

## ■ Obstétrique

# Syndrome des antiphospholipides et grossesse

**RÉSUMÉ :** Le syndrome des antiphospholipides est une entité clinico-biologique pouvant être responsable d'une morbi-mortalité obstétricale (pertes fœtales précoces ou tardives, complications vasculaires, prématurité...). Le diagnostic repose sur l'association de critères cliniques et biologiques définis selon un consensus international. Les anticorps antiphospholipides ont également une valeur pronostique et la présence simultanée de plusieurs anticorps augmente le risque de complications obstétricales. Le traitement repose sur l'association d'aspirine à dose antiagrégante et d'héparine de bas poids moléculaire dont la posologie dépend du caractère purement obstétrical ou thrombotique de la maladie. La prise en charge permet le plus souvent une évolution favorable de la grossesse. Cependant, de nombreuses situations restent complexes dans la démarche diagnostique ou la décision thérapeutique, et la prise en charge d'une grossesse chez une patiente porteuse d'un syndrome des antiphospholipides obstétrical requiert donc un suivi multidisciplinaire dans un centre spécialisé.



**T. COMONT**

Service de Médecine interne et Immunopathologie,  
Institut Universitaire du Cancer  
Toulouse-Oncopole, TOULOUSE.

### Le syndrome des antiphospholipides : notions générales

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) se définit par l'association d'événements thrombotiques (artériels et/ou veineux) et/ou d'une morbidité obstétricale ET la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL) persistants (**tableau I**) [1, 2]. Il peut être isolé (SAPL primaire) ou associé à une autre maladie auto-immune (SAPL secondaire), qu'elle soit spécifique d'organe (comme, par exemple, la thyroïdite auto-immune) ou systémique (par exemple, le lupus érythémateux systémique [LES]), ou plus rarement dans un contexte d'infection ou de pathologie maligne.

La présence d'aPL peut être révélée lors de différentes situations : patients asymptomatiques, femmes présentant des manifestations obstétricales, événements thrombotiques (souvent graves), complications non thrombotiques

(*livedo reticularis*, arthralgies, atteintes valvulaires cardiaques, thrombopénie, anémie hémolytique auto-immune...), ou bien encore lors de la survenue d'une défaillance multiviscérale causée par des microthrombi disséminés (syndrome catastrophique des antiphospholipides [CAPS]). On distingue également les SAPL en fonction du type d'aPL identifié :  
– catégorie I en cas de double ou triple positivité ;  
– catégorie IIa en cas de présence isolée des anticoagulants circulants de type lupique (ACC) ;  
– catégorie IIb si les anticorps anticardiolipides (ACL) sont isolés ;  
– catégorie IIc si les anticorps anti- $\beta$ 2 glycoprotéine 1 ( $\beta$ 2GP1) sont isolés.

La prévalence des aPL dans la population générale est estimée entre 1-5 %. Cependant, seule une minorité de ces patients va développer un SAPL, soit une prévalence estimée à 40-50 cas pour 100 000 habitants (0,5 % de la population générale).

Le traitement du SAPL (hors SAPL obstétrical) repose sur une anticoagulation à vie, parfois associée à la prise en charge de la pathologie sous-jacente (immunosuppresseurs) [3].

## Le syndrome des antiphospholipides obstétrical

Les premières descriptions associant APL et la survenue de fausses couches spontanées (FCS) répétées ont été rapportées dès 1980. Désormais, le SAPL obstétrical est une entité clairement identifiée et à distinguer de la forme thrombotique.

### 1. Définition et diagnostic

Selon la classification actuelle (**tableau I**), le SAPL obstétrical se définit cliniquement par la survenue d'au moins 3 épisodes successifs de FCS (< 10 semaines d'aménorrhée [SA]) après exclusion des autres causes, et/ou d'au moins une perte fœtale (≥ 10 SA) sans anomalie morphologique, et/ou d'au moins une naissance prématurée (< 34 SA) d'origine vasculaire (éclampsie, pathologie vasculaire placentaire). L'insuffisance placentaire est définie par la présence d'un retard de croissance intra-utérin, d'un oligoamnios, d'anomalies du Doppler ombilical ou du rythme cardiaque fœtal. Cette définition du SAPL obstétrical peut porter à confusion car le terme retenu habituellement par les obstétriciens pour considérer une FCS comme précoce est de moins de 14 SA. Cependant, la plupart des travaux publiés dans le SAPL, y compris les critères diagnostiques internationaux, retiennent le terme de 10 SA et c'est donc celui-ci qu'il faut considérer pour cette pathologie.

Dans une cohorte européenne incluant 1 000 patients porteurs d'un SAPL, dont 820 femmes, 15 % des patientes ne présentaient que des manifestations obstétricales au cours de leur suivi. Une perte fœtale était la manifestation inaugurale de la maladie pour 10 % des patientes [4].

#### Critères cliniques

• **Thrombose vasculaire** : au moins un épisode de thrombose veineuse ou artérielle ou des petits vaisseaux dans n'importe quel organe. La thrombose doit être confirmée par des méthodes objectives validées (image ou histologie). En cas de confirmation histologique, la thrombose doit être présente sans signe inflammatoire de la paroi vasculaire.

#### • Morbidité obstétricale :

- une ou plusieurs pertes fœtales survenant à 10 SA ou au-delà, le fœtus étant morphologiquement normal sur les données échographiques ou de l'examen direct ;
- une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34<sup>e</sup> SA suite : (a) à une éclampsie ou à une prééclampsie sévère ou (b) une insuffisance placentaire documentée ;
- ou 3 avortements spontanés ou plus survenant avant 10 SA après exclusion de toute cause anatomique ou hormonale maternelle et de toute cause chromosomique d'origine parentale.

#### Critères biologiques

- Présence d'un anticoagulant circulant lupique à au moins 2 déterminations espacées d'au moins 12 semaines.
- Présence d'anticorps anticardiolipides (aCL) de type IgG ou de type IgM dans le sérum ou dans le plasma à titre intermédiaire ou élevé (c'est-à-dire > 40 U GPL ou MPL, ou > 99<sup>e</sup> percentile), à 2 occasions au moins espacées d'au moins 12 semaines, utilisant une méthode ELISA standardisée.
- Présence d'anticorps anti-β2-GP1 IgG ou IgM dans le sérum ou dans le plasma (à un titre > 99<sup>e</sup> percentile), à au moins 2 occasions espacées d'au moins 12 semaines, utilisant une méthode ELISA standardisée.

**Le diagnostic ne peut être retenu s'il y a moins de 12 semaines ou plus de 5 ans entre les manifestations cliniques et la positivité des antiphospholipides.**

**Tableau I :** Critères actualisés de Sapporo de la classification du syndrome des antiphospholipides [1, 2].

Outre le problème de perte fœtale, le SAPL peut être responsable d'autres pathologies vasculaires placentaires au cours de la grossesse : maternelles (thromboses veineuses plutôt qu'artérielles), obstétricales (hypertension artérielle gravidique, prééclampsie, éclampsie, HELLP syndrome), fœtales (retard de croissance intra-utérin, prématurité) ainsi que néonatales (secondaires à la prématurité et au petit poids gestationnel).

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'un aPL mais cette recherche ne doit pas être effectuée chez toutes les femmes enceintes. En effet, la présence isolée d'aPL n'est pas associée à un mauvais pronostic obstétrical [5]. Le dosage des aPL est donc réservé aux patientes lupiques et/ou ayant présenté une manifestation thrombotique ou obstétricale compatible avec un SAPL. La recherche d'ACC s'effectue au laboratoire d'hémostase par des tests de la coagula-

tion (tests de dépistage, mise en évidence d'un inhibiteur puis caractérisation de celui-ci) [6]. La recherche des ACL (IgM ou IgG) et des anti-β2GP1 (IgM ou IgG) s'effectue au laboratoire d'immunologie par test ELISA. Les ACL sont considérés comme positifs s'ils excèdent 40 UI, les anti-β2GP1 s'ils excèdent le 99<sup>e</sup> percentile.

À ce jour, la mise en évidence et l'interprétation de ces anomalies restent difficiles en raison de l'hétérogénéité des aPL, d'une part, et de l'absence de standardisation des tests existants, d'autre part. Ces recherches doivent donc être réalisées dans des centres spécialisés avec des techniques standardisées et leurs résultats interprétés en fonction du contexte clinique. Nous rappellerons que le diagnostic de SAPL est retenu en cas de persistance de la positivité des aPL à 12 semaines, ce qui nécessite de renouveler leur dosage. En revanche, le contrôle des aPL une fois le diagnostic

## Obstétrique

posé ne présente aucun intérêt. Enfin, des manifestations cliniques évocatrices de SAPL obstétrical peuvent être observées en l'absence de biologie aPL : on parle alors de SAPL séronégatif [7].

### 2. Physiopathologie

Le principal mécanisme prothrombotique impliqué dans la physiopathologie du SAPL est une inhibition de l'activité anticoagulante naturelle par action directe ou indirecte des aPL au niveau de différents facteurs (protéine C, anti-thrombine, fibrinolyse, annexine V) [8]. De plus, l'activité des aPL entraîne une activation des cellules endothéliales (phénotype pro-adhésif et pro-inflammatoire), des plaquettes (augmentation de l'activation) et des monocytes (augmentation de l'expression du facteur tissulaire).

De nombreuses études ont démontré que les aPL interagissent avec les trophoblastes placentaires, aboutissant à une réponse inflammatoire. Le système du complément est également impliqué dans la physiopathologie des pertes fœtales et ce principalement par l'induction d'une inflammation placentaire (action des composants C3a et C5a). Lors d'un SAPL obstétrical, l'ensemble des mécanismes impliqués conduit à une ischémie placentaire par altération de la fonction trophoblastique. Les anticorps habituellement reconnus comme pathogènes et recherchés en routine clinique sont les ACC, les anti- $\beta$ 2GP1 et les ACL. De nouvelles cibles antigéniques ont été identifiées ces dernières années (annexine V, prothrombine, anti- $\beta$ 2GP1-domaine I...) mais leur implication dans la physiopathologie du SAPL obstétrical reste à démontrer.

Parmi les nouveaux auto-anticorps, les IgG anti-phosphatidyléthanolamine (anti-PEA) ont été décrits comme associés aux seuls événements obstétricaux et leur présence semble être exclusive. Sous réserve de données issues de cohorte rétrospective et de l'absence de standardisation du dosage, leur

recherche peut être demandée en cas de forte suspicion de SAPL obstétrical (critères cliniques) si les auto-anticorps classiques (ACC, anti- $\beta$ 2GP1 et ACL) sont négatifs. Les anticorps anti-PEA ne sont à ce jour pas intégrés dans les critères diagnostiques internationaux.

### 3. Facteurs pronostiques

Les facteurs décrits dans la littérature comme associés à un mauvais pronostic sont les antécédents thrombotiques hors grossesse [9], l'existence d'un LES, la présence d'un ACC [10] ou d'une triple positivité [11]. Les anticorps anti- $\beta$ 2GP1 sont associés à une moindre morbidité obstétricale. La population double/triple positive est à haut risque d'événements obstétricaux et la décision thérapeutique ne doit pas être retardée par le contrôle à 12 semaines du profil immunologique en cas de découverte de ce profil en début de grossesse. On notera que la positivité d'un résultat négatif en début de grossesse est exceptionnelle et n'est pas associée à un surrisque de complications obstétricales. Une fois le diagnostic posé ou éliminé, la répétition des dosages immunologiques en cours de grossesse est inutile.

De nombreuses études ont également mis en évidence un rôle prédictif des anomalies des artères utérines dans le pronostic obstétrical des patientes porteuses d'un SAPL [9]. La réalisation d'un Doppler est donc recommandée à partir de 11 SA, l'examen pouvant être répété jusqu'à

24 SA en cas d'anomalies. Une surveillance mensuelle de la croissance fœtale et des paramètres maternels doit être poursuivie au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse (comprenant un Doppler des artères ombilicales et des Doppler fœtaux). La présence d'un index de résistance utéroplacentaire anormal ( $> 0,60$ ) et la persistance d'une incisure protodiastolique (*notch*) sont considérées comme pathologiques. De la même manière, une anomalie Doppler de l'artère ombilicale est un élément péjoratif [12]. Le Doppler des artères utérines a surtout une valeur prédictive négative et une normalité de l'examen permet d'éliminer à plus de 90 % les formes précoces de pathologies vasculaires placentaires.

### 4. Prise en charge thérapeutique

Chez les patientes à risque de SAPL obstétrical, il est souhaitable de proposer une consultation préconceptionnelle afin d'éliminer les potentielles contre-indications (signes d'activité d'un LES par exemple) et de discuter l'instauration d'un traitement spécifique du SAPL et des pathologies associées (LES, anticorps anti-SSA).

La prise en charge thérapeutique actuelle est résumée dans le **tableau II**. Elle repose sur la prévention des complications obstétricales par l'utilisation d'un traitement antiagrégant et/ou anticoagulant [13]. En cas de FCS précoces répétées, l'association de l'aspirine

| Situation clinique           | Grossesse                                                                                                                       | Post-partum                                                       |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| SAPL thrombotique connu      | Aspirine 100 mg/j ET HBPM à dose curative (par exemple, énoxaparine 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures en sous-cutané)      | Reprise des AVK                                                   |
| Ac antiphospholipides isolés | Aspirine faible dose 100 mg/j $\pm$ HBPM prophylactique                                                                         | Aspirine (selon avis spécialisé)                                  |
| SAPL obstétrical             | Aspirine 100 mg/j ET HBPM prophylactique (par exemple, énoxaparine 0,4 mL/j) $\pm$ HBPM à dose curative si traitement antérieur | Poursuite des HBPM 6 semaines<br>Aspirine (selon avis spécialisé) |

**Tableau II :** Prise en charge thérapeutique des patientes atteintes de SAPL obstétrical.

## POINTS FORTS

- Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) associe des manifestations thrombotiques artérielles ou veineuses, ou des manifestations obstétricales (pertes fœtales, éclampsie) ET la présence durable d'anticorps anticardiolipides ou d'un anticoagulant circulant de type lupique.
- La présence de plusieurs aPL (double ou triple positivité) expose à un haut risque de morbidité obstétricale.
- Une forte suspicion clinique de SAPL obstétrical associée à une négativité des auto-anticorps classiques (ACC, ACL, anti- $\beta$ 2GP1) doit faire rechercher des anticorps anti-PEA. En cas de négativité de l'ensemble des anticorps, un traitement doit être discuté après avis d'un centre spécialisé.
- Le traitement du SAPL obstétrical repose sur l'association d'aspirine faible dose et d'héparine de bas poids moléculaire à dose prophylactique.
- Une récurrence de manifestations obstétricales malgré un traitement optimal (aspirine ET HBPM) doit faire rechercher une autre cause (non-observance, intervillite, cause génétique ou morphologique fœtale...) puis nécessiter un avis spécialisé.

faible dose (100 mg/jour le soir) et d'une HBPM à dose prophylactique (énoxaparine 0,4 mL/jour) est recommandée. En cas d'antécédents de pertes fœtales tardives, de prééclampsie ou d'hématome rétroplacentaire, on utilisera une association aspirine faible dose (débutée avant la conception si possible) et HBPM à dose prophylactique (dès le diagnostic de grossesse intra-utérine confirmé).

La prise en charge d'un SAPL thrombotique au cours de la grossesse consiste en un arrêt du traitement par AVK, relayé par une HBPM à dose curative. La molécule la plus souvent utilisée en France est l'énoxaparine, avec une injection sous-cutanée toutes les 12 heures. En l'absence de situations particulières (obésité, insuffisance rénale...), le suivi de l'efficacité de l'anticoagulation n'est pas recommandé. Les autres molécules ayant l'AMM pendant la grossesse sont la tinzaparine, la daltéparine et la nadroparine. L'aspirine sera associée à ce traitement en cas d'histoire obstétricale associée (SAPL mixte).

L'association de l'aspirine à dose antiagrégante et de l'héparine de bas poids moléculaire à dose isocoagulante a permis d'améliorer fortement le pronostic obstétrical. Ainsi, le nombre de grossesses à terme avec un enfant vivant a augmenté de 30-38 à 72-90 % avec cette combinaison thérapeutique [3]. Il persiste cependant dans 10-30 % des cas des complications maternelles, fœtales et/ou néonatales malgré un traitement bien conduit, définissant le SAPL obstétrical réfractaire [14]. Cette définition n'est pas clairement établie et peut être influencée par différents facteurs tels que l'observance, la précocité d'instauration du traitement, les caractéristiques immunologiques, l'association à un LES ou à une autre cause de perte fœtale qui peuvent impacter le pronostic obstétrical.

Plusieurs traitements ont été étudiés tels que la corticothérapie faible dose (10 mg/jour de prednisone), l'hydroxychloroquine, les immunoglobulines intraveineuses ou les échanges plasmatiques

sans preuve formelle de leur efficacité. De même, le bénéfice de la majoration du traitement par HBPM à dose curative en cas de traitement prophylactique peut être proposé mais ne repose pas sur des données robustes. À noter qu'il existe de potentielles complications liées aux traitements classiques :

- les accidents hémorragiques (rares);
- l'ostéoporose (à considérer en cours de grossesse, notamment en cas de corticothérapie associée, et à prévenir par une supplémentation vitamino-calcique);
- la thrombopénie induite à l'héparine (exceptionnelle sous HBPM et ne nécessitant pas de surveillance systématique des plaquettes).

Enfin, lorsque la biologie aPL est positive en l'absence d'histoire thrombotique ou obstétricale, certains spécialistes introduisent un traitement par aspirine, et ce malgré l'absence d'études randomisées. L'adjonction d'une HBPM peut se discuter lorsqu'il existe une biologie antiphospholipides "forte", en particulier un anticoagulant circulant, *a fortiori* une "triple positivité".

L'accouchement est habituellement programmé aux alentours de 38 SA pour éviter la survenue de prééclampsie tardive. L'arrêt de l'aspirine pour permettre l'anesthésie péridurale n'est pas obligatoire et, s'il est décidé, il doit se faire le plus tard possible (vers 38 SA). L'héparine est ponctuellement suspendue le temps de l'accouchement et de l'analgésie [15].

En l'absence d'indication d'anticoagulation au long cours, l'HBPM est poursuivie pour une période *post-partum* de 6 semaines. Lorsque l'anticoagulation curative est indiquée, le relais par AVK peut être rapide une fois passée la période à risque hémorragique des premiers jours du *post-partum*. L'allaitement est possible sous AVK (sauf sous fluindione) sous réserve de l'administration de vitamine K chez le nouveau-né (2 mg *per os* par semaine). L'utilisation de faibles doses d'aspirine dans le *post-partum* n'est pas consensuelle.

# Obstétrique

## Conclusion

Le diagnostic du SAPL obstétrical repose sur des critères cliniques et biologiques précis et sa prise en charge est habituellement consensuelle. De nombreuses situations ne remplissant pas l'ensemble des critères diagnostiques posent cependant la question d'un traitement anticoagulant et/ou antiagrégant dont le risque hémorragique doit être pesé. Ces cas requièrent un avis d'expert et, si possible, une discussion pluridisciplinaire.

Les facteurs pronostiques, notamment biologiques, sont importants à identifier car ils conditionnent à ce jour le pronostic obstétrical et ils pourraient demain conditionner la prise en charge thérapeutique.

Sur le plan clinique, une étude française prospective est en cours et devrait permettre de répondre à de nombreuses questions.

Enfin, les domaines de recherche sont multiples, concernant notamment le développement de nouvelles thérapeutiques (hydroxychloroquine), la standardisation des tests biologiques et le développement de nouveaux tests diagnostiques (anti-PEA, anti-β2GP1-domain I).

## BIBLIOGRAPHIE

1. MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006;4:295-306.
2. WILSON WA, GHARAVI AE, KOIKE T *et al.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*, 1999;42:1309-1311.
3. RUIZ-IRASTORZA G, CROWTHER M, BRANCH W *et al.* Antiphospholipid syndrome. *Lancet*, 2010;376:1498-1509.
4. CERVERA R, PIETTE JC, FONT J *et al.* Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*, 2002;46: 1019-1027.
5. SOH MC, PASUPATHY D, GRAY G *et al.* Persistent antiphospholipid antibodies do not contribute to adverse pregnancy outcomes. *Rheumatology (Oxford)*, 2013;52:1642-1647.
6. PENG V, TRIPODI A, REBER G *et al.* Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*, 2009;7:1737-1740.
7. NAYFE R, UTHMAN I, AOUN J *et al.* Seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2013;52:1358-1367.
8. GIANNAKOPOULOS B, KRILIS SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2013;368:1033-1044.
9. LE THI HUONG D, WECHSLER B, VAUTHIER-BROUZES D *et al.* The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2006;45:332-338.
10. YELNIK CM, LASKIN CA, PORTER TF *et al.* Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med*, 2016;3:e000131.
11. RUFFATTI A, TONELLO M, VISENTIN MS *et al.* Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology (Oxford)*, 2011;50: 1684-1689.
12. CASTELLINO G, CAPUCCI R, GOVONI M *et al.* Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with connective tissue disorders. *Rheumatology (Oxford)*, 2006;45: 1174-1175.
13. GUETTROT-IMBERT G, LE GUERN V, MOREL N *et al.* [Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: How to manage pregnancy?]. *Rev Med Interne*, 2015;36:173-181.
14. MEKINIAN A, ALIJOTAS-REIG J, CARRAT F *et al.* Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev*, 2017;16:730-734.
15. PIETTE JC, HUONG DL, WECHSLER B. Treatment of pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. During pregnancy, heparin should be stopped during labour and then restarted soon after delivery. *BMJ*, 1997;315:372-373; author reply 373.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.