



Journal Homepage: -www.journalijar.com

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI:10.21474/IJAR01/10807
DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/10807>



RESEARCH ARTICLE

LE SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES OBSTETRICAL: EXPERIENCE DU SERVICE DE MEDECINE INTERNE DE MARRAKECH

M. Yahyaoui, H. Taouti, M. Zahlane and L. Essaoudouni
Service De Médecine Interne CHU Mohammed VI, Marrakech.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 12 February 2020
Final Accepted: 14 March 2020
Published: April 2020

Abstract

The antiphospholipid syndrome (APS) or Hughes syndrome is a systemic autoimmune pathology of the young subject. It is a clinico-biological entity that associates clinical manifestations such as recurrent venous and arterial thrombosis and/or repetitive obstetric complications. Due to the persistent presence in the blood, at least 12 weeks apart, of antiphospholipid antibodies. Study design: This is a retrospective study over a period of 12 years of records of patients followed for APS in the Internal Medicine Department of the Mohammed VI University Hospital of Marrakech, aiming to establish the epidemiological, clinical, biological, therapeutic and evolution of these patients. Results: Fifty-four cases of APS were collected, the mean age at onset of the first clinical manifestations of the syndrome was 36 years, with a clear female predominance (sex ratio F / H of 9.8). Thirty women (55.5%) had obstetric complications dominated by fetal loss (52%), followed by pre-eclampsia (13%), premature delivery, eclampsia and HELLP syndrome. The APS was primary in 57.4% of cases and secondary in 42.6% of cases (including 40.7% of systemic lupus erythematosus). The catastrophic antiphospholipid syndrome was noted in 2 cases (3.7%). Biologically, thrombocytopenia was found in 15% of cases and hemolytic anemia in 9.5% of cases. Immunologically, anticardiolipins, anti β_2 glycoproteins and lupus anticoagulant were positive in 74%, 61% of cases and 20.4% of cases, respectively. The persistence of antiphospholipid antibodies could not be verified in 11 patients. Therapeutically, all patients with thrombosis were treated with low molecular weight heparin (LMWH) and vitamin K antagonists (VKA). Anti-platelet agents were prescribed in 40.7% of cases. The evolution was favorable in most of the cases, 3 deaths were noted of which 2 patients had presented with a catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS).

Copy Right, IJAR, 2020, All rights reserved.

Introduction:-

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) ou syndrome de Hughes est une pathologie auto-immune systémique du sujet jeune. C'est une entité clinico-biologique caractérisée par un risque accru de phénomènes thrombotiques et/ou de complications obstétricales dues à la présence persistante dans le sang, à au moins 12 semaines d'intervalles, d'anticorps antiphospholipides.

Corresponding Author:- M. Yahyaoui

Address:- Service De Médecine Interne CHU Mohammed VI, Marrakech.

Le SAPL obstétrical (OAPS) est défini quant à lui, par la présence de fausses couches consécutives répétées (au moins 3 épisodes à < 10 semaines d'aménorrhée [SA]) et/ou de morts fœtales (>10 semaines d'aménorrhée) et/ou de naissances prématurées (<34 semaines d'aménorrhée) en rapport avec une insuffisance placentaire [1 ; 2]. Il s'agit d'une entité à part entière, dont le mécanisme physiopathologique serait individualisé de celui du SAPL vasculaire. Les complications obstétricales seraient dues à un phénomène inflammatoire ciblant le placenta, sous l'action du système du complément, en plus de l'altération de l'invasion trophoblastique et de l'angiogenèse endométriale [3].

Patientes et Methods:-

Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 12 ans, incluant les dossiers de patientes suivies pour SAPL avec manifestations obstétricales hospitalisées au service de Médecine Interne du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Le SAPL était défini selon les critères de Sapporo révisés à Sydney en 2006 [2].

L'objectif était d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de ces patientes.

Les variables étudiées correspondaient à des éléments démographiques (âge), cliniques (mode de révélation, présence ou non de thrombose associée, type des événements obstétricaux et des complications maternelles, association ou non à un lupus systémique, traitement instauré et évolution) et biologiques (biologie anti-phospholipide).

Résultats:-

Cinquante-quatre cas de cas de SAPL ont été colligés, parmi lesquels 34 patientes (62,9%) présentaient des complications obstétricales.

L'incidence moyenne était de 3 cas par an (Figure 1)

L'âge moyen au moment de l'apparition des premières manifestations cliniques du SAPL était de 36,76 ans, avec des intervalles de 22 à 57 ans.

Le SAPL était obstétrical pur dans 55,88 % des cas (n=19), et associé à des manifestations vasculaires dans 44,11% des cas (n=15). Il était primaire dans 61 % des cas (n= 21) et secondaire à un lupus systémique dans 38,23 % des cas (n=13).

Les manifestations obstétricales étaient révélatrices chez 5 patientes (14,70%), les autres manifestations cliniques sont résumées dans le tableau 1.

Les manifestations obstétricales étaient dominées par les pertes fœtales > 10 SA dans 76,45 % des cas, suivies par les fausses couches < 10 SA dans 38 %. La pré-eclampsie était présente dans 14,7 %, le HELLP (Hemolysis Elevated Liver Low Platelet) syndrome n'était observé que dans 2,9 % des cas (Figure 2).

Sur le plan biologique, l'anticorps anti-cardiolipine était l'anticorps le plus fréquemment retrouvé, dans 82% des cas (n= 28), suivi par l'antibêta 2 glycoprotéine dans 58,8% des cas (n= 20) et l'anti-coagulant lupique circulant dans 8,82% des cas (n= 3). Aucun cas de triple positivité n'a été retrouvé. La confirmation de la positivité des antiphospholipides a pu être réalisée dans 77% des cas. Leur corrélation avec les événements obstétricaux est représentée dans la figure 3.

Sur le plan thérapeutique, toutes les patientes ayant présenté une thrombose systémique ont reçu une anti-coagulation par héparine de bas poids moléculaire à dose curative (58 %), une corticothérapie a été instaurée chez 38 % des patientes, les anti-paludéens de synthèse chez 17 % des cas et un traitement par immunosuppresseur a été initié chez 17 % des cas, selon les atteintes viscérales du lupus systémique. Une association d'héparine à dose préventive avec de l'aspirine à dose anti-agrégante a été indiquée chez 14 % des patientes.

L'évolution était favorable avec grossesse menée à terme chez 7 patientes (20 %), et la survenue d'une récurrence ou d'un décès dans 3 cas respectivement (8,8%) [Tableau 2].

Discussion:-

Depuis sa description princeps en 1983, le SAPL a tendance à être scindé, depuis dix dernières années, en SAPL vasculaire versus SAPL obstétrical.

Ceci a été avancé suite à plusieurs constats: les patientes peuvent présenter des thromboses vasculaires sans complications obstétricales et vice versa. Ainsi que le fait que la coexistence des deux manifestations ne représente que 2,5 voire 5 % des cas selon les séries [3]. Ce qui suggère une physiopathologie différente des deux présentations de la maladie.

Cependant, rares sont les études dédiées à cette entité particulière, responsable à la fois de complications obstétricales et maternelles. Dans leur registre européen, Alijotas et al. ont étudié l'évolution de 247 femmes présentant un SAPL obstétrical pur, leurs données retrouvaient 53.8% de pertes fœtales < 10 SA, suivies par 31.2% de fausses couches tardives > 10 SA [5].

Concernant la corrélation entre les anticorps anti-phospholipides et les événements obstétricaux, Alojitas et al. ont retrouvé la présence d'anticorps anti-cardiolipine isolés dans 66 cas. Ils ont retrouvé une forte corrélation entre la présence isolée d'un anticoagulant lupique, de double positivité ou de triple positivité, et toutes les manifestations obstétricales confondues.

Plusieurs études ont confirmé cette corrélation entre la présence d'un anticoagulant lupique circulant et le risque majoré de survenue de complications obstétricales. Ainsi, dans son récent rapport, Yelnik a confirmé les données de l'étude prospective PROMISSE (n=144) sur un échantillon de 44 nouvelles patientes. Parmi celles qui avaient un anti-coagulant lupique circulant, 53 % ont présenté une complication obstétricale [15; 16].

D'un autre côté, aucune corrélation n'a été retrouvée pour les anti-cardiolipine et les anti-bêta 2 glycoprotéines [5].

Dans un autre travail, Opatrny et al. ont retrouvé une corrélation positive entre les anti-cardiolipine et les fausses couches précoces < 13 SA [6].

Les facteurs de risque de mauvais pronostic obstétrical qui ressortent sont représentés par la présence d'un anticoagulant lupique circulant mais aussi d'antécédent de thrombose systémique.

Concernant la prise en charge des patientes porteuses d'un SAPL obstétrical, elle se veut d'être multidisciplinaire, avec l'organisation d'une consultation pré-conceptionnelle, au cours de laquelle les différentes options thérapeutiques et leurs effets secondaires devraient être abordés. Il convient alors de classer les patientes selon le risque de survenue de complications obstétricales en patientes à haut risque et patientes à faible risque. Le groupe à haut risque étant représenté par les patientes répondant aux critères suivants: présence de thrombose, anti-coagulant lupique positif, triple positivité, connectivité associée.

Deux groupes de patientes peuvent également être individualisés en fonction de leur traitement: un premier groupe mis au préalable sous anti-coagulation curative du fait d'une thrombose antérieure, chez qui les antivitamine K doivent être arrêtés dès la découverte de la grossesse et l'anticoagulation curative poursuivie par un héparine de bas poids moléculaire.

Le second groupe correspond aux patientes ayant présenté des fausses couches à répétition, sans événement thrombotique. Les recommandations actuelles préconisent de démarrer une aspirine à dose anti-agrégante 4 semaines avant la conception. Ce traitement sera renforcé au cours de la grossesse par l'adjonction d'un héparine à faible dose. Selon une revue Cochrane, cette association permettrait de réduire les pertes fœtales de 54% [12].

Encas de SAPL obstétrical réfractaire – défini par la survenue de pertes fœtales malgré un traitement par aspirine et HBPM bien conduit- l'escalade thérapeutique se fera par l'adjonction de corticoïdes, anti-paludéens de synthèse, échanges plasmatiques, immunoglobulines intra-veineuses, et plus récemment d'un anticorps monoclonal (rituximab) selon le degré de sévérité [1]

L'évolution globale de nos patientes était satisfaisante, aucun décès ni complication thrombotique n'est survenu dans les formes obstétricales pures. Toutes les grossesses menées sous association d'aspirine à faible dose et d'héparine de bas poids moléculaire ont pu aboutir.

Le registre européen a également retrouvé un excellent pronostic materno-fœtal lorsque le traitement a été initié. Avec un constat intéressant: près de 20% des patientes ne recevaient pas de traitement approprié et seulement 30% ont reçu une aspirine à faible dose avant la prochaine grossesse [5]. Ceci souligne l'intérêt d'améliorer l'approche thérapeutique.

Delesalle et al. ont rapporté des résultats similaires: dans leur cohorte, seulement 27 patientes (soit 57 %) ont bénéficié d'un traitement adapté. Sept grossesses ont bénéficié également d'une corticothérapie orale et 11 d'hydroxychloroquine [4].

La survenue de récurrences thrombotiques ou obstétricales, et de décès, a été observée chez les patientes présentant une forme vasculaire associée.

Ce pronostic plus sombre des formes thrombotiques associées a été retrouvé dans l'étude de Bramham et al. qui ont inclus une cohorte de 83 grossesses. Lorsqu'une thrombose était associée, les patientes avaient plus souvent un lupus associé et le pronostic était également significativement plus mauvais [11].

Enfin, les données du registre européen viennent conforter l'hypothèse d'une entité individualisée, à pronostic différent du SAPL vasculaire, puisque les patientes progressaient moins vers un lupus systémique, et présentaient moins de complications thrombotiques [5].

Le syndrome des anti-phospholipides est une entité particulière, à risque de complications maternelles et aussi fœtales. Son diagnostic doit pousser à l'organisation d'une prise en charge multidisciplinaire:

1. Programmation d'une consultation pré-conceptionnelle au cours de laquelle les différents facteurs de risque doivent être individualisés
2. Prescription d'une aspirine à faible dose 4 semaines avant la conception
3. Adjonction d'une héparine à dose préventive pour un meilleur pronostic obstétrical
4. Dans les formes réfractaires (persistance de complications obstétricales malgré une prise en charge optimale) adjonction de corticothérapie, d'héparine curative et d'hydroxychloroquine.

Conclusion:-

Le syndrome des anti-phospholipides obstétricaux est une entité à part entière, caractérisée par un meilleur pronostic maternel et un moindre risque de thromboses systémiques.

Les données actuelles ne permettent pas d'établir de recommandations spécifiques de ce sous-groupe de patientes. Des études orientées devraient permettre de mieux comprendre la physiopathologie de cette affection rare.

Références:-

1. Mekinian A, et al. Le syndrome des antiphospholipides obstétricaux: quelle est la place d'un traitement complémentaire à la combinaison aspirine et héparine? *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* (2017)
2. 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(2):295-306
3. S. D'Ippolito, Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A recent classification for an old defined disorder, *Autoimmunity Reviews* (2014)
4. Delesalle C, et al. Syndrome des anticorps antiphospholipides et grossesse: pronostic obstétrical selon le type de SAPL. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* (2014)
5. J. Alijotas-Reig et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmunity Reviews* 14 (2015)
6. Opatrný Le et al. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a meta-analysis. *J Rheumatol* 2006

7. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists; Antiphospholipid syndrome. ACOG Practice Bulletin. *ObstetGynecol* 2012;120:1514–21
8. Wong LF et al. Recurrent early pregnancy loss and antiphospholipid antibodies: where do we stand? *Lupus* 2014; 23:1226–8.
9. Abou-Nassar K et al. The association between antiphospholipid antibodies and placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011; 128:77–85.
10. Silver RM et al. Antiphospholipid antibodies and stillbirth. *ObstetGynecol* 2013; 122:641–57.
11. Bramham K et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus* (2010) 19, 58–64
12. Empson M et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002859
13. Garba Abdullahi Z. et al. Antiphospholipid antibodies among pregnant women with recurrent fetal wastage in a tertiary hospital in Northern Nigeria. *Ann Afr Med*. 2016 Jul-Sep; 15(3): 133–137
14. Fredi M. et al. Risk Factors for adverse Maternal and Fetal Outcomes in Women With confirmed aPL Positivity: results From a Multicenter study of 283 Pregnancies. *Front. Immunol.* 9:864
15. Yelnik M. et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Science & Medicine* 2016;3: e000131. doi:10.1136/lupus-2015-000131
16. Lockshin M.D. et al. Lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, predicts adverse pregnancy outcome in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012 July; 64(7): 2311–231
17. Akhlaghi F. Study on Antiphospholipid/Anticardiolipin Antibodies in Women with Recurrent Abortion
18. Cadavid AP (2017) Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. *Front. Immunol.* 8:261. doi: 10.3389/fimmu.2017.00261.