

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**TOME XXIV
publié le 30.11.2000**



*VINGT-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2000*

Syndrome des antiphospholipides primitif et grossesse

B. CARBONNE*, J. CABANE, C. CUDEVILLE, E. CYNOBER,
K. TRABELSI, J. MILLIEZ
(Paris)

1. INTRODUCTION

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) primitif est une affection auto-immune de description relativement récente qui associe des manifestations cliniques, principalement thromboemboliques et obstétricales, à la présence d'anticorps antiphospholipides (Soulier et Boffa 1980 ; Harris et al. 1985 ; Asherson 1988 ; Alarcon Segovia et Sanchez Guerrero 1989, Gharavi et Wilson 1996, Hughes 1996).

L'existence d'un SAPL au cours de la grossesse est une situation à risque pour la mère et pour le fœtus :

– d'une part, certaines complications de la grossesse telles les fausses couches spontanées précoces, la mort fœtale in utero et d'autres pathologies obstétricales d'origine vasculaire font partie intégrante des manifestations cliniques de ce syndrome ;

* Service de Gynécologie-Obstétrique
Hôpital Saint-Antoine
184 rue du Faubourg Saint Antoine
75012 PARIS

– d'autre part, le risque de complications thrombo-emboliques liées au SAPL, est augmenté au cours de la grossesse

La bonne connaissance de ces situations doit permettre au clinicien de faire à bon escient une recherche d'aPL et de proposer une prise en charge adaptée en collaboration avec les internistes.

2. QU'EST-CE QUE LE SYNDROME DES APL PRIMITIF ?

L'existence d'anticorps antiphospholipides n'est pas suffisante pour porter un diagnostic de SAPL. Le syndrome des aPL primitif, également nommé par certains auteurs syndrome de Hughes (Gharavi et Wilson 1996) est défini par l'association de manifestations cliniques et d'anomalies biologiques particulières. Cette association est fondamentale car des aPL peuvent être découverts fortuitement sans aucune signification pathologique s'ils sont isolés.

On distingue plusieurs situations cliniques dans lesquelles peuvent se rencontrer des aPL :

– le SAPL primitif : entité clinique de description récente (Harris 1985) désignant un spectre de manifestations cliniques dues à des anticorps dirigés contre les phospholipides (et éventuellement leurs cofacteurs). Ces manifestations sont principalement thrombo-emboliques, neurologiques et obstétricales ;

– le SAPL « secondaire » ou plutôt « associé » à d'autres maladies auto-immunes, le plus souvent à un lupus érythémateux systémique (LES) ;

– des situations non spécifiques dans lesquelles les aPL peuvent exister, le plus souvent de manière transitoire (infections virales ou autres, médicaments...).

Le présent exposé portera uniquement sur le SAPL primitif. De nombreuses discussions ont eu lieu ces dernières années entre internistes et ont abouti récemment à l'établissement de critères cliniques et biologiques consensuels lors d'un congrès à Sapporo (Wilson et al. 1999).

2.1 Manifestations cliniques du SAPL primitif

Les expressions cliniques du SAPL sont principalement vasculaires, neurologiques et obstétricales

2.1.1. *Manifestations vasculaires*

- Les manifestations vasculaires les plus fréquentes du SAPL sont les accidents thrombo-emboliques veineux affectant les gros vaisseaux : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire. Les accidents thrombotiques superficiels ne sont pas unanimement intégrés dans le SAPL, bien que, pour certains auteurs (Piette 1998), ils doivent faire partie des critères d'inclusion.

- Les manifestations artérielles, principalement neurologiques, peuvent être en rapport avec une thrombose artérielle in situ, ou à un processus embolique d'origine cardiaque. Les conséquences cliniques vont de l'accident ischémique transitoire (AIT) à l'infarctus cérébral.

Des lésions de thrombose atteignant la microcirculation peuvent exister : microangiopathie thrombotique rénale, nécrose cutanée, hémorragies sublinguales et livedo (bien qu'il n'existe habituellement pas histologiquement de thrombose dans cette dernière affection).

2.1.2. *Manifestations obstétricales*

L'association de manifestations obstétricales à la présence d'APL a été initialement rapportée par Soulier et Boffa (1980). Il s'agissait pour ces auteurs de fausses couches spontanées à répétition. D'autres auteurs, notamment dans la littérature anglo-saxonne, parlent de « pertes fœtales » répétées (Alarcon-Segovia et Sanchez-Guerrero 1989).

Il est à noter que la littérature anglo-saxonne est assez imprécise sur le terme de perte fœtale. En effet, il est habituel en France de distinguer les fausses couches spontanées précoces (FCS), avant la fin du premier trimestre, et les morts fœtales in utero (MFIU) au-delà. La littérature internationale place souvent sur le même plan, parfois même sans le préciser, une FCS précoce et une MFIU au troisième trimestre survenues dans un contexte d'HRP ou de pré-éclampsie. Cette distinction nous paraît insuffisamment prise en compte alors que les incidences thérapeutiques et surtout la surveillance sont très différentes. Il

est également nécessaire d'éliminer une autre cause de perte fœtale pour pouvoir rapporter l'accident à un syndrome des aPL.

Une définition plus précise des accidents obstétricaux pouvant entrer dans le SAPL a été apportée par Branch et Silver (1996) :

- Une ou plusieurs mort(s) fœtale(s) à plus de 10 semaines d'aménorrhée avec étude morphologique fœtale normale à l'échographie ou à l'examen fœtopathologique.

- Trois fausses couches spontanées précoces (< 10 SA) ou plus, les causes anatomiques, génétiques ou hormonales étant exclues.

- Décès néo-natal (un ou plusieurs) d'un enfant sans anomalie morphologique, suite à une naissance prématurée survenue dans un contexte de pré-éclampsie sévère ou d'insuffisance placentaire sévère patente.

D'autres critères de pathologie vasculaire grave : l'hématome rétro-placentaire, la pré-éclampsie, l'éclampsie, le HELLP syndrome et les accidents ischémiques fœtaux ont également été proposés comme critères de SAPL par d'autres auteurs (Boffa et al. 1995, Silver et al. 1992).

L'intégration, parmi les critères d'inclusion, de l'infertilité associée à la présence d'anticorps aPL ne fait pas l'objet d'un consensus.

2.1.3 Autres manifestations

De multiples autres manifestations, dont le mécanisme étiopathogénique n'est pas toujours clairement élucidé, peuvent entrer dans le cadre du SAPL :

- Lésions valvulaires cardiaques à type d'épaississement plutôt que de végétations ;

- Hémorragies surrénaliennes bilatérales pouvant être responsables d'insuffisance surrénale, imputées à des infarctus veineux ;

- Manifestations neurologiques (outre les accidents ischémiques) : chorée, convulsions, myélopathie transverse, accidents veineux, hypertension intracrânienne ;

- Lésions cutanées : livedo actif, nécroses, thromboses, hémorragies sous-unguéales en flammèches ;

- Hypertension artérielle pulmonaire ;

- Perforation de la cloison nasale ;

- Thrombopénie : elle est très fréquemment associée au SAPL. Cependant, son mécanisme de survenue reste incertain

(peut-être due à d'autres anticorps que les aPL) et son intégration dans les critères diagnostiques du SAPL reste débattue. Les mêmes remarques s'appliquent à l'anémie hémolytique auto-immune.

En conclusion, les anomalies cliniques du SAPL pourraient être classées en critères (Piette 1998) :

- Majeurs :
 - Thromboses veineuses et artérielles ;
 - Critères obstétricaux ;
- Mineurs :
 - Livedo reticularis ;
 - Lésions valvulaires cardiaques ;
 - Chorée ;
 - Hémorragie surrénalienne ;
 - Thrombopénie ;
 - Autres...

2.2. Anomalies biologiques du SAPL primitif

Les principaux critères biologiques du SAPL sont l'existence d'anticorps anticardiolipines et/ou d'un anticoagulant circulant (parfois appelé anticoagulant « lupique »).

Comme indiqué précédemment, l'existence de ces anticorps n'a pas de valeur en dehors d'un contexte clinique précis. Elle peut être totalement fortuite, transitoire et sans aucune conséquence clinique dans un très grand nombre de cas. En effet, de nombreuses situations peuvent s'accompagner de la présence transitoire d'APL. Un des points fondamentaux pour le diagnostic de SAPL sera donc leur persistance dans le temps, ou du moins, leur positivité à au moins deux prélèvements successifs espacés dans le temps de deux à trois mois (Harris et al. 1987).

De nombreuses discussions ont porté sur les techniques de mise en évidence de ces anticorps. La variabilité des résultats risque en effet de rendre difficile l'interprétation de certaines études cliniques, les auteurs utilisant des techniques et surtout des seuils différents pour parler de positivité des aPL. Un effort de normalisation des techniques et des seuils a donc été nécessaire et devrait être suivi par tous les laboratoires qui réalisent ces dosages.

2.2.1. Anticorps anticardiolipines

Les anticorps anticardiolipines (aCL) sont les anticorps anti-phospholipides le plus fréquemment mis en évidence, ce qui leur confère une forte sensibilité. Ils sont retrouvés chez 80 à 90 % des patients atteints de SAPL. En revanche, ils peuvent être présents dans un grand nombre d'autres pathologies que le SAPL et leur spécificité est donc faible. Toutefois, les taux d'aCL sont habituellement plus élevés chez les patients ayant un SAPL et la spécificité peut donc être améliorée en augmentant le seuil de positivité du test (Harris et al. 1990).

Parmi les situations pouvant s'accompagner d'une positivité transitoire des aCL, on peut citer en particulier (Piette et Boffa 2000) :

- infection intercurrente : virale (notamment VIH), bactérienne, mycobactérienne ou parasitaire, aiguë ou chronique ;
- syndrome inflammatoire : hémopathie maligne, vascularite, entéropathie chronique, sarcoïdose, rhumatismes inflammatoires chroniques ;
- certains traitements : bêtabloquants, alpha-méthyl-dopa...

Les tests actuellement les plus employés font appel à la technique ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Les anticorps dosés sont généralement de type IgG et IgM, parfois IgA. Les IgG sont les plus fréquemment positifs, à la fois plus sensibles et spécifiques que les autres anticorps anticardiolipines. Cependant, les IgM peuvent être positifs isolément dans environ 5 % des cas (Piette 1998).

Les standards de Harris sont actuellement les plus universellement utilisés (Tincani et al. 1996). Les résultats sont exprimés sous forme d'Unités Phospholipidiques (Unités GPL pour les IgG, Unités MPL pour les IgM, et APL pour les IgA).

Les seuils habituellement retenus avec les techniques standardisées sont les suivants pour les IgG :

- < 15 UGPL : négatif ;
- 15-30 UGPL : faiblement positif ;
- 30-80 UGPL : positif ;
- > 80 UGPL : fortement positif.

La corrélation qui existe entre le taux d'aCL et la sévérité du tableau clinique souffre de nombreuses exceptions : des tableaux cliniques extrêmement sévères peuvent se rencontrer avec des aCL faiblement positifs tandis que des taux très élevés d'aCL peuvent être retrouvés chez des patients totalement asymptomatiques. Il arrive, dans les syndromes dits « catastrophiques », que

le taux d'aCL s'abaisse brutalement au moment des thromboses. Dans ce cas, seule la répétition des dosages sous anticoagulants permettra d'avoir un taux juste.

2.2.2. Anticoagulant circulant

Le terme, assez malheureux, d'anticoagulant circulant (ACC) est dû au comportement opposé de ces anticorps anti-prothrombinase : anticoagulants *in vitro* (ils provoquent un allongement du TCA) et pro-coagulants *in vivo*.

La présence d'un ACC est plus rare que celle d'un aCL chez les patients porteurs d'un syndrome des aPL. Il est également beaucoup plus rarement positif que les aCL dans d'autres pathologies non spécifiques (infectieuses, malignes...). Ce test est actuellement considéré comme le plus spécifique pour le diagnostic de SAPL, par contre sa sensibilité est médiocre.

Environ 10 à 20 % des patients ayant un SAPL ont un ACC positif et des aCL négatifs, les deux tests sont donc utiles à la confirmation du diagnostic.

Parmi les conséquences cliniques spécifiques, la positivité de l'ACC représente un facteur de risque majeur de thrombose, bien plus important que celui d'un aCL isolément positif.

La recherche classique de l'ACC repose sur l'allongement du temps de céphaline activée (TCA), non corrigé par l'adjonction d'un sérum témoin.

D'autres techniques de mise en évidence de l'ACC ont été développées, améliorant la sensibilité du test mais réduisant sa spécificité :

- aPTT (*activated Partial Thrombin Time*);
- dRVVT (*dilute Russell Viper Venom Time*);
- TCK (Temps de Céphaline Kaolin);
- DPT.

2.2.3. Autres anticorps antiphospholipides

- Anticorps anti- β_2 -glycoprotéine I :

La β_2 -glycoprotéine I est un cofacteur des phospholipides. La recherche d'anticorps anti- β_2 -glycoprotéine I a été initialement utilisée pour éliminer une « fausse » positivité du dosage des aPL en rapport avec une infection et non d'origine auto-immune. Certains auteurs considèrent que cette glycoprotéine serait la vraie cible de la plupart des anticorps retrouvés dans le SAPL et que la recherche des anticorps anti- β_2 -glycoprotéine I serait la

plus importante parce que plus spécifique notamment que les aCL (Koike et Matsuura 1996 ; Tsutsumi et al. 1998).

Pourtant, une analyse multivariée a montré (chez des patients lupiques) que le principal risque de thrombose était lié à la présence d'un anticoagulant lupique et que la positivité des anticorps anti- β_2 glycoprotéine I n'apportait pas d'information supplémentaire (Horbach et al. 1996). De plus, dans une série de SAPL primitifs avérés sur les critères cliniques et biologiques classiques (aCL et/ou aCC), la positivité des anticorps anti- β_2 -glycoprotéine I n'était retrouvée que dans la moitié des cas (Piette et al. 1998).

La variabilité des résultats obtenus par différents auteurs concernant la β_2 -glycoprotéine I tient sans doute au fait que, à l'instar de ce qui s'est produit précédemment avec les aCL, les techniques de dosage de ces anticorps souffrent d'un grave manque de standardisation qui rend actuellement leur interprétation difficile.

D'autres cofacteurs des phospholipides ont été étudiés : la prothrombine, l'annexine V ou le kininogène. Leur utilisation clinique reste confidentielle.

- De nombreux autres antiphospholipides ont été utilisés pour la réalisation de tests ELISA, notamment en cas de manifestations cliniques évocatrices de SAPL alors que les aCL et aCC sont négatifs :

- Anticorps anti phosphatidyl-choline ;
- Anticorps anti phosphatidyl-inositol ;
- Anticorps anti phosphatidyl-éthanolamine ;
- Anticorps anti phosphatidyl-sérine ;

Ces tests, parfois utilisés ensemble sous forme d'un mélange d'antigènes APhL (*phospholipid mixture*), pourraient augmenter la sensibilité des recherches d'APL, cependant, lorsqu'ils sont isolément positifs, la valeur diagnostique de ces tests reste sujette à caution. De nombreuses études font douter de la pathogénicité de ces anticorps et donc de leur intérêt pratique.

- Enfin, le VDRL, « fausse sérologie syphilitique » positive, est parfois la seule anomalie détectée. Sa spécificité est particulièrement faible mais ce test a la particularité de faire partie des examens obligatoires chez toute femme enceinte.

En conclusion, les anomalies biologiques du SAPL peuvent être classées en :

- Majeures : positivité persistante de :
 - Anticoagulant circulant ;
 - IgG anticardiolipines fortement positives ;

- anti- β_2 -glycoprotéine I positifs ;
- Mineures :
 - IgM anticardiolipines ;
 - IgG anticardiolipines moyennes ou faibles ;
 - VDRL positif.

En pratique, devant un tableau clinique évocateur de SAPL, les premiers tests à demander sont l'ACC et les aCL.

Les autres tests, principalement la recherche d'anticorps anti- β_2 -glycoprotéine I, doivent être demandés en cas d'aCL IgG faiblement positifs isolés ou d'IgM positifs isolés, ou encore en cas de négativité des aCL et aCC si le tableau clinique est très évocateur.

2.2. Synthèse : les critères de Sapporo

Le récent congrès de Sapporo (Wilson et al. 1999) a permis un consensus d'experts (dont on peut penser qu'il ne restera consensuel que jusqu'au prochain *workshop*). Les critères retenus pour le diagnostic de SAPL sont rapportés dans le tableau I.

3. CONSÉQUENCES DU SAPL SUR LA GROSSESSE

3.1. Épidémiologie

3.1.1. *Prévalence des aPL selon la population obstétricale*

La prévalence des aPL au cours de la grossesse est très variable selon la population étudiée.

Chez les patientes ayant une grossesse normale, le taux d'APL positifs est inférieur à 2 %. Par contre, pour certaines complications de la grossesse, ce taux est beaucoup plus élevé, de l'ordre de 20 % chez des patientes testées pour des pertes fœtales répétées, et de plus d'un tiers chez les patientes ayant un lupus érythémateux systémique.

La fréquence des aPL positifs est également plus élevée chez les patientes ayant eu des complications vasculaires de la grossesse : hypertension artérielle gravidique, retard de croissance intra-utérin (Milliez et al. 1991) pré-éclampsie sévère et précoce (Dekker et al. 1995, Branch et al. 1989). D'autres pathologies

Tableau I

Critères de Sapporo, consensus d'experts sur le diagnostic du syndrome des antiphospholipides primitif (Wilson et al. 1999)

Critères cliniques

Thromboses vasculaires :

Un ou plusieurs épisodes de thrombose:

- artérielle **OU**
- veineuse **OU**
- de petits vaisseaux, de n'importe quel organe, confirmé par imagerie ou Doppler ou anatomopathologie

Morbidité obstétricale :

- trois (ou plus) fausses couches spontanées inexplicables sans cause anatomique, génétique ou hormonale retrouvée **OU**
- une (ou plus) mort fœtale > 10 SA, sans anomalie morphologique documentée par échographie ou étude fœtopathologique **OU**
- un (ou plus) accouchement prématuré < 34 SA d'un enfant morphologiquement normal, associé à une prééclampsie sévère ou à une insuffisance placentaire sévère

Critères biologiques

Anticorps anticardioliipines

- IgG et/ou IgM présentes
- à titre élevé ou moyen,
- à au moins deux reprises séparées d'au moins 6 semaines **et**
- mesurées par un test ELISA standardisé pour la β_2 -glycoprotéine I

Anticoagulant circulant

- présent dans le plasma
- à au moins deux reprises séparées de 6 semaines
- détecté selon les étapes suivantes (recommandations du sous-comité SSC sur le lupus) :
 - mise en évidence d'un allongement d'un test de coagulation de dépistage (TCK ; APTT *activated partial thromboplastin time* ; dRVV venin de vipère dilué Russel ; temps de prothrombine diluée, temps de Textarine)
 - absence de correction de ce test anormal par l'adjonction de plasma témoin
 - correction ou raccourcissement du test anormal par adjonction d'un excès de phospholipides
 - exclusion d'autres coagulopathies (inhibiteur du facteur VIII) ou héparinothérapie en fonction du contexte

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES ET GROSSESSE

Tableau II

Prévalence des anticorps antiphospholipides au cours de la grossesse en fonction du type de grossesse et des antécédents

Auteur	contexte	Indication de la recherche d'APL	aCL ELISA positifs	anticoagulant lupique
Harris et Spinnato 1991	GROSSESSES NORMALES	grossesse normale (n = 1449)	1,8 % (0,2 % titre élevé)	nc
Lockwood et al. 1989		grossesse normale (n = 737)	0,2 %	nc
Rix et al. 1992		grossesse normale (n = 2856)	nc	7 %
Pattison et al. 1993		grossesse normale (n = 933)	1,0% (> 2DS)	1,2%
Lynch et al. 1994		grossesse normale (n = 389)	4,6 %	(?)
Infante-Rivard et al. 1991	PERTES FŒTALES	après 1 perte fœtale (n = 331) grossesse normale (n = 993)	1,5 % 1,5 %	1,8 % 3,8 %
Haddow et al. 1991		perte fœtale tardive (n = 309) grossesse normale (n = 618)	0,3 % (titre élevé) 0 % (titre élevé)	nc nc
Parke et al. 1991		≥ 3 pertes fœtales (n = 81) grossesse normale (n = 88) témoins hors grossesse (n = 64)	16 % 7 % 3 %	nc nc nc
Out et al. 1992		≥ 3 pertes fœtales précoces ou 1 MFIU tardive (n = 102) grossesse normale (n = 102)	21 % 10 %	5 % 0 %
Petri et al. 1987		≥ 3 pertes fœtales (n = 44) 0 ou 1 perte fœtale (n = 40)	11 % 2,5 %	9 % 0 %
Milliez et al. 1991		PATHOLOGIES VASCULAIRES	HTA gravidique (n = 50) RCIU idiopathique (n = 50) grossesse normale (n = 100)	4 % 0 % 0 %
Dekker et al. 1995	prééclampsie sévère et précoce		29,4 %	nc
Branch et al. 1989	pré-éclampsie (n = 43) grossesse normale		16 % 0 %	nc nc

vasculaires ont également été observées en association avec les aPL mais sans qu'une augmentation de prévalence des aPL ait été recherchée : le HELLP syndrome (Hornstein et Rand 1994, MacMahon et Smith 1997) ou l'hématome rétro-placentaire (van der Spuy et al. 1993).

Le tableau II reprend les prévalences d'antiphospholipides rapportées par différents auteurs en fonction du symptôme ayant motivé cette recherche.

3.1.2. Fréquence des complications dans une population aPL positive

Bien que les aPL soient associés à des problèmes vasculaires, toutes les patientes ayant des aPL n'auront pas systématiquement des complications de la grossesse. Dans une population de 933 patientes successives non sélectionnées et testées systématiquement, Pattison et al. (1993) ont mis en évidence une positivité des aCL (> 2 DS) dans 1 % des cas et de l'aCC dans 1,2 % des cas. Chez ces patientes ayant des aPL positifs, leur étude montre un risque accru de complications obstétricales : le risque relatif de perte fœtale était de 7,6 (IC 95 % : 1,9-36,8) et le risque de pré-éclampsie était significativement augmenté (5/15 versus 22/912 ; $p < 0,001$) par rapport aux patientes sans aPL.

Dans cette étude, la valeur prédictive positive de la positivité des aCL pour la survenue d'une perte fœtale était de 33 %. Il avait fallu tester 933 patientes pour mettre en évidence 3 pertes fœtales. La positivité des aCL n'étant que de 1 % sur l'ensemble de cette population, avec un taux de « faux positifs » de 66 %, il est improbable d'après ces données qu'un dépistage systématique chez des patientes sans antécédents soit d'un intérêt quelconque.

3.1.3. Conclusion

Les données épidémiologiques montrent l'importance de la recherche d'aPL devant certaines complications, notamment vasculaires, de la grossesse, car leur positivité peut avoir des implications thérapeutiques importantes pour les grossesses ultérieures. Par contre, ces données plaident contre un dépistage systématique des aPL chez des patientes asymptomatiques.

3.2. Conséquences maternelles

Les risques maternels de la grossesse ne doivent pas être sous-estimés, en particulier chez les patientes ayant déjà eu des manifestations thrombo-emboliques.

3.2.1 *Accidents thrombo-emboliques*

Il ne semble pas exister de modification significative de la fréquence des thromboses au cours de la grossesse chez les patientes ayant des aPL (Lima et al. 1996). Toutefois, il est important de distinguer les patientes préalablement asymptomatiques de celles ayant des antécédents thrombo-emboliques. Dans ce dernier cas, le risque de récurrence est très important du fait de l'état d'hypercoagulabilité que représente la grossesse.

Par contre, au cours du post-partum, toutes sortes de complications thrombo-emboliques ont été rapportées : thrombophlébites des membres inférieurs, pelviennes ou cérébrales, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, ou encore ischémie voire infarctus myocardique. Le risque est particulièrement élevé au cours de cette période, y compris pour des patientes préalablement asymptomatiques (Le Thi Huong et al. 1993).

3.2.2 *Thrombopénie*

La thrombopénie maternelle est une constatation fréquente chez les patientes enceintes ayant un SAPL. Elle est rarement très profonde et régresse habituellement spontanément au décours de la grossesse.

3.3. Conséquences obstétricales

Les principales complications obstétricales du SAPL sont regroupées par les auteurs anglophones sous le terme de « pertes fœtales ». Ce terme regroupe aussi bien les fausses couches spontanées précoces que les morts fœtales in utero plus tardives.

3.3.1. *Physiopathologie*

Le mécanisme physiopathologique commun aux complications obstétricales serait la survenue de thromboses placentaires. Les causes de survenue de ces thromboses restent assez incertaines, cependant, de récents travaux suggèrent le rôle impor-

tant de cofacteurs des phospholipides, notamment l'annexine V, dans ce mécanisme (Rand et al. 1997).

L'interaction directe des phospholipides membranaires anioniques des cellules endothéliales du trophoblaste ou des vaisseaux placentaires avec certains facteurs de coagulation entraîne l'activation de la cascade de coagulation qui aboutit à la formation de fibrine (figure 1). À l'état normal, la présence d'annexine V dans la circulation protège la couche phospholipidique endothéliale de l'interaction avec les facteurs de coagulation et s'oppose donc à la formation de thrombi. En cas de présence d'anticorps antiphospholipides, ceux-ci se fixent aux phospholipides membranaires (éventuellement via d'autres cofacteurs putatifs), déplacent l'annexine V et permettent l'interaction phospholipides – facteurs de coagulation et donc la fibrinoformation (figure 1).

La formation de thromboses au sein de la circulation placentaire peut aboutir à une ischémie placentaire dont les conséquences pourraient être les mêmes que celles décrites pour les autres complications dites vasculo-rénales de la grossesse : lésions endothéliales, thromboses placentaires et/ou des artères spiralées, ischémie placentaire, libération de facteurs vasoconstricteurs et/ou pro-agrégants plaquettaires (thromboxane A2, endothélines...).

Si ces mécanismes peuvent parfaitement être impliqués dans la survenue des complications spécifiques du SAPL (fausses couches spontanées précoces et morts fœtales in utero), ils peuvent également être responsables d'autres complications gravidiques de type vasculaire : pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, hématome rétro-placentaire. Ces derniers critères sont de fait admis par certains auteurs dans la définition (Branch et Silver 1996).

D'autre part, les lésions anatomopathologiques placentaires observées au cours du SAPL ne sont pas spécifiques de cette affection mais communes aux affections vasculaires gravidiques en général. Ces lésions sont principalement une atteinte vasculaire déciduale comportant des thromboses et parfois un aspect d'athérome aigu, une nécrose ischémique avec dépôts de fibrine périvillositaire et des infarctus multiples et étendus (Levy et al. 1998; Ogishima et al. 2000). Aucune de ces lésions n'est donc pathognomonique du SAPL. On peut également souligner l'absence de corrélation stricte entre l'importance des lésions placentaires anatomiques et l'issue de la grossesse.

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES ET GROSSESSE

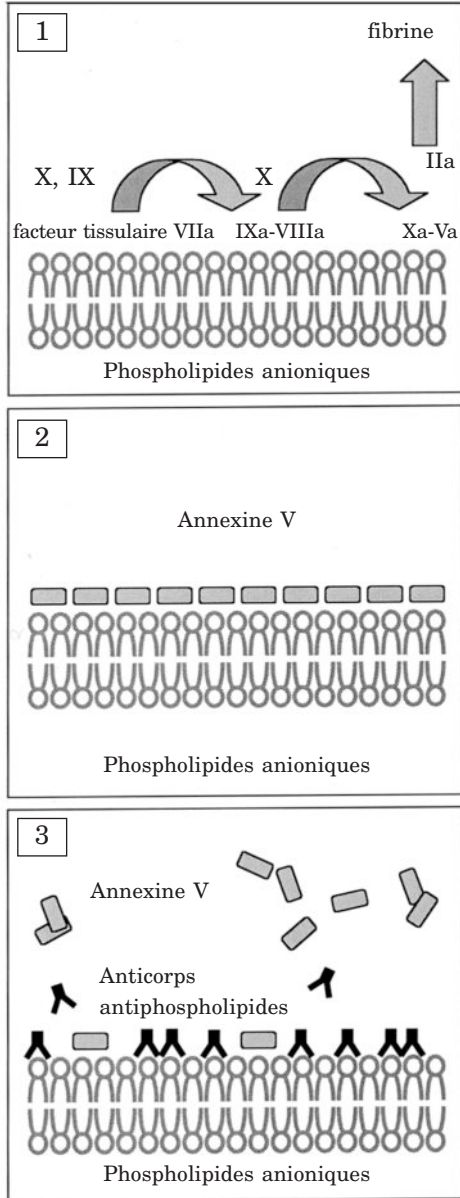
Figure 1
*Mécanismes
physiopathologiques
de la formation
de thromboses au niveau
de la circulation placen-
taire dans le SAPL.*

*En 1) l'exposition des phos-
pholipides membranaires
entraîne une cascade d'acti-
vations aboutissant à la
fibrinoformation.*

*En 2) en l'absence d'aPL,
l'annexine V déposée sur la
couche phospholipidique
empêche l'interaction avec
les facteurs de coagulation.*

*En 3) les aPL sont capables
de déplacer l'annexine V et
d'entraîner la cascade d'acti-
vation de la coagulation.*

On peut noter que seules les pertes fœtales ou néo-natales dans un contexte vasculaire entrent dans la définition « officielle » du SAPL. Cependant, la distinction entre un RCIU sévère ayant abouti à une mort fœtale et un RCIU sévère avec enfant vivant tient parfois seulement à quelques heures gagnées



et à une extraction fœtale décidée à temps. Dans l'absolu, il n'y a donc pas de raison convaincante pour qu'une pathologie vasculaire sévère de la grossesse, même si elle n'a pas entraîné de perte fœtale, ne soit pas prise en compte dans la définition du SAPL. Ceci semble particulièrement vrai en cas de pathologie vasculaire sévère, d'apparition précoce au cours de la grossesse et à plus forte raison si elle récidive lors de grossesses ultérieures.

3.3.2. « Pertes de grossesse » : fausses couches spontanées et morts fœtales in utero

Ces deux complications ne sont pas toujours distinguées dans les publications concernant le SAPL au cours de la grossesse. Pourtant, si les mécanismes physiopathologiques de ces complications peuvent être communs, leurs fréquences respectives sont différentes. Les FCS précoces sont beaucoup moins rares que les MFIU plus tardives, par contre, les chances de naissance vivante au cours de la grossesse suivante semblent beaucoup plus grandes en cas d'antécédents de FCS précoce seulement qu'en cas d'antécédents de MFIU (80 % versus 55 % respectivement pour Backos et al. 1999).

3.3.3. Retard de croissance intra-utérin, pré-éclampsie, hématome rétro-placentaire, HELLP syndrome

Les complications vasculaires de la grossesse sont fréquentes au cours du SAPL. Leur évolution peut parfois aboutir à une mort fœtale, cependant, lorsque les moyens de surveillance adaptés sont mis en œuvre, l'extraction fœtale peut être réalisée avant une issue fatale. Il n'y a donc pas d'argument solide pour qu'une pathologie vasculaire sévère ayant un retentissement fœtal ne soit pas considérée comme un élément du SAPL, même s'il n'a pas abouti à une perte fœtale.

Les critères habituellement admis pour entreprendre une recherche d'aPL en cas de pathologie vasculaire gravidique sont :

- la sévérité de la pathologie et de ses conséquences fœtales (retard de croissance notamment) ;
- la précocité de sa survenue (en pratique, avant 34 SA) ;
- son caractère récidivant au cours de grossesses successives.

3.3.4. Autres conséquences fœtales et néo-natales

Il n'existe habituellement pas d'atteinte fœtale directe au cours du SAPL, notamment la thrombopénie maternelle ne s'accompagne pas de risque de thrombopénie fœtale.

Les anticorps antiphospholipides peuvent cependant traverser le placenta avec un risque exceptionnel de formation de thromboses parfois fatales chez le fœtus (Silver et al. 1992, de Klerk et al. 1997) ou le nouveau-né (Sheridan-Pereira 1988, Navarro et al 1997). Brewster et al. (1999a) rapportent un cas de thrombose des artères ombilicales, donc sur le versant fœtal de la circulation placentaire, responsable de mort fœtale in utero au troisième trimestre de la grossesse. Silver et al. (1992) et De Klerk et al. (1997) rapportent plusieurs cas de nouveau-nés présentant des convulsions, en rapport avec des infarctus de l'artère cérébrale moyenne in utero, ayant permis le diagnostic de SAPL chez la mère totalement asymptomatique.

Hormis ces cas isolés, les nouveau-nés ne présentent pas de complications spécifiques au SAPL sur de grandes séries. Les principales conséquences sont la prématurité et le retard de croissance mais il n'existe pas de différence entre les enfants nés prématurément de mère ayant un SAPL et ceux nés à des termes intacts de mère indemne du syndrome (Pollard et al. 1992).

Il existe peu d'études de suivi à long terme d'enfants nés de mères ayant un SAPL : il n'existait pas d'anomalie neuro-développementale ni sensorielle dans la série de Brewster et al. (1999b) avec un recul moyen d'environ 3 ans ; de même, Ruffati et al. (1998) ne rapportent aucune pathologie pédiatrique particulière au cours d'un suivi de 2 ans et demi en moyenne.

3.4. Infertilité

Certains échecs de reproduction restent inexplicables. La physiopathologie présumée des pertes fœtales du SAPL a été extrapolée aux anomalies d'implantation et donc à des situations d'infertilité. Cette hypothèse a reçu un accueil favorable, conduisant même à une large diffusion de traitements anticoagulants avant que des essais randomisés aient été conduits.

Actuellement, l'association SAPL-infertilité est fortement mise en doute, notamment parce que les études montrant une prévalence élevée d'aPL en cas d'infertilité ont fait appel à des tests de dépistage pour de nombreux antigènes phospholipidiques encore non validés et non standardisés (Branch et Hatasaka 1998).

De même, certains échecs de fécondation in vitro ont pu être imputés aux aPL. Une récente méta-analyse a repris 7 études

comparant les taux de grossesses et de naissances vivantes entre patientes porteuses d'aPL et sans aPL (Hornstein et al. 2000). Les résultats de cette méta-analyse montrent clairement l'absence complète d'association entre les aPL et les échecs de FIV.

Enfin, il ne semble exister aucune différence significative dans les taux d'implantation ni de grossesses évolutives après FIV entre les patientes traitées par aspirine plus héparine et celles recevant le traitement habituel (Kutteh et al. 1997).

4. TRAITEMENT DU SAPL AU COURS DE LA GROSSESSE

4.1. Traitements utilisables

4.1.1. *Aspirine*

La physiopathologie présumée des accidents gravidiques dus aux aPL, qui fait une large place aux phénomènes thrombotiques, rend logique la prévention par de l'aspirine à doses anti-agrégantes plaquettaires.

Balasz et al. ont rapporté en 1993 l'obtention, sous traitement par aspirine seule, de 19 naissances vivantes sur 21 grossesses chez des patientes ayant de nombreux antécédents de fausses couches spontanées.

Pour autant, le bénéfice éventuel de cette attitude, largement mise en pratique par les cliniciens, n'a pas fait l'objet d'essais randomisés contre placebo.

D'autre part, dès les premières études, l'aspirine a été utilisée en association avec d'autres traitements, corticoïdes (Lubbe et al. 1983; Silveira et al. 1992) ou héparine (Cowchock et al. 1992).

L'intérêt de l'aspirine seule, bien que largement admis, ne peut donc actuellement être formellement démontré. La plupart des auteurs trouveraient non éthique de ne pas utiliser l'aspirine dans cette indication.

4.1.2. *Corticoïdes*

Initialement, les corticoïdes ont été considérés comme le traitement logique pour cette affection auto-immune, souvent assimilée au lupus. Les corticoïdes, associés à l'aspirine, ont fait l'objet d'études pilotes non contrôlées, montrant des taux de récides de pertes fœtales faibles voire nuls (Lubbe et al. 1983;

Silveira et al. 1992) et ont été l'objet d'une large utilisation en pratique clinique.

En revanche, dans les essais contrôlés, Cowchock et al. (1992) ont mis en évidence des taux de grossesses avec enfants vivants similaires, que l'on utilise les corticoïdes ou l'héparine sous-cutanée. Dans leur série, la morbidité liée aux corticoïdes touchait aussi bien la mère (diabète, hypertension artérielle, troubles d'ordre psychiatrique) que le fœtus ou le nouveau-né (ruptures prématurées des membranes, accouchements prématurés, chorio-amniotites). Les doses de prednisone dans cette étude étaient toutefois très élevées (40 mg/j en moyenne pendant toute la grossesse) par rapport à celles habituellement utilisées dans la prévention des fausses couches (10 à 20 mg/j au premier trimestre uniquement).

Plus récemment, Laskin et al. (1997) ont évalué dans un large essai randomisé, l'intérêt de l'association aspirine-prednisone par rapport à un placebo. Les récives de pertes fœtales étaient similaires dans les deux groupes malgré une tendance non significative à l'amélioration sous traitement (35 % dans le groupe aspirine-prednisone et 44 % dans le groupe placebo). D'autre part, l'utilisation de prednisone à forte dose (0,8 mg/kg puis 0,5 mg/kg) pendant toute la grossesse s'accompagnait d'une plus grande fréquence d'accouchements prématurés (62 % contre 12 % pour le placebo). Les effets secondaires du traitement corticoïde étaient fréquents : hypertension artérielle et diabète gestationnel. Cette étude présente cependant quelques lacunes dont les principales sont :

- la date de début du traitement, pas toujours précoce ;
- les doses très élevées et prolongées de corticoïdes qui grèvent la tolérance du traitement ;
- surtout, l'inclusion dans l'étude de patientes n'ayant que des anticorps antinucléaires ou anti-DNA qui ne font pas partie du SAPL.

Si les corticoïdes sont de moins en moins prescrits dans le SAPL primitif, faute de démonstration d'une réelle efficacité, leur utilisation ne se discute pas dans le traitement des manifestations maternelles d'un lupus érythémateux systémique.

4.1.3. Anticoagulants

Les études portant sur l'utilisation de l'héparine seule dans le SAPL sont toutes non contrôlées. Dès 1990, Rosove et al. ont rapporté 14 naissances vivantes sur 15 grossesses sous traitement

par héparine non fractionnée sous cutanée chez des patientes ayant des antécédents de fausses couches répétées. Ruffati et al. (1998) ont ensuite confirmé ces résultats obtenant même 100 % de naissances vivantes dans une autre étude non-contrôlée.

L'efficacité des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ainsi que leur tolérance, n'ont fait l'objet que d'études pilotes (Riyazi et al. 1998). Chez des patientes ayant des antécédents de pré-éclampsie ou de RCIU associés à une thrombophilie familiale (déficit en protéine S, résistance à la protéine C activée) ou acquise (aCL \geq 15 UGPL), le poids de naissance des enfants de mères traitées par HBPM au cours de la grossesse suivante était supérieur à celui de patientes sans thrombophilie ni antécédents obstétricaux. Les bénéfices des HBPM restent encore à démontrer par des essais randomisés.

Si l'innocuité fœtale d'un traitement par HBPM semble acquise, l'éventuelle réduction de complications maternelles liées à l'héparine non fractionnée (notamment thrombopénie et déminéralisation osseuse) n'est pas clairement démontrée.

4.1.4 Association aspirine-héparine

L'utilisation de l'héparine en association à de l'aspirine a fait l'objet de plusieurs essais randomisés, la comparant à l'aspirine

Tableau III

Essais randomisés comparant les traitements utilisés dans la prévention des récidives de pertes fœtales au cours du SAPL

Auteurs	Traitement	Contrôle	Naissances vivantes traitement	Naissances vivantes contrôle
Cowchock 1992	héparine 12000 U + aspirine 81 mg/j n = 12	prednisone 40 mg/j + aspirine 81 mg/j n = 8	80 %	75 %
Kutteh 1996	héparine 13300 U + aspirine 81 mg/j n = 25	aspirine 81 mg/j n = 25	80 %	44 %
Kutteh et Hermel 1996	héparine 5000 U + aspirine 81 mg/j n = 45	aspirine 81 mg/j n = 45	70 %	40 %
Rai 1997	héparine 8100 U + aspirine 81 mg/j n = 25	héparine 13300 U + aspirine 81 mg/j n = 25	76 %	76 %

seule (Cowchock et al. 1992; Kutteh 1996; Kutteh et Hermel 1996; Rai et al. 1997) pour la réduction du risque de récurrence de perte fœtale (voir chapitre 4.2.).

L'association aspirine-héparine, dont les essais randomisés ont montré la supériorité par rapport à l'aspirine seule (voir 4.2.; tableau III), est actuellement largement utilisée dans la prévention des récurrences des complications obstétricales du SAPL. La relative simplicité de ce traitement pourrait même bien favoriser l'élargissement de ses indications.

Récemment un décès maternel par hémorragie cérébrale a été rapporté chez une femme enceinte à 9 SA traitée par aspirine et héparine en 1996 au cours et au décours d'une fécondation in vitro (anonyme 1998). Il a été depuis démontré d'une part que le rôle du SAPL dans les échecs de FIV était très peu probable et, d'autre part, que l'association aspirine-héparine n'améliorait pas les chances de succès de la FIV. Bien que l'accident soit rarissime (un seul cas rapporté pour plusieurs milliers de patientes traitées), il illustre bien les risques de surmédicalisation dans des situations cliniques et biologiques non univoques.

4.1.5 Immuno-globulines

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ont été utilisées avec succès dans le traitement de nombreuses maladies auto-immunes dont le LES et la maladie de Kawasaki. Les mécanismes d'action possibles sont la solubilisation des complexes immuns et une « *down-regulation* » de la production d'anticorps. Des études pilotes ont permis de montrer une diminution des taux d'anticorps anticardiolipines chez des patientes recevant des IgIV pendant la grossesse (Spinnato). De même, ces études suggéraient une réduction des complications obstétricales du SAPL (Scott, Spinnato).

Une seule étude randomisée a été publiée à ce jour par Branch et al. (2000) pour évaluer le bénéfice des IgIV par rapport à un placebo chez des patientes traitées par aspirine et héparine pour SAPL au cours de la grossesse. Cette étude ne montre aucun bénéfice des IgIV par rapport au placebo concernant le taux d'enfants vivants, de prématurité ou d'admissions en réanimation néo-natale. Malgré la puissance limitée de l'étude (dont le but était d'évaluer la faisabilité d'un essai à plus grande échelle), ces résultats, associés au coût très élevé des IgIV rendent l'intérêt de ce traitement très improbable. Les auteurs ont d'ailleurs renoncé à démarrer un essai de plus grande envergure.

4.1.6. Autres traitements

- Les immunosuppresseurs n'ont pas été évalués dans le SAPL au cours de la grossesse. Les immunosuppresseurs ne se conçoivent pratiquement que dans le cadre du LES et n'ont pas d'indications propres dans les manifestations obstétricales du SAPL.

- Les plasmaphèreses ont été utilisées de manière exceptionnelle dans le SAPL dit « catastrophique » avec des résultats favorables (Neuwelt et al. 1997). Elles n'ont pas fait l'objet d'études au cours de la grossesse dans cette indication.

4.2. Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques sont loin d'être totalement consensuelles à l'heure actuelle. Il existe notamment une controverse à propos de la signification de taux faiblement positifs d'aCL, certains auteurs considérant que des traitements potentiellement toxiques tels que l'héparine devraient être réservés à des patientes ayant des taux élevés (Kutteh 1996, Silver et al. 1996). D'autres ont montré des bénéfices du traitement par héparine en cas de taux faibles (Rai et al. 1997).

4.2.1 Évolution spontanée au cours des grossesses ultérieures

Malgré les multiples thérapeutiques proposées, il doit être rappelé que l'évolution spontanée peut parfois se faire vers une grossesse normale, même si les récurrences de pertes fœtales sont plus fréquentes que dans la population générale. Cette notion est nécessaire pour pondérer l'efficacité apparente de certains traitements dans des essais non contrôlés.

Le SAPL étant une pathologie encore assez méconnue et sa fréquence relativement rare, très peu d'essais randomisés ont été réalisés à ce jour. Un relatif consensus s'est pourtant dessiné sur la conduite à tenir dans de nombreuses situations.

Outre les traitements, la prise en charge repose pour une partie très importante sur la surveillance de la grossesse ultérieure (voir paragraphe 5).

4.2.2. Anticorps antiphospholipides isolés

Cette situation devrait rester exceptionnelle puisqu'en l'absence de pathologie maternelle ou d'antécédent obstétrical, il

n'y a pas de raison logique à demander une recherche d'aPL (voir chapitre 3.1).

En effet, les études épidémiologiques ont montré que la prévalence des aPL au cours d'une grossesse normale était inférieure à 2 %. D'autre part, bien que les complications obstétricales soient plus fréquentes chez les patientes sans antécédents ayant des aPL, les autres causes de complications obstétricales sont également très nombreuses. La valeur prédictive positive de la présence isolée d'aPL en l'absence d'antécédents est donc très faible et un dépistage systématique n'est donc pas souhaitable.

Dans cette situation, seule une surveillance rapprochée de la croissance fœtale devrait être recommandée sur la base des études publiées. Il est cependant habituel de proposer à ces patientes un traitement par faibles doses d'aspirine (100 mg/j) sans démonstration du bien-fondé de cette attitude (tableau IV).

4.2.3. SAPL avec antécédents obstétricaux

Seuls quelques essais contrôlés ont évalué les principaux traitements actuellement utilisés dans la prévention des pertes fœtales du SAPL (Cowchock et al. 1992 ; Kutteh et al. 1996a ; Kutteh et al. 1996b ; Rai et al. 1997). Quelques remarques s'imposent concernant ces études : leurs effectifs sont généralement assez faibles, ne permettant d'évaluer qu'un critère de jugement principal : la récurrence de perte fœtale. Le principal critère d'inclusion était en général des fausses couches spontanées répétées. Le type de perte fœtale survenu au cours de l'essai, fausse couche spontanée précoce ou mort fœtale plus tardive n'était généralement pas mentionné dans ces études. Le point fondamental tient à la relative cohérence entre les résultats de ces études, montrant la supériorité d'une association d'aspirine à faible dose (81 mg/j) et d'héparine sous-cutanée (5 000 U deux fois par jour) par rapport à de l'aspirine seule (tableau III). Une étude (Cowchock et al. 1992) a comparé l'association aspirine-héparine à l'association aspirine-prednisone. Les résultats étaient comparables en termes de naissances vivantes (tableau III). Par contre, la morbidité maternelle et périnatale était nettement supérieure pour le traitement corticoïde avec notamment une augmentation significative des diabètes et de l'hypertension maternels, des complications psychiatriques maternelles, des ruptures prématurées des membranes, des accouchements prématurés et des chorio-amnionites. On peut toutefois remarquer que les doses de prednisone

étaient particulièrement élevées et poursuivies tout au long de la grossesse.

Les recommandations actuelles concernant l'utilisation de l'héparine sont essentiellement dérivées des études précédentes. Bien qu'aucun essai contrôlé n'ait évalué l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire, celles-ci ont la préférence des cliniciens en France. L'utilisation d'héparine représente en effet un risque non négligeable de déminéralisation osseuse pouvant atteindre 10 %. L'intérêt des HBPM pour réduire ce risque n'est pas évalué.

4.2.4. SAPL avec manifestations thrombo-emboliques maternelles

Lorsqu'il n'existe qu'un antécédent thromboembolique, les patientes ne sont pas toujours traitées par anticoagulants en dehors de la grossesse. Cependant, la grossesse et surtout le post-partum sont des périodes à risque accru de thrombose. Dans ces conditions, le seul antécédent de thrombose, que le taux d'aPL soit élevé ou non, représente un risque de récurrence important et justifie en règle la prescription d'un traitement anticoagulant préventif par héparine tout au long de la grossesse et du post-partum. Le traitement de référence international reste l'héparine non fractionnée. L'expérience des HBPM au cours de la grossesse est cependant de plus en plus importante (Riyazi et al. 1998) et leur utilisation tend à être préférée en première intention en France. Les anti-vitamines K sont tératogènes au premier trimestre et une anticoagulation efficace n'est généralement pas justifiée dans ce contexte de prévention.

La fenêtre thérapeutique nécessaire au moment de l'accouchement doit être suffisante pour permettre la réalisation d'une analgésie péridurale. En l'absence d'études ou même de consensus, la plupart des anesthésistes n'acceptent de réaliser une analgésie péridurale qu'au moins 24 heures après la dernière injection d'HBPM. Une politique de déclenchement systématique du travail peut être rendue nécessaire dans cette situation

Dans le post-partum, l'état d'hypercoagulabilité lié à la grossesse persiste au cours des 6 semaines qui suivent l'accouchement et le traitement devra être poursuivi pendant toute cette période (tableau IV).

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES ET GROSSESSE

Tableau IV

Résumé des principales indications thérapeutiques au cours de la grossesse dans le SAPL.

Les propositions thérapeutiques sont issues des recommandations américaines (d'après Lockshin 1999). Les alternatives thérapeutiques (en grisé) correspondent aux traitements plus fréquemment utilisés en France

Contexte clinique et biologique	Recommandations (d'après Lockshin 1999) (ou : proposition thérapeutique en France)
anticorps aPL IgG ou IgM à titre élevé	
primipare sans antécédent	aspirine éventuelle 81 mg/j (ou aspirine 100 mg/j dès le début de grossesse) ou pas de traitement
multipare, enfant vivant à la dernière grossesse	aspirine éventuelle 81 mg/j (ou aspirine 100 mg/j dès le début de grossesse) ou pas de traitement
multipare, perte fœtale < 15 SA à la dernière grossesse (1 perte fœtale)	aspirine 81 mg/j (ou aspirine 100 mg/j dès le début de grossesse)
multipare, perte fœtale ≥ 15 SA à la dernière grossesse ou > 1 perte fœtale	aspirine 81 mg/j dès la période pré-conceptionnelle (ou aspirine 100 mg/j dès la période pré-conceptionnelle) + héparine 5000 U s.c. à la confirmation de la grossesse pendant toute la grossesse (ou HBPM à doses préventives dès le début de grossesse)
anticorps aPL IgG ou IgM à titre faible	
primipare sans antécédent	pas de traitement
multipare sans antécédent de perte fœtale	pas de traitement
multipare, perte fœtale < 15 SA à la dernière grossesse (1 perte fœtale)	aspirine 81 mg/j (ou aspirine 100 mg/j)
multipare, perte fœtale ≥ 15 SA à la dernière grossesse ou > 1 perte fœtale	aspirine 81 mg/j dès la période pré-conceptionnelle (ou aspirine 100 mg/j) + héparine 5000 U s.c. à la confirmation de la grossesse pendant toute la grossesse (ou HBPM à doses préventives)
multipare, antécédent de pré-éclampsie, RCIU, HTA ou atteinte rénale au cours de la grossesse	aspirine 81 mg/j après le premier trimestre (ou aspirine 100mg/j dès le début de la grossesse)
anticorps aPL négatifs	
primipare sans antécédents	pas de traitement
multipare, antécédent de pré-éclampsie, RCIU, HTA ou atteinte rénale au cours de la grossesse	aspirine 81 mg/j après le premier trimestre (ou aspirine 100 mg/j dès le début de la grossesse)

5. SUIVI D'UNE GROSSESSE AVEC SAPL

Les chapitres précédents ont mis en évidence un certain nombre de points importants pour la prise en charge des patientes porteuses d'un SAPL :

- le pronostic tient au moins autant au type d'antécédent obstétrical qu'au titre des aPL ;
- les traitements proposés ne permettent pas d'éviter de façon certaine les récides ;
- les morts fœtales surviennent le plus souvent dans un contexte de RCIU d'origine vasculaire.

Dans ces conditions, le risque de récidence de fausse couche précoce ou au début du deuxième trimestre peut être considéré comme un événement binaire (récidence ou non récidence). Par contre, une surveillance adaptée permet de détecter aussi précocement que possible un RCIU ou une altération de la circulation utéro-placentaire, témoignant d'un risque de récidence, et de rassembler les éléments permettant de décider du moment optimal d'une éventuelle extraction fœtale afin d'éviter une récidence de MFIU au dernier trimestre de la grossesse.

En l'absence d'études randomisées visant à évaluer les meilleures pratiques cliniques, les mesures de surveillance préconisées ci-après sont pour la plupart pragmatiques et susceptibles de variations entre différentes équipes. Elles sont résumées dans le tableau V.

• *Clinique*

La surveillance clinique doit porter sur les critères classiques de croissance fœtale, principalement la hauteur utérine, la pression artérielle et la protéinurie à la bandelette à la recherche d'une pré-éclampsie, et sur ceux de bien-être fœtal en insistant sur la reconnaissance par les patientes des mouvements actifs du fœtus, notamment au troisième trimestre. Une surveillance fréquente et parallèle entre obstétricien et interniste est nécessaire avec communication rapide entre les deux.

• *Biologie*

La présence d'aPL impose la réalisation mensuelle d'une numération plaquettaire du fait de la grande fréquence de la thrombopénie. Pour la plupart des auteurs anglo-saxons

(Lockshin 1999), l'existence d'une thrombopénie modérée (entre 100 000 et 50 000 plaquettes/mm³) justifie un traitement par petites doses d'aspirine (80 à 100 mg/j). Une thrombopénie < 50 000 peut justifier un traitement corticoïde ou par perfusion d'immunoglobulines selon les conditions (délai disponible avant l'accouchement, réponse au traitement...). La thrombopénie du SAPL ne comporte, en règle, pas de risque de thrombopénie fœtale et ne justifie ni ponction de sang fœtal ni décision d'accouchement par voie haute.

Des mesures répétées des aCL ont été proposées par certains auteurs. Cette attitude ne paraît pas justifiée car un abaissement, voire une négativation des aCL ont été observés au cours de grossesses compliquées de pertes fœtales. Une baisse des taux d'aCL au cours de la grossesse n'a donc aucune valeur de réassurance. À l'inverse, en cas d'augmentation des taux d'aCL, le pronostic fœtal semble plutôt corrélé au taux le plus élevé obtenu (Lockshin 1999). Globalement, les observations des différents auteurs sont assez contradictoires, probablement du fait de très grandes variations intra-individuelles dans les dosages répétés (Topping et al. 1999) et l'on ne peut recommander la réalisation de dosages mensuels d'aCL. Un dosage au cours de chaque trimestre de la grossesse pourrait permettre d'intensifier la surveillance en cas d'élévation franche des taux, tout en sachant qu'une élévation transitoire sans signification pathologique démontrée est fréquente au cours du premier trimestre (Topping et al. 1999). À l'inverse, une baisse de taux d'aCL ne doit pas faire baisser la vigilance.

• *Échographie*

L'échographie a un intérêt fondamental dans la surveillance des grossesses avec antécédent de perte fœtale au cours du SAPL. La principale information apportée par l'échographie concerne la croissance fœtale et l'appréciation du bien-être fœtal. En cas de RCIU, idéalement dépisté par la mesure des circonférences abdominale et céphalique et la longueur fémorale, l'échographie permet de rechercher des arguments en faveur d'une étiologie vasculaire : infléchissement de croissance prédominant sur la mesure abdominale associée à un oligoamnios. Ces éléments d'orientation seront confortés par la réalisation du Doppler utérin. De même, l'appréciation du bien-être fœtal d'après les mouvements fœtaux et la quantité de liquide amniotique, sera étayée par la vélocimétrie Doppler ombilicale.

- ***Doppler utérin***

Le Doppler utérin est un élément important de dépistage d'une récurrence de pathologie vasculaire. Toutefois, le Doppler utérin est fréquemment pathologique lorsqu'il est réalisé précocement au cours de la grossesse. On ne considère habituellement cette mesure comme « réellement » pathologique que lorsque les anomalies persistent au-delà de 25-26 SA. Toutefois, l'existence d'une anomalie du Doppler, *notch* et/ou résistance élevée, ne doit pas être considérée comme un facteur invariablement de mauvais pronostic. La valeur prédictive positive d'un Doppler utérin pathologique, même au-delà de 26 SA reste modeste, de l'ordre de 30 à 40 %.

À l'inverse, la normalité du Doppler utérin, même réalisé précocement, dès la fin du premier trimestre de grossesse, semble posséder une valeur prédictive négative intéressante. Dans une série de 26 patientes ayant un antécédent de pathologie vasculaire gravidique associé à des aPL (dont 15 morts fœtales in utero au deuxième ou au troisième trimestre) lors de la grossesse précédente, nous n'avons observé qu'une seule récurrence de pathologie vasculaire, un hématome rétro placentaire avec enfant vivant à 37 SA, parmi celles dont le Doppler utérin était normal dès le premier trimestre de la grossesse (Carbonne et al. 2000).

- ***Doppler ombilical***

Le Doppler ombilical est un des éléments essentiels d'évaluation du bien-être fœtal et peut, selon le terme et en association avec l'analyse du RCF, jouer un rôle majeur dans une décision d'éventuelle extraction fœtale.

- ***RCF***

Il reste le meilleur moyen d'apprécier le moment optimal d'extraction fœtale lorsqu'une anomalie de croissance fœtale et/ou du Doppler ombilical a été mise en évidence.

Il est parfois proposé en surveillance à domicile sous forme de télémonitorage fœtal particulièrement rassurant pour les patientes en cas d'antécédent de MFIU.

- ***Conduite à tenir en cas d'anomalie au cours de la grossesse***

La mise en évidence d'un RCIU, à plus forte raison lorsqu'existe une anomalie du Doppler ombilical et/ou un

oligoamnios, est un facteur de risque très important de récurrence de perte fœtale. La conduite à tenir est hautement liée au terme de survenue de cette anomalie :

– avant 24-25 SA, la prise en charge peut se faire dans toute maternité pouvant faire face aux complications éventuelles de la pathologie maternelle ;

– au-delà de 24-25 SA, un transfert en maternité de niveau III se justifie d'autant plus que l'antécédent obstétrical (les antécédents obstétricaux) est (sont) sévère(s). En effet, en cas d'antécédent de MFIU, la survenue au cours de la grossesse suivante d'un RCIU sévère malgré la mise en route de thérapeutiques adaptées (notamment association aspirine-HBPM), doit faire craindre non seulement la possibilité d'une récurrence de MFIU, mais aussi la possibilité de nouvelles récurrences au cours de grossesses ultérieures. Dans ce contexte, des décisions d'extraction fœtale très précoces ont pu être décidées.

– Des cures de corticoïdes à visée de maturation pulmonaire fœtale doivent être mises en route dès qu'une extraction fœtale commence à pouvoir être envisagée.

• ***Programmation de l'accouchement***

L'accouchement en lui-même, notamment par les voies naturelles, ne pose pas de problème en soi si ce n'est l'éventuel traitement anticoagulant nécessitant la réalisation d'une fenêtre thérapeutique. L'aspirine est habituellement interrompue vers 36 SA. Par contre, si un traitement anticoagulant est utilisé au cours de la grossesse, il est habituellement poursuivi jusqu'à l'accouchement. La nécessité d'une fenêtre thérapeutique, associée au désir d'éviter la survenue d'une MFIU tardive, tend à faire proposer un déclenchement de l'accouchement dès que celui-ci devient techniquement possible à partir de 37 SA, même en l'absence de pathologie fœtale dépistable. La dernière injection d'héparine de bas poids moléculaire doit être faite 24 heures avant le début du déclenchement.

• ***Post partum***

Le risque thrombo-embolique est majeur dans la période du post-partum, y compris chez les patientes sans antécédent de thrombose. Un traitement anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire doit donc être entrepris rapidement après l'accouchement (généralement dans les 12 heures), habituelle-

ment à doses curatives en cas d'antécédents thrombo-emboliques ou à doses préventives en l'absence d'antécédents.

Les autres mesures préventives ne doivent pas être négligées : lever précoce et port d'une contention veineuse sont tout aussi importants que le traitement anticoagulant.

Tableau V

Proposition de modalités de surveillance obstétricale de la grossesse chez une patiente ayant un SAPL et des antécédents de perte fœtale

terme	clinique et biologie	imagerie et vélocimétrie	thérapeutiques
visite pré-conceptionnelle			débuter aspirine
dès confirmation de la grossesse	numération plaquettaire hebdomadaire à l'introduction de l'HBPM		débuter anticoagulants (HBPM)
à chaque visite mensuelle puis bimensuelle	hauteur utérine pression artérielle protéinurie à la bandelette numération plaquettaire	échographie contrôle de croissance Doppler ombilical Doppler utérin ?	
Premier trimestre	dosage aCL	échographie de datation Doppler utérin précoce	
Deuxième trimestre	dosage aCL	Doppler utérin « de confirmation »	
Troisième trimestre	dosage aCL télésurveillance RCF ?		arrêter aspirine à 36 SA
Terme (37-38SA)	déclenchement de l'accouchement		interrompre HBPM 24h avant déclenchement
post-partum	signes de thrombophlébite numération plaquettaire		Reprise HBPM 6 semaines

6. CONCLUSION

La bonne connaissance de cette pathologie doit permettre au clinicien de faire à bon escient la recherche des aPL et de proposer une prise en charge thérapeutique adaptée en collaboration avec les médecins internistes.

Une surveillance obstétricale rigoureuse au cours des grossesses suivantes est l'un des éléments essentiels du pronostic.

L'écueil d'une surmédicalisation de situations ne le justifiant pas doit être soigneusement évité.

En règle générale, la prise en charge reste préférentiellement hospitalière, au sein d'équipes ayant l'habitude de ce type de patientes.

Résumé

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par l'association de manifestations cliniques, thromboemboliques et obstétricales, et de la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL) de type anticoagulant circulant et/ou anticardiolipines.

Les manifestations obstétricales, qui sont partie intégrante du syndrome, sont les fausses couches spontanées précoces à répétition, les morts fœtales in utero et les complications vasculaires avérées de la grossesse : pré-éclampsie sévère, retard de croissance intra-utérin sévère d'origine vasculaire... Dans le contexte du SAPL, le risque de récurrence au cours des grossesses ultérieures est élevé, justifiant des mesures préventives. Le traitement le plus adapté pour diminuer le risque de récurrence est l'association aspirine-héparine. Toutefois, la relative simplicité de ce traitement ne doit pas conduire à une surmédicalisation de certaines grossesses qui ne le justifient pas, comme par exemple la présence isolée d'aPL ou des antécédents atypiques associés à des taux faibles d'aCL.

La bonne connaissance de ce syndrome doit permettre au clinicien d'effectuer à bon escient une recherche d'anticorps antiphospholipides et de proposer une prise en charge adaptée du risque obstétrical et thromboembolique maternel.

Bibliographie

1. Alarcon-Segovia D et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 275-86.
2. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 482-8.
3. Anonyme. Pregnancy-related death associated with heparin and aspirin treatment for infertility. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 368-71.
4. Asherson RA. A 'primary' antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1988; 15: 1742-6.
5. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 102-7.
6. Balasch J, Carmona F, Lopez-Soto A, Font J, Creus M, Fabregues F, Ingelmo M, Vanrell JA. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8: 2234-9.
7. Boffa MC, Piette JC et al. Anticorps antiphospholipides: recommandations Paris 1995. *Nouv Rev Fr Hematol* 1995; 37 (suppl II): S117-20.
8. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 72: 541-5.
9. Branch DW, Silver RM. Criteria for antiphospholipid syndrome: early pregnancy loss, fetal loss, or recurrent pregnancy loss? *Lupus* 1996; 5: 409-13.
10. Branch DW, Hatasaka HH. Antiphospholipid antibodies and infertility: fact or fallacy? *Lupus* 1998; 7 (suppl 2): S90-4.
11. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, Esplin MS, Spinnato J, Harger J, Pregnancy Loss Study Group. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 122-7.
12. Brewster JA, Quenby SM, Alfirevic Z. Intra-uterine death due to umbilical cord thrombosis secondary to antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1999a; 8: 558-9.
13. Brewster JA, Shaw NJ, Farquharson RG. Neonatal and pediatric outcome of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome. *J Perinat Med* 1999b; 27: 183-7.
14. Carbonne B, Cynober E, Cudeville C, Trabelsi K, Slim N, Cayol V, Milliez J. Thrombophilie et Doppler utérin au premier trimestre. XVIèmes Journées de Vélocimétrie Sanguine Maternelle et Fœtale. Paris, 26 mars 2000.
15. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1318-23.
16. De Klerk OL, de Vries TW, Sinnige LGF. An unusual cause of neonatal seizures in a newborn infant. *Pediatrics* 1997; 100: E8.
17. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-8.
18. Gharavi AE, Wilson WA. The syndrome of thrombosis, thrombocytopenia and recurrent spontaneous abortions associated with antiphospholipid antibodies: Hughes syndrome. *Lupus* 1996; 5: 343-4.
19. Haddow JE, Rote NS, Dostal-Johnson D, Palomaki GE, Pulkkinen AJ, Knight GJ. Lack of an association between late fetal death and antiphospholipid antibody measurements in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1308-12.
20. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 1985; 11: 591-601.
21. Harris EN, Bagulay E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the 'antiphospholipid syndrome'. *Br J Rheumatol* 1987; 26 (suppl 2): 19.

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES ET GROSSESSE

22. Harris EN. A reassessment of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1990; 17: 733-5.
23. Harris EN, Spinnato JA. Should anti-cardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1272-7.
24. Horbach DA, et al. Lupus anticoagulant is the strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus - comparison between different assays for the detection of antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1996; 76: 916-24.
25. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 73: 330-3.
26. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996; 5: 345-6
27. Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulants, anti-cardiolipin antibodies, and fetal loss. A case-control study. *N Engl J Med* 1991; 325: 1063-6.
28. Koike T, Matsuura E. Anti-2-glycoprotein I antibody: specificity and clinical significance. *Lupus* 1996; 5: 378-80.
29. Kutteh WH. Antiphospholipid-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1584-9.
30. Kutteh WH, Hermel LD. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose of heparin and aspirin. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 405-7.
31. Kutteh WH, Yetman DL, Chantilis SJ, Crain J. Effect of antiphospholipid antibodies in women undergoing in-vitro fertilization: role of heparin and aspirin. *Hum Reprod* 1997; 12: 1171-5.
32. Laskin CA, Bombardier C, Hannah MA, Mandel FP, Ritchie JWK, Farewell V, Farine D, Spitzer K, Fielding L, Soloninka CA, Yeung M. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337: 148-53.
33. Levy RA, Avvad E, Oliveira J, Porto LC. Placental pathology in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998; 7 (suppl 2): S81-5.
34. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 131-6.
35. Lockshin MD. Pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Haemostasis* 1999; 82: 641-8.
36. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 440-3.
37. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 369-73.
38. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GL. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1983; 1: 1361-3.
39. Lynch A, Marler R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, Emlen W. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 470-5.
40. MacLean MA, Cumming GP, McCall F, Walker ID, Walker JJ. The prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with a history of first trimester miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 103.
41. McMahon LP, Smith J. The HELLP syndrome at 16 weeks gestation: possible association with the antiphospholipid syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997; 37: 313-4.
42. Milliez J, Lelong F, Bayani N, Jannet D, El-Medjadji M, Latrous H, Hammami M, Paniel BJ. The prevalence of autoantibodies during third-trimester pregnancy complicated by hypertension or idiopathic fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 51-6.
43. Navarro F, Dona-Naranjo MA, Villanueva I. Neonatal antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24: 1240-1.
44. Neuwelt CM, Daikh DI, Linfoot JA, Pfister DA, Young RG, Webb RL, London SS, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid

- syndrome: response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1534-9.
45. Ogishima D, Matsumoto T, Nakamura Y, Yoshida K, Kuwabara Y. Placental pathology in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies. *Pathol Int* 2000; 50: 224-9.
46. Ornstein MH, Rand JH. An association between refractory HELLP syndrome and antiphospholipid antibodies during pregnancy; a report of 2 cases. *J Rheumatol* 1994; 21: 1360-4.
47. Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GC, van Vliet M, de Groot PG, Nieuwenhuis HK, Derksen RH. A prospective, controlled multicenter study on the obstetrics risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 26-32.
48. Parke AL, Wilson D, Maier D. The prevalence of antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, women with successful pregnancies, and women who have never been pregnant. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1231-5.
49. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 909-13.
50. Petri M, Golbus M, Anderson R, Whiting-O'Keefe Q, Corash L, Hellman D. Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody in women with idiopathic habitual abortion. A controlled, prospective study of forty-four women. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 601-6.
51. Piette JC. Towards improved criteria for the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998; 7 (suppl 2): S149-57.
52. Piette JC, et al. Gender influences features of the primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998; 7 (suppl 1); 47.
53. Piette JC, Boffa MC. Valeur diagnostique de la recherche d'anticorps antiphospholipides. *Presse Med*. 2000; 29: 845.
54. Piette JC, Lethi Huong D, Wechsler B. Utilisation thérapeutique des immunoglobulines intraveineuses dans le syndrome des anticorps antiphospholipides. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000; 151 Suppl 1: 51-54.
55. Pollard JK, Scott JR, Branch DW. Outcome of children born to women treated during pregnancy for the antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 265-8.
56. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *Br Med J* 1997; 314: 253-7.
57. Rand JH, Wu XX, Andree HAM, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, Harpel PC. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome - A possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337: 154-60.
58. Rix P, Stentoft J, Aunsholt NA, Duenholm M, Tilma KA, Hoier-Madsen M. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in an obstetric population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 605-9.
59. Riyazi N, Leeda M, de Vries JI, Huijgens PC, van Geijn HP, Dekker GA. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol* 1998; 80: 49-54.
60. Rosove MH, Tabsh K, Wassertrum N, Howard P, Hahn BH, Kalunian KC. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 630-4.
61. Ruffatti A, Dalla Barba B, Del Ross T, Vettorato F, Rapizzi E, Tonello M, Suma V, Grella P, Gambari PF. Outcome of fifty-five newborns of antiphospholipid antibody-positive mothers treated with calcium heparin during pregnancy. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 605-10.
62. Scott JR, Branch DR, Kochenour NK, Ward K. Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid antibodies and Rh immunization. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1055-6.
63. Sheridan-Pereira M, Pornco RP, Hays T, Burke MS. Neonatal aortic thrombosis associated with the lupus anticoagulant. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 1016.
64. Silveira LH, Hubble CL, Jara LJ, Saway S, Martinez-Ozuna P, Seleznick MJ, Angel J, O'Brien W, Espinoza LR. Prevention of anticardiolipin antibody-related pregnancy losses with prednisone and

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES ET GROSSESSE

aspirin. *Am J Med* 1992; 93: 403-11.

65. Silver RK, Mac Gregor SN, Pasternak JF, Neely SE. Fetal stroke associated with elevated maternal anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 497-9.

66. Silver RM, Porter TF, van Leeuwen I, et al. Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of 'low titers'. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 494-500.

67. Soulier JP, Boffa MC. Avortements à répétition, thromboses et anticoagulant circulant anti-thromboplastine. Trois observations. *Nouv Presse Med* 1980; 9: 859-64.

68. Spinnato JA, Clark AL, Pierangeli SS, Harris EN. Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 690-4.

69. Tincani A, Spatola L, Cattaneo R, Balestrieri G. Antiphospholipid ELISA: the state of the art. *Lupus* 1996; 5: 431-5.

70. Topping J, Quenby S, Farquharson R, Malia R, Greaves M. Marked variations in

antiphospholipid antibodies during pregnancy: relationships to pregnancy outcome. *Human Reproduction* 1999; 14: 224-8.

71. Tsutsumi A, et al. Use of various methods for anticardiolipin detection in the updated American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: comment on the letter by Hochberg. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1326-7.

72. Van der Spuy ZM, Bird AR, Lindow SW, Bruce C. The prevalence of antiphospholipid antibodies in women with reproductive failure or major abruptio placentae. *S Afr Med J* 1993; 85: 319-21.

73. Wilson WA, Garavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-111