



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Complications obstétricales, thrombotiques et iatrogènes de la  
grossesse et du post-partum au cours du Syndrome des Anticorps  
Antiphospholipides**

Présentée et soutenue publiquement le 27 Mai 2016 à 16h  
au Pôle Recherche  
**Par Cécile Yelnik**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pierre-Yves Hatron**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Eric Hachulla**

**Madame le Professeur Véronique Houfflin-Debarge**

**Madame le Professeur Nathalie Costedoat-Chalumeau**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Marc Lambert**

---

# **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

SAPL	Syndrome des anticorps antiphospholipides
PE	Prééclampsie
aPL	Anticorps antiphospholipides
LA	Anticoagulant circulant de type lupique
aCL	Anticorps anticardioline
a $\beta$ 2GPI	Anticorps anti- $\beta$ 2 glycoprotéine I
Ig	Immunoglobulines
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
LS	Lupus systémique
FCS	Fausses couches spontanées précoces
MFIU	Mort fœtale in utéro
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
SA	Semaines d'aménorrhée
PP	Post-partum
HELLP	Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet syndrome
PROMISSE	Predictors of pRegnancy Outcome: bioMarkers In antiphospholipid antibody Syndrome and Systemic lupus Erythematosus
CAPS	Syndrome Catastrophique des anticorps antiphospholipides
IQ	Intervalle InterQuartile
OR	Odds Ratio
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporelle
HAS	Haute Autorité de Santé



## TABLE DES MATIERES

<b>Résumé</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
I. Généralités .....	2
II. Physiopathologie.....	2
III. Définition de la maladie.....	3
IV. Epidémiologie et formes cliniques .....	5
V. Principes de la prise en charge de la grossesse .....	5
VI. Problématiques .....	7
VII. Objectifs de l'étude .....	8
<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>9</b>
I. Population de l'étude .....	9
II. Recueil de données et suivi.....	10
III. Dosage des aPL .....	11
IV. Définition des événements indésirables.....	11
V. Analyse statistique.....	13
<b>Résultats</b> .....	<b>14</b>
I. Population de l'étude .....	14
II. Déroulement des grossesses.....	16
III. Prise en charge thérapeutique .....	18
IV. Thromboses pendant la grossesse et le PP .....	23
V. Hémorragies pendant la grossesse et le PP.....	25
VI. Analyse des facteurs associés aux complications du SAPL au cours de la grossesse et du PP.....	27
VII. Analyse des facteurs associés aux complications en lien avec la prise en charge thérapeutique .....	29
<b>Discussion</b> .....	<b>30</b>
I. Synthèse des résultats.....	30
II. Population de l'étude .....	30
III. Traitements antithrombotiques.....	31
IV. Complications thrombotiques .....	33
V. Complications hémorragiques.....	35
VI. Complications obstétricales et analyse globale des facteurs de risque de survenue des complications du SAPL .....	36
VII. Ouvertures thérapeutiques .....	39
VIII. Limites et forces de l'étude .....	41
<b>Conclusion</b> .....	<b>42</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>43</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>50</b>
Annexe 1 : Définitions .....	50
Annexe 2 : Evolution des aPL au cours de la grossesse et du PP .....	51
Annexe 3 : Répartition des différentes complications en fonction du délai d'arrêt des antithrombotiques .....	52

## RESUME

**Contexte** : La prise en charge de la grossesse au cours du syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) reste principalement empirique. Notre objectif était d'évaluer la fréquence et les facteurs de risque de survenue de complications liées à l'activité du SAPL et à la prise en charge thérapeutique pendant la grossesse et jusqu'à 6 semaines du post-partum, chez des patientes atteintes d'un SAPL.

**Méthode** : Dans cette étude multicentrique et internationale toutes les grossesses âgées d'au moins 12 semaines survenues chez des patientes ayant un diagnostic de SAPL antérieur à la grossesse ont été incluses.

**Résultats** : Nous avons inclus au total 264 grossesses, dont 87 prospectivement. Quarante-six pourcent des patientes avaient un antécédent de thrombose et 24% un lupus systémique. Pendant la grossesse, 99% des patientes recevaient une prophylaxie par héparine et/ou aspirine. Le taux de naissances vivantes était de 86%, sans décès maternel. Une complication attribuable au SAPL est survenue dans 34% des cas, principalement au 2<sup>ème</sup> trimestre (complications obstétricales 32% ; thromboses 3,4%) ; une hémorragie est survenue dans 14% des cas, avec seulement 2% d'hémorragies graves. Une contre-indication à l'anesthésie locorégionale pour l'accouchement a été posée dans 22% des cas, principalement en cas d'arrêt de l'héparine moins de 24h avant l'accouchement et d'arrêt de l'aspirine moins de 10 jours. Nous n'avons pas retrouvé de lien entre la survenue d'une complication hémorragique ou du SAPL et le délai d'arrêt des antithrombotiques. En analyse multivariée, les facteurs de risque de survenue d'une complication du SAPL étaient un indice de masse corporelle élevé et la présence d'un lupus anticoagulant ; à l'inverse la prise d'aspirine pendant la grossesse était protectrice vis à vis de ces complications.

**Conclusion** : Dans notre étude, un taux élevé de complications du SAPL a persisté malgré les traitements antithrombotiques et dans 1/4 des cas la prise en charge anesthésique n'a pas pu être optimale du fait de ces traitements. Il semble donc important d'optimiser la prise en charge de ces patientes. Le maintien de l'aspirine tout au long de la grossesse pourrait être envisagé, avec un bénéfice clinique significatif sans contre-indication théorique à l'anesthésie locorégionale.

# INTRODUCTION

## I. Généralités

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est une maladie vasculaire d'origine auto-immune, caractérisée par la survenue de thromboses et de complications obstétricales, comme une perte fœtale, une prééclampsie (PE) sévère... Ce syndrome est défini biologiquement par la présence d'auto-anticorps spécifiques, les anticorps antiphospholipides (aPL), dont trois types différents sont reconnus dans les critères biologiques actuels : l'anticoagulant circulant de type lupique (LA), les anticorps anticardiolipines (aCL) et les anticorps anti- $\beta$ 2 Glycoprotéine I ( $\alpha\beta$ 2GPI). La maladie peut toucher tous les calibres de vaisseaux, des capillaires aux vaisseaux de gros calibre, aussi bien artériels que veineux.

## II. Physiopathologie

Les différents mécanismes pathologiques en jeu au cours de la grossesse ne sont que partiellement connus. L'atteinte du lit vasculaire placentaire entraînerait un défaut de placentation responsable d'une insuffisance placentaire à l'origine des complications maternelles et fœtales. Des thrombus et des zones d'infarctus sont fréquemment observés à l'examen histologique des placentas des patientes. A l'heure actuelle, le rôle pathogène direct des aPL dans l'induction des thromboses est clairement démontré via leurs interactions avec certaines cellules cibles (cellules endothéliales, plaquettes, monocytes). Ainsi, au delà de leur rôle de marqueur diagnostique, les aPL participeraient directement au développement de la maladie, avec notamment l'induction d'une dysfonction endothéliale (1). Un changement du phénotype vasculaire vers un état pro-adhésif, pro-inflammatoire et pro-thrombotique est alors observé.

Chez des souris enceintes, le transfert passif d'immunoglobulines (Ig) purifiées à partir du sérum de patients SAPL a induit des pertes fœtales et des retards de

croissance intra-utérins (RCIU), témoignant ainsi de l'effet pathogène direct des aPL (2). Ainsi, les aPL ciblent spécifiquement le placenta, comme le démontre la présence de dépôts d'aPL à la surface du placenta de souris ayant subi une perte fœtale (3,4). Également *in vitro*, les aPL humains ont la capacité de se fixer à la surface des cellules trophoblastiques humaines (5). Les aPL interagissent également avec l'Annexine A5, connue pour ses propriétés anticoagulantes par interposition entre les phospholipides membranaires et les facteurs de la coagulation à la surface des cellules endothéliales placentaires (6). En cas de SAPL obstétrical, il a été retrouvé une baisse de l'expression placentaire de l'Annexine A5.

Alors que les modèles expérimentaux ont classiquement souligné le rôle prépondérant des mécanismes thrombotiques dans l'induction des lésions placentaires, l'analyse anatomopathologique des placentas de patientes suggère que d'autres facteurs pro-inflammatoires pourraient également contribuer à celles-ci, avec notamment la participation du système du complément (7-10). Ainsi, il a été montré que les complexes aPL-protéine  $\beta$ 2GPI ont la capacité d'activer la voie classique et la voie alterne du complément. Cette activation peut avoir des effets délétères sur le trophoblaste, par le recrutement de macrophages activés et de polynucléaires neutrophiles responsables d'une destruction tissulaire par phagocytose.

Ainsi, l'idée d'un modèle physiopathologique plus complexe émerge actuellement. À l'origine, une interaction antigène-anticorps à la surface du placenta induirait une activation endothéliale, plaquettaire et de la cascade de la coagulation, le tout potentialisé par l'activation du système du complément. L'ensemble de ces phénomènes induirait thrombose, hypoxie tissulaire et inflammation à l'origine des lésions placentaires et donc des complications obstétricales maternelles et fœtales du SAPL.

### **III. Définition de la maladie**

Le concept de SAPL a été introduit dans les années 1960, avec la découverte du lien entre LA et les manifestations thrombotiques au cours du lupus systémique



(LS), puis en dehors de toute autre maladie auto-immune. Dès les années 1970, l'association entre la survenue d'une perte fœtale et le LA, puis les aCL, a été décrite. Le SAPL a finalement été individualisé et défini pour la première fois par Harris *et al.* dans les années 1980 (11).

La mise en évidence fréquente d'aPL de façon isolée en population générale, dans environ 1 à 5% des cas (12), conduit à un risque de poser le diagnostic de SAPL par excès. Afin de limiter ce risque, des critères de classifications internationaux ont été mis au point en 1998, puis révisés en 2004 lors du congrès de Sydney (13, 14). Un diagnostic de SAPL implique la présence à la fois d'un critère clinique et d'un critère biologique, parmi les critères cités ci-dessous.

Critères cliniques	Critères biologiques
❖ <b>Thrombose veineuse et /ou artérielle</b>	❖ LA et/ou aCL et/ou aβ2GPI
❖ <b>Complication obstétricale</b>	❖ Seuil ≥40UI ou ≥99 <sup>ème</sup> percentile
	❖ Persistance à 12 semaines

Les complications obstétricales retenues dans ces critères sont :

- ≥ trois fausses couches spontanées précoces (FCS) consécutives avant 10 semaines de gestation, non expliquées par une anomalie chromosomique, ni par une cause anatomique, infectieuse ou hormonale maternelle,
- et/ou ≥ une mort fœtale in utéro (MFIU) après 10 semaines de gestation, d'un fœtus morphologiquement normal,
- et/ou ≥ un accouchement prématuré avant 34 semaines de gestation d'un nouveau né morphologiquement normal, relatif à une PE sévère, une éclampsie ou une insuffisance placentaire sévère.

Le SAPL peut être isolé (on parle de SAPL primaire), ou associé à une autre maladie auto-immune (il est alors nommé SAPL secondaire). Le LS est la maladie auto-immune la plus fréquemment retrouvée en cas de forme secondaire.

## IV. Epidémiologie et formes cliniques

La prévalence du SAPL est mal connue. Celle-ci a été estimée à 0,2% dans une étude réalisée en population générale auprès de plus de 2 millions de travailleurs américains (15). Une forme secondaire est observée dans environ 35% des cas (16).

En fonction du type d'événement clinique, deux phénotypes de la maladie ont été individualisés : un phénotype thrombotique (avec ou sans complication obstétricale) et un phénotype obstétrical pur (sans aucun antécédent de thrombose). Le plus souvent, les rechutes cliniques de la maladie sont observées dans le même territoire que l'événement initial. Une anticoagulation efficace au long cours est actuellement recommandée en cas de SAPL thrombotique, du fait d'un risque important de récurrence thrombotique (17). En revanche, il n'est pas recommandé de prescrire de traitement anticoagulant en dehors de la grossesse en cas de forme obstétricale pure, le risque thrombotique étant moindre dans cette situation (18, 19). Une prévention primaire de la thrombose par la prise d'aspirine à faible dose (75-100mg) est indiquée chez ces patientes (18, 20). Certains auteurs ont rapporté une diminution du risque de rechute du SAPL en cas d'antécédent de FCS isolées par rapport aux patientes ayant un antécédent de MFIU et/ou de PE (21).

## V. Principes de la prise en charge de la grossesse

En cas de grossesse chez une patiente ayant un SAPL thrombotique, il est nécessaire d'adapter le traitement anticoagulant, les anticoagulants oraux étant potentiellement tératogènes. Le traitement oral est donc relayé par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose hypocoagulante. La fluidification du sang maternel impose donc d'encadrer l'accouchement, afin de limiter à la fois le risque hémorragique lié au traitement et à l'accouchement lui-même, et le risque thrombotique lié à la maladie. A notre connaissance, les différentes modalités de prise en charge de ces patientes n'ont jamais été évaluées pendant le péripartum. Celles-ci reposent donc sur des données empiriques. En pratique, une évaluation de la balance bénéfice/risque est faite au cas par cas en concertation pluridisciplinaire

(médecin interniste, obstétricien, anesthésiste). L'aspirine à la dose de 100 mg est souvent ajoutée pour la durée de la grossesse, puis arrêtée entre 36 semaines d'aménorrhée (SA) et quelques jours avant le terme, ou parfois maintenue jusqu'à l'accouchement. L'accouchement est si possible programmé afin de permettre la fenêtre d'arrêt de l'anticoagulation la plus courte possible. Cette durée est également mal définie.

En cas de SAPL obstétrical pur, les modalités de prise en charge sont encore plus hétérogènes et débattues. Lors du 14<sup>ème</sup> congrès international sur le SAPL tenu en 2013 à Rio de Janeiro, le groupe d'experts réunis autour de la thématique obstétricale a souligné le manque de données dans la littérature permettant d'évaluer clairement le bénéfice des différentes options thérapeutiques proposées en pratique (22) : Les populations des études sont hétérogènes, particulièrement chez les patientes aux antécédents de FCS où sont souvent incluses des patientes après seulement 2 épisodes de FCS. Les critères de classification biologiques ne sont pas respectés dans la plupart des études, qui considèrent positifs des taux faibles d'aPL dont la pathogénicité est alors douteuse. De plus, les essais thérapeutiques randomisés et contrôlés sont rares et la définition des différents événements obstétricaux n'est pas uniforme entre les études, en particulier concernant la définition des pertes fœtales et de l'insuffisance placentaire. Les investigations permettant d'exclure les autres causes potentielles de pertes fœtales sont également majoritairement manquantes. Les experts soulignent aussi les difficultés à mener ces études dans ces populations du fait de la rareté des événements d'intérêts et du contexte émotionnel difficile de ces patientes durant leur grossesse. Deux essais n'ont pas montré de bénéfice à la prise d'aspirine et d'HBPM pendant la grossesse dans la prévention des complications du SAPL (23, 24). Cependant, cette notion est largement admise dans de nombreuses autres études (25-28). Deux essais randomisés et une méta-analyse plus récente ont démontré l'efficacité et la supériorité d'une association héparine et aspirine, par rapport à un traitement par aspirine seule, dans la réduction du nombre de pertes fœtales chez des patientes aux antécédents d'au moins trois FCS (26-28).

En pratique, conformément aux conclusions du groupe d'experts réunis à Rio, les SAPL obstétricaux purs (quelque soit le type de premier événement obstétrical)

sont traités par HBPM à dose isocoagulante jusqu'à 6 semaines du post-partum (PP), en association avec de l'aspirine au cours de la grossesse (22). L'arrêt des traitements antithrombotiques est également proposé en vue de l'accouchement, mais là encore sans donnée claire quant au délai d'arrêt optimal. A l'issue des 6 semaines d'HBPM prescrites dans le PP, l'aspirine est reprise au long cours en prophylaxie primaire de la thrombose.

## VI. Problématiques

La prise en charge des patientes SAPL pendant la grossesse et le PP est donc essentiellement empirique. Nous manquons de données fiables, en particulier concernant les risques réels de survenue de complications du SAPL ou hémorragiques. La gestion des traitements antithrombotiques dans la période du péripartum est elle aussi mal définie. Ainsi, de nombreuses questions persistent.

### *Pronostic obstétrical ?*

Certaines études ont évalué le taux de complications de la grossesse et du PP au cours du SAPL, mais dans la plupart des cas auprès de populations de patientes atteintes d'un SAPL obstétrical pur. Le pronostic obstétrical du SAPL thrombotique et ses facteurs de risques restent très mal connus.

### *Risque thrombotique ?*

La grossesse et le PP sont des périodes à risque de thrombose, y compris en population générale. Le taux de récurrence thrombotique chez les patientes atteintes d'un SAPL thrombotique et obstétrical pendant cette période est mal connu. De plus, l'impact de la durée de la fenêtre d'arrêt des traitements antithrombotiques sur ce taux de récurrence n'a jamais été évalué.

### *Risque hémorragique ?*

Les hémorragies représentent la principale cause de morbidité et de mortalité au cours de la grossesse et du PP. Cette problématique se pose donc légitimement d'autant plus chez les patientes atteintes d'un SAPL, majoritairement sous traitement

antithrombotique. Or, ce risque de complications hémorragiques n'a pas été bien étudié et reste donc également mal connu.

#### *Retentissement de la prise en charge ?*

Enfin, le retentissement de la prise en charge sur la qualité de vie des patientes, avec notamment la possibilité d'une anesthésie locorégionale au moment de l'accouchement et d'un allaitement maternel, n'a jamais été évalué. De rares études rapportent simplement l'absence de complications graves en cas de réalisation d'une analgésie locorégionale chez ces patientes.

## **VII. Objectifs de l'étude**

L'objectif était d'évaluer, chez des patientes atteintes d'un SAPL, la fréquence et les facteurs de risque de survenue des complications thrombotiques et obstétricales liées à l'activité du SAPL d'une part et des complications hémorragiques et des limitations anesthésiques relatives à la prise en charge thérapeutique d'autre part, au cours de la grossesse et jusqu'à 6 semaines du PP.

## MATERIELS ET METHODES

### I. Population de l'étude

#### 1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans cette étude étaient : i) être une femme âgée de 18 ans ou plus ; ii) avec une grossesse intra-utérine évolutive de plus de 12 SA ; iii) survenue de la grossesse après le diagnostic du SAPL.

Le SAPL a été défini selon les critères actuels de classification internationaux qui associent : i) un critère clinique comprenant un antécédent de thrombose artérielle et/ou veineuse, et/ou un antécédent obstétrical parmi la survenue de :  $\geq 3$  FCS avant 10 SA,  $\geq 1$  MFIU après 10 SA, PE / Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet (HELLP) syndrome / accouchement prématuré avant 34 SA ; ii) un critère biologique comprenant la positivité des aCL et/ou a $\beta$ 2GPI et/ou LA (14).

Le diagnostic de LS a été posé en cas de présence d'au moins 4 des critères définis par l'American College of Rheumatology (29).

#### 2. Cohorte prospective « PROMISSE »

L'étude PROMISSE (Predictors of pRegnancy Outcome: bioMarkers In antiphospholipid antibody Syndrome and Systemic lupus Erythematosus) est une étude prospective, multicentrique (9 centres aux Etats-Unis et un centre au Canada) et observationnelle du devenir des grossesses de femmes atteintes d'un LS et/ou d'un SAPL et/ou porteuses d'aPL (30, 31). L'objectif de cette étude était d'identifier les facteurs de risques et les mécanismes physiopathologiques des complications obstétricales maternelles et fœtales attribuables au LS, aux aPL/SAPL ou les deux. Les patientes ont été incluses dans PROMISSE entre septembre 2003 et août 2014

au premier trimestre de grossesse. Les critères d'inclusion de l'étude étaient : SAPL connu avant l'inclusion dans PROMISSE, grossesse intra-utérine évolutive d'au moins 12 SA et âge compris entre 18 et 45 ans. Les critères d'exclusion ont été définis afin d'éviter la présence d'autres causes de morbidité maternelle et fœtale pouvant biaiser l'analyse des résultats : prise quotidienne de plus de 20mg/j de prednisone, protéinurie  $\geq 1$ g/g de créatininurie, créatininémie  $\geq 12$ mg/l, diabète sucré, et déséquilibre tensionnel avec une pression artérielle  $\geq 140/90$  mmHg à l'inclusion. Une seule grossesse par patiente a été considérée. Toutes les patientes ont donné leur consentement éclairé écrit et signé pour participer à l'étude.

### **3. Cohorte rétrospective**

Les patientes ont été rétrospectivement sélectionnées à partir des bases de données des services de Médecine Interne des centres hospitaliers de Lille, Valenciennes, Angers et Cochin-Maternité Port-Royal à Paris. Toutes les patientes ont exprimé leur non-opposition à l'utilisation de leurs données médicales pour cette étude. Pour chaque patiente, toutes les grossesses consécutives après le diagnostic de SAPL ont été incluses.

## **II. Recueil de données et suivi**

### **1. Cohorte prospective « PROMISSE »**

La visite d'inclusion permettait le recueil des antécédents et de l'histoire du SAPL. Les patientes ont ensuite été suivies prospectivement de façon mensuelle pendant toute la durée de la grossesse et ont été revues une fois à 6 semaines du PP. Les décisions concernant les traitements étaient entièrement laissées à la discrétion des obstétriciens qui suivaient les patientes. Des prélèvements sanguins pour dosage des aPL ont été réalisés chez chaque patiente à l'inclusion, puis entre 20-23 SA, entre 32-35 SA et à 6 semaines du PP.

## 2. Cohorte rétrospective

Les données de chaque grossesse ont été rétrospectivement recueillies à partir des dossiers médicaux de Médecine Interne et d'Obstétrique des patientes, et par entretien téléphonique direct en cas de besoin.

## III. Dosage des aPL

Les taux aPL ont été mesurés conformément aux recommandations internationales (Critères de Sidney 2006), avec confirmation systématique sur un second dosage prélevé à 12 semaines d'intervalle (14). Les titres d'aCL et d'a $\beta$ 2GPI ont été mesurés en ELISA. La valeur-seuil de positivité des aCL et des a $\beta$ 2GPI a été fixée à  $\geq 40$  UI/mL en IgG et/ou IgM, quelque soit le lieu de réalisation des dosages. La recherche du LA a également été réalisée conformément aux recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis dans l'ensemble des laboratoires, en utilisant un panel d'au minimum deux tests parmi le : *dilute Russell's viper venom time* (dRVVT), le *lupus anticoagulant-sensitive partial thromboplastin time* (aPTT) et le *dilute prothrombin time* (dPT) (32). Le LA était considéré comme absent ou présent. L'absence de modification du résultat du test de recherche de LA après ajout d'HBPM ou d'héparine non-fractionnée a été vérifiée dans le laboratoire de Toronto pour les patientes issues de l'étude PROMISSE (30).

La triple positivité était définie par la positivité simultanée des aCL IgG et/ou IgM, des a $\beta$ 2GPI IgG et/ou IgM et du LA.

## IV. Définition des événements indésirables

### 1. Complication obstétricale

D'après la définition des « *adverse pregnancy outcomes* » utilisée dans l'étude PROMISSE, la survenue d'une complication obstétricale attribuables au SAPL était définie par : i) une MFIU après 12SA, ou ii) un RCIU  $\leq 5^{\text{ème}}$  percentile, ou iii) un



accouchement prématuré avant 34SA sans autre cause retrouvée, ou iv) une PE et/ou un HELLP-syndrome, dont les définitions sont décrites dans l'Annexe 1.

## **2. Complication hémorragique ou thrombotique**

Tout saignement jugé anormal par le médecin et renseigné dans le dossier médical des patientes a été recensé. L'hémorragie de la délivrance a été définie par la survenue de pertes sanguines  $\geq 500$  ml pendant l'accouchement.

Les thromboses artérielles ou veineuses suspectées cliniquement ont été confirmées à l'aide d'une imagerie dédiée : échodoppler veineux ou artériel et/ou scanner avec injection de produit de contraste aux temps artériel et veineux.

## **3. Impact des traitements sur la prise en charge**

Les limitations anesthésiques ont été définies par la contre-indication à la réalisation d'une anesthésie locorégionale du fait du risque hémorragique et de complications neurologiques liés au traitement antithrombotique. Cette contre-indication pouvait être due à une fenêtre d'arrêt du traitement par aspirine ou HBPM jugée trop courte, ou à un dosage de l'activité anti-Xa trop élevée et ce alors que la patiente désirait ce type d'analgésie et que les conditions d'accouchement l'auraient permis en l'absence de traitement antithrombotique.

Le mode d'allaitement (maternel ou artificiel) à la sortie de la maternité a été recueilli. En cas d'allaitement artificiel, dès que possible, les patientes ont été interrogées sur la cause de non-allaitement maternel, avec la recherche d'une notion de « contre-indication » en rapport avec le SAPL et sa prise en charge.

#### **4. Evaluation de la prise en charge des patientes pendant la grossesse et le PP**

Afin d'évaluer la balance bénéfice/risque de la prise en charge actuelle des patientes atteintes d'un SAPL pendant leur grossesse et le PP, les complications ont été séparées en deux groupes :

- complications attribuables à l'activité du SAPL : complications obstétricales maternelles et fœtales ; complications thrombotiques, comprenant la survenue d'un syndrome catastrophique des aPL (CAPS).

- complications attribuables à la prise en charge thérapeutique : complications hémorragiques, limitations anesthésiques.

#### **V. Analyse statistique**

Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de valeur absolue (pourcentage du total des valeurs disponibles). Les variables numériques ont été exprimées sous forme de moyenne (écart type) ou médiane (interQuartile, IQ), en fonction de la symétrie de leur répartition. Les taux médians d'aPL au cours de la grossesse et du PP ont été comparés à l'aide du test de Wilcoxon pour échantillons appariés. L'analyse bivariée des facteurs liés aux complications du SAPL a été faite en utilisant le test du Chi-deux pour les variables qualitatives, et les tests de Mann-Whitney ou T-Test pour les variables numériques. Une régression logistique a ensuite été réalisée pour l'analyse multivariée. La simplification de ce modèle a été réalisée par une méthode de sélection pas-à-pas descendante, avec une valeur de  $p < 0,05$  utilisée comme seuil de conservation des variables dans le modèle. La recherche de facteurs liés aux complications de la prise en charge a été faite en utilisant un modèle linéaire mixte généralisé avec un intercepte aléatoire afin de tenir compte de « l'effet patiente ». Pour les deux analyses multivariées, les paramètres significatifs au seuil de  $p \leq 0,20$  dans les analyses bivariées et sélectionnés selon la pertinence clinique ont été introduits dans les modèles multivariés. Seul le modèle final prenant en compte ces simplifications a été présenté. Le seuil de significativité de 0,05 a été retenu pour chacun des tests. Les données ont été analysées en utilisant les logiciels SPSS (version 22) et SAS (SAS Institute version 9.4).

## RESULTATS

### I. Population de l'étude

Au total, 264 grossesses chez 204 patientes SAPL ont été incluses dans l'étude. Quarante-sept grossesses, à raison d'une grossesse par patiente, ont été incluses prospectivement via l'étude PROMISSE, et 177 grossesses, chez 117 patientes, ont été incluses rétrospectivement en France.

Les caractéristiques démographiques et biologiques de l'ensemble des grossesses sont décrites dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Caractéristiques initiales de la population**

	Total n=264	Prospective n=87	Rétrospective n=177	<i>p</i>
âge (ans)	31,5 (4,6)	31,5 (4,7)	31,5 (4,6)	0,97
IMC <25	122 (46%)	43 (52%)	79 (50%)	0,26
IMC 25-30	72 (27%)	20 (23%)	52 (33%)	
IMC >30	45 (17%)	19 (23%)	26 (17%)	
Lupus systémique	65 (24%)	20 (23%)	45 (25%)	0,68
- durée de la maladie (ans)	<i>dm</i>	<i>dm</i>	6 (8)	<i>dm</i>
SAPL	265 (100%)	87 (100%)	117 (100%)	1.00
- durée de la maladie (ans)	<i>dm</i>	<i>dm</i>	4,5 (8)	<i>dm</i>
ATCD de thrombose	134 (46%)	36 (41%)	98 (55%)	0,03
- thrombose artérielle	37 (14%)	9 (10%)	28 (16%)	0,27
- thrombose veineuse	102 (39%)	28 (32%)	74 (42%)	0,19
ATCD obstétricaux	191 (72%)	74 (85%)	117 (66%)	0,001
- ≥3 FCS	19 (7%)	8 (9%)	11 (6%)	0,37
- ≥1 MFIU	143 (54%)	64 (74%)	79 (44%)	0,001
- PE-HELLP syndrome	53 (20%)	17 (20%)	36 (20%)	0,89
Facteurs de risque CV :				
- tabac	66 (25%)	17 (19%)	49 (28%)	0,14
- dyslipidémie	11 (4%)	0 (0%)	11 (6%)	0,02
- HTA	36 (14%)	9 (10%)	27 (15%)	0,27
- diabète	7 (3%)	0 (0%)	7 (4%)	0,06
Nombre de grossesses antérieures	2,11 (1,6)	2,5 (0,2)	1,68 (1,2)	0,03
Nombre d'enfants vivants à l'issue des précédentes grossesses	0,62 (0,8)	0,5 (0,1)	0,55 (0,7)	0,37

Légende : L'âge, le nombre de grossesses et d'enfants vivants sont exprimés en Moyenne (Ecart Type) ; les durées en Médiane (InterQuartile) ; les fréquences en valeur absolue (% du total des données disponibles). Comparaison des caractéristiques initiales entre les cohortes prospective et rétrospective ; Test du Chi-deux ou T-Test pour échantillons indépendants ou test de Mann-Withney. Seuil de significativité  $p < 0,05$ . IMC=Indice de masse corporelle ; ATCD=antécédents ; *dm*=donnée manquante.

Globalement, les deux cohortes prospective et rétrospective étaient comparables pour les principales données à l'inclusion, à l'exception d'une plus grande proportion de SAPL thrombotique dans la cohorte rétrospective. A l'inverse, le nombre de complications obstétricales et le nombre de grossesses antérieures étaient plus élevés dans la cohorte prospective (Tableau 1).

Les profils initiaux de positivité des aPL sont rapportés dans le Tableau 2. Les isotypes IgG d'aPL étaient significativement plus souvent détectés que les isotypes IgM. Les profils initiaux d'aPL étaient comparables dans les deux cohortes rétrospective et prospective, à l'exception des aCL IgM qui étaient plus élevés dans la cohorte prospective.

**Tableau 2 : Profil de positivité des aPL à l'inclusion**

aPL	Total n=264	Prospective n=87	Rétrospective n=117	p
LA	180 (70%)	55 (66%)	125 (71%)	0,44
aCL IgG	184 (71%)	54 (63%)	130 (74%)	0,06
aCL IgM	23 (9%)	12 (14%)	11 (6%)	0,04
aβ2GPI IgG	107 (42%)	33 (39%)	74 (43%)	0,57
aβ2GPI IgM	24 (9%)	10 (12%)	14 (8%)	0,34
Triple positivité	82 (32%)	21 (26%)	61 (35%)	0,15

**Légende :** Fréquences exprimées en valeur absolue (% du total des données disponibles). Seuil de positivité aCL/aβ2GPI ≥40 UI/mL. Dosage aPL initial = au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse dans la cohorte prospective et au diagnostic dans la cohorte rétrospective. Comparaison entre les deux cohortes prospective et rétrospective ; Test du Chi-deux. Seuil de significativité  $p < 0,05$ .

Les caractéristiques démographiques et biologiques initiales ont été comparées en fonction du phénotype clinique du SAPL thrombotique ou obstétrical pur. En cas de SAPL thrombotique, les patientes étaient plus jeunes (30,6 versus 32,9 ans,  $p=0,006$ ), la durée médiane d'évolution du SAPL plus longue (6 versus 2 ans,  $p=0,0001$ ) et un LS plus fréquemment associé (34% versus 15%  $p=0,001$ ). Le LA était également plus fréquent en cas de SAPL thrombotique (82% versus 56%,  $p=0,001$ ) et, dans une moindre mesure, les aβ2GPI IgG (48% versus 36%,  $p=0,047$ ).

## II. Déroulement des grossesses

### 1. Devenir des grossesses

La durée médiane des grossesses (n=264) était de 37,2 (IQ=4) SA. En cas de complication obstétricale du SAPL, la durée médiane des grossesses était significativement plus courte : 28,3 (IQ=13) SA en cas de complication, contre 38 (IQ=2) SA en l'absence de complication ( $p<0,001$ ). Les grossesses s'étaient donc majoritairement terminées à la fin du deuxième trimestre en cas de complication obstétricale du SAPL.

Une complication obstétricale maternelle ou fœtale attribuable au SAPL est survenue au cours de 85 (32%) grossesses. La description de ces différents évènements est rapportée dans le Tableau 3. Des résultats comparables ont été observés au sein des deux cohortes prospective et rétrospective pour ces complications.

**Tableau 3: Description des complications obstétricales du SAPL**

Complications obstétricales du SAPL	Total n=264	Prospective n=87	Rétrospective n=177	p
Nombre total	85 (32%)	35 (40%)	50 (29%)	0,06
Terme (SA)	28,3 (13)	26,6 (10)	30 (12)	0,33
MFIU $\geq 12$ SA	28 (11%)	13 (15%)	15 (8%)	0,10
RCIU $\leq 5^{\text{ème}}$ percentile	28 (11%)	12 (14%)	16 (9%)	0,23
PE/HELLP/prématurité $\leq 34$ SA	46 (18%)	18 (21%)	28 (16%)	0,38

Légende : Terme exprimé en Médiane (InterQuartile) ; Fréquences exprimées en valeur absolue (% du total des données disponibles). Comparaison entre les deux cohortes prospective et rétrospective ; Test du Chi-deux pour les variables qualitatives et Mann Withney pour la variable numérique. Seuil de significativité  $p<0,05$ .

Dans 228 (86%) cas, l'issue de la grossesse a été favorable donnant naissance à un enfant vivant. Chez les patientes présentant une forme obstétricale pure, 120 (92%) grossesses ont donné naissance à un enfant vivant, contre 108 (81%) en cas de SAPL thrombotique ( $p=0,006$ ).

Aucun décès maternel n'a été observé dans l'étude.

Le poids de naissance moyen des nouveau-nés vivants était de  $2670 \pm 880$  g, significativement diminué en cas de complication obstétricale du SAPL ( $1545 \pm 800$  g versus  $3050 \pm 475$  g,  $p < 0,0001$ ).

Les complications obstétricales du SAPL ont été plus fréquentes en cas de SAPL thrombotique ( $n=53$  ; 40% des grossesses) qu'en cas de SAPL obstétrical pur ( $n=32$  ; 25% des grossesses ;  $p=0,009$ ). Dans le groupe de patientes avec un SAPL obstétrical pur ( $n=131$ ), la survenue d'une complication obstétricale du SAPL était associée aux antécédents de MFIU ( $p=0,05$ ), mais pas aux antécédents d'au moins 3 FCS et de PE/HELLP. Les traitements HBPM à dose hypocoagulante et isocoagulante pendant la grossesse n'étaient également pas associés à ces complications.

Dans la population globale, comme dans chacun des groupes SAPL thrombotique et SAPL obstétrical pur, le risque de complications obstétricales était significativement associé à la présence d'un LA ( $p=0,001$  dans les deux groupes).

## 2. Déroulement des accouchements

*Les données n'étant pas disponibles dans l'étude PROMISSE, cette analyse a été réalisée uniquement dans la cohorte rétrospective.*

Les modes d'accouchement et d'analgésie sont présentés dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Modalités d'accouchement dans la cohorte rétrospective**

Caractéristiques	Total n=177	Complications obstétricales n=50	Absence de complications n=127	<i>p</i>
<b>Césarienne</b>	71 (41%)	24 (48%)	47 (38%)	0,23
- En urgence	19 (11%)	12 (50%)	7 (15%)	0,002
<b>Analgésie</b>				
- Péridurale	67 (42%)	6 (14%)	61 (52%)	<0,001
- Rachianesthésie	30 (19%)	10 (24%)	20 (17%)	0,33
- Anesthésie générale	26 (16%)	13 (31%)	13 (11%)	0,003

Légende : Fréquences exprimées en valeur absolue (% du total des données disponibles). Comparaison entre les grossesses avec complication obstétricale et sans complication obstétricale du SAPL ; Test du Chi-deux. Seuil de significativité  $p < 0,05$ .

La réalisation d'une césarienne n'était pas associée aux complications obstétricales du SAPL. En revanche, il a été réalisé significativement plus de césariennes en urgence sous anesthésie générale au détriment d'un travail réalisé sous anesthésie locorégionale en cas de complication obstétricale.

### 3. Allaitement maternel

Parmi les 192 grossesses où le mode d'allaitement a été renseigné, 84 (44%) nouveau-nés sont sortis de la maternité sous allaitement maternel.

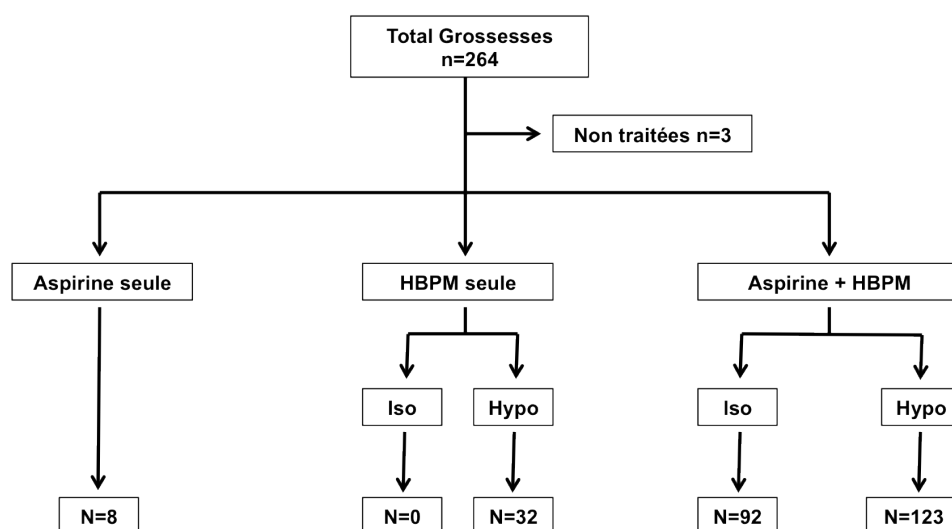
Pour 43 des 117 patientes incluses rétrospectivement, une enquête téléphonique a pu être menée sur la cause de l'absence d'allaitement maternel. Pour onze grossesses, les patientes ont déclaré ne pas avoir allaité leur nourrisson du fait d'une « contre-indication » en rapport avec le SAPL et les traitements prescrits.

## III. Prise en charge thérapeutique

### 1. Traitement antithrombotique pendant la grossesse

Les différentes associations thérapeutiques antithrombotiques prescrites aux patientes pendant la grossesse sont détaillées dans la Figure 1.

**Figure 1 : Traitements antithrombotiques pendant la grossesse**



Légende : Iso= HBPM à dose isocoagulante ; hypo= HBPM à dose hypocoagulante.

Trois grossesses ont été menées sans prophylaxie antithrombotique. Dans deux cas sur trois, les grossesses ont évolué favorablement. Il s'agissait de deux patientes présentant des aCL IgG isolés, l'une avec un SAPL veineux ancien, et l'autre une forme obstétricale pure. Pour la troisième grossesse, menée chez une patiente ayant un SAPL veineux, un LA et des aCL IgG, l'issue a été défavorable avec la survenue d'une MFIU dans un contexte d'infarctus placentaire.

En cas de SAPL obstétrical pur, 77 (65%) grossesses ont été conduites sous HBPM à dose isocoagulante, et 45 (35%) grossesses ont été conduites sous HBPM à dose hypocoagulante. De l'aspirine était associée aux HBPM dans 97% des cas si l'HBPM était à dose isocoagulante et dans 89% des cas si l'HBPM était à dose hypocoagulante. En cas de SAPL thrombotique, respectivement 110 (82%) et 21 (15%) grossesses ont été conduites sous HBPM à dose hypocoagulante et isocoagulante. De l'aspirine était associée aux HBPM dans 75% des cas si l'HBPM était à dose hypocoagulante et dans 81% des cas si l'HBPM était à dose isocoagulante. Il a donc été constaté une prescription plus fréquente d'aspirine en association aux HBPM à dose isocoagulante qu'à dose hypocoagulante. De plus, l'aspirine a été plus fréquemment prescrite en cas de forme obstétricale pure qu'en cas de forme thrombotique (94% versus 75%,  $p=0,001$ ).

Les prescriptions médicamenteuses d'aspirine et d'HBPM pendant la grossesse étaient similaires dans les deux cohortes rétrospective et prospective ( $p=0,10$  pour l'aspirine,  $p=0,37$  pour HBPM isocoagulante,  $p=0,81$  pour HBPM hypocoagulante).

Par ailleurs, 95 (36%) grossesses ont été menées sous hydroxychloroquine et 44 (17%) sous corticothérapie à faible dose, sachant que 65 grossesses au total concernaient des patientes avec un diagnostic de LS antérieur à la grossesse.



## 2. Fenêtre thérapeutique pour l'accouchement

Les données n'étant pas disponibles dans l'étude PROMISSE, cette analyse a été réalisée uniquement dans la cohorte rétrospective.

La gestion des traitements antithrombotiques dans le péripartum est détaillée dans le Tableau 5. Le plus souvent, l'aspirine a été arrêtée au moins 10 jours avant l'accouchement et les HBPM entre 24 et 48h avant l'accouchement.

**Tableau 5: Gestion des traitements autour de l'accouchement**

HEPARINE (HBPM)	Rétrospective n=177
Délai médian d'arrêt	J-1 (1)
Arrêt <24h avant l'accouchement	52 (30%)
Arrêt entre 24-48h	111 (63%)
Arrêt ≥72h avant l'accouchement	5 (3%)
Délai médian de reprise	J1 (0)
<b>ASPIRINE</b>	
Délai médian d'arrêt	J-15 (24)
Arrêt < 5 jours avant l'accouchement	42 (19%)
Arrêt entre 5 et 10 jours	17 (9%)
Arrêt > 10 jours avant l'accouchement	89 (51%)
Reprise à 6 semaines PP	49 (28%)
Absence de reprise	23 (13%)

Légende : Données manquantes : n=10 pour héparine et n=28 pour aspirine. Délai exprimé en médiane (Ecart Type). Fréquences exprimées en valeur absolue (% du total des données disponibles). PP : post-partum

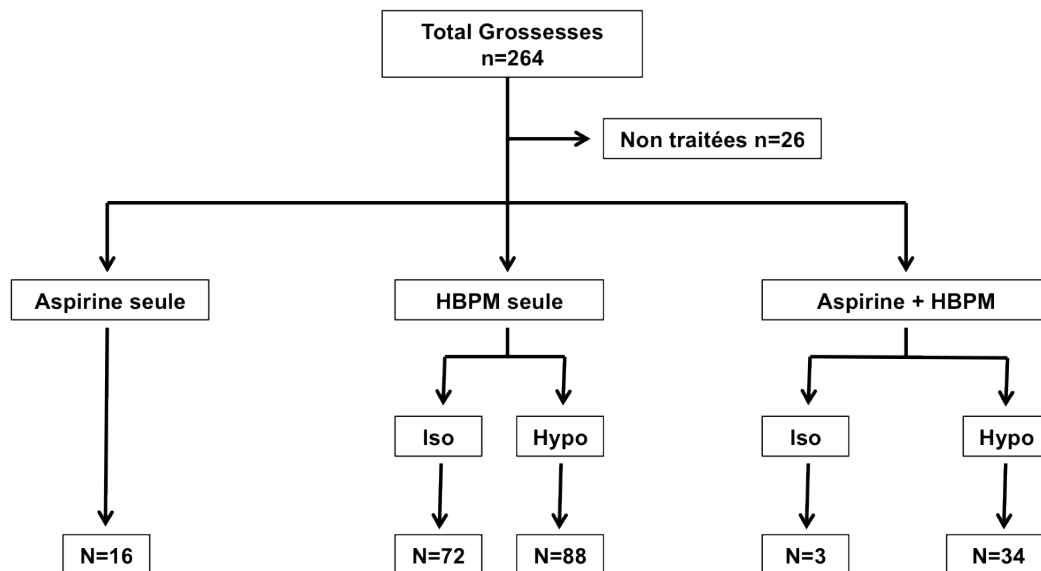
Trente grossesses, soit 57% des cas où une injection d'HBPM a été faite le jour de l'accouchement, ont été interrompues de façon inopinée et précoce par la survenue d'une complication obstétricale du SAPL. De plus, dans la majorité des cas où une injection d'HBPM a été faite le jour de l'accouchement, il s'agissait d'un traitement par HBPM à dose hypocoagulante (n=48) chez des patientes avec un SAPL thrombotique (n=44).

Parmi les grossesses où les traitements antithrombotiques ont été maintenus, quatre cas d'anesthésie locorégionale sous aspirine ont été rapportés, trois cas d'anesthésie locorégionale sous HBPM à dose hypocoagulante et deux cas d'anesthésie locorégionale sous HBPM à dose isocoagulante.

### 3. Traitement antithrombotique dans le PP

Les différentes associations thérapeutiques antithrombotiques prescrites aux patientes pendant le PP sont détaillées dans la Figure 2.

**Figure 2 : Traitements antithrombotiques dans le PP (jusqu'à 6 semaines)**



Légende : Données manquantes : n=50 pour l'aspirine et n= 24 pour l'héparine. Iso= HBPM à dose isocoagulante ; hypo= HBPM à dose hypocoagulante.

Parmi les cas de SAPL obstétrical pur où le traitement dans le PP a été renseigné, 62 (52%) cas ont été mis sous HBPM à dose isocoagulante, 20 (17%) sous HBPM à dose hypocoagulante, et enfin 19 (16%) sous aspirine pendant les 6 premières semaines du PP. Dans la cohorte rétrospective, un relai par aspirine au long cours à 6 semaines du PP a été prescrit dans 46 (64%) cas.

Pour toutes les patientes avec un SAPL thrombotique anticoagulées avant la grossesse, les AVK ont été repris avec un délai variable, allant de quelques jours à quelques mois du PP.

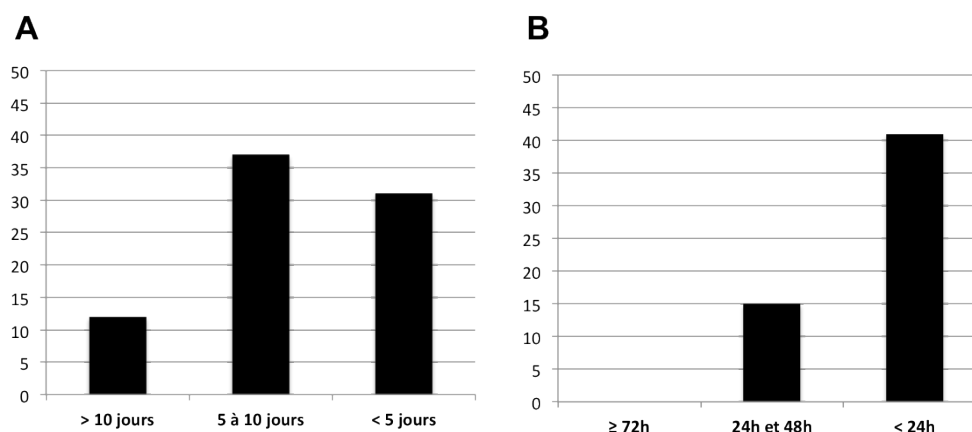
#### 4. Prise en charge de la douleur en cours de travail

Les données n'étant pas disponibles dans l'étude PROMISSE, cette analyse a été réalisée uniquement dans la cohorte rétrospective.

Les analgésies locorégionales n'ont été compliquées d'aucun hématome péri-dural ni d'aucune autre complication neurologique. Une limitation anesthésique a été rapportée au cours de 39 (22%) accouchements et n'était pas associée à la survenue d'une complication obstétricale du SAPL (14 (33%) limitations dans le groupe avec complications contre 25 (21%) limitations dans l'autre groupe,  $p=0,11$ ).

La fréquence des limitations à une prise en charge anesthésique optimale en fonction du délai d'arrêt de l'aspirine et des HBPM est rapportée dans la figure 3.

**Figure 3 : Limitations anesthésiques en fonction de la durée d'arrêt de l'aspirine et des HBPM avant l'accouchement.**



**Légende :** **A/** Pourcentage de limitations anesthésiques en fonction de la durée d'arrêt (en jours) de l'aspirine avant l'accouchement. Groupe > 10 jours n=89, Groupe 5 et 10 jours n=17, Groupe < 5 jours n=42. **B/** Pourcentage de limitations anesthésiques en fonction de la durée d'arrêt (en heures) des HBPM avant l'accouchement. Groupe ≥72h n=5, Groupe 24h et 48h n=111, Groupe <24h n=52.

Pour le traitement par aspirine, une augmentation franche du nombre de limitations anesthésiques a été observée pour une durée d'arrêt du traitement inférieure à 10 jours avant l'accouchement (Figure 3). Le maintien de l'aspirine pendant l'accouchement était également significativement associé au risque de limitation anesthésique ( $p=0,002$ ). Le délai médian d'arrêt de l'aspirine était significativement plus court, avec un arrêt médian à J-7 (IQ=15) avant l'accouchement en cas de limitation anesthésique, comparé à J-19 (IQ=23) en l'absence de limitations anesthésiques ( $p<0,0001$ ).

Pour le traitement par HBPM, le nombre de limitations anesthésiques était inversement proportionnel à la durée d'arrêt des HBPM (Figure 3). Une fenêtre d'arrêt des HBPM de moins 24h était significativement associée au risque de limitation anesthésique ( $p < 0,0001$ ). A l'inverse, une fenêtre d'arrêt des HBPM d'au moins 72h était associée à une diminution du nombre de limitations anesthésiques ( $p = 0,006$ ).

## IV. Thromboses pendant la grossesse et le PP

### 1. Description des événements thrombotiques

Les différents événements thrombotiques sont décrits dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Description des événements thrombotiques**

Cas	SAPL	Positivité aPL	Terme	Traitement	Evènement
<b>EVENEMENT PENDANT LA GROSSESSE</b>					
1	artériel	aCL, a $\beta$ 2GPI IgG	T2	HBPM hypo, asp	Infarctus splénique
2	veineux, LS	LA	T1	HBPM hypo	TVP MI
3	veineux, LS	triple	T?	HBPM hypo, asp	TVP MI
4	veineux	aCL IgM	T2	HBPM hypo	TVP MI
5	veineux	triple	T2	HBPM hypo	TVP MI
<b>EVENEMENT PENDANT LE POSTPARTUM</b>					
6	veineux	triple		AVK, INR bas, asp	TVP MI
7	artériel	triple		HBPM hypo, asp	CAPS
8	veineux	triple		HBPM hypo	CAPS
9	veineux	LA, aCL IgG		HBPM hypo	Nécrose hémorragique des surrénales
10	artériel	aCL, a $\beta$ 2GPI IgG		HBPM hypo, asp	CAPS
11	obstétrical	triple		Fenêtre HBPM 3j	EP
12	obstétrical	LA, a $\beta$ 2GPI IgG/M		HBPM iso	Nécrose hémorragique des surrénales
13	obstétrical	aCL, a $\beta$ 2GPI IgG		HBPM hypo	TVP MI

Légende : T1=1<sup>er</sup> trimestre de grossesse ; T2=2<sup>nd</sup> trimestre de grossesse ; asp=aspirine ; TVP MI=thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ; hypo=dose hypocoagulante ; iso=dose isocoagulante ; AVK= traitement anti-vitamine K ; EP=embolie pulmonaire

Au cours des 264 grossesses, cinq évènements thrombotiques ont été observés pendant la grossesse et 8 dans le PP, au cours de 12 grossesses (une patiente a présenté à la fois un infarctus splénique dans un contexte de HELLP syndrome dans le pré-partum qui a évolué défavorablement vers un CAPS dans le PP). Le risque thrombotique global était donc d'environ 3,4% par grossesse.

## 2. Analyse bivariée des facteurs de risque de thrombose

Les différents facteurs de risque cardiovasculaire n'étaient pas associés au risque de thrombose. Une tendance à un sur-risque a été observée dans le groupe SAPL thrombotique, avec 7% de thromboses dans le groupe SAPL thrombotique, contre <3% dans le groupe SAPL obstétrical pur ( $p=0,08$ ). Dans le groupe SAPL obstétrical pur, les trois grossesses compliquées d'une thrombose ont été observées chez des patientes avec un antécédent de MFIU. Cependant, aucune des différentes complications obstétricales n'était significativement associée à la survenue d'une thrombose.

De même, les différents types d'aPL n'étaient pas associés à la survenue d'une thrombose, bien qu'une tendance ait été observée pour une augmentation des positivité aPL dans le groupe de grossesses compliquées d'une thrombose (a $\beta$ 2GPI IgG = 67% en cas de thrombose versus 41% en l'absence de thrombose,  $p=0,07$  ; LA = 75% en cas de thrombose versus 69% en l'absence de thrombose,  $p=0,67$  ; triple positivité = 50% en cas de thrombose, versus 30% en l'absence de thrombose,  $p=0,17$ ).

En revanche, une association significative a été retrouvée entre la survenue d'une thrombose pendant la grossesse et d'une complication obstétricale du SAPL durant cette même grossesse, avec 67% de complications obstétricales dans le groupe de grossesses compliquées d'une thrombose, versus 31% dans le groupe sans thrombose ( $p=0,009$ ). De même, la durée médiane des grossesses avec thrombose était significativement plus courte (35,6 (IQ=7) SA, versus 37,5 (IQ=3) SA,  $p=0,02$ ) et le poids de naissance moyen des bébés vivants moins élevé ( $1970 \pm 660$  g, versus  $2790 \pm 870$  g,  $p=0,009$ ).

Aucun des traitements prescrits pendant la grossesse n'était associé à une réduction du risque de survenue d'une thrombose. Les césariennes n'étaient pas non plus associées à ce risque ( $p=0,32$ ). Dans la cohorte rétrospective, le risque thrombotique n'était pas associé à la durée de fenêtre d'arrêt des HBPM, y compris si celle-ci elle était supérieure à 72h. Paradoxalement, le délai médian d'arrêt de l'aspirine dans le groupe de grossesses compliquées d'une thrombose, de 4 (IQ=21) jours, était significativement plus court que celui des grossesses sans thrombose (15 (IQ=24) jours,  $p=0,05$ ).

L'allaitement maternel a été significativement plus rare dans le groupe de grossesses compliquées d'une thrombose (10% des grossesses avec thrombose, versus 45% des grossesses sans thrombose,  $p=0,03$ ).

Ces résultats étaient globalement similaires en cas d'analyse séparée des thromboses survenues pendant la grossesse et pendant le PP. A l'exception des hémorragies du PP qui étaient significativement plus nombreuses en cas de thromboses du PP, à raison de 37,5% dans le groupe thrombose du PP contre 10,5% en l'absence de thrombose du PP ( $p=0,02$ ).

## **V. Hémorragies pendant la grossesse et le PP**

### **1. Description des événements hémorragiques**

Au moins un événement hémorragique a été observé au cours de 36 grossesses, soit un risque hémorragique global estimé à 14%. Seize événements hémorragiques ont été rapportés pendant la grossesse et 30 événements au cours de l'accouchement et du PP (Tableau 7). Chez une patiente, le traitement HBPM à dose hypocoagulante a dû être diminué à dose isocoagulante (avec pose d'un filtre cave) en raison d'un saignement intracrânien sur cavernome au premier trimestre de grossesse. L'aspirine a été interrompue au cours d'une grossesse pour métrorragies dans un contexte de placenta praevia. Aucun cas de thrombopénie induite par l'héparine n'a été rapporté.

Pendant la grossesse, aucune hémorragie grave n'a été observée. Dans le PP, six évènements hémorragiques majeurs ont été observés : trois hémorragies de la délivrance, un cas de métrorragies ayant nécessité une embolisation d'artère utérine en urgence et deux cas d'hématomes abdominaux ayant nécessité une reprise chirurgicale pour réalisation d'un geste d'hémostase. Tous ont eu une évolution rapidement favorable.

**Tableau 7 : Description des évènements hémorragiques**

Evènements hémorragiques	Total n=264
<b>PENDANT LA GROSSESSE</b>	
Métrorragies isolées pendant la grossesse	10
Hématomes décidaux/décollements placentaires	4
Saignements non gynécologiques (cavernome, hématurie macroscopique récidivante)	2
<b>ACCOUCHEMENT ET POST-PARTUM</b>	
Hémorragies de la délivrance (>500mL)	3
Saignements anormaux (<500ml) au moment l'accouchement (délivrance incomplète, saignement de cicatrice d'épisiotomie... )	17
Hématomes de paroi ou intra-abdominal	4
Métrorragies dans les 6 semaines du post-partum	4
Saignements non gynécologiques (hématome du scarpa post ponction, hématome intra-hépatique)	2

## 2. Analyse bivariée des facteurs de risque d'hémorragies

Le risque hémorragique était comparable chez les patientes avec ou sans antécédent de thrombose (63% versus 54%,  $p=0,32$ ). Les HBPM, quelle qu'en soit la dose, et l'aspirine n'étaient pas associées au risque hémorragique. Les complications hémorragiques n'étaient pas non plus associées à la survenue d'une complication obstétricale du SAPL. L'accouchement par césarienne n'était également pas un facteur de risque hémorragique.

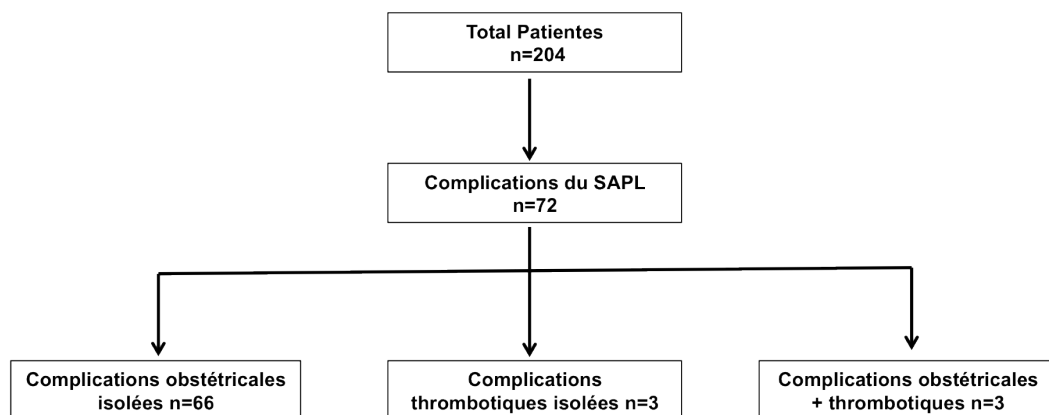
Dans la cohorte rétrospective, la durée médiane d'évolution du SAPL était plus longue en cas de complication hémorragique, 5 (IQ=5) ans dans le groupe avec hémorragie contre 3 (IQ=6) ans en l'absence d'hémorragie ( $p=0,04$ ). Le risque hémorragique n'était pas lié à la durée d'arrêt des HBPM avant l'accouchement. De même, il n'était pas lié à la durée d'arrêt de l'aspirine avant l'accouchement. Le seul

facteur significativement associé à un sur-risque hémorragique était la réalisation d'une césarienne en urgence (53% des césariennes en urgence versus 18% des césariennes programmées,  $p=0,005$ ).

## VI. Analyse des facteurs associés aux complications du SAPL au cours de la grossesse et du PP

Dans l'ensemble des grossesses de l'étude, au moins une complication attribuable au SAPL a été observée au cours de 89 grossesses (34%). L'analyse des facteurs de risques de complications du SAPL a été faite en n'incluant qu'une grossesse par patiente afin de limiter l'effet patiente (pour la cohorte rétrospective, seule la première grossesse après le diagnostic du SAPL a été incluse).

**Figure 8 : Répartition des différentes complications du SAPL**



La fréquence de survenue d'une complication du SAPL au cours de la grossesse et du PP était similaire dans les deux cohortes, avec un taux de 41% dans la cohorte prospective versus 31% dans la cohorte rétrospective ( $p=0,12$ ).

Les facteurs associés aux complications du SAPL sont présentés dans le Tableau 8.



**Tableau 8 : Analyse bivariée des facteurs de risque de complications du SAPL au cours de la grossesse et du PP.**

Liste des variables	p
<b>FACTEURS DE RISQUE</b>	
Age	0,02
HTA	0,06
IMC élevé	0,0001
ATCD de thrombose	0,02
ATCD obstétricaux	0,20
- PE-HELLP-IP	0,13
Nombre d'enfants vivants antérieurs	0,18
Profil de positivité initial	
- LA	0,0001
- aβ2GPI IgG	0,01
- triple positivité	0,05
Accouchement par césarienne	0,17
<b>FACTEURS PROTECTEURS</b>	
Aspirine pendant la grossesse	0,002

Légende : Analyse bivariée à l'aide des tests du Chi-deux, Mann-Whitney et T-Test. Sélection des variables significatives au seuil  $p < 0,20$ .

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le Tableau 9.

**Tableau 9 : Analyse multivariée des facteurs de risque de survenue d'une complication du SAPL au cours de la grossesse et du PP.**

Variables	Odds Ratio (IC95%)	p
Age	-	NS
HTA	-	NS
IMC normal vs surpoids	3,2 (1,4 - 7,0)	<0,001
IMC normal vs obésité	5,5 (2,2 - 14,1)	
ATCD de thrombose	-	NS
LA initial	4,4 (1,9 - 10,0)	<0,001
aβ2GPI IgG initial	-	NS
Aspirine	0,30 (0,12 - 0,77)	0,01

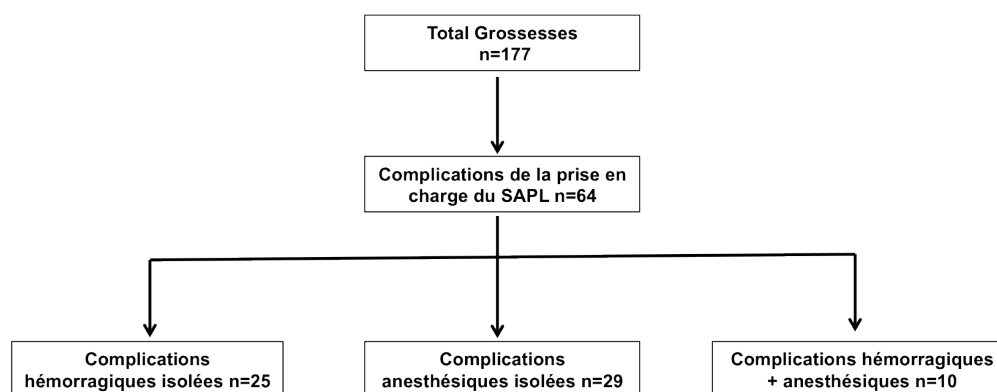
Légende : Modèle multivarié de régression logistique. Analyse portant sur une grossesse par patiente, soit n=204. poids normal si IMC <25 kg/m<sup>2</sup>, surpoids si IMC compris entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>, obésité si IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, HTA=hypertension artérielle, IMC=Indice de masse corporelle, ATCD=antécédent.

## VII. Analyse des facteurs associés aux complications en lien avec la prise en charge thérapeutique

Les données n'étant pas disponibles dans l'étude PROMISSE, cette analyse a été réalisée uniquement dans la cohorte rétrospective.

Au moins une complication attribuable à la prise en charge du SAPL a été rapportée au cours de 64 grossesses (36%).

**Figure 5 : Répartition des différentes complications iatrogènes**



Les variables associées à la survenue d'une complication attribuable à la prise en charge du SAPL sont rapportées dans le Tableau 10.

**Tableau 10 : Analyse bivariée des facteurs de risque de complications de la prise en charge du SAPL au cours de la grossesse et du PP.**

	OR (IC95%)	p
HBPM hypocoagulante	2,1 (1,1-4,2)	0,04
HBPM isocoagulante	0,52 (0,26-1,05)	0,07
Arrêt des HBPM < 24h avant accouchement	3,1 (1,4-7,0)	0,006
Arrêt des HBPM > 24h avant accouchement	0,6 (0,4-0,97)	0,04
Maintien de l'asp pour l'accouchement	1,9 (0,81-4,5)	0,13
Arrêt de l'asp < 10 jours avant l'accouchement	2,3 (0,63-8,6)	0,03
Césarienne	0,64 (0,32, 1,3)	0,20
Césarienne en urgence	5,3 (1,5-18,9)	0,01

Légende : Analyse bivariée à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé portant sur n=177 grossesses rétrospectives. Sélection des variables significative au seuil  $p < 0,20$ . asp=aspirine.

Finalement, l'analyse multivariée n'a pas mis en évidence de facteurs de risque indépendant de survenue d'une complication de la prise en charge.

## DISCUSSION

### I. Synthèse des résultats

- ❖ 86% des grossesses ont donné naissance à un enfant vivant
- ❖ 34% de complications attribuables à l'activité du SAPL
- ❖ 88% des complications du SAPL observées étaient d'ordre obstétrical
- ❖ La majorité des complications obstétricales sont survenues au 2<sup>ème</sup> trimestre
- ❖ Absence de décès maternel dans l'étude
- ❖ 14% de complications hémorragiques, le plus souvent bénignes
- ❖ 2% d'hémorragies graves (délivrance et PP précoce)
- ❖ Contre-indication à l'analgésie locorégionale dans 22% des cas
- ❖ BMI élevé et LA = FDR indépendants de survenue d'une complication du SAPL
- ❖ Aspirine pendant la grossesse = facteur protecteur indépendant de ces complications
- ❖ Pas d'association entre le risque hémorragique et la prise d'HBPM ou d'aspirine pendant la grossesse, ni avec le délai d'arrêt des traitements pour l'accouchement.
- ❖ Augmentation du taux de limitations anesthésiques en cas d'absence de fenêtre d'arrêt d'au moins 24h pour les HBPM et d'au moins de 10 jours pour l'aspirine.

### II. Population de l'étude

Les données de la littérature sont rares quant au profil démographique et au devenir des grossesses dans la population globale des patientes atteintes d'un SAPL, tous phénotypes de la maladie confondus. Dans l'étude de Cervera et *al.*, constituée d'une population de 1000 patients SAPL, 590 femmes ont expérimenté au moins une grossesse (16, 33). Le profil démographique et biologique de ces patientes était globalement comparable à celui de nos patientes, sous réserve de l'absence de recherche des a $\beta$ 2GPI dans cette étude. Notre population a été également comparable à celle d'une autre étude rétrospective portant sur 196

grossesses de patientes SAPL, à l'exception d'un taux plus faible de triple positivité chez nos patientes (54% versus 32% dans notre étude) (34).

Nous avons observé un taux de naissances vivantes supérieur à 80% dans notre population. Ce résultat était également comparable à ceux décrits dans les populations de patientes SAPL sous traitement antithrombotique (34-37). Dans l'étude prospective de Cervera et al., 188 grossesses ont été menées pendant la période de suivi de 10 ans et 73% ont données naissance à un enfant vivant ; 16,5% se sont compliquées de FCS précoces, 5% de MFIU (33). Un taux plus important de MFIU a été rapporté dans notre étude (11%). Au cours du SAPL obstétrical pur, le registre européen EUROAPS (n=247) a rapporté un taux de naissances vivantes de 78% (38), alors que le pronostic obstétrical était plus favorable dans l'étude NOH-APS, avec jusqu'à 90% de naissances vivantes dans cette étude (37).

### **III. Traitements antithrombotiques**

Dans notre population, 99% des grossesses ont été menées sous prophylaxie antithrombotique. L'absence de randomisation des traitements ne nous a pas permis d'évaluer rigoureusement l'efficacité thérapeutique. En revanche, il nous a permis une analyse « en vie réelle » des pratiques de prescription et de leur retentissement sur le déroulement de la grossesse et de l'accouchement.

En cas de SAPL thrombotique, la majorité de nos patientes était sous anticoagulation à dose efficace. Les patientes avec une forme obstétricale pure étaient majoritairement sous anticoagulation préventive, en association avec de l'aspirine. Les prescriptions thérapeutiques rapportées dans notre étude étaient donc dans la majorité des cas conformes aux recommandations thérapeutiques actuelles (22). Néanmoins, une anticoagulation efficace a été prescrite chez un tiers des patientes présentant une forme obstétricale pure, ce qui représente un « sur-traitement » selon ces mêmes recommandations.

Chez 21% des patientes sous HBPM, et 19% des patientes sous aspirine, les traitements n'ont pas été suspendus au minimum 24 heures avant la date de

l'accouchement. Dans la moitié de ces cas, la poursuite des traitements a été choisie par l'équipe médicale en raison de la crainte d'un risque élevé de récurrence, ce qui a concerné principalement des patientes avec un SAPL thrombotique. Dans l'autre moitié des cas, un accouchement prématuré non programmé est survenu, ne permettant pas d'anticiper et d'adapter la prise en charge. De façon intéressante, la réalisation ou non d'une fenêtre d'arrêt des traitements antithrombotiques n'était pas associée à une augmentation du risque hémorragique, ni du risque thrombotique. En revanche, une fenêtre d'arrêt thérapeutique de moins de 24h pour les HBPM, et de moins de 10 jours pour l'aspirine, a eu un impact significatif sur la prise en charge de la douleur des patientes au moment de l'accouchement. Ainsi, nous avons constaté une augmentation du pourcentage de limitations anesthésiques avec la diminution du délai d'arrêt des HBPM et de l'aspirine avant l'accouchement. Les conséquences pour les patientes ont été : pour les accouchements par voie basse la contre-indication à la pose d'une péridurale et donc un accouchement sous morphiniques de moindre efficacité antalgique ; pour les césariennes la réalisation d'une anesthésie générale et non pas d'une rachianesthésie, alors que les avantages de l'anesthésie locorégionale par rapport à l'anesthésie générale sont bien connus (conscience pendant l'accouchement, favorise le lien précoce mère-enfant, pas d'effet de l'anesthésie sur le bébé contrairement à l'anesthésie générale où il existe un passage placentaire des produits anesthésiques, pas d'intubation oro-trachéale des patientes). Ainsi, chez nos patientes le retentissement des traitements sur le déroulement de l'accouchement a été important, empêchant une prise en charge anesthésique optimale dans 22% des cas. Cette contre-indication à l'anesthésie locorégionale était liée au risque hémorragique potentiel attribué aux traitements antithrombotiques. D'après les résultats de l'étude CLAPS (n=9000 grossesses), la réalisation d'une analgésie péridurale sous aspirine n'était pas associée à une augmentation du risque de complications hémorragiques (39). La sécurité de réalisation d'une péridurale sous HBPM n'a pas été étudiée. Néanmoins, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande l'arrêt des HBPM au moins 24h avant un geste invasif à risque hémorragique intermédiaire, parmi lesquels sont classés des gestes de risque similaire à celui de la pose d'une péridurale, tels que les ponctions lombaires, infiltrations épidurales (Recommandations de 2008 sur le bon usage des anticoagulants). Notre étude n'a pas rapporté de complication en rapport avec les anesthésies locorégionales, y compris chez les rares patientes ayant reçu un

traitement par aspirine ou une injection d'HBPM le jour de l'accouchement. L'ensemble de ces résultats est en faveur de l'absence de contre-indication à l'anesthésie locorégionale sous traitement par aspirine et encourage également à programmer l'accouchement tant que possible afin d'organiser l'arrêt des HBPM la veille ou l'avant veille de l'accouchement, a priori sans retentissement sur le risque thrombotique d'après nos résultats.

#### **IV. Complications thrombotiques**

Treize thromboses ont été observées dans notre étude, au cours de 12 grossesses, parmi lesquelles 70% étaient veineuses. Les thromboses ont représenté 12% de l'ensemble des complications du SAPL observées. Nous avons constaté une augmentation du risque thrombotique par rapport à celui décrit en population générale. En effet, sous réserve d'un diagnostic difficile et donc sujet à de possibles erreurs d'estimation, une incidence des thromboses comprise entre 0,076% et 0,2% pendant la grossesse et le PP a été rapportée en population générale, contre une fréquence de 3,4% dans notre étude (40-43). Chez les patientes atteintes d'un SAPL obstétrical pur, un risque de thrombose plus faible autour de 1% a été rapporté pendant la grossesse et le PP (38). Au sein de populations de patientes SAPL de phénotype mixte comme dans notre population, deux études rétrospectives portant sur 196 et 83 grossesses ont retrouvé un taux de thrombose autour de 2,5% ; soit du même ordre de grandeur que les 3,4% de notre étude (34, 44). Une autre étude, de plus faible effectif (n=55 grossesses), a rapporté un risque thrombotique plus élevé autour de 12% pendant la grossesse et le PP (45). Dans cette étude, ce risque a pu être sur-estimé du fait d'une fréquence très élevée des thromboses (25%) dans un sous-groupe particulier de 20 patientes (50% de la population de l'étude) porteuses de titres très élevés d'aPL (4 fois plus élevé que le seuil de positivité de 40UI/ml), moins représentatives d'une population SAPL standard. Enfin, bien que la grossesse et le PP soient des facteurs de risque bien reconnus de thrombose, il n'a finalement pas été constaté d'augmentation majeure du risque thrombotique pendant cette période, par rapport à celui estimé au cours du SAPL en dehors de la grossesse. Selon les études, ce risque a été évalué entre 2% et 12% patient-année en cas de

forme thrombotique (46-48) et entre 1,3% et 3,3% patient-année en cas de forme obstétricale pure (18, 19).

Une augmentation du risque de thrombose dans le PP par rapport à la période gestationnelle a été décrite, allant jusqu'à une multiplication de ce risque par un facteur 5 dans l'étude de Heit *et al.* (43). Dans une moindre mesure, cet élément a été retrouvé dans notre cohorte, avec la survenue de 60% des thromboses dans le PP, contre 40% pendant la grossesse.

Dans la littérature, une augmentation du risque thrombotique en cas de SAPL thrombotique par rapport au SAPL obstétrical pur est décrite, alors qu'une simple tendance non significative a été retrouvée dans notre population. Deux facteurs ont pu être responsables de cette différence : le nombre total d'événements thrombotiques était faible et a pu limiter la puissance de notre analyse ; le risque thrombotique dans les études précédentes a principalement été analysé en dehors de la grossesse et du PP soit dans des situations où le risque thrombotique n'était pas comparable à celui de notre étude.

L'accouchement par césarienne a également été identifié comme augmentant le risque de thrombose (41, 49). Nous n'avons pas non plus mis en évidence cette association, peut-être du fait du faible nombre d'événements rapportés.

Les prises d'HBPM et d'aspirine pendant la grossesse et le PP n'étaient pas associées à une diminution du risque de survenue d'une thrombose. Ce résultat est à interpréter avec prudence et peut-être expliqué par l'absence de randomisation des traitements qui ont pu être prescrits plus volontiers chez les patientes les plus graves, par une efficacité insuffisante des traitements à prévenir une récurrence clinique du SAPL, ou bien encore par un manque de puissance de notre étude. A noter que des résultats similaires ont été trouvés dans la cohorte NOH-APS, avec la même limitation liée à l'absence de randomisation des traitements (37). Ainsi, dans cette étude, l'incidence des thromboses chez les patientes traitées par héparine et/ou aspirine était comparable à celle observée chez les patientes non traitées.

En revanche, il a été constaté une association significative entre la survenue d'une thrombose et d'une complication obstétricale du SAPL. Cet élément pourrait permettre d'identifier une population à risque global plus élevé de complications du SAPL pendant la grossesse et le PP. A notre connaissance, cette notion n'a jamais été décrite dans la littérature.

## V. Complications hémorragiques

La fréquence des hémorragies mineures pendant la grossesse et le PP n'est pas bien connue en population générale. Le risque d'hémorragie grave pendant la délivrance et le PP a été estimé à 5% et 0,20% respectivement (51, 52). Ce risque d'hémorragie grave était comparable dans notre population, où il a été recensé 2% d'évènements majeurs, tous observés au moment de la délivrance et dans les premiers jours du PP. Pendant la grossesse, il n'a été rapporté que des évènements hémorragiques mineurs. Aucun lien avec la prise des différents traitements antithrombotiques n'a été retrouvée dans notre analyse. Un résultat comparable a été rapporté dans l'étude NOH-APS, avec l'absence d'hémorragie grave pendant la grossesse, chez des patientes pourtant traitées par HBPM et/ou aspirine (37). Dans cette étude, le risque hémorragique dans le PP était de 7%, dont 1,2% d'évènements graves. Ce risque hémorragique était similaire dans le groupe de patientes contrôles non traitées par HBPM ni aspirine.

Dans la littérature, l'aspirine à faible dose ne semble pas augmenter significativement ce risque hémorragique, comme le suggèrent les résultats d'un essai randomisé contrôlé contre placebo évaluant l'efficacité d'un traitement par aspirine 100 mg chez des patientes à risque de PE (Hazard Ratio 0,57 ; IC95% 0,25-1,33 ;  $p = 0,194$ ) (52). La sécurité d'utilisation de l'aspirine au cours de la grossesse (en dehors du SAPL) a également été confortée dans deux autres essais de forte puissance (39). Les données sont beaucoup plus rares concernant le risque hémorragique associé à la prise d'héparine pendant la grossesse. Une étude cas-témoins ( $n=88$  patientes) a rapporté une augmentation significative du nombre d'hémorragies du PP en cas de traitement par HBPM à dose hypocoagulante (OR 1,9 ; IC95% 1,1-3,5 ;  $p=0,029$ ), mais pas du nombre d'hémorragies graves (OR 1,1 ;



IC95% 0,4-3,6 ;  $p=0.83$ ) (54). Ainsi, il semblerait que l'augmentation du risque hémorragique lié au traitement antithrombotique soit moins important que supposé *a priori*, avec notamment l'absence d'impact sur le risque hémorragique de la grossesse et un faible retentissement sur le risque hémorragique du PP. De plus, alors qu'il est largement admis qu'une durée de fenêtre thérapeutique d'au moins 24h pour les HBPM soit nécessaire afin de limiter le risque hémorragique relatif à l'accouchement, ce risque ne semblerait pas lié à la durée de fenêtre d'arrêt des HBPM dans notre cohorte rétrospective.

Dans la littérature, la césarienne représente un facteur de risque important d'hémorragie du PP. Dans notre étude, l'accouchement par césarienne n'était pas associé au risque hémorragique. En revanche, le risque hémorragique a été significativement augmenté en cas de césarienne en urgence, en comparaison à un geste programmé. Cette observation a déjà été rapportée précédemment (55).

Finalement, nos résultats suggèrent que la gestion du risque hémorragique des patientes SAPL dépendrait d'avantage des conditions d'accouchement que du traitement antithrombotique et de ses modalités d'interruption autour de l'accouchement. Ces données encouragent autant que possible la programmation des accouchements.

## **VI. Complications obstétricales et analyse globale des facteurs de risque de survenue des complications du SAPL**

Dans notre étude, les complications obstétricales du SAPL ont été la première cause de complications toutes étiologies confondues pendant la grossesse et le PP. De façon intéressante, celles-ci sont survenues principalement au 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Malgré une morbidité obstétricale importante, le pronostic des enfants nés prématurés et hypotrophes a finalement été favorable, permettant une sortie rapide de l'hôpital pour la quasi-totalité d'entre eux.

Le LA et un IMC élevé étaient les seuls facteurs de risque indépendants de survenue d'une complication du SAPL dans notre analyse multivariée. Dans l'étude

NOH-APS, le BMI élevé était également associé au risque de complications obstétricales, en particulier de survenue d'une PE (37). Concernant la valeur pronostique de chacun des aPL, des résultats plus contradictoires ont été publiés. Pour certains, le risque de complications dépend du seuil de positivité des aPL, avec une association significative en cas de titres élevés d'aCL et a $\beta$ 2GPI (45), alors que pour d'autres, celui-ci dépend plutôt du nombre de positivité avec un risque accru en cas de triple positivité (56, 57). A noter que ces études étaient majoritairement rétrospectives et d'effectif moins important que la nôtre. L'étude PROMISSE a précédemment démontré prospectivement que le LA était le principal facteur pronostic de survenue d'une complication obstétricale (30, 31, 58). Ces résultats ont été confirmés dans notre étude dans laquelle 117 nouvelles patientes ont été analysées en complément des 87 patientes de l'étude PROMISSE. Chez les patientes de l'étude NOH-APS atteintes d'un SAPL obstétrical pur, les aCL IgM, et non pas le LA, ont été les seuls aPL associés aux complications obstétricales du SAPL (37). Les auteurs ont émis l'hypothèse que le LA chez les patientes avec une forme obstétricale pure était moins pathogénique qu'en cas de forme thrombotique. Nous n'avons pas confirmé ces conclusions dans notre étude où une association significative entre le LA et les complications obstétricales a été observée également en cas de forme obstétricale pure. De plus, le profil immunologique des patientes de l'étude NOH-APS était différent de celui de nos patientes et du profil le plus souvent rapporté dans la littérature avec une prépondérance des isotype IgM par rapport aux IgG. Ces résultats hétérogènes remettent en question l'homogénéité des tests aPL entre les études et soulignent le besoin d'une réelle standardisation des méthodes de dosage des aPL, ce qui n'est pas encore le cas à l'heure actuelle.

Bien que significatif en analyse bivariée, nous n'avons finalement pas retrouvé d'association indépendante entre le risque de survenue d'une complication du SAPL et le phénotype thrombotique de la maladie. Plusieurs travaux ont désigné les antécédents de thromboses comme un facteur de risque majeur de survenue, non pas seulement d'une nouvelle thrombose, mais aussi d'une complication obstétricale du SAPL (44, 56, 59, 60). Nos résultats ont suggéré que la stratification du risque de complications du SAPL était d'avantage liée à la présence d'un LA qu'au phénotype clinique du SAPL.

Au cours du SAPL obstétrical pur, une différence dans le pronostic obstétrical en fonction du type d'événement obstétrical antérieur a été décrite, avec un risque accru de récurrence d'une complication obstétricale en cas d'antécédent de MFIU par rapport aux antécédents de FCS récidivantes (NOH-APS) (61). Une tendance similaire a été observée dans notre étude avec un pronostic plus défavorable chez les patientes ayant un antécédent de MFIU, mais aucune association significative n'a été retrouvée dans notre analyse multivariée.

Les données de la littérature sur l'influence du LS dans l'augmentation du risque de complications obstétricales du SAPL ne sont pas homogènes. En dehors du SAPL, le LS peut être responsable d'une augmentation de la morbidité obstétricale. Certains auteurs ont rapporté une augmentation du risque obstétrical en cas de LS associé au SAPL (62). A l'inverse, d'autres auteurs ont rapporté un taux d'accouchement prématuré et de RCIU significativement plus élevé en cas de SAPL primaire qu'en cas de SAPL associé à un LS (33). D'autres enfin, comme dans notre étude, ont conclu à l'absence d'influence du LS dans le pronostic obstétrical des patientes SAPL (46).

En analyse multivariée, l'aspirine pendant la grossesse était associée à une réduction significative du risque de survenue d'une complication du SAPL, avec un OR=0,30 (IC95% 0,12-0,77). Ce résultat doit être interprété avec précaution du fait des possibles biais en rapport avec l'absence de randomisation du traitement. Cependant, dans la littérature un bénéfice important de l'aspirine a aussi été montré, parfois comparable à celui d'une association aspirine et HBPM. Ainsi, dans l'essai thérapeutique randomisé FRUIT-RCT incluant des patientes SAPL avec un antécédent de PE/RCIU/accouchement prématuré avant 34SA, le taux de récurrence de PE a été comparable dans les deux groupes de patientes traitées par aspirine seule ou par une association d'aspirine et d'HBPM (63). L'aspirine possède de multiples mécanismes d'action qui pourraient expliquer le bénéfice clinique observé dans notre population. Parmi ceux-ci se trouvent : i) le blocage de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) responsable de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, ainsi que de l'inhibition d'autres fonctions plaquettaires telles que la production de cytokines pro-inflammatoires et mitogéniques, ii) le blocage de la COX-2 favorisant la libération de facteurs anti-inflammatoires, tels que les *aspirin-triggered lipoxin* (ATL) iii)

l'acétylation de la NO-synthase endothéliale permettant l'augmentation de la production du monoxyde d'azote (NO), un puissant agent vasodilatateur et antioxydant. *In vitro*, la présence d'ATL dans le milieu de culture a permis de prévenir les effets délétères des aPL sur les trophoblastes humains (64). Ainsi, l'effet bénéfique de l'aspirine sur la grossesse de patientes SAPL ne paraît pas se limiter aux propriétés antiagrégantes de l'aspirine, mais pourrait s'expliquer aussi par les autres propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices de l'aspirine.

## VII. Ouvertures thérapeutiques

En pratique, dans la plupart des cas, nos patientes ont reçu une prophylaxie antithrombotique pendant la grossesse et le PP. Cependant, nous avons constaté qu'il persistait un risque obstétrical significatif et une limitation de l'accès à une prise en charge anesthésique optimale.

L'aspirine apparaît comme une thérapeutique efficace pour prévenir les complications du SAPL et ne semble pas augmenter le risque anesthésique lors d'une analgésie péridurale (39). Dans le Registre des patients porteurs d'endoprothèses coronaires et opérés de chirurgie non cardiaque Registre Reco, n=1 134 patients), l'arrêt de l'aspirine préopératoire de plus de 5 jours était un facteur de risque indépendant de récurrence d'événement cardiovasculaire, alors que le maintien de l'aspirine n'était pas associé aux complications hémorragiques (65). Les recommandations de bonne pratique de la HAS sur l'usage des agents antiplaquettaires de novembre 2013 ne recommandent plus l'arrêt de l'aspirine en cas de geste percutané à risque hémorragique intermédiaire. Ces données pourraient inciter à repenser la stratégie de gestion de l'aspirine dans le péripartum, voire même de discuter son maintien pendant l'accouchement.

De plus, malgré la prise de traitements antithrombotiques, un taux significatif de complications obstétricales du SAPL a persisté dans notre étude. L'usage de thérapeutiques autres que celles reposant sur l'anticoagulation et l'antiagrégation semblent donc à envisager. Parmi ces alternatives thérapeutiques, l'hydroxychloroquine pourrait être un candidat prometteur. Dans un modèle

cellulaire expérimental, le traitement par hydroxychloroquine permet une diminution de la fixation du complexe aPL/protéine  $\beta$ 2GPI à la surface des cellules (6), ainsi que de la fixation des aPL humains aux syncytiotrophoblastes placentaires (66, 67). L'expression de l'annexine A5, un puissant anticoagulant naturel, a ainsi pu être restaurée à la surface des cellules (66, 67). Un essai thérapeutique, bien que non-randomisé et de petite taille (n=20 par groupe), a conclu à la supériorité d'une bithérapie par hydroxychloroquine et anticoagulation orale versus anticoagulation orale seule, sur la diminution du risque thrombotique chez des patients ayant un SAPL primaire thrombotique (68). Ainsi, dans cette étude, aucune rechute thrombotique n'a été observée dans le groupe sous bithérapie, contre 30% dans le groupe sous anticoagulation orale seule. Dans notre étude, l'hydroxychloroquine n'a pas été associée à une réduction du risque de complications du SAPL. Ceci peut être expliqué par le faible nombre de patientes traitées et l'absence de randomisation du traitement qui a pu limiter la puissance et la fiabilité de nos résultats. D'autres études sont nécessaires afin de mieux déterminer le bénéfice de ce médicament au cours de la grossesse au cours du SAPL primaire. Par ailleurs, l'implication du système du complément au cours des manifestations obstétricales du SAPL est de plus en plus étudiée. Il semblerait que le complément joue un rôle critique dans l'induction des lésions placentaires et des pertes fœtales chez la souris (69, 70). Bien que les données cliniques soient limitées à quelques cas rapportés dans la littérature, un bénéfice thérapeutique spectaculaire de l'éculizumab, un inhibiteur de la fraction terminale du complément, a été rapporté chez des patients atteints d'un CAPS réfractaire (71-74). Pour le moment, aucune donnée clinique n'est disponible quant à l'innocuité et l'efficacité de ce traitement pendant la grossesse et l'allaitement.

Ainsi, une meilleure connaissance des cibles placentaires des aPL et des mécanismes d'activation cellulaire et d'activation du complément pourrait permettre d'optimiser le traitement des patientes et diminuer la morbidité obstétricale.

## VIII. Limites et forces de l'étude

Notre étude a certaines limites. Premièrement, 2/3 de nos grossesses ont été incluses rétrospectivement, pouvant induire des biais dans le recueil de données et en limiter l'exhaustivité. Cependant, nous avons tenté de maîtriser ces biais par l'examen systématique des dossiers obstétricaux qui ont été remplis en temps réel au moment du suivi des grossesses et de l'accouchement. Les patientes ont été contactées par téléphone afin de compléter les données manquantes dans les dossiers médicaux. Toutes les données ont été recueillies et contrôlées par un médecin.

Deuxièmement, l'inclusion de plus d'une grossesse par femme a pu induire des biais dans l'analyse en cas de grossesses multiples chez une même patiente. En pratique, le nombre de patientes pour lesquelles plus de deux grossesses ont été incluses est faible (n=10). De plus, l'inclusion de toutes les grossesses consécutives après le diagnostic de SAPL, a permis d'éviter une sélection involontaire de certaines grossesses « plus intéressantes » au moment du recueil rétrospectif. Egalement, afin de limiter cet « effet patiente », notre analyse multivariée des facteurs de risque de complication du SAPL a été conduite à l'échelle des patientes et un ajustement sur « l'effet patiente » a été fait dans le modèle multivarié d'étude des facteurs associés aux complications de la prise en charge.

Troisièmement, l'absence de randomisation des traitements a pu biaiser notre analyse et en limiter la puissance. Enfin, l'absence de données disponibles sur la gestion des traitements dans le péripartum et sur les modalités anesthésiques dans la cohorte prospective a limité la puissance de notre étude concernant l'analyse des facteurs associés aux complications de la prise en charge du SAPL.

Notre étude a également de nombreuses forces. L'effectif total important, la méthodologie d'inclusion prospective pour 1/3 de nos patientes, le caractère international et multicentrique et l'homogénéité finale de la population globale devraient permettre l'extrapolation de nos résultats à la population générale des patientes atteintes d'un SAPL.

## CONCLUSION

Au cours des 264 grossesses de l'étude, un taux important de complications attribuables au SAPL a persisté, principalement d'ordre obstétrical. Ce risque était particulièrement majoré en cas d'IMC élevé, de présence d'un LA et pendant le 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.

De nos résultats, deux problématiques principales semblent se dégager :

- La persistance d'un risque obstétrical important malgré les traitements antithrombotiques, pouvant justifier l'usage de nouvelles thérapeutiques dans les cas réfractaires à l'association aspirine et HBPM. L'hydroxychloroquine et les inhibiteurs du complément semblent être des candidats prometteurs, mais qui doivent encore être mieux évalués.

- Les difficultés à offrir aux patientes une analgésie optimale au moment de l'accouchement, qui nécessiterait d'optimiser la gestion des antithrombotiques dans le péripartum. Une programmation systématique des accouchements, dès que la croissance fœtale le permet, pourrait diminuer le risque de contre-indication relative à la prise d'héparine. Egalement encourager les anesthésistes à proposer une anesthésie locorégionale sans arrêter l'aspirine.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Meroni PL, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Sep;13(5):377–82.
2. Branch DW, Dudley DJ, Mitchell MD, Creighton KA, Abbott TM, Hammond EH, et al. Immunoglobulin G fractions from patients with antiphospholipid antibodies cause fetal death in BALB/c mice: a model for autoimmune fetal loss. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jul;163(1 Pt 1):210–6.
3. Ikematsu W, Luan FL, La Rosa L, Beltrami B, Nicoletti F, Buyon JP, et al. Human anticardiolipin monoclonal autoantibodies cause placental necrosis and fetal loss in BALB/c mice. *Arthritis Rheum*. 1998 Jun;41(6):1026–39.
4. Blank M, Cohen J, Toder V, Shoenfeld Y. Induction of anti-phospholipid syndrome in naive mice with mouse lupus monoclonal and human polyclonal anti-cardiolipin antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Apr 15;88(8):3069–73.
5. Di Simone N, Meroni PL, de Papa N, Raschi E, Caliandro D, De Carolis CS, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):140–50.
6. Rand JH, Wu X-X, Quinn AS, Chen PP, Hathcock JJ, Taatjes DJ. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1687–95.
7. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991 Oct 8;41(3):179–86.
8. 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 Jul;179(1):226–34.
9. Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med*. 2002 Jan 21;195(2):211–20.
10. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015 May;14(5):446–71.
11. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J Clin Res Ed*. 1983 Oct 15;287(6399):1088–9.



12. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun.* 2000 Sep;15(2):145–51.
13. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999 Jul;42(7):1309–11.
14. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH.* 2006 Feb;4(2):295–306.
15. Ong M-S, Kohane IS, Cai T, Gorman MP, Mandl KD. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol.* 2014 May;71(5):569–74.
16. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019–27.
17. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost JTH.* 2010 Feb;8(2):237–42.
18. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1466–7.
19. Lefèvre G, Lambert M, Bacri J-L, Dubucquoi S, Quemeneur T, Caron C, et al. Thrombotic events during long-term follow-up of obstetric antiphospholipid syndrome patients. *Lupus.* 2011 Jul;20(8):861–5.
20. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev.* 2015 Mar;14(3):192–200.
21. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Obstetric antiphospholipid syndrome: has the black swan swallowed a red herring? *J Rheumatol.* 2015 Feb;42(2):155–7.
22. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014 Aug;13(8):795–813.
23. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002 Sep;100(3):408–13.

24. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):279–87.
25. Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2002 Nov;17(11):2981–5.
26. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*. 1997 Jan 25;314(7076):253–7.
27. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 May;174(5):1584–9.
28. Mak A, Cheung MW-L, Cheak AA, Ho RC-M. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010 Feb;49(2):281–8.
29. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
30. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2311–8.
31. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015 Aug 4;163(3):153–63.
32. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, 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 JTH*. 2009 Oct;7(10):1737–40.
33. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1011–8.
34. Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, Gerosa M, Andreoli L, Maina A, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost*. 2014 Oct;112(4):727–35.

35. Mekinian A, Carbillon L, Nicaise-Roland P, Rousseau H, Lachassinne E, Motta M, et al. Mothers' antiphospholipid antibodies during pregnancy and the relation to offspring outcome. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jun;32(3):446.
36. Cetković A, Kastratović B, Novaković I. Prospective study of perinatal outcome in pregnancies with primary antiphospholipid syndrome. *Vojnosanit Pregl*. 2014 Aug;71(8):742–5.
37. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Marchetti T, Balducchi J-P, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):404–13.
38. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, Tincani A, Lefkou E, Bertero MT, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2015 May;14(5):387–95.
39. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet Lond Engl*. 1994 Mar 12;343(8898):619–29.
40. Andersen BS, Steffensen FH, Sørensen HT, Nielsen GL, Olsen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium—an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998 Feb;77(2):170–3.
41. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2001 Jan;108(1):56–60.
42. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J*. 1996 Jun;41(3):83–6.
43. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):697–706.
44. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010 Jan;19(1):58–64.
45. Simchen MJ, Dulitzki M, Rofe G, Shani H, Langevitz P, Schiff E, et al. High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Dec;90(12):1428–33.

46. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, 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 Sep;68(9):1428–32.
47. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Rossi E, Atzeni F, Parsons W, et al. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study. *Stroke J Cereb Circ*. 2005 Jul;36(7):1490–4.
48. Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, Bertero MT, Carignola R, Montaruli B, et al. Thrombotic recurrences and bleeding events in APS vascular patients: a review from the literature and a comparison with the APS Piedmont Cohort. *Autoimmun Rev*. 2013 Jun;12(8):826–31.
49. Tepper NK, Boulet SL, Whiteman MK, Monsour M, Marchbanks PA, Hooper WC, et al. Postpartum venous thromboembolism: incidence and risk factors. *Obstet Gynecol*. 2014 May;123(5):987–96.
50. Subtil D, Sommé A, Ardiet E, Depret-Mosser S. [Postpartum hemorrhage: frequency, consequences in terms of health status, and risk factors before delivery]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2004 Dec;33(8 Suppl):4S9–4S16.
51. Reyat F, Deffarges J, Luton D, Blot P, Oury JF, Sibony O. [Severe post-partum hemorrhage: descriptive study at the Robert-Debré Hospital maternity ward]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2002 Jun;31(4):358–64.
52. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int*. 2013 Mar;30(1-2):260–79.
53. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Lond Engl*. 2007 May 26;369(9575):1791–8.
54. Knol HM, Schultinge L, Veeger NJGM, Kluin-Nelemans HC, Erwich JJHM, Meijer K. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Thromb Res*. 2012 Sep;130(3):334–8.
55. Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Lanneau G, Morrison JC. Postpartum hemorrhage after cesarean delivery: an analysis of risk factors. *South Med J*. 2005 Jul;98(7):681–5.
56. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, Cavazzana A, Grava C, Noventa F, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost*. 2006 Sep;96(3):337–41.
57. 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):482–7.

58. Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, Branch DW, Buyon JP, Guerra MM, et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000131.
59. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, Schneider M. Pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome after cerebral ischaemic events: an observational study. *Lupus*. 2012 Oct;21(11):1183–9.
60. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011 Sep;50(9):1684–9.
61. Gris J-C, Bouvier S, Molinari N, Galanaud J-P, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2012 Mar 15;119(11):2624–32.
62. Danowski A, de Azevedo MNL, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1195–9.
63. van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JIP, FRUIT investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Feb;197:168–73.
64. Alvarez AM, Mulla MJ, Chamley LW, Cadavid AP, Abrahams VM. Aspirin-triggered lipoxin prevents antiphospholipid antibody effects on human trophoblast migration and endothelial cell interactions. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015 Feb;67(2):488–97.
65. Emmanuel Marret, Vincent Piriou, Pierre Albaladejo. Evaluation des pratiques professionnelles: le registre reco. MAPAR 2009
66. Rand JH, Wu X-X, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood*. 2010 Mar 18;115(11):2292–9.
67. Wu X-X, Guller S, Rand JH. Hydroxychloroquine reduces binding of antiphospholipid antibodies to syncytiotrophoblasts and restores annexin A5 expression. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Dec;205(6):576.e7–14.
68. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost JTH*. 2013 Oct;11(10):1927–9.

69. Girardi G, Berman J, Redecha P, Spruce L, Thurman JM, Kraus D, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(11):1644–54.
70. Redecha P, Tilley R, Tencati M, Salmon JE, Kirchhofer D, Mackman N, et al. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. *Blood*. 2007 Oct 1;110(7):2423–31.
71. Zikos TA, Sokolove J, Ahuja N, Berube C. Eculizumab Induces Sustained Remission in a Patient With Refractory Primary Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2015 Sep;21(6):311–3.
72. Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M, Szilágyi Á, Csuka D, Prohászka Z, et al. Efficacy of eculizumab in a patient with immunoadsorption-dependent catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov;93(26):e143.
73. Strakhan M, Hurtado-Sbordoni M, Galeas N, Bakirhan K, Alexis K, Elrafei T. 36-year-old female with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab: a case report and review of literature. *Case Rep Hematol*. 2014;2014:704371.
74. Bakhtar O, Thajudeen B, Braunhut BL, Yost SE, Bracamonte ER, Sussman AN, et al. A case of thrombotic microangiopathy associated with antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with eculizumab. *Transplantation*. 2014 Aug 15;98(3):e17–8.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Définitions

#### **Prééclampsie :**

- Apparition d'une hypertension artérielle gravidique, définie par une pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg et/ou une pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg, après 20 SA
- et d'une protéinurie  $\geq 0,3$  g par 24 h

#### **HELLP syndrome :**

- Association d'une thrombopénie avec taux de plaquettes  $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Et d'une cytolyse hépatique avec ASAT  $\geq 70$  UI/ml
- Et d'une hémolyse caractérisée par une élévation des LDH  $\geq 600$  UI/l, et/ou de la bilirubinémie totale  $\geq 12$  mg/l, et/ou par la présence de schizocytes.

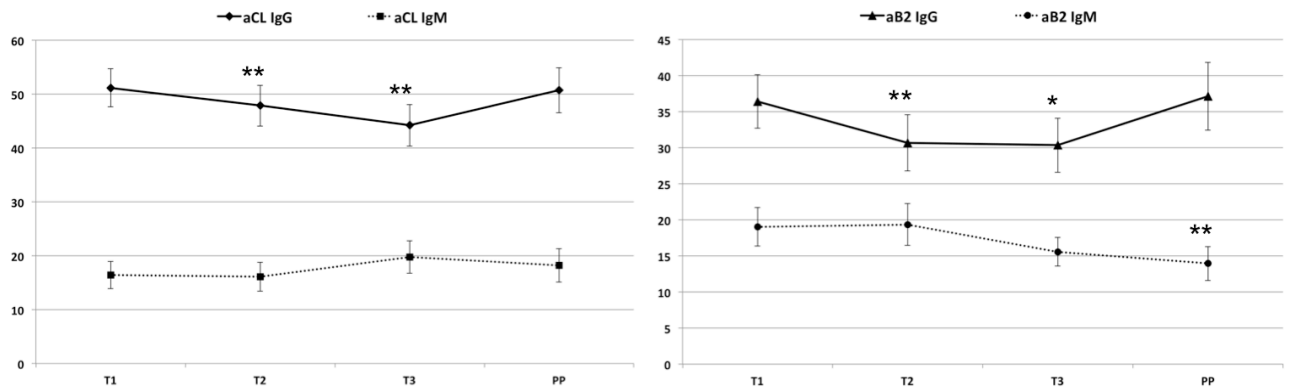
#### **Critères de classification du CAPS :**

- Atteinte d'au moins trois organes, systèmes et/ou tissus
- Survenue simultanée des différentes atteintes, ou en moins d'une semaine
- Confirmation histologique de la présence de thromboses capillaires dans au moins un organe ou un tissu mou
- Confirmation biologique avec positivité d'au moins un des aPL à taux significatif (si premier dosage, à confirmer à 12 semaines)

#### **Hémorragie de la délivrance :**

- Pertes sanguines d'origine utérine  $\geq 500$  ml au total
- Survenues dans les 24 heures suivant l'accouchement

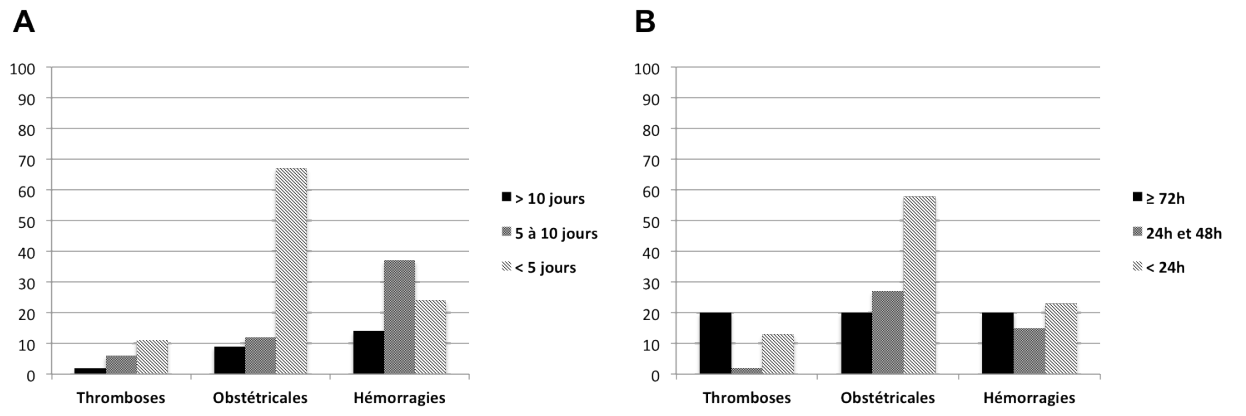
## Annexe 2 : Evolution des aPL au cours de la grossesse et du PP



Légende : Analyse dans la cohorte prospective. Comparaison du taux d'aPL aux deuxième, troisième trimestres de grossesse et à 6 semaines du PP par rapport au taux détectés au premier trimestre de grossesse. Test de Wilcoxon pour échantillons appariés. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$ .



### Annexe 3 : Répartition des différentes complications en fonction du délai d'arrêt des antithrombotiques



Légende : **A/** Pourcentage de complications thrombotiques, obstétricales, et hémorragiques en fonction de la durée (en jours) d'arrêt de l'aspirine avant l'accouchement. Groupe > 10 jours n=89, Groupe 5 et 10 jours n=17, Groupe < 5 jours n=42. **B/** Pourcentage de complications thrombotiques, obstétricales, et hémorragiques en fonction de la durée (en heures) d'arrêt des HBPM avant l'accouchement. Groupe ≥72h n=5, Groupe 24h et 48h n=111, Groupe <24h n=52.

**AUTEUR : Nom : Yelnik**

**Prénom : Cécile**

**Date de Soutenance : 27/05/2016**

**Titre de la Thèse : Complications obstétricales, thrombotiques et iatrogènes de la grossesse et du post-partum au cours du Syndrome des Anticorps Antiphospholipides**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Médecine Interne**

**DES + spécialité : Médecine Interne + Médecine Vasculaire**

**Mots-clés : Syndrome des anticorps antiphospholipides – Grossesse – Lupus Anticoagulant – Complications obstétricales – Thrombose.**

**Résumé :**

**Contexte :** La prise en charge de la grossesse au cours du syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) reste principalement empirique. Notre objectif était d'évaluer la fréquence et les facteurs de risque de survenue de complications liées à l'activité du SAPL et à la prise en charge thérapeutique pendant la grossesse et jusqu'à 6 semaines du post-partum, chez des patientes atteintes d'un SAPL.

**Méthode :** Dans cette étude multicentrique, internationale, en partie prospective, ont été incluses toutes les grossesses âgées d'au moins 12 semaines, chez des patientes ayant un diagnostic de SAPL antérieur à la grossesse.

**Résultats :** Au total 264 grossesses ont été incluses, dont 87 prospectivement. Quarante-six pourcent des patientes avaient un antécédent de thrombose et 24% un lupus systémique. Pendant la grossesse, 99% des patientes recevaient une prophylaxie par héparine et/ou aspirine. Le taux de naissances vivantes était de 86%, sans décès maternel. Une complication attribuable au SAPL est survenue dans 34% des cas, principalement au 2ème trimestre (complications obstétricales 32% ; thromboses 3,4%) ; une hémorragie est survenue dans 14% des cas, avec seulement 2% d'hémorragies graves. Une contre-indication à l'anesthésie locorégionale pour l'accouchement a été posée dans 22% des cas, principalement en cas d'arrêt de l'héparine moins de 24h avant l'accouchement et d'arrêt de l'aspirine de moins de 10 jours. Nous n'avons pas retrouvé de lien entre la survenue d'une hémorragie ou d'une complication du SAPL et les délais d'arrêt des antithrombotiques. En analyse multivariée, les facteurs de risque de survenue d'une complication du SAPL étaient un indice de masse corporelle élevé et la présence d'un lupus anticoagulant ; à l'inverse la prise d'aspirine pendant la grossesse était protectrice vis à vis de ces complications.

**Conclusion :** Dans notre étude, un taux élevé de complications du SAPL a persisté malgré les traitements antithrombotiques et dans ¼ des cas la prise en charge anesthésique n'a pas pu être optimale du fait de ces traitements. Il semble donc important et possible d'optimiser la prise en charge de ces patientes. Le maintien de l'aspirine tout au long de la grossesse pourrait être envisagé avec un bénéfice clinique significatif sans contre-indication théorique à l'anesthésie locorégionale.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Pierre-Yves Hatron**

**Asseseurs : Professeur Eric Hachulla, Professeur Véronique Houfflin-Debarge, Professeur Nathalie Costedoat-Chalumeau, Professeur Marc Lambert (directeur de thèse)**