



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2013

THESE N° 61

**Anticorps antiphospholipides :
peuvent-ils être un marqueur
de la pré-éclampsie ?**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2013

PAR

Mlle. Mariam HAFFADI

Née le 16 Décembre 1986 à AGADIR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Pré-éclampsie - Anticorps antiphospholipides - Marqueur

JURY

Mr. A. SOUMMANI

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

PRESIDENT

Mr. H. ASMOUKI

Professeur agrégé de Gynécologie-Obstétrique

RAPPORTEUR

Mr B. ADMOU

Professeur agrégé d'Immunologie

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur de Médecine Interne

Mr. A. R. EL ADIB

Professeur agrégé d'Anesthésie-Réanimation

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي أنعمت عليّ وعلى
والديّ وأن أعمل صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إنّني
تبت إليك وإني من المسلمين".



Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES



PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen à la recherche et la coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen à la pédagogiques

: Pr. Ag Zakaria DAHAMI

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABOULFALAH

Abderrahim

Gynécologie – Obstétrique B

ABOUSSAD

Abdelmounaim

Néonatalogie

AIT BENALI

Said

Neurochirurgie

AIT SAB

Imane

Pédiatrie B

AKHDARI

Nadia

Dermatologie

ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
AMAL	Said	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
ASRI	Fatima	Psychiatrie
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BENELKHAIAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
CHABAA	Laila	Biochimie
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	stomatologie et chirurgie maxillo faciale
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie

NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A
SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique A
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS AGREGES

ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
ARSALANE	Lamia	Microbiologie- Virologie (Militaire)
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BOUKHIRA	Abderrahman	Biochimie-Chimie (Militaire)
BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique (Militaire)
CHELLAK	Saliha	Biochimie-chimie (Militaire)
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DAHAMI	Zakaria	Urologie

EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie (Militaire)
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOULALI IDRISI	Khalid	Traumatologie-orthopédie (Militaire)
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LMEJJATI	Mohamed	Neurochirurgie
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses

PROFESSEURS ASSISTANTS


ABKARI	Imad	Traumatologie-orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie - réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADALI	Imane	Psychiatrie
ADALI	Nawal	Neurologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique

AISSAOUI	Younes	Anésthésie Reanimation (Militaire)
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie-orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique (Militaire)
ALJ	Soumaya	Radiologie
AMRO	Lamyae	Pneumo - phtisiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques (Militaire)
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BELBARAKA	Rhizlane	Oncologie Médicale
BELKHOUS	Ahlam	Rhumatologie
BENALI	Abdeslam	Psychiatrie (Militaire)
BEN DRISS	Laila	Cardiologie (Militaire)
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENHIMA	Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie B
BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie (Militaire)
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B

BOURRAHOUAT	Aicha	Pédiatrie
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
DAROUASSI	Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie (Militaire)
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
EL AMRANI	Moulay Driss	Anatomie
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale (Militaire)
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL IDRISSI SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL KHADER	Ahmed	Chirurgie Générale (Militaire)
EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MEHDI	Atmane	Radiologie (Militaire)
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie
FADILI	Wafaa	Néphrologie
FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique A

FAKHIR	Anass	Histologie -embryologie cytogénétique
FICHTALI	Karima	Gynécologie – Obstétrique B
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique B
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KADDOURI	Said	Médecine interne (Militaire)
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICHI	Mohamed Amine	Urologie
LAKOUICHMI	Mohammed	Chirurgie maxillo faciale et Stomatologie (Militaire)
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MARGAD	Omar	Traumatologie – Orthopédie B (Militaire)
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie - Réanimation
MOUFID	Kamal	Urologie (Militaire)

MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISSE	Mariam	Radiologie
OUBAHA	Sofia	Physiologie
OUERAGLI NABIH	Fadoua	Psychiatrie (Militaire)
QACIF	Hassan	Médecine Interne (Militaire)
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie - Réanimation (Militaire)
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
RADA	Noureddine	Pédiatrie A
RAIS	Hanane	Anatomie-Pathologique
ROCHDI	Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SERHANE	Hind	Pneumo-Phtisiologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZAOUI	Sanaa	Pharmacologie
ZIADI	Amra	Anesthésie - Réanimation



DEDICACES

JE DEDIE CETTE THESE...

A mes très chers parents,

Je ne saurai comment vous rendre tout ce que vous m'avez offert
comme soutien.

Je vous offre ce travail qui j'espère vous rendra fiers de moi.
Jamais les mots ne pourront exprimer ce que je ressens pour vous ni
ce que votre présence constante à mes côtés représente.

Ce travail est le fruit de vos efforts.

Seul Dieu peut vous gratifier de tout ce que vous avez fait pour moi ;
Que Dieu le tout puissant vous accorde longue vie, bonne santé et surtout
plein de bonheur et qu'il puisse me donner les moyens nécessaires
pour que je puisse toujours me battre pour vous dans la vie.

Amin!

A Mes très chers frères Abderrahman et Anas.

A Mes très chères sœurs Hafsa et salma.

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce
travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus
affectueux. Puisse dieu vous procure bonheur et prospérité.

A la famille HAFFADI et la famille ELHANSALI.

A mes très chères amies,

Pour n'oublier personne, je n'en citerai aucune.

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous
souhaite à toutes longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous
dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

A Tous Mes collègues.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la
réalisation de ce travail.*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et
diminuer leurs souffrances.*



REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse : Pr. A. Soummani

C'est dans votre Département que ce travail a été réalisé. Vous m'avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de ce travail.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

A notre rapporteur de thèse : Pr. H. Asmouki

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier cette thèse. Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont rien d'égale que votre compétence qui mérite toute admiration. Recevez ici, l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse : Pr. B. Admou

Nous vous remercions vivement de l'aide précieuse que vous nous avez apportée pour la conception de ce travail. Les anticorps antiphospholipides ont été recherchés dans votre laboratoire. Vous avez toujours suscité notre admiration pour votre gentillesse, votre disponibilité et vos connaissances.

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse : Pr. L. Essaadouni

Je vous remercie vivement de bien vouloir assister à ce travail. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma grande estime, ma profonde reconnaissance et mon grand respect.

A notre maître et juge de thèse : Pr. A.R. El adib.

Je vous remercie vivement de bien vouloir assister à ce travail. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma grande estime, ma profonde reconnaissance et mon grand respect.

A toute l'équipe du service de Gynécologie-Obstétrique du CHU Mohammed VI

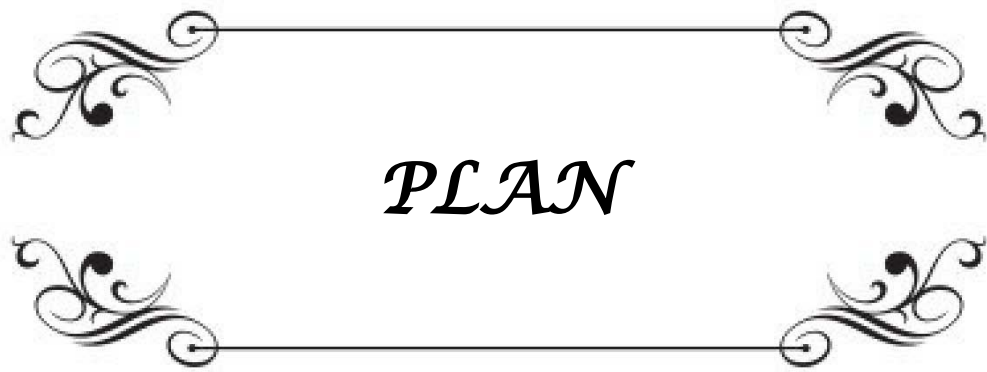
Et tout particulièrement au Professeur assistante K. Fichtali, sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé, et au Dr N. Igoudyane pour son aide précieuse.



ABBREVIATIONS

PE	: Pré-éclampsie.
aPL	: anticorps antiphospholipides.
SAPL	: Syndrome des anticorps antiphospholipides.
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists.
PES	: Pré-éclampsie sévère.
PAS	: Pression artérielle systolique.
PAD	: Pression artérielle diastolique.
PU	: Protéinurie.
BU	: Bandelette urinaire.
RCIU	: Retard de croissance intra-utérin.
HRP	: Hématome rétro-placentaire.
MFIU	: Mort fœtale in utero.
SFA	: Souffrance fœtale aigue.
anti-β2GPI	: anti-β2Glycoprotéine type I.
aCL	: anticardiolipines.
ELISA	: Enzyme Linked Sorbent Assay.
AM	: Age maternel.
AG	: Age gestationnel.
SA	: Semaines d'aménorrhée.
ATCD	: Antécédent.
HTA	: Hypertension artérielle.
SNS	: Signes neurosensoriels.
SD	: Signes digestifs.
ROT	: Reflexes ostéo-tendineux.
NFS	: Numération formule sanguine.
Pq	: Plaquettes.
TP	: Temps de prothrombine.
TCA	: Temps de céphalin activé.
ALAT	: Alanine amino-transférase.
ASAT	: Aspartate amino-transférase.
IR	: Insuffisance rénale.
ISSHP	: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.
NHBPEP	: National High Blood Pressure Education Program.
SOGC	: Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada.
RFEF	: Recommandations formalisées d'experts françaises.
DLG	: Décubitus latéral gauche.
CIVD	: Coagulation intra-vasculaire disséminée.
PU/C	: Protéinurie/créatininurie.
C	: Créatininurie.
IMC	: Indice de masse corporelle.
PP-13	: Protéine placentaire 13.
PPAP-A	: Pregnancy associated plasma protein-A.
ADAM 12	: A disintegrin and metalloprotease.
hCG	: Gonadotrophine chorionique humaine.

PIGF	: Placenta growth factor.
sFlt 1	: soluble fms-like tyrosine kinase 1.
VEGF	: vascular endothelial growth factor.
DAU	: Doppler des artères utérines.
IR	: Index de résistance.
AC	: Auto-anticorps.
PL	: Phospholipides.
LES	: Lupus érythémateux disséminé.
LA	: Lupus anticoagulant.
aPT	: antiprothrombine.
PE	: Phosphatidyléthanolamine.
PS	: Phosphatidylsérine.
aPS	: antiphosphatidylsérine.



PLAN

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
I–Matériel de l'étude	5
II–Méthode de l'étude	6
1–Collecte des données	6
2–Fiche d'exploitation	7
3–Analyse statistique	7
RESULTATS	8
I–Données épidémiologiques des patientes étudiées	9
1–Age maternel	9
2–Age gestationnel	10
3–Niveau socio-économique	10
4–Origine rurale ou urbaine	10
5–Suivi de la grossesse	11
6–Antécédents personnels et familiaux	12
II–Caractéristiques de la pré-éclampsie et évolution	15
1–Signes cliniques	15
2–Signes biologiques	19
3–Evolution	21
4–Répartition des patientes selon la sévérité de la pré-éclampsie :	24
III–Dosage des anticorps antiphospholipides	24
1–Nombre de cas positifs	24
2–Taux des anticorps antiphospholipides	25
3–Caractéristiques des patientes avec aPL positifs	26
DISCUSSION	31
I–Rappels	32
1–Définitions de la pré-éclampsie	32
2–Rappels sur les marqueurs de la pré-éclampsie	37
3–Rappels sur les anticorps antiphospholipides	45
II–DISCUSSION DES RESULTATS	62
1–Caractéristiques épidémiologiques des patientes	62
2–Caractéristiques de la pré-éclampsie et évolution	65
3–Dosage des anticorps antiphospholipides	68

CONCLUSION	75
RESUMES	77
BIBLIOGRAPHIE	81
ANNEXES	97



INTRODUCTION

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

La pré-éclampsie (PE) est une complication spécifique de la grossesse apparaissant dans la 2^e moitié de celle-ci, caractérisée par une hypertension artérielle, une protéinurie significative et d'autres anomalies systémiques.

Au Maroc, la PE pose un problème majeur de santé publique et c'est l'une des principales causes de morbi-mortalité maternelle et fœtale liée à la grossesse. Son incidence dans les pays développés se situe aux alentours de 1 à 7% [1,2] et au Maroc elle touche 10 à 15% des primipares et 3 à 5% des multipares [3]. L'éclampsie représente la complication la plus redoutable de cette pathologie avec un grand risque d'engagement du pronostic vital materno-fœtal. Sur 500000 cas de décès maternels survenant chaque année dans le monde, elle est à l'origine de 50000 décès [4]. De là découle le grand intérêt de dépister et de diagnostiquer précocement cette maladie.

Dans le cadre des efforts visant à diminuer la mortalité maternelle et fœtale [5], le dépistage précoce des femmes à risque de PE est considéré comme une clé pour le développement d'outils de prévention de la maladie et de ses complications.

Des marqueurs cliniques de risque ont déjà été identifiés, en particulier la nulliparité [6]. Des marqueurs biophysiques (Doppler des artères utérines) et sériques sont considérés comme des candidats pour permettre la détection précoce des grossesses à haut risque. Cependant, de nombreux marqueurs biologiques liés à la physiopathologie de la PE ont été proposés, mais peu sont retenus. Actuellement, il n'existe pas de modèle prédictif de la PE utilisable en pratique [7] à cause de la mal compréhension de son mécanisme.

Depuis une décennie, l'immunologie de la PE a fait des avancées significatives [8]. Les anticorps antiphospholipides (aPL) sont maintenant incriminés dans plusieurs pathologies obstétricales telles que l'avortement à répétition, le décollement placentaire, le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et la PE et ils sont considérés comme facteurs de risque de ces complications [9].

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

En effet, une relation entre les aPL et la PE a été d'abord suspectée en raison du taux élevé de cette dernière au cours du syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL). Les taux des aPL chez les femmes pré-éclamptiques sont très variables. Certaines études ont détecté des taux élevés des aPL au cours de la PE, alors que d'autres n'ont trouvé aucune association. En conséquence, l'association entre les aPL et la PE, en dehors d'un véritable SAPL, reste encore floue et controversée [10, 11].

A travers cette étude cas-témoin et à la lumière d'une revue de la littérature, nous allons étudier la prévalence des aPL au cours de la PE et leur utilité comme marqueur de cette maladie, en rapportant l'expérience du Service de Gynécologie-Obstétrique du CHU Mohammed VI en collaboration avec le Service d'Immunologie à Marrakech. L'objectif de notre est également de rapporter et d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives de nos patientes.

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?



MATÉRIEL
&
METHODES

I. MATERIEL DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude cas-témoin prospective, de type comparative et analytique, étalée sur une période de 8 mois allant d'octobre 2011 à aout 2012 portant sur 76 patientes séparées en 2 groupes. Le groupe cas a compris les patientes pré-éclamptiques ce qui a correspondu aux 38 malades alors que le groupe témoin a compris des femmes normotendues avec un déroulement normal de la grossesse, ce qui a correspondu aux 38 témoins.

Il y a plusieurs classifications permettant de définir et de classer la PE, nous avons adopté celles de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) car elles sont les plus utilisées actuellement.

Le diagnostic de la PE a été posé devant l'association d'une hypertension artérielle ($TA \geq 140/90$ mmHg), protéinurie ≥ 300 mg/24h associées ou non à des œdèmes sur une grossesse âgée de plus de 20 semaines d'aménorrhée.

La PE sévère (PES) a été définie par la présence de l'un des signes suivants :

- $PAS \geq 160$ mmHg ou $PAD \geq 110$ mmHg.
- $PU \geq 5$ g/24h ou $BU \geq 3+$ à 2 reprises.
- oligurie < 500 ml/24h.
- signes neurosensoriels, douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit.
- éclampsie.
- œdème pulmonaire.
- RCIU.
- Insuffisance hépatocellulaire.
- thrombocytopénie.

Les complications de la PE, notamment l'éclampsie, HELLP syndrome, HRP, RCIU, MFIU, SFA, ont été recherchées et diagnostiquées par l'obstétricien et le réanimateur de garde.

La recherche des aPL a été pratiquée chez toute parturiente répondant aux critères d'inclusion précisés dans la fiche d'exploitation.

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Ces parturientes ont fait l'objet d'un prélèvement sanguin de 5ml de sang total recueilli dans un tube sec. Les prélèvements ont été rapidement acheminés au laboratoire de biologie de CHU Mohammed VI, où ils ont été stockés à 20°C après centrifugation et décortation. L'analyse des sérums a été pratiquée au laboratoire d'immunologie de la FMPM et du CHU Mohammed VI de Marrakech et consistant en la recherche et le dosage des aPL types anti- β_2 Glycoprotéine type I (anti- β_2 GP1) et anticardiolipines (aCL) d'isotype IgG. Plusieurs techniques immuno-enzymatiques sont actuellement disponibles pour détecter ces aPL dont la plus utilisée est l'ELISA, mais nous avons choisi la technique immunodot, qu'est une technique qualitative et semi-quantitative, car elle permet simultanément de mieux détecter les aCL et les anti- β_2 GP1. Le seuil de détection de ces anticorps a été fixé à 10 U/ml.

II. METHODE DE L'ETUDE :

1. Collecte des données :

Nous avons utilisé une fiche d'exploitation comme outil de collecte des données. Les données recueillies ont porté sur :

- l'identité de la parturiente.
- les antécédents obstétricaux et médicaux personnels et familiaux.
- l'examen clinique.
- les examens biologiques.
- présence ou non d'une complication de la PE.

Nous avons retenu comme critère d'inclusion pour sélectionner les malades, toute femme enceinte répondant à la définition de la PE avec ou sans complication. Toute femme enceinte normotendue sans antécédents de PE et sans incidents au cours de la grossesse actuelle, admise pour accouchement normal pendant la durée de l'étude, a été considérée

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

comme témoin. On a exclu du groupe cas toute femme enceinte présentant autre type d'hypertension artérielle gravidique. Toutes les patientes de l'étude ont été sélectionnées au hasard.

2. Fiche d'exploitation : (voir annexe I)

3. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée par le programme Excel de Microsoft. Les caractéristiques des patientes et des témoins et les résultats de l'étude ont été comparés par le test de Khi-deux classique. Les résultats obtenus ont été exprimés en moyenne, en médiane et en pourcentage puis les valeurs dans les 2 groupes ont été comparées. La différence a été considérée comme significative lorsque $p < 0.05$.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "RESULTATS" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

RESULTATS

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES PATIENTES ETUDIEES :

1. Age maternel :

L'âge maternel (AM) moyen dans le groupe cas était de 29.28 ans, [20 ; 41] avec une médiane de 28.5 ans versus 28.76 ans pour la moyenne et 30 ans pour la médiane dans le groupe témoin [17 ; 38]. Selon ces résultats, nous constatons qu'environ les deux tiers des patientes des deux groupes avaient un AG inférieur à 30 ans. La différence d'AG entre les deux groupes de l'étude n'était pas significative puisque le p était supérieur à 0.05. (Tableau I, figure 1)

Tableau I : répartition des patientes selon l'âge maternel.

AM (années)		≤ 25 ans	26-30 ans	31-35 ans	≥ 36 ans	Total
Groupe cas	Nombre	12	12	5	9	38
	Pourcentage	32 %	32 %	13 %	24 %	100 %
Groupe témoin	Nombre	11	12	9	6	38
	Pourcentage	29 %	32 %	24 %	16 %	100 %

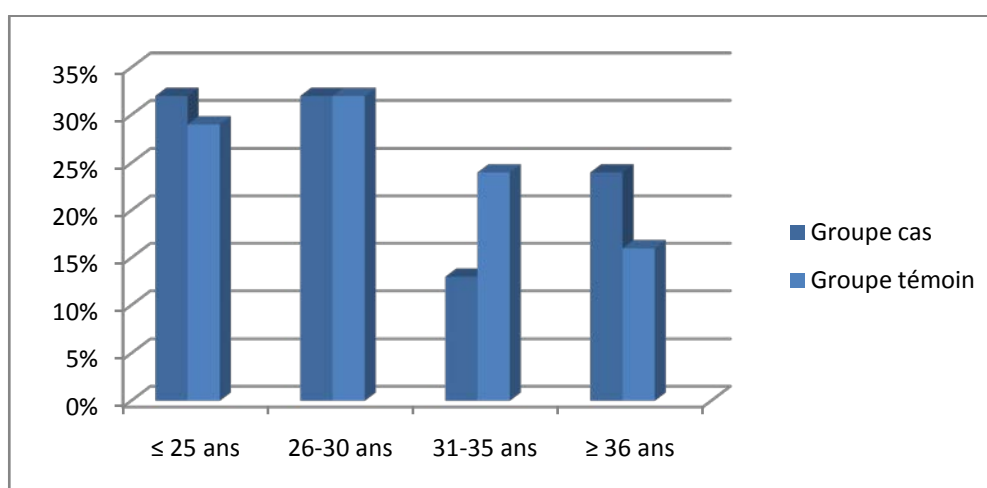


Figure n°1 : répartition des patientes selon l'âge maternel.

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

2. Age gestationnel :

L'âge gestationnel (AG) moyen dans le groupe cas était à 33.58 semaines d'aménorrhée (SA) [20 ; 42] et dans le groupe témoin était à 36.25 SA [37 ; 39] alors que les deux groupes avaient la même médiane d'AG qu'était à 37 SA. L'AG moyen chez les patientes était plus précoce par rapport à celui des témoins. La différence d'AG inférieur à 34 SA, entre les deux groupes d'étude était significative avec un p à 0.00033. (Tableau II)

Tableau II : répartition des patientes pré-éclamptiques selon l'âge gestationnel.

	Groupe cas		Groupe témoin		ρ
	Nombre	%	Nombre	%	
≤ 34 SA	11	29 %	0	0 %	0.00033
35-37 SA	25	66 %	32	84 %	0.06368
≥ 38 SA	2	5 %	6	16 %	0.13489

3. Niveau socio-économique :

C'est un critère important puisqu'il conditionne le suivi de la grossesse et l'état nutritionnel et hygiénique des parturientes. Il était difficile de l'évaluer avec certitude. Nous avons disposé de peu d'informations sur le niveau socio-économique des patientes. Néanmoins, nous avons essayé de l'évaluer en nous basant sur le lieu d'habitation et sur la profession du mari. Ainsi, nous avons noté que la plupart des patientes cas et témoins (environ 80 % dans les deux groupes) émanaient d'un milieu socio-économique modeste voir défavorisé.

4. Origine rurale ou urbaine :

Dans notre étude, la majorité des des patientes et témoins étaient d'origine urbaine. (Tableau III)

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Tableau III : répartition des patientes selon leur origine urbaine ou rurale.

Groupe		Nombre	%	p
Groupe cas	Origine urbaine	25	70%	
	Origine rurale	13	30%	
Groupe témoin	Origine urbaine	30	80%	
	Origine rurale	8	30%	

D'après ce tableau, nous constatons que la différence d'origine entre le groupe cas et le groupe témoin n'était pas significative ($p=0.1996$).

5. Suivi de la grossesse :

Dans notre étude, nous constatons que plus que la moitié des grossesses dans les deux groupes n'étaient pas suivies. Cependant, trois quart des grossesses suivies étaient dans des centres de santé. La différence de suivi n'était pas significative entre les deux groupes ($p=0.6445$). (Tableau VI, figure 2)

Tableau VI : répartition des patientes selon le suivi de la grossesse.

Groupe		Grossesse suivie				Grossesse non suivie	Total	p
		C.S	CHP	CHU	Privé			
Groupe cas	Nombre	14	1	1	2	20	38	0.6445
	%	37	3	3	5	53	100	
Groupe témoin	Nombre	10	1	0	6	22	38	
	%	26	3	0	15	58	100	

C.S : Centre de Santé, CHP : Centre Hospitalier Préfectoral, CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

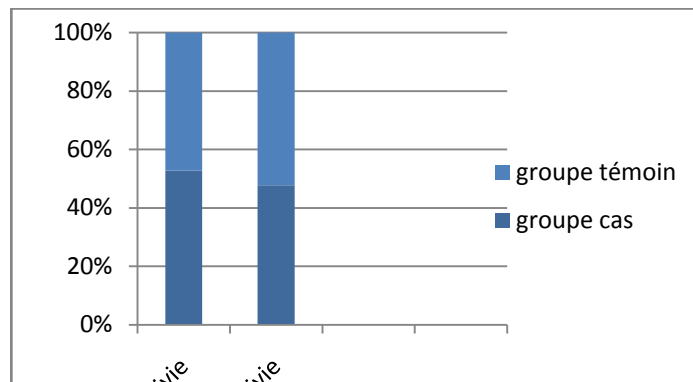


Figure n°2 : la fréquence des patientes selon le suivi ou non de la grossesse.

6. Antécédents personnels et familiaux : (Tableau IX)

6-1 Antécédents personnels:

a- Parité :

L'étude de la parité dans notre série révèle que plus que la moitié des patientes pré-éclamptiques étaient des primipares avec une fréquence de 53 %. La différence de parité entre les deux groupes n'était pas significative avec un $p=0.3581$. (Tableau V, figure 3)

Tableau V : répartition des patientes selon la parité.

Groupe		Primipare	Multipare	Total	ρ
Groupe cas	Nombre	20	18	38	0.35812
	%	53	47	100	
Groupe témoin	Nombre	16	22	38	
	%	42	60	100	

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

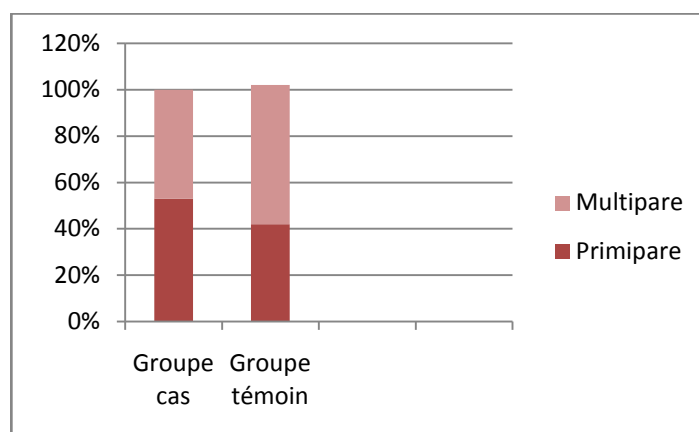


Figure n°3 : répartition des patientes selon la parité.

b- Antécédents obstétricaux :

La moitié des malades (50 %) avaient des antécédents (ATCD) obstétricaux pathologiques qui sont réparties comme suit :

Quinze cas avaient un à deux ATCD d'avortement dont la cause était inconnue (39.47 %),

Quatre patientes avaient un à deux ATCD de PE (10.52 %).

Cinq patientes avaient un à trois ATCD de mort fœtal in utero (MFIU) (13.15 %).

Dans le groupe témoin, seulement 26.31% (n=10) des témoins avaient des ATCD obstétricaux dont 26.3 % (n=10) avaient des ATCD d'avortement et 7.90 %, (n=3) avaient des ATCD de MFIU. (Tableau VI, figure 4)

Tableau VI : répartition des parturientes selon les ATCD obstétricaux.

Groupe		Avec ATCD	Sans ATCD	Total	p
Groupe cas	Nombre	19	19	38	
	%	50	50	100	
Groupe témoin	Nombre	10	28	38	
	%	26	74	100	

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

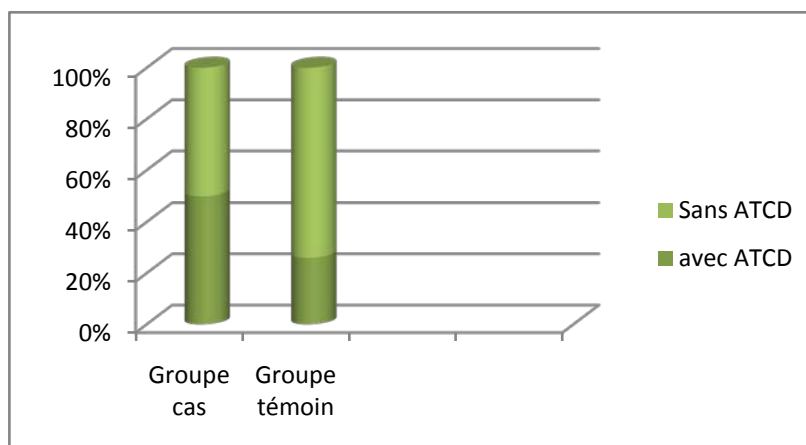


Figure n°4 : répartition des patientes selon les ATCD obstétricaux.

c- Antécédents médicaux et toxiques :

Parmi les patientes, 5.26 % étaient tabagiques alors que 95 % étaient présumées n'avoir aucun ATCD médical ou toxique particuliers, contre 7.9 % (n=3) des témoins avaient des ATCD médicaux. (Tableau VII)

Tableau VII : fréquence des ATCD toxiques et médicaux dans les deux groupes.

		ATCD toxiques	ATCD médicaux
Groupe cas	Nombre	2	0
	%	5.26	0
Groupe témoin	Nombre	0	3
	%	0	7.9

6-2 Antécédents familiaux :

Chez les patientes, nous avons pu relever 13 %, 16 %, et 3.5 % respectivement d'ATCD d'hypertension artérielle (HTA), de diabète et de PE, en contre partie, dans le groupe témoin 5 % (n=2), 5 % (n=2), 3.5 % (n=1), et 3.5 % (n=1) des témoins avaient respectivement des ATCD de diabète, d'HTA, de néphropathie et de PE. (Tableau VIII)

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Tableau VIII : répartition des patientes étudiées selon les ATCD familiaux.

ATCD familiaux		HTA	Diabète	PE	Néphropathie	Total
Groupe cas	Nombre	5	6	1	0	10
	%	13	16	3.5	0	26
Groupe témoin	Nombre	2	2	1	1	5
	%	5	5	3.5	3.5	13

Tableau IX : récapitulatif des ATCD personnels et familiaux des patientes.

ATCD		Groupe cas		Groupe témoin		p
		Nombre	%	Nombre	%	
ATCD obstétricaux	Avortement	15	39.47 %	10	26.31 %	0.63436
	PE	4	10.52 %	0	0 %	0.03938
	MFIU	5	13.15 %	3	74.98 %	0.45473
Total		19	50 %	10	26.31 %	0.03356
ATCD médicaux/ toxiques	Tabagisme	2	5.26 %	0	0 %	0.15180
	Diabète	0	0 %	2	5.26 %	0.15180
	cardiopathie	0	0 %	1	2.63 %	0.31410
Total		2	5.26 %	3	13 %	0.64358
ATCD familiaux	PE	1	2.63 %	1	2.63 %	1.0000
	HTA	5	13.15 %	2	5.26 %	0.23403
	diabète	6	15.78 %	2	5.26 %	0.13489
	néphropathie	0	0 %	1	2.36 %	0.31410
Total		10	26.31 %	5	13.15 %	0.14958

D'après ce tableau récapitulatif, nous constatons que la différence des ATCD obstétricaux notamment de PE entre les deux populations d'étude était significative avec un $p=0.03356$.

II. CARACTERISTIQUES DE LA PREECLAMPSIE ET EVOLUTION :

1. Signes cliniques : (Tableau XVI, figure 8)

Le diagnostic positif de la PE a été posée après deux mesures de la tension artérielle, supérieure ou égale 140mmHg pour la systolique et/ou 90mmHg pour la diastolique, associée à

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

une protéinurie (PU) supérieure ou égale à 0.3g/24h (ou une croix ou plus aux bandelettes urinaires sur un échantillon urinaire).

1-1 Tension artérielle :

a. Etude de la pression artérielle systolique :

La pression artérielle systolique (PAS) moyenne était à 153.6mmHg [140 ; 200]. (Tableau X, figure 5)

Tableau X : répartition des patientes en fonction des chiffres tensionnels systoliques.

	140-150mmHg	160-170mmHg	≥180mmHg	Total
Nombre	25	9	4	38
Pourcentage	66 %	24 %	10 %	100 %

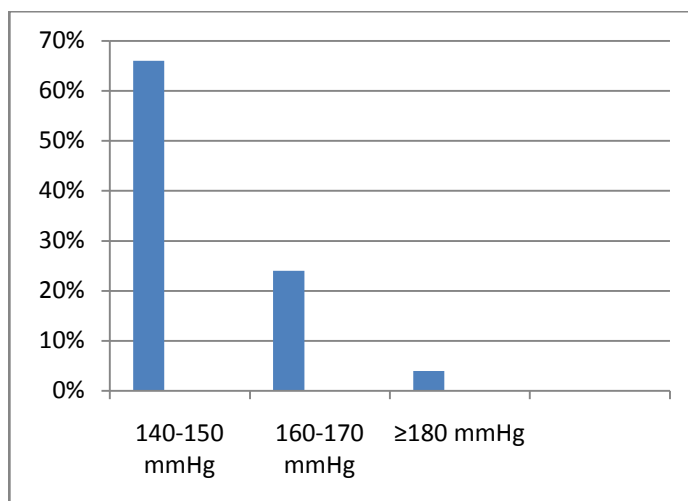


Figure n°5 : répartition des patientes en fonction des chiffres tensionnels systoliques.

D'après les figures ci-dessus, nous constatons que 66 % des patientes avaient une PAS entre 140 et 150mmHg alors que seulement 10 % des patientes avaient une PAS ≥180mmHg.

b. b-Etude de la pression artérielle diastolique :

La pression artérielle diastolique (PAD) moyenne était à 93.37mmHg [90 ; 130]. (Tableau XI, figure 6)

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Tableau XI : répartition des patientes selon des chiffres tensionnels diastoliques.

	90-100mmHg	≥110mmHg	Total
Nombre	36	2	38
Pourcentage	95 %	5 %	100 %

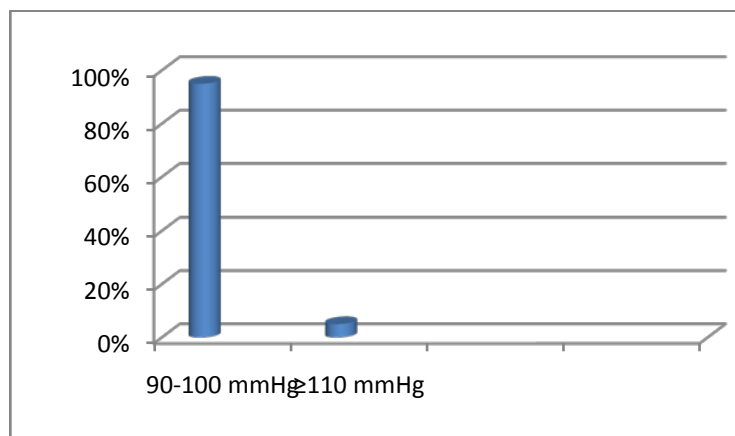


Figure n°6 : répartition des patientes selon les chiffres tensionnels diastoliques.

Les résultats de notre étude montrent qu'environ la totalité (95 %) des patientes pré-éclamptiques avait une PAD entre 90 et 100mmHg.

1-2 PU aux bandelettes :

La PU a été recherchée chez toutes les patientes pré-éclamptiques. Cette recherche a été faite sur des bandelettes urinaires réactives (LABSTIX) sur échantillon urinaire et elle a montré les résultats suivants : (tableau XII, figure 7)

Tableau XII : répartition des patientes en fonction de la PU aux bandelettes.

PU	1+	2+	3+	4+	Total
Nombre	0	8	24	6	38
Pourcentage	0 %	21%	63 %	16 %	100 %

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

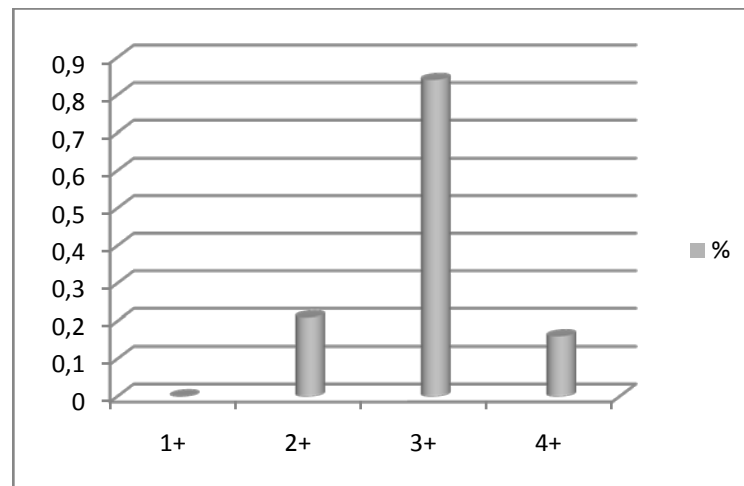


Figure n°7 : fréquence de la PU aux bandelettes chez les malades.

D'après ces résultats, nous concluons que plus que la moitié des patientes avaient une PU aux bandelettes supérieure ou égale à 3+.

1-3 Œdèmes :

A l'examen clinique, 34 patientes avaient des œdèmes des membres inférieurs (OMI) alors qu'une seule patiente avait des œdèmes généralisées. (Tableau XIII)

Tableau XIII : répartition selon la présence ou non des œdèmes.

	Nombre	%
Avec œdèmes	35	92
Sans œdèmes	3	8

1-4 Autres signes cliniques:

Les signes fonctionnelles ont été recherchés notamment les signes neurosensoriels (SNS) type céphalées, bourdonnements des oreilles et brouillard visuel ; et digestifs (SD) type barre épigastrique et douleurs de l'hypochondre droit ; afin d'évaluer la gravité de la PE. Vingt deux patientes (57.89 %) avaient des SNS alors que deux seulement avaient des SD (5.2 %).

Les réflexes ostéotendineux (ROT) ont été évalués aussi. Les ROT étaient vifs chez 14 patientes (36.84 %). (Figure 8)

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

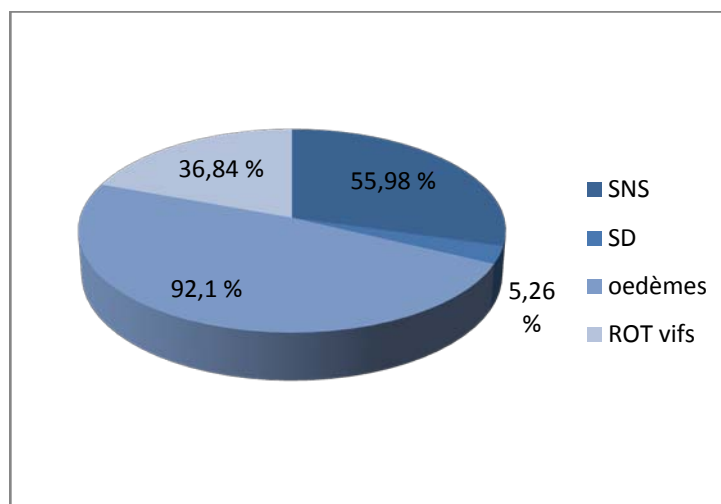


Figure n°8 : anomalies de l'examen clinique.

Tableau XIV : récapitulatif des signes cliniques des patientes pré-éclamptiques.

	SNS	SD	Œdèmes	ROT vifs	PAS \geq 160mmHg	PAD \geq 110mmHg	PU \geq 3+
Nombre	22	2	35	14	13	2	38
Pourcentage	58 %	5 %	92 %	37 %	34 %	5 %	100

2. Signes biologiques : (tableau XIX, figure 11)

Toutes les patientes pré-éclamptiques ont bénéficié d'un bilan biologique dans le but d'évaluer la gravité de la PE et de chercher une complication. Ce bilan a été composé d'une numération formule sanguine (NFS) avec taux des plaquettes (Pq), d'un temps de prothrombine (TP) et d'un temps de céphaline activé (TCA), d'un bilan hépatique (ALAT/ASAT), et d'un bilan rénal fait d'uricémie, de créatininémie et de la PU de 24h.

Concernant la NFS, douze (32%) patientes avaient une anémie dont cinq parmi elles avaient une anémie sévère, alors que 9 patientes (24 %) ont présenté une thrombopénie, quatre (11 %) d'entre elles avaient une thrombopénie sévère.

Un TP bas et TCA allongé ont été observés chez quatre patientes (11%).

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Toutes les patientes ont bénéficié d'un dosage des ALAT et des ASAT pour chercher une cytolysé hépatique qui entre dans le cadre du HELLP syndrome. Chez nos patientes, six (16 %) ont présenté une cytolysé hépatique supérieure à deux fois la normale.

Le bilan rénal a comporté l'urée, la créatininémie et la PU de 24h. L'insuffisance rénale aigüe a été découverte chez deux patientes (5.26 %). Quant à la PU de 24h, a été demandé mais n'a pas été faite chez aucune patiente du groupe cas, et cela s'explique par le bas niveau socio-économique, la mauvaise observance et la perte de vue des patientes.

Tableau XIX : récapitulatif des anomalies du bilan biologique.

Bilan biologique	Nombre	Pourcentage
Anémie	12	32 %
Thrombopénie	9	24 %
TP bas	4	16 %
TCA allongé	4	16 %
Cytolyse hépatique	4	16 %
Insuffisance rénale (IR)	2	5.26 %
PU de 24h	Non faite	Non faite

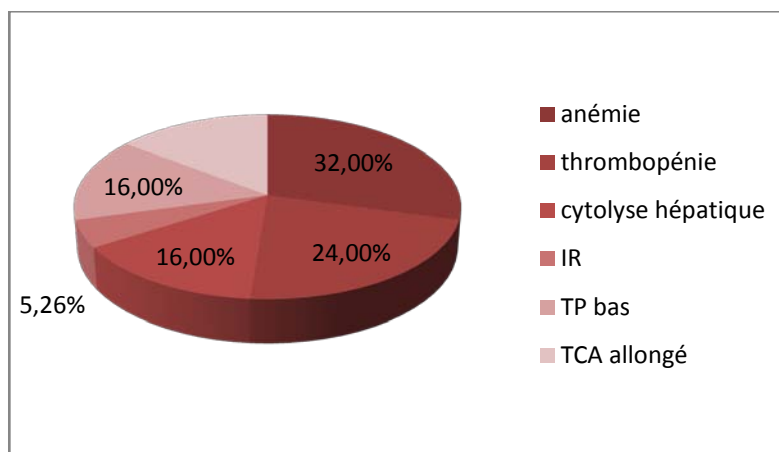


Figure n°11 : récapitulatif des anomalies du bilan biologique.

D'après les figures ci-dessus, nous notons que l'anémie et la thrombopénie ont présenté les anomalies les plus fréquentes du bilan biologique puisque elles ont occupé environ les deux tiers de ces anomalies.

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

3. Evolution : (tableau XXII, figure 14)

3-1 Complications maternelles : (tableau XX, figure 12)

Sur un nombre total de 38 cas, nous avons noté que 10 patientes ont présenté des complications maternelles et qui sont réparties comme suit :

Quatre cas (10.5 %) d'éclampsie.

Trois cas (8 %) d'hématome rétro placentaire (HRP).

Sept cas (18.5 %) de HELLP syndrome (HELLP sd).

Aucun cas de décès maternel n'a été enregistré dans notre série.

Il faut noter que quatre patientes ont présenté l'association de deux types de complications maternelles.

Tableau XX : fréquence de chaque complication maternelle
sur le nombre total des complications maternelles.

Complication maternelle	Nombre de cas	Fréquence sur nombre total	Fréquence sur 10 cas
Eclampsie	4	10.5 %	40 %
HRP	3	8 %	30 %
HELLP sd	7	18.5 %	70 %

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

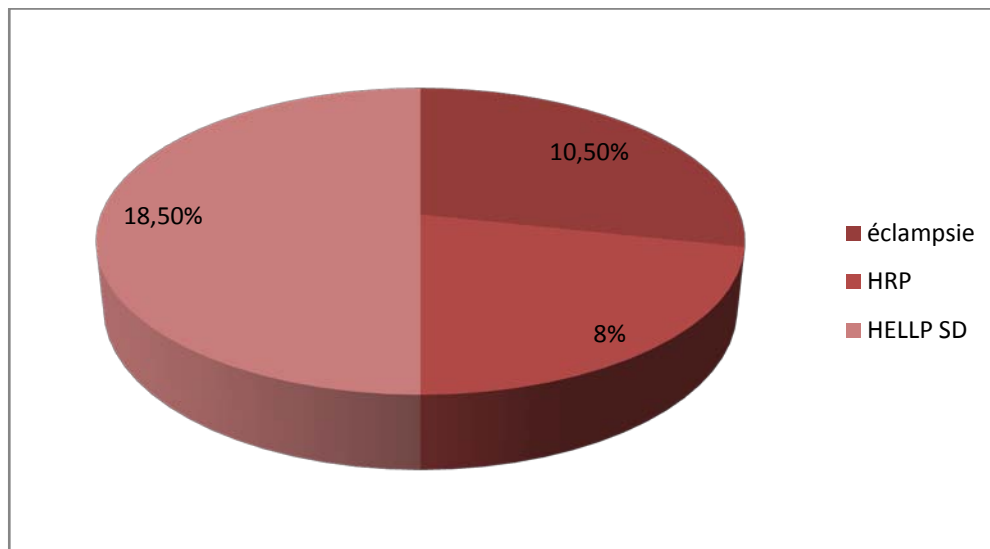


Figure n°12 : fréquence des complications maternelles de la PE dans notre série d'étude.

Dans notre série d'étude, nous constatons que le HELLP sd était la complication la plus fréquente (70%), suivie de l'éclampsie (40%) et en dernier lieu l'HRP. Nous remarquons aussi que 40 % des complications maternelles se sont survenues sur des grossesses âgées de moins de 34 SA.

3-2 Complications fœtales :

La fréquence des complications fœtales était de 50 % (n=19). (Tableau XXI, figure 13)

Tableau XXI : fréquence des complications fœtales.

Complication fœtale	Nombre de cas	Fréquence sur le nombre total	Fréquence sur 19 cas
SFA	9	24 %	47 %
RCIU	5	13 %	26 %
Prématurité	3	8 %	16 %
MFIU	7	18 %	37 %
Décès néonatal	2	5 %	10 %

SFA : Souffrance Fœtale Aigue, **RCIU** : Retard de Croissance Intra Utérin, **MFIU** : Mort Fœtal In Utero.

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

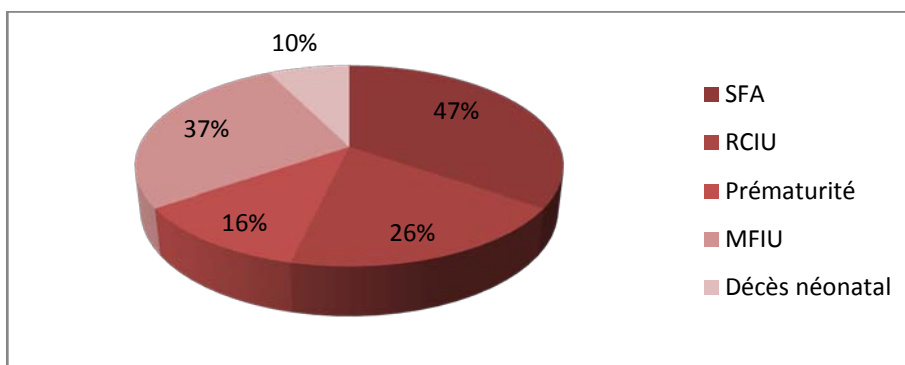


Figure n°13 : fréquence de chaque complication fœtale sur le nombre total des complications fœtales.

Nous relevons des figures ci-dessus que la complication fœtale majeure était la SFA avec une fréquence de 47%.

Parmi les 19 présentant une complication fœtale, huit avaient une grossesse âgée de moins de 34 SA donc 50 % des complications fœtales se sont survenues sur une PE précoce.

Tableau XXII : récapitulatif des complications de la PE enregistrées dans notre série.

Type de complication		Nombre de cas	Fréquence sur le nombre total	Fréquence sur le nombre des cas compliqués	Fréquence sur le nombre total des cas compliqués
Complication Maternelle	Eclampsie	4	10.5 %	40 %	26 %
	HRP	3	8 %	30 %	
	HELLP sd	7	18.5 %	70 %	
Complication fœtale	SFA	9	24 %	47 %	50 %
	RCIU	7	13 %	26 %	
	MFIU	5	18 %	37 %	
	Prématurité	3	8 %	16 %	
	Décès néonatal	2	5 %	10 %	

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

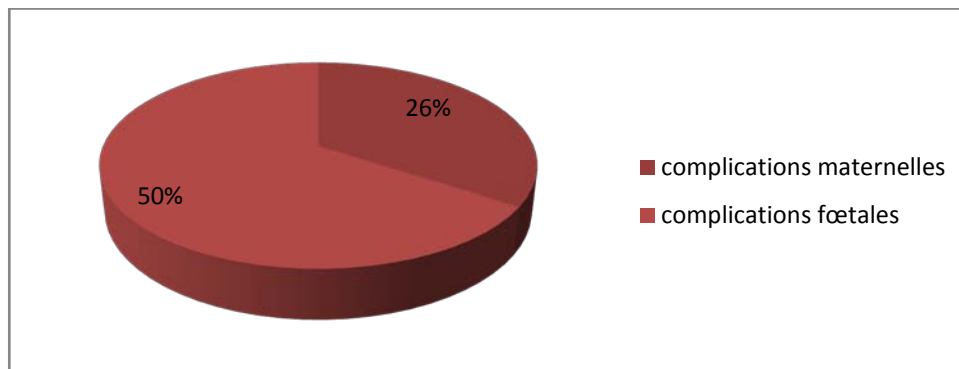


Figure n°14 : fréquence des complications de la PE.

D'après ces résultats, nous constatons que les complications fœtales étaient plus dominantes que les complications maternelles.

4. Répartition des patientes selon la sévérité de la PE :

D'après les résultats cités au-dessus, nous concluons qu'environ 80 % (n=30) des patientes avaient une PES et que 29 % (n=11) des patientes avaient une PE précoce.

III. DOSAGE DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES :

1. Nombre de cas positifs :

Les aPL étaient positifs chez 11 patientes soit 28.94 % des cas, alors que dans le groupe témoin, ils n'ont été positifs que chez quatre témoins soit 10.52 % avec une différence significative ($p=0.04365$).

Parmi les 11 patientes aPL positifs, sept (18.42%) avaient des aCL positifs versus trois (7.89%) dans le groupe témoin avec une différence significative ($p=0.04732$), alors que six (15.78%) avaient des anti- β 2GP1 positifs versus une (2.63%) chez les témoins. (Tableau XXII)

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

Tableau XXII : répartition du nombre de cas d'aPL selon le groupe cas et le groupe témoin.

Spécificité d'aPL	Groupe cas		Groupe témoin		p
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Spécificité anti-β2GP1	6	15.78	1	2.63	0.17466
Spécificité aCL	7	18.42	3	7.89	0.04732
TOTAL	11*	28.94	4	10.52	0.04365

*Les deux spécificités d'aPL ont été détectées simultanément chez deux patientes du groupe cas.

2. Taux des aPL :

Le taux des anti-β2GP1 variait entre 12 et 20 U/ml dans le groupe cas et entre 0 et 28 U/ml dans le groupe témoin, alors que celui des aCL variait entre 12 et 21 U/ml chez les patientes et entre 21 et 25 U/ml chez les témoins. (Tableau XXIII, figures 15 et 16)

Tableau XXIII : taux des aPL chez les patientes et les témoins.

Groupe cas			Groupe témoin		
N° de la patiente	anti-β2GP1 (U/ml)	aCL (U/ml)	N° de la patiente	anti-β2GP1 (U/ml)	aCL (U/ml)
1	0	12	1	0	22
2	0	20	2	0	25
3	0	20	3	28	0
4	0	12	4	0	21
5	0	21	-	-	-
6	12	18	-	-	-
7	12	13	-	-	-
8	18	0	-	-	-
9	13	0	-	-	-
10	13	0	-	-	-
11	20	0	-	-	-

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

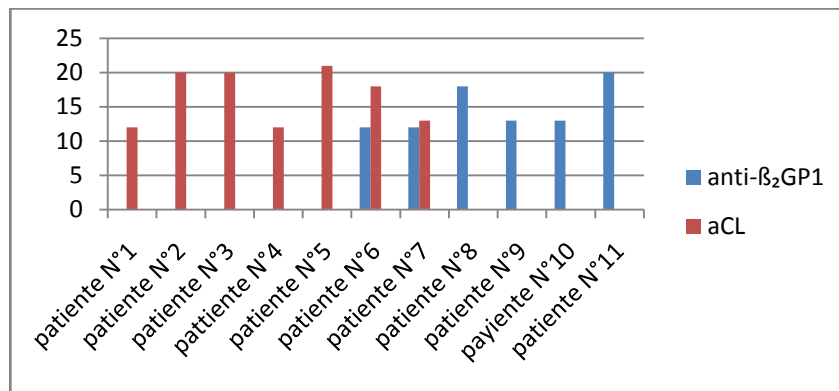


Figure 15 : taux des aPL dans le groupe cas.

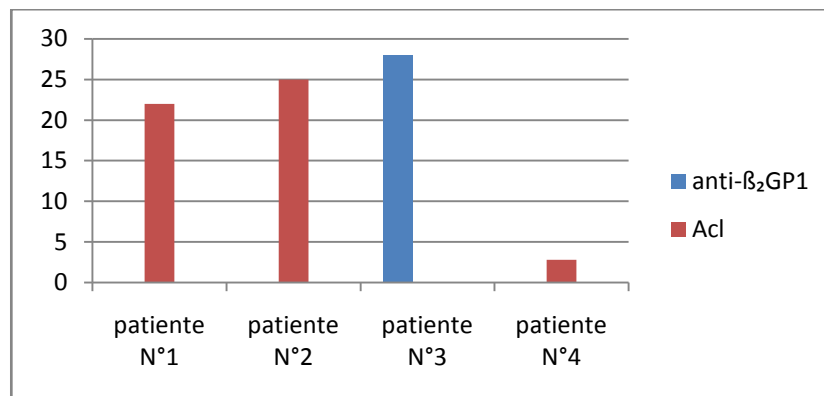


Figure 16 : taux des aPL dans le groupe témoin.

3. Caractéristiques des patientes avec des aPL positifs :

3-1 Données épidémiologiques :

a- Groupe cas :

En rapportant les données épidémiologiques des patientes ayant des aPL positifs, nous relevons les résultats suivants :

- environ la moitié (45.5 %) des patientes avait un AM inférieur ou égal à 30 ans.
- environ la moitié des patientes (45.5 %) avait un AG inférieur ou égal à 34 SA.
- environ la moitié des patientes était primipare.

Anticorps antiphospholipides :**Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

- trois patientes avaient des ATCD d'avortement, trois avaient des ATCD de MFIU et deux avaient des ATCD de PE. Au total, 45.5 % (n=5) avaient des ATCD personnels obstétricaux pathologiques.
- trois patientes avaient des ATCD familiaux pathologiques répartis entre l'HTA (n=3) et le diabète (n=2). (Tableau XXIV)

Tableau XXIV : données épidémiologiques des patientes du groupe cas ayant des aPL positifs.

N° de la patiente	Age maternel (ans)	Age gestationnel (SA)	Parité	ATCD personnels	ATCD familiaux
1	22	28	1	-	-
2	42	36	1	Avortement	-
3	36	37	2	-	-
4	22	42	1	-	-
5	39	35	1	PE/MFIU	HTA/diabète
6	30	37	2	-	-
7	31	33	2	2 avortements	HTA/diabète
8	35	37	7	2MFIU	-
9	23	29	1	-	-
10	27	28	3	-	HTA
11	31	20	4	Avortement/PE/3MFIU	-

b- Groupe témoin :

Nous relevons de l'étude des données épidémiologiques des témoins les résultats suivants :

- l'AM moyen était à 29.75 ans.
- Toutes les patientes avaient un âge gestationnel de 37 SA.
- une seule patiente était primipare alors que les trois restantes étaient des multipares.
- une seule patiente avait des ATCD personnels pathologiques type avortements, MFIU et diabète type II. (Tableau XXV)

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

Tableau XXV : données épidémiologiques des patients du groupe témoin ayant des aPL positifs.

N° de la patiente	Age maternel (années)	Age gestationnel (SA)	Parité	ATCD personnels	ATCD familiaux
1	38	37	5	4 avortements MFIU Diabète type II	-
2	30	37	3	-	-
3	34	37	3	-	-
4	17	37	1	-	-

3-2 caractéristiques de la pré-éclampsie chez les patientes ayant des aPL positifs :

a- Signes clinico-biologiques :

L'étude des caractéristiques clinico-biologiques des patientes aPL positifs montre les résultats suivants : (tableau XXVI)

- neuf (81%) patientes avaient des SNS.
- une seule patiente avait des SD.
- toutes les patientes avaient des œdèmes.
- toutes les patientes avaient une PU supérieure ou égale à 3+.
- la PAS moyenne des onze patientes était à 162.7mmHg [140 ; 200], la médiane à 160mmHg, avec environ la moitié des patientes avait une PAS \geq 160mmHg.
- la PAD moyenne était à 100mmHg [90 ; 130], la médiane à 100mmHg.
- trois patientes avaient une anémie sévère avec un taux d'Hémoglobine (Hb) inférieur ou égale à 7g/dl.
- deux patientes avaient une thrombopénie sévère avec un taux de Pq inférieur ou égal à 100.10^3 éléments/mm³.
- une seule patiente a présenté une cytolysé hépatique.
- pas d'anomalies du bilan rénal ou de TP ou de TCA.

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

**Tableau XXVI : fréquence des anomalies clinico-biologiques
des patientes pré-éclamptiques ayant des aPL positifs.**

Anomalies clinico-biologiques		Nombre	pourcentage
Signes neuro-sensoriels		9	81 %
Signes digestifs		1	9 %
Œdèmes		11	100 %
PU ≥ 3+		11	100 %
HTA	PAS ≥ 160mmHg	6	54.5 %
	PAD ≥ 110mmHg	2	18 %
Anémie sévère		3	27 %
Thrombopénie sévère		2	18 %
Cytolyse hépatique		1	9 %
IR		0	0 %
TP bas		0	0 %
TCA allongé		0	0 %

b- Evolution de la PE : (tableau XXVII)

Parmi les onze patientes aPL positifs, neuf (81.8%) ont présenté des complications de la PE alors que seulement deux (18%) ont eu une évolution normale.

Les complications fœtales étaient plus fréquentes avec un pourcentage de 81.81% (n=9). Les complications les plus dominantes étaient SFA, RCIU et MFIU avec la même fréquence (27.3%), suivies de la prématurité (18.1%) avec un seul cas de décès néonatal. La SFA était seule chez deux patientes alors qu'elle était associée au décès néonatal chez la troisième patiente. Le RCIU était associé chez deux patientes à un HELLP sd. La MFIU était associée à des complications maternelles type HELLP sd et HRP chez deux patientes alors qu'elle était seule chez la troisième patiente.

Seulement quatre (36.3%) patientes ont présenté des complications maternelles. Le HELLP sd était la complication la plus fréquente avec un pourcentage à 27.2% (n=3), associée aux autres complications notamment fœtales, une seule patiente a présenté une éclampsie et une autre a présenté un HRP.

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

Tableau XXVII : répartition des patientes aPL positifs selon les complications de la pré-éclampsie.

Type de complication		Nombre	Pourcentage
Complication maternelle	HELLP sd	3	27.2%
	Eclampsie	1	9%
	HRP	1	9%
Complication fœtale	SFA	3	27.2%
	RCIU	3	27.2%
	MFIU	3	27.2%
	prématurité	2	18.1%
	Décès néonatal	1	9%

Sur la base des caractéristiques de la PE et de son évolution chez les patientes aPL positifs, toutes ces patientes étaient considérées comme des cas de PE sévère.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "DISCUSSION" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

DISCUSSION

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Cette étude cas-témoin a pour but d'étudier la prévalence des aPL au cours de la PE afin de trouver un nouveau marqueur de la PE permettant de la dépister et de la diagnostiquer précocement, en rapportant l'expérience du Service de Gynécologie-Obstétrique du CHU Mohammed VI, en collaboration avec le Service d'Immunologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. L'étude de la relation entre les aPL et la PE en dehors d'un SAPL souffre de la rareté des travaux la concernant.

Dans la discussion de ce travail, nous avons fait le choix de faire des rappels et de rapporter les données de la littérature avant d'analyser et de discuter nos résultats.

I. RAPPELS :

1. Définitions de la pré-éclampsie :

Plusieurs sociétés savantes américaines, canadiennes et françaises se sont penchées sur les critères permettant de définir et de diagnostiquer la PE (voir tableau XXVIII) et de classer les différents types de désordres hypertensifs de la grossesse. L'ensemble de ces sociétés s'entend sur le fait qu'il faut deux critères indispensables pour définir une PE : une HTA apparue après 20 SA associée à une PU significative.

Actuellement, la définition de la PE la plus utilisée et la plus adoptée est celle de l'ACOG qui l'a définie par l'apparition dès la 20ème SA et avant la 6ème semaine du post-partum, chez une femme auparavant normotendue, d'une hypertension artérielle systolique supérieure ou égale à 140mmHg et/ou d'une hypertension artérielle diastolique supérieure ou égale à 90mmHg, avec l'apparition d'une protéinurie supérieure ou égale à 0.3 g/24h (ou une croix au bandelettes urinaires sur un échantillon urinaire) (ACOG, 2002) [12].

L'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) [1], le National High Blood Pressure Education Program Working on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEP) [13] et la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC) [14] incluent dans leur définition de la

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

PE les cas où l'HTA est associée à certains signes cliniques ou biologiques plus ou moins strictement définis (Tableau XXVIII) en l'absence de protéinurie significative. L'ISSHP [1] propose une classification "de recherche" de la PE, plus restrictive et plus spécifique, n'incluant que les cas d'HTA apparue après 20 semaines associée à une protéinurie significative. Cette définition correspond à celle retenue par l'American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) [12] et par les Recommandations formalisées d'experts françaises (RFEF) datant de janvier 2009 [15].

La notion de PE précoce a été clarifiée par von Dadelszen et al. [16] en réponse à des considérations épidémiologiques et physiopathologiques. Ainsi la mortalité maternelle est 20 fois supérieure chez les femmes présentant une PE avant 32 SA que chez les patientes qui développent une PE à terme [17]. La distinction des cas de PE précoce (apparition avant 34 semaines) et tardive (apparition à 34 semaines et plus) proposée par von Dadelszen [16] à été partiellement reprise par la SOGC [14] qui contrairement aux autres sociétés savantes, prend en compte ce critère d'âge gestationnel dans la définition de la PES. Les RFEF [15] limitent la PE précoce aux cas survenant avant 32 semaines.

1-1 Hypertension artérielle :

L'HTA est la composante la plus importante dans la PE. Sa définition au cours de la grossesse n'est pas aussi claire qu'en d'autres circonstances, puisque la pression artérielle baisse physiologiquement en début de grossesse.

Plusieurs définitions ont été proposées dont la plus communément admise est la suivante (selon les recommandation du NHBPEP) : [18] L'hypertension se définit au cours de la grossesse par des chiffres de pression artérielle supérieure ou égale à 140 mmHg pour la PAS et/ou 90mmHg pour la PAD et ce au moins à 2 prises séparées d'au moins 4 heures chez une femme assise ou en DLG aussi détendue que possible (à distance de l'examen gynécologique, après 15 mn de repos et de conversation), le bras à la hauteur du cœur avec un appareil adapté. Comme mesure d'adaptation à notre contexte, le consensus national de prise en charge de la PE et de l'éclampsie réalisé en 2002 a réduit cet intervalle à 20 mn uniquement. [19]

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

La PAS, bien plus labile chez la femme enceinte (rappelons que le débit cardiaque est accru de 30 %), est un critère fragile. Néanmoins, la dernière recommandation du NHBPEP, dont un groupe de travail sur l'hypertension artérielle au cours de la grossesse, a publié un rapport en 2000 stipulant des valeurs de 140mmHg pour la systolique ou 90mmHg pour la diastolique. [13]

Autres sociétés limitent la définition de l'HTA à un seuil diastolique (SOGC [14]). En effet, selon les travaux de Peek et al. [20] la PAD est un meilleur prédicteur des grossesses compliquées que la PAS.

1-2 Protéinurie :

Le 2ème critère de la PE est la présence d'une PU significative. Au mieux, le diagnostic repose sur un recueil des urines sur 24 heures mais n'est malheureusement que rarement effectué. Cependant, certains reconnaissent la valeur du rapport protéine sur créatinine sur échantillon urinaire [1,14]. La PU est considérée comme positive par le NHBPEP [21] et l'ISSHP [22] lorsqu'on retrouve au moins une croix (+) à la bandelette urinaire à l'occasion de deux mesures faites au minimum à 4 h d'intervalle, ou par une positivité à deux croix (++) sur un seul échantillon d'urine, en l'absence d'infection urinaire et après sondage en cas de rupture de la poche des eaux. De nombreux faux positifs sont retrouvés avec ces techniques [23].

La mesure pondérale sur 24h est l'examen le plus fiable. La valeur seuil de positivité est variable selon les auteurs : 0,3 g/24 h pour la plupart, mais on retrouve aussi 0,3 g/l ou 0,5 g/24 h ou 0,5 g/l [24]. Une PU est considérée comme sévère si elle est supérieure à 3,5 g/j, ceci correspond à trois croix (+++) [25]. Le problème rencontré par les cliniciens est celui d'une réponse rapide avant 24 h. Le ratio protéinurie/créatininurie commence à se développer [25]. Ce résultat est d'autant plus corrélé à la PU de 24h qu'il est >0,2mg/ml [26]. En revanche, cet examen comporte un risque élevé de faux négatifs et ne peut pas, à ce jour, remplacer la protéinurie des 24 h [26].

Anticorps antiphospholipides :

Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

Tableau XXVIII : définitions de la PE et de la PES selon les sociétés.

	HTA pendant la grossesse	PU	PE	PES
ISSHP [1] (2001)	PAS ≥ 140mmHg ou PAD ≥ 90mmHg	PU ≥ 0.3g/24h ou PU/C ≥ 30 mg/mmol	HTA après 20SA et au moins un des critères suivants : PU, IR, élévation des enzymes hépatiques ou douleurs de l'hypochondre droit, troubles neurologiques, CIVD, RCIU, hémolyse.	
ACOG [12] (2002)	PAS ≥ 140mmHg ou PAD ≥ 90mmHg	PU ≥ 0.3g/24h	HTA et PU après 20SA.	<ul style="list-style-type: none"> -PAS ≥ 160mmHg ou PAD ≥ 110mmHg -PU ≥ 5g/24h ou BU ≥ 3+ à 2 reprises -oligurie ≤ 500ml/24h -troubles cérébraux ou visuels -cyanose, œdème pulmonaire -douleur épigastrique ou de l'hypochondre droit -insuffisance hépatocellulaire -thrombocytopénie -RCIU
NHBPEP [13] (2000)	PAS ≥ 140mmHg ou PAD ≥ 90mmHg	PU ≥ 0.3g/24h	HTA après 20SA et au moins un des critères suivants : PU, céphalées, troubles visuels, douleur abdominale, thrombopénie, cytolysé hépatique.	

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

Tableau XXVIII : définitions de la PE et de la PES selon les sociétés « suite ».

	HTA pendant la grossesse	PU	PE	PES
RFEF [15] (2009)	PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg	PU ≥ 0.3g/24h	HTA et PU après 20SA.	-PAS > 160 mmHg ou PAD > 110 mmHg -atteinte rénale avec oligurie, créatininémie > 135 mmol/l ou PU > 5g/24h -œdème pulmonaire ou barre épigastrique ou HELLP syndrome -éclampsie ou troubles neurologiques rebelles -thrombopénie -HRP ou retentissement foetal
SOGC [14] (2008)	PAD ≥ 90 mmHg	PU ≥ 0.3g/24h ou PU/C ≥ 30 mg/mmol	HTA et PU après 20SA et ou moins un critère adverse*	-PU débutante avant 34SA. -PU > 3-5g/24l -au moins un critère adverse

- ACOG** : American College of Obstetrics and Gynecology
BU : bandelette urinaire
C : créatininurie
CIVD : coagulation intra-vasculaire disséminée
HRP : hématome rétro-placentaire
ISSHP : International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
NHBPEP : National High Blood Pressure Education Program Working on High Blood Pressure in Pregnancy
PE : pré-éclampsie
PU : protéinurie
PU/C : ratio protéine sur créatinine urinaire
PAD : pression artérielle diastolique
PAS : pression artérielle systolique
RCIU : restriction de croissance intra-utérine
RFEF : Recommandations Formalisées d'Experts Françaises
SA : semaines d'aménorrhées.
SOGC : Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada.

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

*Critères adresses de la SOGC : céphalée persistante, troubles visuels, douleur abdominale persistante ou de l'hypochondre droit, éclampsie, œdème pulmonaire, augmentation de la créatininémie, augmentation des transaminases ou de la Lactate Deshydrogenase avec symptomatologie, plaquettes < 100 000/mL, albuminémie < 20g/L, oligohydramnios, RCIU, flot diastolique ombilical absent ou flot inversé, mort fœtale in utero.

2. Rappels sur les marqueurs de la pré-éclampsie :

2-1 Marqueurs cliniques :

Certains facteurs de risque cliniques ont montré leur intérêt dans le dépistage de la PE, et sont donc de véritables marqueurs de risque de cette pathologie mais reste non fiables par rapport aux marqueurs biologiques et échographiques.

a. Marqueurs obstétricaux :

a-1 Nulliparité :

La nulliparité est le facteur de risque le plus répandu de la PE. D'après la méta analyse de Luo et al. [6], la nulliparité multiplie environ par 2,4 le risque de PE. L'effet protecteur d'une grossesse précédente semble exister même si cette grossesse s'est terminée par une fausse couche précoce [27]. Le risque augmenté de PE chez les nullipares serait dû à une mauvaise adaptation du système immunitaire maternel à la « greffe semi-allogénique » que représente la grossesse [6].

a-2 Délai entre les grossesses :

Le risque de la PE en cas de 2e ou de 3e grossesse semble directement corrélé au temps qui s'est écoulé depuis l'accouchement précédent [28,29]. Après ajustement sur le changement ou non du partenaire et sur l'âge maternel, la probabilité de PE augmente de 1,12 pour chaque année d'intervalle entre les deux grossesses [28]. Lorsque l'intervalle est supérieur ou égal à 10 ans le risque serait équivalent à celui d'une femme nullipare. [29].

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

a-3 Histoire du couple :

Un effet couple est suspecté dans la genèse de la PE. Ainsi, chez des patientes nullipares, l'effet protecteur d'une fausse couche précoce est présent seulement si ces femmes conçoivent à nouveau avec le même partenaire [27]. De plus, chez les couples existants depuis moins de quatre mois, la femme a plus de risque de développer une PE que chez les couples formés depuis plus d'un an [30].

a-4 Grossesses multiples :

La PE est plus fréquente chez les grossesses multiples que chez les grossesses uniques [31]. Le risque est multiplié par trois [31]. De plus, Hardardottir et al. [32] rapportent que les femmes développant une PE dans un contexte de grossesses triples ou quadriples ont plus de risque de développer un HELLP syndrome.

a-5 Grossesses molaires :

Les grossesses molaires semblent être associées à un risque élevé de la PE [33]. Dans ces cas particuliers, la maladie peut se développer avant 20 SA.

a-6 Procréation médicalement assistée :

Le risque de la PE est augmenté chez les patientes enceintes suite à une procédure de fécondation in vitro, mais pas chez celles enceintes suite à une insémination intra-utérine [34].

b. Marqueurs maternels :

b-1 Age maternel :

Les femmes de 40 ans et plus ont un risque approximativement multiplié par deux de développer une PE, quelle que soit leur parité [62]. Certaines études ont aussi mis en évidence un risque accru de PE chez les patientes âgées de moins de 18 ans [35, 36].

b-2 Poids maternel :

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Les patientes en surpoids ou obèses avant la grossesse ont un risque multiplié par deux de développer une PE [31]. De plus, un indice de masse corporelle (IMC) faible (inférieur à 20 kg/m²) semble être protecteur de l'occurrence d'une PE par rapport à un IMC normal [37].

b-3Diabète :

L'incidence de la PE est augmentée chez les patientes diabétiques [36]. Ainsi en cas de diabète insulino-dépendant, le risque de PE est presque multiplié par quatre [31].

b-4Antécédents de désordres hypertensifs de grossesse :

Les patients qui avaient développé une PE lors de leur première grossesse ont un risque multiplié par sept de présenter une PE lors de leurs grossesses ultérieures [31]. Plus la PE était apparue tôt au cours de la première grossesse plus le risque de récurrence est important [38].

b-5Maladies auto-immunes et rénales :

Dans une étude cas-témoin, Stamilio et al. [39] ont montré que des femmes qui avaient développé une PE sévère étaient plus souvent atteintes de maladies auto-immunes que des patientes sans désordre hypertensif de la grossesse ($p=0,02$). La présence d'auto-anticorps circulants dans le cadre d'un SAPL augmente significativement le risque de PE [31]. Les néphropathies sont aussi un marqueur de risque clinique de la PE [31].

b-6Ethnie :

Les femmes d'origine afro-caribéenne sont plus à risque de développer une PE que les femmes d'origine caucasienne [36, 40].

b-7Génétique et hérédité :

Un antécédent familial de PE triple le risque de PE [31, 41]. Ainsi une PE se développera plus fréquemment chez les femmes dont la mère avait eu une PE [42]. De plus les thrombophilies héréditaires (hyperhomocystéinémie, déficit en protéine C, déficit en protéine S,

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

déficit en antithrombine III, facteur V Leiden) seraient associées à un risque augmenté de PE sévère [43, 44].

c. Antécédents du partenaire :

D'après une étude concernant environ 1,7 millions de naissances en Norvège [41], une femme enceinte dont le partenaire a déjà un enfant avec une autre femme dont la grossesse s'était compliquée de PE, a un risque de PE qui est presque le double de celui d'une femme dont le partenaire n'a pas ce type d'antécédent. De plus, un homme qui est lui-même né suite à une grossesse compliquée de PE, a deux fois plus de risque d'avoir un enfant résultant d'une grossesse compliquée de PE qu'un homme né suite à une grossesse normale [45].

2-2 Marqueurs biologiques :

a. Marqueurs fœto-placentaires :

a-1Protéine Placentaire 13 : PP-13 [46]

C'est un homodimère appartenant à la famille des galectines, produit par le placenta, le foie et la rate du fœtus. Ce marqueur, qui est principalement localisé sur la membrane des syncytiotrophoblastes, a une grande affinité pour des sucres de la matrice extracellulaire.

La concentration sérique de PP-13 augmente pendant la grossesse en parallèle du développement du placenta. Chez les patientes qui développent une PE, la concentration sérique au 1er trimestre est plus faible, en particulier en cas de PE précoce, tandis qu'au 2e trimestre elle est plus élevée, par rapport aux concentrations des femmes dont la grossesse est sans complication.

a-2Inhibine A : [47]

L'inhibine A est un hétérodimère glycoprotéique de la famille des Transforming Growth Factor- β (TGF- β). L'unité foeto-placentaire est la principale source d'inhibine A en début de grossesse. La concentration d'inhibine A est élevée au 1er trimestre puis faible au 2^e trimestre puis augmente à nouveau au 3^e trimestre pour atteindre un pic vers 37 semaines de grossesse.

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

Au 1^{er} trimestre de la grossesse, de nombreuses études ont retrouvé une augmentation significative de la concentration d'inhibine A chez les patientes qui développeront une PE par rapport aux témoins. Cependant selon Spencer et al. cette augmentation est trop faible pour contribuer significativement au dépistage de la PE.

a-3Pregnancy associated plasma protein-A : PAPP-A [48]

Le dosage de PAPP-A est utilisé en routine au 1^{er} trimestre de la grossesse pour le dépistage combiné de la trisomie 21. Il s'agit d'une métalloprotéase liant le zinc qui est responsable du clivage de l'insulin growth factor binding protein 4 (IGFBP-4). La PAPP-A joue ainsi un rôle important dans la réponse proliférative locale, notamment l'invasion trophoblastique. Chez les femmes enceintes, la concentration sérique de PAPP-A est plus élevée et augmente avec l'âge gestationnel. Un taux diminué de PAPP-A au 1^{er} trimestre est associé à un risque augmenté de PE. Cependant, la proportion de sujets atteints de PE qui ont une concentration de PAPP-A inférieure au 5^e percentile est seulement de 8 à 23%, donc insuffisante pour que la PAPP-A soit utilisée isolément en dépistage.

a-4A Disintegrin And Metalloprotease 12 : ADAM 12 [49]

Cette protéine est un récepteur membranaire impliqué dans l'adhésion, la différenciation et la fusion des cellules du placenta. Plusieurs travaux ont montré une diminution significative de la concentration de l'ADAM 12-S au 1^{er} trimestre chez les femmes qui développeront une PE et particulièrement chez celles qui développeront une PE précoce.

a-5Gonadotrophine chorionique humaine : hCG [50]

Cette hormone sécrétée par le syncytiotrophoblaste permet de maintenir le corps jaune pendant les 8 premières semaines de grossesse et joue aussi un rôle dans la régulation autocrine et paracrine du trophoblaste. Le dosage de f-βhCG est utilisé au 1^{er} trimestre de la grossesse dans le dépistage combiné de la trisomie 21.

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

Les données concernant le lien entre la concentration sérique d'hCG et le développement ultérieur d'une PE sont discordantes : certaines études ne retrouvent pas d'association, notamment au 1er trimestre et au début du 2e pour f-βhCG et pour hCG. D'autres études ont retrouvé une association entre la PE et la concentration élevée de hCG et de βhCG au 2e trimestre.

b. Marqueurs angiogéniques

b-1 Placenta growth factor : PIGF [51]

L'expression de PIGF est corrélée à la perfusion placentaire estimée par les indices du doppler des artères utérines, ce qui suggère qu'il participe au bon développement vasculaire et fonctionnel du placenta.

Au cours d'une grossesse normale, la concentration sérique en PIGF augmente jusqu'à 29–32 SA puis diminue jusqu'au terme. Chez les patientes qui développeront une PE, la concentration suit une évolution parallèle mais inférieure à celle des patientes non atteintes. Vatten et al. ont montré que chez les patientes qui développeront une PE avant terme, la variation de concentration sérique entre le 1er et le 2e trimestre est moindre que chez les sujets témoins.

b-2 Endoglin et soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) : [52]

L'Endoglin et la soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) sont des facteurs inhibiteurs de l'angiogénèse. La sFlt1 aussi appelée sVEGF-R1 (récepteur soluble du Vascular Endothelial Growth Factor type I) est un récepteur circulant antagoniste de PIGF et de VEGF. Son administration chez des rates enceintes a permis de reproduire le syndrome de la PE. Après 25 SA, il y a une différence significative entre les niveaux sériques de sFlt1 des patientes qui vont développer une PE sévère et ceux des patientes avec une grossesse normale.

L'Endoglin est un corécepteur du TGF β1 et β3. Une étude cas-témoin réalisée dans le cadre du protocole Calcium for Preeclampsia Prevention a montré que le taux circulant

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

d'Endoglin est augmenté au moment du diagnostic de PE et qu'il commence à augmenter 2 à 3 mois auparavant. Cette augmentation était plus sévère chez les patientes qui ont développé une PE avant le terme que chez les patientes qui ont développé une PE à terme. De plus, le risque de PE est maximal lorsque l'élévation du taux d'Endoglin est accompagnée d'une élévation du rapport sFlt1 sur PlGF pour la pré-éclampsie à terme. Alors qu'il est faible lorsque cette élévation est isolée.

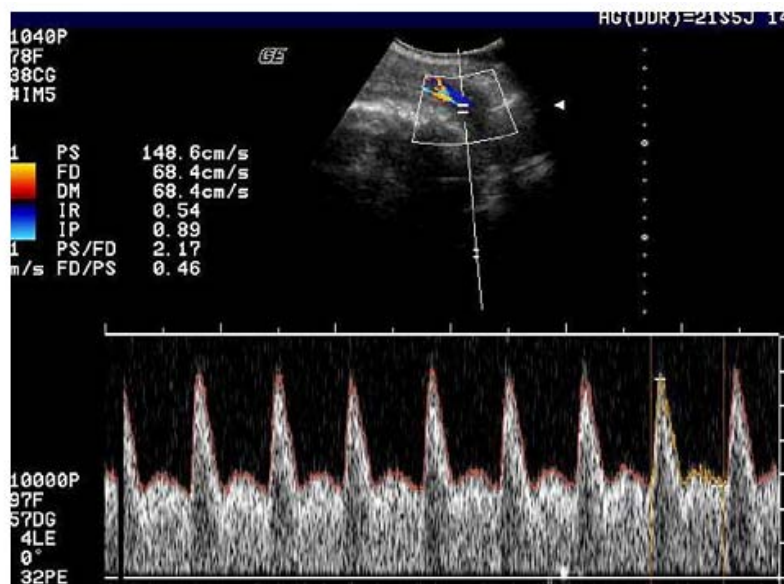
2-3 Marqueurs échographiques :

Le principal marqueur échographique est le doppler des artères utérines (DAU). L'étude par DAU au deuxième trimestre de la grossesse objective la baisse physiologique des résistances vasculaires utérines, dont les normes suivant l'âge gestationnel sont connues [53]. Les corrélations entre la vélocimétrie utérine d'une part et les complications de l'insuffisance utéroplacentaire d'autre part (PE et retard de croissance intra-utérin) ont été démontrées [54]. La persistance des résistances utéroplacentaires anormalement élevées est un puissant facteur prédisposant à la PE et à la restriction de croissance fœtale, et peut être dépistée par vélocimétrie des artères utérines au second trimestre. [53]

Une placentation de mauvaise qualité s'accompagne d'une mauvaise adaptation de la vascularisation utérine (insuffisance utéroplacentaire) et se traduit au plan vélocimétrique par la persistance de résistances élevées. Entre 22 et 24 SA, l'index de résistance (IR) est considéré comme anormal au-dessus de 0,65 et l'index de pulsatilité au-dessus de 1,6. Par ailleurs, l'absence de dilatation optimale des artères utérines, et l'absence de régression de la couche musculaire élastique de la portion intramyométriale des artères spiralées provoque une persistance anormale du reflux sanguin en protodiastole [53]. Ce reflux sanguin peut être visible sur le spectre Doppler sous la forme d'une incisure protodiastolique persistante (figure 17), qui disparaît physiologiquement entre 10 et 24 SA [55]. Au-delà de 24 à 26 SA, la persistance de cette incisure protodiastolique (ou notch) est toujours considérée comme de signification péjorative. Au début du 2^e trimestre et à la fin du 1^{er} trimestre, l'existence de notch bilatéral est

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

l'élément le plus discriminant [53]. Devant une PE, l'apport diagnostique et pronostique de la vélocimétrie DAU est important en terme de risque maternel et néonatal [53]. Parmi 100 femmes présentant une PE ou une hypertension artérielle gravidique, Leiberman et al. [56] ont rapporté qu'en cas de pression artérielle moyenne inférieure à 100mmHg, l'IR était toujours normal, tandis que les femmes ayant une pression artérielle moyenne supérieure à 140mmHg ou plus avaient toujours un IR anormal bilatéralement. Enfin, le pronostic néonatal était moins favorable dans le groupe avec un IR unilatéralement anormal que dans le groupe avec IR normaux, et le groupe avec IR bilatéralement anormaux avait le plus mauvais pronostic. Ducey et al. [57] ont évalué la vélocimétrie Doppler des artères utérines et ombilicales chez 136 patientes hypertendues. Les femmes ayant des dopplers normaux au niveau des artères ombilicales et utérines ont donné naissance à des nouveaux né de poids moyen normal 3261 ± 522 g, à un âge gestationnel de 39 ± 2 SA alors que les femmes présentant des IR anormaux au niveau des artères ombilicales et utérines avaient le plus mauvais pronostic, avec un poids moyen de naissance de 1627 ± 697 g, à un âge gestationnel moyen de $33,3 \pm 2,7$ SA.



Anticorps antiphospholipides :

Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

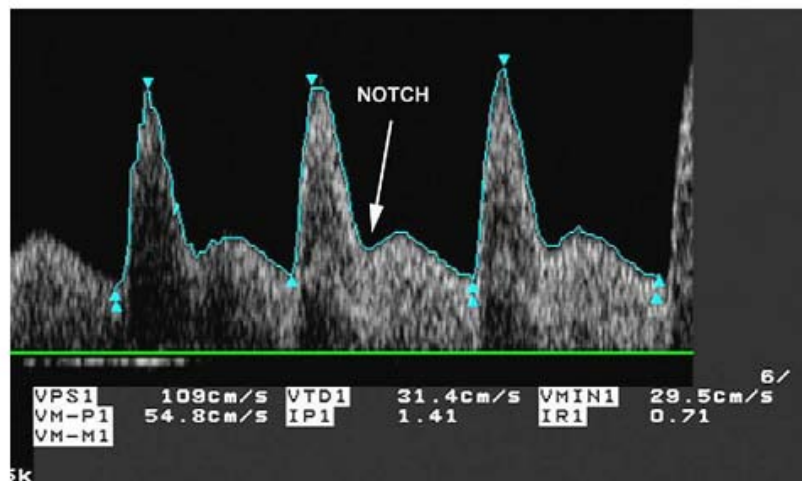


Figure 17 : Vélocimétrie Doppler des artères utérines à 22 semaines d'aménorrhée. Incisure protodiastolique (ou notch) [57].

3. Rappels sur les anticorps antiphospholipides :

Les anticorps antiphospholipide (aPL) constituent un groupe hétérogène d'auto-anticorps (AC) qui reconnaissent le plus souvent des complexes composés de protéines et de phospholipides (PL) anioniques. L'origine de ces AC reste mal comprise. Seuls certains aPL sont pathogènes et directement responsables de manifestations cliniques notamment au cours du SAPL, mais il n'existe pas aujourd'hui de test permettant de rechercher précisément et uniquement les aPL pathogènes [58].

Actuellement, il est prouvé que les femmes ayant un SAPL sont à risque élevé de complications obstétricales notamment les fausses couches à répétition, mais il n'est pas prouvé que toute femme pré-éclampsique ait des aPL positifs. [59]

Une relation possible entre les aPL et la PE a d'abord été suspectée en raison du taux élevé de cette dernière chez les femmes ayant un SAPL. [11]

Les travaux qui s'intéressent d'étudier la relation entre les aPL et la PE en dehors du SAPL sont rares. Certains chercheurs ont constaté que certains aPL sont associés à la PE, tandis que d'autres non. Le rôle des aPL dans le dépistage des femmes à risque de PE est incertain. [60]

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Les mécanismes qui lient ces AC à l'apparition des symptômes, en particulier obstétricaux, sont mieux compris dans leur diversité et suggèrent de nouvelles voies thérapeutiques [58].

Finalement, puisque les aPL ciblent beaucoup d'antigènes différents, une multitude de méthodes au laboratoire a été employée pour leur détection. Deux principaux tests sont actuellement utilisés : tests immunologiques et tests de coagulation. Les deux groupes de test posent des problèmes de la précision et de la standardisation, ce qui est à l'origine des difficultés d'interprétation des résultats [61].

Dans ce chapitre, nous allons discuter les différents types d'aPL, leurs aspects pathologiques, les moyens pour les détecter au laboratoire ainsi que les mécanismes proposés de ces AC au cours de la PE.

3-1 Définitions et rappel historique :

Les aPL ont été détectés initialement par une méthode immunologique utilisée pour diagnostiquer la syphilis. Appliqués à un dépistage de masse de la syphilis dans les années 1950, ces tests se sont parfois révélés « faussement positifs » en cas de désordre auto-immun. Parallèlement, les premiers AC circulants, inhibiteurs in vitro de la coagulation dont l'activité peut être absorbée par le réactif du VDRL ou par d'autres phospholipides (PL), ont été décrits chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES). Une association, à priori paradoxale, entre ces anomalies biologiques et la survenue de thromboses ou de fausses couches répétées, rapportée dès 1980 par Solier et Boffa, a conduit Harris à développer des tests en phase solide, radio-immunologique puis immuno-enzymatique, utilisant la cardiolipine, un PL anionique ainsi dénommé car extrait du cœur du bœuf. Il s'en est suivi l'individualisation rapide du concept du SAPL. Les années 1990 ont été marquées par la découverte de « co-facteurs » notamment la β 2GPI et autres protéines associées aux PL, qui paraissent en fait constituer les véritables principales cibles des AC rencontrés dans les maladies auto-immunes. [62]

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Le terme « anticorps antiphospholipides » (aPL) englobe une famille d'anticorps très hétérogène, reconnaissant des structures antigéniques diverses, et dont la pathogénicité n'est probablement pas identique [63]. La dénomination «antiphospholipides » est cependant inexacte, car on sait que ces AC reconnaissent non pas des PL seuls, mais plutôt des complexes composés d'une protéine sérique, appelée cofacteur, et de PL anioniques. Ces AC sont dirigés contre des PL anioniques (cardiolipine, phosphatidylsérine) ou neutres (phosphatidyléthanolamine) et/ou des protéines plasmatiques liant ces PL comme β 2GPI et la prothrombine [64]; ils peuvent avoir un effet pathogène en interférant avec les PL membranaires des cellules endothéliales et des plaquettes ou avec les PL impliqués dans la cascade de la coagulation [65].

3-2 Epidémiologie : (Tableau XXIX)

Les aPL sont positifs chez 1 à 5% des femmes saines [66]. En effet, ils sont présents chez environ 3 à 5% de la population générale féminine avec des taux souvent faibles sans association à un mauvais pronostic obstétrical [67].

Plusieurs études cas-témoins et études de cohorte ont détectées des titres élevés d'aPL chez les femmes atteintes de PE. Les aCL sont parmi les aPL les plus étudiés. Ils sont détectés chez 11 % à 29 % des femmes pré éclamptiques contre 0 % à 11 % des femmes normales [68, 69].

Autres études indiquent que 10 à 50% des femmes ayant des aPL positifs ont présenté une PE et plus de 10% de ces femmes ont donné naissance à des nouveau né hypotrophes [70].

Cependant, quelques groupes de chercheurs n'ont constaté aucune augmentation du taux des aPL chez les femmes atteintes de PE, et plusieurs études prospectives sur des femmes ayant des aPL positifs associés à des fausses couches à répétition ont révélé des taux extrêmement faibles de PE. [71, 72]

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Tableau XXIX : prévalence des aPL (LA et aCL). [73]

Contexte clinique	Prévalence
Sujets normaux	1 à 5 %
Lupus	15 à 39 %
Thromboses veineuses	5 à 30 %
Thromboses artérielles	8 à 25 %
Fausse couches à répétition	8 à 37 %

a. Rappels sur la fonction et la structure des phospholipides membranaires : [74]

Les glycérophospholipides acides comprennent l'acide phosphatidique, le diphosphatidyl glycérol (appelé communément la cardiolipine), le phosphatidyl-inositol et la phosphatidyl-sérine. Les glycérophospholipides neutres : la phosphatidylcholine (lécithine) et la phosphatidyl éthanolamine. Les phospholipides dans les membranes sont asymétriques, la phosphatidylsérine est localisée sur le feuillet interne. L'asymétrie est maintenue par une pompe. La cardiolipine est seulement présente sur les membranes des mitochondries.

Sur les plaquettes activées, la phosphatidylsérine apparaît quasi instantanément sur le feuillet externe (facteur 3 plaquettaire) et correspond à l'apparition de l'activité procoagulante des plaquettes.

Le taux de phosphatidylsérine sur le feuillet externe de la membrane augmente avec le vieillissement cellulaire et c'est un des marqueurs précoces de l'apoptose. Les anticorps antiphospholipides pourraient intervenir dans l'élimination des cellules vieillissantes ou en apoptose. Chez les sujets normaux des auto-anticorps naturels rempliraient cette fonction.

b. Pathogénie des aPL au cours de la grossesse et de la prééclampsie :

Les fausses couches à répétition, la PE et le RCIU sont les principales manifestations obstétricales des aPL rapportées dans la littérature. L'une des hypothèses privilégiées permettant d'expliquer les fausses couches précoces au cours du SAPL est la survenue de thromboses au niveau des vaisseaux placentaires de petit calibre. Les modifications histopathologiques observées en présence des aPL sont cependant en 1^{er} lieu des anomalies de la migration

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

trophoblastique endovasculaire et du remodelage des artères spiralées, plutôt que des thromboses intervilleuses [75]. Les mécanismes physiopathologiques des pertes fœtales et de l'atteinte placentaire au cours du SAPL demeurent donc mal compris [76]. Plusieurs études récentes ont montré que la membrane trophoblastique est une cible particulière pour les aPL suggérant que ces AC pourraient être dirigés spécifiquement contre les cellules trophoblastiques, entraînant une diminution de leur prolifération [77]. Enfin, il a été montré que l'expression de l'annexine V à la surface de l'apex des villosités choriales est significativement diminuée en présence des aPL [78].

Récemment, des travaux suggèrent l'implication des protéines du complément dans la survenue de thromboses et de pertes fœtales liées aux aPL [79]. Ainsi, dans un modèle murin, l'activation du complément d'abord par la voie classique puis par la voie alterne pourrait être le mécanisme principal des pertes fœtales liées aux aPL. Le transfert passif des aPL humains à des souris sauvages gestantes entraîne une résorption fœtale estimée à 40 % associée à des retards de croissance d'environ 35 % des fœtus murins viables. Le même transfert passif ds aPL à des souris gestantes invalidées pour les différentes protéines du complément n'entraîne en revanche pas de pertes fœtales [80]. Ainsi, dans ces modèles murins, l'activation du complément, médiée par la formation du complexe aPL/PL à la surface placentaire, aboutissant à la libération d'anaphylatoxines (C3a et surtout C5a) est l'initiateur d'une réaction inflammatoire locale au niveau placentaire, avec recrutement de cellules inflammatoires effectrices [81]. Ces cellules effectrices (polynucléaires neutrophiles, monocytes), ainsi activées par les produits de clivage du complément, produisent des substances procoagulantes, et du facteur tissulaire, permettant d'expliquer par ce biais la survenue de thromboses et d'infarctus placentaires [76].

Les travaux de Girardi et al. ont par la suite montré que, dans ces modèles murins, l'héparine, à la différence d'autres anticoagulants était capable de prévenir les pertes fœtales, moins par son action anticoagulante que par son action anticomplémentaire, en diminuant en particulier le clivage du C3 [82].

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le lien entre la PE et les aPL. La pathogénie des aPL est mal connue [83,84]. Environ un tiers des femmes atteintes du SAPL développera une PE durant la grossesse [70]. L'association entre les aPL en l'absence du SAPL et la PE est moins claire, et une relation de cause à effet n'a pas encore été prouvée [70].

La survenue de la PE est liée à une anomalie de la placentation (figure 18). En présence des aPL, le rôle des cellules endothéliales, des plaquettes, des monocytes et du système du complément dans la survenue de la vasculopathie placentaire a été largement souligné [85]. La séquence pathologique actuellement proposée fait intervenir l'activation des monocytes et des cellules endothéliales par les aPL, via différents récepteurs et facteurs de transcription [85]. Les cellules endothéliales expriment alors des molécules d'adhésion telles qu'ICAM-1, VCAM-1 et E-SELECTIN, et libèrent, de même que les monocytes activées, du facteur tissulaire. Celui-ci, associé au facteur VII activé, est le principal activateur de la coagulation [85]. Les phénomènes d'agrégation plaquettaire sont donc activés via certains récepteurs et facteurs ce qui va conduire à la libération du thromboxane A₂ ; puissant agent proagrégant et vasoconstricteur [86]. De plus, les anti-β₂GPI seraient susceptibles de neutraliser l'interaction inhibitrice naturelle qui existe entre la β₂GPI et le facteur de Willebrand, majorant ainsi l'adhésion plaquettaire [87] (figure 19). Parallèlement, l'interaction des aPL avec les différents facteurs de la coagulation tels que la protéine C, la protéine S, le facteur X, la prothrombine et plus particulièrement l'annexine V, majore l'état procoagulant [88,89]. L'annexine V est exprimé par les trophoblastes et abonde à la surface des microvillosités des syncytiotrophoblastes. Son expression est considérablement diminuée en présence des aPL notamment au cours du SAPL [85]. Expérimentalement, les aPL de classe IgG diminuent la quantité d'annexine V présente sur les trophoblastes et les cellules endothéliales, et accélèrent les phénomènes de coagulation. La haute affinité des aPL pour les PL ou les complexes protéines-PL empêcherait l'annexine V de former une barrière protectrice vis-à-vis des facteurs de coagulation. [90] Enfin, il existe un déséquilibre de la balance pro et antifibrinolytique, qui majore l'état procoagulant et conduit à la vasculopathie placentaire. [91]

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Un élément au cœur de la pathogénie des aPL au cours de la PE semble être le système du complément. [92] Il a été proposé que la libération des anaphylatoxines C3a et C5a, sous l'influence des aPL, puisse entraîner ou amplifier l'activation des cellules endothéliales, des plaquettes et des monocytes circulants. Il existe des dépôts anormaux de C3 et de C4 dans le tissu endométrial des patientes avec des aPL. [93,94] (figure 20)

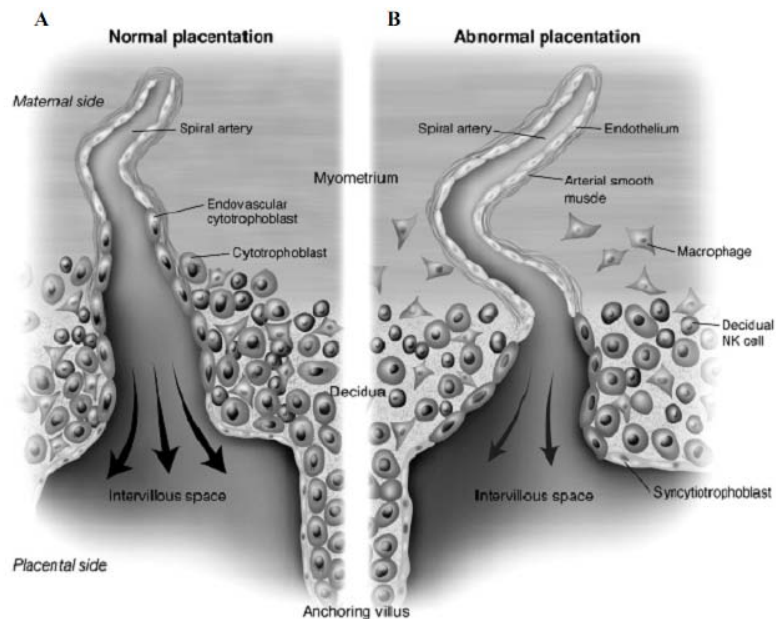
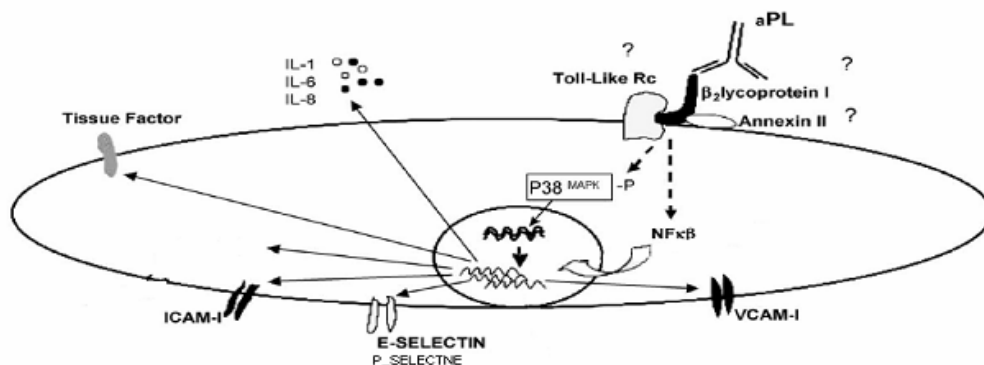


Figure 18 : placentation et pré-éclampsie (d'après Redman et al. [95])

**A : Placentation normale
B : Placentation anormale**



**Figure 19 : évènements intracellulaires
dans les cellules endothéliales activées par les aPL. [96]**

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

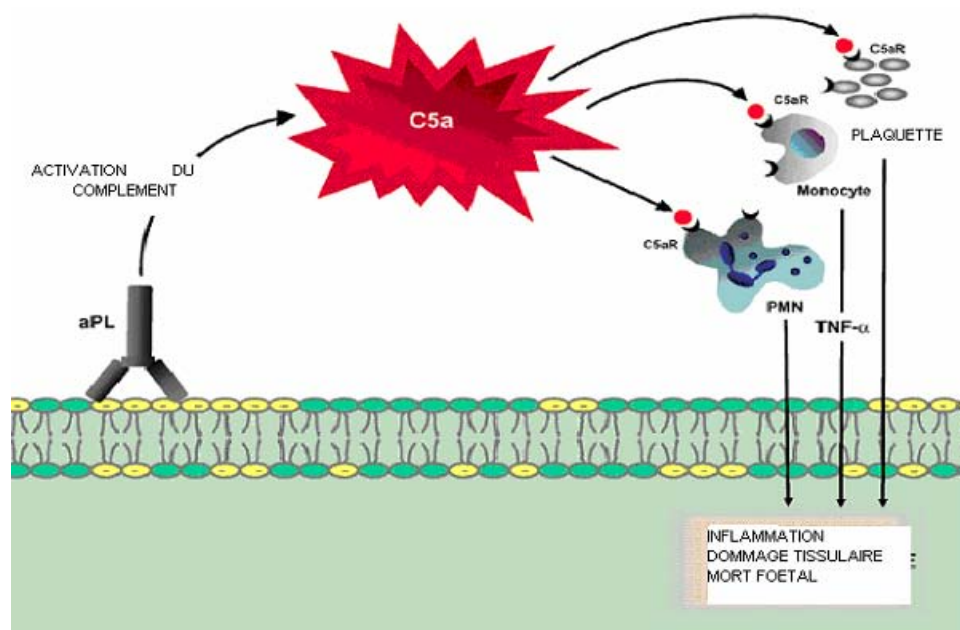


Figure 20 : mécanismes proposés des effets pathogènes des aPL. [97]

3-3 Antigènes reconnus : (Tableau XXX, figure 21)

Des études récentes montrent que les aPL reconnaissent des PL anioniques et neutres et/ou des protéines plasmatiques qui leur sont associées [98, 99, 100] (Tableau XXX). Un certain nombre des aPL sont capables de reconnaître isolément des PL anioniques (chargés négativement). En effet, ces PL anioniques tels que la cardiolipide et la phosphatidylsérine peuvent apparemment être reconnus par des auto-anticorps dits naturels ainsi que par des aut-anticorps apparus transitoirement au cours d'états infectieux divers. Cependant, le plus souvent les aPL reconnaissent non pas des PL isolés, mais des complexes de PL anioniques liés à des protéines sériques [58]. Ces protéines sont nombreuses et portent parfois le nom de cofacteur. Les plus importantes semblent être la β 2GP1 [101], la protéine S [102], la prothrombine [103] et l'annexine V [104]. Récemment, d'autres protéases sériques ont été considérées comme cofacteur telle que la protéine C activée ou la plasmine [105,106]. Ces protéines, dites cofacteurs, sont donc nombreuses et il est probable que de nouvelles protéines associées aux PL anioniques seront encore à découvrir.

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

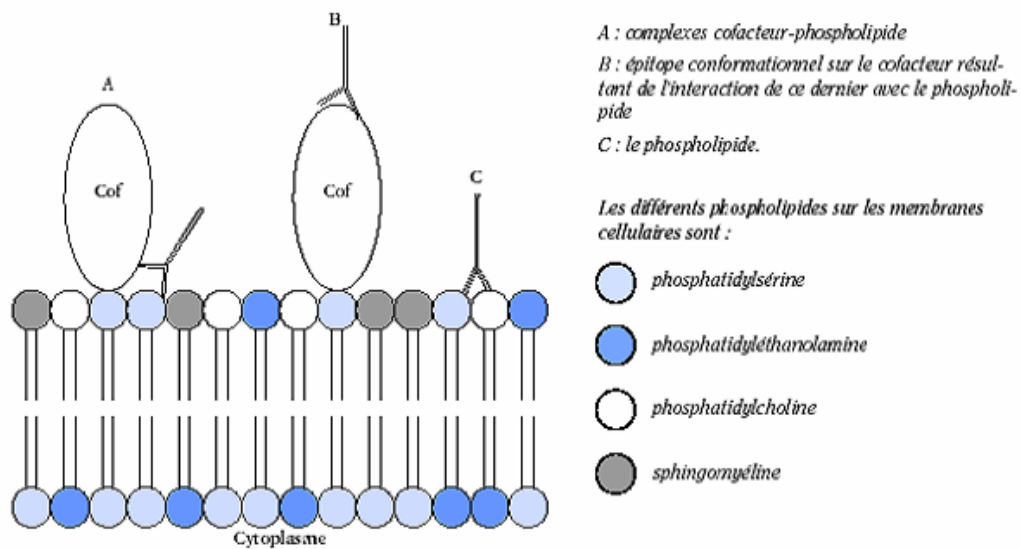


Figure 21 : la diversité antigénique des aPL ([107]).

Tableau XXX : différentes cibles antigéniques reconnues par les aPL (récapitulé d'après [98, 99, 100])

Antigène	Type
Phospholipides	-anioniques : .cardiolipine .phosphatidylsérine .acide phosphatidique .phosphatidylinositol .phosphatidylglycerol -neutres : .phosphatidylethanolamine .phosphatidylcholine .sphingomyéline
Cofacteurs	-β2glycoprotéine I - prothrombine - protéine C - protéine S - thrombomoduline - annexine V -kininogènes....
Complexes	-PL-cofacteurs

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

3-4 Variété des auto-anticorps antiphospholipides :

Compte tenu de la variété des complexes antigéniques reconnus par les aPL, il n'est pas étonnant que les aPL eux-mêmes soient extrêmement hétérogènes. Cette variété est traduite également par les isotypes produits : IgM, IgA et IgG. L'association la plus claire entre les aPL et les événements cliniques qui se voient surtout au cours du SAPL porte essentiellement sur les IgG-aPL. Cela laisse penser que le processus de maturation de la réponse immunitaire et qui induit la commutation de classe (passage de la production d'une IgM à la production d'une IgG par le même lymphocyte B) ainsi que l'apparition de mutations somatiques dans les régions variables de l'auto-anticorps (phénomène qui se produit essentiellement dans les centres germinatifs ganglionnaires) sont impliqués pour la production des aPL dans les situations pathologiques [58].

Un faible pourcentage de sujets normaux produit des aPL à faible taux, le plus souvent d'isotype IgM. Cependant, il a pu être montré que le sujet normal dispose également d'un pool de lymphocytes B mémoires capables de produire des IgG dont la spécificité antigénique n'est pas très différente de celle observée au cours du SAPL [108]. Sous le contrôle de phénomènes régulateurs, ces lymphocytes B ne produisent pas ces aPL en quantité significative. Au cours d'états infectieux divers, la production des aPL augmente transitoirement, sans être responsable de phénomènes thrombotiques. Il est toutefois possible que les phénomènes infectieux répétés contribuent à alimenter le pool de lymphocytes B mémoires aPL, mais nous ne savons pas aujourd'hui quelle est la part de la stimulation spécifique par les complexes protéine-PL et quelle est la part liée à une activation non spécifique dans la constitution de ce pool [58].

Les sous-groupes d'auto-anticorps les plus habituellement identifiés et les plus importants en clinique sont le lupus anticoagulant (LA), les anticorps anticardiolipines (aCL), et les anticorps anti- β 2glycoprotéine de type I (anti- β 2GPI). [123]

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

a. Lupus anticoagulant (LA) :

Le terme de LA désigne des anticorps polyclonaux de types IgG IgM ou IgA ou associant plusieurs classes d'Ig, définis par leur capacité à prolonger certains tests de coagulation PL-dépendants [62]. Il est maintenant admis que les LA ne sont souvent pas dirigés directement contre les PL mais contre les protéines plasmatiques capables de se lier à des co-facteurs. Deux co-facteurs protéiques des LA ont été bien caractérisés : la β 2GPI et la prothrombine [62].

Ces AC peuvent reconnaître sur ces protéines des néoantigènes formés après interaction avec les PL ou dans certains cas les protéines sous leurs formes natives. L'activité LA dépendant de β 2GPI semble liée à leur capacité de former des complexes stables bivalents avec la β 2GPI sur une surface phospholipidique [109]. Plusieurs études ont démontré par des analyses multivariées, que la présence d'un anticoagulant lupique est le facteur prédictif majeur des thromboses artérielles et veineuses [110] aussi bien qu'un titre élevé des antiphospholipides de type IgG [111].

b. Anticorps anticardiolipine (aCL) :

La cardiolipine est un phospholipide anionique, présent dans le plasma (associé aux lipoprotéines) et dans la membrane interne mitochondriale et sans doute accessible uniquement en cas de nécrose cellulaire [81].

Les aCL reconnaissent essentiellement la cardiolipine mais également d'autres PL anioniques [112] ainsi que la β 2GPI [113] qu'ils peuvent reconnaître en absence de cardiolipine [114] ; de cette façon on peut classer ces AC en 2 catégories :

- aCL β 2GPI dépendant ; qui seuls auraient une signification pathologique [115].
- aCL β 2GPI indépendant.

Des études récentes rapportent que même la prothrombine et la protéine C sont des cibles antigéniques des anticorps aCL [113, 116]. Les IgG et IgA aCL sont plus liés aux phénomènes thrombotiques que les IgM ; les IgA sont liés aux pertes foetales [113]. Cependant, l'isotype le plus important est l'IgG [117]. Certaines sous classes d'IgG (IgG1 et IgG 3) aCL

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

sont préférentiellement retrouvées dans les infections tandis que l'isotype IgG2 est plutôt retrouvé dans le SAPL [118].

c. Anticorps anti- β 2GPI :

La β 2GPI ou apolipoprotéine H est une protéine plasmatique monocaténaire synthétisée essentiellement par le foie [119], et circule sous forme libre ou liée aux lipoprotéines plasmatiques. Le site de liaison de la β 2GPI aux PL anioniques et aux cellules se situe sur le cinquième domaine [81,118] (figure 22). Cependant il y a quelques études qui supposent que même le domaine I peut entrer en interaction avec les PL. [119]

Les anti- β 2GPI semblent être de bons marqueurs de la thrombose, plus spécifique que les aCL mais sont généralement associés à la présence de LA et ou d'aCL. Néanmoins, la présence isolée d'anti- β 2GPI en l'absence d'autres aPL est possible dans le SAPL primaire et secondaire mais leur fréquence reste à déterminer. [111]

Les anti- β 2GPI de type IgG paraissent mieux liés aux complications thromboemboliques que les anti- β 2GPI de type IgM [119]. La spécificité des anti- β 2GPI (90 à 100%) est meilleure que celle des aCL (80 à 84 %); la valeur prédictive positive est à 16 à 19% pour les aCL et passe à 58 à 67 % pour les anti- β 2GPI et à 70 à 100 % si l'on conjugue les aCL et les anti- β 2GPI [120]. Cependant, le fait que certains anti- β 2GPI soient associés à des thromboses alors que certains ne le sont pas demeure obscure et ce n'est que récemment qu'il a été démontré qu'il existe des anticorps dirigés contre chacun des 5 domaines de la β 2GPI. Ce sont ceux qui sont dirigés contre un épitope spécifique sur le domaine I qui sont menus d'une activité LA et qui sont fortement associés aux manifestations thrombotiques. [121]

Les anti- β 2GPI sont responsables du phénomène LA et de la positivité du test des aCL. Shoenfeld et col. ont rapporté que les IgG anti- β 2GPI sont les déterminants les plus importants du phénomène LA; ce phénomène anticoagulant in vitro est probablement le résultat de la dimerisation de la β 2GPI par l'effet de la liaison aux AC; ces dimères réduisent la mobilisation latérale des PL au niveau des membranes cellulaires [113], il a été montré que

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

l'affinité de la β 2GPI pour les PL anioniques est de 100 fois après interaction avec les AC anti- β 2GPI [113, 116, 122]. Ceci paraît être le résultat de la formation de complexe bivalent, fait d'un AC et de deux molécules de β 2GPI [119].

La liaison de la β 2GPI avec les anticorps fait aussi augmenter son affinité pour les cellules endothéliales et les plaquettes activées. Cependant, cette interaction peut être inhibée par l'annexine V. [119]

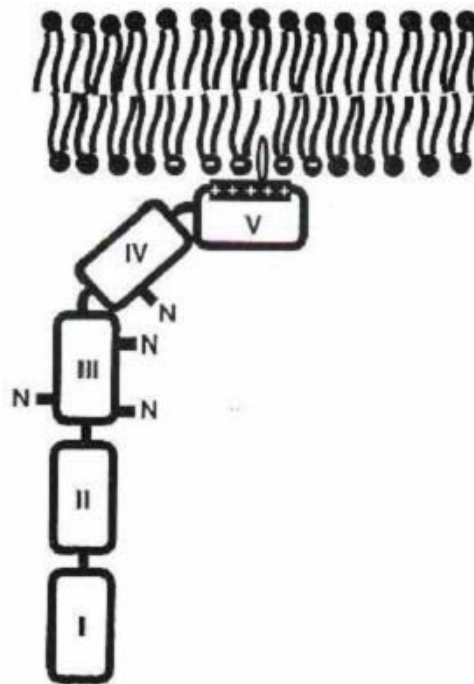


Figure 22 : schéma montrant la structure de la β 2GPI se liant au PL par le 5^{ème} domaine [119].

3-5 Diagnostic biologique des aPL: (voir tableaux XXXI,XXXII, figure 23)

L'hétérogénéité des aPL a pour corollaire de nécessiter la mise en œuvre de plusieurs tests de détection et de rendre leur standardisation très difficile.

Ces tests se divisent en deux catégories : [61]

- a) tests immuno-enzymatiques, type ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), immunodot ou immunoblot mais généralement c'est l'ELISA qu'est la plus utilisée actuellement. Traditionnellement, les aCL et les anti- β 2GPI sont mis en évidence par ces tests phospholipides dépendants permettant d'identifier deux types d'aPL :

Anticorps antiphospholipides :

Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

- Ceux qui fixent la cardiolipine sans intervention de co-facteur, et que l'on appelle β 2GPL-indépendants ou « vrais anti-cardiolipine ».
 - Ceux qui ne fixent la cardiolipine qu'en présence de β 2GPI et que l'on dénomme β 2GPI-dépendants et qui correspondent aux anti- β 2GPI.
- b) tests de coagulation dépendants des phospholipides et qui détectent indirectement les aPL (LA) en mesurant leur effet sur le système de coagulation.

a. Détection d'un lupus anticoagulant :

Le terme de LA désigne des anticorps définis par leur capacité de prolonger certains tests de coagulation dépendants des PL. [92]

Les tests de coagulation dépendant des PL peuvent être perturbés en présence d'un LA. L'existence ou l'importance de la perturbation des tests dépend d'une part de la sensibilité du test utilisé et, d'autre part, de la nature de l'anticoagulant circulant présent. Tous ces tests servent au dépistage des anticoagulants circulants et certains d'entre eux permettent également de réaliser un test de confirmation en neutralisant l'anticorps présent par l'apport de PL exogènes [117]. Le LA n'exerce d'effet anticoagulant qu'in vitro et ne s'accompagne d'une tendance hémorragique que dans des rares cas où il est associé à un déficit acquis en prothrombine ou à une thrombopénie majeure. [62]

Les critères diagnostiques des LA ont été définis par la sous comité « lupus anticoagulant/anticorps antiphospholipides » de la société internationale d'hémostase et de thromboses (ISTH) en 1995 : [61]

- étape 1 : tests de dépistage.

Allongement d'un test de coagulation PL dépendant.

- étape2: effet inhibiteur ;

Absence de correction de l'allongement du temps de coagulation dans le test de dépistage après mélange avec un plasma normal pauvre en plaquettes.

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

- étape 3 : tests de confirmation ;

Correction du temps de coagulation dans le test de dépistage par l'addition d'un excès de PL.

- étape 4 ;

Exclusion d'autres coagulopathies comme par exemple la présence d'un inhibiteur du facteur VIIIc ou d'héparine.

b. Détection des aCL :

Le test standard recommandé pour la recherche des aCL est un ELISA basé sur l'immobilisation de la cardiolipine et l'utilisation de sérum animal apportant un excès de β 2GPI pour saturer les plaques. [112]

Ainsi en fonction du réactif utilisé et plus particulièrement de la composition des tampons de dilution et/ou de saturation (sérum animal, gélatine), on détecte soit des aCL- β 2GPI dépendants, soit des anticorps aCL- β 2GPI indépendants (mis en évidence par des tests en l'absence de cofacteurs). Compte tenu de leur implication clinique, il est aujourd'hui recommandé d'utiliser des réactifs mettant en évidence des aCL- β 2GPI dépendants. [118]

Deux paramètres sont à considérer avec attention :

b-1L'isotype: [62]

La détermination de la classe de ces AC est très importante. En effet, l'isotype IgG est le plus pathogène. L'isotype IgM est moins fréquemment présent et, dans la majorité des cas, il est associé à l'isotype IgG. Isolé, l'IgM est rare surtout au cours du SAPL ; il est transitoire, asymptomatique et associé à un contexte infectieux ou à la prise de certains médicaments (en particulier les antiépileptiques).

Certains auteurs préconisent de rechercher simultanément la présence d'aCL d'isotypes IgG et IgM.

L'isotype IgA est exceptionnel notamment au cours du SAPL et par la suite leur recherche en routine ne paraît pas être indispensable.

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

b-2La quantification :

Pour quantifier les aCL par la technique ELISA, il est recommandé d'utiliser au moins cinq standards pour construire une courbe de référence. De nombreuses trousse commercialisées utilisent des standards internes dont la valeur a été définie par rapport à celle de standards produits par l'Université de Louisville (USA) et couramment appelés « standard Harris » dont les valeurs sont exprimées en unités GPL pour l'IgG et MPL pour les IgM. Une unité GPL et MPL correspondent à une concentration d'aCL de 1 µg/ml. [62]

La valeur seuil diffère considérablement d'une trousse à l'autre, pouvant aller de 5 à 23 UGPL et de 5 à 25 UMPL. Une raison de telle fluctuation est l'utilisation de différentes méthodes de calcul. Parmi les causes, on peut aussi invoquer des choix différents entre une sensibilité ou une spécificité plus grande, une absence de concordance de valeur entre les standards utilisés, et peut être aussi, des variations dans la qualité des supports plastiques utilisés entraînant des variations de fixation non spécifique. [62]

c. Détection des anticorps anti β2 GP I: (tableau XXX)

Les anti-β2GPI peuvent être théoriquement recherchés par différentes techniques immunoenzymatiques : ELISA, immunoblot, immunodots. Les techniques ELISA sont les plus diffusées. [62]

La recherche directe des anti-β2GPI (β2GPI-ELISA) paraît être beaucoup plus simple et informative que l'analyse de la dépendance vis-à-vis de la β2GPI telle qu'elle est réalisée dans un ELISA-aCL modifié [62]. La β2GPI ELISA utilise la β2GPI humaine purifiée directement immobilisée en l'absence de tout PL. Cette détection impose l'utilisation de microplaques ELISA particulières irradiées [81] sur lesquelles est fixée de la β2GPI humaine purifiée.

Le contact de la β2GPI avec ce support irradié entraînerait une modification conformationnelle de la protéine qui exposerait des épitopes masqués reconnus par les anticorps [118] et surtout augmente la densité antigénique permettant une meilleure

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

fixation des anticorps de faible affinité. Cette recherche se fait sur sérum ou sur plasma ; elle ne semble pas être affectée par la présence de plaquettes résiduelles ni par la présence d'anticoagulant. [81].

Les AC isotype IgA n'apportent pas d'argument supplémentaire par rapport aux IgG et IgM. Des résultats associant présence d'anti- β 2GPI et absence d'aCL expriment l'hétérogénéité de ces anticorps : l'interaction β 2GPI-phospholipides pourrait rendre inaccessible l'épitope reconnu par certains anti- β 2GPI ; certains AC (plutôt d'isotype IgM) pourraient ne reconnaître que la β 2GPI humaine présente dans l'ELISA- β 2GPI et non la β 2GPI bovine utilisée dans l'ELISA-aCL. De tels résultats sont décrits de façon exceptionnelle dans des SAPL cliniques. [117, 124,125]

Tableau XXXI : recommandations pour détecter les aPL par l'ELISA. [126]

> Recherche d'anticoagulant lupique :
1. <u>Prolongation de la coagulation</u> attestée par au moins l'un des tests in vitro suivants, dépendants des phospholipides: 1. <u>Voie extrinsèque</u> : temps de prothrombine diluée (dTP) 2. <u>Voie intrinsèque</u> : temps de thromboplastine partiel activé (aPTT), temps de kaolin (KCT), etc. 3. <u>Voie finale commune</u> : temps de Russel diluée (DRVVT), en particulier.
2. <u>Absence de correction</u> de la prolongation des tests par mélange de l'échantillon avec le plasma d'un sujet normal.
3. <u>Correction</u> par adjonction de phospholipides en excès.
> Anticorps anticardiolipines
• ELISA sur plaques où sont fixées des cardiolipines, habituellement en présence de β 2glycoprotéine I de bœuf. NB : les anticorps anti-cardiolipines provenant de patients avec SAPL sont β 2glycoprotéine I-dépendants, alors que ceux provenant de patients souffrant de certaines maladies infectieuses sont β 2glycoprotéine I-indépendants.
> Anticorps anti-β2glycoprotéine I
• ELISA sur plaques où sont fixées des β 2-glycoprotéines I humaines.

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

Tableau XXXII : classification et nomenclature des aPL les plus fréquents [61]

Classifications et nomenclature des aPL
Anticorps anticardiolipines (aCL). Anticorps anti- β 2GPI (anti- β 2GPI). Anticorps antiprothrombine (aPT). Lupus anticoagulant (LA). Anticorps contre des phospholipides autres que la cardiolipines (par exemple phosphatidyléthanolamine (PE), phosphatidylsérine (PS)). Anticorps contre le complexe phospholipides/cholestérol. Anticorps contre les phospholipides liant des protéines plasmatiques (par exemple annexine).

II. DISCUSSION DES RESULTATS :

1. Caractéristiques épidémiologiques des patientes :

1-1 Répartition des patientes selon l'âge maternel (AM) :

Notre étude a porté sur une population de femmes dont l'âge moyen dans le groupe cas était de 29.2 ans versus 28.7 dans le groupe témoin. Ces âges moyens sont inférieurs à ceux notés dans l'étude de FERRER-OLIVERAS et al. [11] en Espagne, alors qu'ils sont supérieurs à ceux observés dans les études de DREYFUS et al. [127] en France, de LEE et al. [128] aux Etats Unis et de MOODLEY et al. [129] en Afrique de Sud. (Tableau XXXII).

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Tableau XXXII : répartition des patientes selon l'âge maternel.

Auteurs	Nombre de cas		AM moyen (années)	
	Groupe cas	Groupe témoin	Groupe cas	Groupe témoin
FERRER-OLIVERAS [11] (2012)	99	83	32.1	33.3
DREYFUS [127] (2001)	180	360	27	26.9
LEE [128] (2003)	300	100	26.4	25.3
MOODLEY [129] (1995)	34	15	25	24
Notre série (2012)	38	38	29.2	28.7

1-2 Répartition des patientes selon l'âge gestationnel (AG) :

Dans la littérature [11,127], l'AG moyen des patientes des groupes cas est inférieur à 34 SA alors que dans le groupe témoin, il est supérieur à 34 SA, sauf dans l'étude de MOODLEY et son équipe [129] qui ont sélectionné des patientes dont l'AG est inférieur à 30 SA. Dans notre série, l'AG moyen des patientes pré-éclamptiques et témoins est proche de celui des patientes de l'étude de LEE et al. [128] (Tableau XXXIII)

Tableau XXXIII : répartition des patientes selon l'âge gestationnel.

Auteurs	Nombre de cas		AG moyen (SA)	
	Groupe cas	Groupe témoin	Groupe cas	Groupe témoin
LEE [128]	300	100	33.8	38.7
MOODLEY [129]	34	15	23.9	24.4
Notre série	38	38	33.5	37.1

1-3 Répartition des patientes selon les antécédents :

a. Parité :

Dans notre série, les primipares présentent 60% des patientes pré-éclamptiques versus 42 % des témoins. Ce résultat est très voisin à celui rapporté dans la littérature [127].

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Cependant, ces pourcentages sont nettement supérieurs à ceux observés dans l'étude de FERRER-OLIVERAS [11] (Tableau XXXIV). La primiparité est le facteur de risque le plus répandu de la PE [6].

Tableau XXXIV : répartition des patientes selon la parité.

Auteurs	Nombre de cas		Pourcentage des primipares	
	Groupe cas	Groupe témoin	Groupe cas	Groupe témoin
FERRER-OLIVERAS [11]	99	83	14.1 %	19.28 %
LEE [128]	300	100	55.3 %	46 %
Notre série	38	38	60 %	42 %

b. Répartition des patientes selon les antécédents obstétricaux et médicaux :

Dans la littérature [127, 128, 129], les patientes ayant des ATCD pathologiques obstétricaux (notamment la PE) ou médicaux (thrombose, maladie auto-immune, HTA, diabète ou traitement cortisonique) personnels ou familiaux ont été exclues des études, alors que dans l'étude de FERRER-OLIVERAS et al. [11] 15% (n=15) et 3% (n=3) des patientes pré-éclamptiques et 3% (n=2) et 25% (n=21) des témoins ont respectivement des ATCD d'HTA chronique et de tabagisme.

Et dans notre étude, 50% des patientes pré-éclamptiques ont des ATCD obstétricaux contre 26.3% dans le groupe témoin avec une différence significative dont 10.5% et 2.6% des cas ont un ATCD personnel et familial de PE respectivement. Autres ATCD pathologiques sont rapportés dans notre étude et qui pourraient être un facteur de risque de la PE notamment le tabagisme, le diabète, l'HTA et la néphropathie à des pourcentages qui ne dépassent pas 16 % dans les deux groupes mais sans différence significative.

Il semblerait alors que les patientes de notre série avaient plus de risque de présenter une PE.

2. Caractéristiques cliniques de la PE et évolution :

2-1 Signes cliniques de la PE :

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Dans la littérature [11, 127, 128], le diagnostic positif de la PE est posé devant l'association d'une PAS ≥ 140 mmHg ou une PAD ≥ 90 mmHg à une PU ≥ 300 mg/24h après 20 SA.

La définition de la PES est différente d'une étude à l'autre selon les critères considérés. En effet, dans l'étude de MOODLEY et al. [129], le diagnostic de PES est retenu devant une PAD ≥ 110 mmHg avec une PU à 2+ ou plus aux bandelettes urinaires, alors que LEE et al. [128] se basent sur les critères d'ACOG pour la définir. Une PAS ≥ 160 mmHg ou une PAD ≥ 110 mmHg ou une PU ≥ 5 g/24h, sont les critères de définition de la PES dans l'étude de FERRER-OLIVARES et al. [11], tandis que DREYFUS et al. [127] la définissent par une HTA $\geq 160/110$ mmHg ou PU > 3 g/24h ou une PE précoce (< 34 SA).

Dans notre étude, nous adoptons les critères d'ACOG pour définir la PE et la PES, qui sont les plus utilisés actuellement, et c'est aussi le choix de LEE et al. [128] comme nous l'avons déjà cité. (Tableau XXXV).

Anticorps antiphospholipides :**Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?****Tableau XXXV : définition de la PE et la PE sévère selon les séries.**

Auteurs	Définition de la PE	Définition de la PES
FERRER-OLIVERAS [11]	PAS \geq 140mmHg ou PAD \geq 90mmHG avec PU \geq 300mg/24h après 20 SA.	PAS \geq 160mmHg ou PAD \geq 110mmHg ou PU \geq 5g/24l
DREYFUS [127]	PAS \geq 140mmHg ou PAD \geq 90mmHG avec PU \geq 0.3mg/24h après 20 SA.	PAS \geq 160mmHg ou PAD \geq 110mmHg ou PU>3g/24h ou PE précoce.
LEE [128]	HTA \geq 140/90mmHg avec PU \geq 300mg/24h après 20SA.	-HTA \geq 160/110mmHg ou -PU à 3+ ou 4+ ou PU>5000mg/24h ou -élévation de la créatininémie ou -éclampsie ou -OAP ou -Oligurie (<500ml/24h) ou -SNS/SD ou -RCIU ou -Oligoamnios
MOODLEY [129]	-	PAD \geq 110mmHg ou PU>5g/24H.
Notre série	HTA \geq 140/90mmHg avec PU \geq 300mg/24h après 20SA.	-PAS \geq 160mmHg ou PAD \geq 110mmHg ou -PU \geq 5g/24h, BU \geq 3+ ou -oligurie <500ml/24h ou -signes neurosensoriels, douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit ou -éclampsie ou -œdème pulmonaire ou -RCIU ou -Insuffisance hépatocellulaire ou -thrombocytopénie.

a. Tension artérielle :

Les chiffres tensionnels moyens des patientes pré-éclamptiques dans notre étude sont très proches de ceux notés dans la série de FERRER-OLIVERAS et al. [11] : PAS moyenne à 158.9mmHg et PAD moyenne à 98.8mmHg. Cependant, dans l'étude de MOODLEY et al. [129], la PAS et la PAD moyennes sont très élevées vu que toutes les malades sélectionnées ont une PES. (Tableau XXXVI)

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Tableau XXXVI : chiffres tensionnels moyens selon les séries.

Auteurs	PAS moyenne (mmHg)	PAD moyenne (mmHg)
FERRER-OLIVERAS (n=99) [11]	158.96	98.82
MOODLEY (n=34) [129]	185.3	128.2
Notre série (n=38)	153.6	93.37

b. Protéinurie aux bandelettes:

Une PU est considérée comme sévère si elle est supérieure à 3,5 g/j, ceci correspond à trois croix (+++) [26]. Dans notre série, 38 patientes (79%) ont une PU aux bandelettes urinaires supérieure ou égale à trois croix (3+) dont six (16%) ont une PU à quatre croix (4+) et donc toutes nos patientes pré-éclamptiques ont une PU sévère malgré le risque de faux positifs que présente cette technique. Nous concluons que ces patientes ont un signe de sévérité de la PE. Dans les autres séries, la PU des patientes pré-éclamptiques n'est pas précisée.

2-2 Complications de la PE :

Dans notre série, 20 patientes (52.5 %) présentent des complications de la PE, 10 patientes ont des complications maternelles dont la complication la plus fréquente est le HELLP syndrome avec une fréquence de 50 %, alors que 19 patientes ont des complications fœtales dont la SFA est la complication la plus fréquente avec un taux de 47 %, suivie du RCIU. En effet, ce taux élevé de complications est expliqué par la fréquence aussi élevée de la PE sévère rapportée dans notre population d'étude.

Dans la littérature [11, 127, 128], les complications de la PE chez ne sont pas rapportées, sauf dans l'étude de MOODLEY et al. [129] qui n'a rapporté que l'évolution des patientes ayant des aPL positifs et que nous allons citer dans le chapitre suivant.

2-3 Répartition des patientes selon la sévérité et la précocité de la PE :

La fréquence de la PES variait d'une étude à l'autre. Dans les études de DREYFUS et al. [127] et LEE et al. [128], les cas de PES présentent moins de 50% des patientes pré-éclamptiques, alors que cette fréquence est à 55.5% dans l'étude de FERRER-OLIVERAS et al. [11].

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

Dans notre série, les cas de PES présentent 80 %, un pourcentage qu'est un peu proche à celui rapporté dans l'étude de MOODLEY et al. [129]. (100 %). (Tableau XXXVII).

Cette différence entre notre étude et les autres séries, surtout celles de DREYFUS et al. [127] et de FERRER-OLIVARES et al. [11], peut-être due au choix des critères limités pour définir la PES comme nous le constatons dans le tableau XXXV.

La PE précoce est considérée comme un signe de sévérité de la PE selon SOGC [15] et augmente le risque de mort maternelle [18]. Sa fréquence dans la littérature est moins de 50% sauf dans l'étude de MOODLEY et al. [129] qu'est de 100%. Dans notre étude, la fréquence de la PE précoce est nettement inférieure à celle observée dans la littérature. Ces taux de PES et précoce observées dans notre série peuvent être expliqués par le bas niveau socio-économique des patientes et le non suivi de la grossesse qui causent un retard diagnostique de la PE et donc la survenue des complications. (Tableau XXXVII)

Tableau XXXVII : répartition des patientes selon le taux de la PE sévère et précoce.

Auteurs	Taux de PE sévère	taux de PE précoce
FERRER-OLIVARES (n=99) [11]	55.5 %	36.3 %
LEE (n=180) [127]	35 %	44 %
LEE (n=300) [128]	44.6 %	-
MOODLEY (n=34) [129]	100 %	100 %
Notre série (n=38)	80 %	29 %

3. Dosage des aPL positifs :

3-1 Nombre de cas positifs :

Actuellement, les types d'aPL dosés, les moyens du dosage au laboratoire et les seuils de positivité sont très variables, et cela est du à l'absence de standardisation et d'un consensus international qui permet d'unir ces moyens ce qui explique les difficultés d'interprétation.

Dans notre étude, nos patientes, cas et témoins, ont bénéficié d'un dosage des aPL type aCL et anti- β 2GPI d'isotype IgG par une méthode immuno-enzymatique appelée immunodot. Le seuil de positivité a été fixé à 10 U/ml pour les deux spécificités d'aPL.

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

Globalement, la prévalence des aPL dans notre série était de 28.94 % (n=11) dans le groupe de PE versus 10.52 % (n=4) dans le groupe témoin avec une différence significative ($p=0.0346$). Celle des aCL-IgG étaient à 18.42 % dans le groupe cas versus 7.9 % dans le groupe témoin ($p=0.04$), et les anti- β_2 GPI-IgG étaient à 15.8 % dans le groupe cas versus 2.6 % dans le groupe témoin sans différence significative. Les deux spécificités ont été détectées simultanément chez deux des patientes du groupe cas.

Dans la littérature [11, 127, 128, 129], la méthode utilisée aux laboratoires pour la recherche des aPL type aCL et anti- β_2 GPI était l'ELISA.

Dans l'étude de FERRER-OLIVARES [11], les spécificités d'aPL recherchées étaient : LA, aCL de type IgG et IgM, anti- β_2 GPI de type IgG et IgM, antiphosphatidylserine (aPS) d'isotype IgG et IgM et antiannexine V d'isotype IgG et IgM. Le seuil de positivité des aCL-IgG et les anti- β_2 GPI-IgG était fixé à 10UGPL et à 8U/ml respectivement. 8.08 % des cas avaient des aCL-IgG positifs versus 1.2 % dans le groupe témoin avec une différence significative, et 5.05 % avaient des anti- β_2 GPI positifs dans le groupe cas contre 1.2 % dans le groupe témoin.

Dans l'étude de LEE [128], seulement les aCL et les anti- β_2 GPI d'isotypes IgG et IgM ont été recherchés. Le seuil de positivité a été fixé à 20U/ml. Les aCL-IgG étaient positifs chez 1.66 % des cas contre 1 % dans le groupe témoin, alors que 2.66 % des cas avaient des anti- β_2 GPI versus 2 % dans le groupe témoin.

Cependant, dans les séries de DREYFUS [127] et MOODLEY [129], les aCL ont été recherchés, d'isotype IgG selon MOODLEY [168] et d'isotype IgG, IgM et d'IgA dans la série de DREYFUS. Selon MOODLEY, les aCL étaient considérés comme positifs si leur taux est supérieur à 1.3U/ml, alors que DREYFUS n'a pas précisé le seuil de positivité dans son étude. (voir tableau XXXVIII).

Anticorps antiphospholipides :

Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

Tableau XXXVIII : le dosage des aPL et le taux des cas positifs selon les séries.

Auteurs	Nombre de cas		Méthode utilisée	Types d'aPL (isotypes)	Seuil de positivité des aCL et des anti-β ₂ GPI	Taux total des cas positifs (%)		Taux des cas positifs pour chaque spécificité(%) (aCL-IgG/anti-β ₂ GPI-IgG)	
	Cas	témoin				Cas	témoin	Cas	témoin
FERRER-OLIVARES [11]	99	83	ELISA	-aCL (IgG/IgM) -anti-β ₂ GPI (IgG/IgM) -LA -aPS (IgG/IgM) -antianxA5 (IgG/IgM)	10UGPL (aCL) 8U/ml (anti-β ₂ GPI)	13.13	3.61	8.08/5.05	1.2/1.2
DREYFUS [127]	180	360	ELISA	-LA -aCL (IgG,IgM,IgA) -complexe thrombine-antithrombine III. - Fragments1 +2 de la prothrombine.	-	4.44	5.27	3.88	3.88
LEE [128]	300	100	ELISA	-aCL (IgG,IgM) -anti-β ₂ GPI (IgG,IgM)	20U/ml	10.66	14	1.66/2.66	1/2
MOODLEY [129]	34	15	ELISA	-LA -aCL (IgG)	1.3U/ml	11.7	0	11.7	0
Notre série	38	38	immunodot	-aCL (IgG) -anti-β ₂ GPI (IgG)	10U/ml	28.94	10.5	18.4/15.8	7.9/2.6

Après cette comparaison entre notre étude et les autres séries, nous constatons que notre série a utilisé une méthode différente de celle utilisée dans les autres séries, et c'est l'immunodot qu'est une méthode plus récente, plus fiable, plus facile à manipuler et plus

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

rentable surtout pour la recherche des anti- β 2GPI et des aCL- β 2GPI dépendants et permet de les rechercher simultanément mais reste une technique semi-quantitative. [130]

Le choix de la spécificité des aPL (aCL, anti- β 2GPI) et de l'isotype IgG était conforme à celui de LEE [128], et ce choix a été basé sur le fait que les IgG sont plus corrélés aux signes cliniques et plus doués d'effet pathogène par rapport aux autres isotypes. [58]

Le seuil de positivité était très variable, il était fixé dans notre étude à 10 U/ml, et ce chiffre était très voisin à celui utilisé dans l'étude de FERRER-OLIVERAS (10 UGPL pour les aCL et 8 U/ml pour les anti- β 2GPI) [11]. Tandis que LEE [128] a fixé ce seuil à un taux très élevé (20 U/ml) ce qui expliquerait le taux faible d'aPL dans sa série.

La prévalence des aPL dans la littérature était très variable aussi mais en général elle était faible (< 20%). La prévalence relevée de notre étude était la plus élevée, suivie par celle observée dans l'étude de FERRER-OLIVERAS [11], alors que DREYFUS [127] a rapporté la prévalence la plus faible.

Selon la littérature, la prévalence de ces aPL dans le groupe cas est supérieure à celle notée dans le groupe témoin, sauf dans la série de DREYFUS [127] et de LEE [128].

Dans notre étude, le taux des aCL était supérieur dans le groupe cas, et c'était également le cas de l'étude de FERRER-OLIVERAS [11], par contre, le taux des anti- β 2GPI étaient plus important dans le groupe témoin dans l'étude de LEE [128].

3-2 Caractéristiques des patientes ayant des aPL positifs :

a. Caractéristiques épidémiologiques :

- En comparant les données épidémiologiques des patientes des deux groupes de notre étude ayant des aPL positifs, nous concluons que :
- les patientes des deux groupes avaient le même AM moyen.
- l'AG moyen des patientes du groupe cas était inférieur à celui des patientes du groupe témoin.
- la primiparité était plus fréquente dans le groupe cas que dans le groupe témoin.

Anticorps antiphospholipides :

Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

- les patientes du groupe cas avaient plus d'ATCD pathologiques notamment obstétricaux que les patientes du groupe témoin avec une différence significative pour les ATCD obstétricaux et qui sont répartis comme suit :

Cinq patientes du groupe cas avaient des ATCD obstétricaux : deux ATCD de PE, trois ATCD d'avortement et trois ATCD de MFIU. Dans le groupe témoin, une seule patiente avait des ATCD obstétricaux, type avortement et MFIU avec un diabète type II.

Il faut noter que la patiente N° 1 du groupe témoin avait des ATCD pathologiques chargés notamment obstétricaux avec un taux des aPL à 22 U/ml type aCL. Cette patiente le plus probable a présenté une PE au cours de ses grossesses antérieures, et il fallait bien surveiller la grossesse actuelle pour dépister et chercher une PE.

Dans la littérature, 17 % patientes pré-éclamptiques aPL positifs dans l'étude de FERRER-OLIVERAS [11] avaient des ATCD d'HTA chronique alors que les patientes du groupe témoin n'avaient aucun ATCD pathologiques. Dans les autres séries [127, 128,129], les patientes n'avaient aucun ATCD. (voir tableau XXXIX)

Tableau XXXIX : répartition des patientes selon les ATCD

Auteurs	Nombre de cas positifs		ATCD obstétricaux		ATCD médicaux	
	Groupe cas	Groupe témoin	Groupe cas	Groupe témoin	Groupe cas	Groupe témoin
FERRER-OLIVERAS [11]	14	6	-	-	HTA	
Notre série	11	4	Avortement MFIU PE	Avortement MFIU	-	Diabète type II

b. Caractéristiques de la PE :

Dans notre série, toutes les patientes avaient une PES. La patiente N° 11 a présenté une HTA à 200/100mmHg, une PU aux bandelettes urinaires à 3+, avec comme anomalies biologiques une anémie sévère, une thrombopénie sévère et une cytolyse hépatique. Le taux des aPL était à 20 U/ml type anti-β2GP1.

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

La majorité (81.8%) des patientes ont développé des complications essentiellement fœtales (n=9). La complication maternelle la plus dominante était le HELLP sd (27%) suivie de l'éclampsie et le HRP. La SFA, le RCIU et la MFIU étaient les complications fœtales les plus fréquentes.

Dans l'étude de FERRER-OLIVARES [11], 35.7% des cas avaient une PE sévère, et dans l'étude de LEE [128], 64.2% avaient une PE sévère. Cependant, dans l'étude de MOODLEY [129], toutes les patientes avaient une PE sévère dont une seule patiente avait un accouchement prématuré et deux autres avaient des MFIU. (voir tableaux XXXXX, XXXXI)

Tableau XXXX : répartition des patientes selon les complications de la PE.

Auteurs	Pourcentage des complications (%)	Type de complications (%)	
		Maternelles	Fœtales
MOODLEY (n=4) [129]	12	0	75
Notre série (n=11)	81.8	36.3	81.8

Tableau XXXXI : taux de la PE sévère chez les cas ayant des aPL.

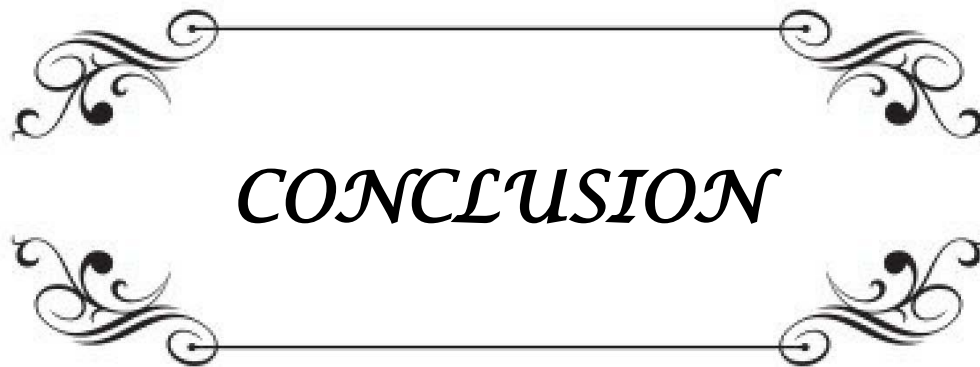
Auteurs	Nombre de cas positifs	Pourcentage de PE sévère (%)
FERRER-OLIVARES (n=99) [11]	14	35.7
DREYFUS (n=180) [127]	24	12.5
LEE (n=300) [128]	28	64.2
MOODLEY (n=34) [129]	4	100
Notre série (n=38)	11	100

Dans notre série, nous constatons que l'effectif des patientes était bas par rapport à celui des autres séries et que les patientes ayant des aPL positifs avaient des facteurs de risque de la PE et des ATCD pathologiques, par rapport aux patientes des autres séries, en plus du caractère sévère de la PE et sa fréquence élevée dans les patientes du groupe cas. En plus du seuil de positivité bas, la prévalence des aPL élevée dans notre étude par rapport aux autres études était

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

forte probablement influencée par ces facteurs. Mais le rôle positif de la technique immunodot était remarquable et tangible dans nos résultats par rapport aux résultats des autres séries.

En comparaison avec la littérature, les résultats de notre étude sont significatifs et relativement satisfaisants, malgré les différences de population et de critères d'inclusion. Nous pouvons alors conclure d'une part sur la possible corrélation des aPL avec la PE sévère, et d'autre part sur l'utilité de ces anticorps comme marqueur de risque et leur intérêt dans le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie. Néanmoins, d'autres études plus approfondies paraissent nécessaires pour confirmer cette relation.

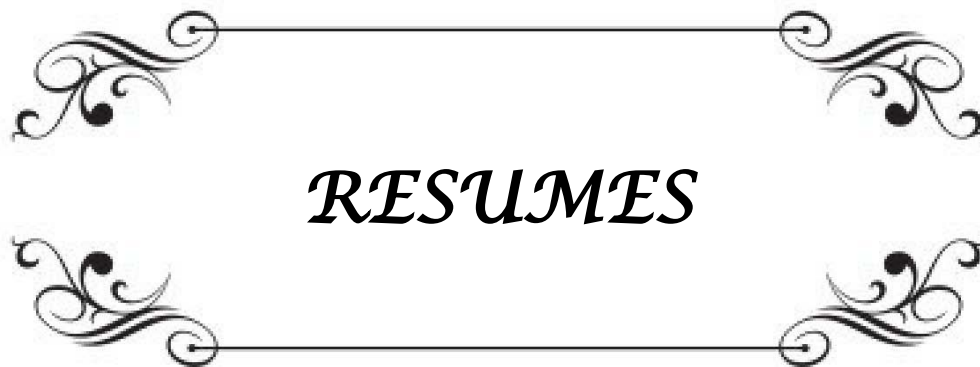


CONCLUSION

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

La PE pose un problème majeur de santé publique et c'est l'une des principales causes de morbi-mortalité maternelle et fœtale liée à la grossesse. Des nouveaux marqueurs sériques sont, actuellement proposés pour permettre le dépistage et le diagnostic précoce de la PE. Les aPL sont maintenant incriminés dans plusieurs pathologies obstétricales notamment la PE mais l'association entre ces AC et la PE en dehors d'un véritable SAPL reste encore flou et controversée.

Les aPL étaient positifs dans les deux groupes avec une prévalence deux fois plus élevée dans le groupe cas par rapport au groupe témoin, vu que le pourcentage était de 18.9 % dans le groupe cas versus 10.5 % dans le groupe témoin avec une différence significative. Le taux des aCL-IgG était plus important par rapport aux anti- β 2GPI-IgG. Nous avons conclu une association relativement et statistiquement significative entre les aPL et la PE notamment sévère. Par ailleurs, nous ne pouvons pas confirmer la place et le rôle de ces auto-anticorps comme marqueur de la PE.



RESUMES

RESUME

Au Maroc, la pré-éclampsie (PE) pose un problème majeur de santé publique et c'est l'une des principales causes de morbi-mortalité maternelle et fœtale liée à la grossesse. Le dépistage et le diagnostic précoces de la PE sont considérés comme une clé pour le développement d'outils de prévention de la maladie et de ses complications. L'objectif de ce travail, est d'étudier la prévalence des anticorps antiphospholipides (aPL) au cours de la PE et leur utilité comme marqueur de cette maladie. Nous avons mené au Service de Gynécologie-Obstétrique du CHU Mohammed VI en collaboration avec le Service d'Immunologie, une étude cas-témoin étalée sur 8 mois, portant sur 38 patientes pré-éclamptiques versus 38 témoins normotendues. Les anti- β 2Glycoprotéine type1 (anti- β 2GP1) et les anticardiolipines (aCL) d'isotype IgG ont été recherchés par une méthode immuno-enzymatique de type immunodot. Le seuil de positivité a été fixé à 10 U/ml. Les aPL étaient positifs chez 11 patientes (28.94%), alors qu'ils n'ont été positifs que chez quatre témoins (10.52%) des témoins avec une différence significative ($p=0.04365$). Parmi les 11 patientes aPL positifs, sept (18.42%) avaient des aCL positifs versus trois (7.89%) dans le groupe témoin avec une différence significative ($p=0.04732$), alors que six (15.78%) avaient des anti- β 2GP1 positifs versus une (2.63%) chez les témoins. Toutes les patientes avaient une pré-éclampsie sévère. En comparant nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons conclu une association relativement et statistiquement significative entre les aPL et la PE. Par ailleurs, nous ne pouvons pas confirmer la place et le rôle de ces auto-anticorps comme marqueur de la PE et donc autres études sont nécessaires pour éclaircir et confirmer cette relation.

ABSTRACT

In Morocco, pre-eclampsia (PE) is a major public health problem and is one of the main causes of maternal and fetal morbidity and mortality related to pregnancy. The early detection and diagnosis of PE is considered a key to the development of the prevention of disease and its complications. The objective of this work is to study the prevalence of aPL during PE and their usefulness as a marker of this disease. We conducted in the Department of Gynecology and Obstetrics in the University Hospital Mohammed VI in collaboration with Department of Immunology, a case-control study spread over 8 month period on 38 cases of PE versus 38 normotensive controls. The anti- β 2Glycoprotein type1 (anti- β 2GP1) and anticardiolipin (aCL) IgG isotype were detected by an enzyme immunoassay such immunodot method. The detection limit was set at 10 U / ml. APL were positive in 11 patients (28.94%), where as in the control group, they were positive and four controls (10.52%) with a significant difference ($p=0.04365$). Of the 11 patients positive aPL, seven (18.42%) had positive aCL versus three (7.89%) in the control group with a significant difference ($p=0.04732$), while six (15.78%) had anti- β 2GP1 positifs versus one (2.63%) in controls. All patients had severe pre-eclampsia. In comparing our results with those in the literature, we found a statistically significant and relatively association between aPL and PE. Moreover, we can not confirm the place and role of these autoantibodies as a marker of PE and thus further studies are needed to clarify and confirm this relationship.

ملخص

تعتبر مقدمة الارتعاج بالمغرب مشكلة عامة رئيسية, و هي واحدة من الأسباب الرئيسية لمرضاة و وفيات الأمهات و الأجنة. يعتبر الكشف و التشخيص المبكرين لمقدمة الارتعاج مفتاحا لتطوير أدوات الوقاية من هذا المرض و مضاعفاته. الهدف من هذا العمل هو دراسة مدى انتشار مضادات الجسيمات الفوسفورية في حالة مقدمة الارتعاج و مدى فائدتها كعلامة لهذا المرض. أجرينا بمصلحة أمراض النساء و التوليد بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش بشراكة مع مصلحة أمراض المناعة دراسة حالات و شواهد موزعة على مدة 8 اشهر, و تضم 38 مريضة بحالة الارتعاج مقابل 38 شاهدة سوية الضغط. تم الكشف عن مضادات بيتا2كليكوبروتين نوع 1 و مضادات الكارديوليبين بواسطة المقايسة المناعية عن طريق تقنية الایمینودوت. تم تعيين حد الكشف في 10 وحدات/مل. كانت هذه المضادات ايجابية عند 11 مريضة (28.94%) من حالات مقدمة الارتعاج, بينما في مجموعة الشواهد كانت المضادات ايجابية عند اربع شواهد (10.54%) مع وجود فرق معنوي ($p=0.04365$). من بين 11 مريضة ايجابية المضادات, 7 (18.42%) كانت لديهم مضادات الكارديوليبين مقابل (7.89%) 3 في مجموعة الشواهد مع وجود فرق معنوي ($p=0.04732$), في حين ان ستة مريضات (15.78%) كانت لديهم مضادات بيتا2كليكوبروتين نوع 1 مقابل شاهدة واحدة (2.63%). جميع مرضى مقدمة الارتعاج كانت لديهم مقدمات ارتعاج وخيمة. بمقارنة نتائج الدراسات المماثلة, استنتجنا ان هناك علاقة بين مقدمة الارتعاج و مضادات الشحيمات الفوسفورية نسبيا و إحصائيا مرضية. مع ذلك, لا يمكننا تأكيد مكانة و دور هذه المضادات كعلامة لمقدمة الارتعاج, و بالتالي هناك حاجة لمزيد من الدراسات لتوضيح و تأكيد هذه العلاقة.



BIBLIOGRAPHIE

Anticorps antiphospholipides :

Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

1. **Brown MA, Lindheimer MD, de Suite M, van Assche A, Moutquin JM.**
The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP).
Hypertens Pregnancy. 2001;20:9-12.
2. **Zhang J, Meikle S, Trumble A.**
Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States.
Hypertens Pregnancy. 2003;22:203-12.
3. **Chaoui A, Tyane M, Belouali R.**
Prise en charge de la Pré-éclampsie et de l'Eclampsie.
2ème conférence nationale de consensus Maroc, Marrakech. 2002 Avril;19-20-1.
4. **Collange O, Launoy A, Kopf-Pottecher A, Dietemann JL, Pottecher T.**
Eclampsie.
Ann Fr Anesth Reanim. 2010;29(4):0.
5. **Seed PT, Chappell LC, Black MA, Poppe KK, Hwang YC, Kasabov N et al.**
Prediction of Preeclampsia and Delivery of Small for Gestational Age Babies Based on a Combination of Clinical Risk Factors in High-Risk Women.
Hypertens Pregnancy. 2011;30(1):58-73.
6. **Luo ZC, An N, Xu HR, Larante A, Audibert F, Fraser WD.**
The effects and mechanisms of primiparity on the risk of preeclampsia : a systematic review.
Pediatr Perinat Epidemiol. 2007 Jul;21(1):36-45.
7. **Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M.**
World health organization systematic review of screening tests for preeclampsia.
Obstet Gynecol. 2004 Dec;104(6):1367-91.
8. **Robillard PY, Chaouat G, Le Bouteiller P, Fournier T, Barau G, Roman H et al.**
Débats actuels sur l'immunologie de la pré-éclampsie. Comptes rendus du sixième colloque international de La Réunion (décembre 2008).
Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2009;37(6):570-8.
9. **Abrahams VM.**
Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications.
Thrombosis Research. 2009;124:521-5.

Anticorps antiphospholipides :

Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

10. **Pourrat O., Bécot A., Boinot C., Barrat A., Cravero A., Pierre F.,**
Grossesse en présence d'anticorps antiphospholipidiques : pronostic en fonction du profil clinique et immunologique (une série de 54 grossesses).
Rev Med Interne. 2010;31:S57-8.
11. **Ferrer-Oliveras R, Llurba E, Cabero Roura L, Alijotas Reig J.**
Prevalence and clinical usefulness of antiphospholipid and antifactor antibodies in different Spanish preeclampsia subsets.
Lupus. 2012 Mar;21(3):257-63.
12. **ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics.**
ACOG practice bulletin.Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia.
Obstet Gynecol. 2002 Jan;99(1):159-67.
13. **Anonyme.**
Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy.
Am J Obstet Gynecol. 2000 Jul;183(1):S1-22.
14. **Magee L, Helewa M, Moutquin J, van Dadelszen P, Committee ftHG.**
Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy.
Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada Clinical Practice Guideline (SOGC).
J Obstet Gynaecol Can. 2008;30:S1-S48.
15. **Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français, Société Française de Néonatalogie, Société Française de Médecine Périnatale.**
Recommandations formalisées d'experts : prise en charge multidisciplinaire des formes graves de pré-éclampsie.
Ann Fr Anesth Réanim. 2009;28(3):275-81.
16. **von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM.**
Subclassification of preeclampsia.
Hypertension Pregnancy 2003;22(2):143-8.
17. **MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK.**
Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia.
Obstet Gynecol. 2001 Apr;97(4):533-8.
18. **Arechavaleta-Velasco F, Hernandez-Guerrero C, Ahued-Ahued R, Vadillo-Ortega F.**

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

- Evidence of endothelial cytotoxic compounds in placental extracts from preeclamptic women.
J. Soc Gynecol Investig 2000;7:114-7.
19. **Seydou ZD.**
Hypertension artérielle et grossesse dans le service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Gabriel : à propos de 120 cas.
Thèse Doctorat Médecine, Kenya 2005;20:7.
20. **Peek M, Shennan A, Halligan A, Lambert P., Taylor DJ, De Swiet M.**
Hypertension in pregnancy: which method of blood pressure measurement is most predictive of outcome?
Obstet Gynecol. 1996 Dec;88(6):1030-3.
21. **National High Blood Pressure Education Program Working Group.**
Report on High Blood Pressure in Pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 1990;163:1691-712.
22. **Davey DA, MacGillivray I.**
The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 1988;158:892-8.
23. **Brown MA, Buddle ML.**
Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy.
Aust N Z J Obstet Gynecol 1995;35:366-9.
24. **Redman CW, Jefferies M.**
Revised definition of pre-eclampsia.
Lancet 1988;1:809-12.
25. **Berkane N.**
Définitions et conséquences des hypertensions artérielles de la grossesse.
Ann Fr Anesth Réanim. 2010;29:e1-e6.
26. **Zadehmodarres S, Razzaghi MR, Habibi G, Najmi Z, Jam H, Mosaffa N, et al.**
Random urine protein to creatinine ratio as a diagnostic method of significant proteinuria in pre-eclampsia.
Aust N Z J Obstet Gynaecol 2006;46:501-4.
27. **Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, Martz KL, Ewell MG, Morris CD.**
Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women.

Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

- Am J Epidemiol. 2003 Jun;157(12):1108-14.
28. **Skjaerven R., Wilcox AJ., Lie RT.**
The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia.
N Engl J Med. 2002 Jan 3;346(1):33-8.
29. **Basso O, Christensen K, Olsen J.**
Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals?
Epidemiology. 2001 Nov;12(6):624-9.
30. **Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO.**
Sperm exposure and development of preeclampsia.
Am J Obstet Gynecol. 2003 May;188(5):1241-3.
31. **Duckitt K, Harrington D.**
Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking : systematic review of controlled studies.
Bmj. 2005 Mar 12;330(7491):565.
32. **Hardardottir H, Kelly K, Bork MD, Cusick W, Campbell WA, Rodis JF.**
Atypical presentation of preeclampsia in high-order multifetal gestations.
Obstet Gynecol. 1996 Mar;87(3):370-4.
33. **Roberts JM, Cooper DW.**
Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia.
Lancet 2001 Jan 6;357(9249):53-6.
34. **Chen XK, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC.**
In Vitro Fertilization is Associated with an Increased Risk for Preeclampsia.
Hypertension in Pregnancy. 2009;28(1):1-12.
35. **Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK.**
Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004.
Am J Hypertens. 2008 May;21(5):521-6.
36. **Tanaka M, Jaamaa G, Kaiser M, Hills E, Soim A, Zhu M, et al.**
Racial disparity in hypertensive disorders of pregnancy in New York State: a 10-year longitudinal population-based study.
Am J Public Health. 2007 Jan;97(1):163-70.

Anticorps antiphospholipides :

Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

- 37. Sebire NJ, Jolly M, Harris J, Regan L, Robinson S.**
Is maternal underweight really a risk factor for adverse pregnancy outcome? A population-based study in London.
BJOG. 2001 Jan;108(1):61-6.
- 38. Zhang J, Troendle JF, Levine RJ.**
Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy.
Paediatr Perinat Epidemiol. 2001 Jul;15(3):226-31.
- 39. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA.**
Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia?
Am J Obstet Gynecol. 2000 Mar;182(3):589-94.
- 40. Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH.**
Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure.
Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Dec;32(7):877-83.
- 41. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM.**
Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study.
BMJ. 1998 May;316(7141):1343-7.
- 42. Chesley LC.**
Hypertension in pregnancy: definitions, familial factor, and remote prognosis.
Kidney Int. 1980 Aug;18(2):234-40.
- 43. Dekker GA , de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C et al.**
Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia.
Am J Obstet Gynecol. 1995 Oct;173(4):1042-8.
- 44. Rigo J, Nagy B, Fintor L, Tanyi J, Beke A, Karadi I et al.**
Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor V Leiden mutation and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase.
Hypertens Pregnancy. 2000;19(2):163-72.
- 45. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J et al.**
Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia.
N Engl J Med. 2001 Mar 22;344(12):867-72.

46. **Ness RB, et al.**
Interactions between smoking and weight in pregnancies complicated by preeclampsia and small-for-gestational-age-birth.
Am J Epidemiol. 2008;168(4):427-33
47. **Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH.**
Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia.
Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Oct;32(5):622-6.
48. **Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH.**
First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia.
Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jan;33(1):23-33.
49. **Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A.**
ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia.
Prenat Diagn. 2008 Mar;28(3):212-6.
50. **Ashour AM, Lieberman ES, Haug LE, Repke JT.**
The value of elevated second-trimester beta-human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia.
Am J Obstet Gynecol. 1997 Feb;176(2):438-42.
51. **Vatten LJ, Eskild A, Nilsen TIL, Jeansson S, Jenum PA, Staff AC.**
Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia.
Am J Obstet Gynecol. 2007;196(3):239-e1.
52. **Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M.**
Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review.
Obstet Gynecol. 2007 Jan;109(1):168-80.
53. **Carbillon L, Uzan M, Kettaneh A, Letellier E, Stirnemann J, Perrot N et al.**
Pré-éclampsie et syndrome des antiphospholipides. Intérêt du Doppler utéroplacentaire.
Rev Med Interne 2006;27:111-6.
54. **Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GV.**

Anticorps antiphospholipides :

Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

- Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy.
Lancet 1990;335(8705):1548-51.
55. **Carbillon L, Uzan M, Largilliere C, Perrot N, Tigaizin A, Paries J, et al.**
Prospective evaluation of uterine artery flow velocity waveforms at 12-14 and 22-24 weeks of gestation in relation to pregnancy outcome and birth weight.
Fetal Diagn Ther 2004;19:381-4.
56. **Leiberman JR, Meizner I, Fraser D, Meril Z, Yohay D, Glezerman M.**
The association between increased mean arterial pressure and abnormal uterine artery resistance to blood flow during pregnancy.
Obstet Gynecol 1993;82:965-9.
57. **Ducey J, Schulman H, Farmakides G, Rochelson B, Bracero L, Fleischer A et al.**
A classification of hypertension in pregnancy based on Doppler velocimetry.
Am J Obstet Gynecol 1987;157(3):680-5.
58. **Pasquali JL, Sibilia J, Poindron V, Korganow AS, Soulas-Sprauel P, Martin T.**
Aspects immunologiques du syndrome des antiphospholipides.
Rev Med Interne. 2012;33(4):189-93.
59. **Abrahams VM.**
Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications.
Thrombosis Research. 2009;124:521-5.
60. **Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hogg B et al.**
Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia.
Am J Obstet Gynecol 2001;184(5):825-32.
61. **Vlachoyiannopoulos PG, Samarkos M, Sikara M, Tsiligros P.**
Antiphospholipid antibodies : Laboratory and Pathogenetic Aspects.
Crit Rev Clin Lab Sci. 2007; 44(3):271-338.

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

62. **Preud'homme JL, Somogyi A, Bletry O, Arnoux D, Arvieux J, Sanmarco M.**
Syndrome des Anti-phospholipides.
Cahier de formation de biologie médicale. 2001 octobre;N°22.
63. **Pasquali JL, Poindron V, Korganow AS, Martin T.**
Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides.
Presse Med 2007;36(4Pt2):667-73.
64. **Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J.**
Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia.
Arthritis Rheum 2005;52(7):2120-4.
65. **Le Guern V, Goffinet F.**
Grossesse et anticorps antiphospholipides.
Presse Med. 2008;37:1666-75.
66. **Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W et al.**
Antiphospholipid syndrome.
Lancet 2010;376:1498-1509.
67. **Derksen RH, de Groot PG.**
The obstetric antiphospholipid syndrome.
J Reprod Immunol 2008;77:41-50.
68. **Nodler J, Moolamalla SR, Ledger EM, Nuwayhid BS, Mulla ZD.**
Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset.
BMC Pregnancy Childbirth. 2009;16:9-11.
69. **Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H et al.**
High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia.
Am J Obstet Gynecol. 1999;180:1146-50.
70. **Clark EA, Silver RM, Branch DW.**
Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome?
Curr Rheumatol Rep. 2007 Jun;9(3):219-25.
71. **Scott RAH.**
Anti-cardiolipin antibodies and pre-eclampsia.

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

- BJOG 1987;94:604-5.
72. **Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, et al.**
Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia.
Am J Obstet Gynecol. 2001;184:825-32.
73. **Sanmarco M.**
Exploration biologique du syndrome des antiphospholipides.
La lettre de Rhumatologue. 2002 juin;n°283.
74. **Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française.**
Cours : Les anticorps antiphospholipides et le syndrome des antiphospholipides (SAPL).
Université Médicale Virtuelle Francophone, items 117, 2010/2011.
75. **Sebire NJ, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, Regan L.**
Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure.
Hum Reprod 2002;17(4):1067-71.
76. **Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J et al.**
Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome—a possible thrombogenic mechanism.
N Engl J Med 1997;337(3):154-60.
77. **Di Simone N, Luigi MP, Marco D, Fiorella DN, Silvia D, Clara DM et al.**
Pregnancies complicated with antiphospholipid syndrome: the pathogenic mechanism of antiphospholipid antibodies: a review of the literature.
Ann N Y Acad Sci. 2007;1108:505-14.
78. **Rand JH, Wu XX, Guller S, Scher J, Andree HA, Lockwood CJ.**
Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin-V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placental.
Am J Obstet Gynecol 1997;177(4):918-23.
79. **Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J.**
Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia.
Arthritis Rheum 2005;52(7):2120-4.

Anticorps antiphospholipides :

Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

80. **Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS et al.**
Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss.
J Exp Med 2002;195(2):211-20.

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

- 81. Arvieux J.**
Biologie du syndrome des antiphospholipides.
Immuno analyse et biologie spécialisée. 2002;17:76– 81.
- 82. Girardi G, Redecha P, Salmon JE.**
Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation.
Nat Med 2004;10(11):1222–6.
- 83. Ruiz-Irastorza G et al.**
Antiphospholipid syndrome.
Lancet 2010;376:1498–509.
- 84. Giannakopoulos B et al.**
Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome.
Blood 2007;109:422–30.
- 85. Arnaud L, Mathian A, Le Thi Huong D, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z.**
Syndrome des antiphospholipides et grossesse.
Rev Med Interne. 2011;32S:S26–S30.
- 86. Lellouch F et al.**
Imbalance of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patient with lupus anticoagulant.
Blood 1991;78:2894–67.
- 87. Hulstein JJ et al.**
Beta2 Glycoprotein I inhibits Von Willebrandfactor dependent platelet adhesion and aggregation.
Blood 2007;110:1438–91.
- 88. Cariou R et al.**
Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant.
N Engl J Med 1986;314:1193–4.
- 89. Galli M et al.**
Antiprothrombin IGG from patients with antiphospholipid antibodies inhibits the inactivation of factor VA by activated protein C.
Br J Haematol 2005;129:240–7.

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

- 90. Le Thi Huong D et al.**
Pregnancy and systemic lupus erythematosus.
Rev Med Interne 2008;29:725–30.
- 91. Ames PR et al.**
Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies– a crucial role for acquired free protein S deficiency.
Thromb Haemost 1996;76:190–4.
- 92. Devreese KM et al.**
Is there an association between complement activation and antiphospholipid antibody–related thrombosis ?
Thromb Haemost 2010;104:1279–81.
- 93. Francis J et al.**
Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome.
Mol Hum Reprod 2006;12:435–42.
- 94. Shamonki JM et al.**
Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies.
Am J Obstet Gynecol 2007;196:167 e1–5.
- 95. Redman CW, Sargent IL.**
Latest advances in understanding preeclampsia.
Science. 2005 Jun 10;308(5728):1592–4.
- 96. Pierangeli S, Vega–Osterteg M, Harris N.**
Intracellular signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells: a pathway to targeted therapies.
Thromb reserch. 2004;114:467–76.
- 97. Salmon JE, Girardi G.**
Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation.
J. Of Reprod. Immunol. 2008;77:51–6.
- 98. Arnoux D et al.**
Les anticorps « antiphospholipides » : intérêt clinique et diagnostic biologique.
Ann Biol Clin. Sept–Oct 2000;58(5):557–74.

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

99. **Van Os GMA et al.**
Antiphospholipid syndrome. Current insights into laboratory diagnosis and pathophysiology.
Hämostaseologie 2010;30:139-43.
100. **Espinosa G, Cervera R.**
Antiphospholipid syndrome. Review.
Arthritis Research & Therapy 2008;10:230.
101. **McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krillis SA.**
Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H).
Proc Natl Acad Sci US A 1990;87:4120-4.
102. **Erkan D, Zhang HW, Shriky RC, Merrill JT.**
Dual antibody reactivity to beta2-glycoprotein I and protein S: increased association with thrombotic events in the antiphospholipid syndrome.
Lupus. 2002;11:215-20.
103. **Bervers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RF.**
Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin.
Thromb Haemost. 1991;66:629-32.
104. **Ogawa H, Zhao D, Dlott JS, Cameron GS, Yamazaki M, Hata T et al.**
Elevated anti-annexin V antibody levels in antiphospholipid syndrome and their involvement in antiphospholipid antibody specificities.
Am J Clin Pathol. 2000;114:619-28.
105. **Chen PP, Giles I.**
Antibodies to serine proteases in the antiphospholipid syndrome.
Curr Rheumatol Rep. 2010;12:45-52.
106. **Urbanus RT, de Laat B.**
Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway.
Lupus 2010;19:394-8.
107. **San Marco M.**
Exploration biologique des anticorps antiphospholipides.
GEA l'info 2001;4:11-7.

Anticorps antiphospholipides :

Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

108. **Lieby P, Soley A, Knapp AM, Cerutti M, Freyssinet JM, Pasquali JL, et al.**
Memory B cells producing somatically mutated antiphospholipid antibodies are present in healthy individuals.
Blood 2003;102:2459-65.
109. **Arnoux D.**
Les anticoagulants antiphospholipides détectés par les tests de la coagulation : les anticoagulants lupiques.
Cahier de formation biologie médicale. 2001;22:33-52.
110. **Sibilia J.**
Syndrome des antiphospholipides : pourquoi faut il y penser et comment faire le diagnostic.
Revue du rhumatisme. 2003;70:228-34.
111. **Pasquali JL, Nehme H, Korganow AS, Martin T.**
antiphospholipid antibodies : récent progress on their origin and pathogenicity.
Joint Bone Spine. 2004;3:172-74.
112. **Darnige L.**
Anticorps antiphospholipides : aspects analytiques et physiopathologiques.
Immunoanal Biol. Spéc. 2001;16:359-67.
113. **Shoenfeld Y, Twig G, Kratz U, Sherer Y.**
Autoantibody explosion in antiphospholipid syndrome.
Journal of auto immunity. 2008;30:74-83.
114. **McIntyre JA, Wagenknecht DR, Faulk WP.**
Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease.
Prog Lipid Res. 2003;42:176-237.
115. **Godeau B.**
Syndrome des antiphospholipides.
Revue d'hématologie. 2006;12(2):101-10.
116. **Rolf TU, Ronald HMW, Philip GG.**
Current insight into diagnosis and physiopathology of the antiphospholipid syndrome.
Blood reviews. 2008 Mar;22(2):93-105.
117. **Darnige L.**
-

**Anticorps antiphospholipides :
Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?**

- Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides.
Rev Med Interne. 2006;27:296–301.
118. **Depasse F, Ebel A, Samama MM.**
Acquisitions récentes dans le syndrome des antiphospholipides.
Immuno analyse et biologie spécialisée. 2002;17:207–17.
119. **De Laat HB, Ronald HWH, Derksen, De Groot PG.**
B2 glycoprotein I, the playmaker of the antiphospholipid syndrome.
Clinical immunology. 2004;112:161–68.
120. **Audrain M, El Kouri D, Minoche L, Ibarra A, Langlois ML, Hamidou M, Muller JY.**
Stratégie diagnostique dans le syndrome des antiphospholipides : le plus des anticorps anti bêta2 glycoprotéine I.
La Revue Française des Laboratoires, 2001 Mai;33:29–32.
121. **Robertson B., Greaves M.**
Antiphospholipid syndrome : An evolving story.
Blood reviews. 2006 July;20(4):201–12.
122. **Wahl D, Saadi L, Guillaume CP, Membrea, Frederic M, Devignes et al.**
Syndrome des antiphospholipides : classification actuelle et indication thérapeutiques.
Médecine Thérapeutique. 2007;2:111–21.
123. **Périard D, Bart PA, Deruaz CA, Spertini F, Leimgruber A.**
Le syndrome des antiphospholipides.
La Revue Médicale Suisse. 2004;529:12–13.
124. **Danowski A, Kickler TS, Petri M.**
Anti- β 2-Glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus.
JRheumatol 2006;33:1775–79.
125. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al.**
International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).
JThromb Haemost 2006;4:295–306.
126. **Levine JS, Branch W, Rauch J.**
-

Anticorps antiphospholipides :

Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

The antiphospholipid syndrome.

New England Journal of Medicine 2002;346:752-63.

- 127. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B et al.**
Antiphospholipid Antibodies and Preeclampsia : A Case-Control Study.
Obstet Gynecol. 2001 January;97(1):29-34.
- 128. Lee RM, Brown MA, Branch DW, Ward K, Silver RM.**
Anticardiolipin and Anti-beta2-Glycoprotein-I Antibodies in Preeclampsia.
Obstet et Gynecol. 2003 August;102(2):294-300.
- 129. Moodley J, Bhoola V, Duursma J, Pudifin D, Byrne S, Kenoyer DG.**
The association of antiphospholipid antibodies with severe early-onset preeclampsia.
S Afr Med J 1995;85:105-107.
- 130. Roggenbuck D, Egerer K, von Landenberg P, Hiemann R, Feist E, Burmester GR et al.**
Antiphospholipid antibody profiling — Time for a new technical approach ?
Autoimmunity Reviews. 2012;11:821-826.



ANNEXES

Annexe 1 :

Fiche d'exploitation.

*Nom :

*N.E :

*Données anamnestiques :

-Age de la patiente :

-Age de la grossesse :

-Origine :

-Niveau socio-économique :

-Suivi de la grossesse : non :

oui : , lieu de suivi : +centre de santé :

+CHP :

+CHU :

+privé :

-ATCD personnels:

-obstétricaux : +Gestité :

+Parité :

+avortement (nombre et cause si connue):

+pré-éclampsie :

+HELLP syndrome :

+HRP :

+éclampsie :

+MFIU :

+RCIU :

-médicaux : +thrombose :

+cardiopathie :

+néphropathie :

+diabète :

+HTA :

+maladie de système :

-toxiques :

-ATCD familiaux : +HTA :

+diabète :

+prééclampsie :

+néphropathie :

+maladie de système :

Anticorps antiphospholipides :

Peuvent-ils être un marqueur de la pré-éclampsie ?

***Données cliniques :**

- TA : PAS : mmHg , PAD : mmHg.
- OMI : présents : ,
Absents :
- signes neurosensoriels : céphalées :
Brouillards visuels :
Bourdonnements des oreilles :
- signes digestifs :
- ROT : normaux :
vifs :
- Bandelettes urinaires : protéinurie :
Glycosurie :

***Données biologiques :**

- Protéinurie de 24h :
- Hb : g/dl ,
- Ht : %
- Pq: élmts /mm
- TP : %
- TCK :
- ALAT : U/L, ASAT : U/L
- Urée : g/l, créatinémie : mg/l

***** dosage des anticorps antiphospholipides :**

- *Complications/Evolution :** +maternelles : -HELLP sd : -éclampsie
-HRP : -OAP :

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال بآذلاً

وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بآذلاً رعايتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه الله ورسوله

والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 61

سنة 2013

مضادات الشحيمات الفوسفورية : هل يمكن أن تكون علامة
لمقدمة الإرتعاج ؟

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2013

من طرف

الآنسة **مريم حفاصي**

المزودة في 16 دجنبر 1986 باكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مقدمة الإرتعاج - مضادات الشحيمات الفوسفورية - علامة

اللجنة

الرئيس

السيد **ع. سماني**

أستاذة في أمراض النساء و التوليد

المشرف

السيد **ح. اسموكي**

أستاذ في أمراض النساء و التوليد

السيد **إ. أدمو**

أستاذ مبرز في أمراض المناعة

الحكام

السيدة **ل. السعدوني**

أستاذة في الطب الباطني

السيد **أ. غ. الاديب**

أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش