

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2013

**Grossesse et auto-immunité :
expérience monocentrique de 2002 à 2012,
intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 27 septembre 2013

par

François-Xavier, Charles LAPEBIE

né le 25 mai 1983, à Tarbes

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Elisabeth VIDAL.....Président
Mr le Professeur Yves AUBARD..... Juge
Mme le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS Juge
Mr le Professeur Philippe LACROIX Juge
Mme le Docteur Holy BEZANAHARY Directrice de thèse
Mme le Docteur Anne VINCELOT Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2013

**Grossesse et auto-immunité :
expérience monocentrique de 2002 à 2012,
intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 27 septembre 2013

par

François-Xavier, Charles LAPEBIE

né le 25 mai 1983, à Tarbes

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Elisabeth VIDAL.....Président
Mr le Professeur Yves AUBARD..... Juge
Mme le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS Juge
Mr le Professeur Philippe LACROIX Juge
Mme le Docteur Holy BEZANAHARY Directrice de thèse
Mme le Docteur Anne VINCELOT Membre invité

Remerciements

Avant tout, un grand merci au Dr Holy Bézanahary et à Stéphanie Dumonteil, attachée de recherche clinique dans le service de médecine interne A, pour les statistiques de la thèse. Oui, je le reconnais, mon tableur Excel n'était pas très commode à exploiter... Merci aussi au Pr Marie-Odile Jauberteau et aux techniciens du laboratoire d'immunologie pour les informations sur les kits de détection des anticorps antiphospholipides (surtout pour le fameux seuil du 99^{ème} percentile !).

Au-delà de son aide pour les statistiques, je suis très reconnaissant à Holy pour m'avoir proposé ce travail et bien voulu m'encadrer, ce qui paraît-il est parfois difficile. Nous savons tous à quel point cette thématique des grossesses avec auto-immunité lui tient à cœur, et j'espère réellement ne pas avoir (trop) démerité...

Le Pr Elisabeth Vidal a accepté de présider le jury de cette thèse, et je suis très fier d'être un des derniers internes à avoir cette chance. Nous sommes nombreux à regretter votre départ à la retraite, et depuis plusieurs semaines les témoignages de gratitude de vos collègues et de vos élèves se multiplient. Ne faisant pas exception, je me contenterai de m'excuser une dernière fois pour avoir renversé le café sur votre sous-main en cuir, qui avait survécu jusque là pendant 40 ans.

Le Pr Yves Aubard et le Dr Anne Vincelot ont bien voulu faire partie du jury, et ainsi représenter les obstétriciens et les anesthésistes du « staff grossesses lupiques ». Je les en remercie.

Merci aussi au Pr Philippe Lacroix d'avoir accepté de juger ce travail. Le sujet pourrait paraître éloigné de la médecine vasculaire, mais il n'en est rien : on parle de thromboses, et il y a même de l'échodoppler (artères utérines et ombilicales, fœtus...) ! Merci aussi pour votre enseignement.

Merci au Pr Anne-Laure Fauchais, pour sa participation à ce jury mais aussi pour son encadrement dans le service de médecine interne A, de même qu'aux Dr Eric Liozon, Véronique Loustaud-Ratti, Sylvie Nadalon, Kim Ly, Holy Bezanahary (encore), Guillaume Gondran, Sylvain Palat et Clothilde Martel pour cette même raison. Et au-delà, je vous suis reconnaissant pour votre amitié.

Merci aux médecins, internes, externes, infirmières, aides-soignantes, brancardiers, agents et même secrétaires des services où je suis passé et qui m'ont permis de me former : médecine interne B, médecine interne A, dermatologie, hématologie, CTCV, réanimation (notamment au Dr Bruno François), médecine vasculaire de l'hôpital Saint-André de Bordeaux, SSRG. Je crois que je n'oublie personne... sauf les patients.

C'est la tradition et les raisons en sont évidentes, alors merci à ma famille : mon père (Pierre), ma mère (Marie-Christine), mes 4 frères (Nicolas, Thomas, Arnaud et Jean-Baptiste) et leurs femmes (Laetitia)/fiancées (Justine)/copines (pour ceux qui en ont, et que je ne connais pas encore), mes grands-parents (Jean-Paul, Françoise), mes oncles (Pierre, Jacques), tantes (Françoise, Pascale), grands-tantes (Marie, Madeleine), cousines (Charlotte, Marie, Claire, Hortense) et autres. Ca n'en a pas l'air, mais c'est vraiment sincère...

Et enfin, pour son soutien et surtout sa capacité à me supporter depuis maintenant un an et une semaine (si elle ne m'a pas quitté d'ici la soutenance de cette thèse), merci à Laetitia.

Droits d'auteurs

Droits d'auteur réservés.

Toute reproduction sans accord exprès de l'auteur à des fins autres que strictement personnelles est prohibée.

OU



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Paternité-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification** » disponible en ligne
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

Le 01.09.2012

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Marc LASKAR

Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU

Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (SUR. 31.08.2015)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (CS)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François (SUR. 31.08.2015)	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (SUR. 31.08.2014)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (CS)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (CS)	UROLOGIE
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FEISS Pierre (SUR. 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain (CS)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (CS)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian (CS)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (CS) (SUR. 31.08.2015)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (CS)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (SUR. 31.08.2013)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves (CS)	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (CS)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (SUR. 31.08.2014)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE, CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIDAL Elisabeth (CS)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe (CS)	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (CS)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (CS)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien
LAROCHE Marie-Laure
LE GUYADER Alexandre

MARIN Benoît

MOUNIER Marcelle

PICARD Nicolas

QUELVEN-BERTIN Isabelle

TERRO Faraj

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE :

CAIRE François

P.R.A.G. :

GAUTIER Sylvie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

BUCHON Daniel

BUISSON Jean-Gabriel

DUMOITIER Nathalie

PREVOST Martine

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

MENARD Dominique

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

CHIRURGIE THORACIQUE ET
CARDIO-VASCULAIRE

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE
LA SANTE ET PREVENTION

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE,
HYGIENE HOSPITALIERE

PHARMACOLOGIE
FONDAMENTALE

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE

BIOLOGIE CELLULAIRE

NEUROCHIRURGIE

ANGLAIS

MEDECINE GENERALE

MEDECINE GENERALE

MEDECINE GENERALE

MEDECINE GENERALE

MEDECINE GENERALE

Table des matières

1. Introduction.....	9
2. Généralités.....	10
2.1. Maladies auto-immunes d'intérêt pendant la grossesse : syndrome des anticorps antiphospholipides, lupus érythémateux systémique et thyroïdite de Hashimoto.....	10
2.1.1. Syndrome des anticorps antiphospholipides.....	10
2.1.2. Lupus érythémateux systémique.....	15
2.1.3. Thyroïdite de Hashimoto.....	19
2.2. Interaction entre maladie auto-immune et grossesse.....	20
2.2.1. La maladie auto-immune influence la grossesse.....	20
2.2.1.1. Influence du syndrome des anticorps antiphospholipides sur la grossesse.....	20
2.2.1.1.1. Complications fœtales.....	20
2.2.1.1.2. Complications maternelles.....	27
2.2.1.1.3. Infertilité.....	30
2.2.1.2. Influence du lupus érythémateux systémique sur la grossesse.....	31
2.2.1.2.1. Complications fœtales.....	31
2.2.1.2.2. Complications maternelles.....	35
2.2.1.2.3. Infertilité.....	36
2.2.1.3. Influence de la thyroïdite de Hashimoto sur la grossesse.....	37
2.2.1.3.1. Complications fœtales.....	37
2.2.1.3.2. Complications maternelles.....	39
2.2.1.3.3. Infertilité.....	40
2.2.2. La grossesse influence la maladie auto-immune.....	41
2.2.2.1. Influence de la grossesse sur le syndrome des anticorps antiphospholipides.....	41
2.2.2.2. Influence de la grossesse sur le lupus érythémateux systémique.....	41
2.2.2.3. Influence de la grossesse sur la thyroïdite de Hashimoto.....	44
2.3. Prise en charge au cours de la grossesse.....	45
2.3.1. Syndrome des anticorps antiphospholipides.....	45
2.3.2. Lupus érythémateux systémique.....	49
2.3.3. Thyroïdite de Hashimoto.....	53
3. Matériel et méthode.....	57
3.1. Objectif.....	57
3.2. Patientes et méthode.....	57
4. Résultats.....	64
4.1. Antécédents des patientes et auto-immunité.....	64
4.2. Obtention de la grossesse.....	68
4.3. Traitement au cours de la grossesse.....	68
4.4. Maladies auto-immunes révélées au cours de la grossesse.....	69
4.5. Devenir de la grossesse.....	69
4.6. Complications obstétricales.....	70
4.6.1. Complications maternelles.....	71
4.6.2. Complications fœtales et néonatales.....	75
4.7. Devenir maternel après l'accouchement.....	77
5. Discussion.....	79
6. Conclusion.....	88
7. Références bibliographiques.....	90
8. Annexes.....	97

1. Introduction

Les maladies auto-immunes touchent plus fréquemment la femme jeune. La problématique de la grossesse va donc se poser. Les principales maladies auto-immunes concernées sont le lupus érythémateux systémique (LES), le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) et la thyroïdite de Hashimoto. Les autres maladies auto-immunes ne posent généralement pas de problème. Certaines patientes présentent par ailleurs une auto-immunité biologique, sans que ne soient remplis les critères de classification ou les critères diagnostiques d'une maladie auto-immune ; l'impact d'une telle auto-immunité sur la grossesse est souvent mal évalué. Ceci concerne notamment les anticorps antiphospholipides (aPL) isolés, en dehors d'un SAPL. La maladie auto-immune agit sur la grossesse ; elle est à l'origine de complications fœtales comme de complications maternelles. Mais la grossesse agit en retour sur la maladie auto-immune, pouvant par exemple favoriser une poussée de la maladie. Enfin certaines maladies auto-immunes peuvent être associées à une infertilité.

La prise en charge de la grossesse au cours d'une maladie auto-immune est donc complexe. Des recommandations internationales sont parfois disponibles, comme pour la thyroïdite de Hashimoto, mais cette situation reste rare. On ne dispose généralement que d'avis d'experts ou de consensus nationaux, comme pour le LES et le SAPL. Enfin les grossesses associées à une auto-immunité biologique en l'absence de maladie auto-immune définie ne font l'objet d'aucun consensus ; ceci est particulièrement vrai pour les aPL. Pour cela une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire. Nous rapportons une série de 165 grossesses chez 109 patientes différentes présentant une auto-immunité biologique, avec ou sans maladie auto-immune associée (LES, SAPL ou thyroïdite de Hashimoto notamment), pris en charge de 2002 à 2012 au sein d'une même centre par une équipe multidisciplinaire associant médecins internistes, obstétriciens et anesthésistes. Notre objectif principal est de démontrer l'intérêt d'une telle prise en charge.

2. Généralités

2.1. Maladies auto-immunes d'intérêt pendant la grossesse : syndrome des anticorps antiphospholipides, lupus érythémateux systémique et thyroïdite de Hashimoto

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL), le lupus érythémateux systémique (LES) et la thyroïdite de Hashimoto sont les maladies auto-immunes les plus fréquemment rencontrées au cours de la grossesse. En effet, leurs prévalences respectives sont parmi les plus élevées des maladies auto-immunes et elles touchent notamment les femmes en âge de procréer.

2.1.1. Syndrome des anticorps antiphospholipides

Le syndrome des anticorps antiphospholipides appartient au groupe des maladies auto-immunes et représente un état thrombophilique acquis dû à la présence d'auto-anticorps antiphospholipides (aPL).¹

Le SAPL se manifeste donc d'abord par des thromboses, qui surviennent sur des parois vasculaires saines et peuvent toucher tous les territoires vasculaires quels que soient leurs types ou leurs calibres : thromboses veineuses, thromboses artérielles, thromboses de la microcirculation définissant le syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides (SCAP). Les autres manifestations principales du SAPL sont obstétricales, comprenant des fausses couches spontanées précoces, des pertes fœtales, des retards de croissance intra-utérine (RCIU) et des prématurités mais aussi des éclampsies et des pré-éclampsies.²

La probabilité de survie à 5 ans à partir de l'inclusion dans la cohorte Euro-Phospholipid, sous traitement, était de 94%.³ Cinquante-trois décès étaient rapportés, principalement liés aux complications thrombotiques avec des infarctus du myocarde (18.9%), des accidents vasculaires cérébraux (13.2%), des embolies pulmonaires (9.4%) et des syndromes catastrophiques des aPL (9.4%), et aux infections (bactériennes pour 20.8% des 53 patients et fongiques pour 1.9%). La mortalité liée à un LES associé n'était pas négligeable, de même que celle liée aux complications hémorragiques (11.3%).

Les aPL sont la cause directe des manifestations thrombotiques et obstétricales. Ils désignent un groupe hétérogène d'auto-anticorps qui reconnaissent comme antigène soit directement les phospholipides (PL) membranaires, soit des protéines se fixant sur les PL comme la β 2-glycoprotéine I (β 2GPI) ou la prothrombine. Les principaux aPL sont le lupus anticoagulant (qui correspond en fait à la propriété de certains aPL, comme un sous-groupe des anti- β 2GPI et des anti-prothrombine, à allonger les temps de coagulation in vitro), les anti- β 2GPI et les anti-cardiolipines. Plusieurs autres aPL existent, comme les anti-prothrombine, les anti-phosphatidylsérine et les anti-annexine V. Tous n'ont pas la même pathogénicité et les anticorps anti- β 2GPI dirigés contre le domaine I de la glycoprotéine semblent être ceux essentiellement responsables des manifestations thrombotiques et obstétricales. Les aPL ne sont cependant pas spécifiques du SAPL et peuvent se rencontrer en association à diverses infections (syphilis, lèpre, hépatites virales, infections par le VIH, l'EBV ou le CMV), à certaines hémopathies notamment lymphoïdes et à certains traitements (chlorpromazine, β -bloquants, quinidiniques et interférons), voire chez des individus sains. Ces aPL ne sont généralement pas thrombogènes. Ils sont souvent transitoires et détectés à faible taux.¹

Diagnostiquer le SAPL est donc complexe, et a fait l'objet d'une première conférence de consensus en 1998 à Sapporo, au Japon, au cours de laquelle des critères de classification préliminaires ont été définis.⁴ Le diagnostic était confirmé en présence d'une thrombose (veineuse, artérielle ou microcirculatoire) ou d'une complication obstétricale, associée à la présence d'un aPL, soit anti-cardiolipine (IgG ou IgM) soit lupus anticoagulant (LA), persistant au-delà de 6 semaines et à taux modéré à élevé. Ces critères ont été révisés lors du 11^{ème} congrès international des aPL à Sydney en Australie en 2005.⁵ Les principales modifications sont la prise en compte des anti- β 2GPI (IgG ou IgM) et la nécessité d'une persistance de la positivité des aPL au-delà de 12 semaines. La prise en compte des aPL seulement en cas de persistance au-delà de 12 semaines et non plus 6 semaines ne semble pas faire de différence, en tout cas ne récuse pas le diagnostic de SAPL quand les nouveaux critères de classification sont appliqués aux patients antérieurement diagnostiqués sur la

base des critères de Sapporo.⁶ Au contraire, les nouveaux critères de classification du SAPL augmentent la performance diagnostique, en particulier en milieu obstétrical, du fait de la prise en compte des anti- β 2GPI.^{6 7}

La multitude d'aPL, l'absence d'harmonisation des tests les identifiant et les spécificités et sensibilités souvent médiocres de ces derniers posent un réel problème diagnostique. Concernant la détection du LA, des recommandations ont été publiées en 2009 par l'International Society on Thrombosis and Haemostasis.⁸ La première étape est la réalisation de deux différents tests de dépistage phospholipide-dépendants. Le temps de venin de vipère Russell dilué est le test le plus robuste pour la détection du LA à haut risque thrombotique et représente le test de premier choix ; il explore la voie finale commune de la coagulation. Le second test doit être un TCA sensible au LA (faible concentration en PL, silice comme activateur) qui explore la voie intrinsèque de la coagulation. Le dépistage est positif si l'un des deux tests au moins est allongé. La deuxième étape est alors l'identification d'un effet inhibiteur c'est-à-dire l'absence de correction de l'allongement du test de coagulation après mélange avec un plasma normal pauvre en plaquettes. Ce test de mélange permet notamment d'écartier les déficits en facteurs de la coagulation. La troisième étape, ou test de confirmation, met en évidence la dépendance aux PL, et est réalisé en augmentant la concentration en PL dans le test de dépistage (phosphatidyléthanolamine dans le cas du test StacLOT-LA). Le résultat attendu est une correction du temps de coagulation. Au terme de cette démarche et après exclusion d'une autre coagulopathie comme la présence d'un inhibiteur du facteur VIII ou d'héparine, on confirme la présence d'un LA. Enfin deux types d'aPL peuvent présenter une activité LA : un sous-groupe d'anti- β 2GPI généralement dirigés contre le domaine I de la glycoprotéine (30% des LA environ), et les anti-prothrombine (70% des LA environ).⁹

Les techniques de recherche des anti-cardiolipines et des anti- β 2GPI ont fait l'objet d'un consensus récent, mais il n'existe pas encore d'harmonisation.¹⁰ La détection des anti-cardiolipine repose sur une méthode ELISA : le sérum du patient est placé dans un puits

recouvert de cardiolipine en présence de β 2GPI. De nombreux ELISA utilisent du sérum bovin comme source de β 2GPI. L'ELISA détecte donc les auto-anticorps qui se fixent à la cardiolipine seule (« vrais » anti-cardiolipine) mais aussi les auto-anticorps qui se fixent à la β 2GPI (humaine ou bovine selon l'ELISA) liée à la cardiolipine (anti- β 2GPI).⁹ Ce que l'on nomme « anti-cardiolipine » sur la base de cet ELISA comprend donc des anti-cardiolipine « vrais » mais aussi certains anti- β 2GPI. En effet les anti- β 2GPI reconnaissant la β 2GPI humaine seule et non la β 2GPI bovine ne sont pas détectés par les ELISA utilisant du sérum bovin. De plus, l'ELISA peut révéler des auto-anticorps dirigés contre des cofacteurs de la cardiolipine autres que la β 2GPI. Il existe une méthode ELISA détectant directement les anti- β 2GPI et non pas seulement les anti- β 2GPI dirigés contre la β 2GPI liée à la cardiolipine comme dans l'ELISA détaillée ci-dessus. Cet ELISA utilise de la β 2GPI humaine native fixée sur des puits irradiés et donc gagne théoriquement en sensibilité pour la détection des anti- β 2GPI. Cependant la fixation de la β 2GPI sur une surface plastique peut exposer des néo-épitopes, permettant la détection d'anticorps non pathogènes.⁹

Les 3 tests doivent être réalisés afin de préciser le type d'aPL, qui influe sur l'évaluation du risque thrombotique et obstétrical. Une positivité simultanée des 3 tests identifie en fait un même auto-anticorps, dirigé contre le domaine I de la β 2GPI. Les patients présentant ce profil (triple positivité) présentent le risque thrombotique et obstétrical le plus élevé. La présence d'un LA associée à une positivité de l'ELISA anti- β 2GPI augmenterait aussi le risque de posséder cet anti- β 2GPI dirigé contre le domaine I.⁹ La positivité de l'ELISA anti-cardiolipine avec négativité de l'ELISA anti- β 2GPI peut signifier la présence d'un anti-cardiolipine « vrai » (β 2GPI-indépendant), souvent satellite d'une infection et donc non pathogène, d'un anti- β 2GPI ne reconnaissant que la β 2GPI animale si l'ELISA concernée utilise du sérum bovin, d'un auto-anticorps dirigé contre un cofacteur autre que la β 2GPI ou un manque de sensibilité du test. La positivité de l'ELISA anti- β 2GPI avec négativité de l'ELISA anti-cardiolipine peut indiquer la présence soit d'un auto-anticorps ne reconnaissant que la β 2GPI humaine si l'ELISA concernée utilise du sérum bovin, soit d'un auto-anticorps

dont l'épitope se situe au niveau du site de liaison de la β 2GPI aux phospholipides (domaine V de la glycoprotéine).

La physiopathologie du SAPL est complexe.^{1 2} Les aPL perturbent l'hémostase à tous les niveaux : ils déclenchent l'hémostase primaire (activation plaquettaire) et la cascade de la coagulation (activation de l'endothélium, des monocytes et des polynucléaires neutrophiles entraînant une surexpression de facteur tissulaire), diminuent l'activité des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (notamment système de la protéine C/protéine S et bouclier d'annexine V) et inhibent la fibrinolyse. Les aPL stimulent également l'immunité innée (mise en jeu des monocytes et des polynucléaires neutrophiles, activation du complément). Les données récentes sur la physiopathologie du SAPL suggèrent que la part de ces différents mécanismes d'action diffère selon le phénotype clinique : thrombose veineuse, thrombose artérielle, thrombose microcirculatoire (SCAP) et morbi-mortalité obstétricale. L'inhibition de l'activité anticoagulante de l'annexine V et l'activation du complément joueraient un rôle fondamental dans les complications obstétricales. D'ailleurs l'efficacité de l'héparine pour la grossesse des patientes atteintes de SAPL s'expliquerait par une inhibition de l'activation du complément, par une action anti-inflammatoire et par le blocage de la fixation des aPL sur la β 2GPI plus que par son effet anticoagulant.¹¹

La coexistence d'un SAPL obstétrical et d'un SAPL vasculaire chez un même patient est relativement rare ; chaque patient exprime prioritairement un seul phénotype de la maladie.¹² Cependant une étude prospective portant sur l'incidence des événements vasculaires de patientes ayant présenté 3 fausses couches spontanées précoces inexplicables avant la 10^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) ou une perte fœtale inexplicable après la 10^{ème} SA, sans antécédent thrombotique, et au cours d'un suivi médian de 9.5 ans, retrouve chez 517 patientes atteintes d'un SAPL obstétrical (traité par aspirine 100 mg/j au long cours) des taux annuels d'embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, et accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques (accidents ischémiques transitoires ou accidents ischémiques constitués) respectivement à 0.43%, 1.46% et 0.32%, par

comparaison à 0.12%, 0.43% et 0.09% chez 796 patientes indemnes de toute thrombophilie.¹³ Dans cette étude il existe donc un sur-risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et d'AVC ischémiques au cours du suivi chez les patientes atteintes d'un SAPL apparemment obstétrical pur. De même, le suivi sur 5 ans de la cohorte Euro-Phospholipid retrouve une thrombose vasculaire chez 2.5% des 121 patientes incluses initialement dans l'étude avec un SAPL obstétrical pur.³

Le SAPL peut survenir de manière isolée (SAPL primaire), ou en association à une autre maladie auto-immune (SAPL secondaire). Sur les 1000 patients de la cohorte Euro-Phospholipid, 53.1% présentaient un SAPL primaire et 46.9% un SAPL secondaire.¹⁴ Le lupus érythémateux systémique (LES) est en première place des maladies auto-immunes associées au SAPL, avec 36.2% des 1000 patients. Cinquante patients supplémentaires (5% de la cohorte) présentaient un LES incomplet (c'est-à-dire avec 3 critères de classification de l'ACR ou moins). Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie systémique, les vascularites systémiques et la dermatomyosite sont les autres pathologies retrouvées. Les patients chez qui un SAPL primaire a été diagnostiqué développent rarement une autre maladie auto-immune au cours du suivi. Ainsi sur une série de 128 patients présentant un SAPL primaire selon les critères de Sapporo, 8% vont déclarer un LES et 5% un LES incomplet au cours d'un suivi moyen de 9 ans.¹⁵ En analyse multivariée seule la positivité du test de Coombs (4% des patients) est associée au risque de LES (odd ratio de 66.4).

2.1.2. Lupus érythémateux systémique

Le LES est une maladie principalement auto-immune, caractérisé par une atteinte multisystémique (en particulier cutanée et articulaire) et une évolution par poussées, associées dans la plupart des cas à la présence de facteurs antinucléaires (FAN). En France son incidence est de 5 pour 100 000 habitants par an, et sa prévalence de 40 pour 100 000

habitants.¹⁶ Son incidence est plus élevée chez les africains de l'ouest et les asiatiques. Le LES touche principalement les femmes, avec un sex ratio de 9 pour 1, entre 15 et 50 ans.

Le diagnostic de LES repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Des critères de classification ont été proposés par l'ACR en 1982 et modifiés en 1997 ; ces critères ont été développés en privilégiant la spécificité sur la sensibilité, notamment à visée d'inclusion dans les essais cliniques, et ne doivent théoriquement pas être utilisés comme critères diagnostiques ce qui est pourtant largement fait.¹⁷ De nouveaux critères de classification ont été développés par le SLICC et publié en 2012.¹⁸ Les principales différences par rapport aux critères de l'ACR sont au plan clinique l'inclusion des manifestations cutanées du LES autres que la photosensibilité, le rash malaire et le lupus discoïde, ainsi que des manifestations neurologiques autres que l'épilepsie et la psychose, et au plan immunologique la prise en compte des anti- β 2GPI (IgG, IgM et IgA), des IgA anti-cardiolipine et du test de Coombs direct (en l'absence d'anémie hémolytique). Le diagnostic peut aussi être porté devant une ponction-biopsie rénale évocatrice de LES en présence de FAN ou d'anti-DNA. Dans l'étude de validation, la sensibilité des critères de l'ACR était de 83% et la spécificité de 96% alors que la sensibilité des critères du SLICC était de 97% et la spécificité de 84%. Les critères de l'ACR restent aujourd'hui majoritairement utilisés.

La cohorte Euro-Lupus renseigne sur la fréquence des manifestations cliniques et l'évolution de la maladie. Il s'agit d'une étude européenne multicentrique, prospective, ayant inclus 1000 patients consécutifs entre 1980 et 1990 avec un diagnostic de LES selon les critères de l'ACR de 1982.¹⁹ Les résultats du suivi de la cohorte à 10 ans sont disponibles.²⁰ Les principales manifestations cliniques sont les arthrites (84% des patients), les manifestations cutanées avec le rash malaire (58%), les lésions discoïdes (10%) et les lésions de lupus subaigu (6%), la fièvre (52%), la photosensibilité (45%), l'atteinte rénale (39%), les sérites (36%) et le phénomène de Raynaud (34%). Il faut noter que 14% des patients présentaient une thrombose. Au plan immunologique on retrouve des FAN chez 96% des patients, des anti-DNA à taux élevés chez 78%, des anti-SSA chez 25%, des anti-

SSB chez 19%, des anti-U1-RNP chez 13%, des anti-Sm chez 10% et le facteur rhumatoïde chez 18%. Concernant les aPL, 24% présentent un IgG anti-cardiolipine, 13% un IgM anti-cardiolipine et 15% un LA. La probabilité de survie à 10 ans à partir de l'entrée dans l'étude, sous traitement, est de 92%. Soixante-huit décès sont recensés, principalement dus au LES lui-même (26.5%) et notamment à l'atteinte rénale, aux thromboses artérielles ou veineuses (26.5%) et aux infections (25%). Ces dernières sont au moins en partie iatrogènes, liées aux traitements immunosuppresseurs. Le mode de révélation du LES, sur une cohorte de 147 patients, était une atteinte articulaire dans 63% des cas et une atteinte cutanée dans 30% des cas, 7% des patients présentant à la fois une atteinte articulaire et cutanée ; les autres manifestations étaient plus rarement révélatrices avec des ulcères muqueux pour 16% des patients, des cytopénies pour 6%, des sérites pour 4%, des manifestations neuropsychiatriques pour 2% et une atteinte rénale pour 1%.²¹ Fait important, certains signes cliniques et immunologiques précèdent l'apparition du LES. Sur une série de 130 patients diagnostiqués selon les critères ACR et pour lesquels les données cliniques ainsi que des échantillons sanguins étaient disponibles jusqu'à 9.4 ans avant le diagnostic, on retrouvait pour 80% d'entre eux l'apparition d'au moins 1 critère clinique de l'ACR en moyenne 0.38 an avant le diagnostic de LES.²² En particulier l'épilepsie apparaissait en moyenne 5.56 ans avant le diagnostic de LES, les lésions discoïdes 3.13 ans avant, la thrombopénie 2.04 ans avant, la protéinurie 1.6 ans avant, la pleurésie 1.51 ans avant et les arthrites 1.36 ans avant. Sur les 97 patients présentant au moins un critère clinique de l'ACR avant le diagnostic de LES et chez qui des FAN étaient observés, ces derniers étaient positifs avant l'apparition du 1^{er} critère clinique de l'ACR chez 84% d'entre eux. Ces données justifient le suivi des patients présentant des FAN isolés ou des signes cliniques de LES sans remplir les critères de la maladie selon l'ACR, celle-ci pouvant apparaître secondairement.

La physiopathologie du LES est très complexe et encore largement incomprise.^{16 23} Le LES ne pourrait d'ailleurs être qu'un syndrome, correspondant à plusieurs maladies d'étiologies variées mais possédant des phénotypes cliniques et biologiques relativement proches. Un rôle central est actuellement accordé aux corps apoptotiques dans l'initiation de

la réponse immune, car ils exposent à leur surface des antigènes cryptiques (en particulier du noyau) normalement cachés au système immunitaire. Le profil de sécrétion des cytokines est aussi au centre de la physiopathologie, avec entre autre une modification des cytokines produites par les lymphocytes T CD4+ au profit de celles produites par les Th2 (IL-10, IL-4), au détriment de celles produites par les Th1 (IL-2, IFN γ). La présence d'un taux élevé d'interféron- α (IFN α), produit par les cellules dendritiques plasmocytoïdes immatures, est une signature du LES. Cette cytokine provoque la maturation des cellules dendritiques (expression des TLR 1, 2, 3 et 7, sécrétion d'IL-10), la commutation de classe des IgM vers les IgG des lymphocytes B par l'intermédiaire de la cytokine BAFF produite par les cellules dendritiques, l'expression du ligand de Fas par les cellules NK et la diminution des fonctions suppressives de ces dernières, et la prolifération des lymphocytes T autoréactifs du fait de l'excès de cellules dendritiques matures (qui vont présenter l'antigène). L'IL-10 est augmentée au cours du LES, stimulant entre autre les lymphocytes B. La surexpression de BAFF promeut la prolifération et la survie des lymphocytes B. Enfin le rôle du TNF α est controversé. Tous ces mécanismes conduisent à la production d'auto-anticorps par les plasmocytes, pathogènes du fait de la formation de complexes immuns circulants ou par reconnaissance directe de l'antigène au niveau du tissu cible (avec activation secondaire du complément). Les lymphocytes T interviennent au niveau de la production d'auto-anticorps en favorisant l'apparition d'IgG de forte affinité. Par ailleurs le nombre et la fonction des lymphocytes T régulateurs sont diminués au cours du LES, et des défauts de transduction du signal ont été décrits au niveau des lymphocytes T.

Plusieurs facteurs sont associés à l'apparition d'un LES.^{16 23} L'observation des jumeaux homozygotes retrouve un taux de concordance pour le LES de 25%, ce qui implique un facteur génétique. Plusieurs gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ont ainsi été associés au LES, notamment HLA-A1, B8 et DR3. Les déficits immunitaires primitifs touchant les fractions précoces du système du complément comme le C1q, le C2 ou le C4 sont aussi à risque d'apparition d'un LES, ces molécules étant impliqués dans la clairance des corps apoptotiques. Certains haplotypes des gènes codant pour la

CRP et la protéine amyloïde P sont associés au LES et conduisent à une diminution du taux de ces deux protéines de l'inflammation, qui sont elles aussi impliquées dans la clairance des corps apoptotiques. Des anomalies des gènes du récepteur FcγR des macrophages et des gènes impliqués dans l'apoptose ont aussi été rapportées. Les facteurs environnementaux jouent aussi un rôle important. Le plus évident est l'exposition solaire ; les ultraviolets provoquent la mort programmée des kératinocytes, avec formation de vésicules d'apoptose exposant des antigènes cryptiques. Les expositions à la silice, au mercure et aux pesticides ont aussi été évoquées. Le virus Epstein-Barr (EBV) pourrait aussi être un facteur favorisant. Enfin de nombreux médicaments peuvent induire un LES, les plus à risque étant l'hydralazine, la procainamide, le practolol et la D-pénicillamine. Le facteur hormonal est aussi suspecté compte-tenu de la forte prédominance féminine de la maladie ; les œstrogènes exogènes ont ainsi été rapportés comme inducteurs du LES, ainsi que comme facteur déclenchant des poussées.

2.1.3. Thyroïdite de Hashimoto

La thyroïdite de Hashimoto est la plus fréquente des endocrinopathies auto-immunes, touchant jusqu'à 10% de la population, avec une prédominance féminine (sex ratio 7/1).²⁴

Les lymphocytes T jouent un rôle crucial dans la physiopathologie, en réagissant aux antigènes de la thyroïde et en produisant des cytokines pro-inflammatoires. Du fait de la destruction des cellules folliculaires de la thyroïde par les lymphocytes T, des auto-anticorps se développent contre la thyroperoxydase (anti-TPO), la thyroglobuline (anti-TG) et les récepteurs de la TSH (anticorps inhibiteurs).²⁴

Les manifestations cliniques sont celles de toute hypothyroïdie. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des auto-anticorps (anti-TPO notamment) et le traitement consiste en une substitution par levothyroxine.²⁴

2.2. Interaction entre maladie auto-immune et grossesse

2.2.1. La maladie auto-immune influence la grossesse

2.2.1.1. Influence du syndrome des anticorps antiphospholipides sur la grossesse

2.2.1.1.1. Complications fœtales

Les complications fœtales du SAPL comprennent les fausses couches spontanées précoces, définies comme au moins 3 fausses-couches consécutives avant la 10^{ème} SA en l'absence d'anomalie anatomique maternelle, de cause hormonale ou d'anomalie chromosomique maternelle et paternelle, les fausses couches spontanées tardives, qui désignent les pertes fœtales inexplicées entre la 10^{ème} et la 20^{ème} SA, la mort fœtale in utero, définie par le décès inexplicé d'un fœtus morphologiquement normal (échographie ou examen direct) après la 20^{ème} SA, le retard de croissance intra-utérin (RCIU), retenu en cas de poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel et la prématurité, définie comme une naissance vivante avant la 37^{ème} SA. L'insuffisance placentaire rend compte de la majorité de ces complications.⁵

Les fausses couches répétées surviennent chez environ 1 à 2% des femmes essayant d'être enceinte dans la population générale. Des aPL sont retrouvés chez 10 à 15% de ces femmes avec fausses couches répétées. La perte fœtale dans le 2nd ou le 3^{ème} trimestre survient au cours de 5% des grossesses dans la population générale. La responsabilité du SAPL est reconnue, mais sa prévalence n'est pas clairement établie ; elle serait autour de 30%. Environ 5 à 10% des grossesses dans la population générale se compliquent d'une pré-éclampsie et/ou d'un RCIU. Une étude révélait la présence d'aPL chez 25% des femmes dont les enfants présentaient un RCIU, mais cette association n'a pas été confirmée par d'autres travaux.²⁵ Enfin une analyse de population de 141 286 grossesses en Floride retrouve une corrélation entre une positivité des aPL et l'insuffisance placentaire, avec un odd ratio ajusté aux autres facteurs de risque de 4.58.²⁶ Ce risque augmente fortement en cas de LES associé : odd ratio ajusté de 14.12 en cas d'association LES et aPL, contre 4.06 pour la positivité isolée des aPL.

La cohorte Euro-Phospholipid permet d'évaluer la fréquence des complications fœtales au cours des grossesses menées chez les patientes atteintes de SAPL. Elle comprend 1000 nouveaux cas de SAPL selon les critères de Sapporo, non sélectionnés, inclus de manière prospective et consécutivement dans 20 centres de 13 pays différents (majoritairement européens) de 1990 à 1999. Le projet a démarré en 1999 et les données sur le suivi à 5 ans (de 1999 à 2004) sont disponibles. Cinq cent quatre vingt dix femmes, sur les 820 de la cohorte, ont été enceintes au cours de la période séparant le premier symptôme de la maladie à l'entrée dans l'étude, pour un total de 1580 grossesses. On dénombre 47.7% de naissances vivantes, 35.4% de fausses couches spontanées précoces et 16.9% de pertes fœtales après 10 SA. On rapporte une prématurité pour 10.6% des naissances vivantes.¹⁴ Au cours des 5 ans du suivi, 77 patientes vont présenter au moins une grossesse, pour un total de 105 grossesses. On dénombre 76.2% de naissances vivantes, 17.1% de fausses couches spontanées précoces et 6.7% de perte fœtales après 10 SA. Concernant les naissances vivantes, 35% étaient prématurées et 13.7% présentaient un RCIU.³

Une étude cas-témoin multicentrique rétrospective publiée en 2011 s'est intéressée aux facteurs de risque associés à ces complications fœtales.²⁷ Le diagnostic de SAPL reposait sur les critères de Sydney. Cinquante-sept grossesses compliquées d'une perte fœtale (43.9%), d'une naissance prématurée avant la 34^{ème} SA (38.6%) ou de fausses couches précoces répétées (17.5%) étaient appareillées selon l'âge et les traitements suivis (aspirine ou héparine, seule ou associée, corticothérapie) à 57 grossesses non compliquées de patientes porteuses d'un SAPL. Par ailleurs 52.6% des 57 grossesses compliquées présentaient également un RCIU (35.1%), une anomalie aux dopplers (40.3%), un oligoamnios (14%) ou une altération du rythme cardiaque fœtal (7.1%) et 10.5% des nouveau-nés prématurés étaient décédés alors que 22.8% étaient hypotrophes. En analyse multivariée, les facteurs de risque indépendants de complication fœtale pour ces grossesses traitées étaient le SAPL secondaire à un LES ou à une autre maladie auto-immune (odd ratio 6), un antécédent à la fois de thrombose et de complication obstétricale (odd ratio 12.1) et la

triple positivité des aPL (odd ratio 4.1). Les autres facteurs identifiés en analyse univariée étaient un antécédent de thrombose (odd ratio 3.6), la présence d'autres manifestations du SAPL (thrombopénie, épilepsie, migraine, livédo réticulé, valvulopathie cardiaque, anémie hémolytique ; odd ratio 3.8), les IgG anti- β 2GPI (odd ratio 2.9), le LA (odd ratio 4), la présence d'autres auto-anticorps (FAN, anti-DNA, anti-ENA, anticorps dirigés contre la thyroïde ; odd ratio 4.6), la baisse du C3 et/ou du C4 initialement (odd ratio 5.9) ou à la fin de la grossesse (odd ratio 7.9), une diminution de plus de 20% des plaquettes en fin de grossesse par rapport à la valeur initiale (odd ratio 11.5) et une thrombose placentaire (odd ratio 31.7). Egalement en analyse univariée la positivité d'un seul aPL (odd ratio 0.4) et un SAPL obstétrical pur sans antécédent de thrombose (odd ratio 0.3) étaient associés à un bon pronostic fœtal sous traitement.

Cette notion de haut risque fœtal en cas de triple positivité des aPL est également retrouvée dans une étude rétrospective publiée en 2009, évaluant les fausses-couches (spontanées et tardives) dans un groupe de 97 grossesses survenues chez 79 femmes présentant un SAPL primaire selon les critères de Sydney en fonction du nombre d'aPL présents.²⁸ La catégorie I comprenait les patients positifs pour 2 ou 3 aPL et la catégorie II les patients positifs pour un seul aPL. Là encore toutes les grossesses avaient bénéficié d'un traitement conventionnel (aspirine et héparine, seule ou en association) et parfois en 2nde ligne d'échanges plasmatiques ou d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV). On dénombrait 12 échecs de grossesse : 11 échecs sur 65 grossesses dans le groupe I et 1 échec sur 32 grossesses dans le groupe II. Au sein du groupe I, les échecs étaient plus fréquents parmi les patientes présentant une triple positivité en comparaison aux patientes présentant une double positivité (LA négatif chez ces dernières), avec un hazard ratio ajusté à 23.

Le risque de complication fœtale varie donc selon le nombre d'aPL présents chez une même patiente. Il varie aussi selon le type d'aPL, mais en l'absence d'étude de cohorte prospective les données de la littérature sont souvent discordantes. Une méta-analyse parue

en 2011 s'est intéressée entre autre au risque de perte fœtale après 10 SA et de RCIU de chaque aPL, avec ou sans SAPL défini, en l'absence d'autre maladie auto-immune et en l'absence de traitement.²⁹ Le seuil de positivité des anti-cardiolipines et des anti-β2GPI était de 5 GPL/MPL, plusieurs études incluses ne différenciaient par les IgG et les IgM et dans la plupart la positivité des aPL n'était pas contrôlée à distance. En ce qui concerne le LA, une association était retrouvée avec les pertes fœtales après 10 SA (odd ratio 4.73 pour les études cas-témoins, 10.59 pour les études de cohorte) et le RCIU (odd ratio 4.65 pour les études cas-témoins, non statistiquement significatif pour les études de cohorte). La présence d'anti-cardiolipines (IgG et/ou IgM >5 GPL/MPL) était également associée aux pertes fœtales après 10 SA (odd ratio 4.29 pour les études cas-témoins, 8.85 pour les études de cohorte), surtout pour l'isotype IgG (odd ratio 15.17 pour les études cas-témoins, 14.57 pour les études de cohorte) et pour un taux de ce dernier >20 GPL (odd ratio 14.57 pour les études de cohorte, non statistiquement significatif pour les études cas-témoins), mais pas de manière statistiquement significative au RCIU. Seules les études de cohorte atteignaient la significativité pour les anti-β2GPI (IgG et/ou IgM >5 GPL/MPL), avec une association retrouvée aux pertes fœtales après 10 SA (odd ratio 23.46) notamment pour l'isotype IgG (odd ratio 73) et au RCIU (odd ratio 19.14) là encore surtout pour l'isotype IgG (odd ratio 24). Etonnamment les analyses restreintes aux taux d'anti-cardiolipines et d'anti-β2GPI >20 GPL/MPL ne retrouvaient généralement pas d'odd ratio plus élevés que celles réalisées pour les taux >5 GPL/MPL ; dans cette méta-analyse les faibles taux de ces anticorps seraient donc à prendre en considération pour l'évaluation du risque fœtal. Sur une étude cas-témoins prospective de 1155 femmes enceintes consécutives, toutes ayant bénéficié lors du 1^{er} trimestre d'une seule recherche de LA et d'anti-cardiolipine (IgG, IgM et IgA) avec comme seuil de positivité le 99^{ème} percentile, la fréquence du LA était de 0.8%, celle des IgG anti-cardiolipines de 1.1%, celle des IgM anti-cardiolipines de 2.3% et celle des IgA anti-cardiolipines de 0.5% ; 0.3% des patientes présentaient à la fois un LA et un anti-cardiolipine (IgG, IgM ou IgA).³⁰ Seules 4 patientes présentaient un SAPL selon les critères de Sapporo, et avaient donc bénéficié d'un traitement par aspirine ou héparine ; les autres patientes

présentant un aPL n'avaient pas été traitées. En analyse multivariée le LA était associé à la prématurité <37 SA (odd ratio 11) et à un poids de naissance <2500 g (odd ratio 8), de même qu'une double positivité du LA et de l'anti-cardiolipine (odd ratio 22.2 pour la prématurité <37 SA et 13.7 pour le poids de naissance <2500 g). Le risque de fausse-couche spontanée précoce est encore plus difficile à évaluer, du fait d'une fréquence importante dans la population générale et du rôle important des anomalies chromosomiques en particulier pour l'implantation et l'évolution de la grossesse jusqu'à la placentation. Dans sa méta-analyse, Opatrny a étudié le lien entre la présence d'aPL, quel que soit le taux et sans nécessité d'un nouveau contrôle à distance, et les pertes fœtales répétées, définies par au moins 2 fausses couches chez une même patiente.³¹ Ces pertes étaient qualifiées de précoces si elles survenaient avant 13 SA et de tardives si elles survenaient entre 13 et 24 SA. Les pertes fœtales associées à d'autres causes potentielles que les aPL étaient exclues. Surtout, la présence d'une maladie auto-immune (dont un SAPL défini) était un critère d'exclusion. Une association était retrouvée entre les pertes fœtales répétées survenant avant 24 SA et le LA, avec un odd ratio de 13.35. Cette même association existait avec les IgG anti-cardiolipines, indépendamment du taux, avec un odd ratio de 3.57. Elle n'était pas modifiée si on ne prenait en compte que les pertes fœtales avant 13 SA : odd ratio 3.57. Cette association était par contre un peu plus claire si on ne tenait compte que des taux supérieurs à 20 GPL, au 99^{ème} percentile, à plus de 5 déviations standard de la normale ou à plus de 5 SBI (specific binding index), avec un odd ratio de 4.68. Concernant les IgM anti-cardiolipines, il existait également un lien avec les pertes fœtales répétées avant 24 SA avec un odd ratio de 5.61 ; mais il n'avait pas été possible d'extraire les cas avec une positivité isolée des IgM anti-cardiolipines, sans aucun autre aPL. Concernant les IgG anti-β2GPI, seules des études concernant les pertes fœtales répétées avant 13 SA étaient disponibles, et l'association n'était pas statistiquement significative. On ne retrouvait pas non plus d'association statistiquement significative avec les IgM anti-β2GPI, mais seule une étude était disponible. Au final, en l'absence de toute maladie auto-immune (SAPL notamment) et sans tenir compte seulement des aPL persistants l'association entre les pertes fœtales

répétées avec le LA semble claire, de même qu'avec les anti-cardiolipines (IgG et IgM). Les faibles taux de ces derniers semblent également devoir être pris en compte. Cette méta-analyse ne permet pas de conclure concernant les anti-β2GPI.

Le SAPL est aussi associé aux complications néonatales. Sur une série de 111 enfants nés de 93 patientes atteintes d'un SAPL primaire selon les critères de Sydney et traitées pendant leur grossesse (aspirine et héparine, seule ou en association, et pour certaines échanges plasmatiques ou immuno-absorption en 2^{nde} ligne), la mortalité néonatale était de 2.7%, 16.2% des nouveau-nés avaient nécessité une réanimation cardio-respiratoire immédiate, 28.8% avaient été hospitalisés en réanimation néo-natale, 8.1% avaient présenté une complication infectieuse et 26.1% une détresse respiratoire.³² Ces enfants étaient souvent prématurés puisque l'âge à la délivrance était en moyenne de 36 ± 3 SA, le poids à la naissance était en moyenne au 49.15 ± 23.5^{ème} percentile et le score d'Apgar moyen 9.3 ± 1. Ces complications étaient plus fréquentes chez les nouveau-nés des mères présentant une triple positivité des aPL, un LA ou un antécédent de thrombose (artérielle ou veineuse). A l'inverse un SAPL obstétrical pur était un facteur de bon pronostic.

L'examen doppler des artères ombilicales et utérines sur l'échographie du 2nd et du 3^{ème} trimestre est un excellent indicateur du devenir obstétrical et du nouveau-né. Cet examen a été évalué sur une série prospective de 100 grossesses de patientes atteintes de SAPL et/ou de LES (SAPL primitif pour 32 patientes, SAPL secondaire pour 24 patientes dont 23 patientes avec un LES associé, LES sans SAPL pour 44 patientes).³³ Un doppler anormal de l'artère ombilicale sur l'examen du 2nd trimestre, défini par un flux diastolique diminué voire absent ou rétrograde, est prédictif du décès foetal ou néonatal avec une sensibilité de 37.5%, une spécificité de 94.7%, une valeur prédictive positive de 50% et une valeur prédictive négative de 96.7%. La présence d'une incisure protodiastolique (notch) au doppler de l'une ou des 2 artères utérines sur ce même examen est également prédictive du décès foetal ou néonatal avec une sensibilité de 62.5%, une spécificité de 89.1%, une valeur prédictive positive de 33.3% et une valeur prédictive négative de 96.4%. Pour les

complications obstétricales, qui regroupent le décès fœtal ou néonatal, l'éclampsie, la pré-éclampsie et le syndrome HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count), la prématurité avant 34 SA (pour cause de pré-éclampsie, éclampsie ou insuffisance placentaire) et le RCIU, un doppler de l'artère ombilicale anormal sur l'examen du 2nd trimestre possède une sensibilité de 19.3%, une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 73.4%. La présence d'une incisure protodiastolique au doppler d'une ou des 2 artères ombilicales sur ce même examen possède, pour ces mêmes complications, une sensibilité de 38.7%, une spécificité de 95.6%, une valeur prédictive positive de 80% et une valeur prédictive négative de 77.6%. Enfin cette dernière anomalie sur l'examen du 3^{ème} trimestre possède pour la survenue des complications obstétricales une sensibilité de 38.1%, une spécificité de 94%, une valeur prédictive positive de 66.6% et une valeur prédictive négative de 82.8%. En analyse multivariée un doppler de l'artère ombilicale anormal à l'examen du 2nd trimestre est associé à la mortalité fœtale ou néonatale (odd ratio 7.44) et la présence d'une incisure protodiastolique au doppler d'une ou des 2 artères utérines à l'examen du 2nd trimestre est associé aux complications obstétricales (odd ratio 13.84).

L'examen anatomopathologique du placenta au cours du SAPL peut révéler des signes de vasculopathie déciduale et notamment des thromboses placentaires ; cependant une étude menée sur 121 grossesses de femmes ayant présenté 3 ou plus fausses couches spontanées, incluant 60 grossesses de patientes présentant un SAPL primaire selon les critères de Sapporo et 61 grossesses de patientes sans auto-immunité, n'a pas permis d'identifier des anomalies histologiques placentaires spécifiques du SAPL.³⁴ Il existait dans les 2 groupes une sur-représentation d'infarctus placentaires, de thromboses intervilleuses, de dépôts massifs de fibrine périvillositaire et/ou de dépôts de fibrine au niveau de la plaque basale, sans différence statistiquement significative entre les 2 groupes même si 3 placentas du groupe SAPL présentaient des dépôts massifs de fibrine périvillositaire et/ou des dépôts de fibrine au niveau de la plaque basale contre aucun dans le groupe sans SAPL. Soixante-douze pourcent des placentas dans chaque groupe ne présentaient aucune anomalie

histologique. Toutes les patientes présentant un SAPL avec cependant été traitées pendant la grossesse par aspirine à faible dose et héparine à dose préventive, ce qui peut avoir modifié l'histologie placentaire.

En conclusion les données de la littérature vont dans le sens d'une association entre le SAPL d'une part, les complications obstétricales (fausses couches spontanées précoces, pertes fœtales après 10 SA, RCIU, prématurité et faible poids de naissance) et néonatales (mortalité, détresse respiratoire, infection, hospitalisation en réanimation et nécessité d'une réanimation cardio-respiratoire) d'autre part. Un antécédent maternel de SAPL à la fois vasculaire et obstétrical, de SAPL secondaire (LES en particulier), une multi-positivité des aPL (triple positivité surtout) et la présence d'un LA sont les principaux facteurs associés à ces complications. Le rôle de l'anti-cardiolipine et surtout de l'anti- β 2GPI isolé est encore débattu. Plusieurs études accordent une importance à la présence d'aPL à faible taux et/ou en dehors d'un SAPL défini. Les manifestations non thrombotiques et non obstétricales du SAPL (livédo réticulé, manifestations neurologiques), la thrombopénie, la présence d'autres auto-anticorps (facteur antinucléaire, anti-DNA, anti-ENA, anticorps dirigés contre la thyroïde) et une baisse du complément (C3, C4) sont aussi évoqués, de même que les autres aPL. Enfin il est important de tenir compte des facteurs maternels classiques de complications fœtales et néonatales (âge maternel avancé, obésité, diabète, hypertension artérielle, tabagisme, multiparité), ainsi que des facteurs de risque génétique de thrombose (mutation du facteur V Leiden et mutation G20210A du facteur II notamment).

2.2.1.1.2. Complications maternelles

Les complications maternelles attribuables au SAPL sont la pré-éclampsie et l'éclampsie, l'HTA gravidique, l'hématome rétroplacentaire et le syndrome hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP).

La pré-éclampsie et l'éclampsie sont des complications classiques du SAPL. Dans la série Euro-Phospholipid, sur les 590 patientes ayant présenté au moins une grossesse avant

l'inclusion 9.5% avaient déclenché une pré-éclampsie et 4.4% une éclampsie.¹⁴ Les études de cohorte prospectives des grossesses de femmes présentant des taux élevés d'aPL retrouvent une pré-éclampsie pour 10 à 50% des patientes, alors que les études cas-témoins retrouvent une fréquence des aPL entre 11 et 29% chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie contre 7% chez les sujets contrôle.³⁵ Dans une méta-analyse publiée en 2005 la présence d'aPL était associée à un risque relatif (RR) de pré-éclampsie de 9.72.³⁶ Il s'agissait du principal facteur de risque, devant un antécédent personnel de prééclampsie (RR 7.19), le diabète (RR 3.56), une grossesse gémellaire (RR 2.93), la nulliparité (RR 2.91), un antécédent familial de prééclampsie (RR 2.90), le surpoids (RR 2.47), une HTA (RR 2.37 pour une pression artérielle systolique ≥ 130 mmHg, RR 1.38 pour une pression artérielle diastolique ≥ 80 mmHg) et l'âge maternel ≥ 40 ans (RR 1.96). Dans l'analyse de population de Nodler la présence d'aPL était associée à la pré-éclampsie ou l'éclampsie avec un odd ratio ajusté aux autres facteurs de risque de 2.93.²⁶ Dans cette dernière étude la présence d'un LES en plus de la positivité des aPL renforçait cette association (odd ratio ajusté de 33.14, contre 2.12 pour la positivité isolée des aPL). Concernant le risque de chaque aPL, la méta-analyse d'Abou-Nassar retrouve pour le LA un odd ratio de 2.34 dans les études cas-témoins, pour les anti-cardiolipines (IgG ou IgM, >5 GPL/MPL) un odd ratio de 1.52 dans les études cas-témoins avec pour un IgG anti-cardiolipine >20 GPL un odd ratio de 2.20 dans les études de cohortes, et pour les anti- $\beta 2$ GPI (IgG ou IgM, >5 GPL/MPL) un odd ratio de 19.14 dans les études de cohorte avec pour l'isotype IgG un odd ratio de 24 dans ces mêmes études.²⁹

La prévalence de l'HTA gravidique au cours du SAPL est mal évaluée, mais affecte de manière négative le devenir de la grossesse. Canti et al ont ainsi comparé 17 grossesses de patientes présentant un SAPL et une HTA préexistante à la grossesse ou déclarée avant 20 SA à 81 grossesses de patientes atteintes de SAPL sans HTA et à 70 grossesses de patientes indemnes de SAPL mais présentant une HTA.³⁷ Les taux de naissances vivantes étaient de 83% pour le groupe SAPL, 89% pour le groupe HTA et 82% pour le groupe SAPL et HTA. L'âge de délivrance et le poids des nouveau-nés étaient significativement plus bas

dans le groupe SAPL et HTA, avec des moyennes respectivement de 34.1 SA (contre 38.1 SA pour le groupe SAPL et 37.9 SA pour le groupe HTA) et 2146 g (contre 3019 g pour le groupe SAPL et 3142 g pour le groupe HTA). La souffrance fœtale, la présence d'une incisure protodiastolique (notch) bilatérale sur les artères utérines et la pré-éclampsie étaient plus fréquents dans le groupe SAPL et HTA, respectivement 29% (contre 4% pour le groupe SAPL et 11% pour le groupe HTA), 50% (contre 6% pour le groupe SAPL et 11% pour le groupe HTA) et 36% (aucun cas dans le groupe SAPL, 8% dans le groupe HTA). Enfin, dans son étude cas-témoins Yamada retrouvait en analyse multivariée une association statistiquement significative entre l'IgG anti-cardiolipine et l'HTA gravidique détectée après 20 SA (odd ratio 11.4), ainsi qu'entre la double positivité pour le LA et l'anti-cardiolipine et l'HTA gravidique sévère définie par une TA $\geq 160/110$ mmHg après 20 SA avec ou sans protéinurie ≥ 300 mg/24h ou par une TA $\geq 140/90$ mmHg après 20 SA compliquée d'une protéinurie ≥ 2 g/24h (odd ratio 250).³⁰

L'hématome rétroplacentaire était rapporté chez 2% des 590 patientes ayant présenté au moins une grossesse à l'inclusion dans la cohorte Euro-Phospholipid.¹⁴ Il existe peu de données sur cette complication au cours du SAPL. La méta-analyse d'Abou-Nassar ne permet de relier l'hématome rétroplacentaire à un aPL particulier.²⁹

L'incidence du syndrome HELLP est difficile à estimer au cours du SAPL. Une méta-analyse de la littérature en langue anglaise publiée entre 1994 et 2010 ne retrouvait que 51 grossesses de 50 patientes présentant des aPL (SAPL défini pour 40 d'entre elles) compliquées de HELLP.³⁸ La plupart des cas survenait pendant le 2^{ème} ou le 3^{ème} trimestre de la grossesse mais certaines patientes déclaraient le syndrome HELLP en post-partum. Le syndrome HELLP se révélait généralement par des douleurs abdominales ou des manifestations gastro-intestinales et était souvent associé à des signes de pré-éclampsie avec une HTA dans 70% des grossesses et une protéinurie dans 62% des grossesses. Des thromboses dans divers organes étaient souvent associées, notamment hépatiques (33.3% des grossesses). Deux patientes sont décédées et toutes deux présentaient un SCAP

associé. Le taux de naissances vivantes était de 39.2%. L'examen anatomopathologique du placenta, disponible pour 14 grossesses, révélait de manière constante une thrombose des petits vaisseaux et des dépôts de fibrine.

En conclusion les complications maternelles sont essentiellement représentées par la pré-éclampsie. Ce risque semble majoré en cas de SAPL secondaire à un LES. Il est difficile d'associer la pré-éclampsie à un aPL particulier. La fréquence et les facteurs de risque des autres complications sont globalement mal évalués.

2.2.1.1.3. Infertilité

La découverte d'aPL voire d'authentiques SAPL n'est pas rare chez les patientes prises en charge pour une procédure de procréation médicalement assistée. Kovacs rapporte une série de 100 patientes stériles ou infertiles, pour lesquelles toutes les autres causes avaient été écartées.³⁹ Ces patientes bénéficiaient alors d'un bilan auto-immun comprenant la recherche des anti-cardiolipines, des anti-β2GPI, des anti-annexine V, des anti-prothrombine et des anti-phosphatidylsérine, ainsi que des FAN, des anti-DNA, des anti-ENA, des anti-TPO et des anticorps anti-spermatozoïde. Le LA n'était pas recherché. On dénombrait 14 patientes atteintes de SAPL selon les critères de Sydney. Des anti-cardiolipines étaient retrouvés chez 43 patientes et pour 27 d'entre elles étaient toujours présents à plus de 12 semaines. Six patientes présentaient des anti-β2GPI, 5 patientes des anti-annexine V (IgM à chaque fois), 4 patientes des anti-prothrombine et 9 patientes des anti-phosphatidylsérine. Au total 51 patientes possédaient au moins un aPL détecté au moins une fois. Trente et une de ces 51 patientes ont pu développer une grossesse, bien que 5 de ces grossesses se soient soldées par une fausse couche. Toutes ces patientes avaient été traitées par aspirine 100 mg/j, seule ou pour certaines en association à une HBPM 100 UI/kg/j; 4 patientes avaient reçu une corticothérapie (prednisolone 20 mg/j, diminuée jusqu'à 5 mg/j à partir du 2nd trimestre).

Le lien entre SAPL et infertilité reste discuté.⁴⁰ Des aPL sont cependant fréquemment retrouvés chez les patientes consultant pour infertilité, révélant parfois un authentique SAPL. L'aspirine et les HBPM à dose préventive pourraient favoriser l'obtention d'une grossesse chez ces patientes.

2.2.1.2. Influence du lupus érythémateux systémique sur la grossesse

2.2.1.2.1. Complications fœtales

La grossesse chez une patiente lupique est à haut risque de complication pour le fœtus pendant la grossesse elle-même mais aussi lors de la période néonatale. Outre la mortalité obstétricale (fausses couches spontanées précoces et tardives, morts fœtales in utero), les complications obstétricales les plus fréquentes sont le RCIU et la prématurité. Cette dernière est souvent liée à une rupture spontanée des membranes, qui peut parfois compliquer une corticothérapie maternelle à forte dose. En cas d'anti-SSA et/ou d'anti-SSB maternels il existe un risque de « lupus néonatal ». Les complications à la naissance sont aussi représentées par les infections néonatales favorisées par la prescription d'une corticothérapie au cours de la grossesse.^{41 11}

Une étude de population américaine utilisant le registre Nationwide Inpatient Sample (NIS) permet de préciser la fréquence des complications fœtales et maternelles des grossesses lupiques.⁴² La base de données NIS recense environ 20% des hospitalisations des Etats-Unis et peut être considérée comme représentative car elle couvre 90% de l'ensemble des hôpitaux du pays et comprend des patients avec ou sans mutuelle. De 2000 à 2003 on recensait plus de 16.7 millions d'accouchement, 13 555 d'entre eux concernant des patientes présentant un LES. Ces grossesses conduisaient à 18.3 millions d'hospitalisations, dont 17 263 pour les patientes lupiques. Il s'agit de la plus grande étude concernant les grossesses lupiques. Par comparaison aux patientes non lupiques, les patientes lupiques étaient plus âgées (30 ans en moyenne avec 21.2% d'accouchement à plus de 35 ans, contre 27.5% en moyenne avec 14.2% d'accouchement à plus de 35 ans) et

présentaient plus de comorbidité avec un odd ratio ajusté à l'âge de 2.6 pour l'hypertension pulmonaire (0.2% des grossesses) et de 3.7 pour l'insuffisance rénale (0.2% des grossesses). Surtout une thrombophilie, comprenant probablement le SAPL, était associée à 4% des grossesses soit un odd ratio ajusté à l'âge de 20.9 par rapport aux grossesses non lupiques. Concernant les complications fœtales, un RCIU compliquait 5.6% des grossesses lupiques soit un odd ratio de 2.6 (non modifié après ajustement à l'âge). Environ 20% des grossesses lupiques étaient hospitalisées pour un déclenchement du travail avant terme soit un odd ratio de 2.4 (non modifié après ajustement à l'âge). Une césarienne était pratiquée pour 36.6% des accouchements concernant les grossesses lupiques soit un odd ratio de 1.7 (non modifié après ajustement à l'âge). Les données sur les fausses-couches spontanées précoces et les morts fœtales n'étaient pas disponibles dans cette étude, mais la mortalité obstétricale était de 26% dans une autre étude, prospective, de 103 grossesses menées chez 60 patientes lupiques (dont environ un tiers avec aPL associés), avec 14% de fausses couches spontanées avant 20 SA et 12% de morts fœtales in utero après 20 SA ; on dénombrait 8% d'interruption thérapeutique de grossesse (ITG), et donc 66% de naissances vivantes (72% si l'on exclu les ITG).⁴³ Dans cette dernière étude, on confirmait les complications fœtales retrouvées dans l'étude du registre NIS avec une prématurité (avant 37 SA) pour 28% des naissances vivantes en sachant que dans la moitié des cas (12% des naissances vivantes) celle-ci était secondaire à un déclenchement de l'accouchement pour détresse fœtale, et un RCIU pour 35% des naissances vivantes. On ne constatait dans cette série qu'un cas de BAV néonatal, alors que 23% des patientes possédaient un anticorps anti-SSA.

Certains facteurs pronostiques sont associés aux complications obstétricales :

- une activité du lupus au moment de la conception,
- un antécédent d'atteinte rénale (en particulier glomérulonéphrite classe III et IV, surtout en cas d'HTA résiduelle),

- la présence d'anti-SSA et/ou d'anti-SSB pour le lupus néonatal (atteinte cutanée et BAV) avec en particulier un risque de BAV évalué à 1-2% en cas d'anti-SSA maternels,
- la présence d'aPL, fortement associée à la mortalité obstétricale ainsi qu'au RCIU et à la prématurité.^{41 44}

Dans l'étude de Cortes-Hernandez, les facteurs de risque associés à la mortalité obstétricale étaient la baisse du C3, la présence d'anti-β2GPI et l'HTA à la conception. Plus précisément, les facteurs associés aux fausses couches avant 20 SA étaient la présence d'aPL (LA, anti-cardiolipine ou anti-β2GPI) et la baisse du C3, et ceux associés aux morts fœtales in utero après 20 SA étaient la baisse du C3 ou du C4, la présence d'anti-β2GPI, un antécédent de néphropathie lupique et une HTA à la conception. Le devenir fœtal était impacté par l'HTA pendant la grossesse et par la présence d'anti-cardiolipine. Plus précisément la prématurité était associée à la présence d'aPL, à l'HTA pendant la grossesse et à une corticothérapie pendant la grossesse, et le RCIU était associé à un âge maternel >35 ans, à une baisse du C4 et à l'HTA pendant la grossesse.

Sous le terme inapproprié de lupus néonatal on regroupe :

- le BAV congénital ainsi que les autres manifestations cardiaques survenant in utero,
- le rash cutané et la photosensibilité survenant après l'accouchement,
- beaucoup plus rarement l'hépatite, la pneumopathie ou les cytopénies auto-immunes rencontrées également après l'accouchement.

Le lupus néonatal est lié au transfert passif des anticorps maternel (anti-SSA et anti-SSB, voire anti-RNP) vers le fœtus à partir de la 16^{ème} SA. Les manifestations cliniques disparaissent spontanément au bout de 6 mois, sauf les atteintes cardiaques. En effet le BAV est définitif ; sa fréquence chez les enfants nés de mères porteuses d'anti-SSA est de 1 à 2%. Il nécessite l'implantation d'un pacemaker dans 63% des cas et est mortel dans 16 à 19% des cas. Le risque de récurrence pour une grossesse ultérieure est de 10 à 17%.¹¹ La surveillance en cours de grossesse des patientes présentant un anti-SSA repose sur l'échographie cardiaque fœtale, à la recherche de troubles conductifs. Une étude de cohorte

multicentrique récente portant sur 257 grossesses de patientes lupiques possédant des anti-SSA et ayant précédemment données naissance à un nouveau-né atteint de lupus néonatal cardiaque (BAV du 2^{ème} ou 3^{ème} degré, ou cardiomyopathie isolée) semble indiquer un rôle protecteur de l'hydroxychloroquine prise pendant la grossesse (200 mg/j au moins, débuté avant la 10^{ème} SA) : 16% des grossesses bénéficiaient d'hydroxychloroquine, ce qui diminuait de 64.6% le taux de lupus néonatal cardiaque. En analyse multivariée l'hydroxychloroquine pendant la grossesse était donc associée à une réduction du risque de lupus néonatal cardiaque avec un odd ratio de 0.23.⁴⁵ Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses, également testées comme traitement préventif de la survenue du BAV, se sont révélées décevantes de même que les traitements immunosuppresseurs.⁴⁶

Comme pour le SAPL l'examen doppler des artères ombilicales et utérines sur l'échographie du 2nd et du 3^{ème} trimestre est un excellent indicateur du devenir obstétrical et du nouveau-né.³³

Dans une série prospective de 37 grossesses, 17 sans aPL et 20 avec aPL, survenues chez 33 patientes atteintes de LES, l'examen histologique des 40 placentas (3 grossesses gémellaires) révèle pour les grossesses des patientes lupiques sans aPL, par comparaison à un groupe contrôle, une augmentation statistiquement significative des signes ischémiques (définis par des villosités hypotrophes et des espaces intervilloux étroits et collabés), des thromboses déciduales et des lésions de villite chronique d'étiologie indéterminée.⁴⁷ Les lésions d'artériopathie déciduale (définie par l'absence des modifications physiologiques des artères spiralées, la présence d'athérose ou une nécrose fibrinoïde de la paroi), les thromboses fœtales et l'hypotrophie placentaire étaient également plus fréquentes, mais sans atteindre la significativité statistique. Toutes ces anomalies n'étaient pas corrélées à l'activité de la maladie. Les placentas des patientes lupiques avec aPL révélaient des infarctus placentaires, ainsi que des signes plus marqués d'ischémie, d'artériopathie déciduale et d'hypotrophie placentaire ; mais la différence avec les placentas des patientes lupiques sans aPL n'était statistiquement significative que pour les deux

premières anomalies. Les fréquences des thromboses déciduales, des thromboses fœtales, des lésions de villite chronique et des dépôts de fibrine périvillositaires étaient les mêmes dans les 2 groupes. Les auteurs concluent que si l'artériopathie déciduale semble médier les complications liées aux aPL et la majorité des complications liées au LES, la villite chronique pourrait représenter un 2nd mécanisme des lésions liées au LES.

2.2.1.2.2. Complications maternelles

La pré-éclampsie et l'éclampsie sont les principales complications maternelles à redouter. Dans l'étude du registre NIS la pré-éclampsie concernait 22.5% des grossesses lupiques, contre 7.6% des grossesses non lupiques soit un odd ratio de 3 (non modifié après ajustement à l'âge).⁴² L'éclampsie compliquait 0.5% des grossesses lupiques, contre 0.09% des grossesses non lupiques soit un odd ratio de 4.4 (non modifié après ajustement à l'âge). Une étude de cohorte rétrospective comportant 63 grossesses chez 48 patientes lupiques (dont 29 présentant des aPL, avec pour 10 d'entre elles un SAPL défini) retrouvait également une fréquence de la pré-éclampsie de 22%.⁴⁸ Sur ces 12 cas de pré-éclampsies, 7 étaient sévères ; 5 cas de pré-éclampsie sévère survenaient chez des patientes avec antécédent de néphropathie lupique. Dans cette étude le seul facteur de risque de pré-éclampsie statistiquement significatif était la thrombopénie (risque relatif de 3.2), qui accompagnait souvent une poussée sévère du LES. Les autres facteurs de risque de pré-éclampsie les plus souvent cités dans la littérature sont une atteinte rénale pré-existant à la grossesse, l'HTA et la présence d'aPL.^{11 44}

La série de Chakravarty retrouvait aussi 2 cas de syndrome HELLP, conduisant pour l'un d'eux au décès de la mère.⁴⁸ Il n'est pas précisé si ces 2 cas survenaient en association à des aPL ; en effet contrairement au SAPL le LES n'est pas considéré comme un facteur de risque de syndrome HELLP.

2.2.1.2.3. Infertilité

La fertilité des femmes lupiques est réputée comparable à celle de la population générale en dehors de l'aménorrhée accompagnant les poussées sévères ou de l'infertilité secondaire à l'insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine <50 ml/min).^{11 41} Certains cas de stérilité pourraient être imputables à la maladie lupique (ovarite auto-immune, associée à la présence d'anticorps dirigés contre le corps jaune et à une élévation de la FSH), mais la plupart des cas est liée à l'utilisation du cyclophosphamide.

Une étude sur 216 patientes lupiques a ainsi corrélé le taux d'hormone anti-müllérienne (HAM) aux traitements immunosuppresseurs suivis (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, azathioprine, ciclosporine, tacrolimus, prednisolone et hydroxychloroquine).⁴⁹ L'HAM traduit le pool de réserve ovarienne et est mieux associé aux dommages ovariens que la FSH : elle est plus sensible, avec une diminution très précoce, contrairement à la FSH qui ne s'élève que lorsque la fonction ovarienne est déjà très altérée. L'avancée en âge et l'exposition au cyclophosphamide étaient indépendamment associées à un faible taux d'HAM. Chez les patientes de moins de 30 ans, une dose cumulée de 5.9 g de cyclophosphamide était associée à un taux indétectable d'HAM avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 80%. Le taux d'HAM était également plus bas chez les patientes traitées par prednisolone, mais de manière non statistiquement significative. Une étude ancillaire de l'étude PLUS a comparé 56 patientes lupiques antérieurement traitées par cyclophosphamide à 56 patientes lupiques contrôles, non exposées au cyclophosphamide, appariées pour l'âge.⁵⁰ Les taux d'AMH étaient bas chez les 112 patientes et diminuaient encore significativement avec l'âge et l'exposition au cyclophosphamide, mais le risque d'échec de grossesse n'était pas corrélé aux valeurs d'AMH. En effet au cours d'un suivi médian de 4.2 ans 84.2% des patientes qui souhaitaient être enceinte avaient pu obtenir au moins une grossesse, certaines malgré un taux effondré d'AMH. L'échec était en fait associé à une dose cumulée importante de cyclophosphamide, avec une dose cumulée médiane de 42 g (0-55) dans le groupe échec contre 0 (0-23) dans le groupe réussite, et à un âge élevé

puisque l'âge médian était de 38 ans dans le groupe échec contre 29 ans dans le groupe réussite.

2.2.1.3. Influence de la thyroïdite de Hashimoto sur la grossesse

2.2.1.3.1. Complications fœtales

L'hypothyroïdie vraie non traitée augmente la mortalité obstétricale (évalué à 60%), qu'il s'agisse des fausses couches avant 20 SA et des morts fœtales après 20 SA, de prématurité et d'hypotrophie fœtale, et interfère avec le développement intellectuel et psychomoteur du fœtus.^{51 52} Dans une étude rétrospective du registre du Consortium on Safe Labor (CSL) portant sur 223 512 grossesses chez 204 180 femmes, 1.5% des grossesses étaient compliquées d'une hypothyroïdie primitive.⁵³ La proportion de patientes traitées n'était pas précisée, mais on constatait pour ces grossesses un sur-risque de césarienne en dehors du travail (odd ratio 1.31) et au cours du travail (odd ratio 1.38), de déclenchement (odd ratio 1.15) et de naissance prématurée (odd ratio 1.34). L'hypothyroïdie fruste augmente aussi le risque de fausse-couche (6.1%), mais son impact sur le développement neuro-cognitif, même s'il est en théorie possible, n'est pas démontré.^{51 52} L'impact de l'hypothyroxinémie isolée n'est pas formellement démontré, même si elle a été associée à un discret retard intellectuel dans certaines études.^{51 52}

La prévalence des anticorps dirigés contre la thyroïde (anti-TPO essentiellement) chez les femmes en âge de procréer est élevée, de l'ordre de 10 à 20%, et leur impact sur le fœtus chez la mère par ailleurs en euthyroïdie est actuellement prouvé. La présence d'auto-anticorps chez les femmes avec une fonction thyroïdienne apparemment normale pourrait en effet être associée à une carence mineure en hormones thyroïdiennes ou à une incapacité de la glande à suffisamment augmenter sa production face au stress représenté par la grossesse. Dans une méta-analyse de la littérature publiée entre 1951 et 2011, la TSH était ainsi significativement plus élevée (augmentation moyenne de 0.51 mUI/L) chez les patientes en euthyroïdie mais avec anticorps dirigés contre la thyroïde par rapport aux

patientes en euthyroïdie sans auto-anticorps.⁵⁴ Les 2 autres hypothèses pour expliquer le lien entre anticorps dirigés contre la thyroïde et complications obstétricales seraient que ces auto-anticorps sont le témoin d'une dysimmunité plus large avec en particulier une réponse Th1 excessive, qui interférerait avec la grossesse, ou qu'ils sont directement pathogènes pour le placenta.

Dans la méta-analyse de Thangaratinam il existait chez les patientes en euthyroïdie mais avec anticorps dirigés contre la thyroïde (anti-TPO principalement) un sur-risque de perte fœtale avant 24 SA avec un odd ratio de 3.90 pour les études de cohorte et 1.80 pour les études cas-témoin.⁵⁴ Ceci était également le cas pour les fausses couches répétées avant 24 SA avec un odd ratio de 4.22 pour les études de cohorte et de 1.86 pour les études cas-témoin. Le risque de prématurité dans cette méta-analyse, évaluée uniquement sur des études de cohorte, était de 2.07. Notion importante, on notait chez ces patientes que les risques de perte fœtale avant 24 SA et de prématurité étaient diminués en cas de traitement par levothyroxine, avec des odd ratio respectifs de 0.48 et 0.31. Le risque de perte fœtale après une FIV est également augmenté, avec un risque relatif de 1.99 dans une méta-analyse de 4 études.⁵¹ Enfin l'auto-immunité thyroïdienne est aussi associée à un faible poids de naissance, à une mortalité périnatale (2 à 3 fois plus élevée) et retentit sur le développement intellectuel de l'enfant.^{52 55}

Dans une étude prospective sur 984 femmes enceintes en euthyroïdie, 115 patientes soit 11.7% présentaient des anti-TPO.⁵⁶ Cinquante-sept de ces dernières étaient traitées par levothyroxine (groupe A), alors que les 58 autres n'étaient pas traitées (groupe B). Les 869 patientes restantes, sans anti-TPO, constituaient le groupe contrôle (groupe C). L'âge moyen des patientes dans les groupes A et B était plus élevé que dans le groupe C (30 ± 6 ans contre 28 ± 5 ans), de même que le taux de TSH initial (1.6 ± 0.5 mUI/L dans le groupe A, 1.7 ± 0.4 mUI/L dans le groupe B et 1.1 ± 0.4 mUI/L dans le groupe C). La fréquence de la mortalité obstétricale était identique dans les groupes A et C (respectivement 3.5% et 2.4%) mais augmentée dans le groupe B (13.8%), avec un risque relatif de 1.72 par comparaison

au groupe A et de 4.95 par comparaison au groupe C. Ces fausses-couches survenaient principalement au cours du 1^{er} trimestre. La fréquence de la prématurité était également augmentée dans le groupe B (22.4%) par rapport aux groupes A (7%) et C (8.2%), des risques relatifs de 1.66 par comparaison au groupe A et de 12.18 par comparaison au groupe C. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les 3 groupes concernant le poids de naissance des enfants, leur taille, leur périmètre crânien et le score APGAR.

2.2.1.3.2. Complications maternelles

L'hypothyroïdie vraie non traitée augmente le risque de pré-éclampsie, d'HTA gravidique (évalué à 22%) et d'hémorragie du post-partum.^{51 52} Dans l'étude du registre du CSL, il existait un sur-risque de pré-éclampsie (odd ratio 1.47), de diabète gestationnel (odd ratio 1.57) et d'hospitalisation de la mère en réanimation (odd ratio 2.08) pour les patientes présentant une hypothyroïdie primitive.⁵³

L'hypothyroïdie fruste pourrait être associée à une augmentation du risque d'hématome rétroplacentaire (grade C).⁵⁷

Dans l'étude de Negro, la fréquence de l'HTA gravidique était de 12% chez les patientes en euthyroïdie et avec anti-TPO non traitées par levothyroxine (groupe B), contre 7.2% chez les patientes sans anti-TPO (groupe C) et 8.8% chez les patientes en euthyroïdie et avec anti-TPO traitées par levothyroxine (groupe A).⁵⁶ La fréquence de la pré-éclampsie était de 5.2% dans le groupe B, 3.7% dans le groupe C et 3.5% dans le groupe A. Enfin la fréquence de l'hématome rétroplacentaire était de 1.7% dans le groupe B, 0.5% dans le groupe C et aucun cas n'était recensé dans le groupe A. Les différences entre les 3 groupes n'étaient cependant pas statistiquement significatives.

La thyroïdite du post-partum désigne la dysfonction de la thyroïde survenant dans l'année suivant l'accouchement, typiquement entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois, d'une femme qui était en euthyroïdie avant la grossesse. Sa prévalence est d'environ 8.1%. Classiquement,

une phase de thyrotoxicose est suivie d'une hypothyroïdie. Cette hypothyroïdie est généralement transitoire, régressant dans l'année suivant l'accouchement, mais peut rester permanente dans 10-20% des cas. Cette thyroïdite est liée au rebond du système immunitaire dans le post-partum, après une phase d'immunodépression relative au cours de la grossesse. Les anticorps dirigés contre la thyroïde détectés au cours du 1^{er} trimestre sont un facteur de risque de cette pathologie, avec un risque relatif de 10 à 59 ; 33 à 50% des femmes avec ces anticorps développeront une thyroïdite du post-partum.⁵¹

2.2.1.3.3. Infertilité

Certaines patientes avec infertilité ou irrégularité du cycle présentent une thyroïdite chronique sous-jacente associée à une hypothyroïdie vraie mais aussi parfois fruste.⁵²

Dans la méta-analyse de Thangaratinam, les patientes en euthyroïdie mais avec des anticorps dirigés contre la thyroïde (anti-TPO principalement) présentaient une fertilité diminuée avec un odd ratio de 3.15 pour les études de cohorte et de 1.50 pour les études cas-témoin.⁵⁴ Par ailleurs, le fait que les patientes enceintes présentant des anti-TPO obtenaient une grossesse plus tardivement que celles sans anti-TPO dans l'étude de Negro va aussi dans le sens d'une hypofertilité.⁵⁶

Cependant, dans une étude prospective menée sur 484 femmes infertiles (origine féminine dans 57% des cas, avec dysfonction ovarienne, stérilité tubaire, endométriose ou idiopathique) en euthyroïdie prises en charge pour une première procédure d'assistance médicale à la procréation (stimulation ovarienne puis FIV ou ICSI) on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative concernant le taux de grossesses entre les patientes présentant des anti-TPO et traitées par levothyroxine (36 patientes), les patientes présentant des anti-TPO et non traitées (36 patientes) et les patientes sans anti-TPO (412 patientes).⁵⁸ La fréquence des fausses-couches étaient par contre plus élevée dans le groupe des patientes avec anti-TPO et non traitées par levothyroxine, comme précédemment décrit. Il faut cependant noter que cette étude était réalisée chez des patientes présentant le plus

souvent une cause de stérilité autre que les anti-TPO et que la fréquence de ces auto-anticorps dans la population étudiée était identique à celle dans la population générale, ce qui va à l'encontre d'autres études ayant démontré une plus grande prévalence des anti-TPO chez les patientes infertiles. Les anti-TPO n'étaient donc peut être pas en cause dans les cas de stérilité étudiés.

2.2.2. La grossesse influence la maladie auto-immune

2.2.2.1. Influence de la grossesse sur le syndrome des anticorps antiphospholipides

La fréquence des thromboses maternelles au cours de la grossesse chez les patientes atteintes de SAPL est mal évaluée, mais est rare dans l'expérience du centre de référence français sauf au cours du syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides (SCAP).⁵⁹ Le registre international du SCAP recense 15 cas survenus pendant la grossesse ou en post-partum ou post-abortum. Un syndrome HELLP était associé dans 53% des cas et un infarctus placentaire dans 27% des cas ; la mortalité maternelle était de 46% et la mortalité fœtale de 54%.

2.2.2.2. Influence de la grossesse sur le lupus érythémateux systémique

Le risque principal pour la patiente au cours de la grossesse et du post-partum reste la poussée lupique, qui peut d'ailleurs révéler la maladie ; le risque global est évalué autour de 50%, mais est fortement augmenté en cas d'activité de la maladie dans les 6-12 mois précédant la conception. Dans l'étude de Cortes-Hernandez les facteurs de risque associés à une poussée étaient un antécédent de plus de 3 poussées lupiques dans les 3 mois précédant la grossesse et un score SLEDAI ≥ 5 lors de ces poussées.⁴³

Evaluer le sur-risque de poussée lupique pendant la grossesse et le post-partum est difficile et les études sont souvent contradictoires. Cela tient aux critères de définition de la poussée lupique pendant la grossesse, très variables selon les études, certaines prenant l'impression globale du clinicien alors que d'autres s'appuient sur des échelles comme par

exemple le lupus activity index (LAI). Il existe d'autres facteurs de confusion représentés par la grossesse elle-même et les éventuelles complications obstétricales, une thrombopénie pouvant par exemple être liée à une poussée lupique, à un SAPL, à une pré-éclampsie, à un syndrome HELLP ou à une simple thrombopénie bénigne du 3^{ème} trimestre. Enfin le groupe contrôle choisi diffère selon les études. Cela peut être une population de femmes lupiques non enceintes ou les patientes elles-mêmes avant et après leur grossesse. Une controverse a longtemps persisté concernant l'imputabilité de la grossesse et du post-partum sur la poussée.⁴¹ Elle est maintenant terminée. Dans une étude prospective publiée en 1996 menée sur 78 grossesses comparées à 50 patientes lupiques non enceintes, la fréquence des poussées définies par une majoration du LAI était de 65% (51 grossesses) au cours de la grossesse et du post-partum (défini comme les 8 semaines suivant l'accouchement) contre 42% (21 patientes) dans le groupe contrôle ; le nombre de poussées par patiente et par mois était ainsi calculé à 0.082 pendant la grossesse et le post-partum contre 0.039 en dehors de la grossesse.⁶⁰ Le risque apparaissait maximal au cours du 2nd trimestre et du post-partum : 3% des poussées survenaient au cours du 1^{er} trimestre, 48% au cours du 2nd trimestre, 14% au cours du 3^{ème} trimestre et 35% au cours du post-partum. Ces poussées étaient généralement d'intensité mineure à modérée, d'expression cutanée, articulaire ou hématologique. On observait cependant 12 poussées rénales dont seulement 2 chez des patientes présentant une néphropathie lupique antérieurement connue et 3 poussées atteignant le système nerveux central.

Le risque de glomérulonéphrite n'est donc pas nul, de même que la possibilité d'aggravation d'une néphropathie lupique pré-existante. Le devenir de la néphropathie lupique au cours de la grossesse a ainsi été étudié au cours de 78 grossesses chez 53 patientes avec néphropathie lupique et comparé à 78 patientes avec néphropathie lupique mais non enceintes.⁶¹ La néphropathie restait active au cours de la grossesse dans 43.2% des cas et devenait active (alors qu'elle ne l'était pas à la prise en charge de la grossesse) dans 44.6% des cas. Une détérioration de la fonction rénale (définie par une augmentation >20% de la créatininémie initiale ou par une créatininémie >120 µmol/l) était constatée pour

17.3% des grossesses. Cependant, il n'existait aucune différence avec les patientes non enceintes suivies pour une néphropathie lupique, ce qui fait dire aux auteurs que la grossesse et le post-partum ne constituent pas des facteurs aggravants d'une néphropathie lupique. Il faut cependant noter que la protéinurie n'était pas considérée comme un signe d'activité, celle-ci pouvant être liée à d'autres causes au cours de la grossesse ainsi qu'à l'arrêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), tératogènes.

Il peut être difficile de distinguer une poussée de la maladie avec atteinte rénale d'une pré-éclampsie, ces 2 situations pouvant d'ailleurs coexister. L'association à des manifestations lupiques extrarénales, l'élévation des anti-DNA, la consommation du complément (d'autant qu'une augmentation physiologique est attendue en cours de grossesse) et des anomalies du sédiment urinaire accompagnant la protéinurie sont de bons éléments distinctifs.^{11 44}

Il existe peu de données concernant l'effet d'une grossesse sur la progression à plus long terme du LES. Dans une étude utilisant la cohorte LUMINA, l'activité du LES (évaluée selon le score Systemic Lupus Activity Measure-revised, SLAM-R) et les séquelles ou cicatrices irréversibles de la maladie (évaluées selon le score Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index, SDI) ont été mesurées lors de la consultation précédant la première grossesse après le diagnostic de LES de 63 femmes puis lors de la première consultation du post-partum.⁶² L'activité de la maladie était modérément diminuée en post-partum (SLAM-R 8.4 contre 10.1), par contre les lésions définitives de celle-ci avaient progressé (SDI 0.6 contre 0.19). Le score SDI était indépendant de la présence ou non de complications obstétricales, mais était fortement corrélé à la durée de la grossesse (peut être par le biais d'une exposition prolongée aux œstrogènes), à l'activité de la maladie, aux dommages définitifs avant la grossesse et à la durée d'évolution du LES. Les auteurs insistent sur la nécessité d'une rémission du LES avant d'autoriser la grossesse.

Outre la poussée lupique, d'autres complications peuvent survenir. Dans l'étude du registre NIS on constatait un sur-risque de thromboses avec des accidents vasculaires cérébraux (0.32% des grossesses soit un odd ratio de 6.5), des embolies pulmonaires (0.4%, odd ratio de 5.5) et des thromboses veineuses profondes (1%, odd ratio de 7.9).⁴² Avec les modifications de l'hémostase engendrées par la grossesse, les patientes lupiques sont à risque de thrombose (artérielle ou veineuse) notamment en cas d'association aux aPL.⁴⁴

On recensait également des infections avec sepsis (0.5%, odd ratio de 3.5) et pneumonie (1.7%, odd ratio de 4.3), des cas de thrombopénie (4.3%, odd ratio de 8.3), et des hémorragies (2% avant accouchement soit un odd ratio de 1.8, 4.5% dans le post-partum soit un odd ratio de 1.2) nécessitant pour certaines une transfusion sanguine (2.7% des grossesses, odd ratio de 3.6).⁴²

Au final dans l'étude du registre NIS, la mortalité des patientes lupiques au cours de la grossesse était de 0.32%, soit un odd ratio ajusté à l'âge de 17.8 par rapport aux patientes enceintes non lupiques.⁴² Cependant celle-ci reste inférieure à la mortalité annuelle des patients lupiques hors grossesse, évaluée entre 0.79 et 3.2%. L'atteinte rénale et l'hypertension pulmonaire sont associées à la mortalité maternelle.^{11 44}

2.2.2.3. Influence de la grossesse sur la thyroïdite de Hashimoto

La grossesse a un profond impact sur la glande thyroïde. La glande augmente de taille au cours de la grossesse : 10% dans les pays sans carence en iode, et 20 à 40% dans les zones carencées en iode. La production de T3 et T4 est augmentée de 50%, de même que les besoins journaliers en iode. Ces modifications physiologiques peuvent conduire à une hypothyroïdie en fin de grossesse chez les patientes carencées en iode qui étaient en euthyroïdie au cours du 1^{er} trimestre.⁵¹ Dix pourcent à 20% de l'ensemble des femmes enceintes présentent des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) ou des anticorps anti-thyroglobuline (anti-TG) avec euthyroïdie au 1^{er} trimestre. Environ 20% de ces patientes

avec auto-anticorps mais euthyroïdie initiale développeront une hypothyroïdie avec TSH >4 mUI/L au cours du 3^{ème} trimestre et 33-50% une hypothyroïdie dans le post-partum. La grossesse agit comme un stress, révélant une hypothyroïdie chez les patientes avec une réserve thyroïdienne limitée ou une carence en iode.⁵¹

2.3. Prise en charge au cours de la grossesse

2.3.1. Syndrome des anticorps antiphospholipides

Il n'existe pas de consensus clair sur la prise en charge thérapeutique des grossesses au cours du SAPL, du fait de l'absence de grandes études prospectives randomisées. Ce problème a notamment été soulevé au cours du 13^{ème} congrès international sur les anticorps antiphospholipides en 2010.⁶³ Les recommandations découlent donc plus d'opinion d'experts.

En France, ces recommandations sont issues du centre de référence national pour le lupus systémique et le syndrome des antiphospholipides.⁵⁹ Elles sont non gradées. La prise en charge du SAPL fait l'objet d'un chapitre dans le protocole national de diagnostic et de soins du LES.⁶⁴ La prise en charge de ces grossesses est réalisée dans tous les cas au sein d'une équipe multidisciplinaire associant médecin interniste, obstétricien et anesthésiste. Une consultation pré-conceptionnelle est programmée pour information du couple, recherche d'un LES associé, d'un anti-SSA et d'une autre auto-immunité, et éventuellement d'une thrombophilie constitutionnelle. On élimine aussi les contre-indications à la grossesse : hypertension artérielle pulmonaire sévère, hypertension artérielle sévère, valvulopathie mal tolérée, antécédent thrombotique majeur récent (accident vasculaire cérébral en particulier). L'insuffisance rénale chronique et le tabagisme actif sont des facteurs péjoratifs, mais pas de réelles contre-indications. Une fois la grossesse diagnostiquée le suivi est mensuel et plus rapproché en fin de grossesse. On recherche une poussée d'une éventuelle connectivite, une thrombose maternelle, des signes annonciateurs de pré-éclampsie ou de syndrome HELLP (douleur en barre épigastrique, prise de poids anormale, œdèmes, HTA, oligurie,

protéinurie). La surveillance biologique recherche une thrombopénie, une cytolysé hépatique, une hémolyse, une protéinurie. La surveillance des aPL n'est pas justifiée en cas de SAPL défini. Outre les 3 échographies obstétricales recommandées, des échographies avec doppler des artères utérines et ombilicale sont généralement réalisées tous les mois à partir de 4 mois. L'intérêt des dopplers utérins et ombilical à partir de 20 SA, répétés en cas d'anomalie, est démontré. L'accouchement est habituellement déclenché autour de 38 SA, le risque de pré-éclampsie augmentant avec l'avancée de la grossesse. Ceci permet aussi de programmer la fenêtre thérapeutique. Le traitement de la grossesse est décidé en fonction du type de SAPL (thrombotique, ou obstétrical pur) et des antécédents obstétricaux. Dans le cas d'antécédent de fausses couches spontanées répétées, au cours d'un SAPL obstétrical pur, on propose un traitement par aspirine 100 mg/j débuté au mieux avant la conception (dès le diagnostic de grossesse sinon) et interrompu le plus tard possible entre 35 et 37 SA. On propose la reprise de l'aspirine en post-partum (allaitement possible sous aspirine à faible dose), laissée au long cours, en prévention du risque thrombotique. On peut y associer une HBPM à dose préventive (par exemple enoxaparine 0.4 ml/j en une injection), surtout en cas d'échec du traitement par aspirine seule, débutée dès confirmation du développement intra-utérin de la grossesse et suspendue juste pour permettre l'analgésie péridurale et l'accouchement. L'HBPM est ensuite reprise pour couvrir le risque de thrombose dans le post-partum, également à dose préventive et pour une durée de 6 semaines. La surveillance systématique des plaquettes sous HBPM au cours de la grossesse n'est plus recommandée. L'héparine non fractionnée à dose préventive peut être utilisée en remplacement de l'HBPM ; son efficacité pourrait être supérieure pour certains auteurs, mais ceci n'a pas été clairement démontré et sa gestion est plus difficile au cours de la grossesse. En cas d'échec, dans le cas des fausses couches spontanées précoces répétées il existe une place pour une corticothérapie par prednisolone 10 mg/j débuté dès le diagnostic de grossesse et interrompu à 14 SA. L'hydroxychloroquine pourrait aussi être bénéfique. La prise en charge des antécédents de mort fœtale, de pré-éclampsie ou d'hématome rétroplacentaire, en l'absence d'antécédent thrombotique, repose également sur l'association aspirine et HBPM.

En cas de perte fœtale ou de complication obstétricale sous ce traitement, une HBPM à dose préventive forte (par exemple enoxaparine 0.4 ml x2/j) voire curative, en adjonction à l'aspirine, peut être proposée. A dose curative, il est conseillé de doser régulièrement l'activité anti-Xa pour adapter la posologie (dosé 4-6h après l'injection pour un objectif entre 0.5 et 1 UI/ml de plasma). Une corticothérapie à faible dose pendant le 1^{er} trimestre et/ou l'adjonction d'hydroxychloroquine restent aussi possibles en cas d'échec. Pour les patientes aux antécédents de SAPL vasculaire, avec une indication d'anticoagulation curative par antivitamine K (AVK) au long cours, on recommande de substituer le traitement par AVK par HBPM à dose curative dès le diagnostic de grossesse, du fait d'un risque tératogène entre 6 et 12 SA et d'un risque d'hémorragie fœtale après 12 SA, et d'associer de l'aspirine 100 mg/j. L'HBPM à dose curative est arrêtée avec la fenêtre la plus courte, souvent avec un relais par héparine non fractionnée à la seringue électrique, pour permettre l'analgésie péridurale et l'accouchement, puis reprise en post-partum immédiat avec relais par AVK. L'allaitement est possible sous coumadine.

Les recommandations anglaises, issues du British Committee for Standards in Haematology et validées par le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, précisent que les aPL doivent être recherchés chez les femmes avec un antécédent de 3 fausses couches répétées ou plus (grade 1B).⁶⁵ Chez ces patientes avec SAPL, il est recommandé d'instituer dès le diagnostic de grossesse un traitement par aspirine à faible dose et héparine à posologie préventive, HBPM ou HNF (grade 1B). Concernant les antécédents de pré-éclampsie ou de RCIU au cours du SAPL, seule de l'aspirine à faible dose est recommandée (recommandation non gradée) ; en effet il n'y a pas suffisamment de preuve pour recommander l'adjonction d'héparine même si cette attitude peut s'envisager. Enfin il faut envisager une prophylaxie de la MTEV en post-partum chez les patientes présentant des aPL (grade 1B) : en cas d'antécédent de thrombose et de SAPL une prophylaxie est instituée pendant la grossesse et au cours des 6 semaines du post-partum, en cas d'aPL persistant sans antécédent de thrombose, sans autre facteur de risque et sans indication

foetale à une héparine on discute une prophylaxie pendant les 7 premiers jours du post-partum.

Les dernières recommandations concernant la thrombophilie et la grossesse de l'American College of Chest Physicians, publiées en 2012, évoquent le SAPL.⁶⁶ Les aPL doivent être recherchés chez les femmes présentant des fausses couches spontanées précoces répétées c'est-à-dire 3 ou plus avant la 10^{ème} SA (grade 1B). En cas de SAPL avec un antécédent de fausses-couches spontanées précoces répétées, l'association d'aspirine à faible dose (75 à 100 mg/j) et d'héparine (HNF à dose préventive ou intermédiaire, ou HBPM à dose préventive) pendant la grossesse est recommandée (grade 1B). Pour les patientes considérées à risque de pré-éclampsie (incluant celles présentant des aPL), de l'aspirine à faible dose débutée dès le 2nd trimestre est recommandé (grade 1B).

Les pratiques françaises rejoignent celles défendues dans un article de revue de la littérature publié en 2010 par des médecins référents d'Espagne, du Royaume Uni, du Canada et des Etats-Unis d'Amérique.²⁵ Une consultation pré-conceptionnelle est proposée, et les contre-indications à la grossesse sont les mêmes. Un suivi toutes les 2-4 semaines jusqu'à la moitié de la grossesse puis toutes les 1-2 semaines après est préconisé, avec les mêmes paramètres de surveillance que ceux cités dans les recommandations françaises. La surveillance échographique régulière est débutée de manière hebdomadaire à partir de 32 SA jusqu'à l'accouchement, et plus tôt en cas d'insuffisance placentaire suspectée. La surveillance des doppler des artères utérines et ombilicale est réalisée à 20 SA, et répétée à 24 SA en cas d'anomalie. Pour le SAPL sans antécédent thrombotique et avec une histoire de fausses couches spontanées précoces, on conseille de l'aspirine à faible dose, seule ou en association à une héparine à dose préventive (HNF 5000 à 7500 UI x2/j, ou HBPM). Pour le SAPL sans antécédent thrombotique et avec une histoire de perte foetale après 10 SA ou de prématurité avant 34 SA à cause d'une pré-éclampsie ou d'une insuffisance placentaire, on conseille une association d'aspirine à faible dose et d'héparine (HNF 7500 à 10000 UI x2/j au cours du 1^{er} trimestre puis à partir du 2nd trimestre 10000 UI x2/j ou 2 à 3 injections

par jour en contrôlant le TCA pour un objectif autour de 1.5 fois le témoin ou l'activité anti-Xa en cas de présence de LA ; ou HBPM). Le SAPL avec antécédent thrombotique est traité par l'association aspirine à faible dose et héparine à dose curative, soit HNF (2 à 3 injections par jour avec adaptation selon le TCA ou l'activité anti-Xa) soit HBPM (par exemple enoxaparine 1 mg/kg x2/j ou 1.5 mg/kg x1/j, ou dalteparine 100 UI/kg x2/j ou 200 UI/kg x1/j, éventuellement avec contrôle de l'activité anti-Xa). La prophylaxie de la MTEV en post-partum est nécessaire. En cas d'antécédent thrombotique, la reprise de l'AVK est préconisée sous couvert d'héparine à dose curative dès que possible ; en l'absence d'antécédent thrombotique, cette prophylaxie repose sur une dose curative d'héparine pendant 4 à 6 semaines. L'allaitement est possible sous coumadine et sous héparine (HNF ou HBPM).

Avec le traitement approprié, plus de 70% des femmes enceintes atteintes de SAPL mènent une grossesse à terme.⁶⁷ Les complications hémorragiques sous traitement sont rarement observées en pratique, de même que l'ostéoporose sous héparine et la thrombopénie immuno-allergique à l'héparine.⁵⁹

2.3.2. Lupus érythémateux systémique

Comme pour le SAPL, il n'existe pas de consensus formel pour la prise en charge. Les dernières recommandations de l'EULAR concernant la prise en charge du LES, parues en 2006, se contentent de rappeler les traitements immunosuppresseurs pouvant être prescrits chez la femme enceinte.⁶⁸ La conduite à tenir découle donc d'opinions d'experts, et les propositions ne sont pas gradées.

En France le protocole national de diagnostic et de soins du LES propose une prise en charge essentiellement influencée par les pratiques du centre de référence national pour le lupus systémique et le syndrome des antiphospholipides.⁶⁴

La première étape est une consultation pré-conceptionnelle, à la recherche des contre-indications à la grossesse représentées par un antécédent de poussée lupique dans les 6-12 derniers mois, une corticodépendance >0.5 mg/kg/j, un traitement potentiellement

tératogène (méthotrexate et dérivés principalement), une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine <40 ml/min, une HTA sévère, une hypertension pulmonaire et une valvulopathie mal tolérée. On s'assurera également de l'immunisation contre la rubéole (vaccination si besoin) et de l'apport en folates. Enfin on recherchera des aPL associés (30 à 40% des LES), avec ou sans SAPL, dont la présence nécessite une prise en charge particulière déjà abordée, et des anti-SSA.

Concernant les traitements du LES au cours de la grossesse, l'efficacité et l'innocuité de l'hydroxychloroquine est prouvée et celle-ci doit donc être maintenue pendant la grossesse puis poursuivi dans le post-partum (avec ou sans allaitement) et au long cours. La corticothérapie, si elle est présente, ne doit idéalement pas excéder 10 mg/j compte tenu du risque de rupture prématurée des membranes et de prématurité associé aux doses plus élevées. Néanmoins une majoration transitoire de la dose est souvent nécessaire du fait des poussées. Les corticoïdes fluorés (béthamétasone, dexaméthasone) passant la barrière placentaire, on préfère la prednisone ou la prednisolone, métabolisées par le placenta et dont seulement 10% de la dose atteint le fœtus sous forme active. Bien que la corticothérapie ait aussi été associée à un risque minime de fente labio-palatine et de RCIU, les données des études les plus récentes sont rassurantes pour le fœtus.⁴⁴ Les bolus de méthylprednisolone à forte dose doivent être évités, du fait d'un passage placentaire non négligeable avec un risque de vasospasme, de poussée hypertensive et d'ischémie placentaire.⁴¹ La corticothérapie est associée pour la mère à un risque accru de diabète gestationnel, d'HTA gravidique, d'infections et d'ostéoporose, et en cas de corticothérapie prolongée le risque d'insuffisance corticotrope lors du travail et de l'accouchement devra être couvert par de l'hydrocortisone. L'allaitement est possible sous corticothérapie, moins de 10% du produit étant sécrété dans le lait sous forme active.⁴⁴ En France il est habituel d'introduire une corticothérapie systématique à 10 mg/j en début de grossesse, en prévention des poussées, mais cette attitude n'est pas validée. De nombreuses patientes nécessitent un immunosuppresseur au long cours, du fait de manifestations viscérales de LES. Au cours de la grossesse seules l'azathioprine (de préférence <2 mg/kg/j), la

ciclosporine et le tacrolimus peuvent être maintenus. L'allaitement sous azathioprine est déconseillé en France du fait de la présence dans le lait de faibles concentrations du produit, mais pour certains il ne l'empêche pas.^{44 64} Le mycophénolate mofetil augmente le risque de malformations congénitales ; il doit être arrêté au moins 6 semaines avant la conception et ne permet pas non plus l'allaitement. Le cyclophosphamide est tératogène, fœtotoxique et à risque d'aplasie ; il doit être arrêté 3 mois avant la conception et évité en cas d'allaitement. Le méthotrexate est tératogène et fœtotoxique ; il doit être arrêté 3 mois avant la conception, un apport d'acide folique (5 mg/j) doit encadrer la conception puis être maintenu pendant la grossesse et il contre-indique l'allaitement. Les données sur le leflunomide sont limitées chez l'homme, mais il est contre-indiqué au cours de la grossesse et de l'allaitement. Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) traversent le placenta après 32 SA mais sans effet secondaire pour le fœtus et peuvent donc être prescrites si nécessaire, au cours de la grossesse comme de l'allaitement. Les données concernant les biothérapies comme les anti-TNF et le rituximab sont limitées ; leur prescription au cours de la grossesse est limitée aux manifestations sévères de la maladie et ils doivent probablement être évités pendant l'allaitement.⁴⁴ Les échanges plasmatiques posent des problèmes particuliers d'hémodynamique.¹¹ L'utilisation de l'aspirine à plus de 500 mg/j et des AINS ainsi que des inhibiteurs de la COX-2 est déconseillée au cours de la grossesse et est formellement contre-indiquée à partir de 24 SA. Les biphosphonates sont à éviter chez les femmes en âge de procréer compte tenu de leur stockage osseux et des incertitudes sur leur effet à long terme chez l'enfant, mais les données publiées n'ont pas rapporté d'éléments inquiétants. Les IEC et les ARAII sont contre-indiqués aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.

La prescription systématique d'aspirine à faible dose, même en l'absence d'aPL, n'est pas abordée dans le PNDP mais est fréquente en pratique.¹¹ Ceci peut en particulier se justifier au vu des dernières recommandations de l'ACCP de 2012, qui recommandent l'aspirine à faible dose à partir du 2nd trimestre chez les femmes à risque de pré-éclampsie (grade 1B), même en l'absence de thrombophilie.⁶⁶ Ces recommandations n'abordent cependant pas le cas particulier du LES.

Toujours selon le PNDS, la prise en charge d'une grossesse lupique doit se faire au sein d'une équipe multidisciplinaire. La fréquence des consultations de suivi n'est pas précisée, mais elle est habituellement mensuelle.¹¹ La surveillance recherche en particulier chez la mère des signes de poussée lupique et de pré-éclampsie, et chez le fœtus un RCIU et en cas d'anti-SSA un BAV. Les critères de surveillance clinique sont donc les signes d'évolutivité du LES (arthrite, signes cutanés, alopecie, aphtes) et ceux de pré-éclampsie (HTA, douleurs abdominales, œdème des membres inférieurs). Au plan biologique on contrôle la créatininémie, la glycémie, l'uricémie, les transaminases, l'hémoglobine, les plaquettes, la bandelette urinaire et la protéinurie, les anti-DNA, le CH50, le C3 et le C4, et les sérologies toxoplasmose et rubéole si négatives. Au plan échographique, outre les 3 examens classiques à 12 SA, 22 SA et 32 SA, des échographies cardiaques fœtales seront réalisées toutes les 2 semaines (toutes les semaines en cas d'antécédent de BAV fœtal) entre 16 et 26 SA à la recherche d'un trouble de la conduction.

En cas de BAV dépisté sur l'échographie cardiaque fœtale, le PNDS recommande une corticothérapie par bétaméthasone ou dexaméthasone, 4 mg/j avec décroissance et arrêt selon l'évolution de l'échographie cardiaque fœtale.

L'accouchement d'une patiente lupique est programmée au mieux à 38 SA, avec arrêt de l'aspirine éventuellement prescrite entre 35 et 37 SA. Si une corticothérapie à faible dose a été introduite à titre systématique en prévention des poussées, celle-ci sevrera progressivement sevrée après le post-partum. En dehors d'un SAPL associé, le PNDS n'évoque pas l'intérêt d'une anticoagulation préventive pour couvrir le post-partum chez les patientes lupiques.

A cette prise en charge se rajoutent les mesures spécifiques en cas d'aPL associés. Il faut se rappeler que la coexistence d'un LES et d'un SAPL augmente le risque de complications fœtales (mort fœtale in utero notamment) et maternelles.

Au final, avec une prise en charge adaptée plus de 80% des patientes atteintes de LES (certaines avec SAPL associé) mènent une grossesse à terme.⁶⁹

2.3.3. Thyroïdite de Hashimoto

La prise en charge de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse fait l'objet de plusieurs mises au point. Les plus récentes sont les recommandations américaines de l'American Thyroid Association, publiée en 2011, et les recommandations internationales de l'Endocrine Society, publiée en 2012.^{51 55} Les recommandations américaines générales sur l'hypothyroïdie de l'American Association of Clinical Endocrinologists et de l'American Thyroid Association, publiées en 2012, évoquaient plus brièvement ce sujet.⁵² En France, la problématique de la grossesse chez les patientes souffrant d'hypothyroïdie fruste a fait l'objet de recommandations professionnelles en 2007.⁵⁷

Du fait d'une diminution de la TSH sous l'influence de l'hCG, de nouvelles valeurs de référence sont définies. On retient comme valeurs normales une TSH à 0.1-2.5 mUI/L au cours du 1^{er} trimestre, 0.2-3 mUI/L au cours du 2nd trimestre et 0.3 à 3 mUI/L au cours du 3^{ème} trimestre.^{51 52 55} Ces valeurs serviront également d'objectif thérapeutique chez les patientes traitées par levothyroxine. Par ailleurs, alors que la T4 augmente juste après la conception, celle-ci va ensuite progressivement diminuer avec l'avancée de la grossesse.⁵¹ Les valeurs de référence de T4 en cours de grossesse (aux 2nd et 3^{ème} trimestres) correspondent à 1.5 fois les valeurs de référence en dehors de la grossesse, mais l'index de T4 libre (T4 ajustée) serait plus fiable.^{52 55} L'hypothyroïdie vraie est définie au cours de la grossesse par une TSH ≥ 10 mUI/L, alors que l'hypothyroïdie fruste est définie par une TSH entre 2.5 et 10 mUI/L (selon le trimestre de la grossesse) avec une T4 normale ; l'hypothyroxinémie isolée désigne une T4 inférieure au 5^{ème} ou 10^{ème} percentile des valeurs de référence avec une TSH normale.⁵¹

Les recommandations internationales de 2012 précisent que les femmes enceintes avec une TSH supérieure à la limite définie pour chaque trimestre doivent être traitées par levothyroxine (grade A pour l'hypothyroïdie vraie, grade C pour l'hypothyroïdie fruste et les complications obstétricales ainsi que pour l'hypothyroïdie fruste et les complications neurologiques).⁵⁵ Ceci concerne donc les patientes en hypothyroïdie fruste, avec ou sans

anti-TPO (niveau B si anti-TPO positifs, niveau C si anti-TPO négatifs). Les indications thérapeutiques sont ainsi élargies par rapport aux recommandations américaines de 2011, pour lesquelles seules les patientes avec une hypothyroïdie vraie (niveau A), celles avec une TSH supérieure à la limite définie pour chaque trimestre et avec une T4L diminuée (niveau A) et celles avec hypothyroïdie frustrée et anti-TPO (niveau B) devaient être traitées.⁵¹ Concernant la période pré-conceptionnelle, les recommandations américaines parues en 2012 précisent que le traitement doit être envisagé chez les femmes en âge de procréer avec une TSH entre 2.5 mUI/L et la limite supérieure de la normale pour le laboratoire désirant une grossesse, qu'elle soit spontanée ou par AMP (grade B).⁵² Ceci a été repris par les recommandations internationales de 2012, pour lesquelles il semble approprié de traiter ces femmes (grade I).⁵⁵ Le traitement sera ensuite arrêté dans le post-partum. Pour les patientes en hypothyroïdie vraie, il faut viser une TSH inférieure à 2.5 mUI/L avant la grossesse (niveau C).⁵⁵ Enfin l'hypothyroxinémie isolée ne doit pas être traitée (niveau C).⁵¹

La situation est moins tranchée pour les patientes en euthyroïdie mais présentant des anticorps dirigés contre la thyroïde. Pour les recommandations américaines de 2011, il n'y avait pas assez de preuves pour se prononcer pour ou contre le traitement de ces patientes pendant la grossesse (niveau I), y compris chez les patientes avec avortements sporadiques ou répétés (niveau I), ou bénéficiant d'une FIV (niveau I).⁵¹ Par la suite, en 2012, les recommandations américaines précisait que le traitement doit être envisagé chez les patientes en euthyroïdie et avec anti-TPO si elles envisagent une grossesse (spontanée ou par AMP) ou qu'elles sont enceintes, notamment en cas d'antécédent d'avortement ou d'hypothyroïdie (grade B).⁵²

En France les recommandations professionnelles sur l'hypothyroïdie frustrée, définie par une TSH supérieure à 4 mUI/L confirmée par un 2nd prélèvement à un mois sans baisse de la T4L, datent de 2007 et n'ont pas été remises à jour.⁵⁷ Le dosage des anti-TPO est recommandé dans cette situation, mais pas celui des anti-TG. Pour la grossesse, les recommandations françaises gardent comme valeur seuil une TSH à 4 mUI/L contrairement

aux recommandations internationales, plus récentes, mais reconnaissent que la surveillance doit être accrue en cas de TSH supérieure à 3 mUI/L. Elles précisent que bien que l'intérêt d'un traitement ne soit pas formellement démontré, il peut se justifier dès lors que la TSH est >4 mUI/L avec pour objectif une TSH <2.5 mUI/L (grade B).

En ce qui concerne le traitement, on privilégie la levothyroxine. Concernant les patientes en hypothyroïdie connue avant la grossesse, entre 50 et 85% d'entre elles nécessiteront une augmentation de dose pendant celle-ci et on recommande donc d'augmenter systématiquement la posologie de 25 à 30% dès le diagnostic de grossesse (niveau B), ou mieux d'adapter le traitement avant conception en visant une TSH <2.5 mUI/L (niveau B). Après l'accouchement, on revient à la dose antérieure (niveau B pour le 1^{er} article et A pour le 2nd).^{51 55} Et on contrôle la TSH à 6 semaines (niveau B).⁵¹ L'augmentation moyenne est de 25-50 µg/j pour une TSH entre 5 et 10 mUI/L, 50-75 µg/j pour une TSH entre 10 et 20 mUI/L, 75-100 µg/j pour une TSH supérieure à 20 mUI/L.⁵⁵ Dans une étude sur 60 patientes présentant une hypothyroïdie traitée, une augmentation systématique de 29% de la levothyroxine (réalisée en doublant la dose journalière 2 jours par semaine, le mercredi et le samedi) dès le diagnostic de grossesse prévenait une augmentation de la TSH au-dessus de 2.5 mUI/L chez 85% et au-dessus de 5 mUI/L chez 100% des patients au cours du 1^{er} trimestre.⁷⁰ Le risque d'une diminution trop importante de la TSH, inférieure à 0.1 mUI/L, était globalement faible, mais 3 à 7 fois plus élevé chez les patientes sans aucune fonctionnalité de la thyroïde (thyroïdectomie totale, antécédent de thérapie par ¹³¹I), avec une TSH inférieure à 1.5 mUI/L avant la grossesse ou traitée avant la grossesse par plus de 100 µg/j de levothyroxine. Dans tous les cas une surveillance mensuelle de la TSH était nécessaire, la dose ayant souvent besoin d'être adaptée par la suite. Concernant les patientes en hypothyroïdie fruste (TSH entre 2.5 et 10 mUI/L) non traitées avant la grossesse, une dose initiale de levothyroxine de 50 µg/j ou plus est recommandée (grade C).⁵⁵ Les recommandations ne précisent pas la dose de départ pour les patientes en euthyroïdie avec anti-TPO. Dans son étude sur ces patientes, Negro débutait le traitement par levothyroxine 0.5 µg/kg/j en cas de TSH inférieure à 1 mUI/L, 0.75 µg/kg/j en cas de TSH

entre 1 et 2 mUI/L et 1 µg/kg/j en cas de TSH supérieure à 2 mUI/L ou d'anti-TPO supérieurs à 1500 kUI/L ; ces dosages étaient maintenus pendant toute la grossesse.⁵⁶ Dans une autre étude cependant, la même équipe débutait le traitement par levothyroxine 1 µg/kg/j chez toutes les patientes en euthyroïdie avec anti-TPO.⁵⁸

Concernant la surveillance de la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse, on recommande chez les patientes sous levothyroxine un contrôle de la TSH et de la T4 totale toutes les 4 semaines jusqu'à 20 SA et au moins une fois entre 26 et 32 SA (grade B).^{51 52} On contrôlera ensuite la TSH 6 semaines après l'accouchement.⁵¹ Chez les patientes non traitées en hypothyroïdie fruste la surveillance est identique (grade B).^{51 52} Pour les patientes en euthyroïdie avec une auto-immunité contre la thyroïde un contrôle de la TSH toutes les 4-6 semaines du fait du risque d'hypothyroïdie est recommandé (niveau A).⁵⁵

En ce qui concerne le dépistage de la thyroïdite du post-partum, les patientes avec anti-TPO, antécédent de diabète de type 1 ou antécédent de thyroïdite du post-partum doivent bénéficier d'une TSH 6-12 semaines après l'accouchement (niveau C).⁵⁵ Les patientes avec anti-TPO bénéficieront d'un contrôle de la TSH supplémentaire à 6 mois du post-partum (grade A).⁵⁵ Concernant le traitement, il n'y a pas d'indication aux antithyroïdiens de synthèse lors de la phase de thyrotoxicose (niveau D), mais un β-bloquant peut être prescrit à visée symptomatique (propranolol 10-20 mg/j). Une fois la phase de thyrotoxicose résolue, on conseille une surveillance systématique de la TSH tous les 2 mois jusqu'à un an après l'accouchement à la recherche de l'hypothyroïdie (niveau B). En cas d'hypothyroïdie symptomatique, excédant 6 mois, associée à l'allaitement ou à un nouveau désir de grossesse on débute un traitement ; ce traitement sera progressivement diminué après 6-12 mois, afin de juger de la correction ou non de l'hypothyroïdie. Chez les patientes retournées en euthyroïdie, une surveillance annuelle de la TSH est ensuite indiquée (grade A).^{51 55}

3. Matériel et méthode

3.1. Objectif

L'objectif principal de l'étude est de décrire les complications obstétricales, à la fois fœtales et maternelles, survenues au cours de la grossesse et du post-partum dans une série de patientes présentant une auto-immunité biologique, avec ou sans maladie auto-immune associée, prises en charge par une équipe multidisciplinaire dans un seul centre. Toutes ces patientes bénéficiaient de traitements adaptés et les objectifs secondaires sont de décrire ces derniers ainsi que leurs complications.

3.2. Patientes et méthode

Une étude rétrospective sur une série de cas sur une période de 10 ans a donc été réalisée. Les patientes ont été sélectionnées à partir du registre des grossesses pathologiques suivies au sein du Centre Hospitalier Universitaire Régional (CHUR) de Limoges par une équipe multidisciplinaire composée de médecins internistes, obstétriciens et anesthésistes entre 2002 et 2012. Cette équipe multidisciplinaire prend en charge les grossesses de patientes présentant une maladie auto-immune définie, mais également les grossesses des patientes possédant une auto-immunité biologique sans maladie auto-immune déclarée. Elle intervient également pour les grossesses des patientes aux antécédents de thrombose ou présentant une thrombophilie génétique. Le suivi est assuré de manière conjointe par le service de médecine interne A et polyclinique médicale de l'hôpital Dupuytren et le service de gynécologie et obstétrique de l'hôpital de la mère et de l'enfant. C'est au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire entre ces différents médecins que la prise en charge individuelle de chaque grossesse est décidée. Les premières grossesses incluses devaient avoir débuté au cours de l'année 2002, et les dernières être achevées au cours de l'année 2012. Au cours de cette période, 200 grossesses chez 134 patientes différentes étaient recensées. Pour cette étude, les critères d'inclusion étaient les suivants :

- les patientes ont été suivies par cette équipe multidisciplinaire pour au moins une grossesse survenue entre 2002 et 2012 (la grossesse devait au plus tard être terminée au cours de l'année 2012) et ceci dès le diagnostic de grossesse,
- elles présentaient une auto-immunité biologique, définie par la présence de facteurs antinucléaires, d'aPL (lupus anticoagulant, IgG ou IgM anti- β 2GPI, IgG ou IgM anti-cardiolipine, IgG ou IgM anti-annexine V) ou d'anti-TPO.

Souvent cette auto-immunité biologique ne s'accompagnait pas d'une maladie auto-immune déclarée. Le bilan auto-immun avait alors été réalisé dans des circonstances variées : le plus souvent suite à une morbi-mortalité au cours d'une grossesse antérieure (fausses couches spontanées, mort fœtale in utero, pré-éclampsie etc), à une infertilité et à un échec de procédures d'assistance médicale à la procréation.

Plusieurs patientes présentaient des auto-anticorps identifiés de manière fortuite.

D'autres patientes étaient déjà suivies pour une maladie auto-immune, diagnostiquée selon les critères internationaux en vigueur : critères de classification de l'ACR 1997 du lupus érythémateux systémique, critères de classification de Sapporo publiés en 1999 du SAPL pour les patientes prises en charge avant 2006 et critères de classification de Sydney publiés en 2006 du SAPL pour les patientes prises en charge après 2006. La thyroïdite de Hashimoto était diagnostiquée en présence d'anti-TPO.

Certains de ces anticorps étaient détectés sur des prélèvements réalisés dans des laboratoires de ville, mais tous étaient recontrôlés par le service d'immunologie et d'immunogénétique du CHUR ou en ce qui concerne les anti-TPO par le service de biochimie et génétique moléculaire du CHUR. Le lupus anticoagulant était quant à lui recherché par le laboratoire d'hématologie du CHUR. Le lupus anticoagulant est dépisté par le temps de venin de vipère Russell dilué et par un TCA sensible au LA, puis la confirmation est apportée par le test Staclot-LA. Concernant la recherche des anticardiolipines, celle-ci repose sur l'ELISA AESKULISA Cardiolipin-GM (REF 3244), utilisant de la cardiolipine hautement purifiée et de la β 2GPI humaine native. L'étalonnage est réalisé par rapport aux

sérums de référence publiée par N.E. Harris, Louisville. Les résultats sont exprimés en GPL/mL pour les IgG et en MPL/mL pour les IgM. De plus le kit est standardisé à l'aide des standards Sapporo, HCAL pour les IgG et EY2C9 pour les IgM. La recherche est négative si <12 GPL/MPL, équivoque entre 12 et 18 GPL/MPL et positive si >18 GPL/MPL. Le 99^{ème} percentile, déterminé par le fabricant lors de la demande d'autorisation de commercialisation du test sur une population de 100 donneurs de sang sains, correspond à 18 GPL/MPL, pour les IgG comme pour les IgM. Le dosage des anti β 2GPI repose sur l'ELISA AESKULISA β 2-Glyco-GM (REF 3206), utilisant de la β 2GPI native hautement purifiée à partir de plasma humain. Le test est standardisé à l'aide des standards Sapporo, HCAL pour les IgG et EY2C9 pour les IgM. Du fait de l'absence d'un étalon de référence international, ce test est étalonné en unités arbitraires (U/ml). La recherche est négative si <12 U/ml, équivoque entre 12 et 18 U/ml et positive si >18 U/ml. Le 99^{ème} percentile, là encore déterminé par le fabricant sur une population de 80 donneurs de sang sains au moment de la demande d'autorisation de commercialisation du test, correspond à 14.2 U/ml pour les IgG et à 15.8 U/ml pour les IgM. La détection des anticorps anti-annexine V repose sur l'ELISA AESKULISA Annexin V-GM (REF 3240), utilisant de l'annexine V humaine native. Etant donné qu'il n'existe pas de calibration de référence internationale, le kit est calibré en unités arbitraires (U/ml). La recherche est négative si <12 U/ml, équivoque entre 12 et 18 U/ml et positive si >18 U/ml. Contrairement aux aPL, les méthodes de recherche des autres anticorps sont standardisées. La recherche des FAN repose sur le test ANA de chez Bio-Rad, utilisant des cellules HEp-2. La recherche des anticorps anti-DNA est réalisée à l'aide du test Varelisa de chez Phadia. La recherche des anti-ENA est réalisée à l'aide des tests Varelisa de chez Phadia (ANA 8 screen, ANA Profiles).

La terminologie suivante était utilisée pour les complications obstétricales et l'infertilité. La fausse couche spontanée précoce désigne la perte de la grossesse avant la 10^{ème} SA, la fausse-couche spontanée tardive désigne la perte entre la 10^{ème} et la 20^{ème} SA, la mort fœtale in utero désigne la perte au-delà de la 20^{ème} SA, et la perte fœtale désigne toute perte de grossesse quel qu'en soit le terme. L'infertilité est l'incapacité d'un couple à

procréer au bout d'une année ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés. L'HTA gravidique est définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg à partir de 20 SA. La pré-éclampsie associe une HTA gravidique et une protéinurie ≥ 300 mg/24h. L'éclampsie est définie par la survenue de convulsions. Le syndrome HELLP est une microangiopathie thrombotique associant une hémolyse, une cytolysé hépatique et une thrombopénie. L'hématome rétroplacentaire est un décollement prématuré du placenta normalement inséré survenant au cours du 2nd ou du 3^{ème} trimestre. Le décollement placentaire survient au 1^{er} trimestre. Le placenta praevia désigne l'implantation du placenta sur le segment inférieur de l'utérus. Le placenta accreta est une anomalie de l'implantation du placenta, les villosités pénétrant de manière excessive dans l'épaisseur du myomètre. La menace d'accouchement prématurée est la survenue avant 37 SA de contractions utérines douloureuses, rapprochées et persistantes s'accompagnant d'une modification du col dont l'issue est un accouchement prématuré en l'absence d'intervention médicale. La prématurité désigne la naissance avant 37 SA. On parle d'anomalie du doppler des artères ombilicales en cas de flux diastolique diminué voire absent ou rétrograde et d'anomalie du doppler des artères utérines en cas d'incisure protodiastolique (notch) sur au moins une des 2 artères. L'oligoamnios est évoqué devant un index amniotique inférieur à 5. Le retard de croissance intra-utérin est diagnostiqué devant des biométries fœtales inférieures au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel. L'hypotrophie néonatale désigne un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel.

Le traitement était adapté de manière individuelle, en se reposant sur les recommandations françaises pour chaque maladie. On tenait aussi compte d'autres facteurs comme l'âge de la patiente, une thrombophilie constitutionnelle associée, une obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) et le nombre restant de procédures en PMA. Les patientes présentant un SAPL obstétrical pur se manifestant par des fausses-couches spontanées précoces répétées bénéficiaient d'un traitement par aspirine à faible dose (100 mg/j) débuté dès le diagnostic de grossesse ou parfois avant la conception et arrêté entre 34 et 37 SA. En cas d'échec de ce

traitement, une HBPM à dose préventive type enoxaparine 0.4 ml /jour était associé pour les grossesses suivantes, débuté dès confirmation du développement intra-utérin de l'embryon et arrêté 24h avant le déclenchement de l'accouchement. Les patientes présentant un SAPL obstétrical pur avec un antécédent de fausse-couche spontanée tardive, de mort fœtale in utero, de retard de croissance intra-utérin, d'éclampsie ou de pré-éclampsie étaient traitées d'emblée par aspirine à faible dose et HBPM à dose préventive. En cas d'échec, on augmentait parfois la posologie de l'HBPM jusqu'à une dose curative pour les prochaines grossesses ; l'arrêt de l'HBPM avant déclenchement de l'accouchement était suivi d'un relai par HNF posologie curative afin de permettre la fenêtre thérapeutique la plus courte possible. Les patientes présentant un SAPL thrombotique étaient traitées par aspirine à faible dose et HBPM à dose curative en relai de l'AVK. Parfois des patientes présentant un SAPL étaient également sous hydroxychloroquine, à la dose de 400 mg/j. Les grossesses des patientes présentant un LES étaient programmées dans le respect des contre-indications. Le traitement repose en général sur l'association prednisone 10 mg/j débuté idéalement avant la conception et maintenu dans le post-partum, hydroxychloroquine et aspirine à faible dose. Si un traitement immunosuppresseur était suivi avant la grossesse, celui-ci était remplacé par azathioprine. En cas de thyroïdite de Hashimoto, avec ou sans hypothyroïdie, un traitement par levothyroxine était indiqué, débuté avant la conception et majoré de 25% dès le début de la grossesse. La dose était ensuite adaptée pour maintenir la TSH dans les valeurs normales du laboratoire. En cas d'aPL isolés, sans critères pour un SAPL, le traitement reposait généralement sur l'aspirine seule, parfois associé à une HBPM à dose préventive en cas de pertes fœtales tardives ou de pré-éclampsie. Le type, l'isotype et l'association des aPL étaient aussi pris en compte. L'association aspirine et HBPM pouvait être discutée indépendamment de la présence d'aPL en fonction de la coexistence d'autres facteurs augmentant le risque thrombotique : thrombophilie constitutionnelle, obésité (IMC ≥ 30 kg/m²), constatation de lésions thrombotiques ou d'insuffisance vasculaire placentaire sévère sur l'analyse histologique des placentas quand celle-ci était disponible. En cas de FAN isolés, un traitement pas aspirine était décidé en fonction des antécédents

obstétricaux ; une HBPM à dose préventive était rarement associée. Le suivi est réalisé selon les recommandations françaises, à un rythme mensuel.

Les dossiers des patientes ont été analysés de manière rétrospective. Pour chaque grossesse les données suivantes étaient recueillies : date de prise en charge dans le service de médecine interne A et polyclinique médicale pour la grossesse en cours, date de début de grossesse, date d'accouchement, date du dernier contact avec le service, qualité de l'observance et du suivi, antécédents obstétricaux et infertilité, antécédent thrombotique, antécédent de maladie auto-immune (personnel et familial), dysthyroïdie, présence d'une thrombophilie (définie par un déficit en antithrombine, en protéine C ou en protéine S, une résistance à la protéine C activée, une mutation du facteur V Leiden, une mutation du facteur II G20210A, une mutation du gène de la MTHFR, une élévation du facteur VIII au-delà de 150%, une hyperhomocystéinémie, des antécédents de maladie thromboembolique veineuse chez les apparentés du 1^{er} degré), facteurs de risque cardiovasculaires, antécédents et signes cliniques évocateurs de maladies auto-immunes, anomalie au bilan immunologique (facteurs antinucléaires et spécificité, lupus anticoagulant, IgG ou IgM anti- β 2GPI, IgG ou IgM anti-cardiolipine, IgG ou IgM anti-annexine V, anti-TPO, facteur rhumatoïde, test de Coombs direct, consommation ou déficit du complément, hypergammaglobulinémie polyclonale supérieure à 15 g/L), traitement suivi au cours de la grossesse, obtention de la grossesse (spontanée ou par PMA), nouveau signe clinique ou biologique évocateur de maladie auto-immune apparu pendant la grossesse voire maladie auto-immune vraie, signes d'insuffisance placentaire (anomalie au doppler des artères utérines ou ombilicales, oligoamnios, RCIU, altération du rythme cardiaque fœtal), complications obstétricales (éclampsie et pré-éclampsie, HTA gravidique, syndrome HELLP, hématome rétroplacentaire, décollement placentaire, placenta praevia, placenta accreta, thrombose, hémorragie, diabète gestationnel, infection, menace d'accouchement prématuré), devenir de la grossesse (perte fœtale, naissance vivante), terme de la grossesse, prématurité, accouchement déclenché ou non, mode de délivrance (voie basse, césarienne), anesthésie, sexe de l'enfant, poids de naissance, hypotrophie du nouveau-né,

pathologies néonatales, examen histologique éventuel du placenta voire du fœtus, traitement maternel en post-partum puis au long cours, apparition d'un nouveau signe clinique ou biologique évocateur de maladie auto-immune voire d'une maladie auto-immune vraie après l'accouchement, thrombose après l'accouchement.

Le recueil des données est réalisé à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2003.
L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel StatView.

4. Résultats

4.1. Antécédents des patientes et auto-immunité

Tableau 1. Caractéristiques des 165 grossesses au moment de la 1^{ère} consultation

Age moyen des patientes	31.8 ±5.1 ans (21.3 à 44.2 ans)
Poids moyen	65.2 ±13.6 kg (42 à 105 kg)
Gestes antérieures (moyenne)	2.2 ±1.7 (0 à 7)
Pares antérieures (moyenne)	0.8 ±0.9 (0 à 5)
Grossesses avec complications obstétricales antérieures	125 /165 (75.8%)
2 fausses couches avant 10 SA	14 /165 (8.5%)
au moins 3 fausses couches avant 10 SA	13 /165 (7.9%)
au moins 1 perte fœtale après 10 SA	49 /165 (29.7%)
éclampsie ou pré-éclampsie	4 /165 (2.4%)
insuffisance placentaire	12 /165 (7.3%)
Infertilité	26 /159 (16.4%)
Thrombose	29 /165 (17.6%)
Bilan de thrombophilie	
Déficit en protéine S	8 /107 (7.5%)
Résistance à la protéine C activée	13 /107 (12.1%)
Mutation hétérozygote du facteur V	12 /107 (11.2%)
Mutation hétérozygote du facteur II	8 /107 (7.5%)
Hyperhomocystéinémie	8 /107 (7.5%)
Maladies auto-immunes	
Syndrome des antiphospholipides (SAPL)	24 /165 (14.5%)
Anticorps antiphospholipides hors SAPL	84 /165 (50.9%)
Lupus érythémateux systémique	55 /165 (33.3%)
Thyroïdite de Hashimoto (avec ou sans hypothyroïdie)	40 /165 (24.2%)

Tableau 2. Anomalies immunologiques connues des 165 grossesses lors de la 1^{ère} consultation

Facteurs antinucléaires (titre ≥ 320)	105 /165 (63.6%)
Anticorps anti-DNA	33 /165 (20%)
Anticorps anti-SSA	24 /165 (14.6%)
Anticorps antiphospholipides (tous taux, transitoires ou persistants)	108 /165 (65.5%)
lupus anticoagulant	20 /165 (12.1%)
persistant >12 semaines	17 /165 (10.3%)
IgG anti-cardiolipine >99 ^{ème} percentile	25 /165 (15.2%)
persistant >12 semaines	12 /165 (7.3%)
IgM anti-cardiolipine >99 ^{ème} percentile	7 /165 (4.2%)
persistant >12 semaines	6 /165 (3.6%)
IgG anti- $\beta 2$ GPI >99 ^{ème} percentile	22 /165 (13.3%)
persistant >12 semaines	8 /165 (4.8%)
IgM anti- $\beta 2$ GPI >99 ^{ème} percentile	34 /165 (20.6%)
persistant >12 semaines	18 /165 (10.9%)
IgG anti-annexine V	4 /139 (2.9%)
persistant >12 semaines	2 /139 (1.4%)
IgM anti-annexine V	16 /139 (11.5%)
persistant >12 semaines	4 /139 (2.9%)
Anticorps anti-TPO	26 /152 (17.1%)

Sur les 200 grossesses menées par 134 patientes au cours de la période étudiée, 165 grossesses menées par 109 patientes différentes remplissaient les critères d'inclusion. Les caractéristiques de ces grossesses au moment de la 1^{ère} consultation sont présentées dans le tableau 1. L'âge moyen de ces patientes au moment de la grossesse était de 31.8 \pm 5.1 ans (extrêmes de 21.3 à 44.2 ans), le poids moyen avant grossesse était de 65.2 \pm 13.6 kg (extrêmes 42 à 105 kg). Le nombre de geste moyen avant la grossesse étudiée était de 2.2 \pm 1.7 (extrêmes 0 à 7), et le nombre de pare moyen de 0.8 \pm 0.9 (extrêmes 0 à 5). Pour

94.5% des 165 grossesses étudiées l'observance thérapeutique était jugée bonne, et la surveillance adaptée pour 95.8%.

On retrouvait pour 75.8% des grossesses prises en charge un antécédent de complication obstétricale, définie par au moins une perte fœtale (quel qu'en soit le terme), une pré-éclampsie ou une éclampsie, un syndrome HELLP, une insuffisance placentaire, un hématome rétroplacentaire, une HTA gravidique, un diabète gestationnel, une menace d'accouchement prématuré ou une prématurité. En particulier, pour 8.5% des 165 grossesses on retrouvait un antécédent de 2 fausses couches spontanées avant 10 SA, pour 7.9% au moins 3 fausses couches spontanées avant 10 SA, pour 29.7% au moins une perte fœtale après 10 SA, pour 2.4% une éclampsie ou une pré-éclampsie, pour 7.3% une insuffisance placentaire. Il existait pour 40.6% des 165 grossesses un examen anatomopathologique du placenta antérieur, qui était anormal dans 77.6% des cas.

Enfin dans 16.4% des cas on notait une infertilité du couple, primaire ou secondaire. A noter que l'information sur la présence ou non d'une infertilité manquait pour 3.6% des grossesses, qui ont été exclues de l'analyse.

Pour 17.6% des grossesses, on retrouvait un antécédent de thrombose (artérielle, veineuse ou microcirculatoire). Une thrombophilie (autre que les aPL) avait été recherchée pour 107 grossesses soit 64.8% des grossesses. Pour 68 grossesses on retrouvait une anomalie soit 63.6% des cas testés. Un déficit en protéine S était identifié pour 8 grossesses soit 7.5% des cas testés, une résistance à la protéine C activée (RPCA) pour 13 grossesses soit 12.1% des cas testés, une mutation hétérozygote du facteur V Leiden pour 12 grossesses soit 11.2% des cas testés, une mutation du facteur II G20210A et une hyperhomocystéinémie pour 8 grossesses chacune soit 7.5% des cas testés. Pour 28 grossesses soit 26.2% des cas testés on retrouvait une notion d'élévation du facteur VIII et pour 19 grossesses soit 17.8% des cas pour lesquels cette information était disponible au moins une thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire chez un apparenté du 1^{er} degré, mais ces facteurs n'intervenaient pas dans la décision thérapeutique. Aucun déficit en

antithrombine ou en protéine C n'était constaté, de même qu'aucune mutation homozygote du facteur V Leiden ou du facteur II G20210A. Concernant la résistance à la protéine C activée, on constatait que 2 cas survenaient en l'absence de mutation du facteur V Leiden ; ces 2 cas étaient par contre associés à la présence d'aPL, avec notamment un LA persistant. Ceci est intéressant car les aPL sont actuellement reconnus comme une cause de résistance acquise à la protéine C activée, indépendamment du facteur V ; mais parmi les aPL, seuls les anti-β2GPI possédant une activité LA seraient capables d'induire une RPCA.⁷¹

Concernant les maladies auto-immunes, 24 grossesses soit 14.5% concernaient des patientes présentant un SAPL, 84 soit 50.9% des aPL sans remplir les critères du SAPL (aPL à faible taux ou transitoire, ou absence de complication thrombotique ou obstétricale), 55 soit 33.3% un LES et 40 soit 24.2% une dysthyroïdie et/ou des anti-TPO. Plusieurs maladies auto-immunes pouvaient être présentes chez une même patiente. Les anomalies du bilan immunologique connues au moment de la 1^{ère} consultation sont détaillées dans le tableau 2. Des FAN étaient détectés pour 152 grossesses soit 92.1% au moment de la 1^{ère} consultation ou avant celle-ci, mais seules 105 grossesses soit 63.6% présentait un titre égal ou supérieur à 320. Des anti-DNA étaient présents chez 33 grossesses soit 20%, et des anti-SSA pour 24 grossesses soit 14.6%. Pour 108 grossesses soit 65.5% on retrouvait des aPL au moment de la 1^{ère} consultation ou avant celle-ci, définis par une positivité du LA par technique d'hémostase, ou un taux d'anti-cardiolipines, d'anti-β2GPI ou d'anti-annexine V au moins douteux c'est-à-dire égal ou supérieur à 12 U/mL (GPL/MPL pour les anti-cardiolipines). Le LA était retrouvé chez 20 grossesses soit 12.1%, et on confirmait sa persistance au-delà de 12 semaines pour 17 grossesses c'est-à-dire dans 85% des cas (soit 10.3% de l'ensemble des grossesses). Pour les anti-cardiolipines, des IgG supérieures au 99^{ème} percentile (>18 GPL) étaient présentes chez 25 grossesses soit 15.2%, et persistaient au-delà de 12 semaines pour 12 grossesses c'est-à-dire dans 48% des cas (soit 7.3% de l'ensemble des grossesses), alors que des IgM supérieures au 99^{ème} percentile (>18 MPL) étaient présentes chez 7 grossesses soit 4.2%, et persistaient au-delà de 12 semaines pour 6 grossesses c'est-à-dire dans 85.7% des cas (soit 3.6% des grossesses). A noter que

seules 6 grossesses (3.6%) présentaient des taux d'IgG anti-cardiolipine supérieurs à 40 GPL, mais à part dans un cas on ne retrouvait pas de persistance à ces taux à 12 semaines, et que seules 2 grossesses (1.2%) présentaient des taux d'IgM anti-cardiolipine supérieurs à 40 MPL, et dans aucun cas on ne notait une persistance à ces taux au-delà de 12 semaines. Pour les anti-β2GPI, 22 grossesses soit 13.3% présentaient des IgG supérieures au 99^{ème} percentile (>14.2 U/ml) qui persistaient au-delà de 12 semaines pour 8 grossesses c'est-à-dire dans 36.4% des cas (soit 4.8% des grossesses), et 34 grossesses soit 20.6% présentaient des IgM supérieures au 99^{ème} percentile (>15.8 U/ml) qui persistaient au-delà de 12 semaines pour 18 grossesses c'est-à-dire dans 52.9% des cas (10.9% des grossesses). Les anti-annexine V étaient recherchées pour 139 grossesses soit 84.2% ; pour ces grossesses, les IgG étaient positifs (>18 U/ml) dans 4 cas soit 2.9% et persistait au-delà de 12 semaines pour 2 grossesses c'est-à-dire dans 50% des cas (1.4% des grossesses), et les IgM étaient positifs (>18 U/ml) dans 16 cas soit 11.5% et persistaient au-delà de 12 semaines pour 4 grossesses c'est-à-dire dans 25% des cas (2.9% des grossesses). Les anti-TPO étaient recherchés pour 152 grossesses soit 92.1%, et positifs pour 26 d'entre elles soit 17.1% des cas.

4.2. Obtention de la grossesse

Concernant l'obtention de la grossesse, 9.1% d'entre elles faisaient suite à une procédure de procréation médicalement assistée, qu'il s'agisse d'une stimulation, d'une insémination artificielle, ou d'une fécondation in vitro avec ou sans micro-injection de spermatozoïde.

4.3. Traitement au cours de la grossesse

Sur les 165 grossesses suivies, 98.2% ont bénéficié d'un traitement. Concernant les antiagrégants et anticoagulants, 43% des grossesses étaient traitées par aspirine faible dose seule, 35.2% par aspirine et HBPM à dose préventive, et 10.9% par aspirine et HBPM à

dose curative ; 10.9% des grossesses n'avaient reçu ni aspirine ni HBPM. De l'hydroxychloroquine était prescrite pour 38.3% des grossesses, une corticothérapie pour 43.8% le plus souvent à la dose de 10 mg/j de prednisone et de la levothyroxine pour 21%.

4.4. Maladies auto-immunes révélées au cours de la grossesse

Au cours de la grossesse, de nouveaux signes cliniques ou immunologiques évocateurs de maladie auto-immune, qui n'étaient pas connus avant celle-ci, se sont révélés dans 27.3% des cas, mais seules 5 patientes ont déclaré au cours de la grossesse ou nouvelle maladie auto-immune, ce qui correspond à 3% des grossesses : il s'agissait de 3 SAPL, d'un syndrome d'Evans et d'une thrombopénie immunologique (secondaire à un LES, par ailleurs connu).

4.5. Devenir de la grossesse

Tableau 3. Devenir des 165 grossesses

Naissances vivantes	147 (89.1%)
Pertes fœtales	18 (10.9%)
fausses-couches spontanées précoces (<10 SA)	11 (6.7%)
fausses-couches spontanées tardives (entre 10 et 20 SA)	6 (3.6%)
mort fœtale in utero (>20 SA)	1 (0.6%)

Le devenir des grossesses est rapporté dans le tableau 3 : 89.1% d'entre elles donnaient naissance à un enfant vivant. On déplorait donc 18 pertes fœtales, soit un taux de 10.9%. Onze (61.1%) de ces pertes étaient des fausses couches spontanées précoces et survenaient chez 11 patientes différentes, souffrant pour une d'entre elles d'un LES associé à une thyroïdite de Hashimoto, pour 3 d'entre elles d'un LES et pour l'une d'entre elles d'un SAPL ; 3 autres possédaient des FAN, 2 autres des FAN et des aPL et 1 autre des aPL, mais sans remplir les critères de classification des maladies correspondantes. Les patientes

étaient un peu plus âgées que le reste de la série : l'âge moyen était de 34.4 ans, avec des extrêmes allant de 25 à 43 ans. Pour seulement une patiente il s'agissait d'une 1^{ère} grossesse, et 6 des patientes possédaient un antécédent d'au moins une perte fœtale. Six (33.3%) des pertes fœtales étaient des fausses couches spontanées tardives, entre la 10^{ème} et la 20^{ème} SA, survenues chez 5 patientes différentes ; 5 de ces pertes avaient eu lieu au cours de la 10^{ème} ou de la 11^{ème} SA. Deux des patientes présentaient un SAPL, 1 patiente présentait des FAN et des aPL sans LES ni SAPL et c'était elle qui avait présenté 2 pertes fœtales, et 2 patientes présentaient des FAN isolés. Pour aucune de ces patientes il ne s'agissait de la 1^{ère} grossesse, et pour 4 des 6 grossesses on retrouvait au moins une perte fœtale antérieure, et pour une grossesse supplémentaire une interruption médicale de grossesse pour syndrome HELLP et RCIU. Au final il n'y avait qu'une seule mort fœtale in utero (5.6%), à 26 SA +6 jours ; il s'agissait de la 1^{ère} grossesse d'une patiente atteinte de LES, ayant présenté par ailleurs une thrombose récidivante d'une artère poplitée pourtant sans aPL ni anomalie du bilan de thrombophilie, et l'examen anatomopathologique du placenta révélait des infarctus placentaires. Cette patiente avait été traitée par aspirine à faible dose, HBPM à dose curative en relais d'un traitement par AVK suivi au long cours, hydroxychloroquine et prednisone 10 mg/j. Le taux de grossesses aboutissant à une naissance vivante était de 91.7% en cas de SAPL, de 91.7% en cas d'aPL sans SAPL et de 89.1% en cas de LES.

4.6. Complications obstétricales

En ce qui concerne les complications obstétricales, celles-ci concernaient 80.6% des grossesses ; mais sous ce terme on englobait les signes d'insuffisance placentaire (anomalie au doppler des artères utérines et ombilicales, oligoamnios, RCIU, altération du rythme cardiaque fœtal), l'éclampsie et la pré-éclampsie, l'HTA gravidique, le syndrome HELLP, le décollement placentaire et l'hématome rétroplacentaire, le placenta praevia, le placenta accreta, les thromboses, les hémorragies (mineures et majeures), le diabète gestationnel,

les infections et la menace d'accouchement prématuré. Le taux de grossesses avec complications obstétricales était de 83.3% en cas de SAPL, de 81% en cas d'aPL sans SAPL et de 85.5% en cas de LES.

4.6.1. Complications maternelles

Tableau 4. Complications maternelles des 165 grossesses

Décès maternel	0
Pré-éclampsie	7 /165 (4.2%)
Hypertension artérielle gravidique	22 /165 (13.3%)
Syndrome HELLP	3 /165 (1.8%)
Hématome rétroplacentaire	2 /165 (1.2%)
Décollement placentaire du 1 ^{er} trimestre	21 /165 (12.7%)
Placenta praevia	4 /165 (2.4%)
Placenta accreta	0
Thrombose veineuse profonde	2 /165 (1.2%)
Hémorragies favorisée par le traitement antiagrégant et/ou anticoagulant	33 /165 (20%)
hémorragies type 2 du BARC	6 /165 (3.6%)
hémorragies type 3 du BARC	3 /165 (1.8%)
Infections	69 /165 (41.8%)
Diabète gestationnel	11 /165 (6.7%)

Les complications maternelles sont détaillées dans le tableau 4. Aucun décès n'était à déplorer. La pré-éclampsie compliquait 7 grossesses (4.2%) de 6 patientes différentes, et aucun cas d'éclampsie n'était relevé. Une des patientes présentait un LES avec glomérulonéphrite de classe I et myosite de chevauchement, une autre un SAPL à la fois veineux et obstétrical associé à une thyroïdite de Hashimoto, une autre une thyroïdite de Hashimoto et une dernière une maladie inflammatoire mal typée (sarcoïdose ou maladie inflammatoire chronique intestinale). Toutes les patientes sauf une possédaient des aPL,

cette dernière patiente présentant seulement des FAN. Pour 3 des 7 grossesses, on retrouvait une notion de pré-éclampsie lors d'une grossesse antérieure. Une seule patiente était nullipare, une autre présentait un tabagisme actif (patiente ayant d'ailleurs présenté une pré-éclampsie pour chacune des 2 grossesses suivies), deux supplémentaires étaient obèses (IMC à 33.4 kg/m² et 38.2 kg/m²) et une dernière était âgée de plus de 40 ans, présentait une insuffisance rénale chronique (séquelle d'une pré-éclampsie antérieure, lors d'une grossesse non suivie par notre équipe) et avait obtenue sa grossesse par FIV avec don d'ovocyte. Toutes les grossesses avaient été traitées par aspirine faible dose et 5 avaient en outre reçu un traitement par HBPM à dose préventive (convertie ensuite en dose curative pour l'une d'entre elle). Aucune de ces 7 pré-éclampsies n'avait conduit à une perte fœtale. L'HTA gravidique compliquait 22 grossesses (13.3%) chez 19 patientes différentes, et dans 3 cas celle-ci évoluait ensuite vers une pré-éclampsie. Un syndrome HELLP n'était rencontré qu'au cours de 3 grossesses (1.8%) chez 3 patientes différentes et était associé pour 2 cas à une pré-éclampsie. Deux des patientes présentaient un SAPL, associé à une thyroïdite de Hashimoto pour l'une d'entre elles, et la 3^{ème} une thyroïdite de Hashimoto. Aucune perte fœtale n'était à déplorer, mais un des enfants avait du être extrait à 25 SA +2 jours. L'hématome rétroplacentaire était rare, rencontré chez seulement 2 grossesses (1.2%) de 2 patientes différentes et pour un cas concomitant d'un syndrome HELLP et d'une pré-éclampsie. Cette patiente présentait une thyroïdite de Hashimoto et l'autre un LES avec glomérulonéphrite de classe IV. Là encore aucune perte fœtale n'était constatée. Un décollement placentaire du 1^{er} trimestre était présent pour 21 grossesses (12.7%) chez 19 patientes différentes, souvent révélé par des métrorragies du 1^{er} trimestre ou de découverte fortuite à l'échographie, et était généralement régressif puisque seul un cas évoluait par la suite vers un hématome rétroplacentaire. Aucune perte fœtale n'était par ailleurs constatée. Une thrombose n'était diagnostiquée qu'au cours de 2 grossesses (1.2%), chez 2 patientes différentes : il s'agissait d'une thrombose veineuse profonde distale à 26 SA +5 jours, dans un contexte d'alitement, et d'une thrombose veineuse profonde proximale à 8 SA +2. Ces 2 patientes avaient chacune un antécédent de maladie thromboembolique veineuse dans un

contexte de contraception œstroprogestative, elles ne présentaient pas de maladie auto-immune systémique définie (lupus cutané pour l'une), ne possédaient pas d'aPL et chez l'une des patientes était identifiée une mutation hétérozygote du facteur V Leiden associée à une mutation hétérozygote de la MTHFR. Elles avaient été adressées du fait de la présence de FAN isolés et aucune n'avait bénéficié d'une anticoagulation préventive par HBPM (une était sous aspirine faible dose). Cinquante-sept grossesses étaient compliquées d'hémorragies de tous types, survenant pour 56 d'entre elles sous aspirine et/ou HBPM (dose préventive ou curative). Cependant, seules 33 pouvaient être rattachées au traitement, après exclusion des métrorragies révélatrices des fausses-couches spontanées, des métrorragies minimales du 1^{er} trimestre et des autres hémorragies bénignes avec une cause autre retrouvée : 20% des grossesses étaient donc compliquées d'une hémorragie favorisée par le traitement antiagrégant et/ou anticoagulant. Mais ces hémorragies étaient le plus souvent mineures, de type 1 selon la définition du Bleeding Academic Research Consortium (saignement qui ne modifie pas la prise en charge médicale et sur lequel aucune action médicale n'est entreprise) : gingivorragies, épistaxis, ecchymoses en regard des points d'injection des HBPM, métrorragies minimales du 2nd trimestre, hématome de paroi après césarienne ne nécessitant pas de reprise chirurgicale.⁷² Les hémorragies de type 2 (saignement extériorisé entraînant un traitement non chirurgical, conduisant à une hospitalisation ou conduisant à une évaluation médicale) concernaient 6 grossesses (3.6%) ; il s'agissait de métrorragies à 33 SA +4 jours sous HBPM préventive nécessitant un arrêt temporaire du traitement et une hospitalisation pour surveillance, d'une déchirure périnéale hémorragique sous HBPM préventive, d'une hémorragie utérine (perte de 500 ml) sous aspirine faible dose lors de la révision utérine pour fausse-couche spontanée précoce, d'une hémorragie de la délivrance sur utérus atone alors que la patiente était sous aspirine faible dose et HBPM curative (sans fenêtre car accouchement prématuré non programmé) traitée médicalement, de gingivorragies répétées au cours de grossesse sous aspirine faible dose et HBPM curative nécessitant un traitement par fer en post-partum, de métrorragies 1 semaine après l'accouchement sous HBPM préventive favorisées par la persistance de

débris utérins ce qui nécessitera une révision utérine. Enfin on dénombrait 3 grossesses (1.8%) compliquées par une hémorragie de type 3a (saignement extériorisé avec soit une chute de l'hémoglobine de 3 à 5 points, soit une transfusion sanguine) ou 3b (saignement extériorisé avec une chute de l'hémoglobine d'au moins 5 points, ou tamponnade, ou saignement nécessitant une hémostase chirurgicale, ou saignement nécessitant l'administration d'amines vasoconstrictrices par voie intraveineuse) : un hématome de paroi après césarienne en post-partum sous HBPM préventive nécessitant une reprise chirurgicale, une hémorragie périnéale suite à une épisiotomie réalisée sous aspirine faible dose et HBPM curative (car accouchement prématuré non programmé) nécessitant une reprise chirurgicale et une transfusion sanguine, une hémorragie sur rétention utérine nécessitant une reprise chirurgicale 6 jours après l'accouchement et une transfusion sanguine alors que la patiente était en cours de relai HBPM/AVK. Au cours de 69 grossesses (41.8%) on rapportait des infections, quel qu'en soit le type et la gravité. Ces infections étaient généralement banales et principalement virales ; il s'agissait d'angines, de sinusites, de rhinopharyngites, de bronchites, de gastroentérites, de cystites et de mycoses vaginales. On notait cependant une pyélonéphrite, une infection par parvovirus B19, une infection par HHV6, un cas d'herpès génital, un cas de varicelle et une syphilis latente tardive. Aucune de ces infections n'a eu de conséquence sur le fœtus. Le diabète gestationnel concernait 11 grossesses (6.7%), de 10 patientes différentes. Pour 5 de ces grossesses il existait une notion de diabète gestationnel lors de grossesses antérieures, pour 6 de ces grossesses les patientes étaient en surpoids voire en obésité (au moins 3 patientes avec un IMC supérieur à 30 kg/m²), enfin une corticothérapie avait été prescrite pour 6 des grossesses, avec une dose maximale de prednisone à 10 mg/j pour 5 d'entre elles et à 15 mg/j pour la dernière. Dans 7 cas, les règles hygiénodététiques seules ne suffisaient pas et une insulinothérapie était prescrite. A noter enfin 4 cas de placenta praevia (2.4%) et aucun cas de placenta accreta.

4.6.2. Complications fœtales et néonatales

Tableau 5. Complications fœtales au cours des 165 grossesses

Insuffisance placentaire	46 /165 (27.9%)
anomalie du doppler des artères utérines ou ombilicales	20 /165 (12.1%)
oligoamnios	17 /165 (10.3%)
retard de croissance intra-utérin	24 /165 (14.5%)

Les complications fœtales sont exposées dans le tableau 5. On dénombrait 46 cas d'insuffisance placentaire (27.9%) sur l'ensemble de la série. Des anomalies du doppler des artères utérines ou des artères ombilicales étaient ainsi observées pour 20 grossesses (12.1%) de 17 patientes différentes, essentiellement à type d'incisure protodiastolique sur les artères utérines (notch) ; en association à ces anomalies on notait dans 9 cas un RCIU, par contre les autres complications obstétricales ne semblaient pas plus fréquentes avec une seule perte fœtale (mort fœtale in utero à 26 SA +6 jours), 2 pré-éclampsies, 1 syndrome HELLP et 1 hématome rétroplacentaire. Huit de ces grossesses survenaient dans un contexte de LES, 3 dans un contexte de SAPL, 1 avec une thyroïdite de Hashimoto et 1 avec un syndrome de Gougerot-Sjögren. Enfin pour 15 de ces grossesses on retrouvait des aPL. Dix-sept grossesses (10.3%) chez autant de patientes différentes se compliquaient d'un oligoamnios, dans un contexte d'HTA gravidique pour 5 d'entre elles, et étaient associés dans 9 cas à un RCIU et dans 1 cas à une perte fœtale (mort fœtale in utero à 26 SA +6 jours). Les maladies auto-immunes associées étaient le LES pour 9 cas, le SAPL pour 2 cas (dont 1 cas associé à un LES) et la thyroïdite de Hashimoto dans 1 cas (accompagnant un LES) ; des aPL étaient présents pour 12 de ces grossesses. Un RCIU était diagnostiqué pour 24 des grossesses (14.5%) chez 23 patientes différentes, mais n'était associé qu'à une seule perte fœtale (mort fœtale in utero à 26 SA +6 jours). Les maladies auto-immunes associées étaient un LES dans 8 cas, un SAPL dans 5 cas (dont un cas associé à un LES), une thyroïdite de Hashimoto dans 1 cas (associé à un SAPL), une myosite de

chevauchement dans 1 cas (associé à un LES) et un lupus cutané subaigu dans 1 cas ; des aPL étaient présents pour 17 des grossesses.

Une menace d'accouchement prématuré compliquait 15 grossesses (9.1%) chez 14 patientes différentes. Neuf de ces cas finissaient par aboutir à une naissance prématurée spontanée. Les maladies auto-immunes associées étaient le LES dans 5 cas, le SAPL dans un cas, le syndrome de Sharp dans un cas la thyroïdite de Hashimoto dans 2 cas (dont 1 cas associé à un LES) et le lupus cutané subaigu dans 2 cas. Dix grossesses présentaient des aPL.

Tableau 6. Caractéristiques des nouveau-nés : 152 enfants nés de 147 grossesses

Grossesses gémellaires	5
Garçons	76 /150 (50.7%)
Terme moyen	37.5 ±2.3 SA (25.3 à 42.6 SA)
Prématurité <37 SA	34 /147 (23.1%)
prématurité <34 SA	10 /147 (6.8%)
Poids moyen	2804 ±613.2 g (630 à 4060 g)
Hypotrophie (poids <10 ^{ème} percentile)	22 /145 (15.2%)
Malformations	0
Lupus néonatal	0
Complications néonatales	24 /149 (16.1%)
décès	1 /152 (0.7%)
Accouchement spontané	44 /145 (30.3%)
Césarienne	44 /143 (30.8%)

A ces complications fœtales se rajoute enfin la prématurité, touchant 34 des 147 grossesses avec naissance vivante, soit 23.1%, chez 31 patientes différentes. Dix de ces grossesses aboutissaient à une naissance avant 34 SA. Vingt-deux des 34 naissances prématurées (64.7%) étaient liées à un déclenchement avant terme, généralement pour pré-éclampsie, HTA gravidique, syndrome HELLP ou souffrance fœtale (RCIU, oligoamnios, doppler pathologique, altération du rythme cardiaque fœtal), mais parfois pour LES ou SAPL.

Douze des 14 enfants (2 grossesses gémellaires) étaient hypotrophes à la naissance, et autant présentaient une complication néonatale. Celle-ci était souvent un ictère simple, mais on relève cependant un décès en période néonatale (état de mal épileptique compliquant une encéphalopathie hyperamoniémique sur probable déficit en ornithine carbamyl transférase), et 7 détresses respiratoires dont 2 cas sur maladie des membranes hyalines.

Au total 152 enfants sont nés de ces 147 grossesses avec naissance vivante (5 grossesses gemellaires). Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 6. On dénombrait 76 garçons soit 50.7% (2 cas pour lesquels l'information manquait, non pris en compte). Il n'y avait pas de malformation constatée. Le terme moyen était de 37.5 ± 2.3 SA (extrêmes 25.3 à 42.6 SA), le poids moyen à la naissance était de 2804 ± 613.3 grammes (extrêmes 630 à 4060 grammes) ce qui est adapté au terme moyen. Il y avait cependant 22 nouveau-nés hypotrophes soit 15.2% (donnée manquante pour 7 cas, non pris en compte). L'accouchement était spontané dans 44 cas soit 30.3% des cas (2 cas pour lesquels l'information manquait, non pris en compte) ; en effet la majorité des cas était déclenchée, du fait d'un LES ou d'un SAPL, pour fenêtre thérapeutique ou pour souffrance fœtale ou risque maternel. Une césarienne était réalisée dans 44 cas soit 30.8% des cas (4 cas pour lesquels l'information manquait, non pris en compte) ; le motif était généralement un échec du déclenchement, une altération du rythme cardiaque fœtal en cours de travail, une souffrance fœtale, un utérus cicatriciel ou une présentation en siège. Des complications néonatales étaient présentes chez 24 enfants, soit 16.1% (donnée manquante pour 3 cas, non pris en compte) ; il s'agissait le plus souvent d'un ictère simple, mais on déplorait une mort en période néonatale (état de mal épileptique compliquant une encéphalopathie hyperamoniémique sur probable déficit en ornithine carbamyl transférase).

4.7. Devenir maternel après l'accouchement

Au final, sur les 109 patientes, seules 2 patientes (1.8%) n'ont pas pu avoir d'enfant au cours de la période étudiée ; la 1^{ère} patiente a été suivie pour 2 grossesses, sans succès,

quant à la 2nde patiente elle n'a été suivie que pour 1 grossesse, qui s'est soldée par une mort foetale in utero.

Après l'accouchement, 8 patientes ont été perdues de vue. Le suivi moyen après accouchement des autres patientes était de 2.8 ans. Au cours de ce suivi, 46.3% vont voir apparaître de nouveaux signes cliniques ou biologiques évocateurs de maladie auto-immune, mais seulement 4.9% de la cohorte totale des grossesses suivie après accouchement développera une maladie inflammatoire chronique : 2 SAPL, 2 LES, 2 thyroïdite de Hashimoto, 1 spondylarthropathie, 1 néphropathie à IgA. Par ailleurs, 2.5% des grossesses suivies après accouchement vont développer une thrombose, mais aucune ne révélera un SAPL : une thrombose veineuse superficielle après chirurgie de varices (chez une patiente porteuse d'un SAPL), 2 thromboses veineuses profondes distales sous plâtre, une thrombose de l'artère fémorale commune (mais en rapport avec la pose de colle procoagulante après une ponction de l'artère).

5. Discussion

L'objectif principal de cette étude était de démontrer l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire des grossesses des patientes présentant une auto-immunité biologique, avec ou sans maladie auto-immune. Les principaux auto-anticorps considérés étaient les aPL, les FAN avec ou sans anti-SSA et les anti-TPO. Les maladies auto-immunes correspondantes étaient le SAPL, le LES et la thyroïdite de Hashimoto. Notre série de cas était constituée de 165 grossesses menées par 109 patientes différentes : 14.5% des grossesses concernaient des patientes présentant un SAPL, 50.9% des aPL sans remplir les critères du SAPL (aPL à faible taux ou transitoire, ou absence de complication thrombotique ou obstétricale), 33.3% un LES et 24.2% une dysthyroïdie et/ou des anti-TPO. Un antécédent de complication obstétricale antérieure était retrouvé pour 75.8% des grossesses prises en charge, et avait généralement motivé le bilan immunologique : 2 fausses-couches spontanées avant 10 SA pour 8.5% des grossesses, au moins 3 fausses-couches spontanées avant 10 SA pour 7.9%, au moins une perte fœtale après 10 SA pour 29.7%, une éclampsie ou une pré-éclampsie pour 2.4%, une insuffisance placentaire pour 7.3%. Sur les 165 grossesses suivies, 98.2% ont bénéficié d'un traitement, détaillé ci-dessus, et qui était décidé au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire entre médecins internistes, obstétriciens et anesthésistes. On décidait aussi des modalités de l'accouchement et de la date de l'éventuel déclenchement. Outre ce traitement, les patientes bénéficiaient d'un suivi régulier, avec une consultation mensuelle en médecine interne et une consultation mensuelle en obstétrique, auxquelles se rajoutaient le suivi échographique régulier et le cas échéant les dopplers des artères ombilicales et utérines ainsi que les échographies cardiaques fœtales. Ce suivi est probablement pour beaucoup dans les bons résultats de la prise en charge globale.

En effet sur l'ensemble de notre série, 89.1% des grossesses prises en charge donnaient naissance à un enfant vivant et aucune malformation n'était constatée. Aucun

lupus néonatal n'était non plus observé. Il existait un seul cas de décès en période néonatale, lié à une maladie métabolique héréditaire. Au final, 98.2% des patientes suivies ont pu donner naissance à au moins un enfant vivant. Concernant les complications maternelles, aucun décès n'était à déplorer. Une HTA gravidique compliquait 13.3% des grossesses, une pré-éclampsie 4.2% des grossesses, un syndrome HELLP 1.8% des grossesses et un hématome rétroplacentaire 1.2% des grossesses. Notre série étant très hétérogène, avec certaines patientes présentant des maladies auto-immunes définies et d'autres simplement des auto-anticorps, il est difficile d'établir des comparaisons mais ces résultats semblent satisfaisants. En effet le taux de naissances vivantes est de 70% dans le SAPL, et 80% dans le LES.

La prise en charge de ces patientes est complexe, et l'absence fréquente de recommandations internationales claires constitue un écueil supplémentaire. Cette absence de consensus se ressent même pour les maladies auto-immunes bien définies, selon les critères de classification, pour lesquelles on ne dispose souvent que d'avis d'experts. Dans le cas du LES, la prescription systématique d'une corticothérapie au cours de la grossesse est toujours sujet à débat. En ce qui concerne le SAPL, la conduite à tenir en cas de fausses couches spontanées précoces répétées antérieures est discutée : les principaux experts internationaux proposent dans un premier temps de l'aspirine à faible dose, et n'envisagent l'association d'héparine à dose préventive qu'en cas d'échec. En effet une étude prospective randomisée menée sur 98 patientes présentant un SAPL obstétrical avec fausses couches répétées ne retrouvait pas de différence significative entre le groupe A, comprenant 47 patientes traitées par aspirine 75 mg/j (taux de naissances vivantes 72%), et le groupe B, comprenant 51 patientes traitées par aspirine 75 mg/j et HBPM 5000 unités/jour (taux de naissances vivantes 78%).⁷³ Des recommandations anglaises, issues des sociétés d'obstétriques, et américaines, proposées par des spécialistes de la maladie thrombo-embolique veineuse, sont pourtant favorables à l'association d'aspirine et d'héparine d'emblée. Des antécédents de perte fœtale après 10 SA, de pré-éclampsie et d'insuffisance placentaire justifient en France l'association d'aspirine et d'héparine à dose préventive. Ceci

est également l'avis de plusieurs experts internationaux du LES et du SAPL. Cependant les recommandations anglaises et américaines précédemment citées ne retiennent qu'une indication à de l'aspirine seule en cas d'antécédent de pré-éclampsie, et n'évoquent pas le cas des pertes fœtales tardives. Les recommandations anglaises proposent aussi l'aspirine seule en cas de RCIU, qui témoigne pourtant d'une insuffisance placentaire. Enfin, la prise en charge de la grossesse au cours de la thyroïdite de Hashimoto peut s'appuyer sur des recommandations internationales solides, mais le cas des anti-TPO isolés, en l'absence d'hypothyroïdie, est toujours discuté : les recommandations américaines de 2012 précisent qu'un traitement par levothyroxine peut être proposé en particulier en présence de complications obstétricales antérieures, alors que les recommandations françaises, non remises à jour, n'abordent pas ce problème.

Le cas des patientes possédant des aPL sans remplir les critères du SAPL est encore plus problématique. Cette situation bien que fréquente, correspondant à la majorité des grossesses dans notre série (50.9%), ne fait l'objet d'aucun consensus et de très peu d'avis d'experts. Des complications obstétricales semblent pourtant associées. On l'a vu, la méta-analyse d'Opatrny retrouvait une association entre les pertes fœtales répétées, définies comme au moins 2 fausses couches avant 24 SA en l'absence de cause retrouvée, et les aPL, même à faibles taux et transitoires, en l'absence de SAPL ou d'autre maladie auto-immune.³¹ Les odd ratio étaient de 13.35 pour le LA, 3.57 pour les IgG anti-cardiolipines et 5.61 pour les IgM anti-cardiolipines. Cependant pour ces derniers il n'avait pas été possible d'isoler les cas sans autre aPL présent. Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre les pertes fœtales répétées et les anti-β2GPI, mais l'étude manquait de puissance. Il n'existe pas d'autre étude analysant clairement l'association entre les aPL hors SAPL et les complications fœtales. La méta-analyse d'Abou-Nassar prenait en compte les aPL même à faibles taux, transitoires ou persistants, avec ou sans SAPL mais sans autre maladie auto-immune associée.²⁹ Il existait une association entre les pertes fœtales après 10 SA et les aPL : odd ratio 4.73 dans les études cas-témoins et 10.59 dans les études de cohorte pour le LA, odd ratio 4.29 dans les études cas-témoins et 8.85 dans les études de

cohorte pour les anti-cardiolipines (IgG ou IgM), odd ratio 23.46 dans les études de cohorte pour les anti- β 2GPI (IgG ou IgM). Toujours dans cette méta-analyse, on identifiait un lien entre le RCIU et les aPL : odd ratio 4.65 dans les études cas-témoins pour le LA, odd ratio 19.14 dans les études de cohorte pour les anti- β 2GPI. L'analyse de population publiée par Nodler retrouvait une association entre la positivité des aPL en l'absence de LES et l'insuffisance placentaire avec un odd ratio de 4.06.²⁶ Enfin dans son étude cas-témoins prospective, Yamada associait le LA (recherché une seule fois) à la prématurité avec un odd ratio de 11 et à un poids de naissance inférieur à 2500 g avec un odd ratio de 8.³⁰ Notre étude va également dans le sens d'une association entre ces aPL hors SAPL et la morbidité obstétricale, avec un taux de complications très proche entre les grossesses des patientes avec aPL hors SAPL (81%), les grossesses des patientes avec SAPL (83.3%) et les grossesses des patientes avec LES (85.5%). Ces complications étaient aussi bien fœtales que maternelles. Alors même que les critères de classification du SAPL n'étaient pas remplis, la forte prévalence des complications obstétricales en cas d'aPL isolés pointe du doigt la nécessité d'une prise en charge de ces patientes.

Enfin il faut rappeler que toutes ces maladies auto-immunes peuvent s'associer entre elles. Par exemple 30 à 40% des LES présentent des aPL et on sait que dans ce cas l'incidence des complications obstétricales est augmentée. Or cette situation est rarement abordée dans la littérature.

Ces difficultés soulignent l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire basée sur une réunion de concertation si possible avant programmation de la grossesse, le cas de ces patientes nécessitant d'être envisagé de manière individuelle. On tient compte pour la décision de la présence ou non d'une maladie auto-immune définie, du nombre d'aPL positifs, de leur type et de leur isotype, de leurs taux, d'une persistance ou au contraire du caractère transitoire, des complications obstétricales antérieures, des autres facteurs de risque de thrombose et du caractère « précieux » de la grossesse, déterminé notamment par l'âge de la patiente et le nombre de procédures antérieures en PMA.

En accord avec ces réunions de concertation pluridisciplinaire, 98.2% des grossesses bénéficiaient d'un traitement. La principale critique qui peut être adressée est d'avoir sur-traité ces patientes, c'est-à-dire d'avoir instauré un traitement chez des femmes ne le nécessitant pas et de les avoir ainsi exposées à un risque injustifié. Ceci concerne particulièrement les aPL hors SAPL, du fait des limites des tests de détection. Les principales limites sont l'absence de standardisation des tests (en dehors du LA), ainsi que la difficulté à reconnaître les anticorps pathogènes de ceux dirigés uniquement contre les antiphospholipides et non les cofacteurs protéiques (anticorps antiphospholipides « vrais »), accompagnant des pathologies infectieuses intercurrentes ou certains traitements médicamenteux, non pathogènes et généralement transitoires. On l'a vu, les tests de détection du LA ne permettent actuellement pas de différencier les anti- β 2GPI avec activité LA des anti-prothrombine avec activité LA, or les premiers seraient associés à un plus haut risque thrombotique et obstétrical. L'ELISA anti-cardiolipines se positive indifféremment pour des anti-cardiolipines vrais, généralement non pathogènes, des anti-cardiolipines dépendants de la β 2GPI (auto-anticorps dirigés contre la β 2GPI liée à la cardiolipine), et des auto-anticorps dirigés contre des cofacteurs autres que la β 2GPI. L'ELISA anti- β 2GPI détecte tous les anticorps anti- β 2GPI, mais la fixation de la β 2GPI sur la surface plastique des puits du test peut exposer des néo-épitopes, permettant la détection d'auto-anticorps non pathogènes. La détermination des seuils de positivité est une difficulté supplémentaire. Au final le manque de spécificité des tests de dépistage pour la détection des aPL réellement pathogènes peut conduire à un traitement antiagrégant et/ou anticoagulant inutile, source potentielle de complications hémorragiques. Pourtant les complications obstétricales et les pertes fœtales lors de grossesses antérieures étaient fréquentes dans notre série, incitant à proposer une intervention thérapeutique ce d'autant plus que l'impact psychologique des échecs reste lourd chez ces patientes. Il importe donc d'évaluer la balance bénéfice/risque.

Deux études rétrospectives récentes ont évalué le traitement antiagrégant et/ou anticoagulant chez ces patientes. Mekinian a ainsi étudié le bénéfice d'un traitement par aspirine faible dose seule ou en association à une HBPM à dose préventive, chez 32

patientes présentant un antécédent de complication obstétricale évocateur de SAPL selon les critères de Sydney (au moins 3 fausses couches spontanées inexplicées avant 10 SA, au moins une perte fœtale après 10 SA, au moins une naissance prématurée secondaire à une pré-éclampsie ou à une insuffisance placentaire), possédant des anti-cardiolipines et/ou des anti-β2GPI persistants mais positifs seulement à taux faibles c'est-à-dire entre le 90^{ème} et le 99^{ème} percentile (groupe 2).⁷⁴ Ces patientes étaient comparées à 25 patientes présentant un SAPL obstétrical selon les critères de Sydney (groupe 1), ayant mené au moins une grossesse non traitée avant la prise en charge par l'équipe de Mekinian, et à 21 patientes avec des antécédents obstétricaux évocateurs de SAPL mais sans aPL détectés et donc non traitées (groupe 3). Une thrombophilie génétique était recherchée dans les groupes 1 et 2 ; il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces 2 groupes. De l'aspirine seule était prescrite dans 8% des cas pour le groupe 1 et 9% des cas pour le groupe 2, une HBPM seule dans 8% des cas pour le groupe 1 et 6% des cas pour le groupe 2, et une association aspirine et HBPM dans 84% des cas pour chaque groupe. Les complications obstétricales étaient définies par au moins 3 pertes fœtales avant 10 SA, au moins 1 perte fœtale après 10 SA, une pré-éclampsie ou une éclampsie avant 34 SA, un hématome rétroplacentaire et un RCIU. Le nombre de complications obstétricales par patiente diminuait fortement dans le groupe 1 comme dans le groupe 2 sous traitement : de 3 (1-8) à 0 (0-2) dans le groupe 1 ($p < 0.05$) et de 3 (1-6) à 0 (0-2) dans le groupe 2 ($p < 0.05$). Sous traitement l'incidence des naissances prématurées et des naissances par césarienne, les biométries du nouveau-né, le score Apgar et les complications néonatales étaient similaires dans les 2 groupes. Dans cette étude, menée sur des patientes remplissant le critère clinique du SAPL obstétrical et étudiant la survenue des complications obstétricales, il n'y avait pas de différence entre les patientes présentant un SAPL défini (taux d'aPL modérés à élevés et persistants) non traité et celles présentant des taux faibles d'aPL (anti-cardiolipines et/ou anti-β2GPI) persistants non traités, et un traitement par aspirine faible dose et/ou HBPM à dose préventive était bénéfique sur une grossesse ultérieure pour les 2 groupes. L'autre étude, menée par Del Ross, évaluait 104 grossesses de patientes possédant des aPL à

n'importe quel taux sans remplir les critères du SAPL, soit sans grossesse antérieure ou sans perte fœtale antérieure, soit avec une ou 2 pertes fœtales avant 10 SA.⁷⁵ Ces grossesses étaient traitées par aspirine à faible dose et comparées à 35 grossesses sélectionnées selon les mêmes critères mais non traitées. La prématurité avant 34 SA était associée au LA et à un taux d'IgG anti-β2GPI supérieur au 99^{ème} percentile. Mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe traité par aspirine et le groupe non traité pour les pertes fœtales (7.7% dans le groupe traité, 2.9% dans le groupe non traité), l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance. Pour l'auteur de cet article, l'aspirine à faible dose n'apporte pas de bénéfice pour les grossesses des patientes possédant des aPL hors SAPL. Ceci semble s'opposer au travail de Mekinian. Cependant les patientes ne recevaient que de l'aspirine, alors que dans l'étude de ce dernier 84% des grossesses étaient menées sous aspirine et HBPM à dose préventive. Les patientes étudiées étaient également différentes : toutes les patientes sélectionnées par Mekinian présentaient des antécédents de complications obstétricales, dont des pertes fœtales après 10 SA et des pré-éclampsies, et des aPL persistants bien qu'à faibles taux, contrairement à la population étudiée par Del Ross qui associait des patientes sans grossesse antérieure, des patientes sans antécédent obstétrical et des patientes avec une ou 2 pertes fœtales avant 10 SA, présentant des aPL de tout taux mais pas nécessairement persistants. En conclusion de ces 2 études disponibles, il semble y avoir un bénéfice à traiter les patientes présentant des aPL à faible taux mais persistants en cas d'antécédent obstétrical évocateur de SAPL, notamment par l'association aspirine et HBPM préventive. Ces conclusions sont principalement issues de l'étude de Mekinian. La situation est moins claire pour les aPL transitoires et les patientes sans antécédent obstétrical, qui n'ont pas été évaluées dans cette dernière.

Dans notre série 75.8% des grossesses étaient précédées d'une complication obstétricale, avec notamment un antécédent de 2 fausses-couches spontanées avant 10 SA pour 8.5% des grossesses, au moins 3 fausses-couches spontanées avant 10 SA pour 7.9%, au moins une perte fœtale après 10 SA pour 29.7%, une éclampsie ou une pré-

éclampsie pour 2.4% et une insuffisance placentaire pour 7.3%. Sur les 165 grossesses 65.5% étaient menées chez des patientes possédant des aPL ; 10.3% de l'ensemble des grossesses présentaient un LA persistant, 7.3% des IgG anti-cardiolipines persistants supérieurs au 99^{ème} percentile, 3.6% des IgM anti-cardiolipines persistants supérieurs au 99^{ème} percentile, 4.8% des IgG anti-β2GPI persistants supérieurs au 99^{ème} percentile et 10.9% des IgM anti-β2GPI persistants supérieurs au 99^{ème} percentile. Le bénéfice attendu du traitement était probablement supérieur chez ces patientes, expliquant les bons résultats de la prise en charge avec en particulier 89.1% des grossesses aboutissant à une naissance vivante.

Mais les études de Mekinian et de Del Ross n'évoquent pas le risque hémorragique lié au traitement. Ceci est pourtant fondamental dans le choix de traiter, le bénéfice de ce dernier étant incertain. Sur les 165 grossesses que nous rapportons, 43% étaient traitées par aspirine faible dose seule, 35.2% par aspirine et HBPM à dose préventive et 10.9% par aspirine et HBPM à dose curative. Vingt pourcent de l'ensemble des grossesses étaient compliquées d'une hémorragie favorisée par le traitement antiagrégant et/ou anticoagulant, mais qui restait le plus souvent mineure. En effet sur ces 165 grossesses, seules 3.6% présentaient une hémorragie de type 2 selon le BARC (saignement extériorisé entraînant un traitement non chirurgical, conduisant à une hospitalisation ou conduisant à une évaluation médicale) et 1.8% une hémorragie de type 3a (saignement extériorisé avec soit une chute de l'hémoglobine de 3 à 5 points, soit une transfusion sanguine) ou 3b (saignement extériorisé avec une chute de l'hémoglobine d'au moins 5 points, ou tamponnade, ou saignement nécessitant une hémostase chirurgicale, ou saignement nécessitant l'administration d'amines vasoconstrictrices par voie intraveineuse). La morbidité liée au traitement reste donc faible, et la mortalité nulle. Il faut enfin noter que 2 grossesses présentant des aPL sans SAPL ont été déclenchées avant 37 SA en l'absence de complication obstétricale le justifiant, pour fenêtre thérapeutique (patientes sous aspirine et HBPM à dose préventive) : une à 36 SA et l'autre à 36 SA +4 jours. Il n'y a cependant pas eu de complication néonatale.

Au final on peut regretter l'absence de consensus concernant la grossesse au cours du SAPL, du LES, en présence d'anti-TPO sans hypothyroïdie et d'aPL hors SAPL. Ces cas de figure ne sont pourtant pas rares. Outre les maladies auto-immunes bien définies et les auto-anticorps isolés (aPL notamment), de multiples facteurs de risque interviennent dans l'évaluation du risque obstétrical. Ceci empêche la constitution de groupes homogènes de patientes en vue d'études prospectives, limitant fortement les niveaux de preuve des recommandations. Concernant les aPL, d'autres limites spécifiques se rajoutent : l'absence d'harmonisation des méthodes de détection, la difficulté à définir les seuils de positivité, leur caractère fréquemment transitoire et les multiples complications obstétricales rapportées (fausses couches spontanées précoces répétées, fausses couches spontanées tardives, morts fœtales, RCIU, pré-éclampsie) relevant peut être de mécanismes différents. Enfin plusieurs maladies auto-immunes peuvent s'associer, ce qui majore les effets sur la grossesse ; ceci est particulièrement vrai pour le LES et le SAPL, mais reste mal évalué.

Pour ces raisons la prise en charge de ces patientes ne peut être qu'individuelle, justifiant une concertation multidisciplinaire et un suivi rapproché.

6. Conclusion

Le SAPL, le LES et la thyroïdite de Hashimoto sont 3 maladies auto-immunes touchant préférentiellement les femmes en âge de procréer. Au cours de la grossesse, elles exposent à des complications maternelles et fœtales. La prise en charge de la thyroïdite de Hashimoto avec hypothyroïdie a fait l'objet de plusieurs recommandations récentes, alors qu'il n'existe toujours pas de recommandations internationales claires concernant la grossesse des patientes porteuses de LES et de SAPL. Le cas des patientes porteuses d'aPL sans remplir les critères de classification du SAPL est encore plus problématique, étant donné l'absence même d'avis d'experts. Pourtant il semble que ces patientes soient exposées aux mêmes complications obstétricales que les patientes atteintes de SAPL défini, mais peut être pas avec la même prévalence. L'absence d'harmonisation des tests de détection des aPL, la difficulté à définir les seuils de positivité et la difficulté de former des groupes homogènes de patientes expliquent la difficulté de réalisation des études et donc l'absence de consensus. Pour ces raisons la prise en charge des grossesses des patientes atteintes de LES, de SAPL et a fortiori d'aPL hors SAPL ne peut être qu'individuelle, ce qui souligne l'importance d'une réunion de concertation pluridisciplinaire entre les différents médecins impliqués dans le suivi de la grossesse.

Nous avons rapporté les résultats de cette prise en charge collégiale dans une série monocentrique de 165 grossesses survenues chez 109 patientes sur une période de 10 ans, présentant une auto-immunité biologique avec ou sans maladie auto-immune associée ; il s'agissait essentiellement de patientes atteintes de LES, de SAPL, de thyroïdite de Hashimoto et d'aPL hors SAPL. Notre série étant très hétérogène, l'interprétation des résultats est gênée par l'absence de groupe contrôle et de série comparable dans la littérature. Les résultats nous semblent cependant satisfaisants. L'originalité de cette série tient aussi à l'intégration des patientes présentant des aPL hors SAPL, prise en charge qui est très rarement rapportée dans la littérature. Dans notre expérience ces patientes

présentaient fréquemment des complications obstétricales antérieures et nous pensons qu'un traitement par aspirine faible dose associée selon les cas à une HBPM à dose préventive a été bénéfique pour les grossesses suivies par notre centre. Surtout ces traitements ont été bien tolérés, avec peu d'hémorragies majeures.

Ce travail a aussi permis la création d'un registre des patientes prises en charge par notre équipe multidisciplinaire, ce qui servira de base à des travaux ultérieurs.

7. Références bibliographiques

1. Masliah-Planchon J, Darnige L. [Antiphospholipid antibodies and haemostasis]. *Rev Med Interne*. 2012;33(4):181–188.
2. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(11):1033–1044.
3. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1428–1432.
4. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1309–1311.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
6. Solano C, Lamuño M, Vargas A, Amezcua-Guerra LM. Comparison of the 1999 Sapporo and 2006 revised criteria for the classification of the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):914–919.
7. Pourrat O, Jollit C, Gombert J-M, Boinot C, Pierre F. Clinical relevance of the recent update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: an obstetric medicine clinic series of 107 patients. *J Thromb Haemost*. 2006;4(10):2276–2277.
8. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737–1740.
9. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2009;113(5):985–994.
10. Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):1–10.

11. Lê Thi Huong D, Wechsler B, Piette J-C. [Pregnancy and systemic lupus erythematosus]. *Rev Med Interne*. 2008;29(9):725–730.
12. Meroni PL, Raschi E, Grossi C, et al. Obstetric and vascular APS: same autoantibodies but different diseases? *Lupus*. 2012;21(7):708–710.
13. Gris J-C, Bouvier S, Molinari N, et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2012;119(11):2624–2632.
14. Cervera R, Piette J-C, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019–1027.
15. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo M-C, et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):225–230.
16. D’Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007;369(9561):587–596.
17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
18. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–2686.
19. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72(2):113–124.
20. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):299–308.
21. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(10):675–680.

22. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2344–2351.
23. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929–939.
24. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S226–237.
25. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010;376(9751):1498–1509.
26. Nodler J, Moolamalla SR, Ledger EM, Nuwayhid BS, Mulla ZD. Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:11.
27. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(9):1684–1689.
28. Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A, Bagatella P, Pengo V. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res.* 2009;123(3):482–487.
29. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2011;128(1):77–85.
30. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol.* 2009;79(2):188–195.
31. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2214–2221.
32. Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(3):302–307.

33. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(3):332–338.
34. 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(2):258–263.
35. Clark EAS, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(3):219–225.
36. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
37. Canti V, Maggio L, Ramirez GA, et al. Hypertension negatively affects the pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2012;21(7):810–812.
38. Appenzeller S, Souza FHC, Wagner Silva de Souza A, Shoenfeld Y, de Carvalho JF. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):517–523.
39. Kovács M, Hartwig M, Aleksza M, et al. Antiphospholipid antibodies in relation to sterility/infertility. *Hum Immunol*. 2012;73(7):726–731.
40. Carp HJA, Shoenfeld Y. Anti-phospholipid antibodies and infertility. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32(2):159–161.
41. Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 3:iii9–12.
42. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(2):127.e1–6.
43. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(6):643–650.
44. Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C. Systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 2007;335(7626):933–936.

45. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012;126(1):76–82.
46. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1138–1146.
47. Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):226–234.
48. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(6):1897–1904. doi:10.1016/j.ajog.2005.02.063.
49. Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):206–210. doi:10.1002/art.37719.
50. Morel N, Bachelot A, Chakhtoura Z, et al. Study of anti-Müllerian hormone and its relation to the subsequent probability of pregnancy in 112 patients with systemic lupus erythematosus, exposed or not to cyclophosphamide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013.
51. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081–1125.
52. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988–1028.
53. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2725–2733.
54. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616.

55. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2543–2565.
56. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2587–2591.
57. Haute Autorité de Santé. Recommandations professionnelles. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte: diagnostic et prise en charge. 2007.
58. Negro R, Mangieri T, Coppola L, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod.* 2005;20(6):1529–1533.
59. Costedoat-Chalumeau N, Guettrot-Imbert G, Leguern V, et al. [Pregnancy and antiphospholipid syndrome]. *Rev Med Interne.* 2012;33(4):209–216.
60. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol.* 1996;35(2):133–138.
61. Tandon A, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3941–3946.
62. Andrade RM, McGwin G Jr, Alarcón GS, et al. Predictors of post-partum damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (XXXVIII). *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(11):1380–1384.
63. Branch W, Obstetric Task Force. Report of the Obstetric APS Task Force: 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 13th April 2010. *Lupus.* 2011;20(2):158–164.
64. Haute Autorité de Santé. Guide affection de longue durée. Lupus érythémateux systémique, protocole national de diagnostic et de soins. 2010.
65. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012;157(1):47–58.

66. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S–736S.
67. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010;19(1):58–64.
68. Bertias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):195–205.
69. Mecacci F, Bianchi B, Pieralli A, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(3):246–249.
70. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3234–3241.
71. De Laat B, Mertens K, de Groot PG. Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies-from clinical association to pathologic mechanism. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(4):192–199.
72. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–2747.
73. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol*. 2002;100(3):408–413.
74. Mekinian A, Loire-Berson P, Nicaise-Roland P, et al. Outcomes and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody levels. *J Reprod Immunol*. 2012;94(2):222–226.
75. Del Ross T, Ruffatti A, Visentin MS, et al. Treatment of 139 Pregnancies in Antiphospholipid-positive Women Not Fulfilling Criteria for Antiphospholipid Syndrome: A Retrospective Study. *J Rheumatol*. 2013;40(4):425–429.

Table des annexes

Annexe 1. Critères de classification préliminaires du syndrome des anticorps antiphospholipides de Sapporo 1999.....	98
Annexe 2. Critères de classification révisés du syndrome des anticorps antiphospholipides de Sydney 2006.....	99
Annexe 3. Critères de classification du lupus érythémateux systémique de l'ACR 1997....	100
Annexe 4. Critères de classification du lupus érythémateux systémique du SLICC 2012...	101
Annexe 5. Définition de l'hémorragie selon le BARC.....	102

Annexe 1. Critères de classification préliminaires du syndrome des anticorps antiphospholipides de Sapporo 1999

Preliminary criteria for the classification of the antiphospholipid syndrome*

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 births of a morphologically normal neonate at or before the 34th week of gestation because of severe preeclampsia or eclampsia, or severe placental insufficiency (18,19), 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.

In studies of populations of patients who have more than 1 type of pregnancy morbidity, investigators are strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

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 (7,20).

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) (21), in the following steps:

(a) Prolonged phospholipid-dependent coagulation demonstrated on a screening test, e.g., activated partial thromboplastin time, kaolin clotting time, dilute Russell's viper venom time, 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, e.g., factor VIII inhibitor or heparin, as appropriate.

Definite antiphospholipid antibody syndrome is considered to be present if at least 1 of the clinical criteria and 1 of the laboratory criteria are met.

* No exclusions other than those contained within the above criteria are needed. However, because of the likelihood that thrombosis may be multifactorial in patients with the antiphospholipid antibody syndrome, the workshop participants recommend that (a) patient populations being studied should be assessed for other contributing causes of thrombosis, and (b) such populations should be stratified according to identifiable or probable risk factors, e.g., age or comorbidities. Specific limits were not placed on the interval between the clinical event and the positive laboratory findings (22). However, it was the view of many at the workshop that (a) information about such intervals should be assessed when relevant, and (b) the relatively strict definition of laboratory criteria (including the requirement that results again be positive on repeat tests performed at least 6 weeks after the initial test) would help to exclude antiphospholipid antibody positivity that represents an epiphenomenon to the clinical events.

† These criteria were mainly developed by Branch and Silver (3).

Annexe 2. Critères de classification révisés du syndrome des anticorps antiphospholipides de Sydney 2006

Revised classification criteria for the antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria that follow are met*

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 objective validated criteria (i.e. unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). 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 births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of: (i) eclampsia or severe pre-eclampsia defined according to standard definitions [11], or (ii) recognized features of 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.

In studies of populations of patients who have more than one type of pregnancy morbidity, investigators are strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

Laboratory criteria**

1. Lupus anticoagulant (LA) present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies) [82,83].

2. Anticardiolipin (aCL) antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (i.e. > 40 GPL or MPL, or > the 99th percentile), on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA [100,129,130].

3. Anti- β_2 glycoprotein-I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer > the 99th percentile), present on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA, according to recommended procedures [112].

*Classification of APS should be avoided if less than 12 weeks or more than 5 years separate the positive aPL test and the clinical manifestation.

[†]Coexisting inherited or acquired factors for thrombosis are not reasons for excluding patients from APS trials. However, two subgroups of APS patients should be recognized, according to: (a) the presence, and (b) the absence of additional risk factors for thrombosis. Indicative (but not exhaustive) such cases include: age (> 55 in men, and > 65 in women), and the presence of any of the established risk factors for cardiovascular disease (hypertension, diabetes mellitus, elevated LDL or low HDL cholesterol, cigarette smoking, family history of premature cardiovascular disease, body mass index $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$, microalbuminuria, estimated GFR < 60 mL min⁻¹), inherited thrombophilias, oral contraceptives, nephrotic syndrome, malignancy, immobilization, and surgery. Thus, patients who fulfil criteria should be stratified according to contributing causes of thrombosis. [‡]A thrombotic episode in the past could be considered as a clinical criterion, provided that thrombosis is proved by appropriate diagnostic means and that no alternative diagnosis or cause of thrombosis is found. [§]Superficial venous thrombosis is not included in the clinical criteria. [¶]Generally accepted features of placental insufficiency include: (i) abnormal or non-reassuring fetal surveillance test(s), e.g. a non-reactive non-stress test, suggestive of fetal hypoxemia, (ii) abnormal Doppler flow velocimetry waveform analysis suggestive of fetal hypoxemia, e.g. absent end-diastolic flow in the umbilical artery, (iii) oligohydramnios, e.g. an amniotic fluid index of 5 cm or less, or (iv) a postnatal birth weight less than the 10th percentile for the gestational age. **Investigators are strongly advised to classify APS patients in studies into one of the following categories: I, more than one laboratory criteria present (any combination); IIa, LA present alone; IIb, aCL antibody present alone; IIc, anti- β_2 glycoprotein-I antibody present alone.

Annexe 3. Critères de classification du lupus érythémateux systémique de l'ACR 1997

American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

The diagnosis of systemic lupus erythematosus requires the presence of four or more of the following 11 criteria, serially or simultaneously, during any period of observation.

1. Malar rash: fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
 2. Discoid rash: erythematous, raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; possibly atrophic scarring in older lesions
 3. Photosensitivity: skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, as determined by patient history or physician observation
 4. Oral ulcers: oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician
 5. Arthritis: nonerosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by swelling, tenderness, or effusion
 6. Serositis: pleuritis, by convincing history of pleuritic pain, rub heard by physician, or evidence of pleural effusion; or pericarditis documented by electrocardiography, rub heard by physician, or evidence of pericardial effusion
 7. Renal disorder: persistent proteinuria, > 500 mg per 24 hours (0.5 g per day) or > 3+ if quantitation is not performed; or cellular casts (may be red blood cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed cellular casts)
 8. Neurologic disorder: seizures or psychosis occurring in the absence of offending drugs or known metabolic derangement (e.g., uremia, ketoacidosis, electrolyte imbalance)
 9. Hematologic disorder: hemolytic anemia with reticulocytosis; or leukopenia, < 4,000 per mm³ (4.0×10^9 per L) on two or more occasions; or lymphopenia, < 1,500 per mm³ (1.5×10^9 per L) on two or more occasions; or thrombocytopenia, < 100×10^3 per mm³ (100×10^9 per L) in the absence of offending drugs
 10. Immunologic disorder: antibody to double-stranded DNA antigen (anti-dsDNA) in abnormal titer; or presence of antibody to Sm nuclear antigen (anti-Sm); or positive finding of antiphospholipid antibody based on an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or a false-positive serologic test for syphilis that is known to be positive for at least 6 months and is confirmed by negative *Treponema pallidum* immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
 11. Antinuclear antibodies: an abnormal antinuclear antibody titer by immunofluorescence or equivalent assay at any time and in the absence of drugs known to be associated with drug-induced lupus
-

Annexe 4. Critères de classification du lupus érythémateux systémique du SLICC 2012

classify a patient as having SLE if he or she satisfies 4 of the clinical and immunologic criteria used in the SLICC classification criteria, including at least one clinical criterion and one immunologic criterion, OR if he or she has biopsy-proven nephritis compatible with SLE in the presence of ANAs or anti-dsDNA antibodies.

Clinical and immunologic criteria used in the SLICC classification system*

Clinical criteria

1. Acute cutaneous lupus, including:
 - Lupus malar rash (do not count if malar discoid)
 - Bullous lupus
 - Toxic epidermal necrolysis variant of SLE
 - Maculopapular lupus rash
 - Photosensitive lupus rash*in the absence of dermatomyositis*
 - OR subacute cutaneous lupus (nonindurated psoriaform and/or annular polycyclic lesions that resolve without scarring, although occasionally with postinflammatory dyspigmentation or telangiectasias)
2. Chronic cutaneous lupus, including:
 - Classic discoid rash
 - Localized (above the neck)
 - Generalized (above and below the neck)
 - Hypertrophic (verrucous) lupus
 - Lupus panniculitis (profundus)
 - Mucosal lupus
 - Lupus erythematosus tumidus
 - Chillblains lupus
 - Discoid lupus/lichen planus overlap
3. Oral ulcers
 - Palate
 - Buccal
 - TongueOR nasal ulcers
 - in the absence of other causes, such as vasculitis, Behçet's disease, infection (herpesvirus), inflammatory bowel disease, reactive arthritis, and acidic foods*
4. Nonscarring alopecia (diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs)
 - in the absence of other causes such as alopecia areata, drugs, iron deficiency, and androgenic alopecia*
5. Synovitis involving 2 or more joints, characterized by swelling or effusion
 - OR tenderness in 2 or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness
6. Serositis
 - Typical pleurisy for more than 1 day
 - OR pleural effusions
 - OR pleural rub
 - Typical pericardial pain (pain with recumbency improved by sitting forward) for more than 1 day
 - OR pericardial effusion
 - OR pericardial rub
 - OR pericarditis by electrocardiography
 - in the absence of other causes, such as infection, uremia, and Dressler's pericarditis*
7. Renal
 - Urine protein-to-creatinine ratio (or 24-hour urine protein) representing 500 mg protein/24 hours
 - OR red blood cell casts
8. Neurologic
 - Seizures
 - Psychosis
 - Mononeuritis multiplex
 - in the absence of other known causes such as primary vasculitis*
 - Myelitis
 - Peripheral or cranial neuropathy
 - in the absence of other known causes such as primary vasculitis, infection, and diabetes mellitus*
 - Acute confusional state
 - in the absence of other causes, including toxic/metabolic, uremia, drugs*
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia (<4,000/mm³ at least once)
 - in the absence of other known causes such as Fely's syndrome, drugs, and portal hypertension*
 - OR
 - Lymphopenia (<1,000/mm³ at least once)
 - in the absence of other known causes such as corticosteroids, drugs, and infection*
11. Thrombocytopenia (<100,000/mm³) at least once
 - in the absence of other known causes such as drugs, portal hypertension, and thrombotic thrombocytopenic purpura*

Immunologic criteria

1. ANA level above laboratory reference range
2. Anti-dsDNA antibody level above laboratory reference range (or >2-fold the reference range if tested by ELISA)
3. Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen
4. Antiphospholipid antibody positivity as determined by any of the following:
 - Positive test result for lupus anticoagulant
 - False-positive test result for rapid plasma reagin
 - Medium- or high-titer anticardiolipin antibody level (IgA, IgG, or IgM)
 - Positive test result for anti-β₂-glycoprotein I (IgA, IgG, or IgM)
5. Low complement
 - Low C3
 - Low C4
 - Low CH50
6. Direct Coombs' test *in the absence of hemolytic anemia*

* Criteria are cumulative and need not be present concurrently. SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics; SLE = systemic lupus erythematosus; ANA = antinuclear antibody; anti-dsDNA = anti-double-stranded DNA; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay.

Annexe 5. Définition de l'hémorragie selon le BARC

Bleeding Academic Research Consortium Definition for Bleeding

Type 0: no bleeding

Type 1: bleeding that is not actionable and does not cause the patient to seek unscheduled performance of studies, hospitalization, or treatment by a healthcare professional; may include episodes leading to self-discontinuation of medical therapy by the patient without consulting a healthcare professional

Type 2: any overt, actionable sign of hemorrhage (eg, more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for type 3, 4, or 5 but does meet at least one of the following criteria: (1) requiring nonsurgical, medical intervention by a healthcare professional, (2) leading to hospitalization or increased level of care, or (3) prompting evaluation

Type 3

Type 3a

Overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to <5 g/dL* (provided hemoglobin drop is related to bleed)

Any transfusion with overt bleeding

Type 3b

Overt bleeding plus hemoglobin drop ≥ 5 g/dL* (provided hemoglobin drop is related to bleed)

Cardiac tamponade

Bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental/nasal/skin/hemorrhoid)

Bleeding requiring intravenous vasoactive agents

Type 3c

Intracranial hemorrhage (does not include microbleeds or hemorrhagic transformation, does include intraspinal)

Subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture

Intraocular bleed compromising vision

Type 4: CABG-related bleeding

Perioperative intracranial bleeding within 48 h

Reoperation after closure of sternotomy for the purpose of controlling bleeding

Transfusion of ≥ 5 U whole blood or packed red blood cells within a 48-h period†

Chest tube output ≥ 2 L within a 24-h period

Type 5: fatal bleeding

Type 5a

Probable fatal bleeding; no autopsy or imaging confirmation but clinically suspicious

Type 5b

Definite fatal bleeding; overt bleeding or autopsy or imaging confirmation

CABG indicates coronary artery bypass graft. Platelet transfusions should be recorded and reported but are not included in these definitions until further information is obtained about the relationship to outcomes. If a CABG-related bleed is not adjudicated as at least a type 3 severity event, it will be classified as not a bleeding event. If a bleeding event occurs with a clear temporal relationship to CABG (ie, within a 48-h time frame) but does not meet type 4 severity criteria, it will be classified as not a bleeding event.

*Corrected for transfusion (1 U packed red blood cells or 1 U whole blood = 1 g/dL hemoglobin).

†Cell saver products are not counted.

Sommaire

1. Introduction.....	9
2. Généralités.....	10
3. Matériel et méthode.....	57
4. Résultats.....	64
5. Discussion.....	79
6. Conclusion.....	88
7. Références bibliographiques.....	90
8. Annexes.....	97

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaires moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

**Grossesse et auto-immunité :
expérience monocentrique de 2002 à 2012,
intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire**

Résumé :

Le lupus érythémateux systémique (LES), le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) et la thyroïdite de Hashimoto sont les maladies auto-immunes les plus fréquemment rencontrées au cours de la grossesse. Elles exposent celle-ci à des pertes fœtales, à des complications fœtales et à des complications maternelles. La grossesse retentit également sur la maladie auto-immune, favorisant les poussées évolutives. Enfin la mise en évidence d'anticorps antiphospholipides (aPL) au cours de la grossesse en dehors d'un SAPL défini est une situation fréquente, et semble associée aux complications obstétricales. La prise en charge de ces patientes est complexe, et souffre d'un manque de consensus. Une prise en charge multidisciplinaire est probablement nécessaire. Nous rapportons 165 grossesses chez 109 patientes différentes, prises en charge entre 2002 et 2012 dans un seul centre par une équipe associant des médecins internistes, obstétriciens et anesthésistes : un SAPL était présent pour 14.5% des grossesses, des aPL hors SAPL pour 50.9%, un LES pour 33.3% et une dysthyroïdie et/ou des anti-TPO pour 24.2%. Des complications obstétricales antérieures étaient retrouvées pour 75.8% des grossesses. Sur les 165 grossesses, 43% étaient traitées par aspirine à faible dose, 35.2% par aspirine et héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose préventive, 10.9% par aspirine et HBPM à dose curative, 38.3% par hydroxychloroquine et 43.8% par prednisone à faible dose. Le taux de naissances vivantes était de 89.1%. Des complications obstétricales survenaient pour 80.6% des grossesses. Notre série souligne l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire de ces grossesses.

Mots-clés : grossesse, maladie auto-immune, lupus érythémateux systémique, syndrome des anticorps antiphospholipides, anticorps antiphospholipides, thyroïdite de Hashimoto, anticorps anti-TPO

Abstract :

Systemic lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid syndrome (APS) and Hashimoto's thyroiditis are the most common auto-immune disorders to deal with during pregnancy. They may cause pregnancy losses, fetal and maternal morbidities. Pregnancy can induce flares of auto-immune diseases. The presence of antiphospholipid antibodies during pregnancy without definite APS is common and there is a relationship with obstetrical complications. The management of these patients is difficult and consensus in treatment strategy is currently lacking. A multidisciplinary approach is probably necessary. We conducted a monocentric retrospective study of 165 pregnancies in 109 women, between 2002 and 2012, followed up by a multidisciplinary team with internists, obstetricians and anesthesists: 14.5% of pregnancies were associated with APS, 50.9% with aPL but no definite APS, 33.3% with SLE and 24.2% with dysthyroidia and/or anti-TPO antibodies. A previous history of obstetrical complications were found up to 75.8% of pregnancies. Forty-three percent of pregnancies received low-dose aspirin (LDA), 35.2% LDA plus thromboprophylactic dose of low-molecular-weight heparin (LMWH), 10.9% received LDA plus curative anticoagulation dose of LMWH, 38.3% were on hydroxychloroquine and 43.8% received low prednisone dose. The live birth rate was 89.1%. Obstetrical complications occurred in 80.6% of pregnancies. Our cases serie highlight the importance of a multidisciplinary care for these pregnancies.

Keywords: pregnancy, auto-immune disease, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, Hashimoto's thyroiditis, anti-TPO antibody