HAL
open science

Anomalies dysimmunitaires et de la thrombophilie au cours des fausses couches spontanées et des insuffisances vasculo-placentaires : prévalence et prises en charge thérapeutiques (analyse descriptive de novembre 2013 à novembre 2014, service de médecine interne du Professeur Pellegrin, Bordeaux)

Caroline Kuster

To cite this version:

Caroline Kuster. Anomalies dysimmunitaires et de la thrombophilie au cours des fausses couches spontanées et des insuffisances vasculo-placentaires : prévalence et prises en charge thérapeutiques (analyse descriptive de novembre 2013 à novembre 2014, service de médecine interne du Professeur Pellegrin, Bordeaux). Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01197291

HAL Id: dumas-01197291

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01197291v1

Submitted on 11 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux – Victor Segalen,
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES,

Année 2015, Thèse N° 66

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 02 juin 2015

Par **KUSTER Caroline,**

Né(e) le 20 juin 1985, à Louvain (BELGIQUE)

ANOMALIES DYSIMMUNITAIRES ET DE LA THROMBOPHILIE AU COURS DES FAUSSES COUCHES SPONTANEES ET DES INSUFFISANCES VASCULO-PLACENTAIRES : PREVALENCES ET PRISES EN CHARGE THERAPEUTIQUES

(Analyse descriptive de novembre 2013 à novembre 2014, service de Médecine interne du Professeur Pellegrin, Bordeaux)

Directeur de thèse

Docteur Estibaliz LAZARO

Rapporteur

Monsieur le Docteur Pierre DUFFAU

Membres du jury

Monsieur le Professeur Patrick BLANCO……Président
Monsieur le Professeur Jean-Luc PELLEGRIN……..Juge
Monsieur le Docteur Pierre DUFFAU ……. Juge
Monsieur le Docteur Marie-Christine BOITEUX……Juge
Monsieur le Docteur Christine MOUTON……Juge
Monsieur le Docteur Pierre CHABANIER……...Juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Patrick BLANCO,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.
Veuillez recevoir ici, l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Estibaliz LAZARO,

Pour avoir accepté de diriger ce travail.

Je te remercie d'avoir partagé cette épreuve avec moi : pour ta disponibilité, ton écoute et tes conseils dans n'importes quelles conditions et à n'importe quel moment.

De part ton humanisme, ton sens pour la pédagogie et ta rigueur, tu représentes, à juste titre, un modèle à suivre en tant Maître de la Médecine.

Reçois l'expression de ma sincère gratitude et tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc PELLEGRIN,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, représentant la fin d'un cursus médical au cours duquel vous m'avez accompagné et soutenu, et marquant le début de ma profession dont vous m'avez appris les valeurs fondamentales.

Je vous en serai éternellement reconnaissante.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et mon profond respect.

A Mesdames les Docteurs Christine MOUTON et Marie-Christine BOITEUX,

Pour avoir accepté de juger ce travail au cours duquel vous m'avez aidé au recueil périlleux des données.

Veuillez recevoir ici, l'expression de ma sincère reconnaissance et tout mon respect.

A Monsieur le Docteur et Maître de conférence Pierre DUFFAU,

Pour avoir accepté de juger ce travail et d'en être le rapporteur.

Je vous remercie d'avoir rédigé ce rapport dans un délai très écourté.

Veuillez recevoir ici, l'expression de ma sincère reconnaissance et tout mon respect.

A Monsieur le Docteur Pierre CHABANIER,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et tout mon respect.

A ma famille,

- **Ma maman**: pour m'avoir langé, nourri, éduqué… Depuis le berceau je t'en fais passer des épreuves, et c'est principalement grâce à toi que j'arrive à les surmonter et devenir ce que je suis maintenant.

- **Ma petite sœurette Sarah** : et oui, tu seras éternellement plus petite que moi, peut être seulement en âge…

- **Mon papa** : pour m'avoir aidé dans les études et m'avoir transmis le goût de l'aventure.

- **Ainsi qu'à tous les membres autres membres de ma famille (maternelle et paternelle),** et tout particulièrement à ma grand-mère **Nanou**, qui a contribué ma réalisation personnelle et professionnelle.

A mon cher et tendre Sébastien,

Tu me rends heureuse tous les jours. Sans toi, je n'en serai jamais arrivé là.

A mes amis, pour leur présence au quotidien. Vous me rendez tous les jours la vie belle.

- **Anne et Laura** : pour votre relecture particulièrement.

- **Géraldine, Virginie et Julie**: je vous remercie de m'avoir accompagné durant ces dernières années difficiles.

- **Constant, Juju et Rémy**: sans vous, je n'aurais pas tous ces souvenirs gravés dans ma mémoire. Julien, je suis ravie d'avoir pu partager mes derniers mois de stage en ta compagnie : entre les moments de doutes et surtout de rigolades, je n'aurai pas pu rêver meilleur co-interne et ami que toi.

A tous mes anciens chefs et co-internes,

A toute l'équipe de Médecine Interne du service du Professeur Jean-Luc Pellegrin, particulièrement aux Docteurs Carine GREIB et Jean-François VIALLARD, pour m'avoir transmis une partie de leur savoir au cours de mes différents stages en tant qu'externe puis interne, dans une ambiance toujours décontractée et constructive.
Je remercie également les infirmiers du G1 pour m'avoir accueillis, *tant bien que mal*, dans les locaux afin d'effectuer mon recueil de données.

Une pensée à ma grand-mère, Oma, qui veille sur moi dans l'au-delà.

A toutes les personnes présentent dans la salle en ce jour si singulier, de s'être déplacées pour assister à la soutenance de cette thèse.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RESUME

Contexte

Les anomalies auto-immunes et de la thrombophilie sont des facteurs de risque connus de fausses couches spontanées (FCS) et de pathologies vasculo-placentaires (PVP).
Les études à haut niveau de preuve sont rares à ce sujet, aboutissant à des bilans étiologiques et des stratégies thérapeutiques mal codifiés.

Objectif

Chez les patientes adressées pour bilan étiologique de FCS ou de PVP, nous avons évalué :

- la prévalence des anomalies dysimmunitaires et thrombophiliques
- les traitements proposés.

Méthode

Nous avons réalisé une étude prospective, descriptive, de novembre 2013 à novembre 2014, dans le service de médecine interne du Professeur Jean-Luc Pellegrin, CHU de Bordeaux.
Les patientes ont été séparées en deux groupes selon leurs antécédents : les FCS et les PVP.
Toutes les patientes ayant répondu aux critères d'inclusion ont bénéficié d'un bilan immunologique et thrombophilique.

Résultats

84 patientes ont été incluses : 42 dans le groupe des FCS, 42 dans le groupe des PVP.
Dans le groupe des FCS : 13 bilans immunologiques sur 41 explorés (31,7%) étaient anormaux et 8 bilans de thrombophilie sur 37 disponibles (21,6%) étaient pathologiques.
Dans le groupe des PVP : 12 bilans immunologiques sur 39 explorés (30,7%) étaient anormaux et 11 bilans de thrombophilie sur 41 disponibles (26,8%) étaient pathologiques.
Toutes les patientes qui s'étaient vues prescrire un traitement, avaient au minimum une antiagrégation plaquettaire à laquelle était associée de manière hétérogène, dans la plupart des cas, une corticothérapie et/ou une héparinothérapie.

Conclusion

La réalisation d'un bilan immunologique à visée étiologique paraît nécessaire dans ces deux groupes alors que la recherche d'une anomalie thrombophilique ne paraît pas justifiée en cas de FCS. Des études à plus haut niveau de preuve semblent nécessaires.
Les stratégies thérapeutiques actuelles sont hétérogènes par manque d'essais randomisés contrôlés. La mise en place de réunions de concertations pluridisciplinaires pourrait aider à homogénéiser les pratiques.

MOTS CLES

Anticorps anti-noyaux,

Antiphospholipides

Fausses couches spontanées à répétition,

Grossesse,

Pathologies vasculaires placentaires,

Thrombophilie,

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS **2**

SERMENT D'HIPPOCRATE **9**

RESUME **10**

MOTS CLES **11**

TABLE DES MATIERES **12**

TABLE DES ILLUSTRATIONS **14**

TABLE DES TABLEAUX **14**

TABLE DES FIGURES **15**

LISTE DES ABREVIATIONS **16**

INTRODUCTION **17**

I. ETIOLOGIES DES FAUSSES COUCHES SPONTANEES A REPETITION **18**

II. IMPACT DES ANOMALIES AUTO-IMMUNES ET DE LA THROMBOPHILIE AU COURS DE LA GROSSESSE **19**

- **A. LE SYSTEME IMMUNITAIRE AU COURS DE LA GROSSESSE** **19**
  - 1. Processus immunologiques au cours d'une grossesse physiologique (1-2) 19
    - a. Mécanismes propres à la grossesse 20
    - b. Maladies auto-immunes et grossesse 23
  - 2. Syndrome dysimmunitaire et grossesse 30
    - a. Les anticorps anti-noyaux (ACAN) 30
    - b. Le complément (25) 31
    - c. Sous-populations lymphocytaires et grossesse 31
- **B. THROMBOPHILIE ET GROSSESSE** **32**
  - 1. Syndrome des anti-phospholipides (SAPL) et grossesse 32
  - 2. Thrombophilies héréditaires et grossesse 36

III. ETUDE **39**

- **A. OBJECTIFS** **39**
- **B. MATERIELS ET METHODES** **39**
- **C. RESULTATS** **41**
  - 1. GROUPE 1 : FAUSSES COUCHES SPONTANEES (FCS) 41
    - a. Analyse descriptive (tableau 6) 43
    - b. Analyse immunologique 45
    - c. Analyse des anomalies de la thrombophilie 48
    - d. Stratégies thérapeutiques en fonction des anomalies biologiques et des antécédents thérapeutiques (tableau 10) 49
    - Anomalies biologiques et stratégies thérapeutiques selon certains sous-groupes 55
    - e. Suivi des patientes 59
  - 2. GROUPE 2 : PATHOLOGIES VASCULAIRES PLACENTAIRES (PVP) 60
    - a. Analyse descriptive (Tableau 14) 61
    - b. Analyse immunologique 64
    - c. Analyse des anomalies de la thrombophilie 67
    - d. Stratégies thérapeutiques en fonction des anomalies biologiques et des antécédents thérapeutiques (tableau 17) 69
    - e. Anomalies biologiques et traitements proposés en fonction du type de PVP 74
    - ii. Suivi des patientes 77

IV. ADEQUATION DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE AVEC LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES **78**

- **A. MALADIES DYSIMMUNITAIRES ET GROSSESSE** **78**

B. ANOMALIES DE LA THROMBOPHILIE ET GROSSESSE 78
1. En présence d'une thrombophilie héréditaire : 78
2. En présence d'un antiphospholipide (aPL) 80

V. DISCUSSION 82

VI. CONCLUSION 85

VII. BIBLIOGRAPHIE 86

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : Principales interfaces foeto-maternelles pendant la grossesse, d'après Bouteillier et al. (7)……19

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Récapitulatif des pathologies auto-immunes principalement rencontrées et leur impact sur la grossesse……. 25
Tableau 2 : Critères de Sapporo, actualisés à Sydney en 2004 : Consensus d'experts sur le diagnostic du SAPL primitif…… 33
Tableau 3 : Traitement du SAPL au cours de la grossesse, d'après Costedoat-Chalumeau. et al (34)…… 34
Tableau 4 : Stratégies thérapeutiques en fonction des traitements antérieurs dans le SAPL obstétrical, d'après Carmona F. et al (37)……... 35
Tableau 5 : Catégories de risque de maladies veineuses thromboemboliques maternelles, d'après la Conférence de Consensus de Mars 2003 (41)……. 37
Tableau 6 : Antécédents de PVP : Stratégies thérapeutiques proposées en vue d'une future grossesse…….. 38
Tableau 7 : Antécédents personnels et familiaux (groupe 1)……..... 42
Tableau 8 : Résumé des anomalies immunologiuqes observées (groupe 1)……... 47
Tableau 9 : Anomalies de la thrombophilie……... 48
Tableau 10 : Stratégies thérapeutiques proposées en fonction des antécédents thérapeutiques et des résultats biologiques (groupe 1)…… 52
Tableau 11 : Anomalies immunologiques sans anomalies de la thrombophilie et stratégies thérapeutiques proposées (groupe 1)…… 53
Tableau 12 : Anomalies de la thrombophilie et stratégies thérapeutiques proposées (groupe 1) …… 54
Tableau 13 : Propositions thérapeutiques parmi les patientes ayant des antécédents thérapeutiques (groupe 1)……. 54
Tableau 14 : Antécédents personnels et familiaux (groupe 2)……... 62
Tableau 15 : Anomalies immunologiques (groupe 2)……67
Tableau 16 : Anomalies de la thrombophilie (groupe 2)……... 68
Tableau 17 : Stratégies thérapeutiques proposées en fonction des antécédents thérapeutiques et des résultats biologiques retrouvés (groupe 2) ……70
Tableau 18 : Stratégies thérapeutiques proposées en fonction des anomalies immunologiques retrouvées (groupe 2)……...73
Tableau 19 : Stratégies thérapeutiques proposées en fonction des anomalies de la thrombophilie (groupe 2)…… 74
Tableau 20 : Stratégies thérapeutiques proposées en fonction du type de PVP……..77
Tableau 21 : Stratégies thérapeutiques proposées en présence d'une thrombophilie héréditaire…… 79
Tableau 22 : Stratégies thérapeutiques proposées en présence d'un aPL……81

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Inclusion des patientes du groupe 1…….41
Figure 2 : Répartition des taux d'ACAN (groupe 1)……... 45
Figure 3 : Répartition des anomalies du complément (groupe 1)……46
Figure 4 : Prévalence (en %) des anomalies immunologiques et de la thrombophilie en fonction du type de FCS……...56
Figure 5 : Stratégies thérapeutiques proposées en fonction du type de FCS (précoces ou tardives)…….57
Figure 6 : Anomalies biologiques en fonction des antécédents endocriniens (groupe 1)……58
Figure 7 : Stratégies thérapeutiques en fonction des antécédents endocriniens (groupe 1)….59
Figure 8 : Critères d'inclusion (groupe 2)……61
Figure 9 : Répartition des ACAN (groupe 2)…….. 65
Figure 10 : Répartition des anomalies du complément (groupe 2)……..67
Figure 11 : Répartition des anomalies de la thrombophilie (groupe 2)……68
Figure 12 : Répartition des anomalies des PVP en fonction des anomalies de la thrombophilie (groupe 2)……. 69
Figure 13 : Répartition des anomalies biologiques recherchées en fonction du type de PVP (groupe 2)……..75

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP Antiagrégants plaquettaires
ACAN Anticorps anti-noyaux
ACC Anticoagulants circulants de type lupique
ACL Anticardiolipine
aPL Anti-phospholipides
ARA II Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II
BAV Bloc atrio-ventriculaire
CD Cluster de différenciation
CTC Corticoïdes
CNGOF Collège National des Gynéco-Obstétriciens de France
FCS Fausses couches spontanées
HBPM Héparines de bas poids moléculaires
HC Hydroxycloroquine
HCG Hormone Chorionique Gonadotrope
HELLP Abrégé de l'anglais « *Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count* »
HLA Abrégé de l'anglais « *Human Leukocyte Antigen* »
HTAP Hypertension artérielle pulmonaire
IgM Immunoglobuline M
IgG Immunoglobuline G
IL Interleukine
KIR Récepteur Inhibiteur spécifique des cellules Natural Killer
LES Lupus érythémateux systémique
LT Lymphocytes T
MFIU Mort fœtale in utéro
MTHFR Méthyltetrahydrofolate Réductase
NK Natural Killer
PR Polyarthrite Rhumatoïde
PVP Pathologies vasculaires placentaires
RCIU Retard de croissance intra-utérin
SA Semaines d'aménorrhées
SAPL Syndrome des anti-phospholipides
SEP Sclérose en plaque
SOPK Syndrome des ovaires polykystiques
TBG Abrégé de l'anglais « *Tri thyrosin Binding Globulin* »
TGF béta Abrégé de l'anglais « *Transforming growth factor beta* »
Tg Thyroglobuline
Th Abrégé de l'anglais « *T helper* »
TPO thyropéroxydase
TSH Thyréostimuline hypophysaire
T4 Tri iodo-thyroxine 4
UA/mL Unités Arbitraires par millilitres
UI/mL Unités internationales par millilitres
VEMS Volume expiratoire maximal par seconde

INTRODUCTION

Les maladies auto-immunes et les anomalies de la thrombophilie sont des facteurs de risque de complications obstétricales telles que les fausses couches spontanées (FCS) à répétition ou les pathologies vasculo-placentaires (PVP).

Le système immunitaire joue en effet un rôle fondamental au bon développement de la grossesse (1,2).
Il a été reconnu que :

- l'immunité innée participe à la régulation de l'implantation du trophoblaste grâce, essentiellement, à l'action de ses macrophages (défense antibactérienne et remodelage tissulaire). Une dysrégulation de ce système serait pourvoyeuse de fausses couches spontanées à répétition;
- l'immunité adaptative est, quant à elle, principalement sous l'influence d'un profil cytokinique TH2 (IL-10, TGFB et IL-4), nécessaire au maintien de la grossesse. Un défaut de production de ces cytokines peut être responsable de complications obstétricales plus tardives (par l'intermédiaire, entre autre, de l'IL-2 et l'IFN gamma).

D'autre part, la grossesse est une situation à risque de thrombose. Malgré une littérature scientifique riche et controversée, les anomalies de la thrombophilie constituent (à des degrés d'imputabilité variables) un risque de complications vasculaires placentaires et de fausses couches spontanées précoces à répétition.

Néanmoins, les études à haut niveau de preuve relatives à la prise en charge des patientes enceintes, présentant des anomalies auto-immunes ou en lien avec une thrombophilie sont rares, ce qui aboutit à des bilans étiologiques hétérogènes et à des stratégies thérapeutiques mal codifiées : aspirine, héparine, corticoïdes, hydroxychloroquine.

Chez les patientes adressées pour bilan étiologique de fausses couches spontanées répétées ou de complications obstétricales en lien avec une insuffisance vasculo-placentaire, nous avons souhaité évaluer :

- la prévalence des anomalies dysimmunitaires et de la thrombophilie
- la stratégie thérapeutique proposée en fonction des résultats du bilan étiologique.

I. ETIOLOGIES DES FAUSSES COUCHES SPONTANEES A REPETITION

Les fausses couches spontanées (FCS) correspondent à un arrêt spontané de la grossesse entre sa détection et la date de viabilité du fœtus (en pratique 24 semaines d'aménorrhées *SA*).
D'après la définition de L'European Society of Human Reproduction and Embryology, elles sont dites précoces avant 12 SA et tardives entre 12 et 24 SA.
Les FCS précoces (<12 SA) sont le plus souvent sporadiques et correspondent à un processus naturel de sélection.
Les FCS sont dites « à répétition » après au moins trois arrêts précoces ou deux tardifs et concernent 1 à 2% des couples désirant une grossesse. (3)

Plusieurs étiologies peuvent constituer des facteurs de risques de FCS à répétition (4-6):

- des anomalies génétiques du couple,
- des anomalies anatomiques intra-utérines, congénitales ou acquises,
- des endocrinopathies, comprenant :
    - les dysthyroïdies (hypothyroïdie et thyroïdites auto-immunes)
    - le syndrome des ovaires poly-kystiques (SOPK)
    - le diabète préexistant à la grossesse (mal équilibré)
- des facteurs environnementaux :
    - un âge maternel > 35 ans (5)
    - la consommation en alcool.

Les anomalies biologiques, immunologiques et/ou de la thrombophilie font partie intégrante de ces facteurs de risques, mais à des degrés d'imputabilités variables (6):

- Des désordres immunologiques sont retrouvés dans 70% des cas de FCS répétées sans autre étiologie retrouvée.
- L'imputabilité des anomalies de la thrombophilie dans la survenue des FCS à répétition est différente en fonction du type d'anomalie retrouvé:
    - Elle est incontestable dans le cadre du SAPL obstétrical (appartenant à la définition même de cette pathologie); 10 à 15% des cas de FCS répétées auraient un anti-phospholipide (aPL) circulant (6).
    - Elle est beaucoup plus discutée dans le cadre des thrombophilies héréditaires (cf chapitre thrombophilie et grossesse).

La présence de points d'appels cliniques ou d'anomalies dysimmunitaires (positivité des anticorps anti-noyaux, anomalies de la voie du complément) et/ou de la thrombophilie (acquises ou héréditaires) permet d'orienter la patiente vers une unité de médecine interne.

II. IMPACT DES ANOMALIES AUTO-IMMUNES ET DE LA THROMBOPHILIE AU COURS DE LA GROSSESSE

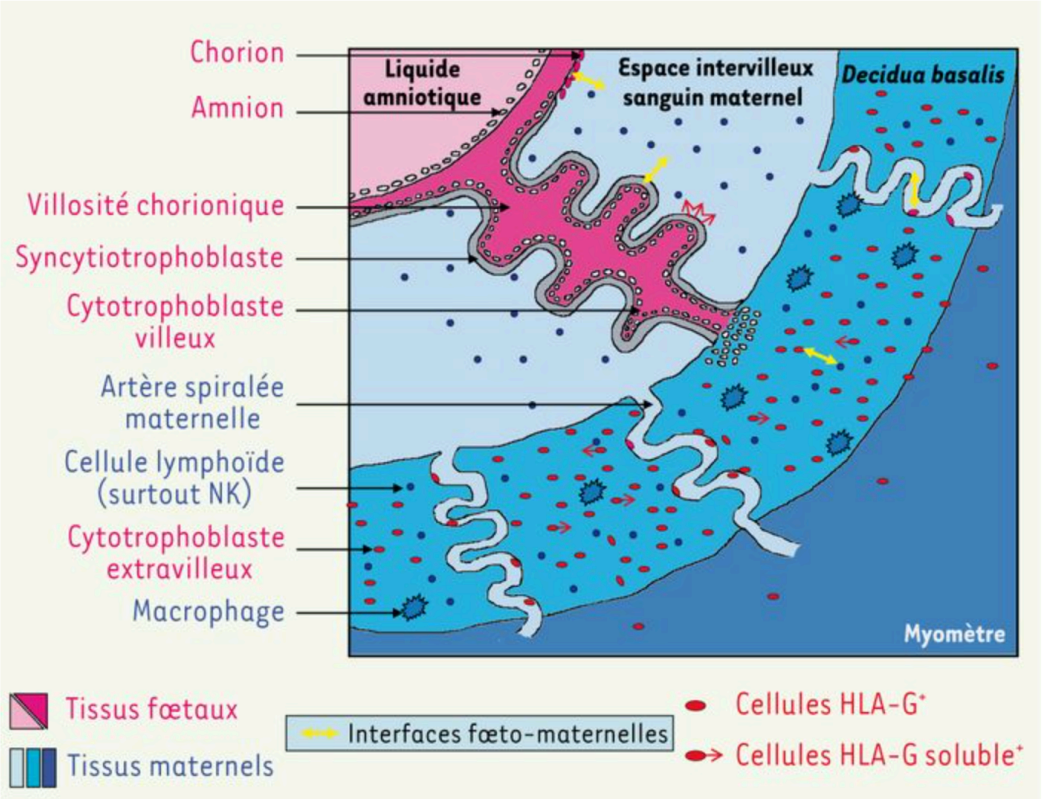
A. LE SYSTEME IMMUNITAIRE AU COURS DE LA GROSSESSE

1. Processus immunologiques au cours d'une grossesse physiologique (1-2)

Le système immunitaire maternel, au cours d'une grossesse, doit s'adapter à la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus. C'est à travers un mécanisme de tolérance immunitaire que celle-ci peut évoluer favorablement.

Dès le début de la grossesse, des cellules immunitaires immatures sont attirées dans la décidua de l'endomètre (tissu histologique maternel propice à l'implantation embryonnaire grâce à l'influence de la progestérone), lieu de contact étroit entre la mère et l'unité foeto-placentaire, dans lequel elles y subissent une différentiation et une éducation spécifique.
L'embryon, dès le stade de deux cellules, exprime des antigènes de transplantation (HLA), mais il n'est pas en contact direct avec la mère : le trophoblaste les sépare (barrière physiologique entre le compartiment fœtal et maternel, appartenant au placenta) (illustration 1).

<u>Illustration 1 :</u> Principales interfaces foeto-maternelles pendant la grossesse, d'après Le Bouteillier et al., (7) ;



a. Mécanismes propres à la grossesse

Ils sont situés au niveau de l'interface foeto-maternelle.

Les cellules fœtales trophoblastiques se protègent des lymphocytes T maternels grâce à plusieurs mécanismes :

- Elles ont la particularité (sous l'influence cytokinique de l'IL-10 *cf infra*) de ne pas exprimer les molécules d'histocompatibilité de classe I (hormis le HLA-C) et II classiques, au profil d'une forte expression membranaire du HLA-G et C. Cette spécificité leur confère une protection contre les cellules Natural Killer (NK) maternelles (et notamment déciduales):
  - L'action du HLA-G limite les liaisons synaptiques entre ces cellules, empêchant la dégranulation lymphocytaire T.
  - D'autre part, l'expression du HLA-C, en se liant au KIR (récepteur inhibiteur spécifique des cellules NK déciduales), limite leur migration trans-endothéliale.
- Elles synthétisent une enzyme capable de cataboliser le tryptophane, qui est un acide-aminé essentiel au maintien de la survie des lymphocytes T.

Les cellules maternelles NK déciduales présentent également une spécificité membranaire les différenciant des cellules NK habituelles : elles n'expriment ni le CD56 ni le CD16.
Cette singularité, sous l'influence du profil cytokinique environnant (mais aussi sous l'influence hormonale en progestérone), leur permet de synthétiser des facteurs angiogéniques (tels que le VEGF) durant l'implantation endométriale du trophoblaste.

i. L'immunité innée

L'immunité innée, c'est à dire, non spécifique de l'antigène, participe à la régulation de l'implantation du trophoblaste et au maintien de la grossesse.
Elle constitue la première ligne de défense contre de nombreux micro-organismes (telles que les infections bactériennes).

Plusieurs cellules interviennent au cours de ce processus immunitaire ; deux entités sont largement représentées au niveau du tissu décidual dans lequel elles y jouent un rôle important:

- Les macrophages représentent 20 à 30% des lymphocytes déciduaux ; ils participent à :
  - la défense antibactérienne
  - au remodelage tissulaire : par phagocytose des débris cellulaires (cellules apoptotiques), dont une grande partie est constituée du patrimoine génétique paternel (potentiellement immunogène).
- Les cellules dendritiques déciduales ont, quant à elles, un faible pouvoir migrateur (dans les ganglions périphériques), minimisant ainsi l'activation de l'immunité adaptative en empêchant la présentation antigénique des cellules fœtales aux lymphocytes T.

Par ailleurs, ces deux types cellulaires produisent des cytokines anti-inflammatoires et antirejet, majoritairement représentées par l'Interleukine-10 (IL-10) et le Transforming growth factor béta (TGF-béta), favorables au maintien de la grossesse.

Cependant, la décidue et le trophoblaste ne constituent par une barrière absolue et des cellules fœtales sont retrouvées dans la circulation maternelle, ce qui implique la nécessité d'une

tolérance spécifique des lymphocytes T (LT) maternels contre les antigènes paternels circulants, grâce à la modulation, entre autre, du système immunitaire adaptatif.

ii. L'immunité adaptative

Cette immunité antigénique nécessite la reconnaissance d'un antigène donné (grâce à l'action des cellules présentatrices d'antigènes APC) par des lymphocytes B ou T dotés de récepteurs spécialisés (TCR pour les lymphocytes T), engendrant ainsi une prolifération et une différenciation de type :

- Humorale (par l'intervention des lymphocytes B synthétisant des anticorps), ou
- Cellulaire (par l'intervention des lymphocytes T).

L'immunité cellulaire joue un rôle fondamental au cours de la gestation.
D'une manière générale, le profil lymphocytaire CD4+CD8- y est prédominant et ce, sous l'influence de certaines cytokines.
Si la concentration en cytokines anti-inflammatoires (IL-4 entre autre) est prédominante, les lymphocytes T auxiliaires (ou helper, d'où le terme Th) 0 se différencient vers une voie 2 (dite Th2), qui les rend capables de sécréter des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), favorables au bon fonctionnement de la grossesse. Un rétrocontrôle positif est alors enclenché et la production de cytokines anti-inflammatoires est ainsi favorisée.
A contrario, les cytokines inflammatoires (IL-12 et IFN-gamma) stimulent la différenciation des Lymphocytes Th0 vers une voie Th1, pro-inflammatoire.

Au cours de la gestation, les cellules du trophoblaste et de la décidue, ainsi que les cellules mononuclées du sang circulant maternel, induisent une réponse Th2.
Le système immunitaire adaptatif tend ainsi à se rendre le moins inflammatoire possible, pour créer un microenvironnement propice au maintien de la grossesse.

Les lymphocytes Th1 et Th2 s'inhibent réciproquement, mais sont complémentaires au cours de la grossesse.
Même si le profil Th1 n'est pas prédominant, il possède tout de même un rôle important durant la période péri-implantatoire qui est une période pro-inflammatoire nécessaire au nettoyage de la cavité utérine (des cellules paternelles présentes et d'éventuels micro-organismes) ; il permet également la présentation des antigènes paternels aux cellules maternelles immunocompétentes. Cette voie empêcherait aussi une prolifération excessive du trophoblaste durant la phase implantatoire.
Cette activité Th1 initiale induirait, par la suite, la synthèse de cytokines Th2 par les cellules mononuclées endométriales maternelles et embryonnaires.
Au cours de la phase de travail, les cytokines Th1 auraient également un rôle non négligeable, en synthétisant l'IL-8, influençant (en association avec les prostaglandines) la dilatation du col et les contractions utérines.

iii. Le complément (8)

Il joue également un rôle important au cours de la grossesse.
Il est composé d'une trentaine de protéines circulantes et membranaires, essentiellement synthétisées par le foie (mais aussi, au cours de la grossesse, par les cellules placentaires), interagissant ensemble afin de protéger l'organisme des agents pathogènes, en faisant

coopérer l'immunité innée et spécifique, afin d'en éliminer des complexes immuns, des débris inflammatoires ou des cellules en apoptose.

Ce système comprend trois voies :
- La voie classique : activée de façon générale par des complexes antigène-anticorps et, de manière accessoire, par certains micro-organismes tels que les bactéries gram négatifs,
- La voie alterne : constitue l'une des premières lignes de défense de l'organisme contre un agent pathogène avant la constitution d'une réponse immunitaire,
- La voie des lectines.

Ces voies forment une boucle d'amplification, dont C3 constitue l'élément principal (C3 en C2B) terminant par une voie commune que constitue la voie lytique.

Il est nécessaire, au cours d'une grossesse physiologique, d'avoir un minimum d'activation de ce système.
Le fœtus doit également se protéger de celui-ci en synthétisant des facteurs de régulations qui sont retrouvés en grand nombre au niveau de l'interface foeto-placentaire (essentiellement au niveau du syncitiotrophoblaste et du trophoblaste extravilleux, lieu de contact étroit).

En début de grossesse, l'invasion du trophoblaste dans le tissu décidual endométrial s'accompagne d'une réponse inflammatoire ; phase durant laquelle l'activation du C3 participe à l'activation phagocytaire.
Puis, les cellules endothéliales déciduales sécrètent du C1q (voie classique), nécessaire au remodelage vasculaire (artères spiralées déciduales) dans le tissu endométrial. Cette sécrétion est régulée par le mannose binding lectin (MBL), appartenant à la voie des lectines. Une trop forte régulation de ce système engendrerait un déficit en C1q, menant à un défaut de placentation responsable de pathologies vasculaires placentaires.

Dans la circulation sanguine maternelle, des études récentes ont montré une fluctuation de la concentration du C3 en fonction du terme de la grossesse (8) : il a été observé une baisse initiale du taux de C3 au premier trimestre, puis une augmentation de celui-ci au cours du 2ème et 3ème trimestre. Les voies classique et des lectines seraient influencées par le processus gestationnel, sans modification de la voie alterne (fragment Bb).

L'adaptabilité du système immunitaire est donc incontournable au bon déroulement d'une grossesse. Il n'agit cependant pas seul et est influencé par certains facteurs hormonaux tels que la progestérone et l'HCG.
Une dysrégulation de ce système peut engendrer des complications obstétricales avec un risque de rejet de l'unité foeto-placentaire dès le premier trimestre.

b. Maladies auto-immunes et grossesse

Les maladies auto-immunes ont été, pendant de nombreuses années, une contre indication à tout projet de grossesse (majoration du risque de poussée, ainsi que du risque de mortalité materno-fœtale).
Grâce à une meilleure connaissance physiopathologique, il n'en persiste que peu de contre-indications formelles. (9)
Cependant, les conditions d'une grossesse sont bien établies :

- la maladie doit être stable, en dehors de toute poussée
- le traitement ne doit pas être contre-indiqué
- le suivi médical doit être fait par une équipe pluridisciplinaire.

Les bases physiologiques immunologiques chez la parturiente expliquent le profil évolutif de certaines maladies auto-immunes et les stratégies thérapeutiques actuellement proposées.
Les principales données sont résumées sur le tableau 1.

Tableau 1 : ***Récapitulatif des pathologies auto-immunes principalement rencontrées et leur impact sur la grossesse***

	LES	Hypothyroïdie de Hashimoto	Hyperthyroïdie de Basedow	Polyarthrite Rhumatoïde	Sclérodermie Systémique
Evolution de la maladie	↑	↑	↑	↓	↑
Risque obstétrical:					
FCS	✗	✗	✗	✗	
RCIU	✗		✗		✗
MFIU	✗		✗		✗
Prééclampsie	✗		✗	✗	✗
Prématurité d'un enfant morphologiquement normal	✗	✗	✗		✗
Autre	*Anti-SSA:* BAV congénital				
Contre-indication à la grossesse:	Poussée < 6 mois HTAP HTA non contrôlée Valvulopathie mal tolérée Ins. rénale (clairance < 40 mL/min)	0	Euthyroïdie non stabilisée	0	HTAP sévère non contrôlée Insuffisance rénale Fibrose pulmonaire évoluée (VEMS < 30%)

** ↑= Risque d'aggravation, ↓= Amélioration, BAV = Bloc atrio-ventriculaire, FCS = Fausses couches spontanées, HTA= hypertension artérielle, HTAP = Hypertension artérielle pulmonaire, LES = Lupus érythémateux systémique, MFIU = mort foetale in utero, RCIU = retard de croissance intra-utérin, VEMS = Volume expiratoire maximal par seconde.*

i. Lupus et grossesse (10)

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune, non spécifique d'organe, qui comporte des manifestations cliniques extrêmement polymorphes.
Elle est caractérisée, sur le plan biologique, par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau cellulaire (ACAN).

Sa prévalence en France est difficilement chiffrable ; elle serait estimée à 43/100 000 (et son incidence à 3,2/100 0000/an). (11)
Il atteint fréquemment la femme jeune, ce qui rend sa rencontre au cours de la grossesse non exceptionnelle.

Lors d'une grossesse lupique il existe :
- d'une part : une majoration des poussées et,
- d'autre part : des fausses couches spontanées (FCS) (précoces ou tardives) et certaines complications obstétricales en lien avec une insuffisance vasculo-placentaire.

Une consultation préconceptionnelle est indispensable chez ces patientes.
Elle permet en effet de rechercher :
- des facteurs de risques clinico-biologiques de complications éventuelles :
  - antécédents de poussée lupique et/ou de complications obstétricales
  - SAPL associé
  - présence d'anticorps anti SSA ou SSB
- des contre-indications à un projet de grossesse :
  - poussées lupique en cours ou datant de moins de 6 mois,
  - hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
  - hypertension artérielle non contrôlée
  - valvulopathie mal tolérée
  - insuffisance rénale avec clairance de créatininémie <40 ml/min (*constituant une contre-indication relative*)

C'est également une occasion de réévaluer la stratégie thérapeutique et d'organiser un suivi adapté.

La stratégie thérapeutique actuelle privilégie d'une part les traitements immunorégulateurs (grâce à leur action anti-inflammatoire), et, d'autre part, les traitements antiagrégants plaquettaires, voire anticoagulants afin de limiter la toxicité placentaire du système immunitaire.
- La corticothérapie est quasi systématique en périconceptionnel à dose de 5 à 10-20 mg/j selon la symptomatologie maternelle, puis, la dose est souvent diminuée au deuxième trimestre pour être raugmentée en post-partum (période durant laquelle les poussées sont plus fréquentes).
- Les antipaludéens de synthèse ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse : l'hydroxychloroquine ne doit par être interrompue car elle diminuerait le risque de poussées et améliorerait le pronostic de la néphrite.
- Dans les formes graves résistantes à la corticothérapie et nécessitant un traitement un immunosuppresseur, l'azathioprine peut être poursuivi, avec une bonne tolérance.
- L'antiagrégation plaquettaire par un traitement par Aspirine ® à 100 mg par jour est recommandée en cas d'antécédent de glomérulonéphrite lupique pour limiter le risque de pré-éclampsie. Noter que cette antiagrégation plaquettaire est largement prescrite

de manière empirique.
De nombreuses autres pathologies dysimmunitaires sont influencées par la grossesse.

ii. Thyroïdites auto-immunes et grossesse (12)

La grossesse est une situation de déséquilibre de la fonction thyroïdienne :

- Les apports iodiques, directement nécessaires au fonctionnement de cette glande sont insuffisants (par augmentation, d'une part, du métabolisme des hormones thyroïdiennes dans le placenta et, d'autre part, de la clairance en iodure).
- Il existe une hyperstimulation thyroïdienne influencée par certaines hormones :
    - L'augmentation des œstrogènes tout au long de la grossesse conduit à une augmentation de la protéine porteuse principale des hormones thyroïdiennes, la *Thyroxin Binding Globulin* (TBG). Cela entraîne une augmentation de la *tri-iodo-thyronine* T4 totale, mais aussi une diminution de la fraction libre de la T4. Cette diminution de la concentration de l'hormone libre provoque l'augmentation de la thyréostimuline hypophysaire (TSH) par mise en jeu d'un rétrocontrôle négatif.
    - L'Hormone Chorionique Gonadotrope (HCG) à une action faiblement thyréotrope : structurellement proche de la TSH, elle mime son action et stimule l'activité de la glande.

Les pathologies thyroïdiennes auto-immunes peuvent être principalement de deux types :

- *Hypothyroïdie auto-immune (13) :*

La thyroïdite lymphocytaire, dite de Hashimoto, est l'affection auto-immune thyroïdienne la plus fréquente et la principale cause d'hypothyroïdie chez les femmes en âge de procréer.

Elle est définie par des critères histologiques (infiltration lymphocytaire) et/ou immunologiques (présence des anticorps anti-thyroperoxydase [TPO] et/ou anti-thyroglobuline [Tg]).

Les études actuelles (13) mettent en évidence une augmentation du risque de :

- FCS précoces à répétition (prévalence trois à cinq fois supérieure), notamment en cas d'endométriose ou d'infertilité secondaire associées (syndrome des ovaires polykystiques *SOPK*, insuffisance ovarienne prématurée),
- Prématurité sans augmentation significative des autres complications obstétricales en lien avec une pathologie vasculaire placentaire.

Ces complications obstétricales pourraient être favorisées par une diminution de la réserve fonctionnelle de la thyroïde responsable d'une hypothyroïdie au cours de la grossesse, d'autant que la thyréostimuline (TSH) est augmentée au premier trimestre de gestation et que le taux des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) est élevé.

Un traitement par Levothyroxine dès le début de la grossesse et poursuivi jusqu'à l'accouchement réduirait ce risque.

- *Hyperthyroïdie auto-immune (14)*

La maladie de Basedow est la plus fréquente pathologie dysimmmunitaire en lien avec une hyperthyroïdie. Sa prévalence dans la population générale est de 1% et atteint préférentiellement la femme jeune, en âge de procréer.

Elle est caractérisée, sur le plan biologique, par la présence d'anticorps anti récepteurs de la thyréostimuline et des anticorps anti-thyroïde. Son expression clinique est variable, comprenant l'existence d'un goitre fonctionnel, des signes d'hyperthyroïdie et extra-thyroïdiens (orbitopathie, myxoedème prétibial, acropachie).

Cette pathologie est beaucoup plus à risque de complications au cours de la grossesse et nécessite une surveillance étroite, pluridisciplinaire, ainsi qu'une consultation pré-conceptionnelle à la recherche d'une contre-indication éventuelle.

La grossesse n'est autorisée que si l'euthyroïdie est stable. Un traitement radical (thyroïdectomie chirurgical ou isotopique) peut être proposé avant tout projet de grossesse; cependant il n'exclue pas une surveillance pluridisciplinaire en cas de grossesse (du fait de l'augmentation des anticorps anti-récepteurs de la TSH).

Il existe une augmentation du risque de :
- Complications obstétricales :
  - Pré-éclampsies
  - RCIU
  - Prématurité
  - MFIU
- Décompensation cardiaque maternelle.

Les atteintes fœtales peuvent être liées au passage transplacentaire :
- Des anticorps anti-thyréostimuline, responsables d'une hyperthyroïdie, ou
- Des antithyroïdiens de synthèses, responsables d'une hypothyroïdie fœtale.

Son traitement consiste à l'administration d'anti-thyroïdiens de synthèse (ATS), sous-couverts, dans certains cas, de bétabloquants dans l'attente de l'efficacité de ces traitements (*la scintigraphie étant contre-indiquée*).

iii. Polyarthrite Rhumatoïde et grossesse (15)

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques.
Cette pathologie touche environ 0,5 % de la population, quatre fois plus souvent la femme que l'homme. Elle peut survenir à n'importe quel âge mais connaît un pic entre 35 et 55 ans.

Sa gravité est la conséquence de l'inflammation chronique de la membrane synoviale articulaire, entraînant progressivement une destruction de l'os et du cartilage, responsable de l'atteinte fonctionnelle.
La PR est aussi une maladie systémique dont les manifestations extra-articulaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

La Polyarthrite rhumatoïde, qui est sous l'influence de l'immunité Th1, connaît une amélioration de sa symptomatologie au cours de la grossesse.

En revanche l'hyperprolactinémie du post-partum entraîne une production de cytokines pro-inflammatoires, responsables d'une activité de la PR.

D'après certaines études récentes (15), La PR augmenterait le taux de pré-éclampsie et de FCS.

Son traitement repose sur des traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, parmi lesquels certains doivent être interrompus au cours de la grossesse :

- La sulfasalazine, l'hydroxychloroquine peuvent être poursuivi, ainsi que la ciclosporine A (Néoral ®), même si cet immunosuppresseur potentialise le risque infectieux,
- En revanche, le méthotrexate, la léflunomide (Arava ®) et des biothérapies doivent être arrêtés

iv. Sclérodermie systémique et grossesse (16)

La sclérodermie systémique est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artérioles et des microvaisseaux, caractérisée par l'accumulation de matrice extracellulaire, une atteinte microvasculaire oblitérante et la présence d'anomalies de l'immunité humorale et cellulaire.
Elle se traduit cliniquement par des anomalies de la microcirculation dominées par un phénomène de Raynaud, des lésions de sclérose cutanée et des manifestations viscérales en rapport avec les atteintes vasculaires et/ou fibrosantes.

La grossesse est autorisée au cours de la sclérodermie systémique uniquement si celle-ci est stable depuis au mois six mois et qu'il n'existe pas :

- d'HTAP sévère non contrôlée (il faut alors attendre une amélioration prolongée avec un traitement vasodilatateur)
- de fibrose pulmonaire évoluée avec VEMS<30%, ou
- d'insuffisance rénale qui risquerait d'évoluer vers un risque de crise rénale sclérodermique.

La sclérodermie augmente le taux d'insuffisance placentaire et de prématurité.

Son traitement repose sur

- des traitements anti-inflammatoires :
    - une corticothérapie à faible dose (les fortes doses augmenteraient le risque de crise rénale),
    - l'hydroxychloroquine,
- certains immunomodulateurs :
    - l'azathioprine,
- et les inhibiteurs calciques (inhibiteurs de l'enzyme de *conversion IEC* et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 *ARAII* sont contre indiqués).

v. Maladies auto-immunes plus rarement rencontrées

- *Les myopathies inflammatoires (17)*

Les myopathies inflammatoires sont un groupe hétérogène de maladies comprenant la dermatopolymyosite, la polymyosite, la myosite à inclusions, la myopathie nécrosante auto-immune, les myopathies inflammatoires associées aux connectivites et aux anticorps spécifiques des myosites.

Le pronostic fœtal est fonction de l'activité de la maladie.

La prise en charge thérapeutique n'est pas protocolisée mais il est recommandé d'utiliser une corticothérapie à dose minimale efficace. L'association avec les immunoglobulines par voie intraveineuse est possible en cas de contrôle insuffisant de la maladie.

- *Les vascularites (18)*

Peu de données ont été recueillies.
Elles augmenteraient le risque de :
- Poussées de la maladie avec mise en jeu du pronostic maternel,
- Fausses couches spontanées (FCS),
- Mort fœtale in utéro (MFIU) et
- Retard de croissance intra-utérin (RCIU).

Leurs traitements repose sur :
- la corticothérapie, et
- si besoin, les immunoglobulines intra-veineuses et l'azathioprine.
- En cas de forme grave : le cyclophosphamide IV est autorisé aux deuxième et troisième trimestre (pas au premier trimestre car tératogène), le Rituximab doit être évité.

D'autres pathologies inflammatoires, telles que la maladie de Crohn peuvent favoriser les FCS précoces par le biais de poussées inflammatoires. Leur traitement, visant à éviter les poussées, fait appel à la corticothérapie et certains immunomodulateurs après évaluation individuelle du bénéfice et des risques de ces traitements lors d'une consultation pré-conceptionnelle. Le thalidomide ® et le Méthotrexate sont contre-indiqués (19).

Si l'impact des maladies auto-immunes sur les grossesses s'éclaircit, l'impact des anomalies auto-immunes isolées n'est pas clairement évalué.

2. Syndrome dysimmunitaire et grossesse

Devant la multiplicité et les innombrables anomalies biologiques d'ordre dysimmunitaire pouvant être recherchées chez un individu, nous illustrerons ici uniquement celles que nous avons étudiées et retrouvées anormales.

a. Les anticorps anti-noyaux (ACAN)

Ces auto-anticorps sont dirigés contre la structure du noyau cellulaire et sont souvent associés, en fonction du contexte clinico-biologique, à des manifestations auto-immunes primitives ou secondaires.
Ils peuvent être sous l'influence hormonale, notamment des oestrogènes.
La grossesse et les traitements inducteurs de l'ovulation potentialiseraient ainsi leur rôle pathogène dans certaines maladies auto-immunes (20).

Cette influence hormonale, associée, pour certains auteurs, à un pouvoir pathogène immunitaire (en stimulant certaines cellules présentatrices d'antigènes tels que les lymphocytes et les cellules dendritiques), altèrerait l'implantation du trophoblaste et pourrait être responsable de FCS à répétition (21-22).

Sur le plan thérapeutique, certaines études semblent trouver un bénéfice à l'initiation d'une bithérapie par antiagrégation plaquettaire et corticothérapie afin de réduire le risque de FCS chez les patientes présentant des ACAN à des taux significatifs et bénéficiant d'une aide médicale à la procréation (23).
Néanmoins, aucune étude randomisée contrôlée n'a démontré son intérêt dans ce contexte.

L'augmentation du titre de ces anticorps implique la réalisation de tests supplémentaires à la recherche d'une spécificité nucléaire : anticorps anti-antigène nucléaires solubles, anti ADN natif.

Dans ce contexte, la découverte d'anticorps anti-SSA et/ou SSB relève d'une prise en charge spécifique.

- *Les anticorps anti-SSA et/ou SSB (24)*

Ces anticorps sont dirigés contre les ribonucléoprotéines. Ils sont retrouvés principalement au cours du lupus subaigu chez l'adulte.
Ils ont un rôle pathogénique particulier chez le fœtus : en effet, ils passent la barrière placentaire et peuvent être responsables d'un lupus néonatal dont l'un des principaux risques est celui du bloc atrio-ventriculaire (BAV) (risque évalué à 1 à 2 % jusqu'à 17% en cas d'antécédents de BAV dans la fratrie). Ce risque nécessite une surveillance cardiologique fœtale rigoureuse avec la réalisation d'échographies mensuelles et un traitement par Béthamétasone.

Certains auteurs ont rapporté une augmentation du risque de FCS à répétition, de pertes fœtales et d'accouchement prématurés en lien avec la présence de ces anticorps (24).

b. Le complément (25)

L'analyse des facteurs du complément doit comprendre au minimum le dosage du complément hémolytique total (CH50) et des fractions C4 et C3 afin d'en déterminer la voie principalement atteinte.

D'une manière générale:
- une hypocomplémentémie globale est principalement rencontrée en cas d'activation de la voie classique, alors que
- une hypocomplémentémie en C3 et CH50 sans déficit en C4, est rencontrée en cas d'activation de la voie alterne.

Cependant, cette dichotomie n'est pas stricte.

Un déficit en complément (congénital, *très rarement*, ou acquis, *plus fréquemment*) peut être responsable de complications obstétricales.

Il n'existe actuellement pas de données scientifiques disponibles concernant le déficit génétique en fraction C3 au cours de la grossesse. Une baisse du C3 est généralement retrouvée en cas de consommation excessive de cette fraction (par formation de complexes immuns dans le cadre de certaines maladies auto-immunes, ou dans le cadre de pathologies infectieuses par exemple).
Le lupus érythémateux disséminé est souvent associé à un déficit en C3 et C4.

Les études actuelles (25) semblent montrer qu'une hypocomplémentémie augmenterait le risque de :
- FCS (20% des FCS seraient associées à une hypocomplémentémie par défaut d'implantation trophoblastique dans l'endomètre),
- Complications obstétricales du 2ème et 3ème trimestre par défaut de remodelage vasculaire responsables de PVP (à type de RCIU, pré-éclampsie, prématurité).

Aucune stratégie thérapeutique actuelle n'est recommandée dans ce contexte.

c. Sous-populations lymphocytaires et grossesse

La grossesse ne modifierait pas la proportion des LT naïfs et mémoires CD4+ et CD8+, ainsi que les LT régulateurs dans le sang circulant maternel.
Cependant, les LTCD8+ et régulateurs seraient beaucoup plus largement représentés au niveau de l'interface utéro-placentaire (plus précisément dans la décidua) (26).

De récentes études suggèrent un rôle important des lymphocytes T CD4+ (notamment régulateurs) au cours des complications obstétricales telles que la pré-éclampsie.
Une étude expérimentale américaine a mise en évidence une augmentation de l'incidence des pré-éclampsies chez des rates gestantes à qui l'ont avait injecté des lymphocytes T CD4 + de placenta de fœtus nés à la suite d'une pré-éclampsie, en comparaison avec l'injection de CD4+ de placenta dits « normaux » (27).

B. THROMBOPHILIE ET GROSSESSE

La grossesse est une période à risque thrombogène élevée.

Les mécanismes physiopathologiques en cause sont multiples et souvent intriqués :

- Un état « d'hypercoagulabilité physiologique» :
  - fibrinogenèse, augmentation du taux des facteurs II, V, VII, X, baisse du taux de la protéine S, acquisition d'une résistance à la protéine C activée.
- Des modifications anatomiques responsables d'une baisse du flux veineux des membres inférieurs par compression extrinsèque de l'utérus (prédominant à gauche).
- Des facteurs cliniques et environnementaux :
  - Age >35 ans, parité > 2, césarienne, tabagisme actif ou passif, surcharge pondérale, alitement prolongé, varices.

Le risque thrombogène au cours de la grossesse est à l'origine de complications materno-fœtales importantes qui peuvent être majorées par l'existence d'anomalies de la thrombophilie sous jacentes:

- Acquises : anti-phospholipides (aPL)
- Génétiques :
  - Déficit en Antithrombine (AT), en protéine C (PC), ou en protéine S (PS),
  - Mutation du facteur V (facteur V Leiden), du facteur II (de la prothrombine), ou Hyperhomocystéinémie par mutation de la Méthyltétrahydrofolate Réductase (MTHFR).

1. Syndrome des anti-phospholipides (SAPL) et grossesse

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune acquise, caractérisée par la survenue de manifestations thromboemboliques et/ou la survenue de complications obstétricales et la présence, au moins à deux reprises, à trois mois d'intervalle, d'anticorps antiphospholipides.
Les critères diagnostiques du SAPL ont été définis à Sapporo et publiés en 1999. Ces critères ont été actualisés par des experts internationaux lors du congrès sur le SAPL de 2004 à Sydney et publiés en 2006.

***Tableau 2 :* Critères de Sapporo, actualisés à Sydney en 2004 : Consensus d'experts sur le diagnostic du SAPL primitif**

SAPL : critères de Sapporo, actualisés à Sydney en 2004:
Critères cliniques
Thrombose vasculaire: Artérielle, veineuse profonde, capillaire, confirmée par imagerie ou histologie.
et/ou
Complications obstétricales:
Au moins 3 fausses couches spontanées, consécutives, inexpliquées, précoces (avant la 10e semaine de gestation) ; *ou* Une mort fœtale in utero (après la 10e semaine de gestation) inexpliquée avec fœtus de morphologie normale; *ou* Au moins un accouchement prématuré (avant la 34e semaine de gestation) avec fœtus de morphologie normale, par pré-éclampsie sévère, éclampsie ou insuffisance placentaire.
Anomalies biologiques retrouvées sur 2 prélèvements de sérum ou plasma effectués à au moins 12 semaines d'intervalle
Anticoagulant circulant de type lupique (ACC) (*recherché selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis)*. *ou* Anticorps anti-cardiolipine (ACL) IgG ou IgM à taux moyen ou élevé. *ou* Anticorps anti-B2-glycoprotéine (AB2GP1) IgG ou IgM à taux moyen ou élevé.

On parle de SAPL primaire en l'absence de pathologie auto-immune associée ; le cas échéant, il s'agit d'un SAPL secondaire.

Bien que les explications physiopathologiques soient actuellement discordantes, le SAPL est un facteur de risque connu et incontestable dans la survenue d'accidents obstétricaux tels que les FCS précoces, les pertes fœtales et la prématurité. (28)

- Certaines études prônent la responsabilité d'un mécanisme thrombogène exclusif via la liaison de ces anticorps aux protéines de la prothrombine (29-30).

- D'autres études (31), suggèrent que les antiphospholipiques fixeraient le complément activé (lors de la mise en jeu des cellules inflammatoires et de l'immunité innée) aux plaquettes, contribuant à l'augmentation du risque thrombotique.

Ainsi, l'héparinothérapie pourrait avoir un intérêt double dans ce contexte dans la mesure où

l'héparine, à dose isocoagulante, en diminuant le clivage du C3, et, par conséquent, les phénomènes inflammatoires engendré au niveau de l'interface foeto-placentaire, pourrait être utilisée seule sans nécessité d'y associer un antiagrégant plaquettaire.
L'héparine aurait donc aussi un pouvoir anti-inflammatoire par hypocomplémentémie en plus de son pouvoir antithrombotique.

La recherche d'antiphospholipides (aPL) n'est pas justifiée de manière systématique en cas (de désir) de grossesse ; en revanche, elle est recommandée en cas de FCS à répétition (32) ou de stigmates d'insuffisance vasculo-placentaire.
La présence d'un aPL ne contre-indique pas le projet de grossesse mais conduit à une surveillance clinico-biologique stricte et à des stratégies thérapeutiques plus ou moins bien standardisées.

Le traitement du SAPL obstétrical est actuellement sujet à débats et la dernière conférence d'experts de 2013 (33) laisse libre choix au clinicien de décider entre les antiagrégants plaquettaires, l'héparine, parfois l'hdroxychloroquine, les corticoïdes et les immunoglobulines intra-veineuses.

Il existe cependant des recommandations thérapeutiques en fonction des situations clinico-biologiques rencontrées (tableau 3).

***Tableau 3 :* Traitement du SAPL au cours de la grossesse, Costedoat-Chalumeau et al (34),**

	Traitement au cours de la grossesse[a]
Biologie antiphospholipides positive sans antécédent thrombotique ou obstétrical	Aspirine[b] seule (100 mg/j) L'ajout d'HBPM préventive se discute selon l'importance de la biologie APL et la coexistence d'un lupus
SAPL avec antécédent de thrombose	Aspirine[b] à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM[c] curative (i.e. : énoxaparine 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures en sous-cutané)
SAPL sans antécédent de thrombose mais avec FCS à répétition	Aspirine[b] à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM[c] à dose prophylactique (i.e. : énoxaparine 0,4 mL par jour en sous-cutané)
SAPL sans antécédent de thrombose mais avec antécédent de MFIU, pré-éclampsie, HELLP ou autre manifestation d'insuffisance placentaire	En l'absence de traitement antérieur : aspirine[b] à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM[c] à dose préventive (i.e. : énoxaparine 0,4 mL par jour en sous-cutané). Malgré un traitement antérieur (ou parfois d'emblée) : aspirine[b] à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM[c] à dose curative (i.e. : énoxaparine 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures en sous-cutané)

SAPL : syndrome des antiphospholipides ; FCS : fausses couches spontanées ; MFIU : mort fœtale in utero ; HELLP : *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets* ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire.
[a] Les thérapeutiques proposées seront toujours associées au port de bas de contention.
[b] L'aspirine sera commencée avant la conception.
[c] L'héparine sera introduite dès le diagnostic de grossesse.

En l'absence d'antécédents thérapeutiques :

- *Antécédents de FCS à répétition :*

Une revue de la littérature de la Cochrane publiée en 2005 (849 femmes et 13 études) conclut que l'association aspirine et héparine non fractionnée réduit significativement le nombre de pertes fœtales (35).
Des études plus récentes n'ont pas mis en évidence de supériorité de l'association aspirine et héparine non fractionnée versus aspirine et HBPM en terme de complications obstétricales ou de morbidité néonatale (36).
→ En pratique : le Collège National des gynéco-obstétriciens de France (CNGOF) propose une bithérapie par aspirine et HBPM dès le premier trimestre dans ce contexte.

- *Antécédents de pathologies vasculo-placentaire :*

En cas de pré-éclampsie, MFIU, prématurité d'un enfant morphologiquement normal, il est recommandé une association aspirine et HBPM.

- *En cas d'antécédent d'aPL sans manifestations cliniques :*

Malgré l'absence d'études randomisées, l'aspirine est généralement introduite.
En présence d'un aPL à un titre fort et/ou un anticoagulant circulant, l'adjonction d'une HBPM peut se discuter.

En cas d'antécédents thérapeutiques :
Les stratégies thérapeutiques proposées sont les suivantes :

Tableau 4 : Stratégies thérapeutiques en fonction des traitements antérieurs dans le SAPL obstétrical, d'après Carmona F. et al (37) :

Antécédents thérapeutiques	Stratégies thérapeutiques recommandées
Pas de traitement antérieur	Aspirine + HBPM isocoagulante
Aspirine + HBPM isocoagulante	Aspirine + HBPM efficace
Aspirine + HBPM efficace	Aspirine + HBPM efficace + corticoïdes faible dose ou hydroxychloroquine.

Les immunoglobulines n'ont pas démontré leur efficacité.

2. Thrombophilies héréditaires et grossesse

Bien que les stratégies thérapeutiques concernant le SAPL soient plus ou moins codifiées, aucune étude randomisée n'a été effectuée chez les sujets présentant des déficits héréditaires. Les décisions cliniques sont, par conséquent, sujettes à discussion et sont basées sur des estimations du rapport bénéfice/risque d'un traitement anticoagulant.

Bien qu'il ait été mis en évidence une relation entre thrombophilie et complications materno-fœtales, les études et revues de la littérature actuelles sont contradictoires :

- Il ressort, dans certaines revues, une association démontrée entre les pertes fœtales tardives et les anomalies biologiques liées à la thrombose; association qui est en revanche controversée pour la pré éclampsie et non retrouvée pour l'hypotrophie fœtale et enfin très peu documentée pour le retard de croissance in utero et l'hématome rétro placentaire. (38)
- A contrario, une revue systématique de 25 études de la littérature n'a retrouvé aucune association significative entre thrombophilie biologique acquise et complications obstétricales (39).

Ces résultats divergents s'expliqueraient par une méthodologie des études différente.
La relation entre thrombophilies héréditaires et complications obstétricales, retrouvée dans certain nombre d'études observationnelles hétérogènes, ne constitue donc pas forcément la preuve d'un lien de causalité.

La recherche de thrombophilie héréditaire n'est pas recommandée en première intention chez les patientes présentant un antécédent de FCS à répétition, car le bénéfice du traitement par héparine dans ce cas n'est pas clairement établie (40).

En présence d'une histoire personnelle thromboembolique et/ou de Pathologie vasculaire Placentaire (PVP), le CNGOF recommande cette enquête étiologique.
Les recommandations thérapeutiques actuelles dans ce contexte dépendent en effet de l'évaluation du risque de complications obstétricales (de type vasculaires) dans laquelle sont intégrées les anomalies de la thrombophilie (tableau 5).

***Tableau 5 :* Catégories de risque de maladies veineuses thromboemboliques maternelles, d'après la Conférence de Consensus de mars 2003 (41)**

Risque majeur	- Malades traitées définitivement par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie - Déficit en AT symptomatique * - SAPL (clinique et biologique)
Risque élevé	- Antécédent de MTEV, sans facteur déclenchant, avec ou sans facteurs biologiques de risque - Les facteurs biologiques de risque suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : • statut hétérozygote pour le déficit en PC ou en PS • statut homozygote pour le facteur V Leiden • statut homozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II • anomalies combinées
Risque modéré	- Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant et sans facteur biologique de risque - Les facteurs biologiques de risque suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : • statut hétérozygote pour le facteur V Leiden • statut hétérozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II - Facteurs de risque tirés de la clinique : • césarienne (surtout en urgence) • âge > 35 ans • 1 ou plusieurs facteurs prédisposants cliniques : obésité (IMC > 30 ou poids > 80 kg), varices, HTA • 1 ou plusieurs facteurs prédisposants obstétricaux : multiparité > 4, pré-éclampsie, alitement prolongé, etc.) • maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI, infection, etc.)
Risque faible	- Âge < 35 ans - Sans autre facteur de risque associé

* Pour les formes asymptomatiques, l'évaluation du risque, majeur ou élevé, est établie au cas par cas selon notamment l'importance des antécédents familiaux.

Les patientes considérées à risque thrombotique majeur ou élevé présentent les facteurs de risques suivants :

- Une mutation à l'état homozygote du facteur V Leiden ou du facteur II 20210A,
- Ou une anomalie combinée de thrombophilies,
- Ou un déficit de l'antithrombine,
- Ou un déficit en protéines C ou S,

Le risque de PVP et/ ou de pertes fœtales après 28 SA serait augmenté de 3 à 4.

Les patientes considérées à risque thrombotique modéré présentent les facteurs de risques suivants:

- Une mutation à l'état hétérozygote du facteur V Leiden ou du facteur II
- Ou une hyperhomocysténémie.

D'après la conférence de consensus de mars 2003 portant sur la prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires (41), la prophylaxie thérapeutique de la pathologie vasculaire placentaire actuellement recommandée est la suivante :

- **Un traitement préventif par aspirine à faible dose (100 à 160 mg par jour) prescrit entre 12 et 35 SA chez les patientes ayant un antécédent de PVP**
- **Associée à une héparinothérapie en fonction du risque de MTEV (tableau 5).**

Tableau 6 : ***Antécédents de PVP : Stratégies thérapeutiques proposées en vue d'une future grossesse (41)***

Traitement :	Risque faible	Risque modéré	Risque élevé	Risque majeur
Aspirine	R	R	R	R
Héparine :	NR	R	R	R
Dose Isocoagulante:		✗	✗	
Dose curative:				✗
** R: traitement recommandé, NR : non recommandé*				

III. ETUDE

A. OBJECTIFS

Chez les patientes adressées pour bilan étiologique de fausses couches spontanées répétées ou de complications obstétricales en lien avec une insuffisance vasculoplacentaire, nous avons souhaité évaluer :
- la prévalence des anomalies dysimmunitaires et thrombophiliques et
- la stratégie thérapeutique proposée en fonction des résultats du bilan étiologique.

B. MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude monocentrique prospective descriptive, de novembre 2013 à novembre 2014, dans le service de médecine interne du Professeur Jean-Luc Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Toutes les patientes répondant aux critères d'inclusion suivants (antécédents) :
- Au moins trois fausses couches spontanées précoces (FCSP) < 12SA
- Au moins une fausse couche spontanée tardive (FCST) > 12 SA
- Un Retard de croissance intra-utérin (RCIU)
- Une mort fœtale in utero (MFIU)
- Un accouchement prématuré avant 34 SA (pré-éclampsie, éclampsie, insuffisance placentaire) d'un nouveau-né morphologiquement normal

Ont bénéficié d'un bilan biologique standardisé réalisé dans les 6 mois de l'épisode obstétrical, comprenant un bilan standard, un bilan auto-immun et un bilan de thrombophilie.

Le bilan immunologique comprenait:
- La recherche d'anticorps anti-noyaux (ACAN)
  - *Nous avons décidé, de manière arbitraire, de considérer comme significatif, un titre d'anticorps d'ACAN supérieur ou égal à 1/250.*
- Le dosage du complément total hémolytique (CH50) et des fractions C3 et C4.

Le bilan de thrombophilie comprenait :
- La recherche d'une anomalie héréditaire de la thrombophilie :
  - Dosage des inhibiteurs de la coagulation :
    - Antithrombine III
    - Protéine C
    - Protéine S
  - Recherche de mutations ponctuelles
    - Résistante de la protéine C activée/ Facteurs V Leiden
    - Mutation de la prothrombine
    - *La recherche de la mutation MTHFR n'a pas été réalisée.*
- La recherche d'anticorps anti-phospholipides (aPL), *conformément aux recommandations de l'international society on thrombosis and hoemostasis* :
  - Anticoagulant circulant de type lupique (ACC)
  - AntiB2GP1 (IgM et IgG)

- Anticardiolipines (ACL) (IgM et IgG).

Les patientes ont été incluses, après obtention d'un consentement libre et éclairé, au cours d'une consultation spécialisée en médecine interne ; ont été alors recueillies les informations concernant leur âge, antécédents personnels et familiaux ainsi que leurs antécédents thérapeutiques.

L'analyse des bilans biologiques, réalisés au même moment, a conduit à une proposition thérapeutique qui a été relevée dans le cadre de l'étude.

Les patientes ont été divisées en deux groupes :

- **Le groupe des fausses couches spontanées (groupe 1)**

Toutes les patientes adressées pour prise en charge diagnostique et/ou thérapeutique, au cours ou au décours d'une grossesse, d'une ou plusieurs FCS précoces et/ou tardives, ont été incluses dans ce groupe.
N'ont été retenues, pour l'analyse des résultats, que les patientes répondant aux critères d'inclusions suivants :

- au moins trois FCS précoces
- et/ou plus d'une FCS tardives.

Certaines de ces patientes ont, par la suite, été suivies régulièrement en consultation, soit dans le cadre d'un suivi de grossesse, soit en vue d'un projet de grossesse. Le recueil des données cliniques et biologiques a été systématique au cours de ces consultations.

- **Le groupe des pathologies vasculaires placentaires (groupe 2)**

Toutes les patientes vues en consultation, au cours ou au décours d'une PVP ont été incluses dans ce groupe.
Ces pathologies vasculaires comprenaient:

- Le retard de croissance intra-utérin (RCIU)
- La mort fœtale in utero (MFIU)
- L'accouchement prématuré avant 34 SA (pré-éclampsie, éclampsie, insuffisance placentaire) d'un nouveau-né morphologiquement normal.

D'une manière générale dans ce groupe, les patientes ont été incluses au décours de l'événement obstétrical ; elles étaient le plus souvent adressées par des médecins gynéco-obstétriciens, à la suite d'une complication vasculaire placentaire, pour décider des investigations diagnostiques et thérapeutiques à prévoir.
Les patientes ayant présenté une grossesse à la suite de cet épisode et de cette première consultation, ont été suivies de manière prospective au sein de cette étude.

C. RESULTATS

1. GROUPE 1 : FAUSSES COUCHES SPONTANEES (FCS)

65 patientes ont été sélectionnées dans ce groupe du 8 novembre 2013 au 19 novembre 2014.
42 patientes répondaient aux critères d'inclusion : (Annexe 1)

- 34 patientes ont présenté au moins 3 FCS précoces,
- 5 patientes plus d'une FCS tardive, et
- 3 patientes au moins trois FCS précoces et plus d'une FCS tardive.

***Figure 1 :* Inclusion des patientes du groupe 1**

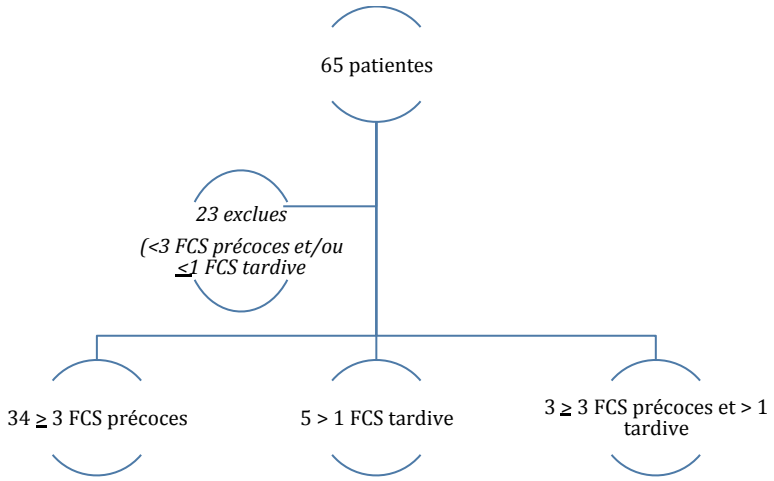


Tableau 7 : Antécédents personnels et familiaux (groupe 1)

Description	42 patientes
Age et habitus :	
Age moyen :	**34,92 ans (σ 4,13)**
Toxiques	
Tabac	6 (14,3%)
- actif > 10 /j	*5*
- occasionnel	*1*
- NC	*22 (52,4%)*
Alcool	0
Antécédents Gynéco-obstétricaux :	
Obstétricaux :	**42 (100%)**
> 3FCS précoces	34
> 1 FCS tardive	5
> 3 FCS précoces et > 1 FCS tardive	3
GEU	*2*
Gynécologiques (médico-chirurgicaux) :	**13 (30,9%)**
Endométriose	2
Malformation utérine et/ou tubaire	4
Insuffisance ovarienne débutante	1
Polypectomie utérine	3
Kystectomie ovarienne	3
Aide Médicale à la procréation (AMP) :	**11 (26,2%)**
FIV	7
Stimulation ovarienne	1
Non spécifiée	1
NC	2
Antécédents personnels:	
Thrombo-emboliques :	**2 (5%)**
Syndrome lupique :	**1 (2%)**
Endocriniens :	**14 (33,3%)**
Diabète	4
- gestationnel	*2*
- type 1	*1*
- type 2	*1*
Dysthyroïdies	5
- Hypothyroïdie non spécifiée	*2*
- Hashimoto	*2*
- Anticorps anti-thyropéroxydase positifs	*1*
Surcharge pondérale	3
SOPK	2
Allergie/ Atopie :	**4 (10%)**
Infectieux :	**2 (5%)**
HPV	1
Méningite à l'âge de 4 ans	1
Autres :	**2 (5%)**
Surdité congénitale	1
Anomalie génétique du couple	1

** NC :Non communiqué, FCS :Fausses couches spontanées, GEU : Grossesse extra-utérine, FIV = Fécondation in-vitro, SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques, HPV : Human Papilloma virus.*

a. Analyse descriptive (tableau 6)

i. Age et habitus

L'âge moyen dans notre groupe de patientes était de 34,9 ans (écart-type : 4,13 ans).

Six patientes présentaient un tabagisme actif et aucun antécédent d'exogénose n'avait été retrouvé.

ii. Antécédents gynéco-obstétricaux

- *Antécédents Obstétricaux*

34 patientes, soit 80%, avaient eu un antécédent de FCS précoces sans FCS tardives associées.
Parmi les deux antécédents de grossesse extra-utérine, une patiente avait subie une salpingectomie.

- *Antécédents gynécologiques*

Sur les quatre malformations utérines et/ou tubaires, une était non spécifiée et 3 ont été opérées d'une cloison utérine.
Les résultats anatomopathologiques des trois patientes ayant été opéré d'un kyste ovarien n'étaient pas connus.

- *Aide médicale à la procréation*

Onze patientes avaient bénéficié d'une aide médicale à la procréation :
- Leur moyenne d'âge était de 35 ans. Elles avaient entre 30 et 42 ans.
- Quatre d'entre elles avaient des comorbidités associées aux FCS:
    - Une patiente avait un syndrome des ovaires polykystiques
    - Deux patientes avaient subies des interventions chirurgicales : une polypectomie utérine, une cloison utérine opérée
    - Une patiente avait une insuffisance ovarienne débutante ; cette patiente bénéficiait d'une aide médicale à la procréation par stimulation ovarienne.

iii. Antécédents thromboemboliques

Deux patientes présentaient des antécédents thromboemboliques :
- Une patiente de 36 ans a présenté 6 thromboses veineuses des membres inférieurs et 2 embolies pulmonaires. Elle avait des comorbidités associées: une obésité morbide opérée par by-pass, une grossesse extra-utérine (traitée par méthode médicamenteuse), ainsi qu'un terrain asthmatique. Elle était G4PO et ne fumait pas.
- Une patiente de 34 ans, en surpoids, G4P0, ayant un antécédent de 3 FCS précoces et une interruption volontaire de grossesse, a présenté une thrombose veineuse profonde d'étiologie inconnue. Elle ne fumait pas.

iv. Antécédents dysimmunitaires

Une patiente avait un syndrome lupique incomplet, diagnostiqué devant la présence de poly-arthralgies bilatérales et symétriques corticosensibles, associées à des anticorps anti-noyaux positifs à 1/800 (sans spécificité) au moment du diagnostic et un antécédent de sept FCS précoces (elle était G8P1).

v. Antécédents endocriniens

Dix patientes présentaient des antécédents endocriniens, parfois associés. Considérés de manière indépendants, nous les comptabilisons au nombre de quatorze.
Parmi les cinq patientes ayant des dysthyroïdies, quatre étaient substituées en levothyroxine (deux avaient une maladie de Hashimoto, deux une hypothyroïdie non spécifiée). Une patiente, non traitée, présentait des anticorps anti-thyropéroxydase positifs et une TSH ainsi qu'une échographie thyroïdienne normales.
Les deux patientes présentant une pathologie diabétique associée à d'autres endocrinopathies (SOPK et maladie de Hashimoto) ; elles avaient deux types de diabètes différents : l'une, un diabète gestationnel, l'autre, un diabète de type 2.

vi. Comorbidités

Neuf patientes présentaient des comorbidités qui étaient pour l'essentiel des endocrionopathies réunissant SOPK, obésité et dysthyroïdie.

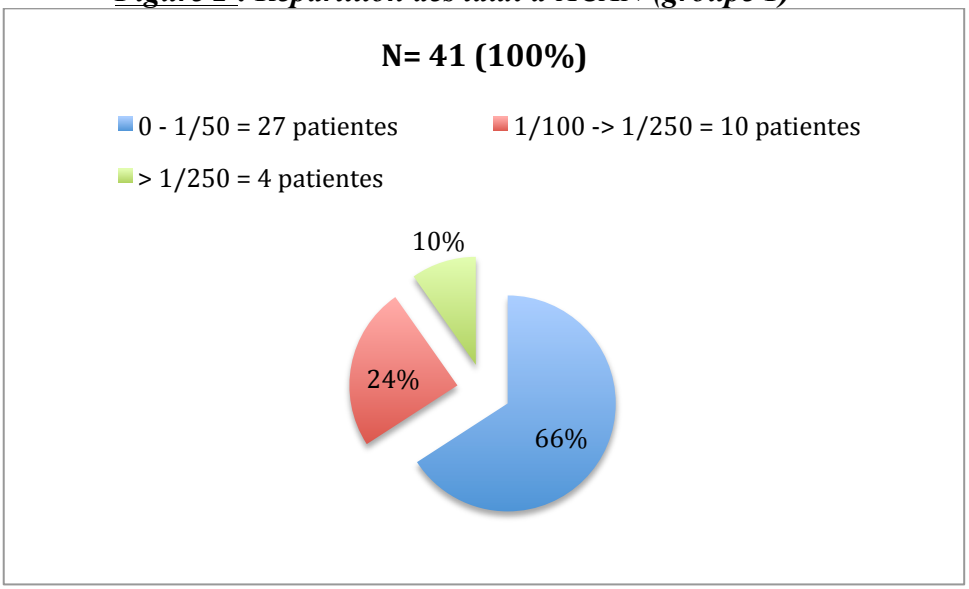
AU TOTAL :
Ces 42 patientes explorées dans le contexte de FCS à répétition, se caractérisaient par :

- **un âge moyen de 35 ans,**
- **des antécédents de FCS précoces dans 80 % des cas,**
- **des endocrinopathies fréquentes dans un tiers des cas (dysthyroidie principalement).**

b. Analyse immunologique

i. Les anticorps anti-noyaux (ACAN)

Figure 2 : Répartition des taux d'ACAN (groupe 1)



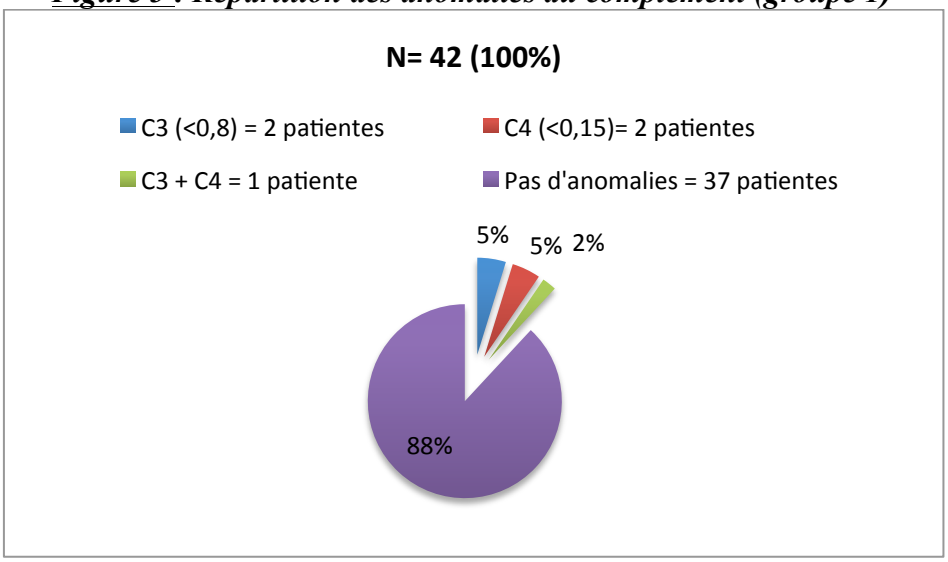
Parmi les 42 patientes ayant été incluses dans ce groupe, 41 avaient eu un bilan immunologique parmi lesquelles 11 (27%) avaient des ACAN supérieurs ou égal à 1/250.

- *Spécificités des ACAN :*

Deux patientes (avec un titre d'ACAN à 1/250), avaient une spécificité anti-noyaux anti-SSA (à 53 UI/L et 43 UI/L). Elles avaient respectivement 35 et 40 ans et ne présentaient aucun antécédent clinique notable.

ii. Les anomalies des fractions du complément

Figure 3 : Répartition des anomalies du complément (groupe 1)



Parmi les 42 patientes du groupe FCS, les anomalies du complément ont été analysées chez 41 patientes.

- Seules 5 d'entre elles (12%) avaient un déficit en complément :
  - 2 étaient isolés (c'est à dire sans anomalie des ACAN)
  - 3 étaient associés à des ACAN $\geq$ 1/250 (1/250 pour deux patientes et 1/1000 pour une patiente).

Aucune patiente n'avait de déficit en CH50.

iii. Autres anomalies dysimmunitaires notables

D'autres anomalies immunologiques ont été mises en évidence:

- Hypercomplémentémie chez sept patientes sur 42 (16,7%),
- Lymphopénie chez dix huit sur 42 (soit 42,8%). L'analyse des sous-populations lymphocytaires objectivait une répartition homogène des lymphocytes sans stigmates d'activation lymphocytaire T exprimée par le DR.

Ces anomalies n'intervenant pas, en général, dans les stratégies thérapeutiques, nous n'en tiendrons pas compte dans la suite de notre étude.

Tableau 8 : ***Résumé des anomalies immunologiques observées (groupe 1)***

Bilan immunologique :	41 patientes
ACAN sans anomalies du complément:	**36 patientes**
0	10
1/50	15
1/100	3
1/250	6
1/500	2
ACAN ≥ 1/250 + hypocomplémentémie:	**3 patientes**
C3 + C4	1
C4	2
Consommation du complément (C3) isolée:	**2 patientes**

AU TOTAL, parmi ces 41 patientes aux antécédents de FCS, 13 patientes (31,7%) ont présenté des anomalies immunologiques:

- **8 ACAN ≥ 1/250 isolés,**
  - **dont 2 avaient une spécificité anti-noyau anti-SSA**
- **3 ACAN ≥ 1/250 associés à une hypocomplémentémie,**
- **2 hypocomplémentémies isolées.**

c. *Analyse des anomalies de la thrombophilie*

***Tableau 9:* Anomalies de la thrombophilie (groupe 1)**

Anomalies de la thrombophilie :	8 patientes sur 37 patientes (22%)
Thrombophilie héréditaire :	**1 patiente**
Mutation hétérozygote de la prothrombine	
Thrombophilie en lien avec la présence d'un aPL :	**7 patientes**
Confirmé en lien avec ACC	1 patiente
Non contrôlés par un deuxième prélèvement (car non réalisé):	3 patientes
- *Anti B2GP1*	*1*
- *ACL IgM >10 (34 UA/mL)*	*1*
- *ACL IgG >10 (19 UA/mL)*	*1*
Fluctuants (non confirmés sur un 2ème prélèvement à plus de 12 semaines d'intervalles)	3 patientes
- *ACL IgG >10*	*2*
- *ACC*	*1*
** aPL: anti-phospholipide, ACC: anticoagulant circulant de type lupique, ACL: anti-cardiolipine*	

Le bilan de thrombophilie a été réalisé sur trente-sept patientes parmi les 42 patientes de cette étude.

i. Thrombophilies héréditaires

Mutation hétérozygote de la prothrombine chez une patiente; elle avait 34 ans, était tabagique de manière active et n'avait pas d'antécédents personnels notables (hormis 3 FCS précoces).

ii. Thrombophilies en lien avec la présence d'un aPL

Une patiente présentait un aPL (un ACC) confirmé sur un deuxième prélèvement réalisé à plus de 12 semaines d'intervalles

Cependant, le seuil de significativité de cet ACC était faible à deux reprises et le LAC ratio était à la limite du seuil de positivité (à savoir : 1,2) à chaque fois, ce qui pourrait faire discuter de la réalité de la présence de cet aPL, et donc, du diagnostic de SAPL obstétrical posé chez cette patiente.
Elle avait 35 ans, était G14P2 et présentait des malformations utérine et tubaires opérées en lien avec une anomalie génétique du couple (non spécifiée).

Trois autres patientes avaient des aPL positifs non contrôlés sur un deuxième prélèvement (dosage non réalisé)

- Un antiB2GP1 faiblement positif chez une patiente de 37 ans, non tabagique, antécédents de 7 FCS précoces.
- Deux ACL positifs :
  - Une patiente avait des ACL IgM à 34 UA/mL : 32 ans, non tabagique, antécédents de 5 FCS précoces.

- Une patiente avait des ACL IgG à 19 UA/mL : 28 ans, non tabagique, antécédents de 3 FCS précoces.

Trois patientes avaient des aPL non confirmés par un deuxième prélèvement (aPL fluctuants)

Deux d'entre elles avaient des ACL positifs sur les IgG :
- Une patiente : ACL IgG à 19 UA/mL, contrôlés inférieurs au seuil de positivité sur deux bilans distants de six mois. Elle avait 34 ans, 3 FCS précoces sans autre antécédent personnel notable.
- Une patiente : ACL IgG à 20 UA/mL contrôlés à 4 UA/mL : 30 ans, un syndrome des ovaires polykystiques et un antécédent de 5 FCS précoces. Un diagnostic de SAPL avait été posé chez sa mère. Elle présentait des anomalies immunologiques combinées caractérisées par un déficit en facteurs C3 et C4.

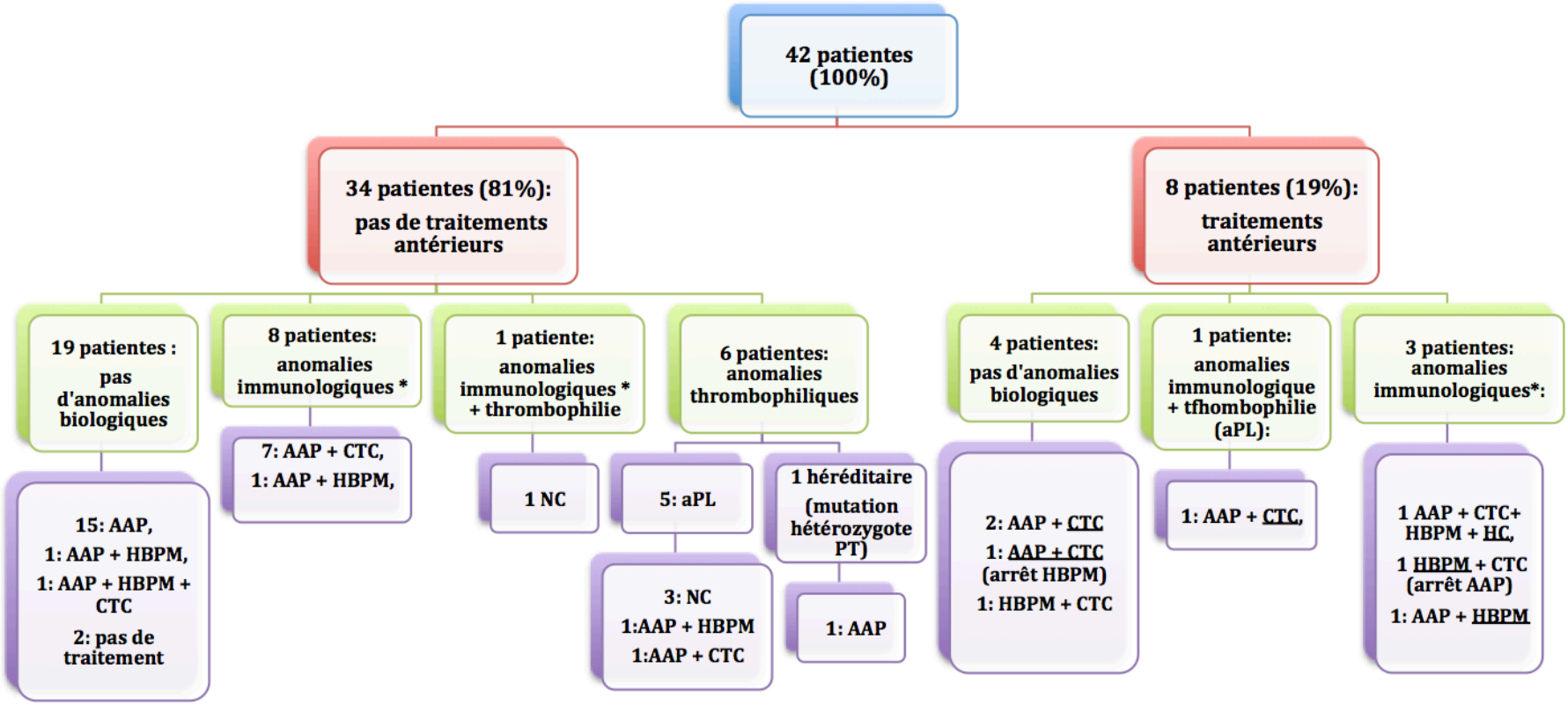
Une patiente avait des ACC retrouvés négatifs sur un bilan réalisé à un an d'intervalle :
Elle avait 31 ans, bénéficiait d'une aide médicale à la procréation qui s'était déjà soldée par quatre échecs de nidations sur transferts d'embryons congelés (trois FCS précoces et une tardive). Elle avait un utérus cloisonné ainsi qu'une endométriose (pouvant en partie expliquer ce défaut d'implantation trophoblastique).

AU TOTAL:
Huit patientes sur 37 (soit 22%) avaient des anomalies de la thrombophilie : une patiente avait une mutation hétérozygote de la prothrombine et 7 avaient des aPL.
- **Parmi les trois patientes qui présentaient des *aPL non contrôlés sur un deuxième prélèvement*, deux d'entre elles avaient présenté un nombre de FCS précoces significativement élevé (entre 5 et 7).**
- **Parmi les trois patientes qui avaient des *aPL fluctuants* initialement positifs puis *non confirmés sur un deuxième prélèvement*, l'une d'entre elle présentait tout de même des arguments pouvant faire discuter d'un diagnostic de SAPL obstétrical (un antécédent familial au premier degré ainsi qu'un antécédent personnel de cinq FCS précoces).**
- **A contrario, la réalité d'un SAPL obstétrical peut être discutée chez la seule patiente qui s'était vue *confirmer, à deux reprises,* une positivité de son ACC.**

d. Stratégies thérapeutiques en fonction des anomalies biologiques et des antécédents thérapeutiques (tableau 10)

Parmi ces 42 patientes adressées pour bilan de FCS, nous sous sommes attaché à étudier les stratégies thérapeutiques proposées en vue d'un projet de grossesse ultérieur, en fonction :
- des anomalies biologiques, *immunologiques ou de la thrombophilie*, retrouvées, et
- des antécédents thérapeutiques (traitements au long cours et/ou proposés dans le cadre d'un projet de grossesse antérieur)

Tableau 10 : ***Stratégies thérapeutiques proposées en fonction des antécédents thérapeutiques et des résultats biologiques (groupe 1)***



** Anomalies immunologiques : ACAN supérieurs ou égaux à 1/250 et/ou hypocomplémentémie.*
AAP = Antiagrégant plaquettaire, HBPM = Héparine de bas poids moléculaire, CTC = corticothérapie, NC : non communiqué/résultat manquant, En souligné : ajout d'un traitement (par rapport au traitement antérieur), HC = hydroxychoroquine

i. Pas de traitements antérieurs

Trente quatre patientes n'avaient pas de traitements antérieurs (ou sans lien avec les stratégies thérapeutiques proposées) ; toutes celles qui s'étaient vues prescrire un traitement (soit 28 patientes) avaient, *à minima*, une antiagrégation plaquettaire (AAP) en vue d'une future grossesse.

- *En l'absence d'anomalies biologiques recherchées*

Parmi ces 34 patientes, 19 (53%) n'avaient pas d'anomalies biologiques notables.
Parmi ces 19 patientes, 17 avaient eu une prescription d'AAP, parmi lesquelles, deux s'étaient vues associer des corticoïdes et/ou héparines de bas poids moléculaires (HBPM).

- *En présence d'anomalies biologiques*

  - Anomalies immunologiques (tableau 11)

Parmi les huit patientes ayant des anomalies immunologiques sans anomalies de la thrombophilie et pas de traitement antérieur, sept s'étaient vues proposer une bithérapie par AAP et corticoïdes.

Tableau 11 : Anomalies immunologiques sans anomalies de la thrombophilie et stratégies thérapeutiques proposées (groupe 1)

Anomalies immunologiques	N = 8	Traitements proposés
ACAN ≥ 1/250 isolés	**5**	AAP + CTC
ACAN ≥ 1/250 + hypocomplémentémie (C4)	**1**	AAP + CTC
Hypocomplémentémie isolée (C3)	**2**	AAP + CTC AAP + HBPM

** AAP = Antiagrégants plaquettaires, CTC = Corticoïdes, HBPM = Héparines de bas poids moléculaires*

- Anomalies de la thrombophilie (tableau 12)

Parmi les six patientes ayant des anomalies de la thrombophilie sans anomalie dysimmunitaire associée et pas d'antécédents thérapeutiques, les traitements proposés étaient variés :

- *En présence d'une thrombophilie héréditaire*

Une patiente présentait une mutation hétérozygote de la prothrombine et s'était vue prescrire un traitement AAP en monothérapie.

- *En présence d'aPL*

Cinq patientes présentaient des aPL retrouvés au moins une fois :

- Deux patientes s'étaient vues prescrire des traitements différents (AAP + corticoïdes ou AAP + HBPM)
- Trois patientes n'avaient pas de propositions thérapeutiques :
  - Une patiente (*la seule qui présentait des apL confirmés sur deux bilans*) n'avait plus de désir de grossesse ;
  - Les deux autres patientes n'avaient pas eu de conseil thérapeutique à l'issue de la première consultation.

- Anomalies immunologiques et de la thrombophilie associées (tableau 12)

Une patiente présentait des anomalies immunologiques et de la thrombophilie associées caractérisées par une hypocomplémentémie C3 et C4 et, sur le plan de le thrombophilie, un ACC non confirmé sur un bilan ultérieur. Elle avait 30, présentait un SOPK et avait un antécédent de cinq FCS précoces. Cette patiente s'était vue proposer, en cas de future grossesse, une thérapeutique associant corticoïdes et AAP.

Tableau 12 : Anomalies de la thrombophilie et stratégies thérapeutiques proposées (Groupe 1)

Anomalies de la thrombophilie isolées	N = 6	Traitements proposés
En lien avec la présence d'un aPL :	**5 patientes**	
Confirmée	**1**	NC
Non contrôlé sur un deuxième bilan	**2**	AAP + HBPM NC
aPL fluctuant, non confirmé sur un 2ème bilan	**2**	AAP + CTC NC
Anomalie de la thrombophilie héréditaire: Mutation hétérozygote de la prothrombine	**1 patiente**	AAP
Anomalies de la thrombophilie (aPL fluctuant) associées à une anomalie immunologique	**1 patiente**	**AAP + CTC**

** aPL = antiphospholipides, AAP = Antiagrégants plaquettaires, CTC = corticoïdes, HBPM = héparines de bas poids moléculaires, NC = non communiqué,*

AU TOTAL:
Chez les patientes présentant des FCS à répétition et n'ayant pas reçu de traitement antérieur, la prise en charge thérapeutique comprenait, au minimum, des AAP associés à une corticothérapie en cas d'anomalie immunologique.
En présence d'aPL, et/ou d'anomalies congénitales de la thrombophilie, la prise en charge était hétérogène (AAP, plus ou moins des corticoïdes et/ou des HBPM.)

ii. Traitements antérieurs

Nous considérons, comme traitement antérieur, tout traitement présent dans le cadre de la grossesse afin de limiter le risque de FCS (antiagrégants plaquettaires, immunomodulateurs, anticoagulants, corticoïdes).

Tableau 13 : Propositions thérapeutiques parmi les patientes ayant des antécédents thérapeutiques (groupe 1) :

Anomalies biologiques	N = 8	Traitements antérieurs	Propositions thérapeutiques
Absence d'anomalies biologiques:	**4**	HBPM	**AAP + CTC**
		HBPM + CTC	HBPM + CTC
		AAP	AAP + **CTC**
		AAP	AAP + **CTC**
Immunologiques + Thrombophilie (aPL):	**1**	AAP	AAP + **CTC**
Immunologiques:	**3**	HBPM + AAP + CTC	HBPM + AAP + CTC + **Hydroxychloroquine**
		AAP + CTC	**HBPM** + CTC
		AAP	AAP + **HBPM**
** aPL = anti-phospholipides, AAP = antiagrégants plaquettaires, CTC = corticoïdes, HBPM = héparines de bas poids moléculaires.*			

Huit patientes étaient déjà traitées, soit au long cours, soit pour des projets de grossesses antérieures.

- Quatre patientes étaient sous antiagrégants plaquettaires :

Parmi ces quatre patientes, deux présentaient des anomalies biologiques :

- L'une d'entre elle avait des anomalies immunologiques (ACAN à 1/250) et de la thrombophilie (antiB2GP1 non contrôlé à distance) associées:

Elle avait 37 ans, était diabétique de type 1 (compliqué d'une atteinte microvasculaire rénale et rétinienne), ne fumait pas, et avait déjà eu 7 FCS précoces. Ses antécédents étaient marqués également par une endométriose non traitée.
→ Une corticothérapie avait été associée.

- La seconde avait un déficit en C3 sans antécédent personnel notable.

→ Une héparinothérapie avait été ajoutée.

Deux patientes, sous AAP, n'avaient pas d'anomalies biologiques et s'étaient vues prescrire une corticothérapie associée.

- Trois patientes avaient un traitement anticoagulant :

- L'une d'entre elle était sous HBPM à dose préventive (pour un projet de grossesse antérieure) et n'avait pas d'anomalies biologiques retrouvées ; elle avait 40 ans et bénéficiait d'une aide médicale à la procréation par fécondation in-vitro (FIV) ;

→ Dans le contexte d'hypofertilité secondaire sévère, une optimisation thérapeutique par AAP et corticothérapie avait été proposée *(les HBPM avaient, par contre, été arrêtées)*.

- Une autre patiente était sous anticoagulation au long cours par AVK et des ACAN à 1/250 avaient été retrouvés, sans spécificité. Elle avait un antécédent de TVP et EP sur un terrain d'obésité morbide opérée par by-pass.

→ Les stratégies thérapeutiques antérieures associaient, en plus de son anticoagulation (*avec relais par HBPM au cours de la grossesse*), un traitement par AAP et corticoïdes. Devant une nouvelle FCS malgré ce traitement, il a été discuté de l'intérêt de rajouter un traitement par hydroxychloroquine.

- La troisième patiente avait une bithérapie par corticoïde et héparinothérapie devant un tableau lupique incomplet et aucune anomalie biologique retrouvée.

→ La stratégie thérapeutique était inchangée.

- Une patiente était sous bithérapie, associant une corticothérapie et un AAP et présentait des ACAN au 250ème sans spécificité.

→ Il lui avait été conseillé, en vue d'une future grossesse, de remplacer les AAP par des HBPM à dose préventive.

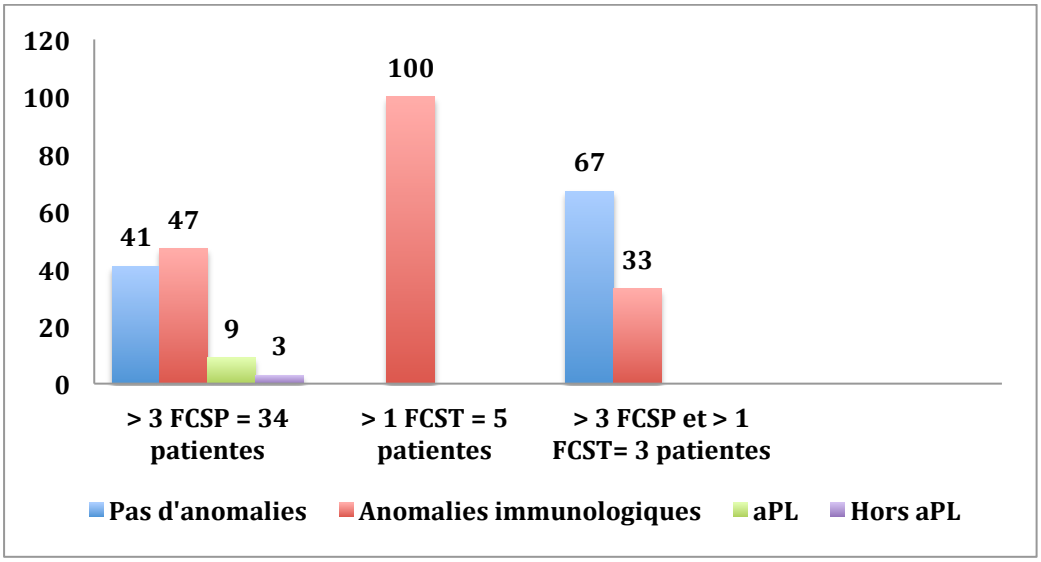
AU TOTAL:
Chez les patientes ayant présenté des FCS et des antécédents thérapeutiques, les stratégies thérapeutiques proposées en fonction des anomalies biologiques rencontrées étaient hétérogènes mais influencées par le contexte clinique et biologique.

e. Anomalies biologiques et stratégies thérapeutiques selon certains sous-groupes

Nous avons voulu évaluer les anomalies biologiques et les stratégies thérapeutiques concernant certains sous-groupes dont les anomalies nous ont interpelées au cours de cette étude :

i. En fonction de la précocité des Fausses couches spontanées

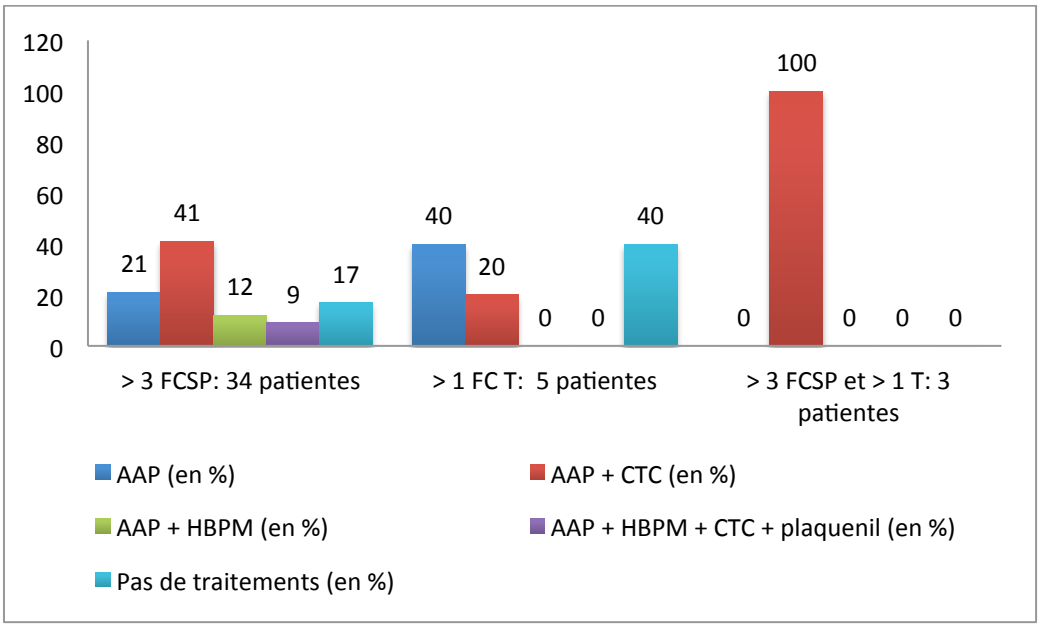
***Figure 4 :* Prévalence (en %) des anomalies immunologiques et de la thrombophilie en fonction du type de FCS**



** aPL = anticorps antiphospholipides, FCSP = fausses couches spontanées précoces, FCST = fausses couches spontanées tardives.*

Cet histogramme montre la très faible prévalence des anomalies de la thrombophilie représentées dans ce groupe de patientes.

***Figure 5 :* Stratégies thérapeutiques proposées en fonction du type de FCS (précoces ou tardives)**

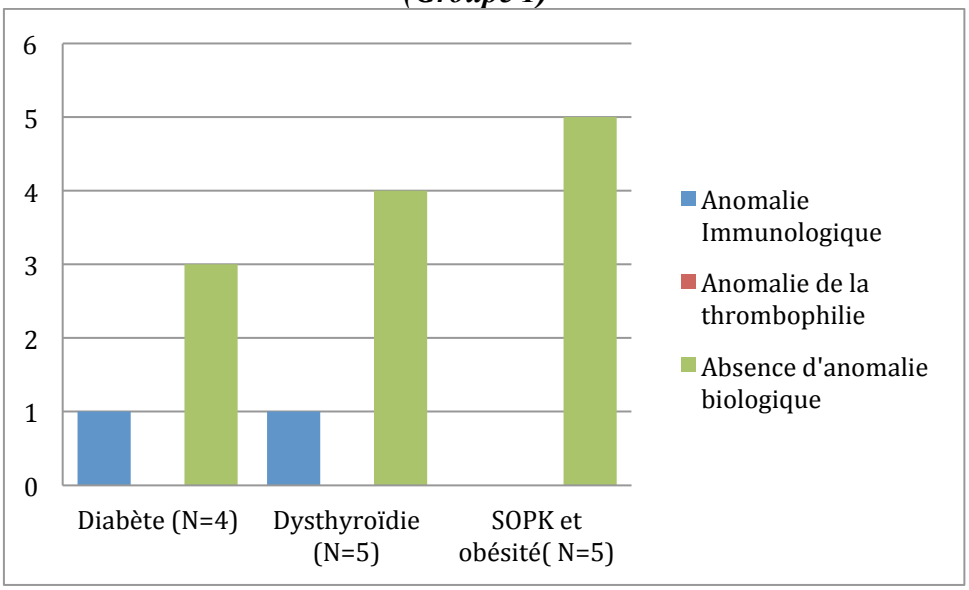


Parmi les 34 patientes ayant présenté des FCS précoces, les stratégies thérapeutiques étaient très hétérogènes, mais, majoritairement, une association par corticoïdes et AAP était prescrite. Cette constatation était très probablement liée à la forte représentation des patientes dans ce sous-groupe et à la plus grande diversité des anomalies biologiques et cliniques rencontrées.
Les stratégies thérapeutiques concernant les trois patientes qui avaient présenté plus de trois FCS précoces et plus d'une FCS tardive était identique, à savoir : une bithérapie par AAP et corticothérapie. Cependant, leur prévalence était faible.

AU TOTAL :
Parmi les 42 patientes ayant présenté un antécédent de FCS, les anomalies biologiques recherchées au cours de cette étude étaient essentiellement d'ordre immunologique, quelque soit le terme de FCS.
La prévalence des anomalies de la thrombophilie était faible chez les patientes ayant eu plus de 3 FCS précoces et nulle parmi celles qui ont présenté plus d'une FCS tardive.
Dans la plupart des cas, une bithérapie par AAP et corticoïdes était prescrite.

En fonction des pathologies endocriniennes retrouvées, nous avons remarqué qu'une grande partie de ce groupe de patientes avait une endocrinopathie (24%), ce qui nous a conduit à étudier les anomalies biologiques retrouvées dans ce sous-groupe et d'en évaluer les différentes stratégies thérapeutiques.

Figure 6 : Anomalies biologiques en fonction des antécédents endocriniens (Groupe 1)



Aucune patiente ayant une endocrinopathie n'avait présenté d'anomalie de la thrombophilie.

- *Diabète* :

Parmi les quatre patientes diabétiques, seule une avait des anomalies dysimmunitaires : elle était diabétique de type 2 et présentait une hypocomplémentémie sur le facteur C4, associée à des ACAN à 1/250. Elle s'était vue prescrire une bithérapie par AAP et HBPM.

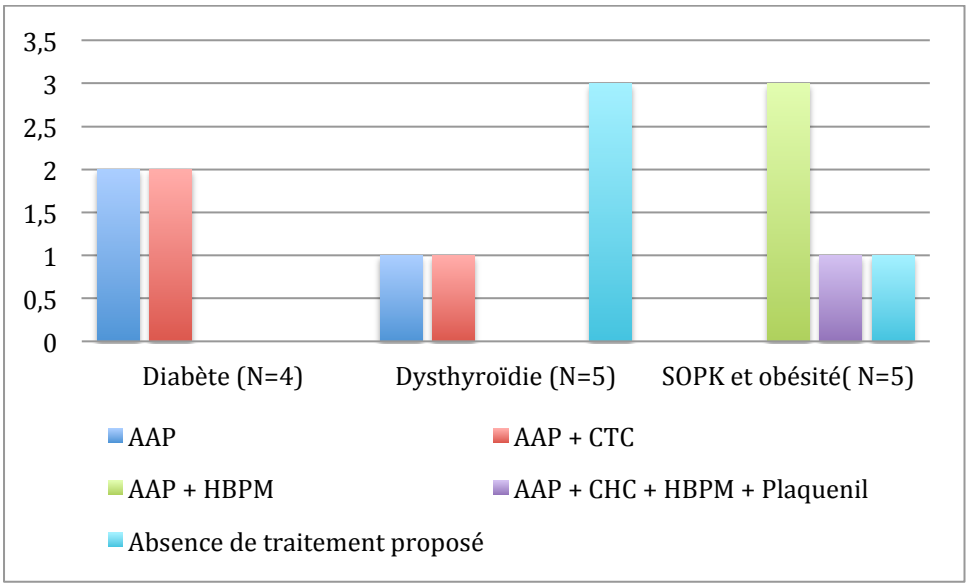
- *Dysthyroïdies* :

Parmi les cinq patientes ayant présenté une dysthyroïdie, une seule avait des anomalies dysimmunitaires à type d'hypocomplémentémie sur le facteur C4. Aucune stratégie thérapeutique ne lui avait été proposée.

- *SOPK et obésité* :

Aucune patiente n'avait d'anomalies biologiques notables dans ces deux sous-groupes de patientes.

***Figure 7 :* Stratégies thérapeutiques en fonction des antécédents endocriniens (Groupe 1)**



Nous pouvons observer que des patientes qui avaient une même pathologie endocrinienne se voyaient proposer des stratégies thérapeutiques différentes.

AU TOTAL :
Parmi ce sous groupe de patientes présentant des endocrinopathies et des FCS, les anomalies biologiques dysimmunitaires étaient faiblement retrouvées et aucune n'avaient présenté d'anomalies de la thrombophilie.
Les stratégies thérapeutiques étaient hétérogènes quelque soit le type de pathologie endocrinienne préexistant.

ii. En fonction de l'âge des patientes

La répartition des anomalies dysimmunitaires était homogène sur une courbe gaussienne centrée sur la moyenne d'âge des patientes.
Les stratégies thérapeutiques n'étaient pas influencées par l'âge des patientes.

f. Suivi des patientes

Douze patientes ont été suivies au cours de cette étude :

- Neuf ont été incluses à distance de la grossesse puis suivies :

    - Trois jusqu'au premier trimestre puis perdues de vue ; les stratégies thérapeutiques étaient différentes :
        - AAP + corticoïdes pour deux patientes,
        - AAP + HBPM + corticoïdes pour une patiente.

    - Quatre jusqu'au 2ème trimestre puis perdues de vue ;
        - trois étaient sous AAP et corticoïdes ; une baisse de la corticothérapie avait été indiquée pour ces trois patientes.
        - Une patiente était sous AAP + HBPM.

    - Deux ont présenté des FCS :
        - Une FCS précoce sous AAP et corticoïdes (les corticoïdes avaient été ajoutés à l'AAP précédemment prescrite). Elle avait 37 ans et une dythyroïdie substituée, sans anomalie biologique.
        - Une FCS tardive sous AAP, corticoïdes, HBPM et hydroxychloroquine devant un syndrome lupique incomplet et des FCS précoces répétées.

        → Pour ces deux patientes, aucune stratégie thérapeutique n'avait été proposée en vue d'une future grossesse.

- Trois ont été incluses pendant la grossesse, au premier trimestre :

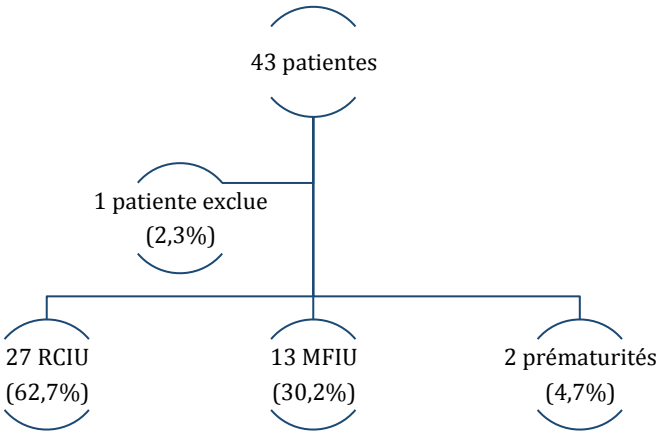
    - Une patiente était sous AAP et corticoïdes et a été suivie jusqu'au 2ème trimestre de grossesse puis perdue de vue,

    - Deux ont présenté des FCS :
        - Une FCS précoce sous AAP et HBPM ; elle avait un déficit en fraction C3 ; la stratégie thérapeutique proposée en vue d'une future grossesse était identique.
        - Une FCS tardive sans traitement ni anomalie immunologique ou de la thrombophilie. Aucune stratégie thérapeutique ne lui avait été proposée.

g. GROUPE 2 : PATHOLOGIES VASCULAIRES PLACENTAIRES (PVP)

43 patientes étaient éligibles dans ce groupe. Une patiente a été exclue car ne répondait pas aux critères d'inclusion (elle avait accouché à la suite d'une prééclampsie, mais, à terme).
Au total, 42 patientes ont été retenues pour cette étude.

Figure 8 : Critères d'inclusion (groupe 2)



a. Analyse descriptive (Tableau 14)

Tableau 14 : Antécédents personnels et familiaux (groupe 2)

Description	42 patientes (100%)
Age et habitus :	
Age moyen	31,3 ans (σ 5,8 ans)
Toxiques :	31 (73,8%)
Consommation active :	12 (28,6%)
- Tabac + alcool	*5*
- Tabac sans alcool	*7*
Tabac sevré	6
Antécédents gynéco-obstétricaux:	
Obstétricaux *(antérieurs à l'événement obstétrical)*:	**28 (66,7%)**
Fausse(s) couche(s) spontanée(s)	11 (26,2%)
Pathologies vascularies placentaires:	5 (11,9%)
- Mort fœtale in utero	*2*
- RCIU	*3*
Autres**:**	12 (28,6%)
- GEU	*1*
- IVG	*8*
Interruption médicale de grossesse	3
Gynécologiques:	**3 (7,14%)**
Endométriose	2
Puberté précoce	1
Aide médicale à la procréation:	**3 (7,14%)**
Antécédents personnels :	
Thrombo-emboliques:	**1 (2%)**
Dysimmunitaires:	**5 (11,9%)**
Sd de Raynaud	2
LES	1
Autres:	2
- SEP	*1*
- Psoriasis cutanéo-articulaire	*1*
Endocriniens:	**14 (33,3%)**
SOPK	1
Dysthyroïdies	5
- Hashimoto	*3*
- Hypothyroïdie post-partum	*1*
- Dysthyroïdie non spécifiée	*1*
Diabètes:	3
- Gestationnels	*2*
- Type 1	*1*
Allergie/Atopie:	**8 (19%)**
Autres:	**3 (7,154%)**
Rein unique congénital	1
Anévrisme cérébral non compliqué	1
Mélanome	1

** RCIU: retard de croissance intra-utérin, GEU: grossesse extra-utérine, IVG: interruption volontaire de grossesse, LES: lupus érythémateux systémique, SEP: sclérose en plaque.*

i. Age et habitus

L'âge moyen des patientes était de 31,3 ans (écart type : 5,8 ans).

ii. Antécédents gynéco-obstétricaux

- *Antécédents obstétricaux (antérieurs à l'événement obstétrical)*

Vingt huit patientes (66,7%) avaient présenté un antécédent obstétrical pathologique antérieur à l'antécédent de PVP étudié, parmi lesquelles onze avaient eu des FCS à répétitions et cinq un antécédent de PVP.

Parmi les onze patientes qui avaient eu un antécédent de fausses couches spontanées, trois avaient eu des FCS tardives ; les autres étaient précoces (entre une et deux au total par patiente).

Parmi les trois patientes qui se sont vues décider d'une interruption médicale de grossesse (IMG), les étiologies étaient différentes :

- Pour deux patientes, l'atteinte était foetale:
  - L'une présentait une spina bifida et un RCIU,
  - La seconde, une trisomie 21 (la patiente avait 40 ans).
- Une patiente avait présenté un œdème maculaire compliqué d'un diabète de type 1 ayant nécessité une extraction fœtale (non viable pour le terme). Cette patiente avait 34 ans et présentait des complications microvasculaires avant cette grossesse.

Deux patientes ont présenté un antécédent de MFIU:

- La première avait un syndrome de raynaud et consommait des toxiques. Elle a présenté deux MFIU dont une à la suite d'un HRP.
- La seconde a présenté une chorioamniotite. Elle avait 23 ans et présentait comme seul antécédent notable, un rein unique congénital.

- *Aide médicale à la procréation*

Trois patientes ont bénéficié d'une aide médicale à la procréation (toutes ont présenté un RCIU) :

- Deux patientes par stimulation ovarienne :
  - L'une avait 31 ans, et présentait un syndrome des ovaires polykystiques. Elle était G2P1 (un antécédent d'interruption volontaire de grossesse *IVG*).
  - L'autre patiente avait 29 ans, et avait présenté deux échecs d'implantation, se traduisant par un antécédent de deux FCS (l'une précoce l'autre tardive).
- Une patiente par Fécondation In Vitro : cette patiente avait 34 ans et était G1P1.

iii. Antécédents Tromboemboliques

Une patiente a présenté une thrombose veineuse profonde (TVP) compliquée d'une embolie pulmonaire (pour lesquelles elle n'était plus traitée) dans les suites d'une intervention chirurgicale. Elle avait 30 ans, était tabagique active, et présentait une surcharge pondérale ainsi qu'une dysthyroïdie substituée.

iv. Antécédents dysimmunitaires

Deux patientes avaient un syndrome de Raynaud :

- l'une d'entre elle avait 42 ans, était tabagique active et consommait de l'alcool de manière occasionnelle. Elle était par ailleurs asthmatique traitée. Ses antécédents obstétricaux étaient marqués par deux MFIU dont une à la suite d'un hématome rétro-placentaire (HRP) (précédemment décrit).
- La seconde patiente avait 43 ans, était également tabagique, ne consommait pas d'alcool. Elle était G10P5 avec un antécédent de deux FCS précoces et cinq IVG.

Une patiente avait un lupus érythémateux systémique cutanéo-articulaire, traité par immunosuppresseurs. Cette patiente avait 30 ans et présentait comme antécédent obstétrical notable, un RCIU et deux FCS (elle était G3P1).

v. Antécédents endocriniens

Plus d'un tiers des patientes avaient une endocrinopathie.

vi. Comorbidités

Trois patientes présentaient des comorbidités associées :

- Une maladie de Hashimoto et un diabète gestationnel
- Une hypothyroïdie du post-partum, une sclérose en plaque et un tabagisme actif.
- Une patiente (*précédemment décrite*) : un antécédent thrombo-embolique associé à une surcharge pondérale, une dysthyroïdie et un terrain tabagique.

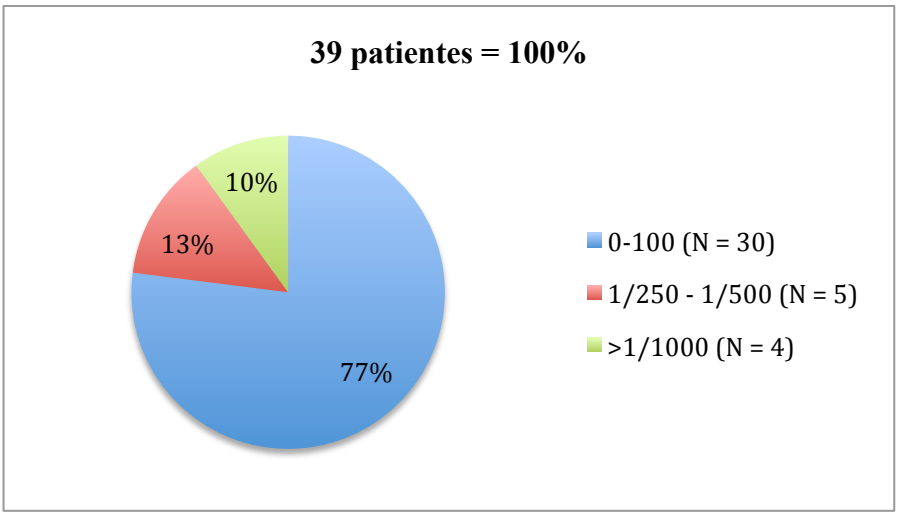
AU TOTAL :
Les 42 patientes explorées dans le contexte de PVP se caractérisaient par :

- **un âge moyen de 31,3 ans**
- **des antécédents obstétricaux dans 66,7% des cas, majoritairement représenté par des FCS précoces.**

b. *Analyse immunologique*

i. Anticorps anti-noyaux (ACAN)

***Figure 9 :* Répartition des ACAN (groupe 2)**



Parmi les 42 patientes du groupe PVP, 39 ont eu un bilan immunologique parmi lesquelles, neuf (23%) avaient des ACAN ≥ 1/250.
Ces ACAN étaient majoritairement non spécifiques.

- *Spécificité des ACAN anti-SSA et/ou B*

Cinq patientes (12,2%), avaient des ACAN de spécificité SSA et/ou SSB (quatre avaient des ACAN entre 1/50 et 1/100, une à 1/1000):

- Trois n'avaient jamais eu de grossesse avant l'épisode obstétrical et
- Deux patientes avaient des antécédents obstétricaux notables
  - une patiente avait un antécédent de RCIU,
  - une patiente, un antécédent de FCS.

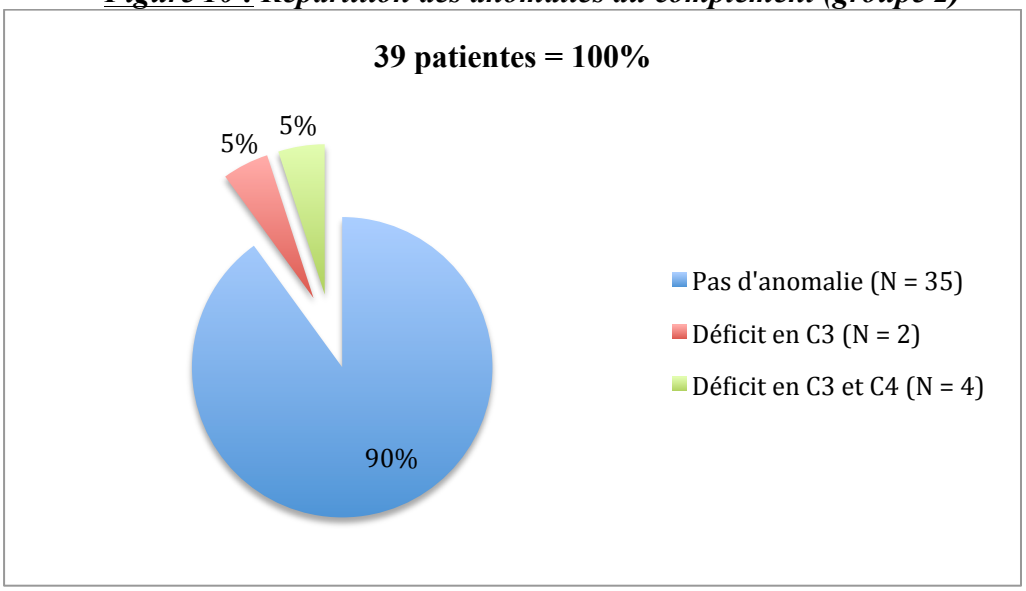
Elles ont été incluses, dans le cadre de cette étude, pour :

- RCIU (avec prématurité) pour 4 de ces 5 patientes, et
- Mort fœtale in utéro pour une patiente.

Ces cinq patientes avaient une endocrinopathie (essentiellement une dysthyroïdie).

ii. Anomalies des fractions du complément

Figure 10 : Répartition des anomalies du complément (groupe 2)



Parmi ces trente-neuf patientes, quatre (10%) présentaient une hypocomplémentémie :

- deux patientes avaient un déficit de la fraction C3,
- deux, un déficit des fractions C3 et C4.

Parmi ces patientes, une seule présentait un déficit en facteurs du complément C3 et C4 associé à des ACAN positifs (à 1/1000) ; les trois autres n'avaient pas d'ACAN significatifs.

Aucune patiente n'avait présenté d'hypocomplémentémie totale sur le CH50, ni de déficit en facteur C4 isolé.

iii. Autres anomalies dysimmunitaires notables

Dix patientes sur 42 (24%) avaient une hypercomplémentémie et cinq patientes sur 42 (12%) présentaient une lymphopénie sans impact sur la répartition et l'activation lymphocytaire.
Ces anomalies n'influençant pas les différentes stratégies thérapeutiques proposées, nous ne les prendrons pas en considération dans la suite de notre étude.

Tableau 15 : ***Anomalies immunologiques (groupe 2)***

Anomalies immunologiques :	39 patientes (100%)
ACAN positifs sans déficit en complément :	**22 patientes**
1 sur 50	11
1/100	3
1/250	3
1/500	2
1/1000	2
1 sur 4000	1
Déficit C3 et C4 + ACAN 1/1000 :	**1 patiente**
Déficit en complément isolé:	**3 patientes**
Déficit en C3	2
Déficit en C3 et C4	2

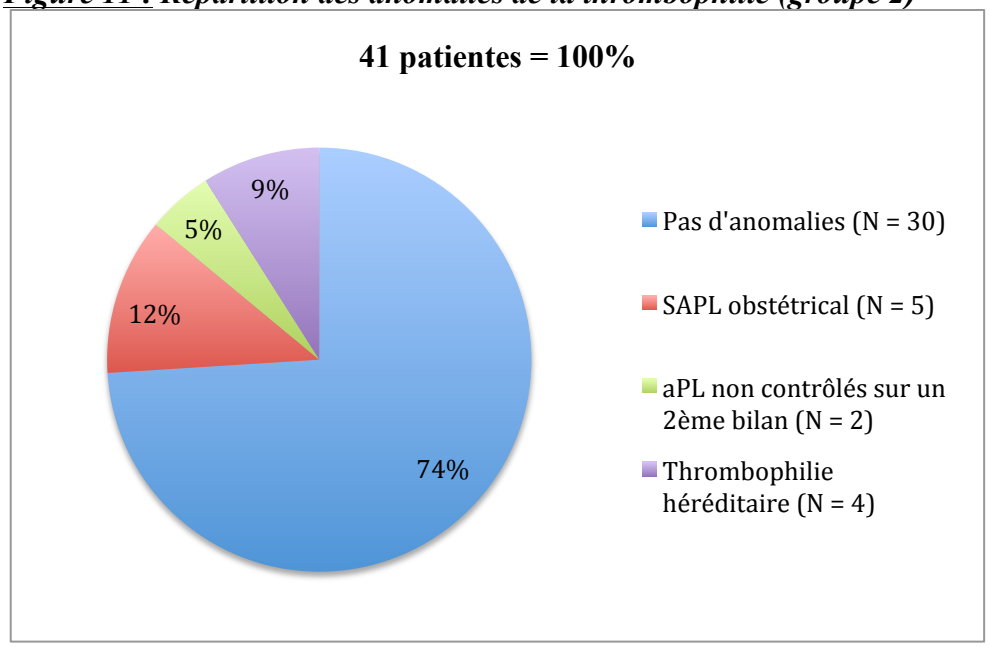
AU TOTAL :
Parmi les 42 patientes ayant présenté un antécédent de PVP, trente-neuf ont été explorées sur le plan immunologique. Douze (soit 30,7%) avaient présenté des anomalies dysimmunitaires significatives, parmi lesquelles :

- **Huit avaient isolément des ACAN ≥ 1/250 ,**
- **Une patiente avait une hypocomplémentémie associée à des ACAN à 1/1000 et**
- **Trois avaient une hypocomplémentémie sans anomalie dysimmunitaire associée.**

Cette prévalence était proche de la prévalence des anomalies dysimmunitaires dans le groupe des FCS.

c. *Analyse des anomalies de la thrombophilie*

Figure 11 : Répartition des anomalies de la thrombophilie (groupe 2)

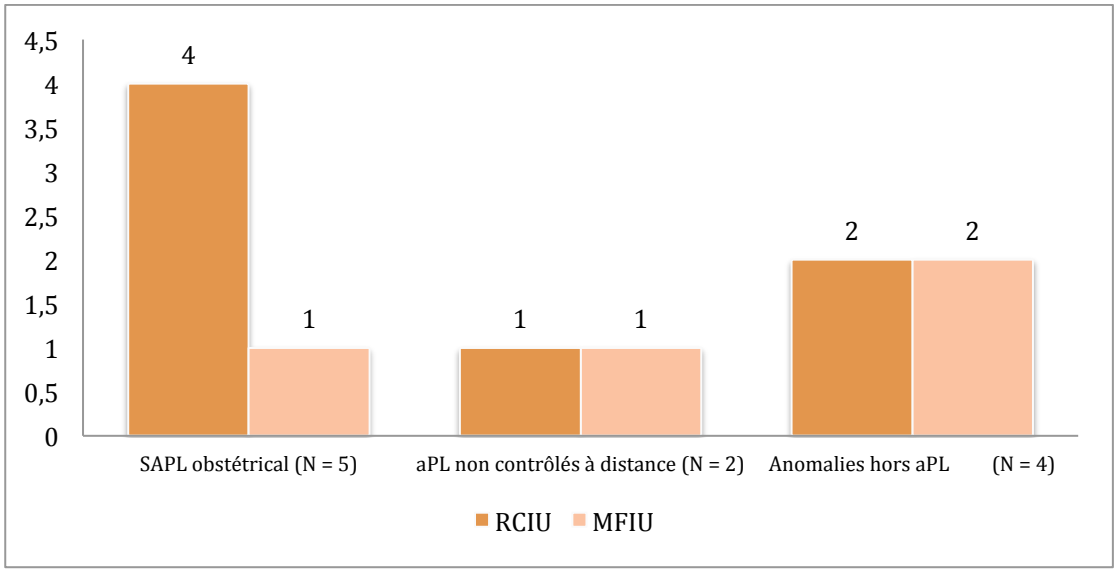


Parmi les 42 patientes de ce groupe, 41 patientes ont eu un bilan de la thrombophilie (un résultat était manquant). Onze (26,8%) étaient anormaux.

Tableau 16: Anomalies de la thrombophilie (groupe 2)	11 patientes:
SAPL obstétrical (aPL contrôlés positifs à plus de 12 semaines d'intervalles)	**5 (45,5%)**
Anti B2GP1	1
ACC	3
AcL IgG	1
aPL non contrôlées à distance (12 semaines):	**2 (18,2%)**
Acl IgG	2
Anomalies héréditaires :	**4 (36,3%)**
Mutation hétérozygote facteur V	2
Mutation hétérozygote facteur V + déficit Protéine S	1
Mutation de la prothrombine	1

**aPL = antiphospholipides, acL : anticardiolipines, ACC : anticoagulant circulant de type lupique*

***Figure 12 :* Répartition des PVP en fonction des anomalies de la thrombophilie (groupe 2)**



Neuf patientes avaient présenté des anomalies de la thrombophilie confirmées.

i. Thrombophilies héréditaires

Quatre patientes présentaient des anomalies de la thrombophilie (hors aPL) :

Deux avaient un RCIU, parmi lesquelles :

- Une patiente était porteuse d'une mutation hétérozygote de la prothrombine et avait présenté une thrombose de la veine mésentérique au cours de sa grossesse (traitée par HBPM à dose curative)
- La seconde patiente avait une mutation hétérozygote du facteur V isolée.

Deux patientes, porteuses d'une mutation hétérozygote du facteur V, avaient présenté un antécédent de deux MFIU chacune, sur hématome rétro-placentaire. L'une d'entre elle avait un déficit associé en protéine S.

ii. Thrombophilies en lien avec la présence d'un aPL

- *aPL présents sur au moins un prélèvement :*

Cinq patientes avaient des antiphospholipides (aPL) contrôlés positifs à distance d'au moins douze semaines d'intervalle, parmi lesquelles :

- Une patiente avait présenté une MFIU (précédemment à cet accident obstétrical, elle avait subie une IMG sur diagnostic de trisomie 21).
- Les quatre autres, un RCIU (parmi lesquelles une patiente avait également un antécédent de deux FCS précoces.).

- *aPL non contrôlés par un deuxième prélèvement:*

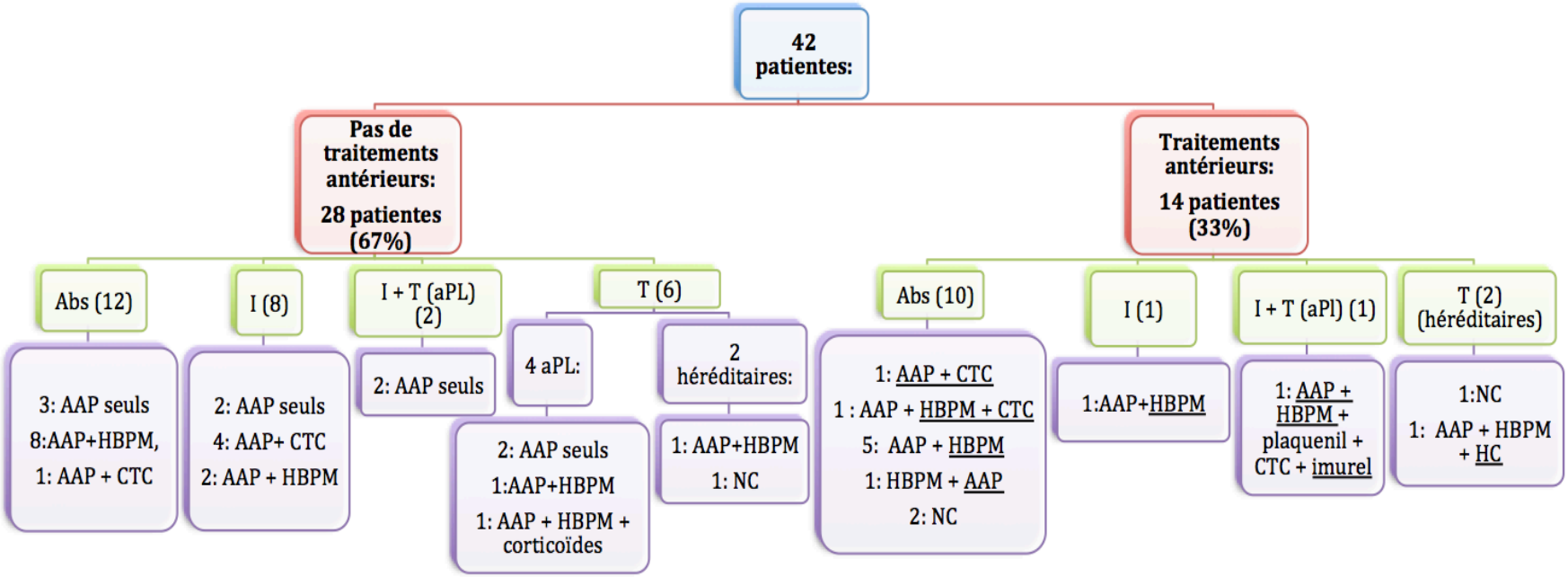
Deux patientes avaient des anticardiolipines (ACL) significativement élevés, mais non contrôle à distance d'au moins douze semaines:

- L'une avait des IgG à 43 UA/mL, et avait présenté un RCIU
- La seconde avait des IgG à 163 UA/mL. Elle avait présenté une MFIU, et, précédemment à cet antécédent obstétrical, deux prématurités avec RCIU.

AU TOTAL :
Sur les 42 patientes ayant présenté une PVP, 41 avaient bénéficié un bilan de thrombophilie, parmi lesquelles onze (26,8%) étaient anormaux :
- **5 SAPL obstétricaux (aPL confirmés à plus de 12 semaines d'intervalle).**
- **2 aPL non contrôlés à distance d'au moins 12 semaines**
- **Quatre thrombophilies héréditaires.**

d. Stratégies thérapeutiques en fonction des anomalies biologiques et des antécédents thérapeutiques (tableau 17)

Tableau 17 : ***Stratégies thérapeutiques proposées en fonction des antécédents thérapeutiques et des résultats biologiques retrouvés (groupe 2)***



** Abs = pas d'anomalies biologiques, I = anomalies immunologiques (ACAN ≥ 1/250 et/ou hypocomplémentémie), T = anomalies de la thrombophilie,, aPL = antiphospholipides, AAP = antiagrégants plaquettaires, HBPM = héparines de bas poids moléculaires, CTC = corticoïdes, NC = non communiqué, HC = hydroxychloroquine*

Parmi le 42 patientes ayant présenté un antécédent de PVP, 37 (88%) s'étaient vues prescrire un traitement comprenant, *a minima,* une antiagrégation paquettaire (AAP).

Parmi les neuf patientes ayant présenté des anomalies dysimmunitaires sans anomalies de la thrombophilie :

- 2 avaient un AAP en monothérapie et
- 7 avaient une association thérapeutique :
    - 4 avec une corticothérapie,
    - 3 avec une HBPM à dose préventive,

Parmi les trois patientes ayant présenté des anomalies dysimmunitaires et de la thrombophilie :

- Deux avaient une monothérapie par AAP,
- La troisième avait un lupus érythémateux systémique et un traitement habituel associant Endoxan ® et corticoïdes. Lors de sa grossesse pathologique, plusieurs modifications avaient été adoptées (cf tableau 17).

Parmi les huit patientes ayant présenté des anomalies de la thrombophilie sans anomalies dysimmunitaires associées :

- Deux avaient des AAP seuls et
- Trois s'étaient vues prescrire une association avec des HBPM, *à minima.*

Parmi les 22 patientes n'ayant pas d'anomalies biologiques immunologiques et/ou de la thrombophilie:

- 3 avaient une antiagrégation plaquettaire en monothérapie,
- 15 avaient s'étaient vues associer une HBPM, parmi lesquelles, 2 avaient des corticoïdes associés.
- 2 n'avaient pas de traitement proposé : l'une n'avait plus le désir de grossesse, l'autre était sous contraception hormonale.

i. Anomalies dysimmunitaires

Tableau 18 : Stratégies thérapeutiques proposées en fonction des anomalies immunologiques retrouvées (groupe 2)

Anomalies immunologiques	N = 12	Traitements antérieurs	Traitements proposés
ACAN: > 1/250	**8**		
	3	0	AAP
	4	0	AAP + CTC
	1	AAP	AAP + **HBPM**
ACAN > 1/250 + hypocomplémentémie	**1**	Endoxan ® + CTC	**AAP + HBPM** + CTC + HC + **Imurel ®**
Hypocomplémentémie	**3**		
	1	0	AAP
	2	0	AAP + HBPM

* *ACAN = anticorps antinoyaux, AAP = antiagrégants plaquettaires, CTC = corticoïdes, HC = hydroxocholorquine, HBPM = héparines de bas poids moléculaires, NC = non communiqué,* ***souligné:*** *traitement antérieur*

- ACAN ≥ 1/250

Parmi les huit patientes ayant des ACAN ≥ 1/250 sans anomalie du complément associée, la moitié s'étaient vues prescrire une bithérapie par AAP et corticoïdes.

A noter que les stratégies thérapeutiques proposées aux cinq patientes ayant une spécificité anti-noyaux (SSA et/ou B) étaient hétérogènes :

- Une avait une antiagrégation plaquettaire simple ;
- Les autres étaient associées à
  - Une corticothérapie pour deux patientes,
  - Une héparinothérapie préventive pour une patiente,
  - Corticoïdes, HBPM, hydroxychloroquine et Imurel ® chez la patiente lupique.

- Hypocomplémentémie

Parmi les quatre patientes ayant présenté une hypocomplémentémie, les stratégies thérapeutiques étaient variables.

ii. Anomalies de la thrombophilie

Tableau 19 : Stratégies thérapeutiques proposées en fonction des anomalies de la thrombophilie (groupe 2)

Anomalies de la thrombophilie	N = 11	Traitements antérieurs	Stratégies thérapeutiques (11 patientes)
aPL confirmé sur 2 bilans d'au moins 12 semaines:	**5**		
AntiB2GP1 (IgM 11)	1	Ø	AAP + CTC + HBPM
ACC (tous faiblement positifs)	3	Ø Ø 1:CTC + HC + Endoxan ®	AAP AAP + HBPM **AAP + HBPM** + CTC + HC + **Imurel ®**
Anticardiolipines (IgG 17)	1	Ø	AAP
aPL non contrôlés par un 2ème prélèvement (ACL IgG)	**2**	2 : Ø	2 : AAP
Anomalies héréditaires	**4**		
Mutation hétérozygotes facteur V	2	Ø AAP +HBPM	AAP + HBPM AAP + HBPM + **HC**
Mutation hétérozygote facteur V + déficit protéine S	1	HBPM curatif (*sur Thrombose veineuse mésentérique)*	**Ø**
Mutation prothrombine	1	Ø	Ø

aPL = antiphospholipides, ACC = anticoagulants circulants circulants, AAP = antiagrégants plaquettaires, HBPM = héparines de bas poids moléculaires, CTC = corticoïdes, HC = hydroxychloroquine, **souligné = ajout thérapeutiques (patientes ayant un ou des traitement(s) antérieur(s)), Ø = pas de traitement.*

Les stratégies thérapeutiques étaient hétérogènes quelque soit le type d'anomalie biologique de la thrombophilie retrouvée.

Une patiente, porteuse d'une mutation hétérozygote du facteur V Leiden associée à un déficit en protéine S, avait présenté, lors de sa grossesse, une thrombose de la veine mésentérique (*traitée par HBPM à dose curative*), ayant conduit à la naissance d'un enfant prématuré hypotrophe. Aucune prise en charge thérapeutique n'avait été proposée à cette patiente devant l'absence de désir de grossesse.

<u>Au total:</u>
Parmi ces 42 patientes ayant présenté un antécédent de PVP, 37 (soit 88%) s'étaient vues prescrire un traitement en vue d'une future grossesse, comprenant au minimum une anti agrégation plaquettaire.
Parmi ces 37 patientes, 28 (soit 76%) avaient des associations thérapeutiques différentes (essentiellement par corticoïdes et/ou héparines de bas poids moléculaires à dose préventive), quel que soit :
- **le type d'anomalie biologique (immunologique et/ou de la thrombophilie) rencontré, et/ou**
- **les antécédents thérapeutiques de ces patientes.**

f. Anomalies biologiques et traitements proposés en fonction du type de PVP

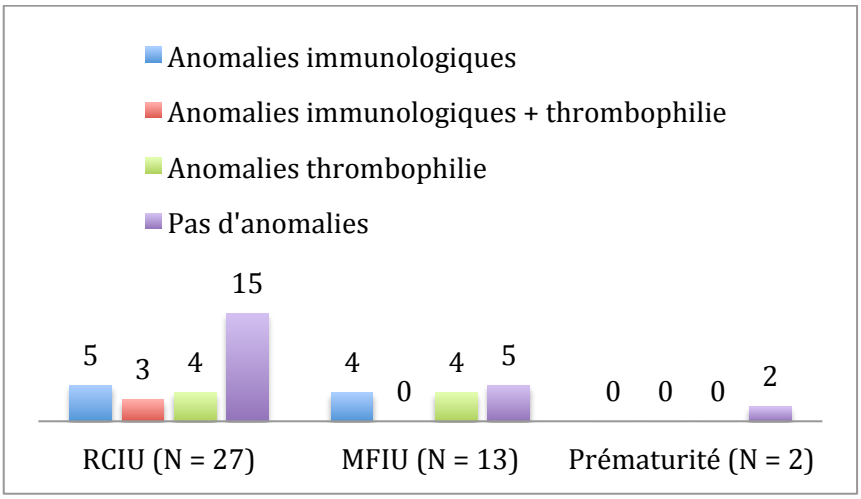
i. Répartition des anomalies biologiques recherchées en fonction du type de PVP (figure 13)

Parmi les 27 patientes présentant un RCIU :
- Cinq (18%) avaient des anomalies immunologiques :
  - *Trois ACAN ≥ 1/250 et*
  - *Deux hypocomplémentémies isolées (C3 et C3 et C4)*
- Trois (11%) avaient des anomalies dysimmunitaires et de la thrombophilie associées :
  - *Une patiente : ACAN ≥ 1/250 + aPL (antiB2GP1)*
  - *Une patiente : ACAN > 1/250 + aPL (aCL IgG non contrôlés sur un 2ème prélèvement)*
  - *La patiente ayant un lupus érythémateux systémique : ACAN 1/1000 de spécificité SSA et SSB, hypocomplémentémie C3 et C4, ACC faiblement positifs.*
- Quatre (15%) avaient des anomalies de la thrombophilie :
  - *Deux en lien avec des aPL,*
  - *Deux anomalies héréditaires (une mutation du facteur V Leiden et une mutation de la prothrombine).*

Parmi les 13 patientes présentant une MFIU:
- Quatre (31%) avaient des anomalies immunologiques :
  - *Trois ACAN ≥ 1/250*
  - *Une hypocomplémentémie en C3*
- Quatre (31%) avaient des anomalies de la thrombophilie :
  - *Deux en lien avec des aPL*
  - *Deux anomalies héréditaires (une mutation du facteur V Leiden hétérozygote et une mutation du facteur V hétérozygote en association avec un déficit en protéine S)*

Parmi les 2 patientes ayant donné naissance à un enfant prématuré:
- Aucune patiente n'avait présenté d'anomalie biologique.

<u>Figure 13 :</u> Répartition des anomalies biologiques recherchées en fonction du type de PVP (Groupe 2)



<u>AU TOTAL:</u>
Aucune anomalie biologique d'ordre immunologique ou de la thrombophilie ne prédominait en fonction du type de PVP rencontré parmi ces 42 patientes.

- Stratégies thérapeutiques proposées en fonction du type de PVP (tableau 20)

Parmi les 27 patientes ayant présenté un RCIU,

- 18 (7%) s'étaient vues prescrire, *à minima*, une AAP en association avec une HBPM, quelque soit le type d'anomalie biologique rencontrée, parmi lesquelles quatre (15%) avaient des traitements supplémentaires par corticoïdes et/ou hydroxychloroquine.

Parmi les 13 patientes ayant présenté une MFIU,

- 5 avaient une bithérapie par AAP et HBPM
- 2 avaient une bithérapie avec des corticoïdes
- 1 avait une trithérapie par antiagrégants, HBPM et corticoïdes.

Concernant les deux patientes ayant donné naissance à une enfant prématuré aucune n'avaient eu de prescription d'héparine en vue d'une future grossesse.

AU TOTAL :
Parmi les patientes ayant présenté un antécédent de RCIU ou MFIU, l'association AAP + HBPM semblait être préférée, quel que soit le résultat biologique retrouvé.

Tableau 20 : Stratégies thérapeutiques proposées en fonction du type de PVP :

Résultats biologiques en fonction du type de PVP:	N = 42	Traitements antérieurs:	Traitements proposés:
RCIU:	**27 (64%)**		
Anomalies de la thrombophilie	**4**		
aPL	2	2: Ø	1: AAP + HBPM + CTC 1: AAP + HBPM
Hors aPL	2	1: AAP + HBPM 1: HBPM curatif	1: AAP + HBPM + **HC** 1: **Ø**
Anomalies thrombophilie (aPL) + immunologiques	**3**	2: Ø 1: CTC + hydroxychloroquine + Endoxan ®	2: AAP **1: AAP** + **HBPM** + CTC + HC + **Imurel ®**
Anomalies immunologiques	**5**	5: Ø	2: AAP 1: AAP + CTC 1: AAP + HBPM + CTC + HC 1: NC
Pas d'anomalies biologiques	**15**	5: AAP 1: HBPM 9: Ø	5: AAP + **HBPM** 1: **AAP** + HBPM 1: NC 7: AAP + HBPM 1: HBPM
MFIU:	**13 (31%)**		**13 patientes**
Anomalies thrombophilie (SAPL)	**4**		
aPL: 2		2: Ø	1: AAP 1: **AAP** + HBPM
Hors aPL: 2		2: Ø	1: AAP + HBPM NC
Anomalies immunologiques:	**4**	3: Ø 1: AAP	2: AAP + CTC 1: AAP + HBPM 1: AAP + **HBPM**
Pas d'anomalies biologiques	**5**	4: Ø 1: AAP	2: AAP 1 AAP + CTC 1: AAP + HBPM 1: AAP + **HBPM** + **CTC**
Prématurité:	**2 (5%)**		**2 patientes**
Pas d'anomalies biologiques		2: Ø	1: AAP 1: AAP + CTC

* *aPL: antiphospholipides, AAP: antiagrégants plaquettaires, CTC, corticoïdes, HBPM: héparines de bas poids moléculaire, **souligné**: traitement proposé en ajout des traitements antérieurs, NC: non communiqué, HC = Hydroxychloroquine, Ø: pas de traitement.*

ii. Suivi des patientes

Quatre patientes ont été suivies et ont présenté une nouvelle grossesse:

- Deux à la suite d'une MFIU:

Une patiente a présenté une FCS précoce sous AAP (5 mois après l'épisode de MFIU). Elle n'a jamais présenté d'anomalie dysimmunitaire et/ou thrombophilique.
Six mois plus tard, elle présentait une nouvelle grossesse sous AAP et a été perdue de vue au second trimestre.

Une patiente a présenté un RCIU sous AAP et corticoïdes. Elle a été suivie jusqu'au troisième trimestre de grossesse puis perdue de vue. Sur le plan biologique, est apparue et s'est majorée au cours de la grossesse une lymphopénie (lymphopénie qui est passé de 1,5 G/L avant la grossesse à 0,9 G/L au troisième trimestre), sans autre anomalie notable.

- Deux à la suite d'un RCIU :

Une patiente a présenté un diabète gestationnel sous AAP et corticoïdes ; elle présentait une observance thérapeutique médiocre et a arrêté la corticothérapie.
Le suivi de cette grossesse a été marqué par la présence d'un RCIU, une modification thérapeutique avec l'initiation d'un traitement par hydroxychloroquine (remplaçant la corticothérapie). Finalement, elle à donné naissance à un enfant prématuré hypotrophe. Sur le plan biologique, elle présentait des ACAN $\geq$ 1/250 de spécificité SSA.

Une patiente a été suivi jusqu'au premier trimestre de grossesse puis perdue de vue. Elle avait 27 ans, un antécédent de MFIU (*antérieur à l'événement obstétrical*) et pas d'anomalie biologique (immunologique ou thrombophilique). Une bithérapie par AAP et HBPM lui avait été proposée.

IV. ADEQUATION DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE AVEC LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES

A. MALADIES DYSIMMUNITAIRES ET GROSSESSE

Il n'existe pas de consensus actuels ni de recommandations concernant la prise en charge thérapeutique des patientes présentant des anomalies dysimmunitaires biologiques au cours de la grossesse. Les stratégies adoptées sont donc étudiées au cas par cas et dépendent de la sévérité de la maladie et des antécédents thérapeutiques et obstétricaux de chaque patiente.

AU TOTAL :
En concordance avec l'absence de standardisation actuelle, les stratégies thérapeutiques proposées aux 25 patientes incluses dans cette étude présentant des anomalies d'ordre immunologique étaient hétérogènes.

B. ANOMALIES DE LA THROMBOPHILIE ET GROSSESSE

Il existe, en revanche, des recommandations (plus ou moins bien standardisées selon les anomalies en causes) portant sur la prise en charge thérapeutique des patientes présentant des anomalies de la thrombophilie.

1. En présence d'une thrombophilie héréditaire :

En cas d'antécédents de FCS à répétitions et en présence d'une thrombophilie héréditaire, les stratégies thérapeutiques sont non standardisées.
La recherche d'une thrombophilie héréditaire n'est pas recommandée en première intention chez ces patientes car le bénéfice du traitement par héparine dans ce cas n'est pas clairement établi (40).
Il convient donc de la discrétion du clinicien prescripteur d'initier, en plus de l'antiagrégation plaquettaire, une héparinothérapie.

Dans notre étude, une patiente avait un antécédent de FCS et une mutation de la prothrombine ; elle s'était vue prescrire une AAP.

En cas d'antécédents de PVP et en présence d'une thrombophilie héréditaire les stratégies thérapeutiques sont standardisées, il est recommandé (41):
- Une anti-agrégation plaquettaire préventive, et,
- Une héparinothérapie, en présence d'un risque modéré, élevé ou majeur de maladie veineuse thrombo-embolique associé.

Tableau 21 : **Stratégies thérapeutiques proposées en présence d'une thrombophilie héréditaire :**

Groupes de patientes	Thrombophilies héréditaires	N = 5	Traitements antérieurs	Stratégies thérapeutiques proposées
FCS répétées		N = 1		
	Mutation hétérozygote de la prothrombine		1 : Ø	1 : AAP
PVP		N = 4		
	Mutation hétérozygote de la prothrombine	*1 patiente*	1 : Ø	1 : Ø
	Mutation hétérozygote du facteur V	*2 patientes*	1 : Ø 1 : AAP + HBPM	AAP + HBPM AAP + HBPM + **HC**
	Mutation hétérozygote du facteur V + déficit en Protéine S	*1 patiente*	1 : HBPM curatif	1 : Ø

** FCS : fausses couches spontanées, PVP : pathologie vasculaire placentaire, Ø absence de traitement, AAP : antiagrégants plaquettaires, HBPM : héparines de bas poids moléculaires, HC : hydroxychloroquine.*

Dans notre étude, parmi les onze patientes du groupe PVP qui avaient présenté une anomalie de la thrombophilie :

- 4 avaient des anomalies héréditaires de la thrombophilie, parmi lesquelles :
  - Trois avaient un risque modéré :
    - Deux mutations hétérozygotes du facteur V ; toutes deux s'étaient vues prescrire, *à minima*, une AAP avec une HBPM préventive.
    - Une mutation de la prothrombine, hétérozygote ; aucune stratégie thérapeutique n'avait été proposée
  - Une patiente avait un risque élevé devant la présence d'anomalies combinées (mutation hétérozygote du facteur V et déficit en protéine S) ; aucune stratégie thérapeutique n'avait été proposée.

AU TOTAL :
Parmi les 84 patientes de cette étude :
- Quatre avaient un antécédent de PVP en lien avec la présence d'une thrombophilie héréditaire parmi lesquelles deux s'étaient vues prescrire un traitement comprenant, *à minima,* une anti-agrégation plaquettaire et une héparinothérapie préventive, ce qui est en concordance avec les recommandations thérapeutiques actuelles.
- Une patiente avait un antécédent de FCS et une thrombophilie héréditaire. Un traitement par AAP avait été prescrit mais aucune recommandation n'est actuellement disponible dans cette situation.

2. En présence d'un antiphospholipide (aPL)

En présence d'un aPL les stratégies thérapeutiques sont standardisées:

- En présence d'un aPL (confirmé sur un bilan distant d'au moins 12 semaines) sans antécédents thrombo-embolique, de FCS à répétition ou de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé une antiagrégation plaquettaire en monothérapie.
- En présence d'un aPL avec des antécédents thrombo-emboliques, FCS répétées et/ou de pathologies vasculaires placentaires, une bithérapie par AAP + HBPM (à dose préventive dans un premier temps, et, si échec, à dose curative).

Il était donc recommandé pour les patientes de notre étude, une bithérapie par AAP et HBPM en vue d'une future grossesse.

Tableau 22 : **Stratégies thérapeutiques proposées en présence d'un aPL:**

Thrombophilie aPL	Groupe de patientes	N = 14 (100%)	Traitements antérieurs	Stratégies thérapeutiques proposées
aPL confirmé sur deux prélèvement distants d'au moins 12 semaines	FCS répétées	N = 1 (8%)	1 : Ø	1 : Ø
	PVP	N = 5 (36%)	2: Ø	2: AAP
			1: Ø	1: AAP + HBPM
			1: Ø	1: AAP + HBPM + CTC
			1 : CTC + HC + Endoxan ®	**1 : AAP + HBPM** + CTC + HC + **Imurel ®**
aPL fluctuants	FCS répétées	N = 3 (21%)	2: Ø	2: AAP + CTC
			1: Ø	1: Ø
aPL non contrôlés	FCS répétées	N = 3 (21%)	1 : Ø	1 : Ø
			1 : Ø	1 : AAP + HBPM
			1 : AAP	1 : AAP + **CTC**
	PVP	N = 2 (14%)	2 : Ø	2 : AAP

** aPL: antiphospholipide, FCS: fausses couches spontanées, PVP: pathologie vasculaire placentaire, Ø absence de traitement, AAP: antiagrégants plaquettaires, HBPM: héparines de bas poids moléculaires, HC: hydroxychloroquine.*

Parmi les huit patientes du groupe FCS à répétition ayant présenté une anomalie de la thrombophilie, sept étaient en lien avec un aPL :

- Trois n'avaient pas eu de proposition thérapeutique,
- Quatre s'étaient vue prescrire une bithérapie :
    - Trois patientes, *dont deux aPL fluctuants et un aPL non controlé sur un deuxième prélèvement* :
        - AAP + corticoïdes,
    - Une patiente, *ayant des aPL non contrôlés sur un 2ème prélèvement* :
        - AAP + HBPM à dose préventive.

→ Parmi les sept patientes aux antécédents de FCS qui avaient un anti-phospholipide circulant: une seule patiente s'était vue prescrire une bithérapie par antiagrégants plaquettaires et HBPM à dose isocoagulante, en concordances avec les recommandations actuelles.

Parmi les onze patientes du groupe PVP ayant présenté une anomalie de la thrombophilie, sept avaient des aPL :

- 4 s'étaient vues prescrire une AAP seule, *dont deux patientes ayant des aPL non confirmés sur des prélèvements à distance* ;
- 3 avaient une prescription minimale d'AAP et HBPM (plus ou moins associée à des corticoïdes ou de l'hydroxychloroquine).

→ Parmi les sept patientes aux antécédents de PVP qui avaient un anti-phospholipide, trois avaient un traitement adapté aux recommandations thérapeutiques actuelles.

AU TOTAL :
Parmi les quatorze patientes de cette étude ayant un anti-phospholipide, quatre s'étaient vues prescrire un traitement par AAP et HBPM, en accord avec les recommandations thérapeutiques actuelles, à savoir : une antiagrégation plaquettaire et une héparinothérapie à dose préventive.

V. DISCUSSION

Les maladies auto-immunes et les anomalies de la thrombophilie sont des facteurs de risque de complications obstétricales telles que les fausses couches spontanées précoces ou les insuffisances vasculo-placentaires. La prise en charge de ces patientes est peu standardisée, ce qui aboutit à des bilans étiologiques hétérogènes et à des stratégies thérapeutiques mal codifiées plus ou moins bien évaluées depuis quelques années : aspirine, héparine, corticoïdes, hydroxychloroquine. Sur ce thème, la littérature est riche mais les études à haut niveau de preuve sont rares.

Chez les patientes adressées pour bilan étiologique de fausses couches spontanées répétées ou de complications obstétricales en lien avec une insuffisance vasculo-placentaire, nous avons souhaité évaluer :

- la prévalence des anomalies dysimmunitaires et thrombophiliques et
- la stratégie thérapeutique proposée en fonction des résultats du bilan étiologique.

Nos résultats montrent que :

La prévalence des anomalies auto-immunes était de **31,7%** dans le groupe des **FCS** à répétition *13 patientes sur 41* (huit ACAN ≥ 1/250, trois ACAN ≥ 1/250 + hypocomplémentémie et deux hypocomplémentémies) et de **30,7%** dans le groupe des **PVP** *12 patientes sur 39* (huit ACAN ≥ 1/250, un ACAN ≥ 1/250 + hypocomplémentémie et trois hypocomplémentémies).

La prévalence des anomalies de la thrombophilie était de **21,6%** dans le groupe des **FCS** à répétition *8 patientes sur 37* (une mutation hétérozygote de la prothrombine et sept aPL retrouvés au moins une fois) et de **26,8%** dans le groupe des **PVP** 11 patientes sur 42 (quatre thrombophilies héréditaires et sept aPL retrouvés au moins une fois.

Dans la population générale :

La prévalence des anomalies dysimmunitaires est difficilement chiffrable en France.

Selon l'encyclopédie Orphanet, elle est estimée à 43/ 100 000 (11) pour le lupus érythémateux systémique et 15% de la population générale aurait des ACAN positifs (42).

Les hypocomplémentémies secondaires à un déficit en protéines du complément sont exceptionnelles (< 1/1 000 000) ; elles sont le plus souvent liées à une consommation excessive de ce système comme dans le cadre des anomalies dysimmunitaires: une baisse de la fraction C4 serait associée avec une prévalence de 75% au lupus et aux syndromes apparentés (43).

La prévalence des anomalies de la thrombophilie est également difficilement estimable.

Selon l'encyclopédie Orphanet (42), le SAPL primaire pourrait avoir une prévalence comparable à celle du lupus (de l'ordre de 1 sur 2400 personnes) et 20 à 30% des personnes atteintes de lupus développeraient un SAPL secondaire, soit une prévalence de 1 sur 8000.

La prévalence des anomalies héréditaires de la thrombophilie dans la population générale est variable en fonction des anomalies recherchées:

- les mutations hétérozygotes du facteur V Leiden et du facteur II de la prothrombine sont les plus fréquemment retrouvées ; leur prévalence serait de l'ordre de 3% (44) (elle n'est pas connue en cas de mutation homozygote ou hétérozygote composite).
- les autres anomalies héréditaires de la thrombophilie sont beaucoup plus rares : la prévalence des mutations de la protéine S hétérozygotes est estimée à 0,12-0,21% et 1/500000 personnes auraient un déficit en protéine C (45).

Au total :
La prévalence des anomalies immunologiques et de la thrombophilie est plus importante dans la population étudiée que dans la population générale ; cette constatation est en concordance avec la population sélectionnée ; les patientes étant adressées dans le service à cet effet.

Cependant, dans ce contexte, la prévalence des anomalies de la thrombophilie était faible dans le groupe des FCS à répétition.
La réalisation d'un bilan immunologique semble donc intéressante dans ces deux groupes.
En revanche, l'intérêt d'un bilan de thrombophilie systématique est beaucoup plus discutable en cas de FCS à répétition ; il n'est d'ailleurs pas recommandé à titre systématique et certaines études ne le recommandent que dans le cadre de la recherche (essai clinique) (46).

Nous devons tout de même émettre des réserves quant à l'interprétation des résultats.

Concernant les anomalies dysimmunitaires, d'autres facteurs de risques connus dans la survenue des FCS à répétition étaient présents dans cette étude et pourraient constituer des biais d'interprétation.
- L'âge des patientes était plus avancé par rapport à l'âge moyen des mères à l'accouchement en France : il était à 34,9 ans alors que, d'après une enquête démographique de l'INSEE, l'âge moyen des mères, quelque soit le rang de naissance de l'enfant, était de 30 ans en 2010 ;
- Un tiers d'entre elles avaient une endocrinopathie, principalement représentée par une dysthyroïdie.

Par ailleurs, nous n'avons pas recherché la mutation MTHFR dans cette étude.
Elle aurait pu être recherchée et peut constituer un biais de résultats.
En effet, elle pourrait être responsable de FCS à répétition. Cependant, sa recherche n'est pas indiquée de manière systématique. (47)

Toute la difficulté de ce bilan est dans la prise en charge thérapeutique des anomalies éventuellement retrouvées.

Aucune standardisation thérapeutique concernant les anomalies dysimmunitaires (*hormis dans le cadre du lupus érythémateux systémique ici*) n'est actuellement recommandée ni consensuelle ; les stratégies thérapeutiques proposées aux 25 patientes incluses dans cette étude et qui avaient des désordres immunologiques étaient, de ce fait, hétérogènes.

Il existe, en revanche, des recommandations (plus ou moins bien standardisées selon les anomalies retrouvées) portant sur la prise en charge thérapeutique des patientes présentant des anomalies de la thrombophilie.

Concernant les anomalies en lien avec la présence d'un aPL, les stratégies thérapeutiques sont standardisées.
Il était recommandé, pour les patientes étudiées (c'est à dire : ayant des antécédents de FCS répétées et/ou de PVP) une bithérapie par AAP et HBPM en vue d'une future grossesse.
→ Parmi les quatorze patientes de cette étude ayant un anti-phospholipide, quatre étaient en accord avec cette recommandation.

Concernant les anomalies en lien avec une anomalie de la thrombophilie congénitale, les stratégies thérapeutiques sont plus ou moins bien codifiées :

- En cas d'antécédents de FCS à répétitions et en présence d'une thrombophilie héréditaire, les stratégies thérapeutiques sont non codifiées. La recherche d'une thrombophilie héréditaire n'est pas recommandée en première intention chez ces patientes car le bénéfice du traitement par héparine dans ce cas n'est pas clairement établi (40). Il convient donc de la discrétion du clinicien prescripteur d'initier, en plus de l'antiagrégation plaquettaire, une héparinothérapie préventive.
- En cas d'antécédents de PVP et en présence d'une thrombophilie héréditaire, les stratégies thérapeutiques sont standardisées. Il est recommandé (41), en vue d'une future grossesse : une anti-agrégation plaquettaire préventive et une héparinothérapie en présence d'un risque modéré, élevé ou majeur de maladie veineuse thrombo-embolique associé.

→ Parmi les 84 patientes de cette étude : quatre avaient un antécédent de PVP en lien avec la présence d'une thrombophilie héréditaire parmi lesquelles deux s'étaient vues prescrire un traitement, comprenant, *à minima,* une anti-agrégation plaquettaire et une héparinothérapie préventive, ce qui est en concordance avec les recommandations thérapeutiques actuelles. Une patiente avait un antécédent de FCS et une thrombophilie héréditaire. Un traitement par AAP avait été prescrit mais aucune recommandation standardisée n'est actuellement disponible à ce sujet.

<u>Par ailleurs, aucune stratégie thérapeutique n'est actuellement validée en cas de FCS répétées inexpliquées.</u>
Hors, sur les 42 patientes ayant présenté des FCS répétées, 23 n'avaient pas d'anomalies immunologiques et/ou de la thrombophilie parmi lesquelles 21 se sont vues prescrire, *à minima,* une antiagrégation plaquettaire.
Cette prescription est empirique et n'a pas fait la preuve de son efficacité.

<u>Au total :</u>
Toutes les patientes qui avaient une prescription médicamenteuse pour un projet de grossesse ultérieur s'étaient vues prescrire, *à minima*, une antiagrégation plaquettaire, quelque soit le groupe concerné.
Pour plus de la moitié d'entre elles, une bi- ou une trithérapie était proposée, par, en général, une héparinothérapie préventive et/ou une corticothérapie ; ces stratégies étaient hétérogènes et répondaient partiellement aux recommandations thérapeutiques actuelles concernant les anomalies de la thrombophilie.

Cette hétérogénéité thérapeutique pouvait être expliquée par plusieurs raisons :

- Elle était clinicien-dépendante : en effet, le recueil des données a été réalisé dans un seul service, certes, mais avec l'intermédiaire de six médecins différents. La prise en charge thérapeutique de ces patientes n'étant, dans la plupart des cas, pas consensuelle, celle-ci pouvait être influencée par le clinicien prescripteur.
- Elle était patient-dépendante : le prescripteur devait tenir compte des antécédents personnels et familiaux de chaque patiente.

Elle n'était pas consensuelle: hormis les recommandations thérapeutiques concernant la prise en charge du SAPL obstétrical, peu de données de la littérature sont actuellement disponibles et standardisées à ce sujet.

VI. CONCLUSION

La réalisation d'un bilan immunologique à visée étiologique paraît nécessaire dans ces deux groupes alors que la recherche d'une anomalie thrombophilique ne paraît pas justifiée en cas de FCS. Des études à plus haut niveau de preuve semblent nécessaires.

Les stratégies thérapeutiques actuelles sont hétérogènes.
Cette hétérogénéité peut être expliquée par un manque d'essais randomisés contrôlés.
Plusieurs solutions pourraient être proposées pour standardiser au mieux cette prise en charge :

- Sur le plan théorique : l'élaboration d'un consensus national, écrit, nécessitant la réalisation d'études à plus haut niveau de preuves.
- Dans la pratique du quotidien: la mise en place d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), réunissant, des cliniciens, des gynéco-obstétriciens et des médecins biologistes (hématologues et immunologistes).

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Hanssens S, et al. Aspects immunologiques de la grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2012), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2012.07.001.

2. Kayem G, Batteux F. Immunologie de la grossesse. Presse Med. 2008;37:1612-1619.

3. Jauniaux E et all. Evidence-based guidelines for investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. Hum Reprod. Oct 200;11:2216-22.

4. Holly B. and al. Recurrent Pregnancy Loss : Etiology, Diagnosis, and Therapy. Reviews in Obstétrics and Gynécology. 2009;2:76-83.

5. De la rocheBrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. Hum Reprod. 2002;17:1649-1656.

6. Toupet A. et al. Pertes de grossesse à répétition : étiologies et bilan, le point de vue du gynéologue-obstétricien. La Revue de médecine interne. juill 201;36:182-190.

7. Le Bouteillier Philippe, Tabiasco Julier. Immunologie de la grossesse : faits nouveaux. Société de la revue médecine/sciences et Éditions EDK sept 2006 ;22(8-9):745-750. Disponible sur : http://id.erudit.org/iderudit/013786ar

8. Regal Jean F., Regal, Jeffrey S, Gilbert, et al. The complement system and adverse pregnancy outcomes. Mol. Immunol. 20 mars 2015. Disponible sur : http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.030.

9. Guillevin L, Grossesse chez une femme ayant une maladie auto-immune : une prise en charge bien codifiée. Presse Med. nov 2008;37:1610-1611.

10. Clowse M., Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. Arthritis Rheum. 2005;52:514-521.

11. Laurent Arnaud, Jean-Paul Fagot et coll. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France : A 2010 nation-wide population-based study. Autoimmunity Reviews.nov2014 ;13 :1082-1089.http://dx.doi.org/10.1016/J.autrev.2014.08.034

12. Krassas GE, K Popped D, Glinoer. Thyroid function and human reproductive health. Endoc Rev (2010);31:702-55.

13. Stagnaro-Green A, M Abalovich, Alexander E, et al. American Thyroid Association Taskforce on thyroid disease during pregnancy and post-partum. Guidelines of the American Thyroid. 2011;21:1-45.

14. Rodien P, Vasseur C, Laboureau S. et al. Dysfonction thyroïdienne et grossesse. La Revue du Praticien. janv 2005;2:174 -9.

15. Florea A, Job-Deslandre C. Polyarthrite rhumatoïde et grossesse. Presse Med. nov 2008;37:1644-1651.

16. Bérezné A, Mouthon L. Sclérodermie systémique et grossesse. Presse Med. nov 2008;37:1652-1656.

17. Dalia D, Pagnoux C. Grossesse et myopathies inflammatoires. Presse Med. nov 2008; 37:1652-1656.

18. Pagnoux C. Grossesse et vascularites. Presse Med. nov 2008 ;37:1657-1665.

19. Texte long. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique des maladies inflammatoires chroniques intestinales et grossesse ; J Gynecol Obstet Biol Reprod. dec 2010;39:S1-S342.

20. Kaider AS, Kaider BD et al. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. Am J Reprod Immunol. dec 1999;42 (6):335-46.

21. Ticonni C, Rotondi F, and all. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. Am J Reprod Immunol. dec 2010;64:384-392.

22. Molazadeh M, Karmzadeh H et al. Prevalence and clinical significance of antinuclear antibodies in iranian women with unexplained reccurent miscarriage. Iran J Reprod Med. mars 2014; 12 (3):221-6.

23. Zhu et al.: A retrospective study on IVF/ICSI outcome in patients with anti-nuclear antibodies: the effects of prednisone plus low-dose aspirin adjuvant treatment. Reproductive Biology and Endocrinology 2013 ;11:98.

24. Melboucy-Bekhir S, et al. Devenir des grossesses des patientes ayant des autoanticorps anti-SSA. La Rev Med. dec 2014 ;35(2):A62-A63. Disponible sur : http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.10.098

25. Girardi G, et al. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. Molecular immunology. 2006;43:68-77.

26. Lowendorf AI, Nguyen TA, Yesayan MN, Kahn DA. Normal Human Pregnancy Results in Maternal Immune Activation in the Periphery and at the Uteroplacental Interface. PLos One. mai 2014 ; 9(5) : e96723. doi:10.1371/journal.pone.0096723.

27. Ashlyn C. Harmon, et al. Placental CD4+ T cells isolated from preeclamptic women cause preeclampsia-like symptoms in pregnant nude-athymic rats. Elsevier Masson. janv 2015;5:16-17.

28. Arnaud et al. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. La Rev Med. juin 2011;32:S26-S30.

29. Nielsen HS, Christiansen OB, Prognostic impact of anticardiolipin antibodies in omen with recurrent miscarriage negative for the lupus anticoagulant. Hum Reprod 2005;20:1720-8.

30. Firkin BG, Howard MA, Radford N., Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. Lancet. aout 1980; 2:366.

31. Giardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. Nat Med. nov 2004; 10(11):1222-6.

32. Textes long et courts. Club de périfoetologie. Edelman. Conférence de consensus : Thrombophilie et grossesse, prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires ; 14 mars 2003. Institut Pasteur, Paris.

33. Guilherme R de Jesus, Nancy Agmon-Levin, Carlos A Andrade et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev. aout 2014;13(8):795-813.

34. Costedoat-Chalumeau, Guettro-Imbert G, Le Gern V, Morel N, Vauthier D. et al. Lupus systémique et syndrome des antiphospholipides : comment prendre en charge la grossesse ? Revue de médecine interne. janv 2015 ; 36 : 173-181.

35. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J, Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database Syst Rev. avril 2005;2:CD002859.

36. Fouda UM et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. Int J Gynaecol Obstet. mars 2011;112:211-5.

37. Carmona F, Font J., Asulay M, et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies : a mutlivariate analysis. Am J Reprod Immunol 2001;46:274-9.

38. E. Verspyck' , L. Marpeau . Thrombophilies et pathologies vasculaires placentaires. Revue de la littérature. revmed 2005;vol 26:103-108.

39. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy : a systematic review. Br J Haematol. janv 2006;132:171-96.

40. Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia : the elusive link. Br J Haematol. juin 2012;157:529-42

41. Textes long et courts. Club de périfoetologie. Edelman. Conférence de consensus : Thrombophilie et grossesse, prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires 14 mars 2003. Institut Pasteur, Paris.

42. Hughes Graham. Le syndrome des antiphospholipides . Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Juillet 2011. Disponible sur : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=80

43. Walport MJ. Complemet Second of two parts. N Engl J Med 2001 ;344:1140-1144.

44. Moty-Monnereau. Synthèse recherche mutations FV Leiden et FII 20210. HAS sept 2006

45. Goudement Jenny : Thrombophilies héréditaires dues au déficit congénital en protéine S. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Nov 2009 Thrombophilie héréditaire. Encyclopédie Orphanet. Maladies rares. Disponible sur : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=745

46. Jauniaux E. Farquharson RG, Christiansen OB, Exalton N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage-Hum Reprod 2006;11:2216-22.

47. Yadava B. Jeeve and William Davies. Evidence-based management of recurrent miscarriages. J Hum Reprod Sci.. jul-sept 2014 ;7(3):159-169.