



HAL
open science

Apport de la recherche systématique des Anticorps Anti Nucléaires après un événement obstétrical précoce ou tardif

Marie Koubi

► **To cite this version:**

Marie Koubi. Apport de la recherche systématique des Anticorps Anti Nucléaires après un événement obstétrical précoce ou tardif. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03226307

HAL Id: dumas-03226307

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03226307>

Submitted on 14 May 2021

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.

**Apport de la recherche systématique des Anticorps Anti Nucléaires
après un événement obstétrical précoce ou tardif.**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 7 Mai 2021

Par Madame Marie KOUBI

Née le 16 septembre 1990 à Gap (05)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ROSSI Pascal	Président
Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert	Assesseur
Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles	Assesseur
Monsieur le Professeur MORANGE Pierre-Emmanuel	Assesseur
Madame le Professeur BRETTELLE Florence	Assesseur
Madame le Docteur BERNARD-GUERVILLY Fanny	Directeur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Pascal ROSSI

Vous me faites l'honneur de présider le Jury de ma thèse
Merci de m'avoir guidé dans mes premiers pas et de m'avoir accordé votre confiance
Merci de m'accueillir au sein de votre équipe
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde considération

Monsieur le Professeur Gilles KAPLANSKI

J'ai le privilège de vous compter parmi les membres de mon jury
Merci pour tout ce que vous m'avez appris, votre bienveillance et votre confiance
Je suis fière d'avoir été formée ces derniers mois auprès de vous
Soyez assuré de mon plus profond respect

Monsieur le Professeur Jean-Robert HARLE

Vous me faites l'honneur d'évaluer mon travail
Merci d'avoir guidé ma voie vers la médecine interne lorsque j'hésitais encore, je n'ai pas regretté une
seule fois ce choix. Vos enseignements m'ont été précieux
Soyez assuré de ma sincère reconnaissance

Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel MORANGE

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury et de juger mon travail
C'est avec vous que j'ai été initiée à la recherche. Votre bienveillance, vos qualités humaines et
scientifiques m'auront été fondamentales
Soyez assuré de mon plus profond respect

Madame le Professeur Florence BRETTELLE

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury.
Votre expérience et vos compétences pour évaluer ce travail étaient une évidence
Recevez ici l'expression de ma plus haute considération

Madame le Docteur Fanny BERNARD-GUERVILLY

C'est un privilège d'avoir réalisé cette thèse avec toi. Je mesure toute la chance qui est la mienne
d'avoir travaillé sous ta (première) direction
J'ai tant appris à tes côtés, je pourrais dédier une page entière de remerciements rien que pour toi
Ta bienveillance envers tes internes est légendaire, je peux en témoigner. Je suis honorée de bientôt
travailler à tes côtés.
Sois certaine de mon profond respect

A ma Famille :

A mon fils, Achille

A mes parents,

Mon papa, merci de m'avoir toujours poussé à plus, merci d'avoir toujours cru en moi et merci d'avoir toujours été là quand j'avais besoin. Mon petit papa chéri je suis si fière d'être ta fille.

Ma mamounette, merci d'être la plus douce et la plus encourageante des mamans, merci pour les milliards de petits plats que tu m'as préparé (et les lessives qui vont avec), et merci de supporter toutes mes humeurs. Et non, maman, je ne peux plus changer de spécialité. Je t'aime

A mes frères et leurs petites tribus,

Jako, dit le parrain, merci d'avoir toujours la porte ouverte avec un bon gouter pour nous et merci pour tes blagues que j'arrive jamais à re-raconter. Yaya tu as toujours fait partie de ma vie, comme une propre sœur. Merci pour tes précieux conseils tout au long de ma vie (et toutes ces fois où je t'ai appelé pour pleurer) et merci de m'avoir donné ces 3 petites têtes d'œufs.

Léa (la Mini moi), Fanny (Boudi), et Axel (qui reste mon petit chéri pour toujours) vous faites de moi une tata comblée. Je vous aime

Romain, la vraie définition du frère et sœur qui se chamaillent mais qui s'aiment je crois que c'était nous, Fred, on a hâte de rencontrer notre petit neveu <3

A mi Abuela, cuanto te echo de menos cada dia. Si pudiera tenerte aqui conmigo lo haria mil veces, pero se como te gusta tu pueblo (y lo que me gusta a mi). Te quiero abuelita

A mi Mama de verano y Tonton, gracias por todos estos anos a vuestro lado, gracias por siempre estar cuando lo necesito.

A mis primos HERMANOS, Yoli, Dani y Sergio gracias por haberme tratado como vuestra hermanita. Os hecho de menos.

A mes grands-parents, Mamie Marie, Papi Charles, Abuelito, et à mon Tonton Lucien, partis avant d'avoir pu assister à ce moment. Je suis sûre que vous auriez été fiers. Vous m'avez accompagnés durant toutes ces années, au fond de mon cœur dès que j'avais besoin de réconfort

A ma belle Famille adorée, devenue ma famille.

Papou, Mounette, merci de m'avoir accueillie et de m'avoir fait sentir chez vous comme dans ma propre maison. Et surtout merci d'avoir un fils aussi beau et génial

Elsa, j'ai tellement de chance, je n'aurai pas pu mieux tomber, tu es bien plus qu'une belle sœur pour moi, mais tu le sais, tu as déjà entendu mes déclarations d'amour plus d'une fois.

A Renaud, mon partenaire in crime, pour sa gourmandise, heureusement que tu es toujours là pour m'accompagner. Même si tu es le premier arrivé, j'espère te devancer auprès de Mounette

A mes 3 petits chéris Clotaire, Calixte et Léopoldine qui me remplissent de joie <3

A toute la Famille KOUBI,

Mes deux Tatas, Arlette et Jeannine, et tous mes cousins, trop loin pour venir fêter ça,

Kinou, Olivier, Michèle, Lisa, Ludine, Mattéo et Charline que je ne vois pas assez souvent

Et bien entendu Céline, qui fera toujours partie de ma famille et mon monde

A Philippe, Gilles, Leslie et Jessie, ma cousine de la réanimation <3

A mon Tonton Pierrot, merci de m'avoir fait découvrir le milieu hospitalier déjà si jeune... c'est un peu grâce à toi (et Véronique) que tout a commencé. Je vous en serai toujours reconnaissante

A mon Tonton Robert et ma Tata Carmen, merci pour toutes mes virées parisiennes et pour tous ces repas gastronomiques

A Régina, William, Mabel et Remi, merci pour tous ces bons moments passés ensemble, même si ils sont bien trop rares...

A Aline (marraine Marseillaise) et Bruno, une si belle rencontre. Merci de toujours me faire rire et de répondre toujours présents.

A Réjane, entre chaque retrouvaille s'écoule 10 ans. En espérant que cette fois ci on ne se quitte plus. Ils seraient drôlement contents de nous voir ensemble de là-haut.

A mes Amis :

A Brian (ou Bryan ?) on saura jamais... Merci d'être mon fidèle ami depuis toujours, merci de m'avoir fait l'honneur d'être la marraine de Laya. Tu sais que je serai toujours là

A Ma JJ, l'expatriation t'a fait du bien, mais qu'est-ce que tu me manques. Tu aurais été fière, je suis même sûre qu'on aurait pleuré en se faisant un câlin pour nos retrouvailles. Tu as toujours été le rayon de soleil de ma vie.

A ma merveilleuse bande de Foufs et de Tâtâs

Vous me facilitez pas la tâche, je passe la dernière pour les Remerciements. Merci d'être la meilleure (et plus bonne) bande de copines du monde. Merci pour ces 13 dernières années passées à vos côtés, et merci de vous battre sans relâche pour être la tâtâ préférée d'Achille

A Mathilde, Tactila, impossible de résumer notre histoire en une phrase. L'amitié c'est ça, c'est de ne rien se dire et tout comprendre. Tu sais qu'il y aura toujours une place pour toi à la maison

A Solene, j'ai rarement vu quelqu'un d'aussi dévouée que toi, sur tous les plans. Je suis fière d'être ton amie

A Laura, même de Lyon tu continues de me faire rêver. A nos soirées sushis/séries, à nos soirées tout court, à nos années colocations. Reviens quand tu veux, tu sais que toi et moi c'est pour la vie

A Sara, Seresta, merci pour tes conseils, merci de me faire rire en permanence. Tu rends mes samedis tellement agréables. J'espère qu'il y en, aura des milliers d'autres. Par contre, j'oublierai jamais le KO que tu m'as mis

A Marion, à tes Rougonnades légendaires, à tes expressions loufoques. C'est moins rigolo depuis que tu es partie, tu nous manques.

A Sophie, Sofio, heureusement que tu es là pour toutes mes nouvelles interrogations de maman. Et merci pour tous ces MoonWalk et déhanchés. Je serai toujours là

A Zavou, toi aussi tu es bien trop loin, j'ai hâte de pouvoir venir lézarder chez toi. Merci d'être toujours présente dans les moments importants <3

A Typhaine et Mélanie, deux supers rencontres un peu plus tardives. Vous êtes venues étoffer cette petite bande et on ne s'en porte que mieux

Et bien entendu à vos +1, qui nous supporte au quotidien, on sait que ça doit pas être facile les gars

Aux Gapençais,

Vincent, par ce que tu es mon râleur préféré et moi ta meilleure copine. Parce qu'avec toi finalement c'est toujours facile. Merci d'être toi. A Pierre, pour nos appels express et à notre amitié (pas express), merci de prendre soins des miens. A Olga pour avoir adouci notre Pierrus.

A Manon, Yohan, Paul et Alice, merci pour tous ces thés du dimanche. Manon, merci pour ta franchise, je sais que tu es quelqu'un sur qui je peux compter. A Yohan, pour tous ces mots adorables que tu as eus depuis notre rencontre.

A Sophie et Sam, merci d'être toujours partants pour tout, dans la simplicité et la bonne humeur. Chaque moment passé avec vous me rend heureuse

A Ludo et Julie, Morgan et Betty, Magali et Gael, pour tous ces moments partagés, j'espère qu'ils seront plus nombreux à l'avenir

A Charline et Morganette pour tous ces moments de rire et votre grain de folie

A Steph, pour avoir toujours cru en moi et pour toutes ses soirées à refaire le monde ensemble.

A Marie Pruvette, pour son amitié infaillible, pour ces coups de fils interminables à toute heure de la journée. Je suis heureuse que tu aies pu accomplir ton rêve

A Sarah, pour l'excellent médecin et amie que tu es. Ton manque de confiance en toi te perdra, mais je serai toujours là pour te rappeler à quel point tu gères.

A Melissa, Sabine, Pim, merci d'avoir été là quand ça n'allait pas. Les moments partagés deviennent trop rares à mon goût.

Damien, merci de m'avoir aidé à grandir.

A Pauline, mon amie depuis le primaire. A nos séries et nos films préférés regardés des centaines de fois. On a bien grandi depuis, mais c'est toujours un plaisir de se retrouver

A Mathilde et Marie, mes danseuses préférées, on a traversé les années studios, on a partagé toutes nos joies et chagrins d'amour. Je suis heureuse que vous fassiez toujours partie de ma vie

Et bien sûr à Nicole pour nous avoir appris à nous déhancher, et nous avoir supporté pendant toutes ses années (et pas les meilleures)

A mis amigas que estan demasiado lejos para venir. A Evelyn, A Las Inmas y a Radio Patio. Gracias por todos estos veranos, por todas estas ferias. Sabeis que teneis casa en Francia.

A mes rencontres hospitalières :

A mes Co-internes, Léa, Camille, Alice, Vincent, Bichon pour ces moments passés en stage et en congrès (en soirées et pas en séance plénière), vous avez égayé ces longues années d'internat.

A Jean-Baptiste mon fidèle compagnon, pour tous ses semestres ensemble, pour ton soutien et pour tes observ d'entrées.

A Benoit, pour m'avoir montré à quel point la médecine interne pouvait être amusante à toute heure de la nuit.

A Raphael, merci pour ces quelques mois improvisés à travailler ensemble, tes futurs collègues ont de la chance de pouvoir travailler avec toi (ils pourront aussi apprécier ton lever de coude).

A mes derniers co-internes : Robin, Quentin, Clara, Marine et encore JB, Merci de m'avoir supporté ces derniers mois, au milieu du stress de la thèse.

Et bien entendu à cette merveilleuse équipe d'infirmières que l'on a envie d'emmenner partout avec nous, Maelys, Marine, Melissa, Emilie, Angèle, Bérénice et Kardiata, vous rendez le travail facile et en plus dans la bonne humeur. On a (et les patients aussi) de la chance de vous avoir.

A Marie, Mélanie et Manon, on a formé un sacré beau gang de Baleines. Mais nos poussins en valaient la peine. Marie et Melanie je suis contente de vous retrouver dans ce super bureau du bonheur. Manon tu seras toujours la bienvenue pour venir manger du chocolat avec nous.

A mes copains néphrologues, Mathieu qui m'a appris la bonne humeur en stage, à Mika qui m'a appris la néphrologie et à Pitou pour ses bluffs légendaires. A Flora et Solene pour leur gentillesse, leur sourire inconditionnel et pour m'avoir surnommé Maman Marie.

A la réanimation de l'Hôpital Européen, Guillemette, Laurence, Lucas, Thomas, Matthias, Jerome, Anne, parce que votre bonne humeur et vos prouesses à tous les niveaux font que l'on a envie d'intégrer votre équipe. Et bien entendu à ma team 3030, Claire et PH pour les 6 mois de joie passés avec vous

A cette poignée de praticiens qui m'a montré le chemin de quel médecin je voulais être. Benoit tu as guidé mes premiers pas (et mes derniers), tu as été pour moi une source d'inspiration. A Fanny (deux remerciements en une seule thèse), ton exercice de la médecine et ta gentillesse, fait qu'on a tous envie d'être comme toi. Dorothee parce que travailler avec toi est tellement agréable et que les patients te le rendent bien, j'espère pouvoir te retrouver un jour. Noémie pour ta douceur, ta pédagogie et tes tenues toujours impeccables. Et enfin Rodolphe, merci de m'avoir accompagnée et toujours rattrapée quand j'avais besoin, c'est sûr que je n'arriverai jamais à couper le cordon, même quand je serai loin.

Et enfin,

A Jonathan, mon Brad, Mon Jonnhy, ma moitié. Le quotidien avec toi est un doux rêve, merci d'être à mes côtés chaque jour et d'avoir fait de moi la femme et maman si heureuse que je suis aujourd'hui.
Je t'aime

**Apport de la recherche systématique des
Anticorps Anti-nucléaires après un événement obstétrical
précoce ou tardif**

Résumé :

La présence des anticorps anti-nucléaires (AAN) peut précéder de plusieurs années l'apparition d'une maladie auto-immune (MAI). Ces maladies sont fréquentes chez la jeune femme et peuvent se révéler au cours de la grossesse. L'indication du dosage des AAN est non recommandée de manière systématique dans le bilan étiologique de pathologies obstétricales car l'association entre les AAN et les complications ou issues de grossesse, n'est pas consensuelle. L'objectif de notre étude était de déterminer si la découverte d'AAN au décours d'événements obstétricaux est associée à un diagnostic de maladie auto-immune et si cette découverte influence le pronostic des grossesses ultérieures.

Il s'agit d'une étude descriptive multicentrique, dirigée par le CHU de Marseille. Les patientes incluses ont toutes été présentées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) « Thrombophilie et Grossesse», entre juin 2012 et décembre 2019, après un événement obstétrical. Les AAN étaient découverts à cette occasion. Il a ensuite été proposé à toutes les patientes une consultation en médecine interne. Les données étaient recueillies rétrospectivement par analyse des dossiers informatiques et mises à jour par téléphone.

404 patientes (19,6%) ont été incluses, 50 ont eu un diagnostic de MAI en lien avec les AAN (12,4 %). Les patientes ayant une pathologie dysimmunitaire avaient des AAN à taux plus élevé ($p < 0,001$), avec une spécificité plus fréquente (26%, versus 6,7%, $p < 0,0001$), et plus souvent persistants (84 % versus 30,8%, $p < 0,0001$). Les taux d'AAN, les diagnostics de MAI n'influaient pas de manière significative sur l'issue des grossesses ultérieures.

Notre étude montre que la découverte d'AAN au décours d'un événement obstétrical permet un diagnostic précoce de MAI. Elle fait reconsidérer le dosage systématique des AAN après un événement obstétrical : lorsque les AAN sont positifs, une prise en charge et un suivi adaptés permettent de s'affranchir de l'impact négatif que pourraient avoir une MAI associée aux AAN sur les grossesses ultérieures

Mots clés : Anticorps anti-nucléaires, maladie auto-immune, complications obstétricales, grossesse, lupus, syndrome des anti-phospholipides

Introduction

Les maladies auto-immunes (MAI) comme le lupus érythémateux systémique (LES), le syndrome de Gougerot Sjogren (SGS) et le Syndrome des anti-Phospholipides (SaPL) sont relativement fréquentes chez la femme en âge de procréer. Certaines d'entre elles peuvent se révéler à l'occasion d'une grossesse (Clowse et al., 2005; Tincani et al., 2019). Elles sont une cause de morbi-mortalité materno-fœtale (Friedman et al., 2015; Hefler-Frischmuth et al., 2017).

La présence des anticorps anti-nucléaires (AAN) peut précéder de plusieurs années l'apparition d'une MAI (Arbuckle et al., 2003; Ma et al., 2017). Leur prévalence dans la population générale peut atteindre jusqu'à 13,8%. Cette prévalence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (17,8% versus 9,6%) (Sato et al., 2012).

Les femmes sans MAI connue ayant une grossesse compliquée ont plus fréquemment des auto-anticorps. L'apparition de ces auto-anticorps pendant la grossesse et le post-partum est le plus souvent transitoire. Elle est possiblement due à une réaction immunitaire en lien avec la grossesse ou une MAI jusque-là méconnue (Afman et al., 2003).

L'indication du dosage des AAN est mal définie dans le bilan étiologique des pathologies obstétricales. Il n'est pas recommandé de manière systématique car il n'y a pas de consensus sur l'association entre les AAN et les complications ou issues de grossesse (Hennessy et al., 2021; Huchon et al., 2014; Youssef et al., 2019). Certaines études ont montré que les AAN sont plus fréquents chez les patientes ayant eu des fausses couches spontanées précoces (FCSP) (Cavalcante et al., 2020), une pré-eclampsie (PE), un retard de croissance intra utérin (RCIU), une mort fœtale in utero (MFIU) (Carp et al., 2008; D'Ippolito et al., 2020; Kiuttu et al., 1994). D'autres études ne confirment pas ces résultats (Afman et al., 2003; Hefler-Frischmuth et al., 2017).

En l'absence d'une consultation dédiée en médecine interne, il est donc difficile de savoir si les AAN découverts dans le bilan d'une complication obstétricale sont associés à une MAI et si ils auront une conséquence sur les grossesses ultérieures (Ticconi et al., 2016).

L'objectif principal de notre étude était de déterminer si la découverte d'AAN au décours d'évènements obstétricaux précoces ou tardifs est associée à un diagnostic de maladie auto-immune. Les objectifs secondaires sont d'évaluer si la découverte de ces AAN influence le pronostic des grossesses ultérieures et si certaines caractéristiques de ces AAN permettent de sélectionner les patientes à orienter en médecine interne.

Matériels et méthodes

Patientes

Il s'agit d'une étude descriptive multicentrique, dirigée par le CHU de Marseille à l'Hôpital Nord, centre de référence des pathologies obstétricales. Les patientes incluses ont toutes été présentées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) « Thrombophilie et Grossesse », entre juin 2012 et décembre 2019, en présence d'obstétriciens, internistes et hématologues.

Les motifs de présentation en RCP étaient classés en mort fœtale in utéro (MFIU) et fausse couche tardive (FCT) définies respectivement comme un fœtus décédé après 14 semaines d'aménorrhée (SA) in utéro et comme l'accouchement d'un fœtus après 14 semaines SA non viable, fausses couches spontanées précoces (FCSP) avant 14 SA, retard de croissance in utéro (RCIU) défini comme une biométrie échographique inférieure au dixième percentile, Pathologies Vasculaires Placentaires (PVP) : pré éclampsie (hypertension artérielle systolique > 140 mmHg et/ou diastolique > 90mmHg associée à une protéinurie > 0,3g/24H) - éclampsie - HELLP, antécédent familial ou personnel de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), thrombophilie biologique, hématome rétro placentaire (HRP), autres causes (infertilité, anomalies biologiques, antécédent médical ou obstétrical autre).

Toutes les patientes présentées en RCP ont eu une recherche d'AAN, même si celui-ci n'est pas recommandé en pratique courante. Pour être incluses, la découverte d'AAN devait avoir lieu après un événement obstétrical précoce ou tardif. Les patientes mineures et celles qui avaient des AAN connus avant la présentation en RCP avec ou sans MAI associée ont été exclues. Il a ensuite été proposé à toutes les patientes une consultation en médecine interne dans le même hôpital. Les données démographiques, les antécédents médicaux et obstétricaux, le motif de présentation, les paramètres biologiques et les issues de grossesse étaient recueillis rétrospectivement par analyse des dossiers informatiques. Chaque patiente non revue en consultation était contactée deux fois par téléphone, à des dates différentes avant de conclure à l'absence de réponse. Les données sur la découverte de pathologies ultérieures (auto-immunes ou non) et la présence de nouvelles grossesses, jusqu'à 3 par patientes (issue, événement obstétrical, traitement) ont été mises à jour. Les appels et toutes les données recueillies ont été réalisés par le même investigateur. La durée du suivi, exprimée en années, correspondait à la période entre la date de la RCP et la date des dernières nouvelles, pouvant être soit une consultation en médecine interne, soit une consultation/hospitalisation en gynécologie obstétrique ou un appel téléphonique. La fin du suivi était en décembre 2020. Le consentement des patientes était recueilli en amont. L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique de la faculté d'Aix Marseille (référence 2020-09-10-001) et est enregistrée au Règlement Général sur la Protection des Données de l'APHM sous le numéro 2020-54.

Dosages et mesures de laboratoires

Pour les fausses couches spontannées précoces à répétition (FCSP) le bilan recommandé par le collège national des gynécologues et obstétriciens français (Huchon et al., 2014) a été réalisé : recherche de SaPL, diabète, hypothyroïdie, anticorps anti-thyroglobuline et thyropéroxydase, carence en vitamines B9 et B12, hyperhomocystéinémie, hyperprolactinémie, altération de la réserve ovarienne, malformation ou anomalie utérine, anomalie caryotypique parentale ou du produit de fausse couche. En cas de fausse couche tardive (FCT), le bilan morphologique à la recherche d'une anomalie utérine a été effectué selon les mêmes recommandations. Enfin, en cas de mort fœtale in utero (MFIU), en plus du bilan infectieux maternel et de l'examen anatomopathologique du placenta et du fœtus, nous avons recherché une thrombophilie innée et acquise, un diabète, une dysthyroïdie (Huchon et al., 2014). Une dysthyroïdie était définie par une anomalie de la TSH et/ou la positivité d'au moins un anticorps anti-thyroïde.

Le taux des AAN, leur fluorescence, leur spécificité (anti DNA, anti ENA – antigènes solubles), ainsi que leur persistance ont été relevés. Les AAN ont été détectés en immunofluorescence (IIF) sur les cellules Hep-2 (Laboratoire Bio-Rad) à partir d'une dilution à 1/80 et jusqu'à une dilution de 1/1280. Les anticorps anti-extractable nuclear antigene (ENA ou antigènes solubles), regroupant les anti-SSa (anti-Ro60), Anti-SSb (anti-La), anti-RNP, anti-Sm, anti-Scl70, anti-centromères B, anti-JO1 et anti-double brin (anti-DNA) ont été détectés en utilisant les kits commerciaux EliA™. Les seuils de positivité retenus pour les antigènes solubles et anti DNA étaient respectivement de 10 U/mL et 15 U/mL.

Les anomalies suivantes du bilan de thrombophilie (BT) ont été recherchées : un déficit en antithrombine (AT), en protéine C (PC) ou S (PS), une mutation du facteur V Leiden (FV) ou une mutation G20210A du gène de la prothrombine (FII), une hyper-homocystéinémie, la présence d'anticorps anti-phospholipides conventionnels (aPL) : anticoagulant circulant lupique (ACC), anti-Cardiolipine (aCL-IgG et IgM) et anti-Beta-2 Glycoprotein I (β 2GPI - IgG et IgM). Les anomalies du BT étaient classées en thrombophilie innée (déficit PS, PC, AT, mutations des FV, FII, hyperhomocystéinémie) et acquise (aPL).

La recherche des déficits en inhibiteurs a été effectuée sur l'automate STA-R, utilisant les kits commercialisés par Diagnostica Stago. Un déficit en AT était défini par un taux inférieur à 80 UI/dl, évalué par l'activité cofacteur de l'héparine de l'AT (technique chromogénique, Stachrom-ATIII). L'activité de la PC a été mesurée à l'aide du kit Staclot Protein C. Un taux inférieur à 70 UI/dl indiquait un déficit. Enfin, le déficit en PS était défini par un taux de PS libre inférieur à 55 UI/dl en ELISA. Les mutations des facteurs V et du gène de la prothrombine ont été recherchées en duplex par PCR en temps réel, par courbe de fusion avec des sondes d'hybridation, sur un LC480 (Roche Applied Sciences). L'hyperhomocystéinémie était définie comme $> 14 \mu\text{mol/L}$.

Les concentrations d'aCL, IgG et IgM et anti-β2GPI - IgG and IgM ont été mesurées par technique enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (respectivement Cardiolisa Theradiag® et Orgentec Diagnostica). En accord avec les méthodes du laboratoire la positivité été retenue à 15 U/mL pour les aCL et 8 U/mL pour anti-β2GPI. L'anticoagulant circulant lupique (ACC) a été recherché conformément aux recommandations de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), en utilisant deux temps de coagulation : Partial Thromboplastin Time-Lupus Anticoagulant (PTT-LA) par l'automate Diagnostica Stago® et le temps de venin de vipère dilué (dRVVT) par Hyphen BioMed®. L'index de Rosner était calculé et considéré comme positif s'il était supérieur à 15. Les résultats du dRVVT étaient exprimés selon un ratio normalisé (valeur positive > 1,2).

Bilan en médecine interne

Les patientes vues en consultation ont eu un interrogatoire et un examen clinique à la recherche de pathologies associées. En fonction des signes d'appel des examens paracliniques supplémentaires étaient prescrits. Les pathologies diagnostiquées à la consultation de médecine interne pouvaient être en lien avec la présence des AAN (maladie dysimmunitaire) ou sans rapport avec les AAN. Les critères de classification de l'ACR-EULAR étaient utilisés pour le LES, le SGS, la sclérodermie, le SapL (Fanouriakis et al., 2019; Shiboski et al., 2017; Tektonidou et al., 2019; van den Hoogen et al., 2013). Les autres pathologies auto-immunes étaient : maladie de Biermer, dysthyroïdie, suivi des anticorps anti-SSA pendant la grossesse ou autres (vascularites et autres connectivites). Les pathologies sans rapport avec les AAN étaient : carences en fer, folates, vitamine B12, pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral), pulmonaires (asthme, syndrome d'apnées du sommeil), ou psychiatriques (dépression du post-partum).

Analyse statistique

Les variables continues sont décrites par les moyennes et les écarts-types et ont été comparées par un test t de Student. Les variables catégorielles sont exprimées en valeur absolue et pourcentages. Leur comparaison a fait appel à un test du Chi² de Pearson (ou un test de Fisher quand les effectifs calculés étaient inférieurs à 5). Pour toutes les comparaisons, un seuil de risque alpha à 5% a été utilisé pour déterminer le degré de significativité (p<0.05). Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS Version 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTATS

Au total, 2045 patientes ont été présentées en RCP Thrombophilie et Grossesse entre juin 2012 et décembre 2019. 456 patientes (22,3%) avaient des AAN positifs. 52 patientes (2,5%) avaient déjà une MAI connue associée aux AAN avant la RCP : elles ont été exclues. Pour les 404 autres patientes (19,6%) il s'agissait d'une découverte d'AAN sans diagnostic connu de maladie auto-immune. 100 ont été perdues de vue après la présentation en RCP. 304 ont été suivies : 182 ont été vues en consultation de médecine interne, 122 ont été revues en gynécologie obstétrique ou recontactées par téléphone (Figure 1).

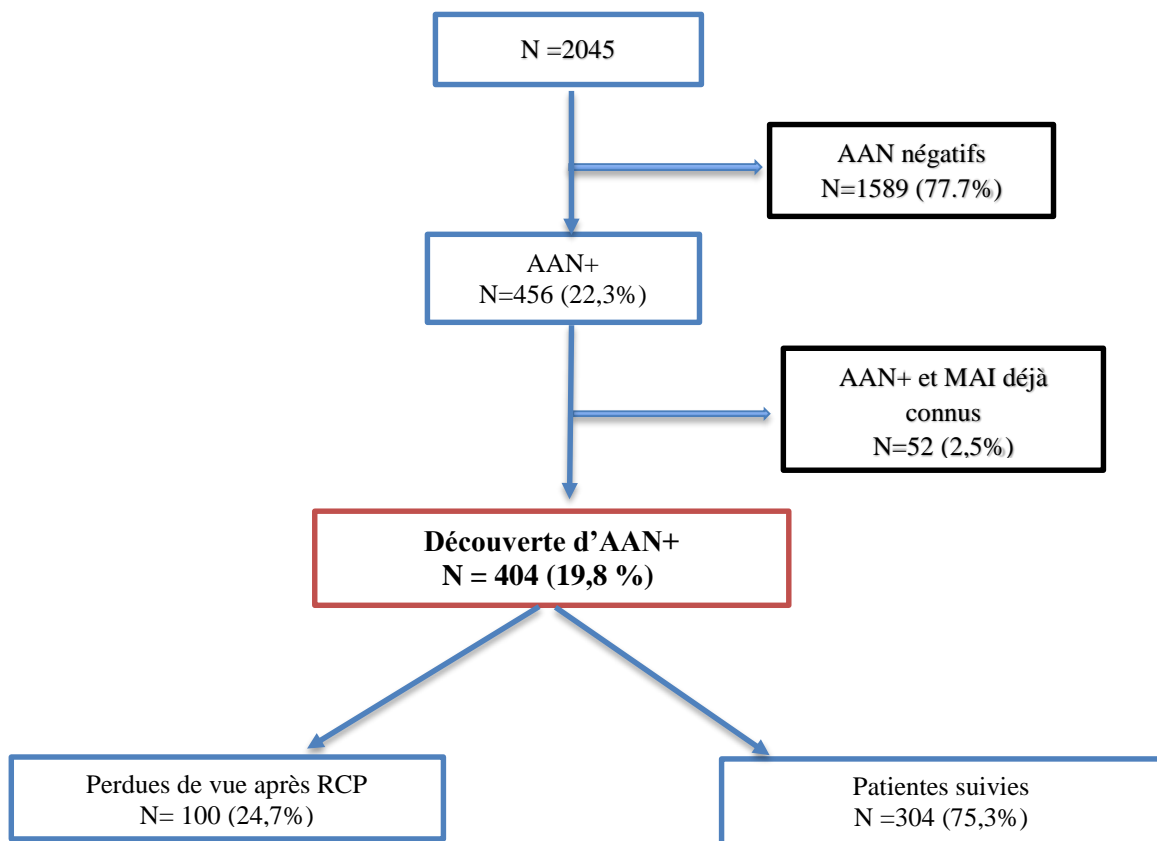


Figure 1 : Flow chart

182 patientes (45,1%) ont été vues en consultation de médecine interne après la découverte des AAN. Les pathologies diagnostiquées en consultation ont été classées en deux catégories : celles en lien avec une pathologie dysimmunitaire (50 patientes, 12.4 %) et celles sans rapport avec les AAN (75 patientes, 18.6 %).

Les caractéristiques générales des patientes incluses, celles ayant eu un diagnostic de MAI et celles sans diagnostic sont détaillées dans le tableau 1 : données démographiques, motif principal de présentation en RCP, bilan de thrombophilie et CRP. Les patientes avec MAI sont plus souvent porteuses de marqueurs aPL (48% versus 9%, $p < 0,0001$). Enfin, elles ont plus fréquemment une CRP élevée (40 % versus 19,3%, $p < 0,001$). En revanche, l'âge, l'IMC, le motif de présentation en RCP, les anomalies du bilan de thrombophilie innée et la naissance d'un enfant vivant au décours de la RCP sont identiques chez les patientes avec ou sans MAI.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patientes avec et sans MAI

	Toutes n=404	Patientes avec MAI, n=50	Patientes sans MAI, n=354	P
Données démographiques, moy (+/ ET)				
Age, années	32,7 (5,9)	32,9 (5,2)	32,7 (6,0)	0,798
IMC, kg/m ²	25,5 (6,6)	25,7 (6,7)	25,5 (6,6)	0,873
Naissance d'un enfant vivant après RCP (n,%)	206 (51,0)	32 (67,0)	174 (68,0)	0,859
Motif principal de présentation en RCP, n (%)				
				0,207
FCSP	134 (33,2)	17 (34,0)	117 (33,0)	
FCT et MFIU	104 (25,7)	13 (26,0)	91 (25,7)	
PVP	53 (13,2)	6 (12,0)	47 (13,3)	
RCIU	25 (6,2)	4 (8,0)	21 (5,9)	
MTEV personnelle	29 (7,2)	4 (8,0)	25 (7,1)	
MTEV familiale ou thrombophilie	21 (5,2)	2 (4,0)	19 (5,4)	
HRP	5 (1,2)	0 (0,0)	5 (1,4)	
Autres	33 (8,1)	4 (8,0)	29 (8,2)	
Thrombophilie et CRP, n(%)				
Bilan de thrombophilie innée anormal	91 (22,5)	14 (28,0)	77 (21,8)	0,209
Facteur V	19 (4,7)	1 (2,0)	18 (5,1)	
Facteur II	12 (0,5)	3 (6,0)	9 (2,6)	
Déficit en Protéine C	3 (0,7)	1 (2,0)	2 (0,6)	
Déficit en Protéine S	49 (12,1)	7 (14,0)	42 (11,9)	
Déficit en Antithrombine	4 (0,1)	0 (0,0)	4 (1,2)	
Hyperhomocystéinémie	47 (11,6)	5 (10,0)	42 (11,9)	
Déficits/mutations combinées	43 (10,6)	2 (4,0)	41 (11,6)	
DM	17 (4,2)	1 (2,0)	16 (4,5)	
Bilan de thrombophilie acquise anormal	56 (13,9)	24 (48,0)	32 (9,0)	<0,001
ACC	19 (4,7)	13 (26,0)	6 (1,7)	
AntiB2GP1 IgM	6 (1,5)	4 (8,0)	2 (0,6)	
AntiB2GP1 IgG	16 (4,0)	10 (20,0)	6 (1,7)	
ACL IgM	6 (1,5)	3 (6,0)	8 (2,3)	
ACL IgG	21 (5,2)	13 (26)	3 (0,8)	
Non conventionnels	19/219 (8,7)	1 (2,0)	18 (5,1)	
Triple +	9 (2,2)	7 (14,0)	2 (0,6)	
CRP >5 mg/L	67 (16,6)	16 (40,0)	51 (19,3)	0,003

IMC : Indice de Masse Corporelle, FCSP : Fausses couches Spontanées Précoces, FCT : Fausses couches Tardives, MFIU : Mort Fœtale In Utero, PVP : Pathologie Vasculaires Placentaires; MTEV : Maladie Thrombo Embolique Veineuse, RCIU : Retard de croissance Intra Utérin, HRP : Hématome Retro Placentaire, DM : Données Manquantes, CRP : C Reactive Protéine

Le Tableau 2 compare les caractéristiques des AAN, chez les patientes ayant une pathologie auto-immune à celles sans diagnostic de MAI. Elles avaient des AAN à taux plus élevé ($p < 0,001$), avec une spécificité plus fréquente (26%, versus 6,7%, $p < 0,0001$), et plus souvent persistants (84 % versus 30,8%, $p < 0,0001$).

Tableau 2 : Caractéristiques des AAN en fonction du diagnostic de MAI

	Toutes n =404 (%)	Patientes avec diagnostic de MAI, n=50 (%)	Patientes sans diagnostic de MAI, n=354 (%)	P
Taux				<0,001
1/80	100 (24,7)	3 (6,0)	97 (27,4)	
1/160	153 (37,9)	14 (28,0)	139 (39,3)	
1/320	90 (22,3)	17 (34,0)	73 (20,6)	
1/640	36 (8,9)	7 (14,0)	29 (8,2)	
1/1280	25 (6,2)	9 (18,0)	16 (4,5)	
Aspect				0,517
Moucheté	370 (91,5)	48 (96,0)	322 (91,0)	
Homogène	12 (3,0)	0 (0,0)	12 (3,4)	
Centromérique	6 (1,5)	2 (4,0)	4 (1,1)	
Nucléolaire	7 (1,7)	0 (0,0)	7 (2,0)	
Autres	9 (2,3)	0 (0,0)	9 (2,5)	
Antigènes solubles				<0,001
anti SSA	17 (4,2)	8 (16,0)	9 (2,5)	
anti-centromères	5 (1,3)	2 (4,0)	3 (0,8)	
anti-RNP	6 (1,5)	1 (2,0)	5 (1,4)	
anti-mito 2	3 (0,7)	1 (2,0)	2 (0,6)	
non	373 (92,3)	38 (76,0)	335 (94,7)	
Anti-DNA +				<0,001
oui	6 (1,5)	1 (2,0)	5 (1,4)	
non	398 (98,5)	49 (98,0)	349 (98,6)	
Persistence des AAN > 2 mois				<0,001
oui	151 (37,4)	42 (84,0)	109 (30,8)	
non	47 (11,6)	8 (16,0)	39 (11,0)	
Données manquantes	206 (51,0)	0 (0,0)	206 (58,2)	

Les pathologies en rapport avec les AAN sont détaillées dans le tableau 3. La découverte des AAN au moment de la RCP était associée à 22 SaPL : 17 obstétricaux, 5 non obstétricaux. Les autres pathologies dysimmunitaires retrouvées étaient 5 LES, 3 suivis d'anticorps anti-SSA pendant la grossesse, 2 sclérodermies systémiques, 2 purpuras thrombopéniques immunologiques, 2 SGS, 6 thyroïdites auto-immunes, 2 maladies de Biermer, 2 maladies de Behçet, une myosite auto-immune, une polyarthrite rhumatoïde, une maladie de Raynaud et une hémoglobinurie paroxystique nocturne. Concernant les pathologies non auto-immunes : on retrouve majoritairement des diagnostics de carences en fer, folates ou B12 (45 diagnostics, 24.8 % des patientes vues en consultation), puis les pathologies cardiovasculaires (n=6), les rhumatismes mécaniques (n=6), puis les pathologies psychiatriques (n=5). On note toutefois un diagnostic de tumeur du rectum, un d'insuffisance rénale terminale, 2 diagnostics d'AVC, les autres diagnostics représentaient 9 patientes.

SaPL	22 (44)
SaPL obstétrical	17
SaPL non obstétrical	5
Dysthyroïdie	6 (12)
LES	3 (6)
LES et SaPL	2 (4)
Suivi Ac anti SSA pendant la grossesse	3 (6)
Sclérodermie	2 (4)
SGS	2 (4)
Purpura thrombopénique immunologique	2 (4)
Biermer	2 (4)
Autres	6 (12)
Maladie de Behcet	2
Polyarthrite rhumatoïde	1
Maladie de Raynaud	1
Syndrome des anti-synthétases	1
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	1

Parmi les 122 patientes (30,2%) n'ayant pas consulté initialement en médecine interne, les appels téléphoniques ont permis de découvrir trois nouveaux diagnostics de MAI, suivis dans d'autres centres hospitaliers : 1 LES (AAN à 1/80 avec Anti DNA positifs à 27 U/mL, persistants à 1 an à 1/320 avec anti DNA à 59 U/mL) et 2 spondylarthrites ankylosantes (AAN à 1/80 sans spécificité et 1/160 anti-centromères). Ces appels ont également permis de reconvoquer dix patientes (8.2%) qui avaient une symptomatologie évocatrice de MAI pour une consultation en médecine interne (examen clinique et organisation d'examens complémentaires en fonction des signes d'appels). 22 autres patientes ont eu un autre diagnostic, sans rapport avec une pathologie auto-immune ou obstétricale.

Le tableau 4 compare, chez les patientes suivies (n=304), les patientes ayant eu une issue de grossesse favorable (n=206 soit 67,8%) à celles n'ayant pas eu d'enfant, n=98 (absence de grossesse volontaire, infertilité, ou événement obstétrical : FCSP/IMG/MFIU). Les patientes ayant eu une naissance d'enfant vivant étaient plus jeunes : 31,5 ans, versus 34,8 ans ($p < 0,001$). Leur motif de présentation en RCP différait ($p = 0,035$), notamment il y avait plus de femmes présentées pour FCSP (34,4%, versus 21,5%) et moins de femmes présentées pour PVP (11,6%, contre 17,3%) et antécédents personnels de MTEV (4,4% versus 9,2%). Nous n'avons pas mis en évidence d'autre différence entre ces deux groupes notamment concernant le taux, la spécificité ou la persistance des AAN, même si la présence d'anticorps anti-DNA paraissait plus importante dans le groupe sans enfant (tendance non significative). Le bilan de thrombophilie, les diagnostics de pathologies dysimmunitaires ou la présence d'une consultation en médecine interne n'influaient pas de manière significative sur l'issue des grossesses ultérieures.

Tableau 4 : Comparaison des patientes selon leurs issues de grossesses ultérieures à la RCP (n=304)

		Patientes avec naissance d'au moins un enfant vivant après RCP (n = 206)	Patientes sans naissance d'un enfant vivant après RCP (n=98)	P
Données démographiques, moy (+/-) ET				
Age, années		31,5 (4,8)	34,8 (7,2)	<0,001
IMC, kg/m2		25,3 (5,7)	25,4 (7,8)	0,851
Motif de l'absence de naissance	Pas de grossesse *	-	78 (79,6)	-
	FCS/IMG/MFIU	-	20 (20,4)	-
Motif de présentation principal en RCP, n (%)				
				0,035
FCT et MFIU		57 (27,7)	27 (27,6)	
FCSP		71 (34,4)	21 (21,5)	
PVP		24 (11,6)	17 (17,3)	
MTEV Personnelle		17 (8,2)	8 (8,2)	
RCIU		11 (5,4)	7 (7,1)	
MTEV Familiale/thrombophilie		9 (4,4)	9 (9,2)	
HRP		2 (1,0)	2 (2,0)	
Autres		15 (7,3)	7 (7,1)	
AAN, n (%)				
Taux				0,628
	1/80	37 (18,0)	23 (23,5)	
	1/160	78 (37,9)	42 (42,9)	
	1/320	54 (26,2)	17 (17,3)	
	1/640	20 (9,7)	11 (11,2)	
	1/1280	17 (8,2)	5 (5,1)	
Aspect				0,621
	moucheté	190 (92,2)	91 (92,9)	
	autres	16 (7,8)	7 (7,1)	
Ag solubles				0,228
	oui	15 (7,3)	11 (11,2)	
Présence DNA				0,066
	oui	2 (1,0)	4 (4,1)	
Consultations et Diagnostics, n (%)				
Consultation initiale en médecine interne		124 (60,2)	58 (59,2)	0,867
Type de diagnostics				
	Pathologies auto-immunes	34 (16,5)	16 (16,3)	0,969
	Diagnostic sans rapport avec AAN	50 (24,3)	25 (25,5)	
	Patientes sans diagnostic	122 (59,2)	57 (58,2)	
Durée moyenne de suivi, années (+/-ET)		4,5 (2,6)	4,8 (2,4)	0,394
Bilan thrombophilie innée anormal		46 (22,3)	22 (22,4)	0,881
Bilan thrombophilie acquise anormal		31 (15,0)	13 (13,2)	0,681

* Absence de grossesse volontaire ou infertilité

IMC : Indice de Masse Corporelle, FCSP : Fausses couches Spontanées Précoces, FCT : Fausses couches Tardives, MFIU : Mort Fœtale In Utero, PVP : Pathologie Vasculaires Placentaires; MTEV : Maladie Thrombo Embolique Veineuse, RCIU : Retard de croissance Intra Utérin, HRP : Hématome Retro Placentaire, AAN: Anticorps anti nucléaires

DISCUSSION

Il s'agit de la première cohorte de patientes suivies en raison de la découverte d'AAN après un événement obstétrical précoce ou tardif. Elle est associée à un diagnostic de MAI dans 12,4% (50/404 patientes) surtout lorsque le titre d'anticorps est élevé, associé à une spécificité et persistant plus de 2 mois.

Dans notre cohorte, la prévalence de la découverte des AAN au décours d'un événement obstétrical est de 19,8%. Nous retrouvons une prévalence des AAN un peu plus importante que celle de la population générale féminine et que celle d'une population de patientes de gynécologie obstétrique tout venante. Dans l'étude de Satoh et al., 2012, aux Etats Unis, incluant 4758 personnes, la prévalence des AAN est de 13,8 % (intervalle de confiance IC à 95% [12,2-15,5%]). Elle est plus élevée chez les femmes : 17,8% versus 9,6% chez les hommes, $p < 0,001$. La prévalence des AAN chez les patientes se présentant dans un service de gynécologie obstétrique était de 11% (46 patientes sur 408) dans l'étude Afman et al., 2003, avec un seuil de positivité à 1/40. Ceci peut être expliqué par le fait que toutes les femmes de notre cohorte ont été présentées en RCP et que les motifs de présentation en RCP tels que les fausses couches ou pathologies vasculaires placentaires peuvent être des manifestations de MAI.

Dans notre cohorte, chez 22 patientes un diagnostic de SaPL a été posé selon les définitions de l'ACR et de l'EULAR. Le SapL est considéré comme le facteur de risque le plus important de pertes fœtales récurrentes (Cervera et al., 2002; Deguchi et al., 2017). Une étude prospective (Li et al., 2021), qui étudiait les femmes avec au moins un marqueur aPL et un événement obstétrical montrait que l'association des marqueurs aPL avec des AAN était fréquente (28,9% des patientes). Un taux d'AAN supérieur à 1/160 était associé à un risque plus élevé de mort fœtale. Nous avons également diagnostiqué des thyroidites auto-immunes chez 6 patientes. Plusieurs études (De Leo and Pearce, 2018; Siriwardhane et al., 2018) ont déjà montré l'association entre anticorps anti-thyroidiens et AAN. Siriwardhane et al., a montré que 18,1% et 17,7% des patients avec respectivement des anti-TPO et des anti-TG avaient également des AAN. D'autres données montrent une association encore plus importante avec la présence d'anti-DNA ($p < 0,001$) (Pedro et al., 2006). Enfin, un LES a été diagnostiqué chez 5 patientes (10%), un SGS chez 2 patientes. Une autre étude (Arbuckle et al., 2003), montrait que les auto-anticorps précédaient de plusieurs années le diagnostic de LES: chez 130 patients, 88% avaient un anticorps avant le diagnostic (maximum 9,4 ans avant, minimum 3,3 ans). Les AAN étaient présents dans 78% des cas (dilution de 1/120 ou plus), les anti-DNA dans 55%, anti-SSA dans 47%. La présence d'AAN à 1/120 augmentait de 40 fois la probabilité de LES par rapport à des AAN négatifs. D'autres études confirment ces résultats (Ma et al., 2017) : les auto anticorps peuvent précéder la maladie entre 1 et 9 ans pour le LES et environ de 7 ans pour le SGS.

Nous avons montré que les issues de grossesses étaient identiques quel que soit le taux d'AAN, qu'il y ait ou non un diagnostic de MAI ou une thrombophilie associée. Seuls, l'âge jeune et le motif de

présentation initial en RCP influait sur les chances de grossesse ultérieure. Comme dans la littérature le succès de grossesse était plus important chez les femmes jeunes après FCSP (Cardinale et al., 2017). Il est en effet connu que le diagnostic précoce de maladies dysimmunitaires (LES, SaPL, dysthyroïdie auto-immunes, anti SSA+) a un rôle important dans le succès des grossesses en permettant un suivi et une prise en charge adaptés. La mise en place d'une consultation préconceptionnelle est importante, ainsi qu'un suivi multidisciplinaire (Andreoli et al., 2017; Le Guern et al., 2015; Nahal et al., 2018; Tincani et al., 2019). Aussi, l'approche pluridisciplinaire des grossesses chez les patientes lupiques a permis de faire diminuer les pertes fœtales (43% de pertes dans les années 1969, contre 17% dans les années 2000, [Götestam Skorpen et al., 2016]). La présence d'auto-anticorps comme marqueur pronostic des complications de la grossesse est controversé (Carp et al., 2008; D'Ippolito et al., 2020). L'étude de Afman et al., 2003, réalisée chez 48 patientes avec AAN sans maladies auto-immunes comparées à 92 contrôles ne montre aucune différence entre les patientes AAN + et les autres en terme d'issue materno-fœtale. Des résultats similaires sont montrés dans une autre étude (Hefler-Frischmuth et al., 2017) mesurant le taux d'AAN et anti-DNA chez 114 patientes avec pertes fœtales et 107 patientes en bonne santé. Aucune différence d'auto-immunité dans les sérums n'était retrouvée ($p=0,9$ pour les AAN et $p=0,6$ pour les anti-DNA). Ticconi et al., 2016, ont montré dans une étude prospective comparant 45 patientes AAN + à 41 patientes AAN- avant grossesse, que sur les 22 patientes qui restaient AAN+ au premier trimestre, 31,8% avait une fausse couche. Sur les 23 patientes qui négativaient leurs AAN, aucune fausse couche n'était relevée, montrant que la disparition des AAN pouvait avoir un rôle protecteur. Le rôle des AAN dans les fausses couches récurrentes a souvent été étudié. Une méta-analyse (Cavalcante et al., 2020) retrouvait une fréquence plus élevée des AAN (20,6% versus 6,7%, OR 3,30 [IC95 1,41-7,73], $p=0,006$) dans le groupe des fausses couches à répétition, sans différence sur le type de fluorescence, à l'instar de nos résultats. Deroux et al., 2017 ont relevé que la prévalence des AAN était aussi plus élevée en cas d'infertilité (10 à 20% des patientes), et que cette prévalence était inversement proportionnelle à la parité (OR 2,0, $p=0,001$). Une étude rétrospective (Tanacan et al., 2019), comparant 91 patientes AAN + avec une spécificité ou associés à un marqueur aPL, à 91 contrôles, a également montré une différence entre les deux groupes en terme d'antécédents de fausses couches ($p<0,001$), RCIU ($p<0,001$) et hypertension gravidique ($p=0,05$).

Qu'il y ait ou non une MAI diagnostiquée, une thrombophilie et quel que soit le taux d'AAN, les issues de grossesses étaient identiques. Nous pensons que le suivi étroit multidisciplinaire entre obstétriciens et internistes, a permis d'optimiser la prise en charge des MAI en dehors et pendant la grossesse. Le suivi rapproché, adapté à chaque patiente (biologie standardisée, recherche d'autre pathologie AI associées, suivi des patientes anti SSA+, échographie doppler foetaux) et une prise en charge thérapeutique ciblée (acide acétylsalicylique, hydroxychloroquine, corticothérapie, héparine de bas poids moléculaire, hormones thyroïdiennes) peuvent expliquer l'absence de différence significative entre nos deux groupes. Des résultats similaires (Li et al., 2021) montrent que le traitement adapté dans

le SaPL est un facteur protecteur (OR = 0,149, IC 95% [0,029-0,075]) ainsi que la consultation et le suivi régulier en rhumatologie (OR = 0.085, IC 95% [0.024, 0.306]).

Enfin, nous voulions savoir quel(s) critère(s) associé(s) à la découverte d'AAN au décours d'un évènement obstétrical précoce ou tardif pourrait permettre aux obstétriciens d'orienter les patientes en consultation de médecine interne. Nous pouvons penser que l'évènement obstétrical est le premier signe clinique de la MAI. Il est déjà connu que dans certaines situations, la MAI peut se révéler au cours de la grossesse (17% des 203 patientes enceintes d'une étude américaine [Clowse et al., 2005]). De la même manière, les mères de nouveaux nés atteints de lupus néonatal sont le plus souvent asymptomatiques et leur positivité anti SSA et/ou SSB doit faire instaurer un suivi pour diagnostiquer la survenue d'une MAI (Izmirly et al., 2017). Nous avons confirmé que plus le taux d'AAN est élevé (ainsi que leur persistance au cours du temps et l'association à une spécificité), plus l'association à une maladie auto-immune est importante ($p < 0,001$). Ainsi si le dosage des AAN est positif il doit orienter systématiquement vers une consultation interniste.

Notre étude comporte plusieurs limites. Il existe un biais de mémorisation inhérent à toute étude rétrospective. Le bilan de thrombophilie inné n'a parfois pu être réalisé qu'une seule fois, au décours immédiat de l'évènement obstétrical. La recherche d'AAN a été réalisée hors recommandations au décours de tout évènement obstétrical si le dossier était présenté en RCP: le coût inhérent au dosage est non négligeable.

Il s'agit de la première cohorte de patientes suivies en raison de la découverte d'AAN après un évènement obstétrical précoce ou tardif. Ce travail montre que dans 12% des cas, la découverte d'AAN au décours d'un évènement obstétrical est associée à un diagnostic de MAI. Cela fait reconsidérer le dosage systématique des AAN après un évènement obstétrical quel qu'il soit. Le diagnostic précoce et le suivi adapté de MAI optimise la prise en charge des patientes en préconceptionnel, pendant la grossesse et dans le post-partum. Ainsi, une consultation interniste dédiée et une collaboration étroite entre les obstétriciens et médecins spécialistes permet de dépister précocement une MAI et de s'affranchir de l'impact négatif qu'auraient les AAN sur les grossesses ultérieures. Aucune caractéristique associée à la positivité des AAN n'a permis de déterminer quelle patientes orienter en consultation de médecine interne. Nous pensons que l'évènement obstétrical si il est inexpliqué justifie à lui-même une consultation en médecine interne, à fortiori si les AAN sont positifs. Seule une étude prospective comparant les patientes ayant eu un évènement obstétrical avec ou sans découverte d'AAN permettra de déterminer si la découverte des AAN est l'élément qui doit motiver la consultation interniste ou si l'évènement obstétrical inexpliqué suffit.

References

- Afman, I.E., Cronjé, H.S., Joubert, G., Badenhorst, P.N., Schoon, M.G., 2003. Antinuclear antibody testing in obstetric patients. *S Afr Med J* 93, 932–937.
- Andreoli, L., Bertias, G.K., Agmon-Levin, N., Brown, S., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Doria, A., Fischer-Betz, R., Forger, F., Moraes-Fontes, M.F., Khamashta, M., King, J., Lojaccono, A., Marchiori, F., Meroni, P.L., Mosca, M., Motta, M., Ostensen, M., Pamfil, C., Raio, L., Schneider, M., Svenungsson, E., Tektonidou, M., Yavuz, S., Boumpas, D., Tincani, A., 2017. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76, 476–485. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>
- Arbuckle, M.R., McClain, M.T., Rubertone, M.V., Scofield, R.H., Dennis, G.J., James, J.A., Harley, J.B., 2003. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine* 349, 1526–1533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021933>
- Cardinale, C., Berbis, J., Chau, C., Bernard, F., Arnoux, D., Fratacci, M.-F., Boubli, L., Bretelle, F., 2017. Two miscarriages, consecutive or non-consecutive, does it change something? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 46, 721–725. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.09.008>
- Carp, H.J.A., Meroni, P.L., Shoenfeld, Y., 2008. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *Rheumatology* 47, iii6–iii8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken154>
- Cavalcante, M.B., Cavalcante, C.T. de M.B., Sarno, M., Silva, A.C.B., Barini, R., 2020. Antinuclear antibodies and recurrent miscarriage: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Reproductive Immunology* 83. <https://doi.org/10.1111/aji.13215>
- Cervera, R., Piette, J.-C., Font, J., Khamashta, M.A., Shoenfeld, Y., Camps, M.T., Jacobsen, S., Lakos, G., Tincani, A., Kontopoulou-Griva, I., Galeazzi, M., Meroni, P.L., Derksen, R.H.W.M., de Groot, P.G., Gromnica-Ihle, E., Baleva, M., Mosca, M., Bombardieri, S., Houssiau, F., Gris, J.-C., Quéré, I., Hachulla, E., Vasconcelos, C., Roch, B., Fernández-Nebro, A., Boffa, M.-C., Hughes, G.R.V., Ingelmo, M., 2002. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients: Clinical and Immunologic Manifestations of APS. *Arthritis & Rheumatism* 46, 1019–1027. <https://doi.org/10.1002/art.10187>
- Clowse, M.E.B., Magder, L.S., Witter, F., Petri, M., 2005. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis & Rheumatism* 52, 514–521. <https://doi.org/10.1002/art.20864>
- De Leo, S., Pearce, E.N., 2018. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 6, 575–586. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30402-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30402-3)
- Deguchi, M., Yamada, H., Sugiura-Ogasawara, M., Morikawa, M., Fujita, D., Miki, A., Makino, S., Murashima, A., 2017. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: A multicenter study. *Journal of Reproductive Immunology* 122, 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.08.001>
- Deroux, A., Dumestre-Perard, C., Dunand-Faure, C., Bouillet, L., Hoffmann, P., 2017. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 53, 78–86. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8586-z>
- D'Ippolito, S., Ticconi, C., Tersigni, C., Garofalo, S., Martino, C., Lanzzone, A., Scambia, G., Di Simone, N., 2020. The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology* 83. <https://doi.org/10.1111/aji.13200>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J.N., Cervera, R., Doria, A., Gordon, C., Govoni, M., Houssiau, F., Jayne, D., Kouloumas, M., Kuhn, A., Larsen, J.L., Lerstrøm, K., Moroni, G., Mosca, M., Schneider, M., Smolen, J.S., Svenungsson, E., Tesar, V., Tincani, A., Troidborg, A., van Vollenhoven, R., Wenzel, J., Bertias, G., Boumpas, D.T., 2019. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 78, 736–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>

- Friedman, A.M., Ananth, C.V., Prendergast, E., Chauhan, S.P., D'Alton, M.E., Wright, J.D., 2015. Thromboembolism incidence and prophylaxis during vaginal delivery hospitalizations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 212, 221.e1-221.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.017>
- Götestam Skorpen, C., Hoeltzenbein, M., Tincani, A., Fischer-Betz, R., Elefant, E., Chambers, C., da Silva, J., Nelson-Piercy, C., Cetin, I., Costedoat-Chalumeau, N., Dolhain, R., Förger, F., Khamashta, M., Ruiz-Irastorza, G., Zink, A., Vencovsky, J., Cutolo, M., Caeyers, N., Zumbühl, C., Østensen, M., 2016. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases* 75, 795–810. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208840>
- Hefler-Frischmuth, K., Walch, K., Hefler, L., Tempfer, C., Grimm, C., 2017. Serologic markers of autoimmunity in women with recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology* 77, e12635. <https://doi.org/10.1111/aji.12635>
- Hennessy, M., Dennehy, R., Meaney, S., Linehan, L., Devane, D., Rice, R., O'Donoghue, K., 2021. Clinical practice guidelines for recurrent miscarriage in high-income countries: A systematic review. *Reproductive BioMedicine Online*. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.02.014>
- Huchon, C., Deffieux, X., Beucher, G., Carcopino, X., Costedoat-Chalumeau, N., Delabaere, A., Capmas, P., Gallot, V., Iraola, E., Lavoue, V., Legendre, G., Lejeune-Saada, V., Leveque, J., Nedellec, S., Nizard, J., Quibel, T., Subtil, D., Vialard, F., Lemery, D., 2014. Pertes de grossesse : recommandations pour la pratique clinique – Texte court. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 43, 918–928. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.09.020>
- Izmirly, P., Saxena, A., Buyon, J.P., 2017. Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Current Opinion in Rheumatology* 29, 467–472. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000414>
- Kiuttu, J., Hartikainen, A.L., Mäkitalo, R., Ruuska, P., 1994. The outcome of pregnancy in antinuclear antibody-positive women. *Gynecol Obstet Invest* 37, 160–163. <https://doi.org/10.1159/000292548>
- Le Guern, V., Guettrot-Imbert, G., Costedoat-Chalumeau, N., 2015. La consultation préconceptionnelle. *La Revue de Médecine Interne* 36, 151–153. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.07.012>
- Li, X., Deng, X., Duan, H., Zeng, L., Zhou, J., Liu, C., Guo, X., Liu, X., 2021. Clinical features associated with pregnancy outcomes in women with positive antiphospholipid antibodies and previous adverse pregnancy outcomes: a real-world prospective study. *Clinical Rheumatology* 40, 193–204. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05203-3>
- Ma, W.-T., Chang, C., Gershwin, M.E., Lian, Z.-X., 2017. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity* 83, 95–112. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.003>
- Nahal, S.K., Selmi, C., Gershwin, M.E., 2018. Safety issues and recommendations for successful pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity* 93, 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.07.016>
- Pedro, A., Romaldini, J., Americo, C., Takei, K., 2006. Association of Circulating Antibodies Against Double-Stranded and Single-Stranded DNA with Thyroid Autoantibodies in Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 114, 35–38. <https://doi.org/10.1055/s-2005-873005>
- Satoh, M., Chan, E.K.L., Ho, L.A., Rose, K.M., Parks, C.G., Cohn, R.D., Jusko, T.A., Walker, N.J., Germolec, D.R., Whitt, I.Z., Crockett, P.W., Pauley, B.A., Chan, J.Y.F., Ross, S.J., Birnbaum, L.S., Zeldin, D.C., Miller, F.W., 2012. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis & Rheumatism* 64, 2319–2327. <https://doi.org/10.1002/art.34380>
- Shiboski, C.H., Shiboski, S.C., Seror, R., Criswell, L.A., Labetoulle, M., Lietman, T.M., Rasmussen, A., Scofield, H., Vitali, C., Bowman, S.J., Mariette, X., Group, the I.S.S.C.W., 2017. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving

- three international patient cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76, 9–16.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210571>
- Siriwardhane, T., Krishna, K., Ranganathan, V., Jayaraman, V., Wang, T., Bei, K., Rajasekaran, J.J., Krishnamurthy, H., 2018. Exploring Systemic Autoimmunity in Thyroid Disease Subjects. *Journal of Immunology Research* 2018, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/6895146>
- Tanacan, A., Beksac, M.S., Orgul, G., Duru, S., Sener, B., Karaagaoglu, E., 2019. Impact of extractable nuclear antigen, anti-double stranded DNA, antiphospholipid antibody, and anticardiolipin antibody positivity on obstetrical complications and pregnancy outcomes. *Human Antibodies* 27, 135–141. <https://doi.org/10.3233/HAB-180359>
- Tektonidou, M.G., Andreoli, L., Limper, M., Amoura, Z., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Cuadrado, M.J., Dörner, T., Ferrer-Oliveras, R., Hambly, K., Khamashta, M.A., King, J., Marchiori, F., Meroni, P.L., Mosca, M., Pengo, V., Raio, L., Ruiz-Irastorza, G., Shoenfeld, Y., Stojanovich, L., Svenungsson, E., Wahl, D., Tincani, A., Ward, M.M., 2019. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases* 78, 1296–1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
- Ticconi, C., Pietropolli, A., Borelli, B., Bruno, V., Piccione, E., Bernardini, S., Di Simone, N., 2016. Antinuclear autoantibodies and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *American Journal of Reproductive Immunology* 76, 396–399.
<https://doi.org/10.1111/aji.12560>
- Tincani, A., Nalli, C., Khizroeva, J., Bitsadze, V., Lojacono, A., Andreoli, L., Shoenfeld, Y., Makatsariya, A., 2019. Autoimmune diseases and pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 33, 101322.
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101322>
- van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S.R., Baron, M., Tyndall, A., Matucci-Cerinic, M., Naden, R.P., Medsger, T.A., Carreira, P.E., Riemekasten, G., Clements, P.J., Denton, C.P., Distler, O., Allanore, Y., Furst, D.E., Gabrielli, A., Mayes, M.D., van Laar, J.M., Seibold, J.R., Czirjak, L., Steen, V.D., Inanc, M., Kowal-Bielecka, O., Müller-Ladner, U., Valentini, G., Veale, D.J., Vonk, M.C., Walker, U.A., Chung, L., Collier, D.H., Ellen Csuka, M., Fessler, B.J., Guiducci, S., Herrick, A., Hsu, V.M., Jimenez, S., Kahaleh, B., Merkel, P.A., Sierakowski, S., Silver, R.M., Simms, R.W., Varga, J., Pope, J.E., 2013. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 72, 1747–1755. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>
- Youssef, A., Vermeulen, N., Lashley, E.E.L.O., Goddijn, M., van der Hoorn, M.L.P., 2019. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reproductive BioMedicine Online* 39, 497–503. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.008>

Relevance of systematic anti-nuclear antibodies testing after obstetrical complications

Authors:

Marie KOUBI ¹, Pascal ROSSI ¹, Robin ARCANI ², Quentin GOMES DE PIHNO ¹, Cécile CHAU ³, Julie BLANC ³, Christophe GUERVILLY ⁴, Florence BRETELLE ³, Fanny BERNARD-GUERVILLY ¹

Affiliations:

- 1- Internal medicine department, North hospital, Public hospitals of Marseille, Aix-Marseille University, France
- 2- Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, La Conception Hospital, APHM, 147 Bd Baille, 13005 Marseille, France
- 3- Gynaecology and Obstetrics department, North hospital, Public hospitals of Marseille, Aix-Marseille University, France
- 4- Medical Intensive Care Unit, North Hospital, APHM, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France.

Corresponding author:

Marie KOUBI, MD

Internal medicine department, North hospital, Public hospitals of Marseille, France

Email: marie.koubi@ap-hm.fr

Phone: +33491968712

Abstract:

Reproductive issues are commonly encountered with autoimmune disease (AID). Although anti-nuclear antibodies (ANA) are often present several years before AID diagnosis, the importance of ANA testing has not been evaluated in this context.

The objective of this study was to determine if ANA discovery after obstetrical complications is associated with a diagnosis of AID and improves the prognosis of subsequent pregnancies.

All patients presented at the multidisciplinary board meeting (MBM) "Thrombophilia and Pregnancy", whose ANA were discovered after an obstetrical complications, were included in a multicenter descriptive study. All the patients were referred to an internal medicine consultation for diagnosis. Data were collected retrospectively by computer chart analysis and updated by phone.

A total of 404 patients were included, of which 50 (12.4%) had a diagnosis of AID related to ANA. Patients with AID had higher ANA levels ($p < 0.001$), with more frequent specificity (26%, versus 6.7%, $p < 0.0001$), and more often persistent (84% versus 30.8%, $p < 0.0001$). Subsequent pregnancy outcomes were not significantly affected by ANA levels and AID diagnoses.

Our study shows that the discovery of ANA after obstetrical complications may lead to an early diagnosis of AID. It makes us reconsider the systematic determination of ANA after an obstetrical event because in the case where ANA are found positive, an adapted follow-up would reduce the negative impact of ANA presence on the subsequent pregnancies.

Key words: anti-nuclear antibodies; obstetrical complications; autoimmunes diseases; pregnancy, lupus, antiphospholipid syndrome

Introduction

Autoimmune diseases (AID) such as systemic lupus erythematosus (SLE), primary Sjögren syndrome (PSS), and anti-phospholipid syndrome (APS) are commonly encountered in women of childbearing age. Some of them may be diagnosed during pregnancy (Clowse et al., 2005; Tincani et al., 2019) as they are associated with maternal-fetal morbidity and mortality (Friedman et al., 2015; Hefler-Frischmuth et al., 2017). In case of complicated pregnancy, women without known AID exhibit more frequently ANA, probably due to a pregnancy-related immune response or previously undetected AID (Afman et al., 2003). Some studies (Cavalcante et al., 2020) have shown that ANA are more often detected in patients with early recurrent miscarriage (RM) (20,6%), pre-eclampsia (PE), intrauterine growth restriction (IUGR), and fetal death in utero (FID) (Carp et al., 2008; D'Ippolito et al., 2020; Kiuttu et al., 1994). However, other studies did not support these findings (Afman et al., 2003; Hefler-Frischmuth et al., 2017). Moreover, it has been shown that ANA presence during pregnancy and postpartum is most often transient (Farnam et al., 1984). At present, ANA testing is unclear for obstetrical issue investigations and is not routinely recommended, as the association between ANA and pregnancy complications or outcomes is not consensually recognized (Hennessy et al., 2021; Huchon et al., 2014; Youssef et al., 2019). Anti-nuclear antibodies (ANA) prevalence in the general population can reach up to 13.8%, and is higher in women than men (17.8% versus 9.6%) (Satoh et al., 2012). The presence of ANA classically precedes the onset of AID by several years (Arbuckle et al., 2003; Ma et al., 2017). In the absence of internal medicine or rheumatology expertise, it may be challenging to consider that ANA presence, if discovered after an obstetrical complication, is associated with AID and potentially have consequences on subsequent pregnancies (Ticconi et al., 2016).

The aims of this study were to determine the incidence of diagnosis of AID in the case of ANA discovered after early or late obstetric events, and which particular characteristics of ANA may help the physicians to select patients for internal medicine assessment. We also evaluated whether diagnosis of AID and ANA characteristics may influence the occurrence of subsequent live births.

Materials and Methods

Patients

This is a multicenter descriptive study of a cohort of patients addressed to multidisciplinary board meetings (MBM) "Thrombophilia and Pregnancy" between June 2012 and December 2019, gathering obstetricians, internists and hematologists at the North Hospital of the University Hospitals of Marseille, a reference center for obstetrical pathologies.

Reasons for presentation to MBM were in utero fetal death (IUFD) and late miscarriage (LMC), early recurrent miscarriage (RM) before 14 weeks' gestation, in utero growth restriction (IUGR), placental vascular pathology (PVP), family or personal history of venous thromboembolic disease (VTE), biological thrombophilia, retro placental hematoma (RPH), and other causes such as infertility, biological abnormalities, or other medical and obstetrical history. IUFD and LMC were defined respectively as a fetus that died after 14 weeks of amenorrhea in utero and as the delivery of a fetus after 14 weeks of amenorrhea that was not viable; IUGR was defined as ultrasound biometry below the tenth percentile; PVP included pre-eclampsia (systolic hypertension > 140 mmHg and/or diastolic hypertension > 90 mmHg associated with proteinuria > 0.3 g/24H), eclampsia, and HELLP syndrome.

All patients presented to the MBM had a prior ANA test, even though it is not recommended in current practice. To be included in the study, the detection of ANA had to occur after an early or late obstetrical event. Minor patients and those with known ANA prior to presentation to MBM with or without associated AID were excluded. Demographic data, medical and obstetric history, reasons for presentation, biological parameters, and pregnancy outcomes were collected retrospectively in a computer chart review. All patients included in the study were proposed an internal medicine consultation at the same hospital. Patients who did not show to this consultation were contacted twice by phone on different dates before concluding that there was no response. Data on the discovery of subsequent pathologies (autoimmune or not) and the presence of new pregnancies, up to three per patient (outcome, obstetrical event, treatment) were updated. Calls and data collection were undertaken by the same investigator (MK). The duration of follow-up, expressed in years, corresponded to the period between the date of the MBM and the date of the last news, which could be either an internal medicine consultation, an obstetric gynecology consultation/hospitalization, or a telephone call. The end of follow-up was December 2020. Patient consent was obtained in advance. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Aix Marseille (reference 2020-09-10-001) and is registered with the APHM General Data Protection Regulation under number 2020-54.

Laboratory assays and measurements

For recurrent early miscarriages the workup recommended by the French national college of gynecologists and obstetricians (CNGOF) (Huchon et al, 2014) was performed: search for APS, diabetes, hypothyroidism, anti-thyroglobulin or thyroperoxidase antibodies, vitamin B9 and B12 deficiency, hyperhomocysteinemia, hyperprolactinemia, altered ovarian reserve, uterine malformation or abnormality, parental or miscarriage product karyotype anomaly. In case of late miscarriage, the morphological investigation for uterine anomaly was performed according to the same recommendations. Finally, in case of fetal death in utero, in addition to maternal infectious and anatomopathological examination of placenta and fetus, we looked for inherited or acquired thrombophilia, diabetes, and dysthyroidism (Huchon et al., 2014).

The level of ANA, their fluorescence, their specificity (anti-DNA, anti-ENA - soluble antigens), as well as their persistence were recorded. ANA were detected by immunofluorescence (IIF) on Hep-2 cells (Bio-Rad Laboratory) at a screening dilution of 1/80 to a dilution of 1/1280. Anti-extractable nuclear antigens (ENA or soluble antigens) antibodies, grouping anti-SSa (anti-Ro60), Anti-SSb (anti-La), anti-RNP, anti-Sm, anti-Scl70, anti-centromere B, anti-JO1, and anti-double-stranded (anti-dsDNA) were detected using commercially-available EliA™ kits. Cut-off values for ENA and anti-dsDNA Abs were 10 U/ml and 15 UI/ml, respectively.

The main thrombophilia testing abnormalities were antithrombin (AT), protein C (PC) or protein S (PS) deficiency, factor V Leiden (FV) mutation or G20210A mutation in the prothrombin gene (FII), hyperhomocysteinemia, presence of anti-conventional phospholipid antibodies (aPL) including lupus circulating anticoagulant (LA), antiCardiolipin (aCL- IgG and IgM) and anti-Beta-2 Glycoprotein I (β 2GPI - IgG and IgM). Thrombophilia abnormalities were classified into innate (PS, PC, AT deficiency, FV, FII mutations, hyperhomocysteinemia) and acquired (aPL). The search for inhibitor deficiencies was performed on the STA-R analyzer, using kits marketed by Diagnostica Stago. AT deficiency was defined as a level below 80 IU/dl, assessed by the heparin cofactor activity of AT (chromogenic technique, Stachrom-ATIII). PC activity was measured using the Staclot Protein C kit. A level below 70 IU/dl indicated a deficiency. Finally, PS deficiency was defined by a free PS level below 55 IU/dl in ELISA. Factor V and prothrombin gene mutations were tested in duplex by real-time PCR, by fusion curve with hybridization probes, on an LC480 (Roche Applied Sciences). Hyperhomocysteinemia was defined as $>14 \mu\text{mol/L}$. LA was determined as recommended by the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) using two clotting times: partial thromboplastin time-lupus anticoagulant (PTT-LA) by Diagnostica Stago® and diluted Russel Viper Venom Time (dRVVT) by Hyphen BioMed®. The Rosner Index (RI) was calculated and was considered positive when $\text{RI} > 15$. Results of dRVVT were expressed with a Normalized Ratio (NR) (positive value, >1.2). Concentrations of aCL (IgG and IgM) and anti β 2GPI (IgG and IgM) were

measured with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) assays (Cardiolisa Theradiag®, and Orgentec Diagnostica®). According to manufacturers' recommendations and on-site methodological validation process, positive cut-offs were 15 U/mL for aCL and 8 U/mL for anti-β2GPI. Anti-nucleosome Abs were detected by ELISA (Alegria®, Orgentec Diagnostica®, Mainz, Germany) with a positive cut-off at 20 U/ml.

Internal Medicine assessment

Patients consulted by the internist were questioned and clinically examined for associated pathologies. Based on the presenting signs, additional analyses were prescribed for diagnosis if needed. Pathologies diagnosed during internal medicine consultations were considered as related to the presence of ANA if an AID was diagnosed, or unrelated to ANA in the case of another diagnosis. ACR-EULAR classification criteria were used for AID, as such SLE, PSS, systemic scleroderma, and APS (Fanouriakis et al, 2019; Shiboski et al, 2017; Tektonidou et al, 2019; van den Hoogen et al, 2013). Other autoimmune pathologies included Biermer's disease, autoimmune thyroiditis, anti-SSA antibody monitoring during pregnancy, primary vasculitis, and other connective tissue disorders. Dysthyroidism was defined by a TSH abnormality and/or the positivity of at least one anti-thyroid antibody. Pathologies unrelated to ANA included iron, folate, and vitamin B12 deficiencies, cardiovascular pathologies (hypertension, stroke), pulmonary pathologies (asthma, sleep apnea syndrome), or psychiatric pathologies (postpartum depression).

Statistics

Continuous variables that were normally distributed were reported as mean± standard deviation. Comparisons were performed by Student T-test. Categorical variables were reported as frequencies and percentages and compared by Chi-square or Fisher's exact test. For all comparisons, a p value <0.05 was considered as significant. All statistics and figures were performed with software SPSS Version 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

A total of 2045 women were presented in MBM “Thrombophilia and Pregnancy” between June 2012 and December 2019. Out of the 456 (22.3%) detected with ANA, 52 (2.5%) were excluded because they were known as suffering from AID associated with ANA before MBM.

A total of 404 women with detected ANA and with no previous diagnosis of autoimmune disease were considered in the final analysis. Among them, 304 were followed up either in internal medicine consultation at the same hospital (60%) or in obstetrics gynecology consultation and phone contact (40%), and 100 were lost to follow-up after presentation to the MBM (Figure 1).

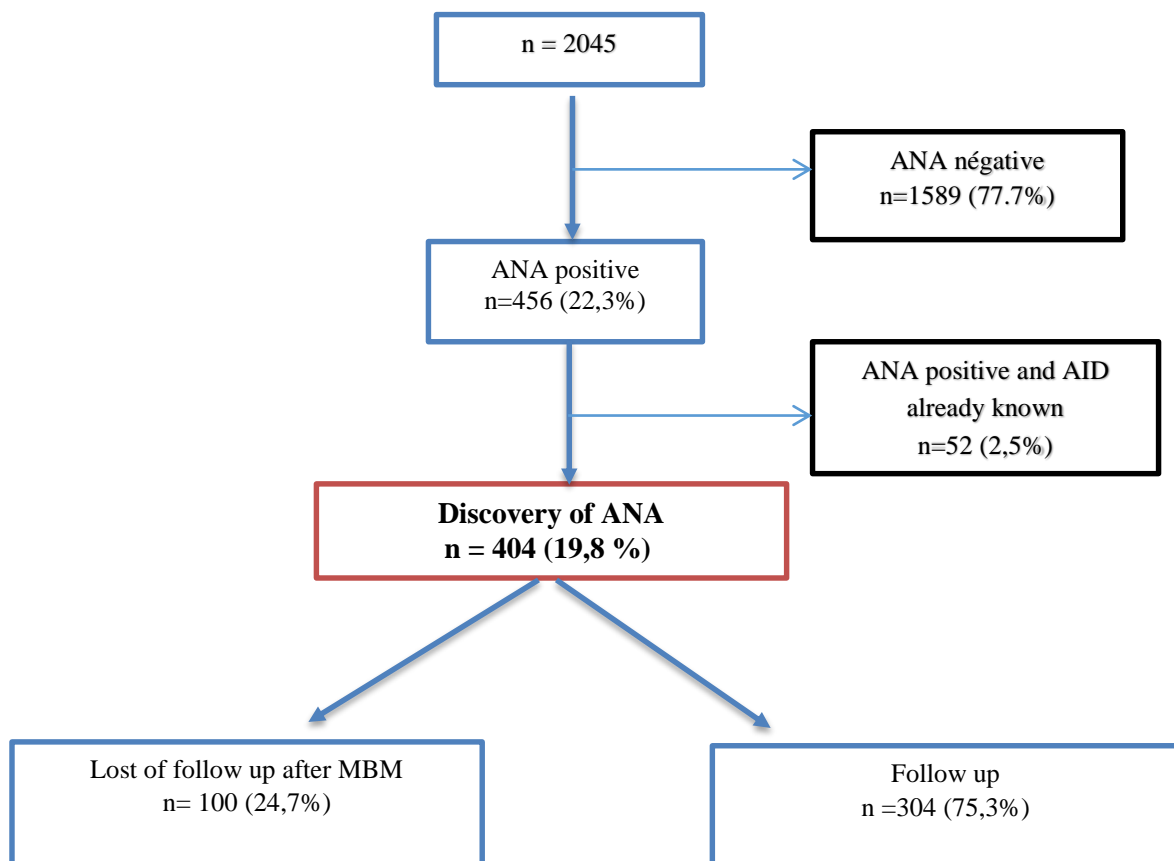


Figure 1 : Flow chart

Among the 182 patients consulted in the internal medicine department at the same hospital, 50 (12.4%) were diagnosed with AID and 75 (18.6%) with disease unrelated to ANA.

The baseline characteristics of the study population, characteristics of women with a diagnosis of AID compared with those of women without a diagnosis of AID are reported in Table 1. Age, BMI, birth of

living child at the time of MBM, primary reasons for MBM presentation, inherited thrombophilia were similar between the 2 groups. They were more frequently carriers of aPL markers (48% versus 9%, $p<0.0001$). Finally, they presented often an elevated CRP (40% versus 19.3%, $p<0.001$).

Characteristics of ANA according to AID diagnosis are detailed in Table 2. Women with AID exhibited higher levels of ANA ($p<0.001$), with specificity more frequently (26%, versus 6.7%, $p<0.0001$), and persistent ANA more often (84% versus 30.8%, $p<0.0001$).

The pathologies related to ANA are detailed in Table 3 and included in majority APS (17 obstetric APS and 5 non-obstetric APS), SLE, followed up anti-SSA antibodies during pregnancy, systemic scleroderma, immunologic thrombocytopenic purpuras, PSS, autoimmune thyroiditis, Biermer's disease, Behçet's disease, autoimmune myositis, rheumatoid arthritis, Raynaud's disease, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Diagnosed diseases unrelated to ANA included iron, folate or B12 deficiency in majority (45 diagnoses, 24.8% of patients seen in consultation), cardiovascular diseases ($n=6$), osteoarthritis ($n=6$), psychiatric diseases ($n=5$), rectal tumor ($n=1$), end-stage renal failure ($n=1$), stroke ($n=2$) and other diagnoses ($n=9$).

Among the 122 patients who were not initially consulted in the internal medicine department at the same hospital, phone calls led to the discovery of three diagnoses of AID which were investigated in other hospitals: one with SLE (ANA at 1/80 with positive anti-DNA at 27 U/mL, persistent at one year at 1/320 with anti-DNA at 59 U/mL) and two with ankylosing spondylitis (ANA at 1/80 with no specificity and anti-Centromeres at 1/160). These calls also led to the referral of ten patients (8.2%) with symptoms suggestive of AID for a visit to our department of internal medicine (clinical examination and organization of complementary tests according to the type of AID). Another 22 patients had another diagnosis, unrelated to an autoimmune or obstetric pathology.

A total of 304 women were followed up during a 4.6 years (± 2.52) period. Table 4 compared patients characteristics between those who had a subsequent favorable pregnancy outcome ($n=206$, 67.8%) and those who did not give birth to a live child during the follow-up period ($n=98$, 32.8%). Patients who had a live birth were younger ($p<0.001$), and were presented to MBM rather for RM, PVP and personal history of VTE. No other differences were found between these two groups, particularly for level, specificity, or persistence of ANA, although the presence of anti-DNA antibodies appeared to be greater in the childless group (non-significant trend). Furthermore, thrombophilia workup, diagnoses of AID, or presence to an internal medicine consultation did not influence the occurrence of subsequent live births.

Discussion

This is the first cohort of patients in whom ANA were discovered in the context of multidisciplinary board meetings following reproductive issues including early or late obstetrical events and history of venous thromboembolism. The results of the present study showed that ANA was associated to a diagnosis of AID in 12.4% of the cases, especially when patients presented with ANA at a high level, with antigen specificity, and more than two months persistence.

In our cohort, the prevalence of the discovery of ANA was 19.8%, which was slightly higher compared to the prevalence reported in other studies focusing on the general female population and obstetrical population of all-comers. In the study by Satoh et al. (Satoh et al, 2012), which included 4758 participants from US, the prevalence of ANA was 13.8%, and was higher in women than in men (17.8% vs 9.6%). In the study by Afman et al. (Afman et al 2003), the prevalence of ANA in patients presenting to an obstetric gynecology service was 11% (46 patients out of 408) with a positivity threshold of 1/40. The difference in ANA prevalence we observed in our study may be explained by the fact that all women presented with reproductive issues commonly encountered in association with AID.

APS represented the most part of the diagnosed AID in this cohort, in good accordance with previous studies positioning APS as the most important risk factor for recurrent fetal loss (Cervera et al., 2002; Deguchi et al., 2017). A prospective study including women with at least one aPL marker and an obstetrical event showed that the association of aPL markers with ANA was frequent (28.9% of patients) and ANA level greater than 1/160 was associated with a higher risk of fetal death (Li et al., 2021). Moreover, ANA is recommended in the aim to determine if APS is associated with another AID such as SLE and PSS. We also diagnosed autoimmune thyroiditis in six patients. Several studies (De Leo and Pearce, 2018; Siriwardhane et al., 2018) have previously pointed at the association between thyroid antibodies and ANA. Siriwardhane et al, showed that 18.1% and 17.7% of patients with anti TPO and anti TG respectively also presented with ANA; other data showed an even stronger association with the presence of anti-DNA ($p < 0.001$) (Pedro et al., 2006). Finally, SLE was diagnosed in five patients (10%) and PSS in two patients. Arbuckle et al. reported that autoantibodies preceded the diagnosis of SLE by several years (Arbuckle et al., 2003). In 130 patients, 88% had an antibody before diagnosis, in a range between 3.3 and 9.4 years and presence of ANA at 1/120 increased the probability of SLE by 40 times compared with negative ANA. ANA was present in 78% of cases (dilution of 1/120 or more) before the diagnosis of SLE, anti-DNA in 55%, anti-SSA in 47%. Another study (Ma et al., 2017) found that autoantibodies presence precede AID diagnosis, between one and nine years for SLE and about seven years for PSS.

Whereas prevalence of ANA seems to be higher in cases of infertility, and inversely proportional to parity (Deroux et al., 2017), the presence of autoantibodies as a prognostic marker of pregnancy

complications is debated (Carp et al., 2008; D'Ippolito et al., 2020). The study of Afman et al. (Afman et al. 2003), carried out in an obstetric high care unit, compared 48 patients ANA-positive without autoimmune diseases and 92 women ANA-negative, and showed no association between ANA and adverse maternal-fetal outcome. In another study, no differences were ascertained regarding serum levels of ANAs and anti-dsDNA between 114 women with recurrent pregnancy loss and 107 healthy controls (Hefler-Frischmuth et al., 2017). However, a recent meta-analysis (Cavalcante et al., 2020) found a higher frequency of ANA in recurrent miscarriages, with no difference in the type of fluorescence, and a retrospective study (Tanacan et al., 2019) reported more miscarriage, IUGR and gestational hypertension in patients ANA-positive with specificity or associated with an aPL marker. Interestingly, Ticconi et al. (Ticconi et al, 2016), showed in a prospective study a higher risk of miscarriage among women who remained ANA-positive in the first trimester, suggesting that the disappearance of ANA could have a protective role. We wanted to know which characteristic(s) associated with the discovery of ANA during an early or late obstetrical event could allow obstetricians to refer patients to internal medicine, It is already known that in certain situations, autoimmune disease can reveal itself during pregnancy (17% of 203 pregnant patients in an American study [Clowse et al., 2005]) and we can think that the obstetrical event is the first clinical sign of AID. Therefore, in our opinion, all patients with ANA presence should systematically be referred to an internist consultation, although we found that AID diagnosis is associated to high level ANA with specificity, and persistence over time.

In our cohort of patients, we found that the age and reasons for MBM proposal negatively influenced the occurrence of subsequent live births, accordingly to another study reporting that pregnancy success was greater in younger women after RM (Cardinale et al., 2017). On the other hand, we observed that the occurrence of subsequent live births was not influenced by ANA levels, presence of AID diagnosis or associated thrombophilia. We believe that the close multidisciplinary follow-up between obstetricians and internists has optimized the management of AID outside and during pregnancy. Indeed, early diagnosis of AID (SLE, PSS, SaPL, autoimmune dysthyroidism, anti SSA+), development of preconception counseling, play an important role in the success of subsequent pregnancies by allowing an adapted follow-up and management (Andreoli et al., 2017; Le Guern et al., 2015; Nahal et al., 2018; Tincani et al., 2019). Also, the multidisciplinary approach to pregnancies in lupus patients has led to a decrease in fetal losses (43% losses in the 1969s, compared to 17% in the 2000s, [Götestam Skorpen et al., 2016]). The close follow-up, adapted to each patient (standardized biology, search for other associated AI pathology, follow-up of anti SSA+ patients, fetal Doppler ultrasound) and a targeted therapeutic management (acetylsalicylic acid, hydroxychloroquine, steroid therapy, low molecular weight heparin, thyroid hormones) may explain the absence of significant difference between our two groups. Similar results (Li et al., 2021) showed that appropriate treatment in SaPL is a protective factor

(OR = 0.149, 95% CI [0.029-0.075]) as is regular rheumatology consultation and follow-up (OR = 0.085, 95% CI [0.024, 0.306]).

Our study had several limitations. There is a recall bias inherent in any retrospective study. The assessment of innate thrombophilia could sometimes be performed only once, immediately after the obstetrical event. ANA testing was performed outside the guidelines after any obstetrical event if the file was presented to the MBM: the cost of testing is not negligible.

This is the first cohort of patients followed for the discovery of ANA after an early or late obstetrical event. This work showed that in 12% of cases, the discovery of ANA after an obstetrical event is associated with a diagnosis of AID, suggesting that determination of ANA after any obstetrical event should be reconsidered as systematic. Early diagnosis and appropriate follow-up of AID optimizes the management of patients during preconception, pregnancy and postpartum. Consequently, a dedicated internist consultation and a close collaboration between obstetricians and specialists allows early detection of AID and reduces the negative impact of ANA on subsequent pregnancies. There is no characteristic associated with ANA positivity to determine which patients to refer to internal medicine; instead we believe that the obstetrical event, if unexplained, justifies an internal medicine consultation, especially if the ANA is positive. Further studies comparing patients after an obstetrical event with and without ANA are needed for this purpose.

Authors contributions: MK and FBG contributed to conception, design of the work, text drafting, and final approval of the version. RA and CG contributed to the acquisition and analysis of data. JB and QGP contributed to the acquisition and reviewed the final version. CC and FB contributed to the conception of the work, provided critical feedback to revise and improve the manuscript. PR contributed to the analysis of data, text drafting, revision for important intellectual content, and final approval of the version. All authors gave their final approval of this version's manuscript to be submitted and agree to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

Acknowledgements: The authors thank Mrs Vanessa Jane Brown for her linguistic contribution.

Declarations of interest: The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding: The authors declared no funding.

Table 1: Baselines characteristics of study population with and without AID

	Overall N=404	Patients diagnosis of n=50	with Patients of AID, diagnosis n=354	without of AID, p
Demographic Data, moy (+/ ET)				
Age, years	32,7 (5,9)	32,9 (5,2)	32,7 (6,0)	0,798
BMI, kg/m ²	25,5 (56,6)	25,7 (6,7)	25,5 (6,6)	0,873
Birth of live child (n,%)	206 (51,0)	32 (67,0)	174 (68,0)	0,859
Primary reason for MBM presentation, n (%)				
				0,207
RM	134 (33,2)	17 (34,0)	117 (33,0)	
FDIU	104 (25,7)	13 (26,0)	91 (25,7)	
PVP	53 (13,2)	6 (12,0)	47 (13,3)	
IUGR	25 (6,2)	4 (8,0)	21 (5,9)	
Personal VTE	29 (7,2)	4 (8,0)	25 (7,1)	
Family history of VTE or thrombophilia	21 (5,2)	2 (4,0)	19 (5,4)	
RPH	5 (1,2)	0 (0,0)	5 (1,4)	
Others	33 (8,1)	4 (8,0)	29 (8,2)	
Thrombophilia and PCR, n(%)				
Abnormal Inherited Thrombophilia Test	91 (22,5)	14 (28,0)	77 (21,8)	0,209
V Factor	19 (4,7)	1 (2,0)	18 (5,1)	
II Factor	12 (0,5)	3 (6,0)	9 (2,6)	
C Protein Deficiency	3 (0,7)	1 (2,0)	2 (0,6)	
S Protein Deficiency	49 (12,1)	7 (14,0)	42 (11,9)	
Antithrombin Deficiency	4 (0,1)	0 (0,0)	4 (1,2)	
Hyperhomocysteinemia	47 (11,6)	5 (10,0)	42 (11,9)	
Deficiency/combinated Mutations	43 (10,6)	2 (4,0)	41 (11,6)	
NA	17 (4,2)	1 (2,0)	16 (4,5)	
Abnormal Acquired Thrombophilia Test	56 (13,9)	24 (48,0)	32 (9,0)	<0,001
ACC	19 (4,7)	13 (26,0)	6 (1,7)	
AntiB2GP1 IgM	6 (1,5)	4 (8,0)	2 (0,6)	
AntiB2GP1 IgG	16 (4,0)	10 (20,0)	6 (1,7)	
ACL IgM	6 (1,5)	3 (6,0)	8 (2,3)	
ACL IgG	21 (5,2)	13 (26)	3 (0,8)	
no conventionnal	19/219 (8,7)	1 (2,0)	18 (5,1)	
Triple +	9 (2,2)	7 (14,0)	2 (0,6)	
PCR >5 mg/L	67 (16,6)	16 (40,0)	51 (19,3)	0,003

AID : Auto immune disease, BMI : Body mass Index, RM : Recurrent Miscarriage, FDIU : Fetal Death In Utero, PVP : Placenta Vascular Pathology ; VTE : Venous ThromboEmbolism, IUGR : Intra Uterine Growth Retardation, RPH : RetroPlacental Hematoma, ANA : Anti Nuclear Antibody, PCR : Protein C Reactive

Table 2 : Characteristics of ANA according to AID diagnosis

	Overall n =404 (%)	Patients with diagnosis of AID, n=50 (%)	Patients without diagnosis of AID, n=354 (%)	P
Rate				<0,001
1/80	100 (24,7)	3 (6,0)	97 (27,4)	
1/160	153 (37,9)	14 (28,0)	139 (39,3)	
1/320	90 (22,3)	17 (34,0)	73 (20,6)	
1/640	36 (8,9)	7 (14,0)	29 (8,2)	
1/1280	25 (6,2)	9 (18,0)	16 (4,5)	
Aspect				0,517
Speckled	370 (91,5)	48 (96,0)	322 (91,0)	
homogeneous	12 (3,0)	0 (0,0)	12 (3,4)	
centromeric	6 (1,5)	2 (4,0)	4 (1,1)	
nucleolar	7 (1,7)	0 (0,0)	7 (2,0)	
Others	9 (2,3)	0 (0,0)	9 (2,5)	
Soluble antigen				<0,001
anti SSA	17 (4,2)	8 (16,0)	9 (2,5)	
anti-centromeric	5 (1,3)	2 (4,0)	3 (0,8)	
anti-RNP	6 (1,5)	1 (2,0)	5 (1,4)	
anti-mito 2	3 (0,7)	1 (2,0)	2 (0,6)	
no	373 (92,3)	38 (76,0)	335 (94,7)	
Anti DNA +				<0,001
yes	6 (1,5)	1 (2,0)	5 (1,4)	
no	398 (98,5)	49 (98,0)	349 (98,6)	
ANA persistence > 2 months				<0,001
yes	151 (37,4)	42 (84,0)	109 (30,8)	
no	47 (11,6)	8 (16,0)	39 (11,0)	
NA	206 (51,0)	0 (0,0)	206 (58,2)	

Table 3: Autoimmune Disease diagnosed at the time of ANA discovery, n= 50 (%)	
APS	22 (44)
Obstetrical APS	17
Non Obstetrical APS	5
Autoimmyne thyroiditis	6 (12)
SLE	3 (6)
SLE and APS	2 (4)
Follow up SSA during pregnancy	3 (6)
Systemic scleroderma	2 (4)
PSS	2 (4)
Immunologic Thrombocytopenic Purpura	2 (4)
Biermer	2 (4)
Others	6 (12)
Behcet's disease	2
Rheumatoid arthritis	1
Raynaud's disease	1
Autoimmune myositis	1
Paroxysmal nocturnal hemoglobinura	1
APS : AntipPhospholipid Syndrom, SLE : Systemic Lupus Erythematous, PSS : Primary Sjogren Syndrom	

Table 4 : Comparison of patient characteristics according to the occurrence of subsequent live births (n=304)

		Patients with at least one live birth after MBM (n = 206)	Patients without live births after MBM (n=98)	p
Demographic Data, moy (+/-) ET				
Age, années (+/-ET)		31,5 (4,8)	34,8 (7,2)	<0,001
BMI, kg/m ² (+/-ET)		25,3 (5,7)	25,4 (7,8)	0,851
Reason of absence of birth	No pregnancy *	-	78 (79,6)	-
	RM,medically interruption, FDIU	-	20 (20,4)	-
Primary reason for MBM presentation, n (%)				
				0,035
FDIU		57 (27,7)	27 (27,6)	
RM		71 (34,4)	21 (21,5)	
PVP		24 (11,6)	17 (17,3)	
Personal VTE		17 (8,2)	8 (8,2)	
IUGR		11 (5,4)	7 (7,1)	
Thrombophilia, familiar VTE		9 (4,4)	9 (9,2)	
RPH		2 (1,0)	2 (2,0)	
Others		15 (7,3)	7 (7,1)	
ANA, n (%)				
Rate				0,628
	1/80	37 (18,0)	23 (23,5)	
	1/160	78 (37,9)	42 (42,9)	
	1/320	54 (26,2)	17 (17,3)	
	1/640	20 (9,7)	11 (11,2)	
	1/1280	17 (8,2)	5 (5,1)	
Aspect				0,621
	Speckeld	190 (92,2)	91 (92,9)	
	Others	16 (7,8)	7 (7,1)	
Soluble antigens				0,228
	Yes	15 (7,3)	11 (11,2)	
Anti DNA +				0,066
	Yes	2 (1,0)	4 (4,1)	
Consultation and Diagnosis n (%)				
Initial Consultation in internal medicine		124 (60,2)	58 (59,2)	0,867
Type of diagnosis				
	Auto Immune Disease	34 (16,5)	16 (16,3)	0,969
	No auto immune diagnosis	50 (25)	25 (25,5)	
	Patients without diagnosis	122 (59,2)	57 (58,2)	
Follow up, years (+/-ET)		4,5 (2,6)	4,8 (2,4)	0,394
Abnormal Inherited Thrombophilia Test		46 (22,3)	22 (22,4)	0,881
Abnormal Acquired Thrombophilia Test		31 (15,0)	13 (13,2)	0,681

* No Voluntary pregnancy or infertility

BMI : Body mass Index, RM : Recurrent Miscarriage, FDIU : Fetal Death In Utero, PVP : Placenta Vascular Pathology ; VTE : Venous ThromboEmbolism, IUGR : Intra Uterine Growth Retardation, RPH : RetroPlacental Hematoma, ANA : Anti Nuclear Antibody, PCR : Protein C Reactive, TSH : Thyroid Stimulating Hormon

References

- Afman, I.E., Cronjé, H.S., Joubert, G., Badenhorst, P.N., Schoon, M.G., 2003. Antinuclear antibody testing in obstetric patients. *S Afr Med J* 93, 932–937.
- Andreoli, L., Bertias, G.K., Agmon-Levin, N., Brown, S., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Doria, A., Fischer-Betz, R., Forger, F., Moraes-Fontes, M.F., Khamashta, M., King, J., Lojacono, A., Marchiori, F., Meroni, P.L., Mosca, M., Motta, M., Ostensen, M., Pamfil, C., Raio, L., Schneider, M., Svenungsson, E., Tektonidou, M., Yavuz, S., Boumpas, D., Tincani, A., 2017. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76, 476–485. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>
- Arbuckle, M.R., McClain, M.T., Rubertone, M.V., Scofield, R.H., Dennis, G.J., James, J.A., Harley, J.B., 2003. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine* 349, 1526–1533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021933>
- Cardinale, C., Berbis, J., Chau, C., Bernard, F., Arnoux, D., Fratacci, M.-F., Boubli, L., Bretelle, F., 2017. Two miscarriages, consecutive or non-consecutive, does it change something? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 46, 721–725. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.09.008>
- Carp, H.J.A., Meroni, P.L., Shoenfeld, Y., 2008. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *Rheumatology* 47, iii6–iii8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken154>
- Cavalcante, M.B., Cavalcante, C.T. de M.B., Sarno, M., Silva, A.C.B., Barini, R., 2020. Antinuclear antibodies and recurrent miscarriage: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Reproductive Immunology* 83. <https://doi.org/10.1111/aji.13215>
- Cervera, R., Piette, J.-C., Font, J., Khamashta, M.A., Shoenfeld, Y., Camps, M.T., Jacobsen, S., Lakos, G., Tincani, A., Kontopoulou-Griva, I., Galeazzi, M., Meroni, P.L., Derksen, R.H.W.M., de Groot, P.G., Gromnica-Ihle, E., Baleva, M., Mosca, M., Bombardieri, S., Houssiau, F., Gris, J.-C., Quéré, I., Hachulla, E., Vasconcelos, C., Roch, B., Fernández-Nebro, A., Boffa, M.-C., Hughes, G.R.V., Ingelmo, M., 2002. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients: Clinical and Immunologic Manifestations of APS. *Arthritis & Rheumatism* 46, 1019–1027. <https://doi.org/10.1002/art.10187>
- Clowse, M.E.B., Magder, L.S., Witter, F., Petri, M., 2005. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis & Rheumatism* 52, 514–521. <https://doi.org/10.1002/art.20864>
- De Leo, S., Pearce, E.N., 2018. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 6, 575–586. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30402-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30402-3)
- Deguchi, M., Yamada, H., Sugiura-Ogasawara, M., Morikawa, M., Fujita, D., Miki, A., Makino, S., Murashima, A., 2017. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: A multicenter study. *Journal of Reproductive Immunology* 122, 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.08.001>
- Deroux, A., Dumestre-Perard, C., Dunand-Faure, C., Bouillet, L., Hoffmann, P., 2017. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 53, 78–86. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8586-z>
- D'Ippolito, S., Ticconi, C., Tersigni, C., Garofalo, S., Martino, C., Lanzone, A., Scambia, G., Di Simone, N., 2020. The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology* 83. <https://doi.org/10.1111/aji.13200>

- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J.N., Cervera, R., Doria, A., Gordon, C., Govoni, M., Houssiau, F., Jayne, D., Kouloumas, M., Kuhn, A., Larsen, J.L., Lerstrøm, K., Moroni, G., Mosca, M., Schneider, M., Smolen, J.S., Svenungsson, E., Tesar, V., Tincani, A., Troidborg, A., van Vollenhoven, R., Wenzel, J., Bertsias, G., Boumpas, D.T., 2019. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 78, 736–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
- Friedman, A.M., Ananth, C.V., Prendergast, E., Chauhan, S.P., D’Alton, M.E., Wright, J.D., 2015. Thromboembolism incidence and prophylaxis during vaginal delivery hospitalizations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 212, 221.e1-221.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.017>
- Götestam Skorpen, C., Hoeltzenbein, M., Tincani, A., Fischer-Betz, R., Elefant, E., Chambers, C., da Silva, J., Nelson-Piercy, C., Cetin, I., Costedoat-Chalumeau, N., Dolhain, R., Förger, F., Khamashta, M., Ruiz-Irastorza, G., Zink, A., Vencovsky, J., Cutolo, M., Caeyers, N., Zumbühl, C., Østensen, M., 2016. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases* 75, 795–810. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208840>
- Hefler-Frischmuth, K., Walch, K., Hefler, L., Tempfer, C., Grimm, C., 2017. Serologic markers of autoimmunity in women with recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology* 77, e12635. <https://doi.org/10.1111/aji.12635>
- Hennessy, M., Dennehy, R., Meaney, S., Linehan, L., Devane, D., Rice, R., O’Donoghue, K., 2021. Clinical practice guidelines for recurrent miscarriage in high-income countries: A systematic review. *Reproductive BioMedicine Online*. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.02.014>
- Huchon, C., Deffieux, X., Beucher, G., Carcopino, X., Costedoat-Chalumeau, N., Delabaere, A., Capmas, P., Gallot, V., Iraola, E., Lavoue, V., Legendre, G., Lejeune-Saada, V., Leveque, J., Nedellec, S., Nizard, J., Quibel, T., Subtil, D., Vialard, F., Lemery, D., 2014. Pertes de grossesse : recommandations pour la pratique clinique – Texte court. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 43, 918–928. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.09.020>
- Izmirly, P., Saxena, A., Buyon, J.P., 2017. Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Current Opinion in Rheumatology* 29, 467–472. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000414>
- Kiuttu, J., Hartikainen, A.L., Mäkitalo, R., Ruuska, P., 1994. The outcome of pregnancy in antinuclear antibody-positive women. *Gynecol Obstet Invest* 37, 160–163. <https://doi.org/10.1159/000292548>
- Le Guern, V., Guettrot-Imbert, G., Costedoat-Chalumeau, N., 2015. La consultation préconceptionnelle. *La Revue de Médecine Interne* 36, 151–153. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.07.012>
- Li, X., Deng, X., Duan, H., Zeng, L., Zhou, J., Liu, C., Guo, X., Liu, X., 2021. Clinical features associated with pregnancy outcomes in women with positive antiphospholipid antibodies and previous adverse pregnancy outcomes: a real-world prospective study. *Clinical Rheumatology* 40, 193–204. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05203-3>
- Ma, W.-T., Chang, C., Gershwin, M.E., Lian, Z.-X., 2017. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity* 83, 95–112. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.003>
- Nahal, S.K., Selmi, C., Gershwin, M.E., 2018. Safety issues and recommendations for successful pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity* 93, 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.07.016>

- Pedro, A., Romaldini, J., Americo, C., Takei, K., 2006. Association of Circulating Antibodies Against Double-Stranded and Single-Stranded DNA with Thyroid Autoantibodies in Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 114, 35–38. <https://doi.org/10.1055/s-2005-873005>
- Satoh, M., Chan, E.K.L., Ho, L.A., Rose, K.M., Parks, C.G., Cohn, R.D., Jusko, T.A., Walker, N.J., Germolec, D.R., Whitt, I.Z., Crockett, P.W., Pauley, B.A., Chan, J.Y.F., Ross, S.J., Birnbaum, L.S., Zeldin, D.C., Miller, F.W., 2012. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis & Rheumatism* 64, 2319–2327. <https://doi.org/10.1002/art.34380>
- Shiboski, C.H., Shiboski, S.C., Seror, R., Criswell, L.A., Labetoulle, M., Lietman, T.M., Rasmussen, A., Scofield, H., Vitali, C., Bowman, S.J., Mariette, X., Group, the I.S.S.C.W., 2017. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76, 9–16. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210571>
- Siriwardhane, T., Krishna, K., Ranganathan, V., Jayaraman, V., Wang, T., Bei, K., Rajasekaran, J.J., Krishnamurthy, H., 2018. Exploring Systemic Autoimmunity in Thyroid Disease Subjects. *Journal of Immunology Research* 2018, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/6895146>
- Tanacan, A., Beksac, M.S., Orgul, G., Duru, S., Sener, B., Karaagaoglu, E., 2019. Impact of extractable nuclear antigen, anti-double stranded DNA, antiphospholipid antibody, and anticardiolipin antibody positivity on obstetrical complications and pregnancy outcomes. *Human Antibodies* 27, 135–141. <https://doi.org/10.3233/HAB-180359>
- Tektonidou, M.G., Andreoli, L., Limper, M., Amoura, Z., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Cuadrado, M.J., Dörner, T., Ferrer-Oliveras, R., Hambly, K., Khamashta, M.A., King, J., Marchiori, F., Meroni, P.L., Mosca, M., Pengo, V., Raio, L., Ruiz-Irastorza, G., Shoenfeld, Y., Stojanovich, L., Svenungsson, E., Wahl, D., Tincani, A., Ward, M.M., 2019. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases* 78, 1296–1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
- Ticconi, C., Pietropolli, A., Borelli, B., Bruno, V., Piccione, E., Bernardini, S., Di Simone, N., 2016. Antinuclear autoantibodies and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *American Journal of Reproductive Immunology* 76, 396–399. <https://doi.org/10.1111/aji.12560>
- Tincani, A., Nalli, C., Khizroeva, J., Bitsadze, V., Lojacono, A., Andreoli, L., Shoenfeld, Y., Makatsariya, A., 2019. Autoimmune diseases and pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 33, 101322. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101322>
- van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S.R., Baron, M., Tyndall, A., Matucci-Cerinic, M., Naden, R.P., Medsger, T.A., Carreira, P.E., Riemekasten, G., Clements, P.J., Denton, C.P., Distler, O., Allanore, Y., Furst, D.E., Gabrielli, A., Mayes, M.D., van Laar, J.M., Seibold, J.R., Czirjak, L., Steen, V.D., Inanc, M., Kowal-Bielecka, O., Müller-Ladner, U., Valentini, G., Veale, D.J., Vonk, M.C., Walker, U.A., Chung, L., Collier, D.H., Ellen Csuka, M., Fessler, B.J., Guiducci, S., Herrick, A., Hsu, V.M., Jimenez, S., Kahaleh, B., Merkel, P.A., Sierakowski, S., Silver, R.M., Simms, R.W., Varga, J., Pope, J.E., 2013. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 72, 1747–1755. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>
- Youssef, A., Vermeulen, N., Lashley, E.E.L.O., Goddijn, M., van der Hoorn, M.L.P., 2019. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reproductive BioMedicine Online* 39, 497–503. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.008>

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

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