syphilis, les hépatites virales, l'infection par le virus d'Epstein Barr (EBV), le VIH, la fièvre Q, le parvovirus B19, la lèpre.... Ils sont présents à la phase aiguë de l'infection et disparaissent en général en deux à trois mois (hormis pour le HIV et la lèpre). Ils peuvent également être diagnostiqués chez des patients bénéficiant d'un traitement au long cours par des neuroleptiques, β -bloquants, quinidiniques ou interféron alpha. Leur disparition à l'arrêt du traitement est plus inconstante (50% des cas). Ces anticorps anticardiolipines sont appelés ACL $\beta 2$ GPI indépendants et sont peu thrombogènes.

Ce test est malheureusement victime d'un défaut de standardisation. En 1995, une étude multicentrique menée par Reber¹⁹, évaluant les performances de 9 kits commerciaux de recherche d'ACL (ELISA-ACL), souligne des différences marquées sur les taux de dosages positifs allant de 31 à 60% pour les IgG et de 6 à 50% pour les IgM. La concordance entre les différents kits n'était alors que de 59% pour IgG et 51% pour IgM.

Il existe en effet une grande variabilité entre les différents laboratoires réalisant ce test, en raison d'une grande variété de choix dans les trousses de dosages disponibles sur le marché.

La détermination des valeurs seuils varie également. On préfère classiquement répartir les différents dosages en quatre groupes : négatif, faiblement positif, moyennement positif, et fortement positif. La distribution des valeurs normales n'étant pas gaussienne, c'est la méthode des percentiles qui est recommandée. C'est un élément important à vérifier auprès de son biologiste référent.

Néanmoins, différents protocoles sont en cours pour permettre une meilleure standardisation de ce test²⁰.

2.3.2.2.3 La pathologie obstétricale et les différents isotypes :

Certains auteurs ont mis en évidence une certaine spécificité en terme de pathologie obstétricale selon l'isotype rencontré.

Ainsi, les grossesses associées à un LA ou un ACL de type IgG ont une prévalence de complications plus élevée que celles associées à un ACL de type IgM.

Les ACL de type IgG seraient davantage reliés aux fausses couches et aux morts fœtales, tandis que les ACL de type IgM semblent impliqués plutôt dans les complications telles que le retard de croissance intra-utérin (RCIU)²¹.

2.3.2.3 LES ANTICORPS DIRIGES CONTRE LES AUTRES PHOSPHOLIPIDES :

Il existe actuellement de nombreuses trousse ELISA permettant de tester d'autres APL (comportant de nombreux phospholipides différents, de nombreux tampons de saturation différents...).

A Nancy, on recherche les anticorps vis-à-vis de cinq phospholipides différents : phosphatidylsérine, phosphatidyléthanolamine, phosphatidylcholine, phosphatidylinositol et cardiolipine.

L'utilisation de ces trousse permet d'augmenter la sensibilité de détection des APL. En effet, dans une étude de Yetmann et Kutteh²² regroupant 886 patientes aux antécédents de pertes fœtales à répétition sans cause réellement identifiée, 87 (10,1%) ont été retrouvées positives pour un autre antiphospholipide alors que l'ACL restait négatif.

Après les ACL, les anticorps les plus fréquemment isolés sont les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine, chez 21 patientes soit 2,5%²².

2.3.2.3.1 *Les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (APE):*

La phosphatidyléthanolamine (PE) est un phospholipide neutre, c'est le composant majeur des feuillet interne et externe des membranes cellulaires.

Comme pour les ACL, deux catégories d'APE ont été mises en évidence.

En effet, en 1995, Sugi et McIntyre²³ montrent que certains APE ne se lient pas directement à la PE mais à un complexe formé par PE et un cofacteur protéique. Le cofacteur en question est le kininogène (de haut ou de bas poids moléculaire). Sont également impliquées en tant que cofacteurs, les protéines liant le kininogène de haut poids moléculaire, le facteur XI et la prékallikréine.

La prékallikréine, le kininogène de haut poids moléculaire associés au facteur XII forment les éléments de base du système kinine-kallikréine, et se lient aux phospholipides anioniques.

Le facteur XII peut être activé par contact avec des surfaces chargées négativement, il convertit alors la prékallikréine en kallikréine qui permet la libération, à partir du kininogène de haut poids moléculaire, de bradykinine (protéine aux propriétés vasoactives et pro-inflammatoires).

De plus, le facteur XII activé active à son tour le facteur XI qui continue la voie intrinsèque de la coagulation.

En dehors de cette cascade du système contact, il a été montré que les kininogènes peuvent se lier aux plaquettes activées et inhiber l'agrégation plaquettaire.

Pour Sugi et McIntyre²³, les APE se lient aux kininogènes à la surface des plaquettes, rendant celles-ci plus sensibles à l'activation par la thrombine, prédisposant ainsi à l'agrégation plaquettaire et aux thromboses.

De plus, le système kinine-kallikréine semble jouer un rôle prépondérant dans l'unité foeto-placentaire. Des éléments du système kinine-kallikréine ont été localisés au niveau des cellules endothéliales des capillaires des villosités placentaires mais pas au niveau des plus gros vaisseaux placentaires, ni au niveau du cordon ombilical.

Cette observation suggère qu'il peut y avoir formation de kinine localement à l'intérieur des capillaires des villosités choriales et que les fonctions biologiques de la kinine active sur le muscle lisse pourraient participer à la régulation du flux placentaire.

Contrairement aux ACL pour lesquels l'isotype IgG est le plus fréquent, dans le cas des APE c'est l'isotype IgM serait le plus associé aux manifestations thrombotiques²⁴.

2.3.2.3.2 Les anticorps anti-phosphatidylsérine :

La phosphatidylsérine est un phospholipide anionique. Elle est exposée à la surface des plaquettes lorsque celles-ci sont activées et son exposition facilite l'élimination des cellules en apoptose.

Les études sont encore peu nombreuses et discordantes sur le sujet.

Néanmoins, en 1999, dans une étude de cohorte regroupant 325 nullipares présentant une grossesse dite « à bas risque », Lynch et al²⁵ ont montré que le risque de perte fœtale augmente de manière significative lorsque la patiente présente des niveaux élevés d'IgG anticardiolipine ou d'IgG antiphosphatidylsérine.

2.3.2.3.3 *Les anticorps anti-phosphatidylcholine :*

Ce sont le plus souvent des anticorps de type IgM, dont la détection ne semble pas dépendre de la présence de $\beta 2$ GPI. Ces anticorps seraient associés aux anémies hémolytiques auto-immunes idiopathiques ou secondaires au lupus érythémateux systémique²⁴.

Il est nécessaire d'aborder les résultats donnés par les différentes études concernant ces phospholipides avec prudence.

En effet, si un effort de standardisation a été fait pour le test ELISA ACL, il n'existe aucun standard pour les autres phospholipides.

Plusieurs experts mettent en garde contre la multiplication des tests ELISA vis-à-vis de différents APL. Si 5% de faux-positifs sont tolérés par test, il faut s'attendre statistiquement à plus de 20% de faux positifs avec la réalisation de 6 tests ELISA différents (ACL, Anti-PE,...)²⁶.

2.3.3 EPITOPES CANDIDATS :

La notion d'APL a beaucoup évolué au cours de ces dix dernières années.

Comme nous avons commencé à l'évoquer précédemment, il a été montré que, mis à part les différents phospholipides, les APL peuvent reconnaître différentes structures telles que des complexes phospholipides-protéine ou des cofacteurs protéiques seuls, indépendamment de toute liaison avec des phospholipides.

2.3.3.1 LA $\beta 2$ -GLYCOPROTEINE I ($\beta 2$ GPI) ou apolipoprotéine H :

Elle a été identifiée, en 1990, par deux équipes indépendantes dirigées par Galli²⁷ et Mc Neil²⁸. C'est une protéine synthétisée par le foie et qui circule sous deux formes, l'une libre et l'autre liée aux lipoprotéines plasmatiques (30 à 40%).

Son taux plasmatique est de 200 μ g/l.

Elle possède une structure en 5 domaines « sushi » de 60 acides aminés et c'est au niveau du cinquième domaine atypique COOH terminal que se situe le principal site de liaison aux phospholipides anioniques.

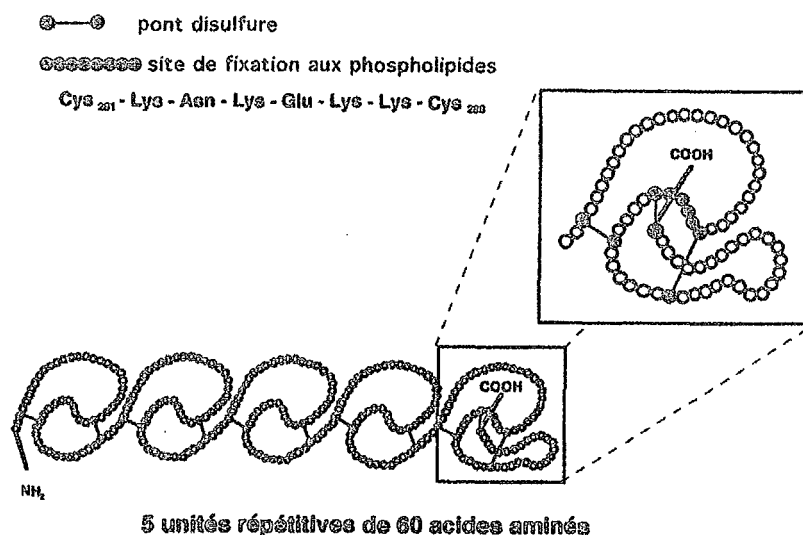


Figure 4 : Structure en domaines de la β 2GPI.

In vitro, elle semble avoir une activité anticoagulante phospholipide dépendante. Elle se lierait aux phospholipides anioniques exposés à la surface des plaquettes activées, et de ce fait, entrerait en compétition avec certains facteurs de coagulation et en particulier le facteur XII et le complexe prothrombinase, inhibant ainsi la suite de la cascade de la coagulation.

In vivo, son rôle reste méconnu et son activité anticoagulante est discutée. En effet, aucune augmentation de fréquence des manifestations thrombotiques n'a été mise en évidence chez les sujets déficients en β 2GPI²⁹.

D'autres hypothèses ont été énoncées. D'une part, elle pourrait jouer un rôle dans l'élimination des cellules en apoptose. D'autre part, sa localisation en fortes concentrations à la surface du syncytiotrophoblaste a fait évoquer une possible implication dans le processus d'implantation. Ainsi comme l'a suggéré Chamley, un déficit local en β 2GPI, dû à la présence d'un anticorps dirigé directement contre elle, pourrait compromettre une bonne implantation ou être à l'origine de thromboses intervilleuses³⁰.

Alors que les ACL reconnaissent le complexe phospholipide- β 2GPI, on a également découvert des anticorps reconnaissant cette protéine de manière isolée, les anti- β 2GPI seuls.

La plupart des auteurs s'accordent pour dire que ces anti- β 2GPI sont intimement liés aux tableaux cliniques du SAPL, mettant en évidence une association significative entre IgG anti- β 2GPI et thrombose veineuse ainsi qu'entre IgM anti- β 2GPI et fausses couches à répétition.

L'hypothèse que la β 2GPI serait plus spécifique est débattue. En effet, tester de manière systématique les anti- β 2GPI ne semble pas permettre d'identifier des sujets aux antécédents évocateurs de SAPL pour lesquels la recherche de LA ou d'ACL est restée négative. De ce fait, ce critère n'a pas été inclus dans les critères diagnostiques du SAPL. Le problème de standardisation dont est victime ce test, ainsi que le manque d'arguments suffisants attestant de son intérêt en pratique courante, ne permettent pas de recommander le dosage systématique de ces anticorps en cas de signes cliniques évocateurs de SAPL.

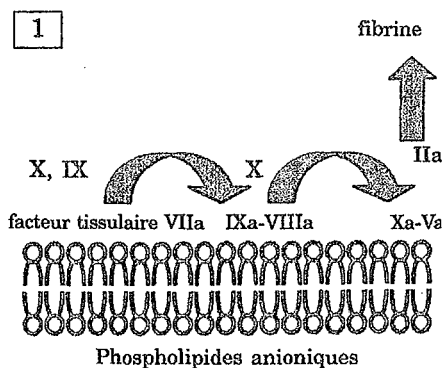
Malgré cela, il est certainement intéressant de noter que dans le suivi des patients atteints de lupus érythémateux systémique, les taux de cet anticorps apparaissent moins fluctuants que les taux d'ACL³¹.

2.3.3.2 L'ANNEXINE V :

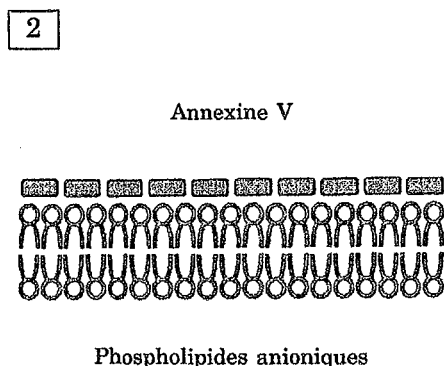
On la connaît également sous le nom de lipocortine V ou placentale anticoagulant protein I. Les annexines constituent une large famille de protéines calcium-dépendantes capables de se lier aux phospholipides anioniques.

L'annexine V est une protéine placentaire retrouvée en faible quantité dans le plasma. Elle est fortement exprimée à la surface du syncytiotrophoblaste et aurait un rôle majeur dans l'équilibre hémostatique lors de l'invasion trophoblastique de l'endomètre.

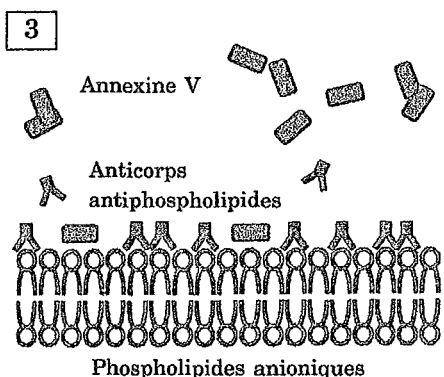
Elle exerce *in vitro* une puissante activité anticoagulante. En effet, Rand et al.³² ont constaté que les tissus placentaires issus des grossesses compliquées de SAPL présentent moins d'annexine V au pôle apical des membranes que les tissus placentaires issus de grossesses normales. De plus, l'exposition de cultures de villosités placentaires à 5 antiphospholipides (IgG) différents entraîne une diminution significative de l'annexine V à la surface de ces villosités.



L'exposition des phospholipides entraîne une cascade d'activation aboutissant à la fibrinogenèse.



En l'absence d'APL, l'annexine V déposée sur la couche phospholipidique empêche l'interaction avec les facteurs de coagulation.



Les APL sont capables de déplacer l'annexine V et d'entraîner la cascade d'activation de la coagulation.

Figure 5 : Interaction des anticorps anti-phospholipides avec l'annexine V (D'après Rand et al.³³).

En absence d'annexine V, l'exposition de phospholipides anioniques à la surface des membranes initie la cascade de la coagulation et conduit à la formation de fibrine.

L'annexine V, normalement présente au pôle apical des villosités, forme des « clusters » à la surface des phospholipides anioniques exposés, empêchant le processus de la coagulation.

Les APL, directement ou en interagissant avec un cofacteur protéique, désorganisent les « clusters » exposant ainsi les phospholipides aux éléments pro-coagulants.

De ce fait, un anticorps dirigé contre l'annexine V pourrait être responsable de thromboses dans l'espace inter-villeux. Ceci semble concordant avec les observations cliniques : les anticorps anti-annexine V seraient surtout associés à un risque de perte fœtale chez les patientes lupiques³⁴.

2.3.3.3 LA PROTHROMBINE :

L'intérêt s'est porté vers la prothrombine lorsqu'il a été mis en évidence que le LA, pour son action anticoagulante *in vitro*, requiert la présence d'un cofacteur. Il ne se lie donc pas directement aux phospholipides, mais par l'intermédiaire de la prothrombine³⁵.

Les anticorps anti-prothrombine ont été décrits dans des tableaux cliniques variés, auto-immuns ou infectieux. Ils sont associés à des manifestations thrombotiques diverses. De manière plus spécifique, ils constitueraient un marqueur prédictif de l'infarctus du myocarde chez les hommes d'âge moyen³⁶. Ces anticorps, en réagissant avec la prothrombine liée aux phospholipides anioniques sur les membranes, pourraient interférer avec la formation du complexe prothrombinase, favorisant un état pro-thrombotique.

2.3.3.4 AUTRES :

D'autres protéines se liant aux phospholipides semblent impliquées dans la physiopathologie du SAPL, en particulier la protéine C et la protéine S.

Des anticorps anti-protéine C ou S seraient impliqués dans l'augmentation du risque de thrombose veineuse. Mais ces anticorps ne sont actuellement étudiés que par des équipes très spécialisées et cette étude nécessite l'utilisation de techniques avancées (résonance plasmonique de surface).

Certaines études s'intéressent également au rôle de la thrombomoduline, ainsi qu'à l'implication du complément et en particulier de la fraction C3, dont l'activation semble nécessaire à l'induction de pertes fœtales chez la souris³⁷.

Le rôle primordial que semblent jouer ces protéines conduit à utiliser le terme anticorps dits antiphospholipides ou anticorps anti-protéines phospholipides dépendantes plutôt que le terme anticorps antiphospholipides.

Ainsi, malgré une meilleure connaissance des cibles antigéniques des APL qui ont une importance capitale pour comprendre leur effet, les mécanismes qui conduisent à la thrombose, aux lésions tissulaires et aux manifestations cliniques sont encore incomplètement compris.

2.3.4 ELEMENTS DE PATHOGENIE :

Il est raisonnable de penser, au vu de la multiplicité des cibles des APL, que ces anticorps ont un mode d'action multiloculaire. Néanmoins deux mécanismes principaux peuvent être dégagés³⁸.

2.3.4.1 ACTIVATIONS CELLULAIRES :

Il peut s'agir d'activations cellulaires directes induites par les phospholipides. La liaison des APL induit en effet l'activation de cellules endothéliales avec exposition à leur surface de phospholipides anioniques. Ces activations cellulaires conduisent à un état prothrombotique. Elles concernent les cellules endothéliales mais aussi les plaquettes et les monocytes .

L'activation cellulaire peut aussi être indirecte, médiée par la β 2GPI. Certaines théories ont également impliqué des mécanismes oxydatifs dans la genèse de lésions endothéliales. Les LDL (Low-density lipoprotein) oxydées, déjà impliquées dans les mécanismes de l'athérosclérose pourraient également jouer un rôle.

2.3.4.2 INTERFERENCE AVEC LE SYSTEME HEMOSTATIQUE :

Une seconde théorie repose sur le fait que les APL peuvent interférer soit avec les différents protagonistes de l'hémostase soit avec les protéines liant des phospholipides impliqués dans la régulation de la coagulation.

2.3.4.2.1 Modification de la balance thromboxane A2/prostacycline :

Certains auteurs mettent en évidence une inhibition de la production de prostacycline par les cellules endothéliales en présence d'anticorps antiphospholipides.

Dans des conditions normales, la voie de l'acide arachidonique conduit dans l'endothélium vasculaire à la formation de prostacycline et dans les plaquettes, de thromboxane A2 (TXA2).

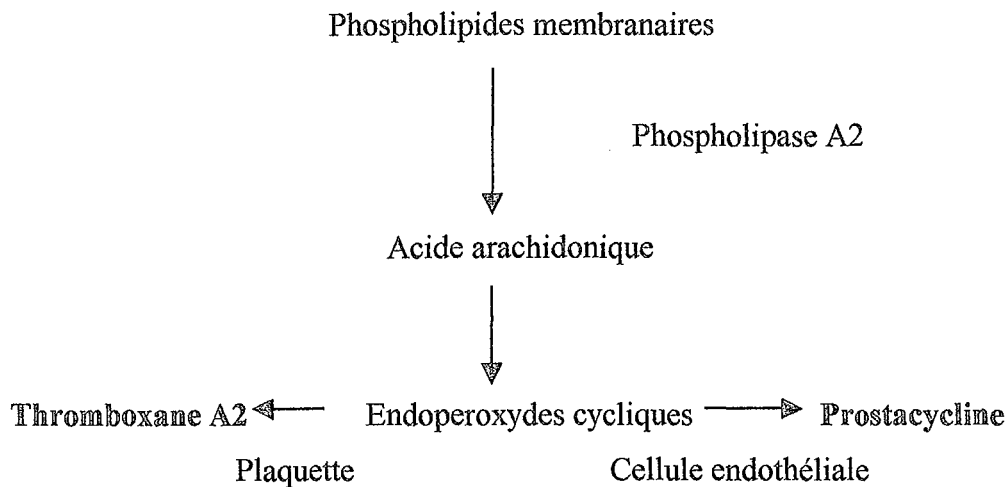


Schéma n° 1: Génération des eicosanoïdes par les plaquettes et les cellules endothéliales³⁹.

Ces deux produits ont des effets opposés :

- La prostacycline est un agent vasodilatateur et un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.
- Le TX A2 est un vasoconstricteur et un proagrégant plaquettaire.

L'équilibre du rapport TX A2/prostacycline est nécessaire pour éviter le risque de thrombose.

En présence d'anticorps antiphospholipides, on note une diminution significative de la synthèse de prostacycline parallèlement à une stimulation plaquettaire augmentée (responsable d'une augmentation du TXA2), conduisant ainsi à une augmentation du rapport thromboxane A2 / prostacycline qui favorise un état pro-thrombotique.

Néanmoins, la mesure du TX A2 met en jeu une technique délicate qui est à prendre en considération dans l'interprétation des études.

2.3.4.2.2 Voie de la protéine C :

Elle représente un mécanisme important de défense contre la formation incontrôlée de fibrine.

La protéine C (PC) circule sous forme inactive. Elle est activée par un complexe formé par la thrombine et la thrombomoduline. La PC activée (APC) est un inhibiteur puissant des facteurs Va et VIIIa. Son action est augmentée par une autre substance circulante : la protéine S (PS).

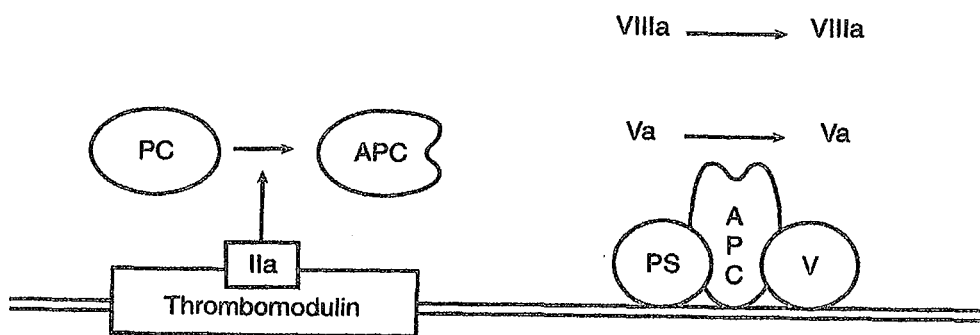


Figure 6 : Le système protéine C – protéine S⁴⁰.

Les anticorps anti-phospholipides inhiberaient l'activation de la protéine C par le complexe trombine-thrombomoduline, ainsi que l'action de la protéine C activée. De plus, en présence d'APL on observe une diminution de la protéine S , principal cofacteur de la protéine C.

2.3.4.2.3 Autres protéines impliquées dans la régulation de la coagulation :

Il s'agit de celles que nous avons décrites précédemment : les APL interagissent avec des protéines protectrices vis-à-vis des systèmes de la coagulation telles que l'annexine V, la β 2GPI ou le kininogène.

2.3.4.3 AUTRES VOIES POSSIBLES :

Le rôle des APL vis-à-vis des cellules en apoptose constitue une voie de recherche.

L'implication du système du complément est en cours d'évaluation.

Une possible interférence avec la placentation a été évoquée également, l'adhésion des APL à la surface des PL du trophoblaste diminuerait les capacités d'invasion du trophoblaste vis-à-vis des artères spiralées maternelles⁴¹.

De plus les APL entraînent chez la souris une diminution de la sécrétion d'HCG^{42, 43}.

Fischmann⁴⁴ a mis en évidence une diminution de la sécrétion d'interleukine 3, cytokine intervenant notamment dans l'implantation embryonnaire en stimulant l'invasion trophoblastique et en participant au développement et à la maturation du placenta. Ces données permettraient d'expliquer certaines pertes fœtales et la constitution d'hématomes rétro-placentaires.

Les hypothèses sont multiples et variées, et la pathogénie constitue un vaste champ d'investigation pour les années à venir.

Il existe de nombreuses zones d'ombre dans la pathogenèse des APL, en particulier concernant l'identification des cibles des APL *in vivo*, mais une perturbation de la membrane cellulaire de la cellule cible, avec exposition des phospholipides anioniques ou perturbation dans la distribution des phospholipides dans la membrane cellulaire semble être la lésion princeps.

Les études concernant les mécanismes physiopathologiques à l'origine des désordres liés aux APL bénéficient de l'existence d'un modèle animal⁴⁵.

2.4 LE SAPL EN PATHOLOGIE OBSTETRICALE

Les APL sont largement impliqués en pathologie obstétricale. Initialement, les critères cliniques d'inclusion dans le syndrome des antiphospholipides étaient réduits aux pertes fœtales itératives et aux thromboses. Ces critères ont été élargis, en particulier pour ce qui est de la pathologie obstétricale.

2.4.1 PATHOLOGIE OBSTETRICALE

2.4.1.1 FAUSSES COUCHES ITERATIVES ET PERTES FŒTALES:

Dans cette pathologie, l'importance du SAPL est bien établie et les données épidémiologiques sont concordantes.

Des APL sont retrouvés chez 10 à 15% des femmes ayant eu au moins deux fausses couches spontanées sans cause apparente⁴⁶.

Chez les patientes porteuses du SAPL, qu'il soit primitif ou secondaire, l'incidence des fausses couches varie de 34 à 90% selon les auteurs⁴⁷.

La présence d'un taux modéré d'ACL, associé ou non à un LA, confère un risque de perte fœtale de 30% lors de la première grossesse, risque qui atteint 70%, voire 90% en cas d'antécédent de 2 pertes fœtales en absence de traitement⁴⁸.

L'incidence des fausses couches chez les patientes lupiques porteuses d'un anticoagulant lupique ou d'un anticorps anticardiolipine est multiplié par 5 à 12 par rapport aux femmes lupiques sans aucun de ces deux auto-anticorps⁴⁹.

Les termes décrivant un arrêt de la grossesse ont souvent été source de confusion dans les différentes études rendant difficile leur comparaison. On retrouve en effet de manière non consensuelle, les termes de fausse couche, d'avortement précoce ou tardif, de mort fœtale *in utero* (MFIU), de pertes fœtales avec des distinctions par terme de survenue de l'évènement qui sont variables.

Il semble intéressant de distinguer la période embryonnaire de la période fœtale. En effet, du point de vue physiologique, la grossesse se divise en trois périodes :

- la période pré-embryonnaire, de la conception à la cinquième semaine,
- la période embryonnaire, de 5 à 12 semaines d'aménorrhée (SA), consistant en une mise en place et différenciation des structures,
- et la période fœtale, au-delà de 12 SA, plus orientée vers la croissance et la maturation.

On inclut alors dans les fausses couches (ou pertes embryonnaires), les grossesses interrompues avant 12 SA, et on désigne par pertes fœtales, les grossesses s'interrompant après 12 SA (début de la période fœtale).

Il est parfois souhaitable de nuancer le terme de perte fœtale en y adjoignant une notion de viabilité et ainsi certains auteurs distingueront les fausses couches tardives (entre 12 et 22-24 SA) et les MFIU après 24 SA.

Certains auteurs emploient le terme d'avortement spontané. Selon l'OMS, l'avortement spontané correspond à « l'expulsion d'un fœtus pesant moins de 500 grammes », ce qui correspond à une grossesse d'environ 22 SA.

Il apparaît dans une étude de Oshiro et al.⁵⁰ portant sur 366 patientes aux antécédents de 2 fausses couches ou de pertes fœtales que les patientes chez lesquelles on retrouvait un APL (LA ou ACL) avaient un taux de pertes fœtales significativement plus élevé (50%) que celles qui étaient négatives pour les APL (10%). De plus, les pertes fœtales se produisaient plus tardivement dans le groupe APL-positif.

Dans cette étude, des antécédents d'une ou plusieurs pertes fœtales confèrent une spécificité pour le diagnostic des APL de 76%, alors qu'elle n'est que de 6% pour des antécédents de fausses couches même en nombre inférieur ou égal à deux.

La perte fœtale, après 12 SA, est donc le type le plus spécifique du SAPL^{50, 51} et cette association est d'autant plus remarquable qu'elle est rare dans la population générale.

Il ne faut pas pour autant écarter les fausses couches itératives qui font partie intégrante des critères d'inclusion dans le SAPL.

2.4.1.2 PRE-ECLAMPSIE et ses complications :

Si la pré-éclampsie a été de manière indirecte incluse dans les critères du SAPL, la question reste encore débattue.

Deux manières d'étudier la relation entre SAPL et pré-éclampsie ont été explorées.

Les études les plus anciennes sont constituées de séries de grossesses chez des patientes porteuses du SAPL, qu'il soit primaire ou secondaire et associé ou non à des antécédents de complications obstétricales ou de thromboses. Dans ces séries, l'incidence de la pré-éclampsie peut atteindre jusqu'à 50%, avec 27% de pré-éclampsie sévère sous traitement, tous traitements confondus^{52, 53}

Cette augmentation se retrouve au niveau de l'incidence des complications de la pré-éclampsie telles que l'hématome rétro-placentaire (HRP), le HELLP syndrome, les retards de croissance intra-utérins (RCIU)... Malgré un traitement optimal par héparine et aspirine, le pourcentage de RCUI avoisine les 15% dans certaines études⁵⁴.

Plus récemment, a été explorée à l'inverse, l'incidence du SAPL dans les grossesses à bas risque initial et présentant une pré-éclampsie^{25, 55, 56}. Dans ces études, les auteurs n'ont pas retrouvé d'association significative entre APL et pré-éclampsie.

Dans des populations de patientes à plus haut risque en raison d'un ou plusieurs antécédents de pré-éclampsie lors d'une précédente grossesse⁵⁷, on retrouve une association significative entre des taux élevés d'ACL et l'apparition d'un RCUI.

Ainsi, la recherche d'APL systématique, lors d'une première pré-éclampsie, dans la population générale ne présentant pas d'antécédents associés, n'est pas recommandée.

Les hypothèses concernant les mécanismes à l'origine de ces complications sont multiples mais apparaissent tous être liés à une insuffisance placentaire. Celle-ci peut être due à une toxicité directe des APL sur les cellules trophoblastiques, à la génération de microthrombi dans l'espace intervillieux, à une altération du flux dans les artères spiralées, mais également à un défaut dans la placentation en présence d'APL.

2.4.1.3 ACCOUCHEMENT PREMATURE :

Les femmes ayant un syndrome des APL ont un risque majoré de donner naissance à un enfant prématuré. On estime entre 20 et 30% le taux de prématurité chez les femmes traitées par aspirine et héparine pour un SAPL⁵⁴. Il s'agit en effet principalement d'une prématurité induite par les complications obstétricales, ou par les traitements entrepris.

2.4.1.4 THROMBOSES VEINEUSES DE LA GROSSESSE ET DU POST-PARTUM

La grossesse est en elle-même un état d'hypercoagulabilité, principalement en raison des modifications physiologiques apparaissant dans les systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse.

Cet état peut révéler une hypercoagulabilité pathologique en rapport avec la présence d'APL et être responsable en particulier de thromboses veineuses.

Néanmoins, l'étude de Lima et al⁵⁸ n'a pas trouvé de modification significative de la fréquence des thromboses au cours de la grossesse chez les patientes ayant des APL. Il convient tout de même de différencier les patientes préalablement asymptomatiques de celles ayant déjà des antécédents de thromboses et pour lesquelles le risque de récurrence est majeur.

Le post-partum est, par contre, une période particulièrement à risque de thromboses de toutes sortes⁵⁹, et ce pour les deux catégories de patientes citées.

2.4.2 COMPLICATIONS NEONATALES

Si les complications néonatales des enfants de mères atteintes du SAPL apparaissent surtout liées à la prématurité, des cas de thromboses, ainsi que des crises convulsives néonatales, ont été décrites⁶⁰.

Une étude récente de Cohen⁶¹ a permis de mettre en évidence des ACL dans le sang du cordon ombilical dans 27% des cas et dans le liquide amniotique de 54% des patientes porteuses d'un SAPL, sans qu'on puisse déterminer s'il s'agit d'un transfert trans-placentaire materno-fœtal ou d'une production fœtale d'anticorps.

2.5 MANIFESTATIONS EXTRA-OBSTETRIQUES DU SAPL

Les pathologies extra-obstétricales liées au SAPL résultent de phénomènes thrombotiques variés survenant sur un endothélium indemne de toute lésion inflammatoire, ce qui différencie ces thromboses de celles observées au cours des vascularites.

2.5.1 THROMBOSES ARTERIELLES OU VEINEUSES

L'atteinte la plus fréquente est l'atteinte veineuse des membres inférieurs sous forme de phlébites récidivantes et emboligènes.

Même si cette localisation est prépondérante, la présence de thromboses veineuses dans d'autres territoires plus inhabituels tels que les membres supérieurs, la veine cave, les veines sus-hépatiques..., doit faire évoquer un SAPL du fait de leur rareté dans la population générale, et ce d'autant qu'elle survient avant 45 ans.

L'atteinte des artères est moins fréquente, elle prédomine au niveau de la circulation cérébrale, coronaire, ou rénale.

Même si ces localisations sont les plus classiques, les thromboses sont susceptibles de toucher tous les vaisseaux, artère ou veine et quel que soit leur calibre (des gros troncs aux capillaires) et le site atteint déterminera la symptomatologie en fonction du territoire concerné.

Les complications énoncées ci-dessous nous montrerons que toutes les spécialités peuvent être impliquées dans le diagnostic et la prise en charge du SAPL.

2.5.2 EN PNEUMOLOGIE

L'embolie pulmonaire est l'une des principales complications pneumologiques redoutées chez les patients atteints de SAPL. Le mode de révélation peut également être la découverte initiale d'une hypertension artérielle pulmonaire, conséquence de multiples embols à bas bruit.

2.5.3 EN NEUROLOGIE

Il est possible d'observer, en relation avec les APL, des migraines, des accidents ischémiques transitoires ou constitués, ceux-ci aboutissant à des déficits neurologiques de degrés divers, jusqu'à un tableau de véritable démence vasculaire. Ces lésions peuvent résulter soit de la formation locale de thrombi artériels, soit d'embols à point de départ cardiaque.

Des manifestations cérébrales plus rares doivent faire évoquer le SAPL, et en particulier une chorée ou une myélite transverse.

2.5.4 EN CARDIOLOGIE

Le cœur apparaît être une cible privilégiée du SAPL, aussi bien au niveau de l'endocarde que de la circulation coronaire.

L'atteinte valvulaire est la plus fréquente à type de prolapsus valvulaire, d'épaississement de l'endocarde ou plus rarement de végétations, réalisant l'endocardite verruqueuse amicrobienne de Libmann-Sachs. C'est la valve mitrale qui est la plus souvent touchée, avec un dysfonctionnement valvulaire de type régurgitation. De plus, l'existence d'une atteinte valvulaire mitrale augmente le risque d'accident neurologique.

Des infarctus du myocarde, des cardiopathies par micro-thromboses diffuses sont décrits et plus rarement des thromboses intra-cavitaires.

2.5.5 EN NEPHROLOGIE

L'atteinte rénale survient chez 25% des patients avec un SAPL primitif, elle est constituée de microthrombi dans les capillaires glomérulaires et de thrombi dans les artéioles afférentes au glomérule, ces lésions étant assez proches des différentes formes de microangiopathie.

La présentation clinique est variable allant d'une protéinurie modérée, inférieure à 2g/24h avec une fonction rénale normale, jusqu'à un tableau d'insuffisance rénale rapidement progressive avec hypertension artérielle marquée.

Il peut tout de même exister des thromboses dans les gros vaisseaux rénaux.

2.5.6 EN DERMATOLOGIE

L'atteinte cutanée la plus évocatrice est le livedo réticularis. C'est un réseau vasculaire en mailles situé dans le derme et témoignant d'une altération de la vascularisation cutanée. Son association avec des manifestations cérébro-vasculaires constitue le syndrome de Sneddon.

Des phlébites superficielles, des purpuras nécrotiques, ainsi que des lésions des extrémités pouvant aller jusqu'à la gangrène des doigts ont été rapportés.

2.5.7 AUTRES

Les thrombopénies périphériques, rarement profondes, sont fréquemment associées au SAPL ainsi que des anémies hémolytiques auto-immunes.

De manière plus exceptionnelle on a décrit des nécroses ischémiques des surrénales, des ostéonécroses aseptiques et des occlusions vasculaires rétinienne.

A ces complications on doit ajouter un tableau d'une particulière gravité même si sa fréquence n'est que de 0,8% : le syndrome catastrophique des APL. Il s'agit d'un tableau de microangiopathie touchant de multiples organes pouvant aboutir à un tableau de défaillance multiviscérale. La mortalité est élevée, atteignant 50 % dans certaines séries.

2.6 EXAMENS PARACLINIQUES :

Les complications obstétricales ainsi que les données physiopathologiques concernant le SAPL placent le placenta et sa vascularisation en première ligne pour l'obstétricien.

Le devenir d'une grossesse dépend en grande partie de la qualité de l'invasion trophoblastique ainsi que du développement et du maintien d'une circulation foeto-placentaire adéquate. Une déficience dans ces mécanismes conduit à une altération des flux utéro-placentaires et à des modifications pro-thrombotiques des parois vasculaires.

Deux moyens peuvent permettre d'évaluer l'importance de l'atteinte materno-fœtale : l'échographie avec, en particulier, le doppler des artères utérines, et l'anatomo-pathologie du placenta.

2.6.1 L'ECHOGRAPHIE OBSTETRICALE AVEC ETUDE DOPPLER

2.6.1.1 L'ECHOGRAPHIE

Son intérêt dans le SAPL repose sur la mise en évidence précoce d'une altération de la croissance fœtale, ainsi que sur l'appréciation de la maturité placentaire et l'évaluation de la quantité de liquide amniotique.

2.6.1.1.1 Croissance fœtale :

Le retard de croissance retrouvé associé au SAPL est, comme les RCIU d'origine utéro-placentaire, un RCIU harmonieux, avec l'ensemble de la biométrie inférieure au dixième percentile pour l'âge gestationnel. Néanmoins une cassure de la courbe de croissance du diamètre abdominal transverse doit constituer un signe d'alerte car elle précède souvent l'altération de la croissance des autres données biométriques.

2.6.1.1.2 Mesure de l'index amniotique :

L'échographie peut permettre d'estimer la quantité de liquide amniotique de deux façons :

- La mesure de la largeur de la plus grande citerne amniotique
- La somme des hauteurs des citernes amniotiques des quatre quadrants : c'est l'index amniotique.

L'oligoamnios est avéré lorsque la mesure de la plus grande citerne est inférieure à 20 mm ou lorsque l'index amniotique est inférieur à 50 mm.

L'hydramnios, lui, est caractérisé par une mesure de la plus grande citerne amniotique supérieure à 80 mm ou un index amniotique supérieur à 250 mm.

Des variations de la quantité de liquide amniotique en excès comme en défaut peuvent être observées. En effet, si le RCIU d'origine utéro-placentaire est le plus souvent accompagné d'une baisse de la quantité de liquide amniotique, il faudra également prêter

attention à la constatation d'un excès de liquide amniotique en particulier chez les patientes sous corticothérapie. Cet excès de liquide orientera alors le clinicien vers la recherche d'un diabète gestationnel.

2.6.1.1.3 Etude échographique du placenta :

L'échographie obstétricale permet d'analyser la forme et l'épaisseur du placenta, mais c'est surtout à l'aspect de la plaque chorale et de la trame placentaire qu'il faut prêter attention dans le cadre d'un SAPL, puisqu'elles permettent une estimation du degré de maturité placentaire.

La classification de Grannum décrit une échelle de maturité placentaire en quatre grades.

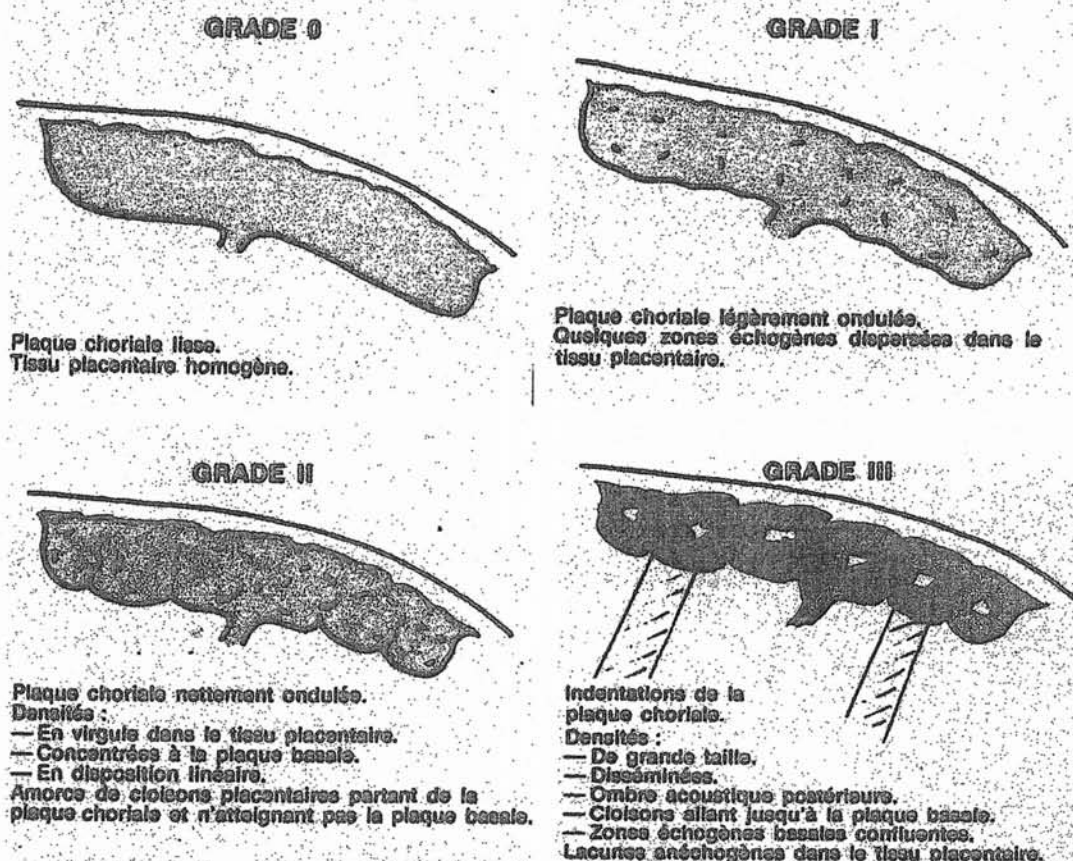


Figure 7 : Classification de Grannum (d'après Bouton JM et al⁶².)

Le grade III n'est habituellement pas retrouvé avant 35 SA.

Au cours du SAPL on peut observer « un vieillissement prématuré du placenta » avec apparition précoce de plusieurs signes :

- une irrégularité de la trame placentaire,
- un piqueté hyperéchogène (plus souvent décrit sous le terme de « calcifications ») d'abord réparti sur la face maternelle puis s'étendant à l'ensemble du tissu,
- des lacunes anéchogènes disséminées.

Ces caractéristiques peuvent placer le placenta précocement en grade III de la classification de Grannum.

Au niveau de la trame placentaire, les lacunes anéchogènes observées, ne contenant pas de flux sanguin, peuvent correspondre à des lésions histologiques diverses, rencontrées parfois dans un placenta à terme mais évocatrices d'un SAPL lorsqu'elles ont un caractère précoce et/ou multiple.

Il peut s'agir :

- de foyers de dépôts de fibrine avec nécrose villositaire.
- d'infarctus placentaires : les images sont alors d'abord iso-échogènes puis anéchogènes lorsqu'elles deviennent anciennes. Les infarctus placentaires forment des lacunes principalement basales parfois entourées de calcifications.
- de thromboses intervilleuses : les lacunes sont alors d'abord hétérogènes puis anéchogènes, parfois cloisonnées, arrondies avec une couronne hyperéchogène périphérique.

Ces données seront précisées dans l'étude anatomopathologique du placenta.

2.6.1.2 LE DOPPLER DES ARTERES UTERINES :

Il s'agit d'un moyen fiable, reproductible et peu invasif permettant d'explorer la vascularisation utéro-placentaire.

2.6.1.2.1 *Techniques et normes :*

La mesure s'effectue au niveau du tronc principal de l'artère utérine, et correspond à la résultante des artères arquées et spiralées.

Le spectre obtenu est celui d'un vaisseau à basse résistance, avec une composante diastolique qui s'élève pendant toute la première partie de la grossesse pour atteindre son niveau maximal vers 24 SA. L'évolution de ce spectre correspond à la diminution des résistances vasculaires au terme des deux vagues d'invasion trophoblastiques des artères spiralées.

De même, en début de grossesse, une incisure protodiastolique (ou notch) est présente de manière physiologique. Elle disparaît normalement avant 24 SA. Sa présence après ce terme témoigne de la persistance pathologique de l'élasticité de la paroi des vaisseaux, avec reflux sanguin diastolique.

C'est le rapport diastole/systole (D/S) qui est classiquement calculé. Après 24 SA, il doit être inférieur à 0,40. L'existence d'un notch uni ou bilatéral sera également recherchée.

2.6.1.2.2 *Intérêt :*

Les différentes études concernant les doppler des artères utérines portent sur son intérêt dans la prédiction de la pré-éclampsie et du RCIU.

Dans la population générale, en ce qui concerne la pré-éclampsie, la sensibilité du doppler des artères utérines est comprise entre 20 et 70%, et sa spécificité atteint 85%, avec une valeur prédictive négative de 96 à 99%. Pour le RCIU, les chiffres sont similaires avec une spécificité entre 65 et 95% selon les études⁶³.

La performance de ce test est encore meilleure dans les populations à risque. Ainsi, dans une étude portant sur 170 femmes aux antécédents de fausses couches à répétition et porteuses d'un anticorps anti-phospholipide, Venkat-Raman et al⁶³ trouvent, en ce qui concerne la pré-éclampsie, une sensibilité de 75%, une spécificité de 94%, une valeur

prédictive positive de 75% et une valeur prédictive négative de 94%. Pour le RCIU, ces valeurs sont respectivement de 80%, 94%, 80%, 94%.

De plus, sa réalisation relativement précoce dans la grossesse peut permettre d'adapter la surveillance et éventuellement le traitement avant l'apparition de complications.

Le doppler des artères utérines apparaît donc comme un bon moyen d'évaluation pronostique dans ces grossesses à risque chez les femmes porteuses de SAPL.

2.6.2 L' EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU PLACENTA

Durant les dix dernières années, de nombreuses études se sont concentrées sur l'examen du placenta dans ces grossesses à risque car les lésions histologiques initialement observées l'ont rapidement identifié comme un des acteurs principaux lors de la survenue d'accidents obstétricaux.

Nous rappellerons d'abord quelques données embryologiques et anatomiques du placenta normal puis détaillerons les principales anomalies observées à l'examen anatomopathologique des placentas de patientes atteintes de SAPL.

2.6.2.1 LE PLACENTA NORMAL : EMBRYOLOGIE

L'œuf pénètre dans la cavité utérine au stade de morula. Celle-ci se creuse d'une cavité et se transforme en blastocyste. Sous l'effet d'enzymes endométriales, le blastocyste se dégage de sa membrane pellucide et s'accroche à la muqueuse utérine.

La nidation s'effectue entre le sixième et le douzième jour post-conceptionnel. Le trophoblaste devient invasif et détruit l'épithélium utérin permettant l'enfouissement de l'œuf, les cellules le composant se divisent et se différencient en deux couches :

- une couche interne, le cytotrophoblaste,
- une couche externe, le syncytiotrophoblaste dont la surface est hérissée de microvillosités.

La muqueuse utérine au contact du syncytiotrophoblaste se transforme progressivement en un tissu compact : la caduque.

A la fin de la nidation, le placenta s'organise. Les cellules cytotrophoblastiques forment des colonnes pleines sur tout le pourtour de l'œuf et entourées de syncytiotrophoblaste. Le mésoblaste extra-embryonnaire pénètre dans l'axe de ces colonnes. Les villosités choriales primitives sont alors constituées, elles sont initialement avasculaires. Puis les villosités choriales en regard de la caduque se développent et se ramifient en villosités de 1^{er}, 2^{ème} puis de 3^{ème} ordre.

A l'extrémité de chaque villosité primitive, les cellules du cytotrophoblaste traversent la couche syncytiotrophoblastique pour former la coque cytotrophoblastique, couche frontière avec les tissus maternels, au contact de l'endomètre. Entre la quatrième et la douzième semaine d'aménorrhée, les artères spiralées vont se transformer en artères utéro-placentaires : les cellules de la coque cytotrophoblastique vont coloniser les artères spiralées maternelles à contre courant, provoquant une nécrose fibrinoïde de l'endothélium et des parois musculaires des artères. Un nouvel endothélium est formé par différenciation des cellules cytotrophoblastiques. Les lumières artérielles sont initialement obstruées par des bouchons trophoblastiques qui en se résorbant vont permettre au sang maternel d'irriguer la chambre intervillieuse. Ce n'est qu'après douze semaines d'aménorrhée qu'une véritable circulation placentaire maternelle s'établit.

Parallèlement, dans le mésoblaste extra-embryonnaire, se forme un riche réseau capillaire.

Les villosités choriales ont alors leurs caractéristiques essentielles :

- un axe mésenchymateux vascularisé,
- une couche cytotrophoblastique de Langhans reposant sur une membrane basale,
- une couche syncytiotrophoblastique.

Au cours de la grossesse, les cellules de la couche cytotrophoblastique se raréfient, sans jamais disparaître complètement. Après 34 SA, il ne persiste que quelques cellules cytotrophoblastiques. Les capillaires du fœtus ne sont alors séparés du sang maternel que par

une couche syncytiotrophoblastique et les échanges materno-fœtaux peuvent s'effectuer par simple diffusion. Cette couche syncytiotrophoblastique est irrégulière. Si pour une grande proportion, c'est une couche très fine, il coexiste des amas cellulaires appelés nœuds (ou amas) syncytiaux.

2.6.2.2 DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES DANS LE SAPL⁶⁴

D'importantes anomalies placentaires ont pu être constatées chez les patientes atteintes de SAPL résultant principalement de phénomènes ischémiques.

2.6.2.2.1 *Lésions secondaires à une artériopathie déciduale :*

Initialement décrite dans des cas de pré-éclampsie, la vasculopathie déciduale apparaît reliée également au SAPL par perte des capacités d'invasion du trophoblaste. Elle est caractérisée par l'absence de modifications physiologiques dans les artères spiralées au cours de la grossesse. Ces artères, qui conservent leur structure musculaire, restent contractiles et sensibles aux agents vasoconstricteurs.

La mise en évidence directe de cette artériopathie déciduale est difficile car elle suppose des prélèvements sur le lit vasculaire placentaire ou la présence sur le placenta examiné d'un résidu suffisamment important de plaque basale.

Si la présence d'une artériopathie déciduale est principalement associée à la survenue d'une pré-éclampsie, Magid et al⁶⁵ ont montré que ces lésions pouvaient se retrouver au niveau des placentas de femmes porteuses d'un SAPL, indépendamment de toute pré-éclampsie. En analysant les placentas de femmes lupiques, au statut connu vis-à-vis des anticorps antiphospholipides, les auteurs ont découvert que sur 35 placentas examinés, six présentaient une vasculopathie déciduale alors qu'une seule de ces patientes avait développé une pré-éclampsie clinique. De plus, la présence d'une vasculopathie déciduale était associée avec des infarctus placentaires étendus et avec la présence d'APL.

Le plus souvent, les conséquences de cette vasculopathie déciduale sur le parenchyme placentaire sont observées de manière indirecte, par la mise en évidence :

- **d'une hypotrophie placentaire**

Le placenta est en effet de petite taille par rapport au poids de l'enfant et à l'âge gestationnel.

- **d'infarctus placentaires**

Ils correspondent à l'ischémie de territoires villositaires bien délimités par l'occlusion d'une ou plusieurs artères utéro-placentaires.

Ils peuvent être très étendus et intéresser plus de la moitié de la surface placentaire.

- **d'hématomes décidaux basaux et d'HRP**

Les HRP réalisent classiquement une empreinte en cupule sur la face fœtale du placenta dans laquelle on peut identifier un caillot organisé.

Ils sont la conséquence de la rupture d'artères utéro-placentaires créant une hémorragie se développant au niveau de l'interface utéro-placentaire.

- **de signes d'hypoxie ischémique villositaire**

La diminution de la perfusion placentaire conduit à l'apparition de signes d'hypoxie-hypoxémie villositaire qui évoluent en deux temps.

Initialement, les villosités auront un aspect congestif, avec des espaces intervillositaires étroits et une augmentation des nœuds syncytiaux du trophoblaste.

Ensuite apparaît une hypotrophie villositaire diffuse avec des espaces intervillositaires paradoxalement élargis. Au niveau de l'axe villositaire, peuvent apparaître des sténoses ou thromboses du lit vasculaire fœtal.

2.6.2.2.2 Nécrose ischémique avec dépôts de substance fibrinoïde centrale (NIDF) :

Macroscopiquement, ces lésions se présentent comme des zones irrégulières, grisâtres suivant grossièrement l'axe des villosités.

A l'examen histologique, les villosités sont agglutinées entre elles par la substance fibrinoïde qui oblitère les espaces intervilleux. Les villosités chorales perdent progressivement leur revêtement trophoblastique par nécrose du syncytiotrophoblaste et le réseau vasculaire fœtal se thrombose.

Ces lésions résultent de l'activation de la coagulation dans la chambre intervilleuse qui pourrait être causée soit par un ralentissement du flux sanguin via les artères utéro-placentaires, soit par une altération primitive du réseau vasculaire fœtal.

Une autre hypothèse, évoquée plus récemment, implique une altération des propriétés anti-thrombogéniques du syncytiotrophoblaste par les APL.

2.6.2.2.3 Thrombose sous-choriale :

Il s'agit d'une thrombose apparaissant sous la plaque chorale (face fœtale), siégeant au niveau de la base de la chambre intervilleuse.

De petites thromboses sous-choriales sont fréquemment observées physiologiquement en fin de grossesse mais une thrombose sous-choriale massive est anormale et peut avoir de graves répercussions maternelles et fœtales.

2.6.2.2.4 Thrombose intervilleuse :

Elle est également fréquemment observée en fin de grossesse et n'a que peu de conséquence clinique. Les thromboses intervilleuses sont des thromboses focales siégeant dans les espaces intervilleux, refoulant les villosités.

2.6.2.2.5 Villite chronique :

L'étude de Magid et al⁶⁵ retrouve des lésions de villite chronique dans 19% des placentas issus de grossesses chez des femmes porteuses du SAPL.

Il s'agit de lésions inflammatoires qui réalisent une nécrose ou une fibrose de l'axe villositaire, siège d'un infiltrat lympho-histiocytaire. Ces lésions sont souvent associées à un placenta de petit poids.

Si ces différentes lésions sont bien décrites pour le SAPL, elles manquent de spécificité. Elles sont retrouvées dans d'autres affections maternelles telles que l'hypertension artérielle, la pré-éclampsie, parfois le diabète et sur les placentas de mères tabagiques.

Leur mise en évidence au niveau de placentas de femmes atteintes de SAPL est fréquente. En effet, l'étude récente de Van Horn⁶⁶, concernant 44 grossesses chez des femmes porteuses de SAPL, a montré 65% de placentas porteurs d'infarctus placentaires, 60% de signes d'artériopathie déciduale, 88% de dépôts de fibrine péri-villositaires et 79% de placentas comportant une augmentation du nombre de noeuds syncytiaux.

Par contre, il apparaît que la fréquence de ces anomalies est similaire pour des patientes dont la clinique et les antécédents obstétricaux évoquent un SAPL mais dont la biologie n'en a pas fait la preuve⁶⁷.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la mise en évidence de la réduction de la quantité d'annexine V au pôle apical des villosités constitue une voie de recherche intéressante et plus spécifique du SAPL.

2.7 EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE EN OBSTETRIQUE

Le pronostic obstétrical des femmes atteintes de SAPL est effroyable en l'absence de traitement. Les études comportant des patientes non traitées sont rares, la plus grande série est celle de Branch et al⁵², qui rapporte 195 grossesses sans traitement chez 54 femmes avec un SAPL bien défini : 92 fausses couches avant 12 SA, 79 décès fœtaux après 12 SA, 24 enfants nés vivants dont 4 décès pour grande prématurité. Sur les 20 survivants, 11 sont nés prématurément en raison d'une pré-éclampsie sévère et /ou d'une détresse foetale.

Les traitements permettant d'améliorer le pronostic obstétrical de ces femmes atteintes de SAPL se sont développés parallèlement à l'évolution des connaissances physiopathologiques de ces dernières années.

Les objectifs du traitement concernent la mère et le fœtus : il s'agit d'éviter les thromboses maternelles et d'améliorer le devenir maternel et foetal en diminuant le risque de complications obstétricales.

2.7.1 PRINCIPAUX TRAITEMENTS PROPOSES

Deux approches thérapeutiques ont été explorées : faire disparaître et/ou s'opposer aux actions des APL.

Trois agents thérapeutiques occupent le devant de la scène : les corticoïdes, l'aspirine, et l'héparine, auxquels s'ajoutent les immunoglobulines ainsi que des traitements plus occasionnels.

2.7.1.1 LES CORTICOÏDES

Ils sont utilisés dans un but immunosuppresseur, en recherchant une amélioration du pronostic obstétrical par une diminution du taux des APL.

Les corticoïdes utilisés sont la prednisone ou la prednisolone, qui sont en partie dégradées par le placenta ce qui permet de diminuer les conséquences fœtales.

Les doses dans les différents protocoles d'études sont de l'ordre de 0,5 mg/kg/j, mais des doses bien plus conséquentes (≥ 1 mg/kg/j) ont été employées au début de l'introduction des corticoïdes dans cette indication.

Le traitement est en général débuté dès le début de la grossesse.

Dans ces conditions, les effets secondaires sont multiples :

- Sur le plan maternel, les complications de la corticothérapie au long cours classiquement observées sont l'hypertension artérielle, l'ostéoporose, des ostéonécroses, des infections multiples et multiloculaires, une insuffisance surrénalienne, ... auxquelles s'ajoutent chez la femme enceinte une fréquence accrue du diabète gestationnel.
- Sur le plan fœtal, les conséquences sont celles d'un diabète gestationnel induit (hydramnios, macrosomie, hypoglycémies néonatales...), une augmentation du risque de rupture prématurée des membranes, conséquence de l'augmentation des infections maternelles et de l'hydramnios. Ainsi la prématurité induite et la fréquence des infections néonatales subissent une nette augmentation.

2.7.1.2 L'ASPIRINE

Elle a été proposée pour ses propriétés anti-agrégantes à faibles doses. L'aspirine est un inhibiteur de la cyclo-oxygénase qui, à faible doses, bloque la production de TXA2 et l'agrégation plaquettaire, déplaçant le rapport tromboxane / prostacycline en faveur de la prostacycline. De plus, elle stimulerait la sécrétion d'interleukine 3 par les lymphocytes, ce qui favorise l'invasion et l'expansion trophoblastique, et elle serait capable de restaurer la libération d'HCG par le trophoblaste⁶⁸.

L'aspirine n'est pas connue pour avoir des effets tératogènes, mais il existe un passage transplacentaire et elle n'est pas hydrolysée par le fœtus.

Les doses varient de 75 à 100 mg/j.

Il est recommandé de débiter l'aspirine le plus tôt possible dans la grossesse voire en pré-conceptionnel en cas de désir de grossesse chez une femme connue porteuse d'APL. L'arrêt de l'aspirine est recommandé à 34 SA pour permettre le recours à l'anesthésie péridurale au moment de l'accouchement.

Son administration est contre-indiquée en présence d'une thrombopénie ou de tout autre désordre hématologique potentiellement hémorragique.

2.7.1.3 L'HEPARINE

La mise en évidence d'une interférence des APL avec l'activation de la protéine C, ainsi que les constatations anatomo-pathologiques sur le placenta, ont été les bases de l'introduction de l'héparine dans le traitement du SAPL.

Elle a été proposée en raison de son action anti-coagulante.

Mais si l'héparine a été administrée aux femmes enceintes porteuses d'APL en considérant que ces anticorps sont responsables de complications obstétricales par un mécanisme thrombotique, il apparaît aujourd'hui que les effets bénéfiques de l'héparine pourraient être dus à un autre mécanisme.

L'héparine possède la capacité de se lier à des cytokines et des facteurs de croissance importants pour l'implantation et le maintien de la grossesse, et ainsi de modifier leur activité biologique⁶⁹. L'héparine serait capable de restaurer les capacités d'invasion du trophoblaste ainsi que la sécrétion d'HCG abolies par la présence d'APL sans que le mécanisme d'action soit bien clair.

L'héparine pourrait inhiber la formation de complexes $\beta 2$ GPI/phospholipides/antiphospholipides car l'héparine et les phospholipides partagent le même site de liaison sur la $\beta 2$ GPI.

Dans la plupart des cas, le traitement est débuté lors de la constatation d'une activité cardiaque embryonnaire en échographie. Il est poursuivi pendant toute la grossesse, jusqu'à l'accouchement.

Initialement, c'est l'héparine standard qui a été proposée. La posologie employée variait entre 10 000 et 20 000 unités deux fois par jour (doses hypocoagulantes). L'héparine à dose préventive, entre 5 000 et 12 000 unités, donnerait des résultats équivalents⁷⁰.

Actuellement, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont de plus en plus utilisées. Là encore, les doses à employer sont soumises à discussion. Aucune étude n'a montré la supériorité d'une posologie anticoagulante sur une posologie prophylactique (en l'absence de pathologie thrombo-embolique maternelle concomitante).

Il faut prendre en compte le fait que la pharmacocinétique de l'héparine est soumise à d'importantes modifications pendant la grossesse liées aux changements dans la physiologie maternelle tels que l'augmentation du volume plasmatique, l'augmentation de la filtration glomérulaire, ainsi que la production d'héparinase placentaire.

Concernant l'héparine non fractionnée, Brancazio et al⁷¹ ont mis en évidence un pic plasmatique plus bas, associé à une élimination plus rapide. Ces données sont retrouvées en ce qui concerne les HBPM⁷².

Les complications sont peu fréquentes. La thrombopénie induite par l'héparine est rare mais peut être profonde. Toutes les héparines utilisées au long cours entraînent une perte osseuse. On peut proposer une supplémentation en calcium et éventuellement en vitamine D.

Certains auteurs⁷³ ont préconisé l'utilisation des anti-vitamines K au cours du deuxième trimestre de la grossesse chez les patientes à haut risque thrombotique, mais d'importantes difficultés peuvent être rencontrées pour obtenir un INR stable durant la grossesse, exposant à un risque de complications hémorragiques.

2.7.1.4 LES IMMUNOGLOBULINES

Administrées par voie intraveineuse en cures toutes les 2 à 3 semaines elles confèreraient une immunité passive.

Les protocoles d'administration des immunoglobulines sont très variables selon les études.

A Nancy, le traitement par immunoglobulines a été peu utilisé, quelques patientes en ont bénéficié dans les années 1990. On administrait une perfusion de 500 mg/kg sur environ quatre heures, à 4 ou 5 SA. Ce traitement était répété à 6, 9 et 12 SA, parfois au-delà.

Les effets secondaires sont peu fréquents. Ils sont surtout retrouvés pendant la durée de la perfusion, à type de fièvre avec frissons, céphalées.... Des manifestations plus sévères ont été décrites, à type de troubles hémodynamiques, mais elles sont très rares. Il faut rajouter à cela le risque potentiel de transmission d'agents infectieux, comme pour tous les produits d'origine humaine.

Le traitement par immunoglobulines a été principalement évalué en préventif. Selon Spinnato et al.⁷⁴, il permettrait de diminuer les taux d'APL. En effet, les auteurs ont observé, une diminution d'environ 50% du taux des APL après leur protocole d'administration des immunoglobulines (400 mg/kg sur cinq jours tous les mois pendant le premier trimestre et le début du deuxième trimestre) .

Les immunoglobulines ont été aussi proposées en traitement curatif dans un cas de survenue très précoce de pré-éclampsie à 24 SA⁷⁵. Les cures d'immunoglobulines ont entraîné une diminution des signes cliniques et biologiques parallèlement à une diminution des taux d'ACL, permettant de prolonger la grossesse jusqu'à 32 SA.

Il s'agit d'un traitement très coûteux, prescrit principalement en deuxième ou troisième ligne, devant des antécédents obstétricaux sévères et multiples et en raison de l'échec des associations thérapeutiques classiques.

Il est tout de même le plus souvent associé à un ou plusieurs des traitements précédemment décrits.

2.7.1.5 AUTRES

Les échanges plasmatiques ont été utilisés dans le syndrome catastrophique des APL avec des résultats favorables.

Les immunosuppresseurs (Azathioprine) sont utilisés dans le cadre du lupus érythémateux systémique mais n'ont pas été évalués pendant la grossesse.

Le Sareïto, une herbe médicinale chinoise a été proposée avec quelques résultats⁷⁶.

Les dérivés d'huile de poisson ont aussi été étudiés⁷⁷. En effet, l'huile de poisson est riche en acides gras, acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA), qui

contribueraient à réduire la production de TXA2, diminuer l'agrégation plaquettaire, et pourraient préserver l'intégrité de la cellule endothéliale.

2.7.2 ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES ET RESULTATS

Très peu d'études ont évalué ces différentes thérapeutiques de manière isolée, les associations thérapeutiques se sont très vite imposées.

2.7.2.1 CORTICOIDES ET ASPIRINE

C'est l'association, proposée par Lubbe et al.⁷⁸ en 1983, qui a permis de franchir une étape décisive dans la prévention des complications obstétricales liées au SAPL pendant la grossesse.

L'efficacité de cette association est incontestable, avec des taux de grossesse viables de 43,5 à 78% selon les études.

	Nombre de grossesses	Pourcentage d'enfants vivants
Lubbe, 1983	19	78
Many ⁷⁹ , 1992	23	43,5
Branch ⁵² , 1992	39	58,3
Laskin ⁸⁰ , 1997	42	47,8

Tableau I : Résultats des différentes études ayant évalué l'association aspirine-corticoïdes.

Néanmoins, la fréquence des complications fœtales et maternelles a rapidement incité les praticiens à évaluer d'autres thérapeutiques.

Si les corticoïdes sont de moins en moins prescrits dans le SAPL primitif, en raison de leurs effets secondaires d'une part et de la suprématie d'autres associations thérapeutiques d'autre part, leur utilisation ne se discute pas en cas d'indication maternelle, pour le traitement des manifestations d'un lupus érythémateux systémique par exemple.

2.7.2.2 ASPIRINE ET HEPARINE

Cette association s'est développée au début des années 1990. En 1990, Roosove⁸¹ démontre un effet bénéfique de l'héparine sur une petite série de patientes chez lesquelles il obtient 14 naissances vivantes sur 15 grossesses en utilisant un traitement préventif par héparine non fractionnée chez des patientes aux antécédents de pertes fœtales.

L'association avec l'aspirine est alors évaluée par rapport au standard thérapeutique représenté par l'association corticoïdes et aspirine.

Un essai randomisé de Cowchock⁸² montre un pourcentage de succès équivalent dans chaque groupe (de l'ordre de 75%), mais un taux de complications maternelles et fœtales bien moindre dans le groupe traité par héparine et aspirine. Plusieurs études confirmant les bons résultats de cette association ont été publiées :

	Nombre de grossesses	Pourcentage d'enfants vivants
Cowchock ⁸² , 1992	12	75
Caruso ⁸³ , 1993	28	82
Kutteh ⁷⁰ , 1996	50	80
Rai ⁸⁴ , 1997	90	71
Backos ⁵⁴ , 1999	150	71

Tableau II : Résultats des différentes études ayant évalué l'association aspirine-héparine.

2.7.2.3 ASPIRINE, HEPARINE ET IMMUNOGLOBULINES

Dans une étude pilote, Branch et al.⁸⁵ ont retrouvé moins de cas de RCIU et d'admissions en néonatalogie chez les enfants de femmes traitées par héparine, aspirine et immunoglobulines que dans le groupe traité par héparine, aspirine et placebo, mais sans que cette différence soit significative.

ETUDE PERSONNELLE

3 ETUDE PERSONNELLE

Nous avons réalisé une étude rétrospective, sur une période de 8 ans (de 1994 à 2002), qui englobe 115 grossesses suivies à la Maternité Régionale de Nancy.

3.1 BUT DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude préliminaire visant à évaluer l'intérêt du suivi séquentiel du taux des anticorps anticardiolipines au cours de la grossesse chez des patientes appartenant à un groupe à risque de complications obstétricales.

3.2 PATIENTES, MATERIEL ET METHODES

3.2.1 POPULATION ETUDIEE

3.2.1.1 CRITERES D'INCLUSION

Les patientes incluses sont les patientes dont la grossesse a été suivie à la Maternité Régionale de Nancy et pour lesquelles, en raison d'antécédents médicaux, obstétricaux ou suite à une pathologie de la grossesse en cours, a été effectuée une recherche d'anticorps anticardiolipine à au moins trois reprises au Laboratoire d'Immunologie de Nancy.

3.2.1.2 CRITERES D'EXCLUSION

Nous avons exclu de l'étude les patientes dont certains dosages ont été effectués après octobre 2002, date de changement du kit de dosage utilisé au Laboratoire d'Immunologie, ainsi que les patientes pour lesquelles les dosages ont été réalisés pour des raisons diverses dans un autre laboratoire.

Il est à noter que les patientes dont la grossesse s'est soldée par une fausse couche précoce ne font pas partie de cette étude en raison d'un nombre de dosages insuffisant.

Les informations concernant la patiente, ses antécédents, l'évolution de la grossesse et le devenir de l'enfant ont été collectées à l'aide d'une fiche de recueil des données (annexe 3).

3.2.1.3 PARAMETRES ETUDIES

3.2.1.3.1 *Les patientes :*

Pour chaque patiente, nous avons collecté les éléments suivants :

- L'âge et l'origine ethnique
- Les antécédents médicaux, chirurgicaux et gynéco-obstétricaux, de manière orientée pour pouvoir mettre en évidence un éventuel syndrome des anticorps antiphospholipides.
- Le statut tabagique avec évaluation de l'importance de l'intoxication tabagique.
- Les antécédents familiaux.

3.2.1.3.2 *La grossesse et son évolution :*

Pour chaque grossesse nous avons recherché :

- Les caractéristiques cliniques : mode de conception, date de début de la grossesse, prise de poids, existence de complications en cours de grossesse, devenir de la grossesse ainsi que terme et mode d'accouchement.
- Les éléments paracliniques :
 - biologiques : avec le résultat de la sérologie syphilitique, la recherche de LA, ainsi que le résultat daté des dosages des ACL.
 - échographiques : avec les données des dopplers utérins et ombilicaux, la biométrie fœtale, l'évaluation de la quantité de liquide amniotique, et l'exploration de la morphologie du placenta.
 - Anatomopathologiques : en recherchant les données de l'anatomopathologie du placenta lorsque celle-ci a été effectuée.
- Le traitement attribué à la mère, l'indication et la date d'instauration de ce traitement, les posologies appliquées, et ses éventuelles modifications.

3.2.1.3.3 Les suites de couches maternelles :

Nous nous sommes surtout préoccupés de l'existence de complications thrombotiques dans le post-partum ainsi que du traitement préventif mis en place.

3.2.1.3.4 Le devenir de l'enfant :

Ont été recueillis :

- Le poids de naissance
- L'adaptation initiale de l'enfant à la naissance, donnée par le score d'Apgar à 1 et 5 minutes.
- L'existence de complications néonatales

3.2.2 DOSAGE DES ANTICORPS ANTICARDIOLIPINES

La recherche d'ACL a été effectuée au Laboratoire d'Immunologie de Nancy selon la technique présentée en annexe 4.

3.2.3 METHODE STATISTIQUE

Pour le descriptif de la population, nous avons utilisé la moyenne et l'écart-type si la distribution était normale. En cas de distribution non paramétrique, c'est la médiane, les valeurs maximales et minimales ainsi que l'écart interquartile qui ont été employés.

L'évolution des dosages au cours du temps a été réalisée par une analyse de variance pour mesures répétées. La distribution des valeurs étudiées n'étant pas paramétrique, nous avons réalisé une analyse de variance pour mesures répétées sur les rangs de dosages.

Le seuil de signifiante retenu est $\alpha=5\%$ (0,05).

3.3 RESULTATS

Cette étude rétrospective a permis d'inclure 97 patientes soient 115 grossesses qui ont bénéficié d'un suivi séquentiel du taux des anticorps anticardiolipines à la maternité régionale de Nancy entre 1994 et octobre 2002. En effet, si dans la grande majorité des cas, ce suivi séquentiel ne s'est effectué que sur une grossesse, il existe des patientes pour lesquelles l'étude s'étend sur 2 ou 3 grossesses.

Nombre de grossesses suivies	Effectif	Pourcentage
1	81	83,5
2	14	14,4
3	2	2,1
Total	97	100

Tableau III: Nombre de grossesses suivies avec dosage séquentiel des ACL par patiente.

3.3.1 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION

Nous décrivons les différentes caractéristiques des 97 patientes incluses dans l'étude.

3.3.1.1 L'AGE

L'âge moyen des patientes au début de la grossesse est de 30 ans $\pm$ 5,6 ans.

L'âge minimal est de 18 ans, l'âge maximal est de 44 ans.

3.3.1.2 ORIGINE GEOGRAPHIQUE

Les patientes incluses sont d'origine française à 84,5%.

En y ajoutant les patientes originaires des différents pays d'Europe, 90% des patientes sont regroupées.

Un petit contingent de patientes est issu d'Afrique du Nord (6,2%).

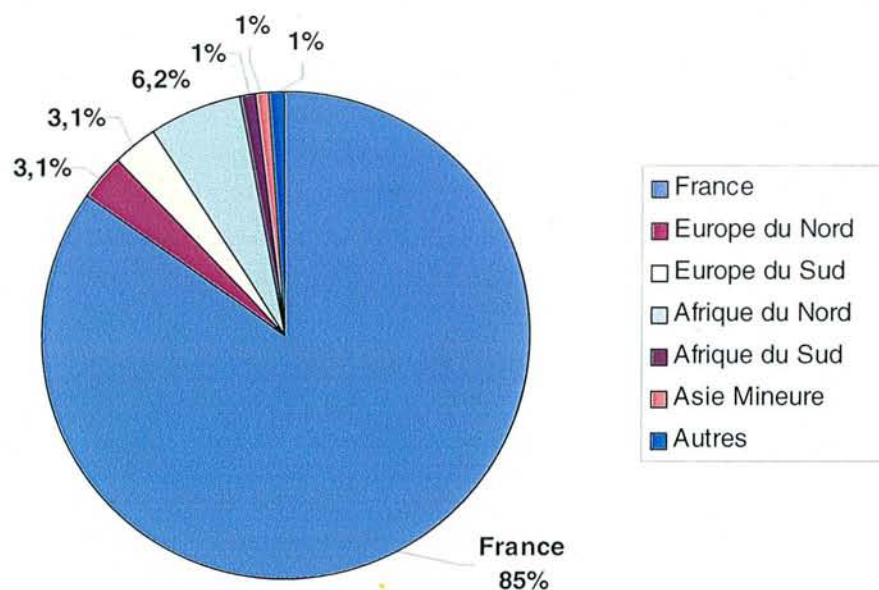


Figure 8 : Répartition par origine géographique des patientes (N=97).

3.3.1.3 LES ANTECEDENTS

3.3.1.3.1 Antécédents médicaux :

On retrouve des antécédents médicaux chez 43 patientes sur 97 (44,3 %).

	Effectif	Pourcentage
Pas d'antécédent	54	55,7
Antécédent évocateur	24	24,7
Autres antécédents	23	23,7

Tableau IV : Antécédents médicaux des patientes suivies.

Cinquante quatre patientes (55,7 %) n'avaient pas d'antécédents médicaux, mais certaines patientes cumulaient un antécédent évocateur de SAPL et un autre antécédent.

Les antécédents évocateurs de SAPL retrouvés sont les suivants :

Phlébite	3	10,3
Thrombose artérielle	1	3,5
Lupus	11	37,9
Valvulopathie	1	3,5
Hypothyroïdie	8	27,6
Pathologie auto-immune autre	5	17,2
Total	29	100

Tableau V : Répartition des antécédents évocateurs de SAPL (n=29).

Parmi les patientes présentant un antécédent évocateur de SAPL, le diagnostic de lupus érythémateux systémique avait été posé avant la grossesse pour 11 patientes. Pour une patiente il a été diagnostiqué à la suite de la grossesse, grâce à certains éléments du suivi.

Huit patientes étaient traitées pour hypothyroïdie avant la grossesse.

Certaines patientes cumulaient plusieurs antécédents, et certaines associations pathologiques étaient remarquables : deux patientes lupiques présentaient un antécédent de thrombose, pour l'une d'entre elles, il s'agissait d'un accident vasculaire cérébral d'origine ischémique.

A noter également 5 patientes présentant des antécédents de maladie auto-immune autre. Il s'agit dans trois cas de spondylarthrite ankylosante, d'un cas de syndrome de Gougerot-Sjögren, ainsi que d'un cas de maladie de Crohn et un livedo réticularis.

Les antécédents non étiquetés (autres) sont nombreux (23,7%). Il faut remarquer deux cas d'hépatite C chez des patientes toxicomanes substituées, et une patiente présentant un déficit en facteur de Willebrand. Les autres antécédents ont peu d'implications dans notre étude.

Sur le plan gynécologique, l'âge moyen aux premières règles était de 13 ans ($\pm 1,8$), avec un âge minimum de 10 ans et un âge maximum de 18 ans. En dehors de toute contraception, les cycles étaient réguliers chez 70% des patientes avant la conception, et 87,6% des patientes n'avaient jamais été suivies antérieurement pour stérilité.

Pour les patientes suivies en Assistance Médicale à la Procréation (N=12), l'origine de la stérilité était mixte dans plus de la moitié des cas.

		Effectif	Pourcentage
Cycles	Réguliers	68	70,1
	Irréguliers	23	23,7
	Non renseigné	6	6,2
	Total	97	100
Fertilité	Normale	85	87,6
	Infertilité	12	12,4
	Total	97	100
Type d'infertilité	Stérilité primaire	4	33,3
	Stérilité secondaire	8	66,7
	Total	12	100
Origine de la stérilité	Masculine	2	16,7
	Féminine	3	25
	Mixte	7	58,3
	Total	12	100

Tableau VI : Caractéristiques gynécologiques des patientes suivies.

3.3.1.3.2 Antécédents chirurgicaux :

Des antécédents chirurgicaux ont été répertoriés chez 48 patientes.

Parmi ces 48 patientes, seules 16 (16,5%) ont subi des interventions à visée gynécologique.

Localisation	Nature de l'intervention	Effectif	Pourcentage
Utérus	Résection de cloison	2	12,5
	Myomectomie	3	18,75
	Résection de polype endométrial	1	6,25
Trompe	Salpingite	2	12,5
	Grossesse extra-utérine	2	12,5
Ovaire	Kyste ovarien	3	18,75
	Endométriome	1	6,25
Autres	Bilan de stérilité	1	6,25
	Utérus unicorne (diagnostic)	1	6,25
Total		16	100

Tableau VII : Antécédents chirurgicaux gynécologiques des patientes suivies .

Trois patientes présentaient une malformation utérine (utérus cloisonné ou unicorne).

3.3.1.3.3 Antécédents obstétricaux :

Type d'antécédent	Effectif	Pourcentage
Fausse couche précoce	58	59,8
Fausse couche tardive	8	8,2
Mort fœtale <i>in utero</i>	12	12,4
Retard de croissance	10	10,3
HELLP syndrome	1	1,03
Hématome rétro-placentaire	1	1,03
Rupture prématurée des membranes	2	2,06
Interruption médicale de grossesse	4	4,12
Interruption volontaire de grossesse	10	10,3

Tableau VIII : Antécédents obstétricaux des patientes.

L'incidence des pertes embryonnaires et fœtales est remarquable, liée aux critères de sélections des patientes.

- **Fausses couches précoces (<12 semaines d'aménorrhée) :**

Cinquante huit patientes (59,8%) issues de la population étudiée ont présenté une ou plusieurs fausses couches précoces dans leurs antécédents. Pour ces patientes, le nombre moyen de fausses couches est de $2,4 \pm 1,6$.

Nombre de fausses couches précoces	Effectif	Pourcentage
0	39	40,2
1	18	18,6
2	15	15,5
3	17	17,5
4	6	6,2
7	1	1
10	1	1
Total	97	100

Tableau IX : Nombre de fausses couches chez les patientes suivies.

A noter que 25 patientes ont présenté un nombre supérieur ou égal à 3 fausses couches précoces, soit plus d'un quart de la population totale, et 40 patientes au moins 2 fausses couches précoces soit 41,2% de la population totale.

Malheureusement l'anatomopathologie de ces différentes fausses couches n'a pu être récupérée que dans de très rares cas (3), ce qui ne nous fournit pas de données suffisantes à son exploitation.

- **Fausses couches tardives (>12 SA et < 24 SA) :**

Huit patientes ont présenté au moins un antécédent de fausse couche tardive. Dans la moitié des cas (4 patientes), il s'agissait d'un accident unique, mais trois patientes ont rencontré ce phénomène à deux reprises et, pour une patiente, il s'est reproduit 4 fois.

- MFIU (>24SA) :

Douze patientes dans la population étudiée ont dû faire face à une MFIU. Elle n'a été itérative que pour une patiente qui avait présenté 3 MFIU .

- Néphropathie gravidique et ses complications :

Pour 10 patientes il existait un antécédent de RCIU plus ou moins sévère.

L'HRP et le HELLP syndrome n'ont été retrouvés dans les antécédents que d'une patiente pour chaque pathologie.

- Rupture prématurée des membranes (<37 SA) :

Dans notre population, une faible fréquence d'antécédents de rupture prématurée des membranes a été retrouvée avec seulement deux cas.

- Autres :

Quatre interruptions médicales de grossesse (IMG) ont été dénombrées parmi les antécédents de nos patientes, chacune d'entre elles répondant à une cause fœtale.

Dix patientes avaient effectué antérieurement une ou plusieurs interruptions volontaires de grossesse (IVG).

- Association d'antécédents obstétricaux :

Chez certaines patientes il existe une récurrence dans les associations de certains accidents obstétricaux. Comme nous l'avons observé ci-dessus, certaines pathologies obstétricales ont tendance à se répéter. C'est le cas pour les MFIU et les fausses couches tardives.

Chez une même patiente peuvent également s'associer des antécédents obstétricaux orientant vers une pathologie vasculaire placentaire.

Ainsi, une patiente avait présenté deux pré-éclampsies lors de ses grossesses précédentes, pour une autre patiente c'est l'association RCIU et pré-éclampsie lors de deux grossesses consécutives qui était observée. Pour une troisième patiente s'associaient, dans les antécédents obstétricaux, un RCIU puis une MFIU à la grossesse suivante.

Enfin, trois patientes avaient subi des fausses couches précoces ainsi qu'une MFIU.

3.3.1.3.4 Antécédents familiaux :

Des antécédents familiaux pouvant faire évoquer un SAPL n'ont été répertoriés que pour 8 patientes. Il s'agit principalement de thromboses veineuses chez les apparentés au premier degré. Deux cas d'infarctus du myocarde précoces ont été également notés.

3.3.1.3.5 Intoxication tabagique :

Elle est à considérer car peut avoir des répercussions sur la qualité de l'implantation et le poids de naissance des enfants.

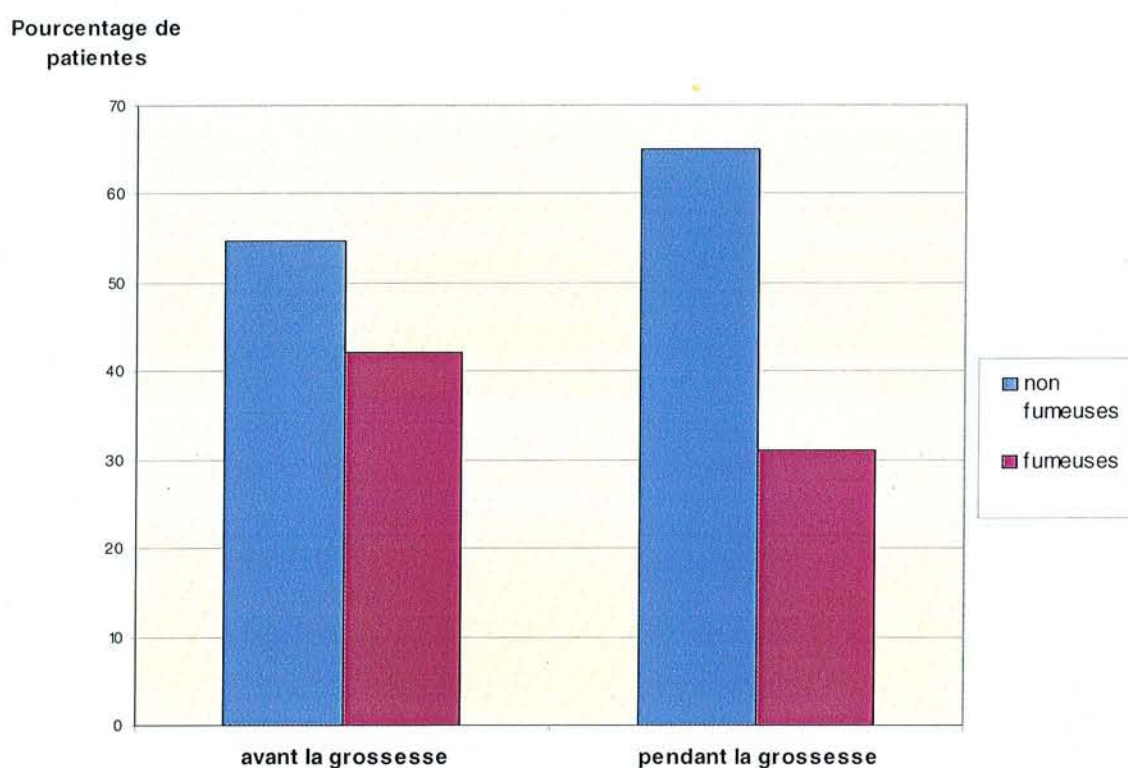


Figure 9 : Répartition du pourcentage de patientes tabagiques avant et pendant la grossesse (N=115).

Quarante trois pour cent des femmes suivies ont été fumeuses avant la grossesse. Pendant la grossesse, ce chiffre s'est abaissé à 32%.

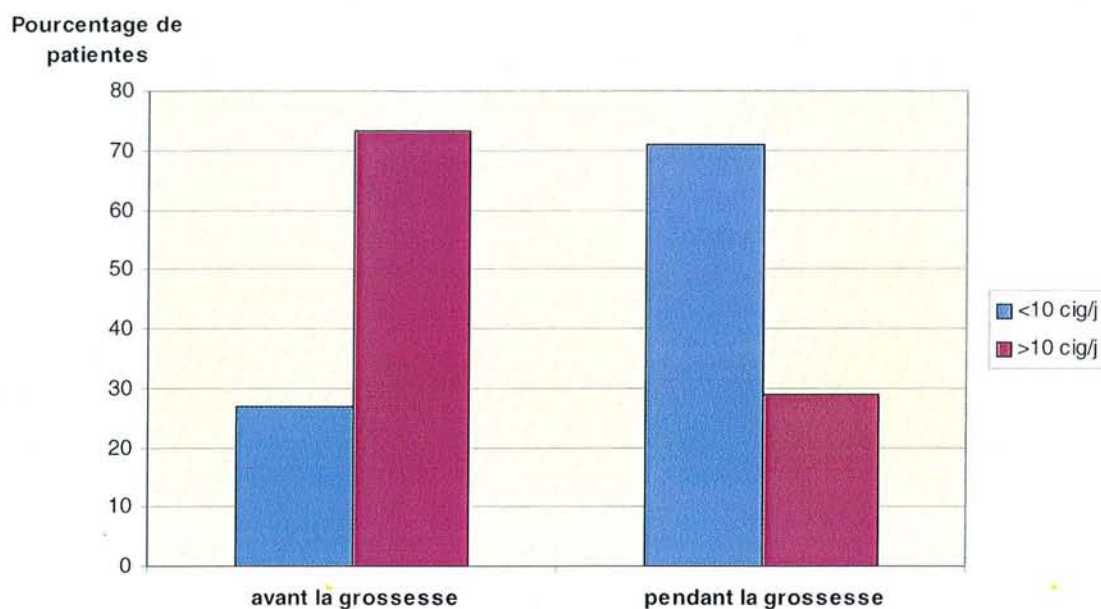


Figure 10 : Quantification de l'intoxication tabagique des patientes fumeuses avant et pendant la grossesse (N=115).

L'importance de l'intoxication tabagique a diminué également car le pourcentage de femmes fumant plus de 10 cigarettes par jour est passé de 73% avant la grossesse à 29% pendant la grossesse.

3.3.2 CARACTERISTIQUES DE LA GROSSESSE SUIVIE (N=115)

3.3.2.1 CONCEPTION :

Les grossesses que nous avons suivies sont principalement des grossesses spontanées. Onze patientes ont bénéficié d'une prise en charge en Aide Médicale à la Procréation selon le détail suivant :

	Effectif	Pourcentage
Grossesse spontanée	104	90,4
Induction de l'ovulation	3	2,6
Insémination artificielle	3	2,6
FIV	5	4,4
TOTAL	115	100

Tableau X : Modes de conception des grossesses suivies.

3.3.2.2 DONNEES BIOLOGIQUES

3.3.2.2.1 TPHA-VDRL :

Il s'agit d'une donnée facile à collecter car obligatoire pour toutes les femmes avant la déclaration de grossesse.

Dans notre série, 3 femmes sur 97 présentaient une sérologie syphilitique dissociée.

3.3.2.2.2 Recherche de LA :

Un LA a été retrouvé chez quatre patientes après recherche complète initiée par la découverte d'un TCA allongé chez ces patientes.

Il faut de plus remarquer que dans cette population à risque, dans presque 30% des cas, la recherche de LA n'a pas été retrouvée dans le dossier des patientes.

	Effectif	Pourcentage
Absence de LA	64	66
Présence de LA	4	4,1
Recherche non retrouvée	29	29,9
Total	97	100

Tableau XI : Résultats de la recherche de LA chez les patientes suivies.

3.3.2.2.3 Recherche d'anticorps anticardiolipines :

Ces recherches de LA, et les recherches itératives d'ACL nous ont permis d'identifier que dans notre population, 42 % des femmes étaient atteintes d'un SAPL selon la définition stricte de Sapporo.

Pour 4 patientes, c'est la positivité du LA qui avait confirmé le diagnostic de SAPL.

Pour les 36 autres patientes, ACL positif était découvert et confirmé à 6 semaines d'intervalle au moins.

	Effectif	Pourcentage
LA	4	10
Dosages consécutifs positifs	12	30
Un dosage négatif intercalé	13	32,5
≥ 2 dosages négatifs intercalés	11	27,5
Total	40	100

Tableau XII : Modes de diagnostic du SAPL chez les patientes atteintes et nombre de recherches négatives intercalées entre deux recherches positives.

Pour 12 patientes, les deux recherches d'ACL positives ont été consécutives, par contre pour 13 patientes, une recherche négative d'ACL s'est intercalée, et pour 11 patientes, il y a eu un nombre supérieur ou égal à deux recherches d'ACL négatives intercalées avant la confirmation par l'identification, une deuxième fois, d'un ACL positif.

Pour ces 40 patientes, l'évolution de la grossesse a été la suivante :

	Effectif	Pourcentage
Absence de complications	21	52,5
RCIU	6	15
Rupture prématurée des membranes	5	12,5
Menace d'accouchement prématuré	3	7,5
HRP	2	5
Néphropathie gravidique	2	5
Fausse couche tardive	1	2,5
Total	40	100

Tableau XIII : Evolution de la grossesse pour les 40 patientes atteintes de SAPL.

La grossesse a été compliquée pour 47,5% des patientes.

La grossesse s'est compliquée, dans 15% des cas, de RCIU.

Le terme moyen de l'accouchement a été de 36,5 +/- 3,8 SA.

Pour les patientes ayant accouché à un terme supérieur ou égal à 37 SA, le poids moyen des enfants était de 2940 g avec un minimum de 2330 g et un maximum de 3510 g.

Nous avons réparti les patientes qui ne présentaient pas une recherche d'ACL positive à deux reprises, mais une seule recherche positive durant le suivi, en trois groupes selon le taux d'ACL obtenu.

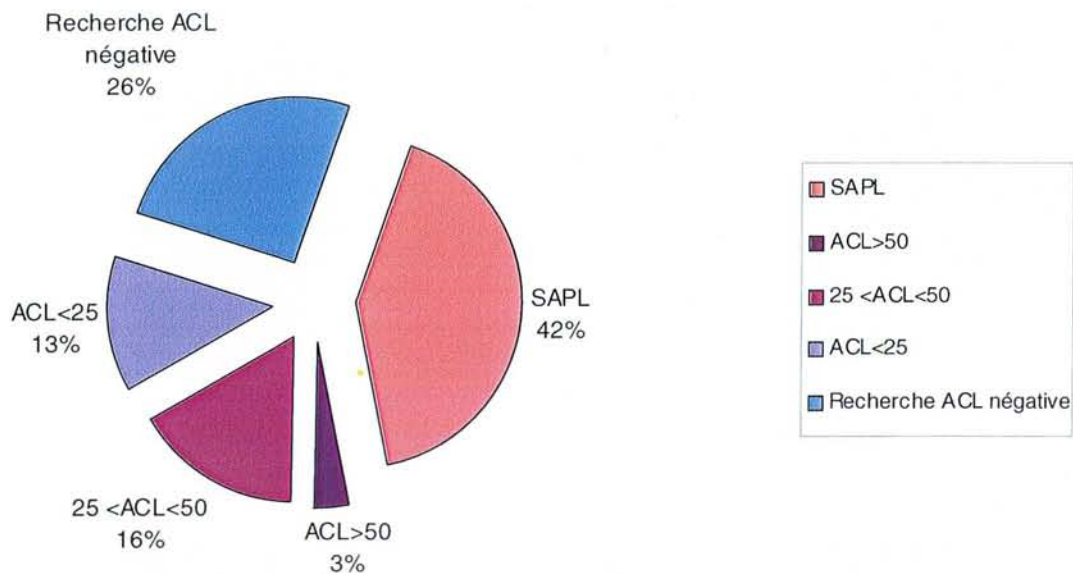


Figure 11 : Pourcentage de patientes présentant un SAPL vrai par rapport aux autres catégories de patientes.

3.3.2.3 DONNEES ECHOGRAPHIQUES ET DOPPLER

3.3.2.3.1 Le fœtus :

Notre intérêt s’est surtout porté sur le profil de croissance du fœtus.

	Effectif	Pourcentage
Croissance normale	78	67,8
RCIU	3	2,6
Infléchissement du profil de croissance	15	13
Accélération du profil de croissance	18	15,7
Malformation fœtale	1	0,9
TOTAL	115	100

Tableau XIV : Evaluation échographique de la croissance fœtale.

Dans 15,6% des cas, on a observé une altération de la croissance fœtale, que ce soit un infléchissement seul ou un véritable RCIU.

En étudiant le moment de survenue de ces altérations de la croissance fœtale, il apparaît que leur révélation est relativement tardive avec une médiane de survenue située à 32 SA avec un minimum à 17 SA un maximum à 37 SA. La valeur de l'écart interquartile est de 7,6 SA.

3.3.2.3.2 *Le placenta :*

	Effectif	Pourcentage
Normal	98	85,2
Maturité accélérée	10	8,7
Thromboses placentaires	7	6,1
Total	115	100

Tableau XV : Examen échographique du placenta.

Des anomalies placentaires ont été détectées par l'examen échographique dans 14,8 % des grossesses.

Ces anomalies ont surtout été retrouvées au troisième trimestre de la grossesse avec une médiane de survenue à 31,7 SA. Les extrêmes sont comme précédemment de 17 SA pour l'âge gestationnel de diagnostic le plus précoce, et de 37 SA pour l'âge gestationnel de diagnostic le plus tardif, mais les différents termes de diagnostic des anomalies placentaires sont peu dispersés autour de la médiane puisque la valeur de l'écart interquartile est de 4,85 SA.

3.3.2.3.3 *Le liquide amniotique :*

L'index amniotique a été retrouvé normal tout au long de la grossesse dans 86,1% des cas. Les vrais hydramnios ont rarement été observés dans notre population.

	Effectif	Pourcentage
Quantité normale	99	86,1
Oligoamnios	10	8,7
Excès de liquide amniotique	4	3,5
Hydramnios	2	1,7
Total	115	100

Tableau XVI : Estimation échographique de la quantité de liquide amniotique.

Un oligoamnios a été découvert dans 8,7% des grossesses.

Là encore le diagnostic a été posé principalement au troisième trimestre, la médiane du terme au moment du diagnostic étant de 30 SA (écart interquartile = 6,4 SA), avec un minimum à 16 SA et un maximum à 37 SA.

3.3.2.3.4 Le doppler des artères utérines :

		Effectif	Pourcentage
12-14 SA	Normal	2	1,7
	Perturbé	4	3,5
	Non réalisé	109	94,8
	Total	115	100
22-24 SA	Normal	35	30,4
	Perturbé	27	23,5
	Non réalisé	53	46,1
	Total	115	100

Tableau XVII : Données du doppler utérin pour l'ensemble des grossesses.

- Entre douze et quatorze semaines d'aménorrhée :

Le doppler des artères utérines n'a été effectué durant cette période que pour 6 patientes et a été retrouvé perturbé chez quatre d'entre elles avec présence d'un notch bilatéral.

- Entre 22 et 24 semaines d'aménorrhée :

Le doppler des artères utérines a été plus souvent réalisé durant cette période. Soixante deux patientes ont été testées.

	Effectif	Pourcentage
Normal	35	56,5
Perturbé	27	43,5
Total	62	100

Tableau XVIII : Résultat du doppler des artères utérines pour les patientes testées entre 22 et 24 SA.

	Effectif	Pourcentage
Pas de notch	5	18,5
Notch unilatéral	6	22,2
Notch bilatéral	16	59,3
Total	27	100

Tableau XIX : Existence d'un notch chez les patientes présentant un doppler perturbé.

Parmi les dopplers des artères utérines des patientes testées dans notre population, 43,5% étaient pathologiques.

Le notch était dans la majorité des cas bilatéral (59,3%).

3.3.2.3.5 Le doppler ombilical :

Le doppler ombilical a été réalisé de manière courante (83,5% des grossesses). Il a été retrouvé pathologique dans 7,8% des grossesses, soit dans 9,4% des grossesses pour lesquelles le doppler a été effectué.

	Effectif	Pourcentage
Normal	87	75,7
Pathologique	9	7,8
Non réalisé	19	16,5
Total	115	100

Tableau XX : Résultats du doppler ombilical.

Le plus souvent, il a été réalisé lors de l'échographie du troisième trimestre de la grossesse, parfois plus précocement, de manière orientée devant des anomalies du doppler des artères utérines ou en raison de l'apparition d'une pathologie en cours de grossesse.

La médiane du terme de découverte d'anomalies doppler était de 32,3 SA, avec des valeurs minimales et maximales respectivement de 28 et 37 SA (écart interquartile = 2,7 SA).

3.3.2.4 TRAITEMENT

Dans 83,5% des cas la patiente a été placée sous traitement durant la grossesse suivie, soient 96 grossesses sous traitement.

3.3.2.4.1 Raisons d'instauration du traitement :

Les diverses raisons qui ont incité le clinicien à mettre en route un traitement au cours de ces grossesses à risque ont été identifiées.

On peut en distinguer trois principales :

- Les antécédents de la patiente, que ce soient les antécédents médicaux, chirurgicaux ou obstétricaux qui placent la patiente dans un groupe à risque de développer des complications pouvant être reliées à un SAPL.

Dans ce groupe sont bien entendu incluses les patientes reconnues porteuses d'un SAPL et traitées de manière préventive.

- La découverte d'un anticorps anti-phospholipide au cours de la grossesse, que ce soit un LA ou un anticorps anticardiolipine à taux supérieur à 15 UPL.
- L'association d'antécédents évocateurs avec une recherche d'anticardiolipine positive.

La répartition des indications est donnée dans le tableau suivant :

	Effectif	Pourcentage
Antécédents évocateurs	58	60,4
ACL + ou présence d'un LA	11	11,5
Antécédents et ACL +	22	22,9
Non précisé	5	5,2
Nombre de grossesses traitées	96	100

Tableau XXI : Raisons de la réalisation d'une recherche d'APL au cours de la grossesse.

3.3.2.4.2 Nature du traitement :

Le traitement le plus fréquemment instauré a été l'aspirine en monothérapie (42,7% des grossesses traitées).

Les associations thérapeutiques ont également été représentées (44,8%), mais de manière très hétérogène, l'association aspirine-HBPM était impliquée dans 7% des grossesses.

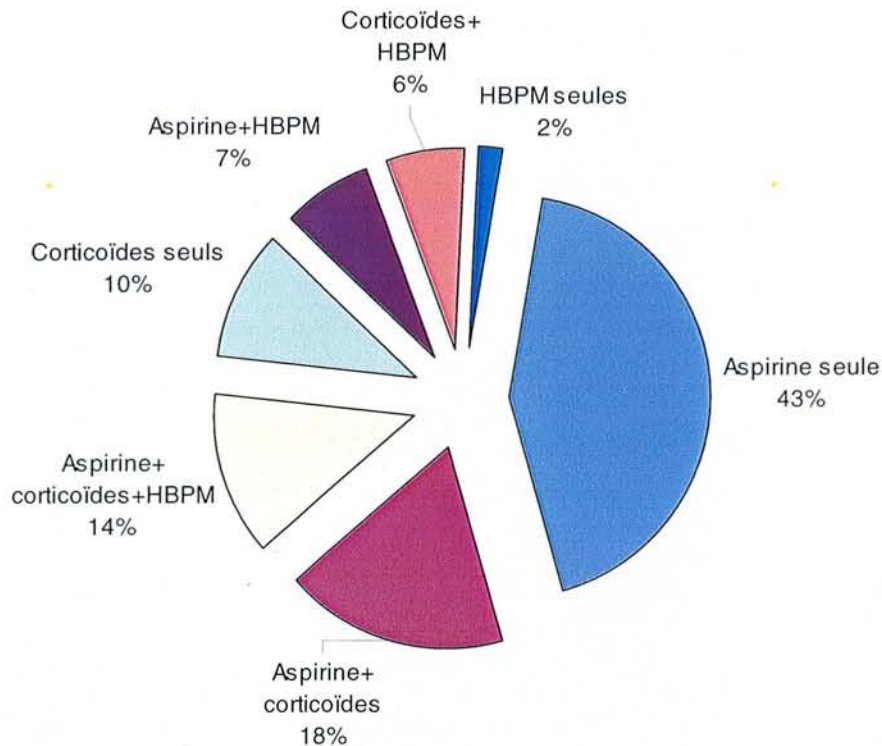


Figure 12 : Nature du traitement instauré pour chaque grossesse (N=96).

3.3.2.4.3 Doses administrées :

- L'aspirine a été administrée de manière constante à 100 mg par jour.
- Les doses d'HBPM administrées durant la grossesse ont été des doses préventives (énoxaparine sodique 2000 UI/j ou nadroparine calcique 3000 UI/j).
- Les doses de corticoïdes administrées sont celles qui sont les plus sujettes à variations. Quarante-six patientes ont été traitées par des corticoïdes pendant une grossesse, de manière isolée ou associée à un autre traitement.

Les doses administrées ont varié entre 0,15 et 0,5 mg/kg. Néanmoins, pour 70% des patientes, la dose administrée était de 0,5 mg/kg/j.

Au cours de la grossesse, une adaptation du traitement a parfois été réalisée, en fonction de la clinique ou des examens complémentaires, et en particulier en fonction de l'évolution des taux des ACL au cours du temps.

Le traitement a été adapté au cours de 23 grossesses. Les motivations de ces modifications de traitement peuvent se détailler en 2 groupes :

- Augmentation des ACL au cours de la grossesse ayant motivé le plus souvent une augmentation des doses de corticoïdes (9 grossesses).
- Apparition de complications maternelles imposant une modification du traitement :
 - Intolérance gastrique aux corticoïdes. (1)
 - Métrorragies imposant l'arrêt de l'aspirine (2)
 - Poussée lupique nécessitant l'emploi de corticoïdes (1)
 - Phlébite en cours de grossesse (1).

Dans les autres cas, la motivation de la modification de traitement n'a pu être identifiée.

3.3.2.5 COMPLICATIONS

La fréquence des complications observées en cours de grossesse a été notable dans notre population. En effet, en prenant en compte aussi bien les complications maternelles que fœtales, 85% de grossesses ont été compliquées.

3.3.2.5.1 Complications maternelles :

Trois types de complications maternelles ont été colligées dans cette population traitée par corticoïdes seuls ou associés dans 48% des grossesses:

- **Troubles de la glycorégulation :**

Un diabète gestationnel a été retrouvé dans 30 grossesses (26%). Parmi ces 30 grossesses, 13 (43%) étaient traitées par corticoïdes de manière isolée ou en association avec d'autres thérapeutiques.

Dix pour cent de diabètes gestationnels ont dû être traités par insuline.

- **Complications infectieuses :**

Les complications infectieuses observées ont été principalement des infections urinaires ou vaginales. Au cours de 56 grossesses (49%), au moins une complication infectieuse a été enregistrée. Parmi ces 56 grossesses, 26 (46%) évoluaient sous corticoïdes.

Le caractère itératif de ces infections est notable.

- **Hypokaliémie :**

Nous avons répertorié toutes les hypokaliémies, quelle que soit leur gravité.

La survenue d'hypokaliémie pendant la grossesse était particulièrement liée à la corticothérapie ; elle était rarement profonde car dépistée et traitée, et donc le plus souvent sans conséquence clinique.

Elle a été fréquente dans notre population puisqu'elle concerne 27% des grossesses suivies.

- **Thrombopénie :**

Une thrombopénie est apparue au cours de 5 grossesses (4,3% des grossesses suivies), elle est toujours apparue au troisième trimestre, la numération plaquettaire la plus basse enregistrée était de 74 000 éléments/mm³.

Parmi ces cinq patientes, trois bénéficiaient d'un traitement par HBPM.

La thrombopénie a motivé un déclenchement pour deux d'entre elles.

- **Complications thrombotiques :**

Nous avons déploré une seule phlébite au cours de la grossesse : une thrombose fémoro-poplitéo-surale gauche remontant jusqu'à la veine iliaque externe, chez une patiente aux

multiples antécédents de fausse couche et dont les IgM ACL étaient positifs à deux reprises à deux mois d'intervalle au cours de la grossesse.

3.3.2.5.2 *Complications obstétricales :*

Nous avons constaté la survenue d'une ou plusieurs complications obstétricales dans 60,9% des grossesses (soit 70 grossesses sur 115).

Les complications obstétricales observées ont été les suivantes.

	Effectif	Pourcentage du nombre total de grossesses (115)
Menace d'accouchement prématuré	21	18,3
Rupture prématurée des membranes (RPM)	12	10,4
Métrorragies	15	13
Infléchissement de la croissance fœtale	12	10,4
Néphropathie gravidique	8	7
RCIU	7	6,1
HRP	2	1,8
Fausse couche tardive	2	1,7
HELLP syndrome	1	0,9
MFIU	1	0,9

Tableau XXII : Complications obstétricales apparues durant la grossesse suivie.

3.3.2.6 ACCOUCHEMENT

3.3.2.6.1 Déclenchement du travail :

Un déclenchement artificiel du travail a été réalisé dans 36,5% des cas soit 42 grossesses sur 115.

	Effectif	Pourcentage
Entrée en travail spontanée	41	35,7
Déclenchement du travail	42	36,5
Césarienne d'emblée	32	27,8
Total	115	100

Tableau XXIII : Modes d'entrée en travail des patientes suivies.

Les motifs de déclenchement artificiel du travail étaient très variés, mais le déclenchement pour fenêtre thérapeutique en raison d'une héparinothérapie a été un motif de déclenchement fréquemment rencontré.

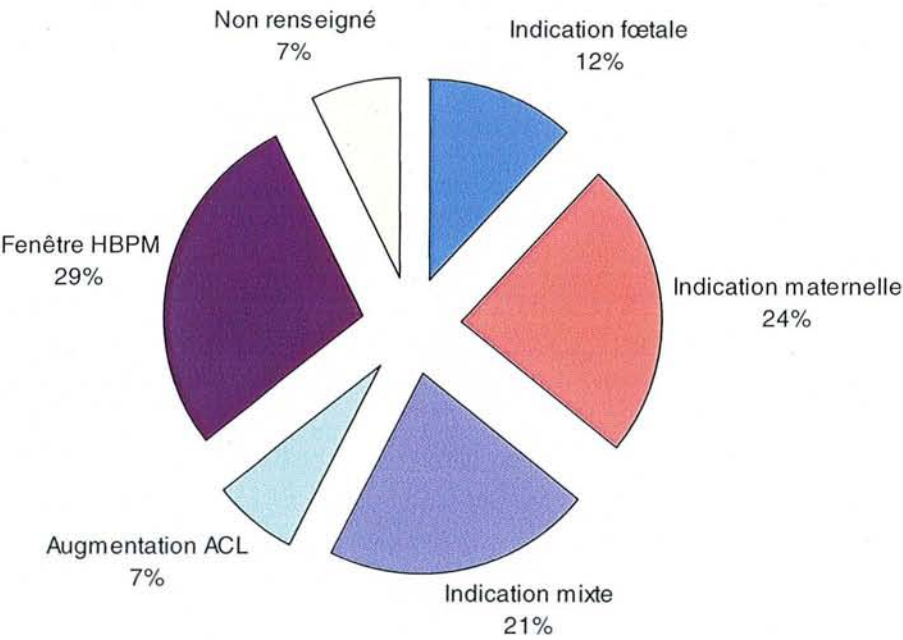


Figure 13 :Indications de déclenchement pour les grossesses suivies.

		Effectif	Total
INDICATION FŒTALE	Rythme cardiaque foetal micro-oscillant	2	5
	Baisse des mouvements actifs foetaux	2	
	Terme dépassé	1	
INDICATION MATERNELLE	Lupus	3	10
	Thrombopénie idiopathique	2	
	Antécédents obstétricaux	2	
	Autres	3	
INDICATION MIXTE	RPM > 24 heures	2	9
	Néphropathie gravidique	2	
	Diabète gestationnel	5	
Indication liée aux ACL ou au traitement	Augmentation des ACL à terme	3	3
	Fenêtre thérapeutique des HBPM	11	11
Total			42

Tableau XXIV : Précision des différentes indications de déclenchement.

3.3.2.6.2 Terme d'accouchement :

Le terme moyen d'accouchement a été de 37,4 SA +/- 2,8.

3.3.2.6.3 Mode d'accouchement :

	Effectif	Pourcentage
Accouchement voie basse	78	68
Césarienne	37	32
Total	115	100

Tableau XXV : Modes d'accouchement des patientes suivies pour leurs grossesses.

Le pourcentage de césarienne a été 32% sur cette série.

Les motifs de césarienne ont été variés. Si l'HRP et le HELLP syndrome ont été des motifs de césarienne, le motif le plus fréquemment invoqué était l'existence de conditions obstétricales défavorables ne permettant pas un accouchement par voie basse.

On note également une fréquence importante d'altérations du rythme cardiaque fœtal en cours de travail, ainsi que de RPM (Tableau XXVI).

	Effectif	Pourcentage
Conditions obstétricales défavorables	18	48,6
Altération du rythme cardiaque fœtal	7	18,9
RPM	5	13,5
RCIU	2	5,4
Néphropathie gravidique	2	5,4
HRP	2	5,4
HELLP syndrome	1	2,7
Total	37	100

Tableau XXVI : Motifs de césarienne dans les grossesses suivies.

3.3.2.6.4 Pathologies de la délivrance :

Les délivrances pathologiques ont été peu rencontrées.

- 7 hémorragies de la délivrance (6,1%) ont été notées, elles ont été peu sévères et rapidement contrôlées par un révision utérine et par l'adjonction complémentaire d'ocytocine.
- 5 délivrances artificielles ont été effectuées (4,4%).
- 16 révisions utérines (14%) ont été nécessaires devant une hémorragie de la délivrance ou un examen du placenta douteux en salle de naissance.

3.3.2.7 CARACTERISTIQUES DES NOUVEAU-NES

Les 115 grossesses suivies ont permis la naissance de 120 enfants vivants (6 grossesses gémellaires et une grossesse triple).

Nous avons déploré :

- Deux fausses couches tardives, l'une à 18, l'autre à 19 SA.
- Une MFIU à 24 SA sur un deuxième jumeau.

3.3.2.7.1 Poids moyen des enfants nés vivants :

Le poids moyen des enfants nés vivants était de 2750g +/- 650g avec un maximum de 4200g et un minimum de 580g.

Selon les courbes de Yudkin, 19 enfants présentaient un retard de croissance, c'est-à-dire que 19 enfants (15,8%) avaient un poids inférieur au 10^e percentile pour l'âge gestationnel.

3.3.2.7.2 Adaptation à la vie extra-utérine :

L'appréciation de l'adaptation immédiate à la vie extra-utérine nous a été donnée par le score d'Apgar à 1 et 5 minutes.

	Moyenne	Ecart-type	Maximum	Minimum
Apgar à 1 minute	8	1,5	10	3
Apgar à 5 minutes	9	1	10	5

Tableau XXVII : Score d'Apgar des enfants nés vivants.

Seuls 4% des enfants (5) ont eu un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes.

3.3.2.7.3 Devenir des nouveau-nés :

	Effectif	Pourcentage
Rendus à la mère	73	60,8
Médecine néo-natale	35	29,2
Réanimation néo-natale	11	9,2
Décès néonatal	1	0,8
Total	120	100

Tableau XXVIII : Orientation des nouveau-nés issus des grossesses suivies.

Presque 40% des nouveau-nés issus des grossesses suivies ont été directement hospitalisés après la naissance.

Nous déplorons un décès néonatal d'un grand prématuré de 580g à 24 SA, à 18 jours de vie.

Il n'a été observé ni complications thrombo-emboliques néonatales chez ces nouveau-nés, ni complications cardiologiques à type de bloc auriculo-ventriculaire chez les enfants de mères lupiques.

3.3.2.8 SUITES DE COUCHES MATERNELLES

3.3.2.8.1 Thrombo-prophylaxie du post-partum :

Toutes les patientes césarisées ont bénéficié d'un traitement par HBPM à doses préventives pendant 8 jours post-partum selon le protocole de l'établissement.

Dans 34% des cas (39 grossesses), le retour à domicile s’est accompagné d’une thromboprophylaxie indépendamment du mode d’accouchement. La dose instaurée était toujours une dose préventive, mais la durée du traitement a été très variable d’une patiente à l’autre allant de 8 jours à 6 semaines post-partum.

3.3.2.8.2 Complications du post-partum :

Aucun accident thrombotique n’est survenu dans le post-partum immédiat.

Les principales complications ont été d’ordre infectieux dans 8,7% des grossesses. Il s’agissait d’infections urinaires ou vaginales ainsi que d’hyperthermies dans les 48 heures post-partum sans point d’appel, qui ont rapidement été jugulées après instauration d’un traitement antibiotique.

3.3.2.9 DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES

L’examen anatomopathologique du placenta a été réalisé dans 28,7 % des grossesses (soit 33 grossesses).

Parmi les placentas examinés, cinq présentaient une morphologie et une histologie normale pour le terme.

	Effectif	Pourcentage
Placenta normal	5	15,1
Placenta pathologique	28	84,9
Total	33	100

Tableau XXIX : Taux de placentas normaux et pathologiques parmi les placentas étudiés.

3.3.2.9.1 Examen morphologique des placentas pathologiques :

A la Maternité Régionale de Nancy, nous réalisons un examen morphométrique et pondéral complet du placenta.

Celui-ci nous fournit, en fonction de la date d'accouchement, du poids et de la taille du placenta, ainsi que du poids du nouveau-né, les données suivantes :

- le poids attendu du placenta pour le terme,
- le poids attendu du nouveau né par rapport au terme de la grossesse,
- le poids attendu du nouveau-né par rapport au poids du placenta.

Parmi les 28 placentas pathologiques observés, ces données ont pu être obtenues pour 20 placentas. En effet, ces données ne sont valables que pour les grossesses simples et, parmi nos 28 placentas, 5 étaient issus de grossesses gémellaires et 1 de grossesse triple. De plus, 2 placentas étaient d'un poids supérieur au poids limite de 505 g au-delà duquel l'analyse n'est plus possible. Il s'agissait de placentas de mère ayant présenté un diabète gestationnel.

	Nouveau-né		
	Poids réel	Poids attendu pour le terme	Poids attendu pour le poids du placenta
Moyenne	2389 g	2613 g	2097 g
Ecart-type	572	562	776

Tableau XXX : Poids réel du nouveau-né, poids attendu pour le terme et poids en fonction du poids du placenta.

Ces données nous montrent que le poids réel moyen du nouveau-né est inférieur au poids moyen attendu pour le terme et légèrement supérieur au poids attendu par rapport au poids du placenta.

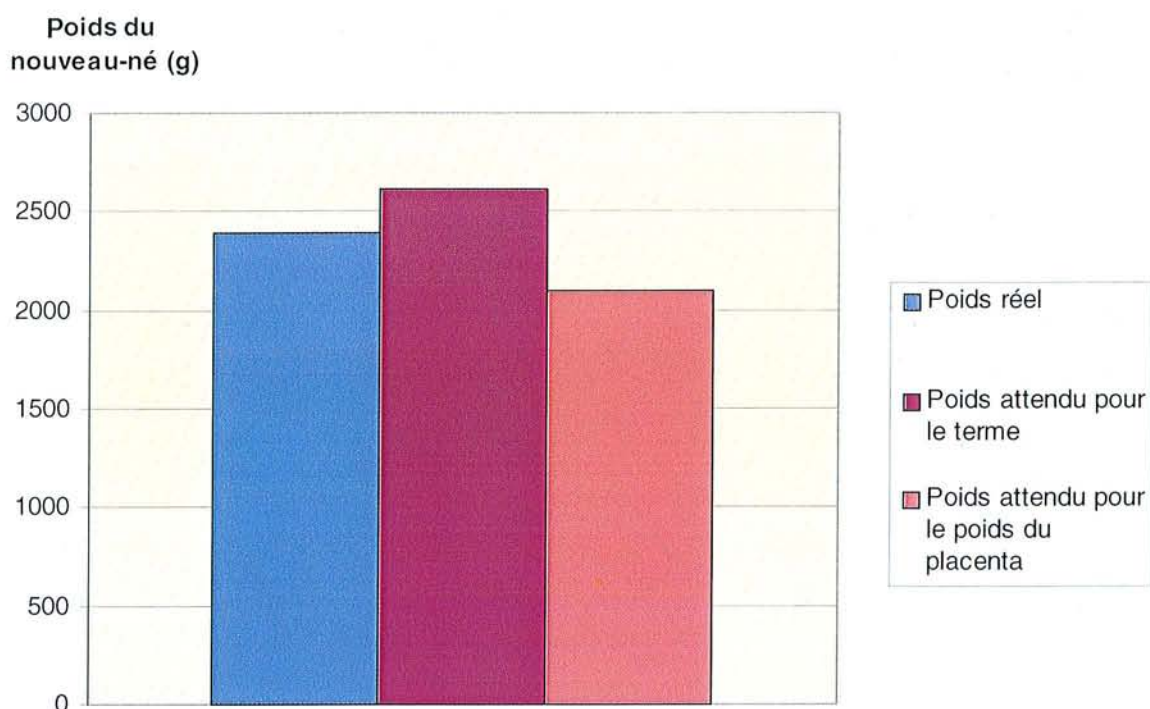


Figure 14 : Moyennes des poids des nouveau-nés réelle, attendue pour le terme et attendue pour le poids du placenta.

La représentation obtenue est caractéristique d'une altération de la croissance fœtale d'origine placentaire.

L'examen morphologique a également permis de mettre en évidence certaines des anomalies que confirmera l'étude histologique.

3.3.2.9.2 Etude histologique des placentas (N=33) :

Les anomalies observées à l'examen histologiques sont celles décrites dans le SAPL. Un même placenta est souvent porteur de plusieurs anomalies associées entre elles.

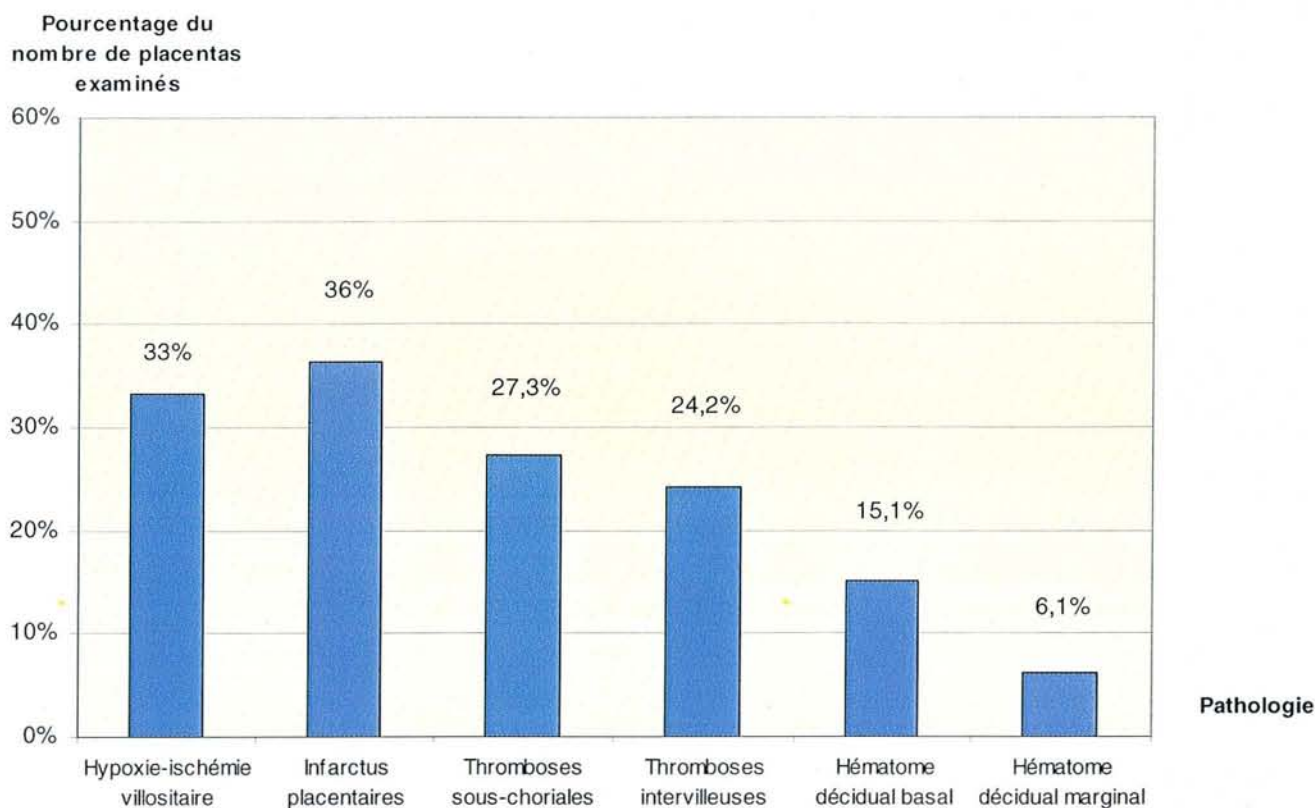


Figure 15 : Pourcentage de chaque forme de pathologie retrouvée sur les placentas examinés (N=33).

Les infarctus placentaires sont les plus souvent rencontrés (36% des placentas examinés).

3.3.3 ANALYSE DES DOSAGES ITERATIFS D'ACL

Pour ces 115 grossesses, un total de 540 dosages a été effectué pour chaque isotype soient 1620 dosages.

Toutes les patientes ont eu un nombre de dosages d'ACL supérieur ou égal à 3, mais toutes les patientes n'ont pas subi le même nombre de ces dosages, et le nombre moyen de dosages ACL par grossesse a été de $4,7 \pm 1,7$.

3.3.3.1 EVOLUTION DU TAUX DES ACL PAR TRIMESTRE

Pour chaque trimestre de la grossesse nous avons comptabilisé le nombre de dosages positifs, ainsi que la moyenne des taux d'ACL de ce trimestre.

	IgG		IgM		IgA	
	Pourcentage de dosages positifs	Moyenne des taux d'ACL	Pourcentage de dosages positifs	Moyenne des taux D'ACL	Pourcentage de dosages positifs	Moyenne des taux d'ACL
T1	19,8	10,8	11,2	10,2	0,7	4
T2	21,2	13,5	23	11,5	2,7	4,7
T3	16,9	9,9	21,8	11,8	1,6	4,4

Tableau XXXI: Evolution du nombre de dosages ACL positifs et de la moyenne des valeurs absolues de l'ensemble des dosages pour chaque trimestre de la grossesse.

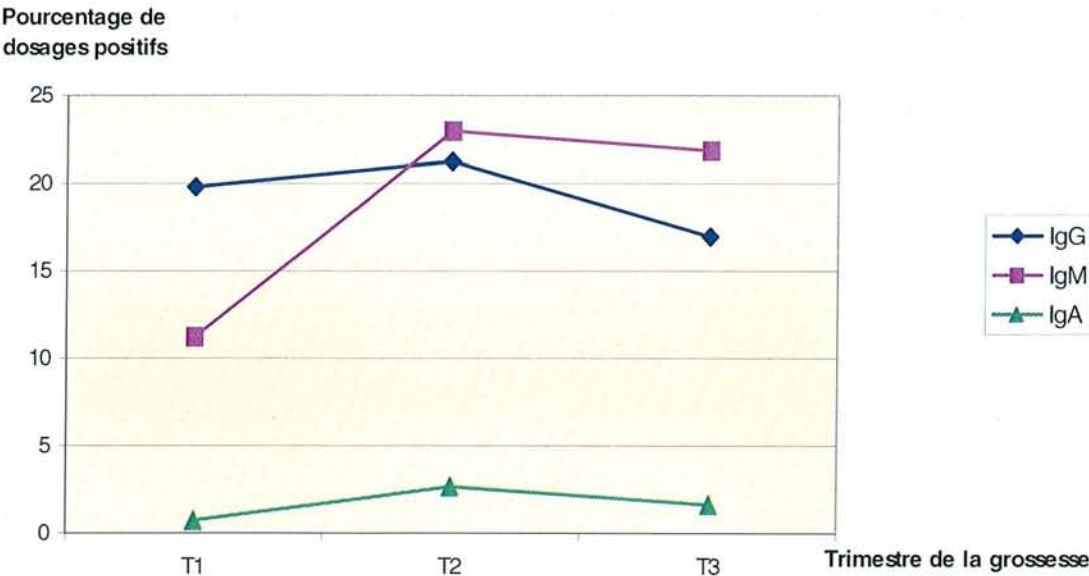


Figure 16 : Evolution du pourcentage de dosages positifs en fonction du trimestre de la grossesse.

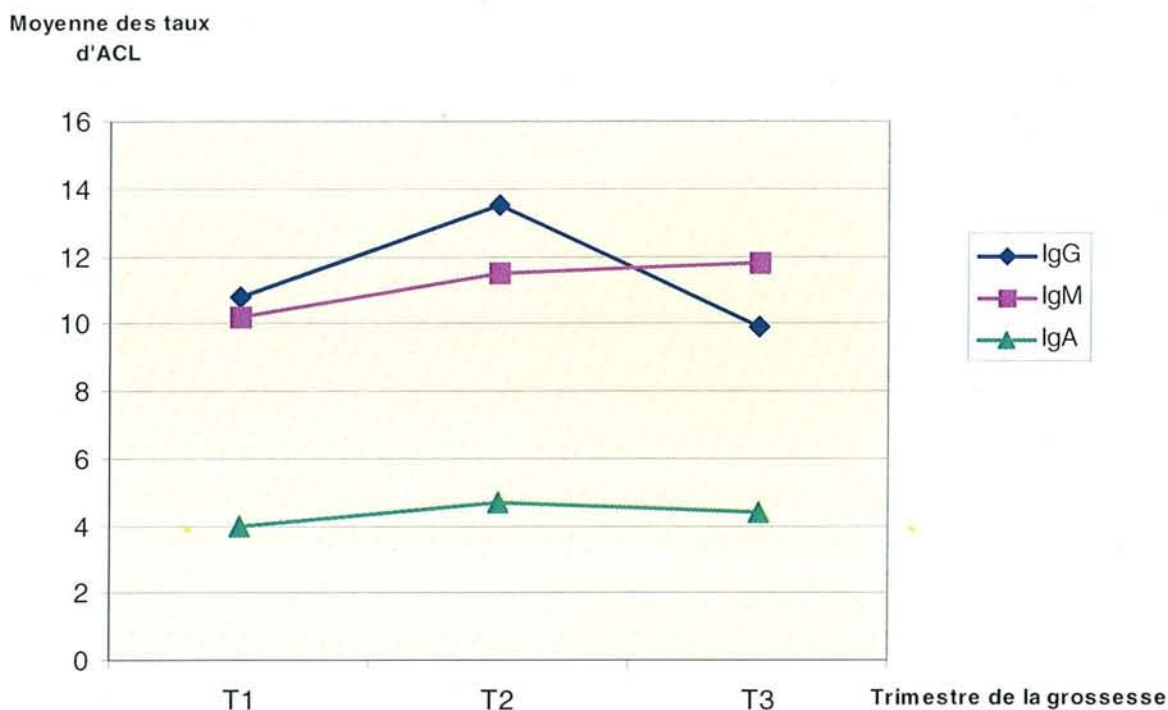


Figure 17 : Evolution de la moyenne des valeurs absolues des dosages de chaque isotype en fonction du trimestre de la grossesse.

Une élévation du pourcentage de dosages positifs a été constatée au deuxième trimestre de la grossesse pour les 3 isotypes, mais plus particulièrement pour l'isotype IgM (Figure 16).

Par contre, concernant la moyenne des taux d'ACL, l'élévation la plus nette a été notée pour l'isotype IgG (Figure 17).

Ces constatations nous ont incité à affiner l'étude de la cinétique en s'attachant à l'évolution globale de ces dosages mois par mois.

3.3.3.2 EVOLUTION DU TAUX DES ACL PAR MOIS DE GROSSESSE :

Nous avons réparti les dosages en 10 tranches en fonction des SA, correspondant approximativement pour les 9 premières tranches aux 9 mois de la grossesse avec une dixième tranche correspondant aux dosages tardifs au-delà de 40 SA.

Pour chaque isotype, nous avons étudié la répartition des dosages positifs pour chaque tranche d'âge gestationnel ainsi que les moyennes des valeurs absolues de ces mêmes dosages.

• IgG :

Terme (T) en SA	Nombre total de dosages	Nombre de dosages positifs	Pourcentage de dosages positifs
$0 \leq \text{Terme} < 6 \text{ SA}$	19	4	21
$6 < \text{Terme} \leq 10 \text{ SA}$	46	9	19,6
$10 < \text{Terme} \leq 15 \text{ SA}$	66	13	19,7
$15 < \text{Terme} \leq 20 \text{ SA}$	77	17	22,1
$20 < \text{Terme} \leq 24 \text{ SA}$	67	15	22,4
$24 < \text{Terme} \leq 28 \text{ SA}$	82	16	19,5
$28 < \text{Terme} \leq 32 \text{ SA}$	77	14	18,2
$32 < \text{Terme} \leq 36 \text{ SA}$	63	12	19
$36 > \text{Terme} \leq 40 \text{ SA}$	39	5	12,8
$> 40 \text{ SA}$	4	0	0
Total	540	105	19,4

Tableau XXXII : Répartition du nombre de dosages IgG ACL positifs en fonction de la période étudiée.

On constate que pour les ACL de type IgG, le nombre de dosages positifs est plus important entre 15 et 20 SA, ainsi qu'entre 20 et 24 SA que dans les autres périodes, mais cette différence n'est pas vérifiée statistiquement.

Nous avons alors observé l'évolution de la médiane des dosages d'ACL de type IgG (IgG ACL) pour chacune des périodes définies.

Terme (T) en SA	Médiane des taux d'IgG	Maximum	Minimum	Ecart interquartile	Nb de dosages
0 ≤ Terme < 6 SA	10	31	3	7	19
6 < Terme ≤ 10 SA	7	73	1	6	46
10 < Terme ≤ 15 SA	6,5	109	1	8	66
15 < Terme ≤ 20 SA	9	138	1	8	77
20 < Terme ≤ 24 SA	8	276	1	9	67
24 < Terme ≤ 28 SA	8	100	1	8	82
28 < Terme ≤ 32 SA	7	81	1	7	77
32 < Terme ≤ 36 SA	6	61	1	7	63
36 > Terme ≤ 40 SA	6	27	1	6	39
> 40 SA	5	6	2	2	4
Sur l'ensemble de la grossesse	7	276	1	8	540

Tableau XXXIII : Répartition des médianes des dosages IgG ACL en fonction des différentes périodes considérées.

On retrouve une évolution significative des résultats des dosages IgG ACL au cours du temps pour une grossesse avec $p=0,001$.

On met en évidence une médiane des taux d'IgG ACL élevée en début de grossesse ainsi qu'une augmentation entre 15 et 20 SA .

Le début du deuxième trimestre semble être une zone charnière pendant laquelle se produit une augmentation significative du taux des ACL.

On peut également remarquer une médiane des titres d'IgG ACL élevée en début de grossesse, mais le nombre de dosages est plus limité (19).

Nous avons répété les mêmes recherches pour les ACL de type IgM (IgM ACL).

• IgM :

Terme (T) en SA	Nombre total de dosage	Nombre de dosages positifs	Pourcentage de dosages positifs
$0 \leq \text{Terme} < 6 \text{ SA}$	19	2	10,5
$6 < \text{Terme} \leq 10 \text{ SA}$	46	5	10,8
$10 < \text{Terme} \leq 15 \text{ SA}$	66	9	13,6
$15 < \text{Terme} \leq 20 \text{ SA}$	77	16	20,8
$20 < \text{Terme} \leq 24 \text{ SA}$	67	17	25,4
$24 < \text{Terme} \leq 28 \text{ SA}$	82	19	23,2
$28 < \text{Terme} \leq 32 \text{ SA}$	77	15	19,5
$32 < \text{Terme} \leq 36 \text{ SA}$	63	17	27
$36 > \text{Terme} \leq 40 \text{ SA}$	39	7	18
$> 40 \text{ SA}$	4	1	25
Total	540	108	20

Tableau XXXIV : Répartition du nombre de dosages IgM ACL positifs en fonction de la période étudiée.

Pour les IgM ACL, les dosages positifs sont plus fréquents entre 20 et 24 SA ainsi qu'entre 32 et 36 SA sans que la différence soit statistiquement significative.

Nous nous sommes donc intéressés à l'évolution de la médiane des dosages IgM ACL au cours des dix périodes.

Terme (T) en SA	médiane des taux d'IgM	Maximum	Minimum	Ecart interquartile	Nombre de dosages
$0 \leq \text{Terme} < 6 \text{ SA}$	7	46	3	6	19
$6 < \text{Terme} \leq 10 \text{ SA}$	7	41	1	5	46
$10 < \text{Terme} \leq 15 \text{ SA}$	7	142	1	7	66
$15 < \text{Terme} \leq 20 \text{ SA}$	9	68	1	8	77
$20 < \text{Terme} \leq 24 \text{ SA}$	6	48	1	12	67
$24 < \text{Terme} \leq 28 \text{ SA}$	7	42	1	8	82
$28 < \text{Terme} \leq 32 \text{ SA}$	8	68	1	10	77
$32 < \text{Terme} \leq 36 \text{ SA}$	6	82	1	13	63
$36 > \text{Terme} \leq 40 \text{ SA}$	7	65	1	9	39
$> 40 \text{ SA}$	7	19	4	10,5	4
Sur l'ensemble de la grossesse	7	142	1	9	540

Tableau XXXV : Répartition des médianes des taux d'IgM ACL en fonction des différentes périodes considérées.

L'observation des médianes des valeurs absolues des dosages IgM ACL retrouve deux zones particulièrement élevées : entre 10 et 15 SA, ainsi qu'entre 28 et 32 SA. Néanmoins, on ne retrouve pas d'évolution significative des valeurs des dosages au cours du temps pour les IgM ACL.

• IgA :

Entre 1994 et octobre 2002, les dosages IgA ACL étaient systématiquement réalisés. Sur les 540 dosages IgA réalisés, 10 dosages seulement étaient positifs, soit 1,8%.

En raison de ce faible nombre de dosages positifs, leur exploitabilité est réduite. De plus, huit de ces dix dosages étaient à la limite de la positivité, entre 15 et 20 UAPL. Seul un dosage se distinguait des autres à 121 UAPL entre 20 et 24 SA chez une patiente dont la grossesse s'est déroulée sans incident.

- Récapitulatif des données :

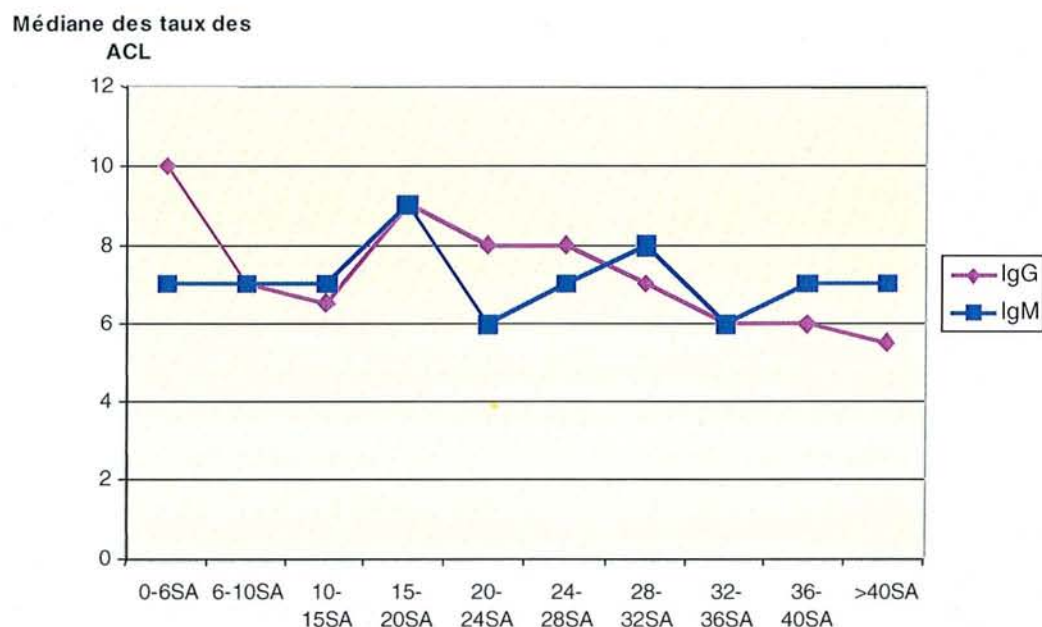


Figure 18 : Médiane des dosages ACL en fonction de la période de la grossesse.

Cette courbe nous permet de bien identifier un pic entre 15 et 20 SA pour les IgG ACL et deux pics pour les IgM ACL, entre 15 et 20 SA et entre 28 et 32 SA.

3.3.3.3 RELATION AVEC LA PATHOLOGIE OBSTETRICALE

Pour mettre en relation les dosages des ACL avec la pathologie obstétricale, nous avons regroupé les grossesses dont un évènement pathologique pouvait être mis en relation avec la présence d'anticorps antiphospholipides : fausse couche, MFIU, néphropathie gravidique, HRP, HELLP syndrome, infléchissement de la croissance fœtale ou RCIU vrai.

En rassemblant les données échographiques, les données de l'accouchement, et les caractéristiques de l'enfant né, on retrouve un total de 27 grossesses (23,5%) au cours desquelles sont survenues un ou plusieurs de ces évènements pathologiques.

	Effectif	Pourcentage
Pathologie APL	27	23,5
Autres	88	76,5
Total	115	100

Tableau XXXVI : Répartition des grossesses dont un évènement pathologique peut être mis en relation avec les APL et des grossesses non compliquées ou dont la pathologie n'est pas connue pour être attribuable aux APL.

	Effectif	Pourcentage
RCIU	19	15,8
Infléchissement de la croissance foetale	12	10,4
MFIU, FC tardive	3	2,6
HRP	2	1,7
HELLP syndrome	1	0,9
Néphropathie gravidique	8	7

Tableau XXXVII :Nombre et pourcentage de chaque pathologie par rapport au nombre total de grossesses.

L'effectif des groupes est réduit pour chaque pathologie.

L'hypothèse physiopathologique d'un défaut de transformation des artères spiralées au cours de l'invasion trophoblastique étant commune pour toutes ces pathologies, nous les avons regroupées pour l'analyse qui suit dans un grand groupe « pathologies ACL » et un groupe « autres ».

3.3.3.3.1 Répartition par trimestre selon la pathologie :

Nous observerons tout d'abord le pourcentage de dosages positifs et l'évolution de la médiane des taux d'ACL pour chaque trimestre de la grossesse dans chacun de deux groupes.

- IgG :

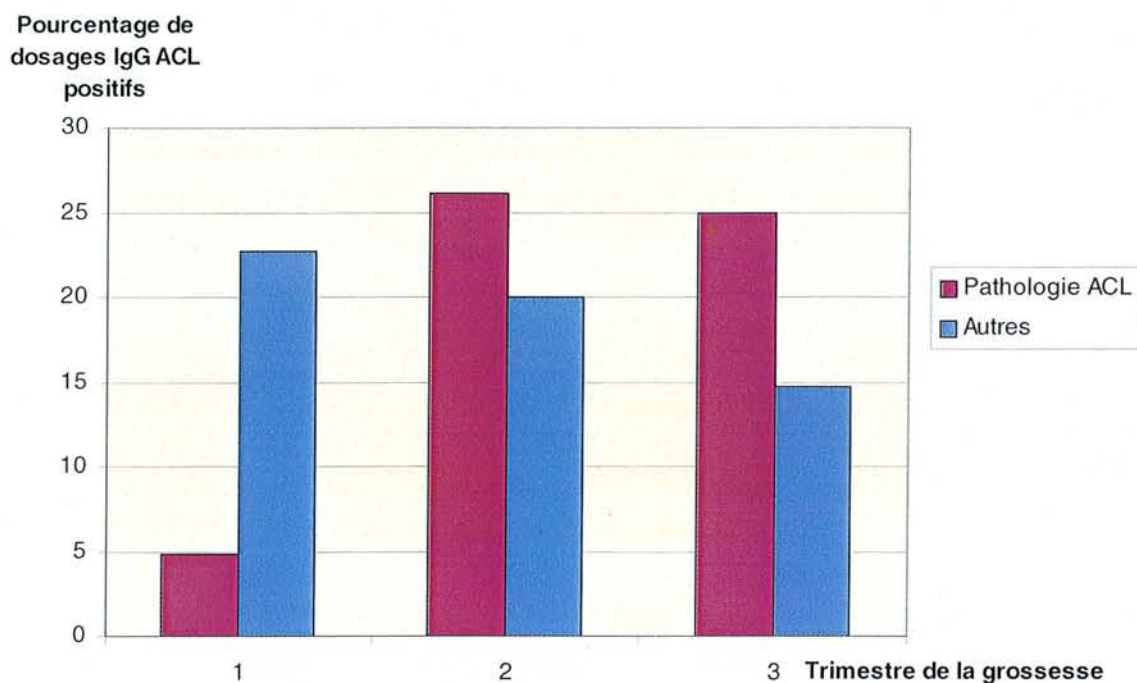


Figure 19 : Fréquence des dosages IgG ACL positifs en fonction du trimestre de la grossesse dans chacun des groupes.

On met en évidence que le pourcentage des dosages positifs des IgG ACL est plus élevé dans le groupe de pathologies classiquement mises en relation avec les APL au deuxième et au troisième trimestre de la grossesse sans pour autant observer de différence statistiquement significative.

La médiane des taux des IgG ACL montre l'évolution suivante :

Trimestre	Groupe	Médiane	Maximum	Minimum	Nombre de dosages
1	Autres	7	109	1	110
	Pathologie ACL	6	25	1	21
2	Autres	8	276	1	180
	Pathologies ACL	8	100	1	46
3	Autres	6	81	1	143
	Pathologies ACL	7,5	53	1	40

Tableau XXXVIII : Médiane des taux des IgG ACL par trimestre dans chaque groupe de patiente.

Nous n'avons pas observé de variations significatives de la médiane des taux des IgG ACL en fonction de la pathologie. Elle est tout de même plus élevée au troisième trimestre dans le groupe des patientes dont la grossesse s'est compliquée de pathologies en rapport avec les ACL.

Si des taux maximaux élevés sont observés dans le groupe « pathologies ACL », il apparaît des taux maximaux très élevés également retrouvés dans le groupe « autres ».

- IgM :

Pourcentage de
dosages IgM ACL
positifs

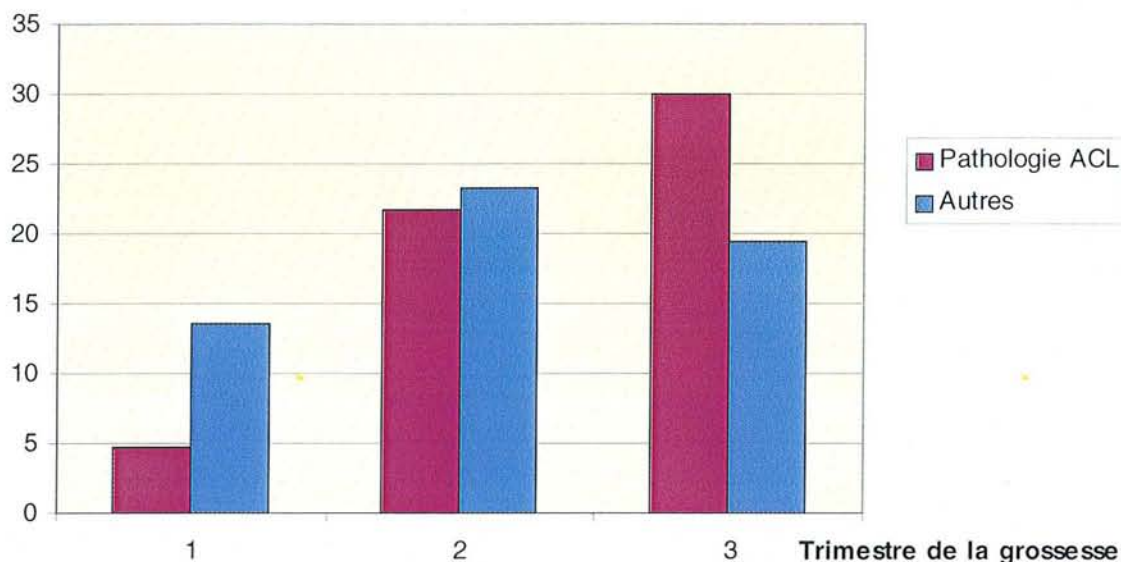


Figure 20: Fréquence de dosages IgM ACL positifs dans chacun des groupes en fonction du trimestre de la grossesse.

Ce n'est qu'au troisième trimestre de la grossesse qu'une fréquence plus élevée de dosages positifs pour les IgM ACL est observée dans le groupe de pathologies ACL avec 30% de dosages positifs, alors qu'elle n'est que de 19,6% dans l'autre groupe sans que cette différence puisse être statistiquement mise en évidence.

Au deuxième trimestre, le pourcentage de dosages positifs des IgM ACL est voisin de 23% dans les deux groupes.

Par contre au premier trimestre, les dosages des IgM ACL sont plus fréquemment positifs dans le groupe de patientes dont les grossesses sont non compliquées ou présentant des pathologies non habituellement reliées au SAPL avec 4,7% versus 13,6% de dosages positifs.

La médiane des taux des IgM ACL montre la répartition suivante :

Trimestre	Groupe	Médiane	Maximum	Minimum	Nombre de dosages
1	Autres	7	142	1	110
	Pathologie ACL	7	46	1	21
2	Autres	8	68	1	180
	Pathologies ACL	6,5	43	1	46
3	Autres	7	82	1	143
	Pathologies ACL	10,5	61	1	40

Tableau XXXIX : Médiane des taux des IgM ACL par trimestre dans chaque groupe de patientes.

La médiane des taux des IgM ACL est particulièrement élevée au troisième trimestre dans le groupe « pathologies ACL ». On n’observe néanmoins pas de différence significative. Comme pour les IgG ACL, on observe également des taux maximum plus élevés dans le groupe « autres ».

3.3.3.3.2 Répartition par mois selon la pathologie :

Nous avons affiné ces données en étudiant l’évolution de la médiane par mois, tout en gardant à l’esprit que le nombre de dosages étudiés par mois pour chaque groupe est réduit.

	0-6	6-10	10-15	15-20	20-24	24-28	28-32	32-36	36-40	>40
Autres	16	39	55	63	51	66	54	52	34	3
Pathologies ACL	3	7	11	14	16	16	23	11	5	1

Tableau XL : Nombre de dosages étudiés dans chaque groupe de patientes (ce nombre est identique pour les IgG et les IgM).

- IgG :

Médiane des taux
des IgG ACL

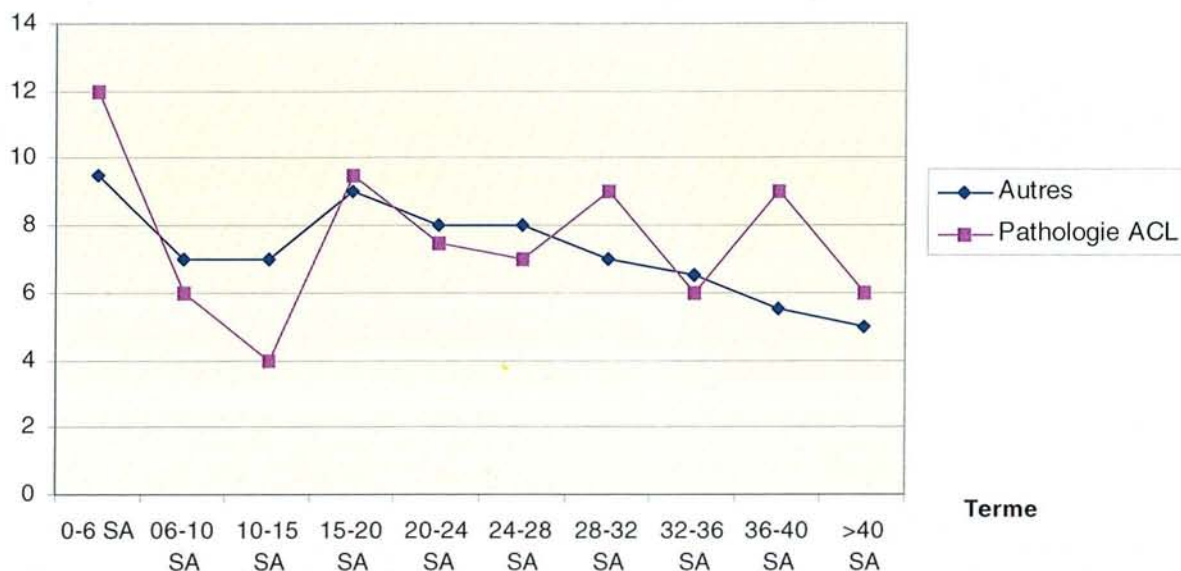


Figure 21 : Médiane des taux des IgG ACL par mois de grossesse pour chacun des deux groupes définis.

Les médianes des taux des IgG ACL sont les plus élevées en début de grossesse, en particulier dans notre groupe de pathologie en rapport avec les ACL.

L'évolution mensuelle de la médiane des IgG ACL montre une courbe globalement décroissante dans les deux groupes.

Nous observons, pour les deux groupes, un pic correspondant à l'augmentation des taux des IgG ACL entre 15 et 20 SA que nous avons mis en évidence précédemment.

Alors que les taux des IgG ACL décroissent progressivement dans le groupe « autres », une augmentation de la médiane se produit entre 28 et 32 SA ainsi qu'entre 36 et 40 SA dans le groupe « pathologie ACL ».

A ceci s'ajoute une médiane très basse dans le groupe « pathologies ACL » entre 10 et 15 SA. Nous mettons donc en évidence, même si ces données n'apparaissent pas statistiquement significatives, de plus grandes amplitudes de variations dans les médianes du groupe « pathologies ACL » que dans l'autre groupe.

- IgM :

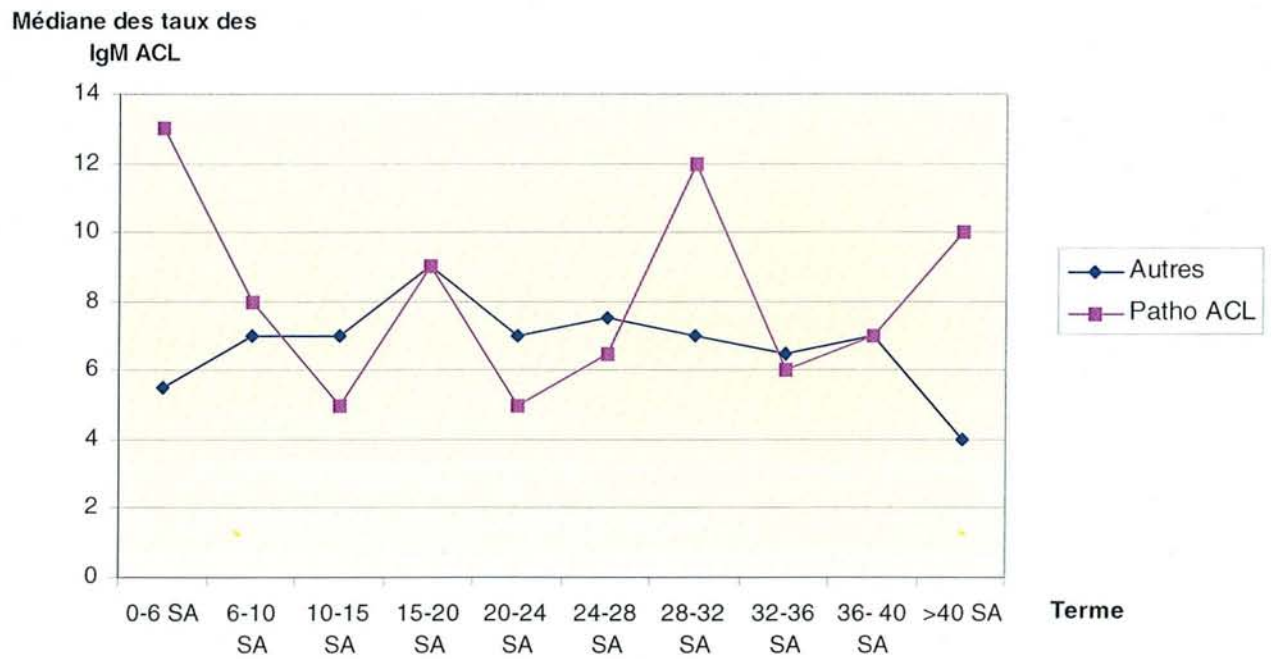


Figure 22 : Médiane des taux des IgG ACL par mois de grossesse pour chacun des deux groupes définis.

Comme précédemment, les données cinétiques sont semblables à celles obtenues pour l'ensemble des dosages. Mais, si l'augmentation de la médiane des taux des IgM ACL entre 15 et 20 SA est observée dans les deux groupes, son augmentation entre 28 et 32 SA n'est retrouvée que dans le groupe « pathologies ACL » bien qu'elle ne soit pas significative du point de vue statistique.

De plus, la courbe du groupe « autres » ne présente que peu de variations en comparaison avec celle du groupe « pathologies ACL », très incidentée, et dans laquelle on rencontre des médianes très élevées en tout début de grossesse, entre 15 et 20 SA, entre 28 et 32 SA et après 40 SA.

L'ensemble de ces résultats permet de confirmer et d'étayer les données présentes dans la littérature sur ce sujet peu exploré jusqu'à présent qu'est la cinétique des anticardiolipines au cours de la grossesse et son intérêt pronostique.

DISCUSSION
ET
REVUE DE LA
LITTERATURE

4 DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

4.1 LA POPULATION CIBLE

Dans notre série, nous avons des patientes jeunes, dont l'âge moyen est similaire à l'âge moyen de diagnostic du SAPL (30 ans).

La population est homogène sur le plan de l'origine ethnique avec 90% de patientes originaires des différents pays d'Europe.

La population a été principalement ciblée en raison de ses antécédents. La sélection de nos patientes incluses dans l'étude s'est basée initialement sur le nombre de dosages effectués (≥ 3). Or, au vu des antécédents de ces patientes, nous remarquons qu'entre 1994 et 2002, les patientes pour lesquelles le clinicien a jugé nécessaire d'effectuer ces dosages appartiennent bien à un groupe particulièrement à risque d'être atteint de SAPL.

Le taux de maladies auto-immunes est particulièrement élevé avec 11,3% de lupus érythémateux disséminé auxquels s'ajoutent 5,1% d'autres affections auto-immunes. Rappelons que dans la population générale, l'incidence du lupus érythémateux systémique est de 20 à 50 pour 100 000⁴⁸.

Les antécédents d'avortements spontanés à répétition constituent un des critères d'inclusion particulièrement important, distinguant bien notre population de la population générale, surtout en ce qui concerne les fausses couches itératives.

Dans la population générale, l'incidence d'une fausse couche est de 20 à 25%. Leur récurrence à deux reprises ou plus survient chez 5% des femmes, et leur survenue trois fois ou plus concerne 2% de la population, toutes causes confondues⁸⁶.

Dans la population que nous avons suivie, 41,2% des patientes ont présenté un nombre de pertes de grossesse supérieur ou égal à deux, et 25,7% des patientes, un nombre supérieur ou égal à trois.

L'étiologie de ces fausses couches manque à notre étude. Les antécédents chirurgicaux des patientes nous renseignent sur la faible proportion de causes anatomiques. En effet, le nombre de malformations utérines (3), ou de myomes intra-cavitaires (3), est faible (6,2% des patientes).

De la même manière, le taux de fausses couches tardives (8,2%) et de MFIU (12,4%) est élevé.

Un plus fort recrutement de patientes via l'AMP était attendu, mais seules 12% des patientes incluses ont été bilantées pour infertilité. Chez ces patientes la répartition des causes d'infertilité est proche de celle de la population générale suivie en AMP.

4.2 SUIVI DE LA GROSSESSE

Il est difficile de mettre en parallèle les résultats des différentes études avec les résultats obtenus dans notre population.

En effet, notre population est très hétérogène du fait même des critères d'inclusion.

Les différentes études évaluant l'importance des complications apparaissant au cours de la grossesse, en relation avec les APL, n'incluent que des femmes porteuses d'un SAPL avéré et documenté selon les critères de Sapporo, ou des patientes chez lesquelles une recherche d'anticardiolipine a été positive.

Notre population est composée de patientes atteintes par un véritable SAPL, mais aussi d'un ensemble de patientes à risque, dont la clinique est la plus souvent présente mais pour lesquelles la confirmation biologique fait défaut.

Néanmoins quelques points importants sont à souligner.

4.2.1 CLINIQUE

Le rythme de suivi clinique n'a pas été précisé dans l'étude mais il a été comparable à celui d'une grossesse normale dès lors qu'aucune complication n'a été décelée.

La constatation de taux d'ACL élevés (>25 UPL) n'a jamais à elle seule motivé une hospitalisation, ni une accélération de la fréquence des recherches d'ACL en deçà d'un mois d'intervalle, la surveillance clinique a été rapprochée. Dans quelques cas, un télémonitoring obstétrical à domicile a été proposé aux patientes.

4.2.2 EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

Sur le plan biologique, il est à déplorer un déficit de recherche de LA en technique de coagulation (30% de patientes pour lesquelles la donnée est manquante). En effet, dans cette population à risque, il convient de rechercher simultanément les différents APL. L'avènement des multiples tests ELISA ne doit pas occulter les tests de coagulation, le LA est peut-être peu sensible mais très spécifique dans la détermination à la fois des patientes à risque de thromboses et de complications obstétricales⁸⁷. De plus 10 à 20 % des patients ont une recherche de LA positive alors que la recherche d'ACL reste négative⁸⁸, la recherche d'un LA et d'un ACL doivent donc toutes deux être effectuées.

Au cours de notre étude nous avons constaté que, pour 24 patientes ayant un première recherche d'ACL positive, la confirmation par une deuxième positivité n'a pu être établie qu'après un certain nombre de dosages négatifs (2 dosages intercalaires pour 27,5% de ces patientes). En l'absence de recherche itérative d'ACL, la pathologie de ces patientes n'aurait pas pu être intégrée à un véritable SAPL selon la définition de Sapporo. Cette observation nous permet d'objectiver un premier intérêt du dosages itératif des ACL, intérêt diagnostique confirmant les résultats d'une étude préliminaire⁸⁹ effectuée à la Maternité Régionale de Nancy sur 20 patientes.

Silver et al ont également insisté sur l'intérêt de renouveler les dosages d'ACL chez les patientes dont l'histoire clinique est évocatrice d'un SAPL mais avec des taux bas ou négatifs d'APL⁹⁰.

Ces constatations nous amènent à penser qu'il faut, devant des antécédents ou des signes cliniques évocateurs, savoir réitérer les recherches de manière à ne pas méconnaître un véritable SAPL.

4.2.3 ECHOGRAPHIE ET DOPPLERS

En l'absence de complications dépistées en clinique, nos patientes ont bénéficié d'un suivi échographique standard comparable à celui d'une grossesse non compliquée (une échographie obstétricale par trimestre).

La seule modification concerne l'étude doppler de la grossesse. En effet, le doppler des artères utérines n'est pas réalisé en pratique courante à la Maternité Régionale de Nancy, conformément aux recommandations. Dans notre population, il a été réalisé dans presque 54% des grossesses. Il en est de même pour le doppler ombilical et cérébral avec étude du rapport cérébro-placentaire qui a été très fréquemment réalisé par rapport à notre pratique dans la population standard.

Le doppler des artères utérines a été peu fréquemment réalisé avant 22 SA, sa valeur prédictive étant relativement faible durant cette période (rappelons que la deuxième vague d'invasion trophoblastique survient vers 17 SA)⁶³.

Pour ce qui est du résultat de ces examens, la fréquence des dopplers des artères utérines pathologiques est particulièrement élevée dans notre population (43% des dopplers des artères utérines réalisés entre 22 et 24 SA revenant pathologiques, parmi lesquels 60 % présentant un notch bilatéral).

Dans une étude incluant 170 patientes aux antécédents de fausses couches à répétition et atteintes d'un SAPL, Venkat-Raman et al.⁶³ ne retrouvent que 10% de patientes dont le doppler des artères utérines montre un notch bilatéral, ce chiffre atteignant 25% chez les femmes porteuses d'un LA.

La valeur prédictive de l'échographie obstétricale concernant le retard de croissance a été remarquable dans notre population puisque l'échographie a permis de suspecter une altération de la croissance fœtale, que ce soit un RCIU vrai ou un infléchissement de la croissance fœtale, dans 15,6% des grossesses et qu'à la naissance, on retrouve une fréquence de RCIU selon Yudkin, de 15,8%.

Néanmoins, la révélation des anomalies échographiques, que ce soit une anomalie de la croissance fœtale, de la quantité de liquide amniotique, de la morphologie du placenta ou du doppler ombilical, a été très souvent tardive, en moyenne entre 30 et 32 SA.

4.2.4 TRAITEMENTS

Un traitement a été instauré pour la grande majorité des patientes suivies, mais la nature des traitements appliqués est très hétérogène, et la monothérapie par aspirine est la plus fréquemment retrouvée alors que les différentes études portant sur le SAPL trouvent un intérêt à la bithérapie.

Deux causes peuvent être identifiées :

- Le plus souvent, le traitement est instauré en début de grossesse, bien avant la confirmation de l'existence d'un SAPL, seulement au vu des antécédents cliniques des patientes. On n'est donc pas dans le cadre du traitement d'un SAPL vrai mais plutôt dans la prévention de fausses couches itératives ou d'une pré-éclampsie. L'aspirine en monothérapie trouve alors toute sa place. De nombreuses études ont en effet permis de placer l'aspirine en première ligne dans le cadre de la prévention des fausses couches à répétition ainsi que dans la prévention de la récurrence d'une pré-éclampsie⁹¹.
- Un autre versant à prendre en compte est la période d'étude. Elle s'étend de 1994 à 2002. Si la première étude montrant une efficacité comparable de l'association aspirine-héparine par rapport à l'association aspirine-corticoïdes a été publiée en 1992 (Cowchock)⁸², les recommandations du traitement par aspirine-héparine sont arrivées plus tardivement avec les études confirmant ces bons résultats.

Les adaptations des doses de corticoïdes appliquées étaient basées sur leur effet immunosuppresseur potentiel, néanmoins les doses retenues sont loin des doses immunosuppressives du fait du risque de complications associées. Ces adaptations de doses ne sont pas une originalité, plusieurs protocoles d'études les ont employées, en particulier Silver⁹², avec des adaptations de doses en fonction des taux d'ACL trimestriels.

4.2.5 COMPLICATIONS

Malgré ces adaptations de traitement, les complications maternelles les plus souvent rencontrées au cours de ces grossesses dont 48% étaient soumises à un traitement comportant des corticoïdes (de manière isolée ou en association), sont des complications pouvant être secondaires ou révélées par l'administration de corticoïdes au long cours : diabète gestationnel, infections, hypokaliémies.

La fréquence du diabète gestationnel dans notre population est particulièrement importante avec 26% des grossesses compliquées de diabète gestationnel alors que la fréquence de survenue du diabète gestationnel dans la population générale n'est que de 3 à 6%⁹³.

Par contre, l'incidence des ruptures prématurées des membranes est voisine de celle de la population générale (10%), malgré un taux élevé d'infections maternelles (49%). Néanmoins, il faut remarquer un taux élevé de menaces d'accouchement prématuré dont une explication pourrait être ce fort taux de complications infectieuses maternelles.

Les complications fœtales observées sont nombreuses mais aucune fausse couche précoce et seulement deux fausses couches tardives sont à déplorer dans notre population. Ceci est un biais dû à la sélection de nos patientes. En effet, les grossesses qui se sont soldées par une fausse couche ne comptent en général pas les trois recherches d'ACL qui ont été le premier critère d'inclusion dans l'étude.

Dans notre population, la fréquence des métrorragies observées pendant la grossesse est faible (13%). Dans la littérature, on trouve des taux bien plus élevés, de l'ordre de 35% en l'absence de traitement mais aucune élévation significative n'est observée en terme de taux de saignement pour les patientes traitées par aspirine⁹⁴.

L'étude menée par Le Thi Huong et al.⁹⁵ détaille le devenir des grossesses dans la population étudiée. Celle-ci est constituée de 75 patientes atteintes du SAPL dont les traitements sont hétérogènes, mais dont 43% présentent un SAPL secondaire, versus 10% dans notre population.

Ces données sont difficilement superposables en ce qui concerne les taux de fausses couches tardives et de MFIU. Cette différence est probablement due au même biais de sélection précité, à savoir que les grossesses interrompues précocement n'ont pas été incluses dans notre étude en raison d'un trop faible nombre de dosages d'ACL. Par contre, hormis les

pertes fœtales, nous remarquons un taux de complications liées à une origine vasculaire placentaire similaire aux données observées par Le Thi Huong et al⁹⁵.

	Ensemble des grossesses (n=115)	Grossesses chez les patientes SAPL+ (n=40)	Le Thi Huong et al. ⁹⁵ Patientes SAPL + (N=75)
RCIU	15,8%	15%	10,6%
Néphropathie gravidique	7%	5%	10,6%
HRP	1,8%	5%	0%
HELLP syndrome	0,9%	0%	2,6%
Total des complications d'origine vasculaire placentaire	25,5%	25%	23,8%
Fausses couches tardives + MFIU	2,6	2,5%	24%
Terme moyen d'accouchement	37,4+/- 2,8	36,5 +/- 3,8	33+/- 2 SA

Tableau XLI : Comparaison des pourcentages obtenus dans notre population avec les données de Le Thi Huong et al.

Les taux de complications obtenues dans notre population globale sont similaires à celles obtenues pour les patientes atteintes de SAPL. Le terme d'accouchement est légèrement inférieur dans notre groupe « SAPL », mais de manière non significative.

Nous n’observons pas un taux de complications plus élevé dans les grossesses suivies chez des patientes atteintes d’un SAPL. Il faut tout de même garder à l’esprit que la grande majorité des grossesses ont évolué sous traitement.

4.2.6 ACCOUCHEMENT

L'observation des différents modes d'accouchement est un indicateur du caractère particulièrement « à risque » des grossesses suivies dans notre population. Nous avons en effet pu observer un fort taux de césariennes (32%) et de déclenchements du travail (36,5%).

Rappelons que le taux moyen de césariennes à la Maternité de Nancy est de 19,6% et le taux de déclenchements d'indication médicale de 17,1% en 2002.

Dans notre série, le clinicien a dû être interventionniste, en prenant une décision de déclenchement ou de césarienne, dans 68,5% des cas. Cette attitude est motivée par de nombreux facteurs, parfois isolés, mais le plus souvent associés chez ces patientes et parmi lesquels on trouve de lourds antécédents obstétricaux, des grossesses souvent compliquées que ce soit sur le plan maternel ou fœtal, et des traitements nécessitant une fenêtre thérapeutique pré-partum (HBPM).

Les pathologies de la délivrance ne sont pas plus élevées que dans la population générale malgré l'interférence de certains traitements avec l'hémostase maternelle.

4.2.7 DEVENIR DES NOUVEAU-NES

Le poids des nouveau-nés était très hétérogène. En effet, l'écart-type correspondant à la moyenne des poids des enfants (2750 g) était élevé (650 g), matérialisant la présence à la fois d'enfants de petit poids (15,8% de RCIU), mais également d'enfants de poids supérieur au 90^e percentile de la courbe de Yudkin qu'il faut mettre en relation avec les 48% de grossesses traitées par corticoïdes ainsi que les 26% de diabètes gestationnels.

Le score d'Apgar de ces enfants était globalement satisfaisant avec une moyenne de 8 à 1 minute et de 9 à 5 minutes et un écart-type restreint (1 et 1,5 respectivement). Malgré cela, 40% des enfants ont été hospitalisés dans les premières heures de vie du fait d'un retard de croissance, de prématurité, d'hypoglycémies et d'hypocalcémies néonatales, ou d'une infection materno-fœtale.

4.2.8 PRISE EN CHARGE DU POST-PARTUM

La prescription d'une thromboprophylaxie du post-partum n'a pas été systématique et dans les cas où elle a été instaurée, la durée du traitement est extrêmement variable.

Ceci est le reflet d'une part de l'hétérogénéité de notre population comportant des patientes porteuses d'un SAPL vrai, et des patientes pour lesquelles la recherche d'APL est restée négative ou non confirmée et, d'autre part, de l'absence de consensus dans la littérature concernant la thromboprophylaxie du post-partum chez les femmes n'ayant que des manifestations obstétricales du SAPL. En effet, pour certains auteurs, la prescription d'une thromboprophylaxie doit être systématique pour toute femme atteinte de SAPL⁹⁶ ; pour d'autres, les femmes dont la grossesse n'a pas été compliquée et ayant accouché par voie basse peuvent en être dispensées⁹⁷. Dès lors qu'il existe un antécédent thrombotique, la thromboprophylaxie s'impose.

4.3 DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES

Les données morphométriques obtenues à partir des placentas examinés ont bien montré l'origine placentaire des troubles de la croissance fœtale.

Sur le plan histologique, la mise en relation des résultats des études concernant l'anatomopathologie placentaire est parfois difficile en raison de différences de classification ou de dénomination des lésions observées.

Certaines études regroupent les lésions en trois entités :

- pathologie vasculaire utéro-placentaire,
- lésions impliquant l'activation de la coagulation,
- lésions témoignant d'une inflammation chronique,

alors que d'autres détaillent chaque lésion de manière isolée.

Etude	Magid et al. ⁶⁵	Van Horn et al. ⁶⁶	Van Horn et al. ⁶⁶	Notre étude
Population	SLE+ APL+	SAPL	SAPL-like	
Nb de placentas	40	30	28	33
Infarctus placentaires	33%	65%	41%	36%
Hypoxie-ischémie	78%	79%	84%	33%
Villite chronique	19%	0%	0%	0%
Thromboses intervilleuses	np	35%	34%	24,2%

Tableau XLII : Comparaison des différents résultats des études concernant l'anatomopathologie du placenta dans le cadre du SAPL. (np= non précisé).

Les patientes incluses dans le groupe SAPL-like de Van Horn sont constituées de patientes dont les caractéristiques cliniques sont évocatrices de SAPL sans que la confirmation biologique ait pu être établie. C'est un groupe qui se rapproche de notre population de patientes.

Aucune de ces études ne précise si des placentas d'aspect normal ont été constatés parmi les placentas observés.

4.4 CINETIQUE DES ACL

4.4.1 REVUE DE LA LITTERATURE

La cinétique des ACL n'a fait l'objet que de peu d'études jusqu'à présent.

Le premier à avoir présumé un intérêt au suivi des taux des APL pendant la grossesse est Sanchez-Guerrero⁹⁸ en 1992. Son étude fait le compte-rendu d'un suivi séquentiel prolongé des APL (sur un moyenne de 20 mois avec 6,5 dosages par patiente en moyenne) chez 7 patientes atteintes de SAPL primaire (selon la définition de 1992), traitées par aspirine seule. Ce suivi a comporté donc des dosages pré-, per- et post-conceptionnels. Toutes ces patientes avaient des APL à taux élevé avant la grossesse.

Sanchez-Guerrero⁹⁸ met alors en évidence que des changements abrupts dans les taux d'APL ont été observés chez les patientes victimes d'une perte fœtale ainsi que chez celles

dont la grossesse s'est compliquée par une pré-éclampsie, alors que des taux stables ou décroissants apparaissaient dans les grossesses non compliquées donnant naissance à un enfant vivant.

Indépendamment du taux des APL initial ou pendant la grossesse, c'est l'augmentation du taux d'anticorps qui est ici présentée comme facteur de risque d'accident obstétrical.

Cette étude a ouvert la voie dans le domaine de la cinétique des ACL.

Ont suivi deux autres études à plus large effectif :

- La première, menée par Kwak⁹⁹ en 1994, regroupe 123 patientes aux antécédents d'avortements spontanés à répétition.

Il met en évidence que des augmentations importantes des IgG ACL sont associées à la perte de la grossesse. Par contre, il ne retrouve pas d'augmentation du taux de ces anticorps chez les femmes accouchant d'un enfant vivant.

- La seconde menée par Topping¹⁰⁰ en 1999, avec 145 patientes aux antécédents similaires, permet de noter des variations importantes des taux d'APL pendant la grossesse ainsi qu'une augmentation significative des taux d'IgG ACL au premier trimestre de la grossesse pour toutes les patientes suivies sans présumer de l'issue de la grossesse.

Notre étude se propose, en partant des données trimestrielles obtenues, d'affiner la description de la cinétique des ACL pendant la grossesse en observant leur évolution mensuelle.

4.4.2 CINÉTIQUE DES ACL DANS NOTRE POPULATION

En observant initialement le nombre de dosages positifs pour chaque isotype par trimestre, nous avons constaté que celui-ci augmentait au cours du deuxième trimestre de la grossesse pour les trois isotypes mais en particulier pour les IgG.

En contradiction avec l'étude menée par Topping et al., nous avons mis en évidence que les taux d'IgG ACL sont plus importants au deuxième trimestre alors que les taux d'IgM augmentant au deuxième trimestre poursuivent leur évolution au cours du troisième trimestre.

4.4.2.1 IgG ACL

L'évolution mensuelle des dosages nous a permis de constater qu'il existait une variation significative des taux des IgG ACL pendant la grossesse ($p=0,001$).

Le détail de ces variations nous a montré deux périodes durant lesquelles les taux des IgG ACL étaient particulièrement élevés :

- Le début de grossesse (0-6 SA), mais le nombre de dosages enregistrés pendant cette période est faible (19).
- La période de 15 à 20 SA, avec un nombre de dosages bien plus important (77).

Le début du deuxième trimestre nous est donc apparu comme une zone charnière durant laquelle se produit une augmentation significative du taux des IgG ACL.

4.4.2.2 IgM ACL

Si l'évolution mensuelle des dosages des IgM ACL n'a pas permis de constater une variation significative du taux des ACL, deux périodes apparaissent critiques :

- La période allant de 15 à 20 SA, de la même manière que les IgG.
- La période allant de 28 à 32 SA, qui explique la poursuite de l'élévation de la moyenne des taux d'IgM ACL constatée au troisième trimestre sur la figure 17.

Pour ces deux périodes le nombre de dosages étudiés est conséquent (77).

4.4.3 RELATION AVEC LA PATHOLOGIE OBSTETRICALE

La séparation de notre population en deux groupes nous a permis d'étudier la cinétique des ACL au cours des grossesses se compliquant d'une pathologie classiquement attribuable aux APL, par rapport à la cinétique des ACL chez des patientes dont l'évolution de la grossesse a été simple ou dont les complications ne sont pas attribuables aux APL.

Si l'évolution trimestrielle des ACL n'est que peu informative, l'étude mensuelle de l'évolution des dosages nous a montré qu'à la fois pour les IgG et les IgM ACL, des variations mensuelles importantes étaient observées dans le groupe de pathologies liées aux ACL alors que dans le second groupe, les taux d'IgG et d'IgM décroissent après l'augmentation observée entre 15 et 20 SA.

Cette constatation confirme les observations de Sanchez-Guerrero et al.⁹⁸ en 1992.

Il est également important de noter que si l'augmentation des taux des IgG et des IgM ACL entre 15 et 20 SA est mise en évidence dans les deux groupes de patientes, l'augmentation du taux de ces IgM entre 28 et 32 SA ne se rencontre que dans les grossesses compliquées par une pathologie liée aux APL, ce qui en fait une zone d'autant plus sensible.

Ce point permet d'illustrer le deuxième intérêt du dosage itératif des ACL, sur le versant pronostique.

4.5 PROPOSITION DE SURVEILLANCE DE CES GROSSESSES A RISQUE

La surveillance de la grossesse de patientes chez qui on suspecte un SAPL doit être attentive sans être excessive.

Elle nécessite une collaboration étroite entre l'obstétricien, l'interniste, et le biologiste.

4.5.1 CONSULTATION PRE-CONCEPTIONNELLE

Elle est recommandée par plusieurs experts et s'impose d'évidence pour de multiples raisons.

Elle permet :

- de faire le point avec la patiente sur les antécédents médicaux et obstétricaux,
- de dépister d'autres facteurs de risque associés,
- d'informer la patiente des risques durant la grossesse et de la nécessité d'une surveillance accrue,
- et de permettre une première recherche d'APL si nécessaire.

Parfois elle sera l'occasion de débiter un traitement.

En pratique, cette consultation pré-conceptionnelle est peu fréquemment réalisée, l'obstétricien se trouvant le plus souvent confronté à une patiente en début de grossesse, inquiète pour l'évolution de cette grossesse en raison de lourds antécédents obstétricaux.

Il est donc nécessaire d'informer les patientes aux antécédents évoquant un SAPL de la nécessité d'un bilan en cas de désir de grossesse.

4.5.2 EN COURS DE GROSSESSE :

4.5.2.1 SURVEILLANCE CLINIQUE

Les données de la littérature s'accordent pour conseiller un rythme de suivi de grossesse identique aux grossesses à bas risque, au rythme d'une consultation par mois jusqu'à 24-25 SA en l'absence de complications et d'adopter une surveillance de plus en plus rapprochée dans la deuxième partie de la grossesse (toutes les 1 à 2 semaines).

Seront systématiquement évalués : le poids, la pression artérielle et la protéinurie en même temps que l'examen obstétrical avec mesure de la hauteur utérine.

En fonction des données de ces examens seront prescrits les examens paracliniques nécessaires à la mise en évidence d'une complication suspectée.

Si ces examens paracliniques doivent être orientés en fonction de la clinique, les résultats des différentes études ainsi que les données apportées par notre travail peuvent préciser un rythme de suivi paraclinique.

4.5.2.2 SURVEILLANCE ECHOGRAPHIQUE

Nous avons vu que l'échographie occupe une place prépondérante dans la prévision de l'apparition de complications obstétricales, en particulier grâce au doppler des artères utérines.

Nous conseillons sa réalisation systématique entre 22 et 24 SA pour cette population à risque. Sa valeur prédictive négative est excellente, entre 96 et 99%.

La constatation d'un diagnostic relativement tardif des altérations de la croissance fœtale, du placenta et du doppler ombilical nous incite à préconiser un suivi échographique plus rapproché à partir de 26 ou 28 SA.

4.5.2.3 TRAITEMENT

Le standard thérapeutique actuel est constitué par l'association thérapeutique aspirine-HBPM. Ce traitement impose comme tous les traitements par héparine la surveillance hebdomadaire de la numération plaquettaire. De plus, il rend préférable la programmation de l'accouchement dans l'optique de réaliser une fenêtre thérapeutique permettant l'accès à l'analgésie péridurale.

4.5.2.4 RECHERCHE D'APL ET SURVEILLANCE DES ACL AU COURS DE LA GROSSESSE

Idéalement, une première recherche d'APL sera effectuée avant le début de la grossesse. Si elle n'a pas été possible, elle sera réalisée dès la première consultation et devra comprendre à la fois une recherche de LA en technique de coagulation et une recherche d'ACL.

Les autres APL ne seront recherchés que dans des cas particuliers de forte suspicion de SAPL en l'absence de confirmation biologique obtenue par le LA et les dosages d'ACL.

Nous avons observé la nécessité de réitérer la recherche d'ACL à plusieurs reprises au cours de la grossesse afin de ne pas méconnaître un véritable SAPL mais dont l'expression serait uniquement obstétricale.

Les données obtenues dans cette étude ainsi que les travaux de Sanchez-Guerrero et al.⁹⁸ nous incitent à préconiser un suivi mensuel des ACL dans cette population à haut risque, de manière à observer l'amplitude des variations des taux de ces anticorps dans le but d'attirer l'attention du clinicien vers les grossesses les plus à risque de complications.



CONCLUSION



5 CONCLUSION

Depuis la description initiale du SAPL par Soulier et Boffa⁹ en 1980, nos connaissances concernant la clinique, la physiopathologie des APL ainsi que les traitements du SAPL ont rapidement évolué.

La définition actuelle du SAPL comporte aujourd'hui une double composante, clinique et biologique.

Sur le plan de la clinique, outre les fausses couches itératives, de nouveaux tableaux obstétricaux ont été rattachés au SAPL tels que les MFIU, les RCIU, la pré-éclampsie, les HRP et HELLP syndromes.

Concernant la biologie, la nécessité d'une confirmation biologique par une deuxième recherche d'APL (LA ou ACL) à 6 semaines d'intervalle au moins a été introduite.

Le pronostic obstétrical des patientes atteintes de SAPL en l'absence de traitement est effroyable.

En obstétrique, nous sommes confrontés au problème de la prise en charge de ces patientes atteintes du SAPL ou de patientes qui présentent de lourds antécédents obstétricaux (fausses couches itératives, MFIU, RCIU...) pouvant faire suspecter un SAPL mais pour lesquelles la confirmation biologique n'a pas été établie ou n'est que partielle. Pour ces patientes, nous avons peu de données permettant de prévoir celles qui présentent un risque obstétrical et qu'il va falloir surveiller de manière plus rapprochée et traiter.

Les résultats de notre étude sur la cinétique des ACL pendant la grossesse nous ont conforté dans l'idée que des recherches itératives d'ACL pendant la grossesse présentaient un double intérêt diagnostique et pronostique puisqu'elles permettent :

- D'éviter de considérer faussement une grossesse comme non à risque du fait de l'absence d'APL en dehors de la grossesse car certaines patientes n'expriment ces anticorps que de manière intermittente et pendant la grossesse.

- De mieux définir les grossesses particulièrement à risque par la mise en évidence de variations importantes des taux des ACL pendant la grossesse.

Ces données pourraient nous permettre de mieux identifier les grossesses susceptibles de se compliquer et de réserver une intensification du suivi ainsi que des traitements non dépourvus d'effets secondaires à des patientes dont la grossesse est réellement à risque.



BIBLIOGRAPHIE

6 BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hugues GRV.
Clinical and serological features of the « antiphospholipid syndrome ».
Br J Rheumatol 1987 ; 26 (suppl. 2) : 19.
- ² Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Locksin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hugues GRV, Triplett DA, Khamashta MA.
International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop.
Arth Rheum 1999 ; 42 : 1309-1311.
- ³ Wassermann A, Neisser A, Bruck C.
Eine serodiagnostische reaction bei syphilis.
Deutsch Med Wöchenscr 1907 ; 32 : 747.
- ⁴ Pangborn MC.
A new serologically active phospholipid from beef heart.
Proc Soc Exp Biol Med 1941 ; 148 : 484-486.
- ⁵ Moore JE, Mohr CF.
Biologically false positive serologic test for syphilis.
JAMA 1952 ; 150 : 473-476.
- ⁶ Conley CL, Hartmann RD.
A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patient with disseminated lupus erythematosus.
J Clin Invest 1952 ; 31 : 621.
- ⁷ Bowie WE, Thompson JM, Pascuzzi CA, Owen CA.
Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulant.
J Clin Invest 1963 ; 62 : 416-430.
- ⁸ Nilsson IM, Asted B, Hexner U, Berezin D.
Intra-uterin death and circulating anticoagulant.
Acta Med Scand 1975 ; 197 : 153-159.
- ⁹ Soulier JP, Boffa MC.
Avortements à répétition, thromboses, anticoagulant circulant.
Nouv Presse Med 1980 ; 9 : 859-865.
- ¹⁰ Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou et al.
Anticardiolipin antibodies : detection by radio-immunoassay and association with thrombosis in SLE.
Lancet 1983 ; 2 : 1211-1214.

¹¹Petri M.

Epidemiology of the antiphospholipid syndrome.
J Autoimmun 2000 ; 15 : 145-151.

¹²Cervera R, Piette JC, Khamashta MA, Schoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RH, De Groot F, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quéré I, Hachulla E, Vasconcelos C, Roch B, Fernandez-Nebro A, Boffa MC, Hugues GRV, Ingelmo M, for the Euro-Phospholipid Project Group.

Antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients.

Arthritis Rheum 2002 ; 46 : 1019-1027.

¹³ Alarcon-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J.

Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within lupus erythematosus.
Semin Arthritis Rheum 1992 ; 21 : 275-286.

¹⁴ Camps MT, Cuadrado MJ, Ocon P, et al.

Association between HLA class II antigens and primary antiphospholipid syndrome from the south of Spain.

Lupus 1995 ; 4 : 51-55.

¹⁵ Wilson WA.

Ethnicity and APS.

J Autoimmun 2000 ; 15 : 153-155.

¹⁶ Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD.

Biologie moléculaire de la cellule.

Paris, Flammarion, 1995, p.480.

¹⁷ Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I.

Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants : an update. On behalf of the subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the SCC of ISTH.

Thromb Haemost 1995 ; 74 : 1185-1190.

¹⁸ Sanmarco M.

Les anticorps anti-cardiolipine.

In : Autoanticorps, marqueurs des maladies auto-immunes.

Paris, BMD éditions, 1999, p.188.

¹⁹ Reber G, Arvieux J, Comby E, Degenne D, De Moerloose P, Sanmarco M, Potron G.

Multicenter evaluation of nine commercial kits for the quantification of anticardiolipin antibodies. The working group on methodologies in haemostasis from the GEHT (Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose).

Thromb Haemost 1995 ; 73(3) : 444-452.

²⁰ Tincani A, Cinquini M, Spatola L, Balestrieri G, Sanmarco M, Boffa MC.

On behalf of the participants to the European forum on the antiphospholipid antibodies (APL). APL European forum standardization project: Anticardiolipin immunoassay .

Lupus 1998 ; 7 : 187.

²¹ Lockwood CJ, Reece EA, Romero R, Hobbins JC.

Antiphospholipid antibody and pregnancy wastage.

Lancet 1986 ; 2(8509) : 742-3.

-
- ²² Yetmann DL, Kuttah WH.
Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss : prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies.
Fertil Steril 1996 ; 66 : 540-546.
- ²³ Sugi T, McIntyre JA.
Autoantibodies to phosphatidyléthanolamine (PE) recognize a kininogen-PE complex.
Blood 1995 ; 86 : 3083-3089.
- ²⁴ Depasse F, Ebel A, Samama MM.
Acquisitions récentes dans le syndrome des antiphospholipides.
Immuno Anal Biol Spe 2002 ; 17 : 207-217.
- ²⁵ Lynch A, Byers T, Emlen W, Rynes D, Shetterly SM, Hamman RF.
Association of antibodies to β 2-glycoprotein I with pregnancy loss and pregnancy-induced hypertension : A prospective study in low-risk pregnancy.
Obstet Gynecol 1999 ; 93 : 193-198.
- ²⁶ De Maistre E.
Anticorps antiphospholipides et troubles de la reproduction : les données biologiques.
Journée thématique de la SFEF (Paris, 2003).
Gynecol Obstet Fertil 2003 ; 31 : 794-796.
- ²⁷ Galli M, Comfurius P, Massen C, et al.
Anticardiolipin directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor.
Lancet 1990 ; 355 : 1544-1547.
- ²⁸ Mc Neil HP, Simpson J, Chesterman CN, Krillis SA.
Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation : beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H).
Proc Nat Acad Sci USA 1990 ; 87 : 4120-4124.
- ²⁹ Triplett DA.
Antiphospholipid antibodies.
Arch Pathol Lab Med 2002 ; 126 : 1424-1429.
- ³⁰ Chamley LW.
Antiphospholipids antibodies or not ? The role of β 2 glycoprotéin I in autoantibody-mediated pregnancy loss.
J Reprod Immunol 1997 ; 36 : 123.
- ³¹ Tsutsumi A, Matsuura E, Ichikawa K, Fugisaku A, Mukai M, Kobayashi S, Koike T.
Autoantibodies to β 2-glycoprotein I and clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 1996 ; 39 : 1466-1474.
- ³² Rand JH, Wu XX, Guller S, Sher J, Andree HAM, Lockwood CJ.
Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placenta villi.
Am J Obstet Gynecol 1997 ; 177 : 918.

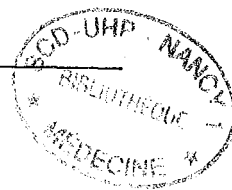
-
- ³³ Rand JH, Wu X-X, Andree HAM, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, Harpel PC.
Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome. A possible thrombogenic mechanism.
N Engl J Med 1997 ; 337 : 154.
- ³⁴ Gris JC, Quéré I, Sanmarco M, Boutiere B, Mercier E, Amiral J, Hubert AM, Ripart-Neveu S, Hoffet M, Tailland ML, Rousseau O, Monpeyroux F, Dauzat M, Sampol J, Daures JP, Berlan J, Marès P.
Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss.
The Nîmes Obstetricians and Haematologists Study – NOHA.
Thromb Haemost 2000 ; 84 : 228-236.
- ³⁵ Bevers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RF.
Lupus anticoagulant IgG's are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin.
Thromb Haemost 1991 ; 66 : 629.
- ³⁶ Vaarala O, Purunen M, Manttari M, Manninen V, Aho K, Palusuo T.
Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-age men.
Thromb Haemost 1996 ; 75 : 456-459.
- ³⁷ Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, Espinola R, Xiaowei LE, Mao D, Vialpando CG, Salmon JE.
Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced foetal loss.
J Exp Med 2002 ; 195(2) : 211-220.
- ³⁸ Darnige L.
Anticorps antiphospholipides : aspects analytiques et physiopathologiques.
Immunoanal Biol Spec 2001 ; 16 : 359-367.
- ³⁹ Hardin RI.
Bleeding and thrombosis.
In : Harrison's. Principles of internal medicine, 14 th edition.
London, McGraw-Hill, 1998, p. 340.
- ⁴⁰ Roubey RAS.
Immunology of the antiphospholipid syndrome.
Arthritis Rheum 1996 ; 39 : 1444-1454.
- ⁴¹ Stone S, Khamashta MA, Poston L.
Placental, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome.
Lupus 2001 ; 10 : 67-74.
- ⁴² Di Simone N, De Carolis S, Lanzzone A, Ronsisvalle E, Giannice R, Caruso A.
In vitro effect of antiphospholipid-containing sera on basal and gonadotrophin releasing hormone-dependant human chorionic gonadotrophin release by cultured trophoblast cells.
Placenta 1995 ; 16 : 75-83.
- ⁴³ Shurtz-Swirski R, Inbar O, Blank M, Cohen J, Bakimer R, Shoenfeld Y.
In vitro effect of anticardiolipin autoantibodies upon total and pulsatile placental hCG secretion during early pregnancy.
Am J Reprod Immunol 1993 ; 29 : 206-210.

-
- ⁴⁴ Fishmann P, Shoenfeld Y.
Aspirin, interleukin 3 and the antiphospholipid syndrome.
Isr J Med Sci 1996 ; 32 : 13-17.
- ⁴⁵ Schoenfeld Y.
Induction of experimental primary and secondary antiphospholipid syndrome in naive mice.
Am J Reprod Immunol 1992 ; 28 : 219-221.
- ⁴⁶ Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L.
High prospective foetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies.
Hum Reprod 1995 ; 10 : 3301-3304
- ⁴⁷ Weber JC.
Les complications obstétricales du syndrome des antiphospholipides.
Rev Med Int 1997 ; 18 : 240-249.
- ⁴⁸ Meyer O.
Lupus et autres connectivites et vie hormonale.
Gyn Obst Fertil 2003 ; 31 : 746-756.
- ⁴⁹ Ginsberg JS, Brill-edwards P, Johnston M, et al.
Relationship of antiphospholipid antibodies to pregnancy loss in patients with systemic lupus erythematosus : a cross sectionnal study.
Blood 1992 ; 80 : 975-980.
- ⁵⁰ Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW.
Antiphospholipid antibodies and fetal death.
Obstet Gynecol 1996 ; 87 : 489-493.
- ⁵¹ Branch DW, Silver RM.
Criteria for antiphospholipid syndrome: early pregnancy loss, foetal loss, or recurrent pregnancy loss ?
Lupus 1996 ; 5 : 409-413.
- ⁵² Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR.
Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience.
Obstet Gynecol 1992 ; 80 : 614-620.
- ⁵³ Dekker GA, de Vries JL, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Bloomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP.
Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia.
Am J Obstet Gynecol 1995 ; 173 : 1042-1048.
- ⁵⁴ Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L.
Pregnancy complications in women with reccurent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin.
Br J Obstet Gynaecol 1999 ; 106 : 102-107.
- ⁵⁵ Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, Fleury A, M'Barek M, Treisser A, Wiesel ML, Pasquali JL.
Antiphospholipid antibodies and pre-eclampsia : a case control study.
Obstet Gynecol 2001 ; 97 : 29-34.

-
- ⁵⁶ Lee RM, Brown MA, Branch DW, Ward K, Silver RM.
Anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I antibodies in pre-eclampsia.
Obstet Gynecol 2003 ; 102 : 294-300.
- ⁵⁷ Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hoog B, Lindheimer MD, Klebanhof M, MacPherson C, VanDorsten JP, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G, for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network.
Antiphospholipid in women at risk for pre-eclampsia.
Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 825-834.
- ⁵⁸ Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR.
A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome.
Clin Exp Rheumatol 1996 ; 14 : 131-136.
- ⁵⁹ Le Thi Huong D, Wechsler B, Edelman P, Fournie A, Le Tallec Y, Piette JC, Godeau P.
Postpartum cerebral infarction associated with aspirin withdrawal in the antiphospholipid antibody syndrome.
J Rheumatol 1993 ; 20 : 1229-1232.
- ⁶⁰ Silver RK, Macgregor SN, Pasternak JF, Neely SE.
Fetal stroke associated with elevated maternal anticardiolipin antibodies.
Obstet Gynecol 1992 ; 80 : 497-499.
- ⁶¹ Cohen SB, Goldenberg JR, Lidor AL, Dulitzky M, Guilburd B, Schoenfeld Y, Schiff E.
Anti-cardiolipin antibodies in foetal blood derived from patients with the antiphospholipid syndrome.
Hum Reprod 2000 ; 15 : 1170-1172.
- ⁶² Bouton JM, Denhez M, Eboue F.
Pratique de l'échographie en gynécologie et obstétrique.
In : Paris, Vigot, 1990, 153.
- ⁶³ Venkat-Raman N, Backos M, Teoh TG, Lo WTS, Regan L.
Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome.
Obstet Gynecol 2001 ; 98 : 235-242.
- ⁶⁴ Nessmann C, Larroche JC.
Atlas de pathologie placentaire.
In : Paris, Masson, 2001, 93-98.
- ⁶⁵ Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Locksin MD.
Placental pathology in systemic lupus erythematosus : a prospective study.
Am J Gynecol Obstet 1998 ; 179 : 226-234.
- ⁶⁶ Van Horn JT, Craven C, Ward K, Branch DW, Silver RM.
Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid like syndrome.
Placenta 2002 ; 25 : 642-648.
- ⁶⁷ Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, Goldin RD, Regan L.
Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients.
Obstet Gynecol 2003 ; 101 : 258-263.

-
- ⁶⁸ Di Simone N, Ferrazzani S, Castelani R, De Carolis S, Mancuso S, Caruso A.
Heparin and low-dose aspirin restore placental human chorionic gonadotrophin secretion abolished by antiphospholipid antibody-containing sera.
Hum Reprod 1997 ; 12 (9) : 2061-2065.
- ⁶⁹ Chamley LW.
Antiphospholipid antibodies : biological basis and prospects for treatment.
J Reprod Immunol 2002 ; 57 : 185-202.
- ⁷⁰ Kutteh WH.
Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone.
Am J Obstet Gynecol 1996 ; 174 : 1584-1589.
- ⁷¹ Brancazio LR, Roperti KA, Stierer R, Laifer SA.
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 1995 ; 173 : 1240-1245.
- ⁷² Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkat-Raman R.
Changes in the pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 1113-1117.
- ⁷³ Branch DW, Khamashta MA.
Antiphospholipid syndrome : obstetric diagnosis, management, and controversies.
Obstet Gynecol 2003 ; 101 : 1333-1344.
- ⁷⁴ Spinnato JA, Clark AL, Pierangeli SS, Harris N.
Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 690-694.
- ⁷⁵ Katz VL, Thorp JM, Watson WJ, Fowler L, Heine RP.
Human immunoglobulin therapy for pre-eclampsia associated with lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody.
Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 986-987.
- ⁷⁶ Cynober E.
Traitement des patientes présentant des avortements à répétition, associés à des anticorps antiphospholipides positifs, par des herbes médicinales traditionnelles chinoises.
Revue du Praticien en Gynécologie-Obstétrique 1997 ; 4 : 9.
- ⁷⁷ Rossi E, Costa M.
Fish oil derivatives as a prophylaxis of recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies : a pilot study.
Lupus 1993 ; 2 : 319-323.
- ⁷⁸ Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC.
Foetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant.
Lancet 1983; 1(8338) : 1361-1363.

-
- ⁷⁹ Many A, Pauzner R, Carp H, Langevitz P, Martinowitz U.
Treatment of patients with antiphospholipid antibodies during pregnancy.
Am J Reprod Immunol 1992 ; 28 : 216-218.
- ⁸⁰ Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mondel FP, Ritchie JWK, Farewell V, Farine D, Spitzerk A, Fielding L, Soloninka CA, Yeung M.
Prednisone and aspirine in women with autoantibodies and unexplained recurrent foetal loss.
New England J Med 1997 ; 337 : 148-153.
- ⁸¹ Rosove MH, Tabsh K, Wasserstrum N, Howard P, Hahn BH, Kalunian KC.
Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies.
Obstet Gynecol 1990 ; 75 : 630-634.
- ⁸² Cowchok FS, Reece A, Balaban D, Branch DW, Plouffe L.
Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomised trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment.
Am J Obstet Gynecol 1992 ; 166 : 1318-1323.
- ⁸³ Caruso A, De Carolis S, Ferrazzani S, Valesini G, Caforio L, Mancuso S.
Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome.
Obstet Gynecol 1993 ; 82 : 970-977.
- ⁸⁴ Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L.
Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipids antibodies).
Brit Med J 1997 ; 314 : 253-257.
- ⁸⁵ Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, Esplin MS, Spinnato J, Harger J, for the pregnancy loss study group.
A multicenter placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 122-127.
- ⁸⁶ Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N.
Thrombophilic polymorphisms are common in women with foetal loss without apparent cause.
Thromb Haemost 1999 ; 82 : 6-9.
- ⁸⁷ Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC.
The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and cardiolipin antibodies in a general obstetrics population.
Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 369-373.
- ⁸⁸ Carbonne B, Cabane J, Cudeville C, Cynober E, Trabelsi K, Milliez J.
Syndrome des antiphospholipides primitif et grossesse.
Mises à jour en gynécologie et obstétrique 2000.
Paris : CNGOF, 2000, p. 91-122.
- ⁸⁹ Barbarino-Monnier P, Gobert B, Ribon AM, Schweitzer M, Faure GC, Béné MC.
Surveillance isotypique des anticorps anticardiolipines et grossesses à risque.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997 ; 26 : 164-165.



⁹⁰ Silver RM, Porter TF, Van Leeuwen I, Jeng G, Scott JR, Branch DW.
Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of "low titers".
Obstet Gynecol 1996 ; 87 : 494-500.

⁹¹ Dekker GA, Sibai BM.
Low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia and foetal growth retardation : rationale, mechanisms and clinical trials.
Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 : 214-227.

⁹² Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A.
Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of ACL antibody-positive obstetric patients.
Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 1411-1417.

⁹³ Carlotti N, Moquet PY, Foucher F, Laurent MC, Maugendre D, Grall JY.
Le diabète gestationnel : étude Rennaise. Prise en charge conjointe obstétricale et endocrinienne.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000 ; 29 : 403-408.

⁹⁴ Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J.
Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome ? A randomised controlled trial.
Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 1008-1012.

⁹⁵ Le Thi Huong D, Wechsler B, Bletry O, Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G, Piette JC.
A study of 75 pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome.
J Rheumatol 2001 ; 28 : 2025-2030.

⁹⁶ Piette JC, Huong DL, Wechsler B.
Treatment of pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. During pregnancy, heparin should be stopped during labour and restarted soon after pregnancy.
Br Med J 1997 ; 315 : 372-373.

⁹⁷ Rai R.
Obstetric management of antiphospholipid syndrome.
J Autoimmun 2000 ; 15 : 203-207.

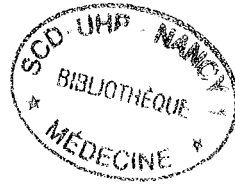
⁹⁸ Sanchez-Guerrero J and Alarcon-Segovia D.
Course of antiphospholipid antibodies in patients with primary antiphospholipid syndrome before, during and after pregnancy treated with low dose aspirin.
Relationship of antibody levels to outcome in 7 patients.
J Rheumatol 1992 ; 19 : 1083-1088.

⁹⁹ Kwak JYH, Barini R, Gilman-Sachs A, Beaman KD, Beer AE.
Down-regulation of maternal antiphospholipid antibodies during early pregnancy and pregnancy outcome.
Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 239-246.

¹⁰⁰ Topping J, Quenby S, Farquharson R, Malia R, Graeves M.
Marked variation in antiphospholipid antibodies during pregnancy: relationships to pregnancy outcome.
Hum Reprod 1999 ; 14 (1) : 224-228.

ANNEXES

ANNEXE 1



DEFINITION DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

Critères de Sapporo, consensus d'experts sur le diagnostic du syndrome des
antiphospholipides primitif

Wilson WA

Arthritis Rheumatism 1999 ; 42 (7) : 1309-1311.

I) CLINICAL CRITERIA

1. Vascular thrombosis

One or more clinical episodes of arterial, venous, or small vessel thrombosis, in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by imaging or doppler studies or histopathology, with the exception of superficial venous thrombosis. For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.

2. Pregnancy morbidity

- a. One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus, or
- b. One or more premature birth of a morphologically normal neonate at or before the 34th week of gestation because of severe preeclampsia or eclampsia, or severe placental insufficiency or,
- c. Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

II) LABORATORY CRITERIA

1. Anticardiolipin antibody of IgG and/or IgM isotype in blood, present in medium or high titer, on 2 or more occasions at least 6 weeks apart, measured by a standardized enzyme-linked immunosorbent assay for β 2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies.
2. Lupus anticoagulant present in plasma, on 2 or more occasions at least 6 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Hemostasis (Scientific Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Phospholipid-Dependent Antibodies), in the following steps:
 - a. Prolonged phospholipid-dependent coagulation demonstrated on screening test, activated partial thromboplastin time, kaolin clotting time, dilute Russel's viper venom test, dilute prothrombin time, Textarin time.
 - b. Failure to correct the prolonged coagulation time on the screening test by mixing with normal platelet-poor plasma.
 - c. Shortening or correction of the prolonged coagulation time on the screening test by the addition of excess phospholipid.
 - d. Exclusion of other coagulopathies, factor VIII inhibitor or heparin.

Definite antiphospholipid syndrome is considered to be present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria are met.

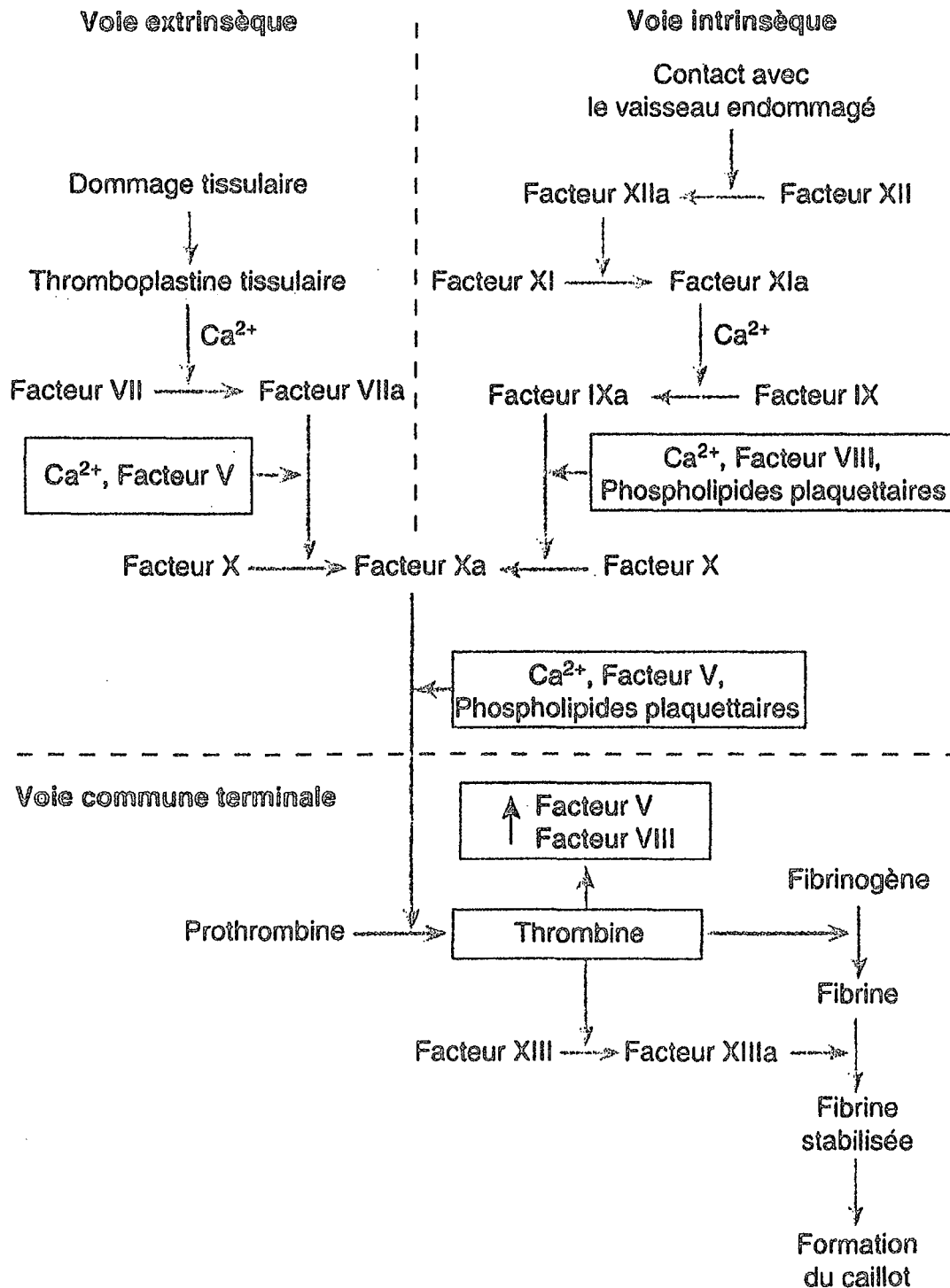
ANNEXE 2

LA CASCADE DE LA COAGULATION

D'après Pocock G. et Richards C.D.,

In : Physiologie humaine, les fondements de la médecine.

Masson, Paris 2004, p. 258.



ANNEXE 3

FICHE DE RECUEIL DE DONNEES

N° FICHE

Age

Date de naissance

Origine

• ATCD : -médicaux : 1=oui, 2=non, 2 non renseigné.

- 1 Phlébite
- 2 Thromboses artérielles
- 3 EP
- 4 Lupus si oui :
 - signes cutanés
 - Articulaires
 - Autres

- 5 Atteintes valvulaires
- 6 Autres
- 7 SAPL connu avec TCA élevé, ACL-.

-chirurgicaux : 1=oui, 2=non, 2 non renseigné.

- 1 Gynéco si oui :
 - 11 Utérus
 - 12 Trompes
 - 13 Ovaires
- 2 Autres
- Gynéco :
 - PR= 99=non renseigné
 - Cycles : 9=non renseigné
 - 1 Réguliers
 - 2 Irréguliers
 - 3 donnée manquante
- Stérilité : 0=pas de stérilité
 - 1 Primaire
 - 2 secondaire

Traitement

- 1 induction
- 2 Insemination
- 3 FIV

○ Origine :

- 1M
- 2F
- 3Mixte
- 4indeterminée
- 9 non renseigné

-Obstétricaux :

- 1 AVB

- 2 Césarienne
- 3 Accouchement prématuré
- 4 RPM
- 5 RCIU
- 6 HRP
- 7 NPG/Eclampsie
- 8 MFIU
- 9 FC tardive
- 10 IVG
- 11 HELLP
- 12 ITG
- FCS
 - si oui
 - Nb
 - Anapath 1= nécrose ischémique

-Tabac avant G:

- Non
- Oui
 - si oui :
 - 1 < 10 cig/j
 - 2 > ou =10 cig/j
 - 3 non renseigné

- tabac pdt G :

- non
- oui si oui 1 ou 2

• **ATCD familiaux : 0= non, 1=oui, 2=NR.**

- 1 Thrombose
- 2 IDM
- 3 stérilité chez un apparenté
- 4 Autre

• **GROSSESSE ACTUELLE :**

- Conception
 - 1 Spontanée
 - 2 Induction
 - 3 Insemination
 - 4 FIV
- DDR
- DG
- TP
- Prise de poids au moment de l'accouchement : kg
- Poids initial : kg

• **EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

- TPHA-VDRL dissocié : 0=non, 1=oui, 2=NR.

- TCA allongé :
- Dosages ACL : Voir tableau

-echo : Versant fœtal :

- 1 croissance nle
- 2 RCIU date
- 3 Inflexion de la croissance date
- 4 Accélération du profil de croissance
- 5 malformation fœtale

Versant placentaire :

- 1 NI
- Pathologies :
 - 2 Thromboses placentaires
 - 3 Anomalies morphologiques du placenta
 - 4 Praevia
 - 5 maturité augmentée
 - 6 autres

Liquide amniotique :

- 1 NI
- 2 anamnios
- 3 Oligoamnios date
- 4 Excès de liquide
- 5 Hydramnios

Doppler des AU :

- Date 1 (12-14 SA) :
 - 1 NL
 - 2 Perturbé 3 donnée manquante
 - 0 Pas de notch
 - 1 Notch unilatéral
 - 2 Notch bilatéral
- Date 2 (22-24 SA) :
 - NI
 - Perturbé
 - Notch unilatéral
 - Notch bilatéral

Doppler ombilical : 0= NR ou non effectué

- 1 NI
- 2 Perturbé : date

• TRAITEMENT :

- 0 Aucun
- 1 Oui

▪ *Raisons de l'instauration du ttt :*

- 1 Augmentation des ACL 4 non précisé
- 2 ATCD 5 autre
- 3 Les 2

▪ *Lequel :*

-Date 1

- 1 Aspégic 100 5 1+2
- 2 Solupred mg/kg 6 1+2+3
- 3 HBPM 7 1+3
- 4 Ig polyvalentes nb cures

-Date 2

- Aspégic 100
- Solupred mg/kg
- HBPM
- Ig polyvalentes nb cures

▪ *Complications dues au TTT :*

- Hypokaliémie
- Diabète gestationnel si oui
 - 1 Régime
 - 2 Insuliné
- Infections : date
 - 1 Urinaire
 - 2 Vaginale
 - 3 Autre
 - 4 Urinaire et vaginale

• **COMPLICATIONS EN COURS DE GROSSESSE**

- 1 RPM
- 2 Phlébite ou EP
- 3 NPG + Hellp
- 4 MAP+ menace de FC tardive
- 5 RCIU
- 6 HRP
- 7 Eclampsie
- 8 métrorragies
- 9 Autres

• **DEVENIR DE LA GROSSESSE**

- **Déclenchement**
 - 0 spontané
 - 1 artificiel
 - 2 pas de déclenchement
 - motif
 - 1 AN RCF
 - 2 AN DOPPLER
 - 3 ATCD
 - 4 SAPL
 - 5 Patho maternelle
 - 6 RPM
 - 7 Suspicion de macrosomie+ troubles de la glycorégulation
 - 8 fenetre thérapeutique
 - 9 NR
 - 0 autre
- **Mode d'accouchement**

- 1 AVB
 - 2 Césarienne
 - motif/
 - 1 RPM
 - 2 MAP non jugulée
 - 3 RCIU
 - 4 HRP
 - 5 Conditions obstétricales
 - 6 NPG
 - 7 ALT RCF
 - 8 HELLP
 - 9 doppler patho
 - 0 ATCD
 - Evénement :
 - FCS
 - MFIU
 - 9 acct sous PCEA
 - Autre
 - DA
 - Hémorragie de la délivrance
 - Révision utérine
- SUITES DE COUCHES
- Allaitement :
 - 0 Artificiel
 - 1 Maternel
 - HBPM
 - 0 non
 - 1 Oui
 - 2 NR
 - 1 Thromboses
 - 2 Hémorragies
 - 3 infections
 - 4 Autres
- ENFANT:
- 1 M
 - 2 F
 - Apgar 99/99=NR
 - BACR :
 - 1 Oui
 - 0 Non
 - Devenir :
 - 0 Décès
 - 1 Rendu à la mère
 - 2 MNN jours
 - 3 Réa NN jours 4 CHIR
 - Evénements thrombotiques
 - Complications NN autres.
 - 1 Infection MF

- 2 Hypoglycemies
- 3 autres
- 4 Ictère NN
- 5 retard de resorption du LA
- 6 Hypotrophie
- 9 NR

-Anapath du placenta :

- Non
- Oui

- 1Thrombose intervilleuse
- 2Régression villositaire
- 3Hypotrophie villositaire
- 4Infarctus placentaire
- 5thromboses sous choriales
- 6 placenta a maturité augmentée
- 7 artère ombilicale unique ou nécrose isch villositaire HRP
- 9 NL

ANNEXE 4

DOSAGE DES ANTICORPS ANTICARDIOLIPINES

Coating des plaques : la veille

Pour une plaque non sécable NUNC : coating à 5µg/puits la veille de la manipulation (vers midi).

Diluer 100µL de cardiolipines (Sigma liquide ref C1649, environ 5mg/ml) dans 10ml d'éthanol absolu.

Déposer 100µL/puits de la dilution, laisser la plaque non couverte au réfrigérateur pendant une nuit (minimum), jusqu'à évaporation complète.

On peut finir l'évaporation quelques minutes dans l'étuve.

Sortir le sérum de vieille vache SVV (1 tube pour 1 plaque).

Surcoating :

Diluer la solution de SVV (Adult Bovine Serum, PAA Cat n° B11-011) dans du PBS pour obtenir une solution à 4% (2,8 ml de SVV dans 70 ml de PBS pour une plaque).

Déposer 200 µL/ puits et incuber 45 minutes à température ambiante.

Dilutions des sérums et des calibrateurs : les préparer pendant le surcoating :

Pour une plaque : 43 sérums dilués au 1/50 dans la solution PBS/SVV 4% (490 µL de PBS/SVV 4% et 10 µL sérum).

Calibrateurs et contrôles positifs IgG et IgM dilués au 1/50 dans la solution PBS/SVV 4%.

Lavage de la plaque après le surcoating :

Trois lavages en PBS afin d'éliminer le surcoating.

Dépôt des échantillons :

100µL/puits, incubation 45 minutes à température ambiante.

Lavages :

Avant de laver préparer les antisérums IgG et IgM, puis trois lavages en PBS.

Préparation et dépôt des anti-sérums :

2µL d'anti-sérum de lapin anti IgG humaines HRP dans 12 ml de PBS/SVV 4%.

5 µL d'anti-sérum de lapin anti IgM humaines HRP dans 5 ml de PBS/SVV 4%.

Déposer 100 µL/ puits et incuber 45 minutes à température ambiante.

Lavages :

Trois lavages en PBS.

Révélation :

100 μ L/ puits d'une solution de 12 mL citrate-acide citrique + 6 mg d'OPD + 75 100 μ L H_2O_2 à 10 vol.

Lorsque la coloration est suffisante (calibrateurs et contrôles jaunes) arrêter la réaction : 50 μ L H_2SO_4 puis lire la plaque à 492 nm, programme « Cardiol ».

Calculs :

Rendre les résultats en GPL et MPL.

Pour IgG (DO ech/ DO cal G)*36.

Pour IgM (DO ech/ DO cal G)*20.

Valeurs limites des contrôles positifs : C+IgG= 33-60 GPL C+IgM= 24-45 MPL.



VU

NANCY, le **1^{er} septembre 2004**
Le Président de Thèse

NANCY, **02 septembre 2004**
Le Doyen de la Faculté de Médecine,

Mme le Professeur **P. MONNIER-BARBARINO** Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **08 septembre 2004**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

RESUME DE THESE

L'étude du syndrome des antiphospholipides est un domaine en constante évolution. A la description initiale de Soulier et Boffa, se sont ajoutés de nouveaux tableaux obstétricaux tels que la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire. De plus, les critères diagnostiques de Sapporo (1998) imposent la réalisation de deux recherches d'antiphospholipides (LA ou ACL) à six semaines d'intervalle au moins.

Néanmoins, la répétition des dosages biologiques n'est pas habituelle au cours de la grossesse.

Dans cette étude, l'auteur a étudié 115 grossesses chez 97 patientes, au cours desquelles ont été réalisés des dosages séquentiels d'anticorps anticardiolipines en raison d'antécédents obstétricaux faisant suspecter un syndrome des antiphospholipides.

Cette étude a mis en évidence un double intérêt diagnostique et pronostique du suivi séquentiel des anticorps anticardiolipines dans les grossesses à risque.

Au plan diagnostique, la répétition des dosages a permis de poser le diagnostic de syndrome des antiphospholipides pour 40 patientes.

Au plan pronostique, les patientes qui présenteront une altération de la croissance fœtale, une néphropathie gravidique ou une mort fœtale *in utero*, ont des variations d'amplitudes des taux des anticorps anticardiolipines plus importantes ainsi qu'une élévation nette des taux des anticorps anticardiolipines d'isotype IgM entre 28 et 32 SA.

L'auteur confronte ensuite son étude personnelle aux données de la littérature.

TITRE EN ANGLAIS

KINETICS OF ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN HIGH-RISK PREGNANCIES

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2004

MOTS-CLES :

**Syndrome des antiphospholipides
Anticorps anticardiolipines
Grossesses à risque**

**Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY**
