

**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS**

ANNÉE 2020

N° 2020 - 62

**CARACTÉRISTIQUES DU HELLP SYNDROME ASSOCIÉ AUX
ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES :
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE, DESCRIPTIVE, COMPARATIVE ET
BICENTRIQUE**

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 29 JUIN 2020**

PAR MATHILDE PÉCOURT

**SPÉCIALITÉ : D.E.S. DE GYNÉCOLOGIE MÉDICALE - D.E.S.C. DE
MÉDECINE VASCULAIRE**

**PRÉSIDENT DU JURY : Madame le Professeur Marie-Antoinette
Sevestre-Pietri**

**JUGES : Monsieur le Professeur Jean Gondry
Madame le Docteur Rosalie Cabry-Goubet
Monsieur le Docteur Pascal Priollet**

DIRECTEUR DE THÈSE : Madame le Docteur Cécile Yelnik

Dédicaces et remerciements professionnels et personnels.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

a β 2GPI	Anticorps anti β 2-glycoprotéine I
aCL	Anticorps anticardiolipines
ALAT	Alanine amino-transférase
AP - HP	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
aPL	Anticorps antiphospholipides
ASAT	Aspartate amino-transférase
CAPS	<i>Catastrophic antiphospholipid syndrome</i>
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
G	Gramme(s)
GPL	Unité correspondant à une concentration d'aCL de 1 μ g/ml
HDD	Hémorragie de la délivrance
HELLP	<i>Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count</i>
HRP	Hématome rétroplacentaire
HSC	Hématome sous-capsulaire
HTA	Hypertension artérielle
IMC	Indice de masse corporelle
IMG	Interruption médicale de grossesse
IQ	Intervalle interquartile
IRA	Insuffisance rénale aiguë
J	Jour(s)
LA	<i>Lupus anticoagulant</i> ou anticoagulants circulants de type lupique
LDH	Lactate déshydrogénase
MFIU	Mort fœtale in utero
OAP	Œdème aigu pulmonaire
PE	Prééclampsie
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PP	Post-partum
PRES	<i>Posterior reversible encephalopathy syndrome</i>

RCIU	Retard de croissance intra utérin
SA	Semaine(s) d'aménorrhée
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
TCA	Temps de céphaline activée
TP	Taux de prothrombine
UI	Unité(s) internationale(s)

TABLE DES MATIÈRES

<u>INTRODUCTION</u>	6
<u>MATÉRIEL ET MÉTHODES</u>	8
1. PATIENTES / POPULATION DE L'ÉTUDE	8
2. DOSAGE DES ANTIPHOSPHOLIPIDES	9
3. DONNÉES CLINIQUES	9
4. STATISTIQUES	10
<u>RÉSULTATS</u>	11
1. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTES À L'INCLUSION	11
2. DONNÉES CLINICO-BIOLOGIQUES DU HELLP SYNDROME	14
3. GROUPE APL+	16
<u>DISCUSSION</u>	18
<u>CONCLUSION</u>	24
<u>ANNEXES</u>	25
ANNEXE 1 : DÉFINITIONS	25
ANNEXE 2 : LISTE DES TABLEAUX	27
<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	28
<u>ABSTRACT</u>	33
<u>RÉSUMÉ</u>	33

INTRODUCTION

Le *Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count* (HELLP) syndrome est une maladie vasculaire aiguë rare, dont l'incidence est estimée entre 0,2 et 0,8 % des grossesses mais responsable d'une morbi-mortalité obstétricale particulièrement sévère [1, 2]. Survenant dans un contexte de dysgravité résultant d'une microangiopathie secondaire à des lésions endothéliales engendrées par un défaut d'implantation trophoblastique [3], il est souvent considéré comme une forme clinico-biologique particulière de prééclampsie (PE) qui se manifeste généralement dans la seconde partie du deuxième trimestre et au cours du troisième trimestre gestationnel.

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie vasculaire auto-immune associant des manifestations cliniques thrombotiques avec la positivité d'auto-anticorps spécifiques, les anticorps antiphospholipides (aPL). Il a été défini selon des critères internationaux en 1999, dits « critères de Sapporo » [4], révisés lors de la conférence de Sydney en 2004, publiés en 2006 [5] (annexe 1). Pour poser le diagnostic de SAPL, il est nécessaire de recenser au moins un critère biologique et un critère clinique, parmi lesquels les manifestations obstétricales occupent une large place. En effet, les aPL peuvent entraîner des thromboses placentaires responsables d'ischémies dont les conséquences réno-vasculaires rejoignent celles de la PE.

Alors que l'association entre SAPL et PE est bien documentée, les liens entre SAPL et HELLP syndrome ne sont pas bien connus. En effet, les études évaluant la survenue d'un HELLP syndrome chez les femmes présentant des aPL sont peu nombreuses en raison de la rareté de l'évènement, et ne portent que sur des *case reports* isolés ou des séries de cas de petites tailles [6]. Les cas rapportés de HELLP syndromes associés à un SAPL confirmé ou à une biologie aPL isolée semblent indiquer une survenue plus précoce du HELLP syndrome au cours de la grossesse que chez les femmes sans aPL [3, 6]. Cet élément suggère l'existence d'un mécanisme différent et/ou plus sévère, non encore élucidé. De surcroît, il n'existe pour le moment aucune étude comparant directement les caractéristiques des HELLP syndromes survenant dans le cadre d'un SAPL connu ou inaugurant un SAPL, des caractéristiques des HELLP syndromes chez des femmes n'ayant pas d'aPL.

Cette étude a donc pour objectif principal d'identifier les caractéristiques du HELLP syndrome associé au SAPL confirmé ou à une biologie aPL isolée, en comparant les données clinico-biologiques et le pronostic du HELLP syndrome chez les femmes porteuses d'aPL versus les femmes sans aPL.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Patientes / Population de l'étude :

Les critères d'inclusion de l'étude étaient : 1/ femmes âgées de 18 ans ou plus, 2/ ayant présenté un HELLP syndrome au cours d'une grossesse quel que soit le terme, ou en post-partum (PP), 3/ avec une recherche d'aPL. Les deux définitions actuellement admises ont été utilisées pour le HELLP syndrome : la classification du Tennessee établie par Sibai [7] dans laquelle le HELLP syndrome complet associe thrombopénie inférieure à $100\ 000 /\text{mm}^3$, activité de l'aspartate amino-transférase (ASAT) ou de l'alanine amino-transférase (ALAT) supérieure à 70 UI/l et hémolyse, définie soit par un taux de lactates déshydrogénase (LDH) supérieur à 600 UI/l associé à la présence de schizocytes, soit par une bilirubinémie totale supérieure à 12 mg/l ($20\ \mu\text{mol/l}$) et la classification du Mississippi [8] dans laquelle le seuil de thrombopénie est de $150\ 000 /\text{mm}^3$. Le SAPL était défini selon les critères internationaux de classification [5].

La population de l'étude était constituée de deux groupes de patientes : les patientes aPL positives (groupe aPL+) et les patientes aPL négatives (groupe aPL-). Les patientes aPL+ ont été sélectionnées rétrospectivement à partir de la base de données « SAPL - Lupus » partagée entre le Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lille et l'Hôpital Cochin AP - HP (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) incluant toutes les patientes atteintes d'un SAPL suivies dans ces deux Centres de Référence pour les maladies auto-immunes rares depuis 1999. Les patientes du groupe aPL- ont été rétrospectivement et consécutivement sélectionnées parmi les patientes ayant présenté un épisode de HELLP syndrome, hospitalisées au CHU de Lille, à partir des codes PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) depuis 2015. L'étude est conforme aux lois bioéthiques, information des patientes et recueil de la non-opposition conformément à la loi sur les études non-interventionnelles et autorisations CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) numéros 916423 et DEC20-174.

2. Dosage des antiphospholipides :

Les données recueillies portent sur la présence ou non d'aPL conformément aux recommandations de diagnostic biologique, à savoir une recherche effectuée à deux reprises, à au moins 12 semaines d'intervalle, portant sur les IgG et/ou IgM anticorps anticardiolipines (aCL) à taux modéré ou élevé (> 40 unités GPL en ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) ou titre > 99^{ème} percentile), les IgG et/ou IgM anticorps anti β 2-glycoprotéine I (a β 2GPI) (> 40 unités GPL en ELISA ou titre > 99^{ème} percentile) et le *Lupus anticoagulant* (LA), mis en évidence selon les recommandations de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* [9].

3. Données cliniques :

Les données ont été recueillies rétrospectivement à l'aide d'un formulaire standardisé à partir de la base de données informatisée « SAPL - Lupus » et des dossiers médicaux des patientes. Celles-ci comprenaient : âge, sexe, facteurs de risque cardio-vasculaires maternels tels que l'indice de masse corporelle (IMC), le statut tabagique, l'existence ou non d'une hypertension artérielle (HTA), d'un diabète préexistant, d'une dyslipidémie et l'âge au moment du HELLP syndrome, ainsi que l'association éventuelle à une affection auto-immune et la recherche d'une anomalie du bilan de thrombophilie autre que la présence d'aPL, portant sur l'identification d'une hyperhomocystéinémie, d'un déficit en protéine C, en protéine S, en antithrombine, une mutation du facteur II homo- ou hétérozygote et une mutation du facteur V homo- ou hétérozygote. Les antécédents thromboemboliques artériels et veineux, obstétricaux, la présence d'un diabète gestationnel, d'une hypertension artérielle gravidique, d'une crise éclamptique durant la grossesse au cours de laquelle le HELLP syndrome est survenu, ont été recherchés. Le déroulement de la grossesse sous éventuel traitement antiagrégant plaquettaire, héparinique et immunosuppresseur a été relevé et les résultats des analyses anatomopathologiques placentaires recueillis. Le retentissement fœtal a été évalué en relevant la présence d'un retard de croissance intra utérin, le terme de l'accouchement, le poids de naissance, la mortalité périnatale, la nécessité de réaliser une interruption médicale de grossesse (IMG) du fait du HELLP syndrome. Les critères biologiques du HELLP syndrome ont été colligés : le nadir plaquettaire au moment de la décision du déclenchement de l'accouchement / de réalisation d'une césarienne ou à défaut le premier taux de plaquettes disponible en PP ainsi que les taux d'ASAT, ALAT, LDH, schizocytes, haptoglobines, TP

(taux de prothrombine), TCA (temps de céphaline activée), fibrinogènes et créatininémies concomitants. Afin d'évaluer les conséquences maternelles, l'admission et le nombre de jours (j) passés en service de réanimation le cas échéant, les complications du HELLP syndrome telles que la survenue d'un hématome sous-capsulaire (HSC) hépatique, d'un hématome rétroplacentaire (HRP), d'une hémorragie de la délivrance (HDD) (cf annexe 1), d'un œdème pulmonaire aigu (OAP), d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) et les manifestations thromboemboliques artérielles et veineuses ont été recherchées.

4. Statistiques :

Les données sont exprimées en fréquence (pourcentage) pour les variables qualitatives et en moyenne \pm écart-type (en cas de distribution normale des données) ou en médiane avec intervalle interquartile (IQ) (dans le cas contraire), pour les variables quantitatives. La normalité de la distribution a été évaluée à l'aide d'histogrammes et du test de Shapiro-Wilk. Les caractéristiques des patientes entre les groupes aPL+ et aPL- ont été comparées en utilisant le test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les variables qualitatives et le test T de Student ou U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Les analyses statistiques ont été réalisées au niveau de risque α bilatéral de 0,05. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

RÉSULTATS

1. Caractéristiques des patientes à l'inclusion :

Cent-sept patientes, ayant présenté une grossesse entre janvier 1994 et novembre 2019 et au cours de laquelle un HELLP syndrome est survenu, ont été incluses dans cette étude (tableau 1). Parmi elles, 27 femmes présentaient des aPL (groupe aPL+) et 80 étaient négatives pour la recherche d'aPL (groupe aPL-).

Le HELLP syndrome est survenu au cours d'une première grossesse pour 61,3 % des femmes et à un âge moyen de $30,4 \pm 5,5$ ans.

Trois patientes du groupe aPL+ et 6 du groupe aPL- avaient un antécédent de prééclampsie, deux patientes du groupe aPL- avaient un antécédent de HELLP syndrome, aucune dans le groupe aPL+, ces données manquaient pour une patiente du groupe aPL+ et deux du groupe aPL-. Aucun antécédent d'éclampsie n'avait été rapporté.

Dans le groupe aPL+, 17 patientes avaient au moins un antécédent de thrombose veineuse profonde et/ou artérielle, deux patientes du groupe aPL- avaient présenté une thrombose veineuse profonde (tableau 1). Avant la grossesse, une anomalie héréditaire du bilan de thrombophilie a été identifiée chez 2 patientes aPL- (déficit en antithrombine et mutation hétérozygote du facteur II G202010A, ni l'une, ni l'autre de ces deux patientes n'avaient présenté de thrombose). Aucune anomalie de ce bilan n'a été rapportée dans le groupe aPL+.

Durant la grossesse au cours de laquelle est survenu le HELLP syndrome, il a été identifié 10 femmes ayant développé un diabète gestationnel et 4 une hypertension artérielle gravidique, elles faisaient toutes partie du groupe aPL-. Une femme a présenté une thrombose veineuse profonde durant la grossesse, cette dernière avait des aPL.

Parmi les 17 femmes aPL+ pour lesquelles le diagnostic de SAPL avait été posé avant la grossesse (tableau 2), (plus une pour laquelle la recherche d'aPL était positive isolément), 38,9 % avaient été placées sous héparine à dose curative, 61,1 % à dose préventive et 66,7 % avaient un antiagrégant plaquettaire associé (tableau 3).

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion :

Caractéristiques	Groupe aPL+ (n=27)	Groupe aPL- (n=80)	p
Âge au moment du HELLP syndrome (années)	29,7 ± 3,8 (n=26)	30,6 ± 5,9 (n=80)	0,61
Facteurs de risque cardio-vasculaire			
IMC (kg/m ²)	24,5 ± 5,6 (n=24)	26,8 ± 6,1 (n=40)	0,12
Tabagisme actif	4 (14,8) (n=27)	3 (3,8) (n=79)	NA ¹
HTA	4 (14,8) (n=24)	1 (1,3) (n=79)	NA
Dyslipidémie	1 (3,7) (n=24)	0 (0) (n=79)	NA
Diabète préexistant	0 (0) (n=27)	0 (0) (n=79)	NA
Antécédents obstétricaux			
Antécédent de gestité	0,7 ± 0,9 (n=27)	0,9 ± 1,7 (n=79)	0,76
Antécédent de parité	0,2 ± 0,5 (n=27)	0,6 ± 1,5 (n=79)	0,25
Antécédent de fausses couches	0,3 ± 0,7 (n=27)	0,2 ± 0,7 (n=79)	0,24
Antécédent de RCIU	0,1 ± 0,3 (n=27)	0,1 ± 0,4 (n=72)	0,21
Antécédent d'HTA gravidique	1 (3,7) (n=26)	2 (2,5) (n=74)	NA
Antécédent de prématurité	0 (0) (n=27)	6 (7,5) (n=78)	NA
Antécédent de MFIU ²	5 (18,5) (n=27)	0 (0) (n=79)	NA
Antécédents thromboemboliques ³	17 (63) (n=26)	2 (2,5) (n=79)	<0,001
Maladies de système ⁴	3 (11,1) (n=26)	11 (13,8) (n=80)	NA

données exprimées en fréquence (pourcentage de l'effectif total de chaque groupe) pour les variables qualitatives et en moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives

(n) : nombre de patientes pour lesquelles ces données ont pu être recueillies

¹ non applicable : occurrences insuffisantes pour la réalisation de tests statistiques

² mort fœtale in utero

³ nombre de patientes ayant au moins un antécédent de thrombose

⁴ maladies de système incluent maladie de Gougerot-Sjögren, syndrome de Raynaud, dysthyroïdie, hépatite auto-immune, spondylarthropathie, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn

Tableau 2 : Description du groupe aPL+ à l'inclusion :

Caractéristiques	Groupe aPL+ (n=27)
Diagnostic de SAPL	
- avant la grossesse	17 (63)
- suite au HELLP syndrome	10 (37)
Durée entre diagnostic de SAPL ou première recherche d'aPL et HELLP syndrome (années)	1,5 [0 ; 9]
- données manquantes	2
Profil biologique aPL initial	
- LA	17 (63)
- données manquantes	1
- aCL	16 (59,3)
- données manquantes	1
- aβ2GPI	12 (44,4)
- données manquantes	5
- triples positives initiales	11 (40,7)
- données manquantes	5
Autres anticorps associés initialement	
- anticorps antinucléaires	13 (48,1)
- données manquantes	10
- anticorps antiADN natif	7 (25,9)
- données manquantes	12
Profil biologique aPL lors du HELLP syndrome	
- LA	14 (51,9)
- données manquantes	12
- aCL	19 (70,4)
- données manquantes	6
- aβ2GPI	13 (48,1)
- données manquantes	10
- triples positives lors du HELLP syndrome	10 (37)
- données manquantes	14
Antécédents de thromboses ¹	
- veineuses	10 (37)
- artérielles	4 (14,8)
- artérielles et veineuses	3 (11,1)
- données manquantes	3
Diagnostic de lupus systémique avant le HELLP syndrome	
- diagnostic positif	5 (18,5)
- diagnostic négatif	20 (74,1)
- données manquantes	0

données exprimées en nombre de patientes (pourcentage de l'effectif total du groupe) et en médiane avec IQ pour la durée entre le diagnostic de SAPL ou la première recherche d'aPL et le HELLP syndrome

¹ nombre de patientes ayant au moins un antécédent de thrombose

Tableau 3 : Traitements médicaux au long cours lors des grossesses dans les deux groupes :

Caractéristiques	Groupe aPL+ (n=27)	Groupe aPL- (n=80)	p
Antiagrégant plaquettaire	12 (44,4) (n=24)	6 (7,5) (n=73)	<0,001
Héparinothérapie ¹	18 (66,7) (n=24)	2 (2,5) (n=75)	<0,001
Immunosuppresseurs ²	8 (29,6) (n=24)	4 (5) (n=79)	<0,001
Antihypertenseurs	0 (0) (n=24)	4 (5) (n=79)	NA ³

données exprimées en fréquence (pourcentage de l'effectif total de chaque groupe)

(n) : nombre de patientes pour lesquelles ces données ont pu être recueillies

¹ dans le groupe aPL+, 11 patientes avaient une héparinothérapie à dose préventive, 7 à dose curative. Dans le groupe aPL-, 1 patiente avait une dose préventive et 1 patiente avait une dose intermédiaire

² incluent les corticoïdes

³ non applicable : occurrences insuffisantes pour la réalisation de tests statistiques

2. Données clinico-biologiques du HELLP syndrome :

Le terme médian d'accouchement compte tenu du HELLP syndrome sur l'ensemble de la cohorte était de 32 SA, IQ [27 ; 36]. La médiane d'accouchement des femmes aPL+ versus aPL- était de [27 SA, IQ [22 ; 31] versus 34 SA, IQ [29,5 ; 36,5] ; p<0,001]. La fin de grossesse la plus précoce a eu lieu à 13 SA. Cinquante et un virgule neuf pour cent des femmes aPL+ ont accouché d'un nouveau-né vivant versus 91,3 % des femmes aPL- (p<0,001). (Le taux de mortalité fœtale parmi les 107 grossesses s'est établi à 18,7 %). Parmi les grossesses s'étant soldées par la naissance d'un enfant vivant (grossesses hors MFIU et IMG), le terme médian d'accouchement était de 31 SA, IQ [28 ; 36] en cas d'aPL+ et de 34 SA, IQ [30 ; 37] si la mère n'avait pas d'aPL (p=0,10). Les poids de naissance des enfants nés vivants étaient respectivement de 1 803 ± 813 grammes (g) et 1 815 ± 885 g (p=0,97) (tableau 4).

Un tiers des femmes aPL+ ont dû subir une IMG compte tenu de la gravité des HELLP syndromes qu'elles présentaient contre 5 % des femmes aPL- (p<0,001). Un retard de croissance intra-utérin (RCIU) (croissance inférieure au 10^{ème} percentile) a été identifié pour 13 grossesses du groupe aPL+ (soit 48,1 %) et 50 grossesses du groupe aPL- (soit 62,5 %) (p=0,48). Ce RCIU était sévère (inférieur au 3^{ème} percentile) pour 8 des femmes aPL+ et 39 des femmes aPL- (p=0,48), ces données étaient manquantes pour 7 des patientes aPL+ et 4 des aPL-.

Deux crises éclamptiques en ante-partum et 1 en PP ont eu lieu dans chaque groupe (cette donnée manquait pour deux patientes aPL+ et une patiente aPL-). Une femme de chaque groupe a eu un HSC hépatique. Il a été relevé 29 HDD dans le groupe aPL- (ce paramètre n'a pas été retrouvé dans le groupe aPL+) et 3 HRP dans le groupe aPL-, 1 dans le groupe aPL+. Le taux d'admission en service de réanimation chez les patientes aPL+ était significativement supérieur au taux d'admission des patientes sans aPL [59,3 % versus 33,8 % ; p=0,005]. La médiane du séjour y était de [1 j, IQ [0 ; 6] versus 0 j, IQ [0 ; 4] ; p=0,093] et la moyenne de $4,1 \pm 7,4$ j pour le groupe aPL+ versus $2,2 \pm 4,1$ j pour le groupe aPL- (p=0,093).

Sur le plan biologique, le nadir plaquettaire moyen était plus bas dans le groupe aPL+ [$55\,375 \pm 28\,617$ plaquettes/mm³ versus $70\,528 \pm 37\,198$ plaquettes/mm³ ; p=0,069]. On retrouvait des enzymes hépatiques plus élevées dans le groupe aPL+, respectivement [ASAT $444,4 \pm 565,7$ UI/l versus $308,3 \pm 438,5$ UI/l ; p=0,38], [ALAT $504,4 \pm 665,5$ UI/l versus $243,8 \pm 328,1$ UI/l ; p=0,14] et [LDH $1\,540 \pm 1\,717$ UI/l versus $845,4 \pm 701,2$ UI/l ; p=0,66]. (Le nadir plaquettaire moyen de l'ensemble des 107 patientes était de $66\,740$ plaquettes/mm³, le taux moyen d'ASAT de 335 UI/l et de LDH de 937 UI/l). Le taux de fibrinogène était plus élevé dans le groupe aPL+ en moyenne [$6,4 \pm 1,2$ g/l versus $4,0 \pm 1,5$ g/l ; p<0,001]. Des schizocytes étaient significativement retrouvés plus fréquemment chez les patientes aPL+ (p=0,021) et davantage de patientes aPL+ présentaient un TP diminué (p=0,019) (tableau 4).

Des lésions histologiques placentaires en faveur d'un mécanisme ischémique ont été retrouvées chez toutes les patientes ayant des aPL dont le compte rendu d'analyse anatomopathologique était disponible (n=9). Chez les patientes sans aPL, un compte rendu était rapporté pour 52 des 80 femmes du groupe, 47 avaient des lésions ischémiques et 5 n'en avaient pas.

Sur l'ensemble des deux groupes, 14 patientes (soit 13,1 %) ont développé un HELLP syndrome en PP. Cinq cas d'IRA et 2 OAP ont été rapportés parmi ces 14 HELLP syndromes du PP.

Dans les suites précoces du HELLP syndrome (moins d'un mois), aucun décès n'a été rapporté. Deux cas de thromboses veineuses profondes isolées et 2 thromboses artérielles ont eu lieu en PP dans le groupe aPL+, aucun dans le groupe aPL-. Une femme n'ayant pas d'aPL a développé un PRES (*Posterior reversible encephalopathy syndrome*).

Tableau 4 : Données clinico-biologiques lors du HELLP syndrome dans les deux groupes :

Données clinico-biologiques	Groupe aPL+ (n=27)	Groupe aPL- (n=80)	p
Terme d'accouchement (SA)	27 [22 ; 31] (n=25)	34 [29,5 ; 36,5] (n=80)	<0,001
Nombre de naissances vivantes ¹	14 (51,9) (n=27)	73 (91,3) (n=79)	<0,001
Terme d'accouchement naissances vivantes (SA)	31 [28 ; 36] (n=13)	34 [30 ; 37] (n=73)	0,10
Poids naissances vivantes ² (g)	1 803 ± 813 (n=13)	1 815 ± 885 (n=72)	0,97
IMG compte tenu du HELLP syndrome	9 (33,3) (n=27)	4 (5) (n=79)	<0,001
Césarienne en urgence ³	7 (25,9) (n=13)	53 (66,3) (n=73)	0,20
Admission en réanimation	16 (59,3) (n=24)	27 (33,8) (n=79)	0,005
Durée de séjour en réanimation (j)	1 [0 ; 6] (n=19)	0 [0 ; 4] (n=77)	0,093
HELLP syndrome en PP	1 (3,7) (n=26)	13 (16,3) (n=80)	NA ⁴
Nadir plaquettaire (plaquettes/mm ³)	55 375 ± 28 617 (n=24)	70 528 ± 37 198 (n=72)	0,069
ASAT (UI/l)	444,4 ± 565,7 (n=18)	308,3 ± 438,5 (n=72)	0,38
ALAT (UI/l)	504,4 ± 665,5 (n=18)	243,8 ± 328,1 (n=72)	0,14
LDH (UI/l)	1 540 ± 1 717 (n=9)	845,4 ± 701,2 (n=59)	0,66
Fibrinogène (g/l)	6,4 ± 1,2 (n=11)	4,0 ± 1,5 (n=36)	<0,001
Créatininémie (µmol/l)	130,8 ± 144,5 (n=17)	76,9 ± 32 (n=61)	0,18
Recherche positive de schizocytes	6 (22,2) (n=8)	14 (17,5) (n=47)	0,021
Haptoglobine diminuée ⁵	7 (25,9) (n=12)	46 (57,5) (n=59)	0,17
TP diminué ⁶	5 (18,5) (n=13)	6 (7,5) (n=62)	0,019
TCA allongé ⁷	9 (33,3) (n=9)	9 (11,3) (n=59)	<0,001

données exprimées en fréquence (pourcentage de l'effectif total de chaque groupe) pour les variables qualitatives et en moyenne ± écart-type ou médiane avec IQ pour les variables quantitatives (sauf pour haptoglobine, TP et TCA qui sont exprimées en tant que variables qualitatives)

(n) : nombre de patientes pour lesquelles ces données ont pu être recueillies

¹ il y a eu 1 grossesse gémellaire dans le groupe aPL+, 2 grossesses gémellaires et une grossesse triple dans le groupe aPL-, l'issue de ces grossesses ayant été la même pour la fratrie, celle-ci a été assimilée à une seule naissance par femme

² pour les grossesses multiples, la moyenne des poids fœtaux a été prise en compte

³ les grossesses au cours desquelles une IMG a été pratiquée ou une MFIU a eu lieu ont été retirées de l'analyse

⁴ non applicable : occurrences insuffisantes pour la réalisation de tests statistiques

⁵ nombre de patientes présentant un dosage d'haptoglobine < 0,3 g/l

⁶ nombre de patientes présentant un TP < 70 %

⁷ nombre de patientes présentant un rapport TCA malade/témoin > 1,2

3. Groupe aPL+ :

Au total, 18 patientes aPL+ étaient triples positives, soit sur la biologie prélevée initialement soit sur celle recueillie dans les suites du HELLP syndrome. Neuf enfants sont nés vivants de ces 18 grossesses dont 4 sont décédés avant 7 jours de vie. Les 3 crises

éclamptiques dans le groupe aPL+ sont survenues parmi ces 18 femmes triples positives. Dans dix de ces dix-huit grossesses, des RCIU ont été relevés, dont 7 étaient sévères.

Dans le groupe aPL+, quatorze femmes présentaient un LA sur la biologie faite dans les suites du HELLP syndrome, et parmi elles, sept ont dû subir une IMG, soit 50 % et une mort fœtale est survenue durant 2 grossesses. Neuf d'entre elles avaient eu une grossesse au cours de laquelle a été identifié un RCIU dont 7 étaient sévères. Le poids de naissance moyen des enfants vivants chez ces femmes ayant un LA était de $1\,588 \pm 890$ g (n=5).

Treize des vingt-sept parturientes aPL+, soit 48,1 % ont présenté un syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) (cf annexe 1) dans les suites du HELLP syndrome. Pour douze d'entre elles, la biologie aPL était disponible et comportait un LA, soit initialement, soit dans les suites du HELLP syndrome. La médiane des termes d'accouchement pour ces cas de CAPS était de 24 SA, IQ [17 ; 30,5], (la moyenne se situant à $24,4 \pm 7$ SA, étendue [13 ; 36]). Neuf d'entre elles avaient eu un diagnostic positif de SAPL avant qu'elles ne débutent leurs grossesses, les 4 autres n'avaient jamais eu de biologie aPL auparavant.

DISCUSSION

Synthèse des résultats :

- Accouchements plus précoces du fait du HELLP syndrome dans le groupe aPL+ [27 SA, IQ [22 ; 31] versus 34 SA, IQ [29,5 ; 36,5] ; p<0,001]
- Mortalité fœtale accrue dans le groupe aPL+ [51,9 % de nouveaux-nés vivants versus 91,3 % ; p<0,001]
- Taux d'IMG plus élevé compte tenu de la gravité du HELLP syndrome chez les aPL+ [33,3 % versus 5 % ; p<0,001]
- Taux d'admission en réanimation supérieur si aPL+ [59,3 % versus 33,8 % ; p=0,005] et tendance statistique à une durée de séjour moyenne plus longue [4,1 ± 7,4 j versus 2,2 ± 4,1 j ; p=0,093], [1 j, IQ [0 ; 6] versus 0 j, IQ [0 ; 4] ; p=0,093]
- Paramètres biologiques du HELLP syndrome plus sévères dans le groupe aPL+ versus aPL- (nadir plaquettaire et TP plus bas, enzymes hépatiques, fibrinogène et créatininémie plus élevés, davantage de recherches positives de schizocytes)
- Groupe aPL + : 48,1 % de CAPS en PP

Cette étude montre que les femmes ayant des aPL présentent des HELLP syndromes entraînant une morbi-mortalité obstétricale significativement plus sévère que les femmes n'ayant pas d'aPL.

Les femmes incluses étaient des cas consécutifs de HELLP syndromes avec et sans aPL, dont les caractéristiques de base étaient comparables entre elles et représentatives de la population de parturientes développant un HELLP syndrome. En effet, l'âge moyen de nos 107 patientes au moment du HELLP syndrome était de 30,4 ans, ce qui est supérieur à l'âge moyen de la série de Sibai *et al.* [10] se situant à 24,4 ans, mais semblable à la série de Murray *et al.* [11] dans laquelle l'âge moyen lors du HELLP syndrome était de 29,8 ans. Soixante et un virgule trois pour cent de nos patientes étaient primigestes, ce qui correspond au profil des patientes développant un HELLP syndrome, elles étaient 68,8 % dans la série de Deruelle *et al.* [12], regroupant 453 grossesses prééclampsiques dont 128 HELLP syndromes.

Concernant le groupe aPL+, le profil des patientes était comparable à la population de femmes SAPL présentant un HELLP syndrome. En effet l'âge moyen du HELLP syndrome dans ce groupe était de 29,7 ans, il était de 28,7 ans pour les 9 cas de HELLP syndromes avec présence d'aPL pour Queyrel *et al.* [13] et de 30 ans pour les 15 cas de Le Thi *et al.* [6]. À l'inclusion, 11 des 27 patientes aPL+ étaient triples positives, soit 40,7 %. Soixante-trois pour cent de nos patientes avaient un LA, 59,3 % un aCL et 44,4 % un a β 2GPI. Dans l'EUROAPS [14], registre européen colligeant les données obstétricales de 247 femmes ayant des anticorps antiphospholipides, 31 % des patientes étaient triples positives, 25,8 % avaient un LA, 40,5 % avaient un aCL et 33,3 % un a β 2GPI. L'étude PROMISSE [15] recherchant des marqueurs prédictifs de morbidité obstétricale parmi 44 grossesses regroupées chez des femmes aPL+, incluait 14 % de triples positives, 39 % de LA, 59 % d'aCL et 9 % d'a β 2GPI. Le profil biologique de nos patientes aPL+ est donc semblable au profil biologique des patientes aPL+ en population générale.

Les données clinico-biologiques des HELLP syndromes, quel que soit le statut sérologique des patientes, sont conformes aux connaissances actuelles puisque dans une des plus larges séries publiées à ce jour, étudiant 442 HELLP syndromes (sans analyse sérologique), Sibai *et al.* [10] ont identifié 71 % d'entre eux entre 27 et 36 SA, ce qui est similaire aux résultats de notre étude, puisque sur l'ensemble des 107 patientes, le terme médian d'accouchement dans le cadre du HELLP syndrome s'est établi à 32 SA, IQ [27 ; 36]. Sur le plan biologique, les données des patientes sont aussi comparables à celles des séries publiées, puisque dans notre étude, le nadir plaquettaire moyen était de

66 740 plaquettes/mm³, le taux moyen d'ASAT de 335 UI/l et de LDH de 937 UI/l. Ils étaient respectivement de 57 000 plaquettes/mm³, 249 UI/l et 853 UI/l pour Sibai *et al.* [10]. La mortalité maternelle immédiate en PP était nulle dans notre étude, tout comme pour les 128 cas de HELLP syndrome de Deruelle *et al.* [12].

La morbidité obstétricale accrue dans le groupe aPL+ se traduit par différents points : Premièrement, la survenue du HELLP syndrome à un terme plus précoce [27 SA, IQ [22 ; 31] versus 34 SA, IQ [29,5 ; 36,5] ; $p < 0,001$]. Ces données sont concordantes avec celles de Tsirigotis *et al.* [3] qui, dans une revue de la littérature portant sur les cas publiés de HELLP syndromes survenus chez des femmes ayant des aPL et permettant ainsi de regrouper une série de 43 évènements, retrouvaient la majorité de HELLP syndromes au cours du deuxième trimestre de grossesse, tout comme dans les 16 cas de Le Thi *et al.* [6]. La méta-analyse de Berks *et al.* [16] rapportant les associations de phénotypes de prééclampsies à une thrombophilie montrait que les aPL étaient significativement corrélés à un RCIU, à des infarctus placentaires et à un âge gestationnel inférieur à 34 SA, ce qui correspond aux résultats de notre étude puisque dans le groupe aPL+, la moitié des patientes ayant eu un HELLP syndrome ont accouché entre 22 et 31 SA. Deuxièmement près d'une grossesse sur deux (48,1 %) dans le groupe aPL positif s'est soldée par une mort fœtale, contre 8,7 % de mortinaissances en cas de HELLP syndrome survenant sur un terrain sans aPL. Tsirigotis *et al.* [3] retrouvent des résultats du même ordre de grandeur puisque le taux de mort fœtale s'élève à 56,5 % dans leur revue de la littérature. Le taux de mortalité fœtale en cas de HELLP syndrome chez des femmes dont le statut sérologique n'a pas été recherché est estimé à environ 10 % [17]. Sur l'ensemble de notre effectif, ce chiffre atteint 18,7 %, néanmoins chute à 8,7 % dans le groupe aPL-, faisant là encore suggérer un rôle péjoratif des aPL dans le pronostic fœtal.

Troisièmement, des IMG pour sauvetages maternels ont dû être pratiquées chez neuf des vingt-sept femmes aPL positives (soit 33,3 %) contre 4 des 80 grossesses sans aPL (soit 5 %) ($p < 0,001$).

Enfin, presque deux tiers des patientes du groupe aPL+ ont nécessité un transfert en réanimation, ce qui était significativement plus élevé que chez les femmes sans aPL [59,3 % versus 33,8 % ; $p = 0,005$] et avec une durée de séjour en moyenne deux fois plus longue chez les patientes ayant des aPL.

Les paramètres biologiques retrouvant des schizocytes, un dosage de fibrinogène significativement plus élevé et un TP significativement diminué dans le groupe aPL+ mettent

en relief l'apparition d'une hémolyse plus sévère lors d'un HELLP syndrome en terrain aPL+ versus aPL-. (Le dosage du TCA chez les patientes aPL+ a été recueilli mais son allongement significatif est attribuable à la présence des aPL et aux traitements hépariniques). Les autres marqueurs biologiques de sévérité du HELLP syndrome plaident eux aussi en faveur d'une gravité accrue en cas d'aPL puisque le nadir plaquettaire était en moyenne plus bas à $55\,375 \pm 28\,617$ plaquettes/mm³ chez les aPL+ versus $70\,528 \pm 37\,198$ plaquettes/mm³ chez les aPL- ($p=0,069$), les taux d'ASAT, d'ALAT, de LDH et la créatininémie étaient plus élevés.

Peu de données sur l'incidence du HELLP syndrome en PP sont connues à ce jour, s'agissant essentiellement de publications de cas isolés [18 - 21]. Sur l'ensemble de nos HELLP syndromes, 13,1 % se sont développés en PP, alors que pour Sibai *et al.* [10], ce chiffre était de 30 %. Cette différence peut s'expliquer par un monitoring clinico-biologique plus rapproché qu'il ne l'était lors de la publication de cette étude dans les années 1990, permettant ainsi la détection plus précoce des HELLP syndromes, augmentant alors la proportion de diagnostics en ante-partum. Le HELLP syndrome en PP serait associé à une augmentation de dysfonctions rénales et d'œdèmes pulmonaires [22, 23]. Nos résultats indiquent d'ailleurs que sur les 14 HELLP syndromes dans le PP, cinq femmes ont développé une IRA et 2 ont présenté un OAP.

Concernant le groupe aPL+, les femmes ayant eu une biologie triple positive avant ou sur la sérologie réalisée au décours du HELLP syndrome, tout comme les femmes présentant un LA, avaient une morbidité materno-fœtale accrue, confirmant ainsi que les patientes les plus sévères ont un profil aPL haut risque, identique à celui décrit dans d'autres études, à savoir la présence d'un LA [15, 24] et la triple positivité [14].

La présence d'un LA a été rapportée chez plus de 80 % des patientes ayant développé un CAPS [25]. Notre série comptait 13 cas de CAPS et pour les 12 biologies aPL disponibles, toutes avaient identifié un LA, soit lors d'une recherche d'aPL avant la grossesse, soit lors de la biologie aPL prélevée dans les suites du HELLP syndrome.

Il n'existe que quelques *case reports* de CAPS précédés d'un HELLP syndrome [26 - 30] et deux séries regroupant 8 [31] et 12 cas de CAPS [32], retrouvant respectivement une fréquence de 53 à 92 % de HELLP syndromes. Dans notre étude, 48,1 % des femmes aPL+ avec HELLP syndrome ont développé un CAPS. La médiane des termes d'accouchements de ces femmes ayant présenté un CAPS était de 24 SA, IQ [17 ; 30,5], ce qui est inférieur à la médiane des termes d'accouchements de l'ensemble du groupe aPL+ qui se situait à 27 SA,

IQ [22 ; 31] (et avec un terme moyen d'accouchement pour ces CAPS de $24,4 \pm 7$ SA, étendue [13 ; 36]). Hanouna *et al.* [32] ont pu estimer la moyenne des termes d'accouchements dans leur série de 12 CAPS précédés de HELLP syndromes à 26,6 SA, étendue [13 ; 37]. La précocité de survenue du HELLP syndrome durant la grossesse des femmes aPL+ semble associée au risque de développement d'un CAPS.

Notre étude comporte certaines limites. Le caractère rétrospectif du recueil peut entraîner un biais de sélection, néanmoins la rareté de l'incidence du HELLP syndrome, d'autant plus dans une population porteuse d'anticorps antiphospholipides ne pouvait permettre l'emploi d'un recueil prospectif.

L'étude d'un événement rare tel que le HELLP syndrome, dans une population présentant une maladie rare comme l'est le SAPL a entraîné un temps de recrutement plus long dans le groupe aPL+ que dans le groupe aPL- étant donné le faible nombre de cas incidents.

Les termes exacts de survenue des HELLP syndromes n'ont pas pu être analysés statistiquement. D'une part, en raison du manque de données sur ce point notamment dans le groupe aPL+, en effet les cas de HELLP syndromes chez des femmes aPL+ étaient rares donc parfois anciens et avaient souvent fait l'objet d'une demande d'avis inter-hospitalier, auprès du Centre de Référence de l'Hôpital Cochin AP - HP mais sans transmission de l'intégralité des informations de suivi des patientes. D'autre part, cela s'explique par la difficulté parfois pour les équipes obstétricales d'avoir pu précisément monitorer biologiquement le début du HELLP syndrome selon les critères diagnostiques notamment chez les patientes peu symptomatiques et ainsi d'avoir dû porter le diagnostic de HELLP syndrome *a posteriori*. Toutefois concernant les cas identifiés de HELLP syndromes en PP, l'étude approfondie des dossiers médicaux a permis de ne garder que les cas pour lesquels le diagnostic de HELLP syndrome avait été porté avec certitude en période de PP et n'était pas le motif clinique ou biologique du déclenchement éventuel de l'accouchement. De surcroît, le terme d'accouchement est un critère objectif et précis, permettant de comparer avec fiabilité la survenue de HELLP syndromes et de leurs conséquences dans les deux groupes.

La présence ou non d'une prééclampsie était attribuée de manière trop hétérogène par certaines équipes, ce paramètre n'a donc pu être conservé.

Quelques données manquantes n'ont pas pu être intégrées à l'analyse, limitant certaines comparaisons notamment pour les paramètres d'hémolyse et les valeurs de tensions artérielles.

Les complications typiques du HELLP syndrome (HSC, HRP, IRA, OAP, HDD, etc.) ont été recueillies mais leurs fréquences étaient trop faibles pour pouvoir les comparer entre les deux groupes. De plus, la base de données « SAPL - Lupus » comportait des questions sur les complications (par exemple « complications hémorragiques ? oui/non ») mais les comptes rendus d'accouchements étaient trop souvent manquants dans le groupe aPL+ pour pouvoir apporter avec fiabilité des données sur la survenue d'HDD.

Cette étude est la première à comparer directement les caractéristiques des HELLP syndromes chez des femmes ayant des aPL et chez des femmes sans aPL.

De plus, elle est à notre connaissance la série qui rassemble le plus grand nombre de cas de HELLP syndromes survenant chez des patientes aPL positives. Les données actuellement disponibles portent essentiellement sur des méta-analyses de *case reports* ou des séries de cas d'effectifs plus restreints.

Les données ont été recueillies à l'aide d'un formulaire standardisé et les dossiers médicaux de chaque patiente ont été consultés ce qui a limité le nombre de données manquantes.

Par ailleurs, nous apportons des éléments objectifs, non connus jusqu'alors, sur le taux et la durée de séjour en réanimation des patientes présentant un HELLP syndrome.

La prévalence du SAPL chez les femmes développant un HELLP syndrome est difficile à estimer puisqu'au total, seule une cinquantaine de HELLP syndromes associés à des aPL ont été rapportés dans la littérature. Elle se situerait entre 3 [13] et 13 % [6, 33]. La recherche d'aPL fait partie du bilan étiologique recommandé en cas de prééclampsie sévère et précoce (annexe 1), dont le HELLP syndrome est une des formes clinico-biologiques [34], afin de prévenir les éventuelles manifestations thrombotiques futures et d'anticiper les complications obstétricales ultérieures notamment par l'instauration d'un traitement antiagrégant associé à une héparine.

CONCLUSION

L'identification des grossesses à très haut risque de complications est un enjeu crucial. Nos résultats suggèrent que la présence d'aPL est un marqueur pronostic majeur au cours du HELLP syndrome tant sur le plan maternel que fœtal.

Comme pour les autres complications vasculo-placentaires déjà décrites en lien avec les aPL, les profils aPL les plus à risque sont la présence d'un LA et la triple positivité.

Un dosage systématique et aussi précoce que possible des aPL en cas de tableau débutant de HELLP syndrome permettrait d'identifier les grossesses à très haut risque et d'adapter la prise en charge thérapeutique des patientes. De plus, la forte incidence du CAPS dans les suites d'un HELLP syndrome associé aux aPL impose une surveillance rapprochée de ces patientes dans le PP.

D'autres études sont nécessaires afin de mieux préciser la fréquence et l'association entre aPL et HELLP syndrome ainsi que le devenir à long terme de ces patientes.

ANNEXES

Annexe 1 : Définitions :

Prééclampsie :

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

Prééclampsie sévère : prééclampsie avec au moins l'un des critères suivants :

- HTA sévère (pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 110 mmHg)
- Atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24h) ou créatininémie > 135 $\mu\text{mol/l}$ ou protéinurie > 5 g/j
- OAP ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome
- Éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, réflexes ostéotendineux polycinétiques, céphalées)
- Thrombopénie $< 100\ 000$ plaquettes/ mm^3
- HRP ou retentissement fœtal

Prééclampsie précoce : prééclampsie survenant avant 32 SA

Syndrome des antiphospholipides : pour porter le diagnostic, recenser un critère clinique et un critère biologique parmi :

Critères cliniques :

- Épisode thrombotique : un ou plusieurs épisodes de thrombose veineuse, artérielle ou de petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe, prouvé par l'imagerie ou par l'histologie. (Les thromboses veineuses superficielles ne permettent pas de satisfaire ce critère)

- Évènements obstétricaux :
 - au moins une mort fœtale in utero après 10 semaines de gestation, inexpliquée, d'un fœtus morphologiquement normal
 - **ou** une ou plusieurs naissances prématurées d'un fœtus morphologiquement normal avant 34 semaines de gestation, à cause d'une PE sévère, d'une éclampsie, de signes reconnus d'insuffisance placentaire
 - **ou** au moins trois fausses couches spontanées consécutives avant 10 semaines de gestation, non expliquées par une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle, une cause anatomique, une infection ou une cause hormonale maternelle

Critères biologiques : présence d'un ou plusieurs aPL à deux reprises, à au moins 12 semaines d'intervalle :

- IgG et/ou IgM aCL à taux > 40 unités GPL en ELISA ou titre > 99^{ème} percentile
- IgG et/ou IgM aβ2GPI à taux > 40 unités GPL en ELISA ou titre > 99^{ème} percentile
- LA détecté, mis en évidence en suivant les recommandations de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis*

Le délai entre la détection des aPL et les premières manifestations thrombotiques ne doit pas excéder 5 ans

Hémorragie de la délivrance :

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

Critères de classification du CAPS :

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

Annexe 2 : Liste des tableaux :

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion

page 12

Tableau 2 : Description du groupe aPL+ à l'inclusion

page 13

Tableau 3 : Traitements médicaux au long cours lors des grossesses dans les deux groupes

page 14

Tableau 4 : Données clinico-biologiques lors du HELLP syndrome dans les deux groupes

page 16

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Malmström O, Morken N-H. HELLP syndrome, risk factors in first and second pregnancy: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(6):709-16.
2. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2012;166.
3. Tsirigotis P, Mantzios G, Pappa V, Girkas K, Salamalekis G, Koutras A, *et al.* Antiphospholipid syndrome: a predisposing factor for early onset HELLP syndrome. *Rheumatol Int.* déc 2007;28(2):171-4.
4. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, *et al.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* juill 1999;42(7):1309-11.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH.* févr 2006;4(2):295-306.
6. Le Thi TD, Tieulie N, Costedoat N, Andreu M, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, *et al.* The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis.* févr 2005;64(2):273-8.
7. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* févr 1990;162(2):311-6.
8. Martin JN, Brewer JM, Wallace K, Sunesara I, Canizaro A, Blake PG, *et al.* Hellp syndrome and composite major maternal morbidity: importance of Mississippi classification system. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* août 2013;26(12):1201-6.

9. Cohen H, Mackie IJ, Devreese KMJ, International Society for Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee for Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Clinical and laboratory practice for lupus anticoagulant testing: An International Society of Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee survey. *J Thromb Haemost JTH.* oct 2019;17(10):1715-32.
10. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* oct 1993;169(4):1000-6.
11. Murray D, O’Riordan M, Geary M, Phillips R, Clarke T, McKenna P. The HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. *Ir Med J.* janv 2001;94(1):16-8.
12. Deruelle P, Coudoux E, Ego A, Houfflin-Debauge V, Codaccioni X, Subtil D. Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome: A study in 453 consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2006;125(1):59-65.
13. Queyrel V, Ducloy-Bouthors A-S, Michon-Pasturel U, Hachulla E, Dubucquoi S, Caron C, *et al.* Anticorps antiphospholipides au cours du syndrome HELLP : étude clinique et biologique à partir de 68 patientes. *Rev Médecine Interne.* mars 2003;24(3):158-64.
14. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, Tincani A, Lefkou E, Bertero MaT, *et al.* The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* mai 2015;14(5):387-95.
15. Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, Branch DW, Buyon JP, Guerra MM, *et al.* Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000131.
16. Berks D, Duvekot JJ, Basalan H, De Maat MPM, Steegers EAP, Visser W. Associations between phenotypes of preeclampsia and thrombophilia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* nov 2015;194:199-205.

17. Eeltink CM, van Lingen RA, Aarnoudse JG, Derks JB, Okken A. Maternal haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: Specific problems in the newborn. *Eur J Pediatr.* févr 1993;152(2):160-3.
18. Appenzeller S, Souza FHC, Wagner Silva de Souza A, Shoenfeld Y, de Carvalho JF. HELLP Syndrome and Its Relationship with Antiphospholipid Syndrome and Antiphospholipid Antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2011;41(3):517-23.
19. Ulander VM, Stefanovic V, Rinta-Kiikka I, Kaaja R. Pregnancy-associated recurrent liver necrosis in patient with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2006;15(12):889-91.
20. Roberts G, Gordon MM, Porter D, Jardine AG, Gibson IW. Acute renal failure complicating HELLP syndrome, SLE and anti-phospholipid syndrome: successful outcome using plasma exchange therapy. *Lupus.* 2003;12(4):251-7.
21. Segal S, Shenhav S, Segal O, Zohav E, Gemer O. Budd-Chiari syndrome complicating severe preeclampsia in a parturient with primary antiphospholipid syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* sept 1996;68(1-2):227-9.
22. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol.* juin 1993;168(6 Pt 1):1682-7; discussion 1687-1690.
23. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* févr 2002;186(2):253-6.
24. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, *et al.* Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol.* janv 2009;79(2):188-95.
25. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, *et al.* Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* sept 2009;68(9):1428-32.

26. Neuwelt CM, Daikh DI, Linfoot JA, Pfister DA, Young RG, Webb RL, *et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome. Response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum.* 1997;40(8):1534-9.
27. Koenig M, Roy M, Baccot S, Cuilleron M, de Filippis J-P, Cathbras P. Thrombotic microangiopathy with liver, gut, and bone infarction (catastrophic antiphospholipid syndrome) associated with HELLP syndrome. *Clin Rheumatol.* avr 2005;24(2):166-8.
28. Ornstein MH, Rand JH. An association between refractory HELLP syndrome and antiphospholipid antibodies during pregnancy; a report of 2 cases. *J Rheumatol.* juill 1994;21(7):1360-4.
29. Sinha J, Chowdhry I, Sedan S, Barland P. Bone marrow necrosis and refractory HELLP syndrome in a patient with catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol.* janv 2002;29(1):195-7.
30. Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: « PRE-APS » (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes (« MAPS »). *Autoimmun Rev.* déc 2006;6(2):76-80.
31. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Asherson RA, García-Carrasco M, da Costa IP, *et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Ann Rheum Dis.* juin 2007;66(6):740-6.
32. Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D, *et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatol Oxf Engl.* sept 2013;52(9):1635-41.
33. Moiton MP, Etienne G, Moustey F, Dallay D, Lebras M, Longy-Boursier M. Association syndrome HELLP et syndrome des anticorps antiphospholipides. Étude sur 31 cas de syndrome HELLP. *Rev Médecine Interne.* mai 2002;23(S1):56.
34. Committee on Practice Bulletins - Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* déc 2012;120(6):1514-21.

CARACTÉRISTIQUES DU HELLP SYNDROME ASSOCIÉ AUX ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE, DESCRIPTIVE, COMPARATIVE ET BICENTRIQUE

ABSTRACT

Objective: The link between HELLP syndrome and antiphospholipid antibodies (aPL) or antiphospholipid syndrome (APS) is poorly understood, probably due to the low frequency of these two conditions. This study aims to identify the characteristics of HELLP syndrome associated with aPL and/or APS in a cohort of patients with HELLP syndrome.

Methods: In this bicentric and comparative study, all consecutive cases of women diagnosed with HELLP syndrome during the course of pregnancy or the postpartum period who were also tested for aPL according to international diagnostic recommendations were included.

Results: Between January 1994 and November 2019, we included 107 women, of whom 27 had tested positive for aPL. The mean age was 30.4 ± 5.5 years old. The aPL-positive patients gave birth prematurely more often than the aPL-negative patients [27 weeks of amenorrhea (WA), IQR [22; 31] versus 34 WA, IQR [29.5; 36.5]; $p < 0.001$]. The live birth rate was significantly lower for aPL-positive women compared to aPL-negative women [51.9% versus 91.3%; $p < 0.001$], in spite of the prescription of antiplatelets and/or heparins for the majority of aPL-positive patients. One-third of aPL-positive women were required to undergo a medical abortion because of the severity of the HELLP syndrome versus 5% of aPL-negative women ($p < 0.001$). The intensive care unit admission rate of aPL-positive patients was significantly higher than the admission rate of patients without aPL [59.3% versus 33.8%; $p = 0.005$].

Conclusion: Our results show that HELLP syndrome arising in the presence of antiphospholipid antibodies presents a worse prognosis, both for the mother and unborn child.

Keywords: HELLP syndrome – antiphospholipid syndrome – antiphospholipid antibodies – pregnancy – intensive care – postpartum – catastrophic antiphospholipid syndrome

RÉSUMÉ

Contexte : Le lien entre HELLP syndrome et anticorps antiphospholipides (aPL) ou syndrome des antiphospholipides (SAPL) est mal connu, probablement en raison de la rareté de ces deux syndromes. Cette étude a pour objectif principal d'identifier les caractéristiques du HELLP syndrome associé aux aPL et/ou au SAPL, dans une cohorte de patientes ayant présenté un HELLP syndrome.

Méthodes : Dans cette étude bicentrique et comparative, tous les cas consécutifs de femmes ayant présenté un HELLP syndrome au cours d'une grossesse ou en post-partum avec une recherche d'aPL effectuée conformément aux recommandations internationales de diagnostic ont été incluses.

Résultats : Entre janvier 1994 et novembre 2019, nous avons inclus 107 femmes, 27 d'entre elles avaient des aPL. L'âge moyen était de $30,4 \pm 5,5$ ans. Les femmes aPL+ accouchaient plus précocement que les femmes aPL- [27 semaines d'aménorrhée (SA), IQ [22 ; 31] versus 34 SA, IQ [29,5 ; 36,5] ; $p < 0,001$]. Le pourcentage de naissances vivantes était significativement inférieur chez les femmes aPL+ par rapport aux femmes aPL- [51,9 % versus 91,3 % ; $p < 0,001$] et ce, malgré la prescription d'antiagrégants et/ou d'héparines chez la majorité des patientes aPL+. Un tiers des femmes aPL+ ont dû subir une IMG compte tenu de la gravité du HELLP syndrome contre 5 % des femmes aPL- ($p < 0,001$). Le taux d'admission en unité de réanimation chez les patientes aPL était significativement supérieur au taux d'admission des patientes sans aPL [59,3 % versus 33,8 % ; $p = 0,005$].

Conclusion : Nos résultats indiquent que les HELLP syndromes survenant en terrain antiphospholipides ont un pronostic plus sombre tant pour la mère que pour l'enfant à naître.

Mots-clés : HELLP syndrome – syndrome des anticorps antiphospholipides – anticorps antiphospholipides – grossesse – réanimation – post-partum – syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides