**REPUBLIQUE DU BENIN**

*****

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

*******

**UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI**

*********

**FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE DE COTONOU**

*******

**UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN MEDECINE**

**Année 2023** **N° 2573**

# ETUDE DE L'ANTICOAGULANT CIRCULANT DE TYPE LUPIQUE CHEZ LES PATIENTES PRESENTANT UNE MORBIDITE OBSTETRICALE EVOCATRICE DU SYNDROME DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES DANS DEUX MATERNITES DE REFERENCE DE COTONOU

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE DIPLOME D'ETAT**

Par

**Alain Codjo SOTOGNON**

Né le 28 juillet 1997 à Dogbo-Ayomi (République du Bénin)

**Directeur de thèse**

MCA Anthelme Kouessi AGBODANDE

**Co-directeurs de thèse**

Dr Patrice DANGBEMEY

Dr Tatiana BAGLO AGBODANDE

**Président du jury**

Professeur Gratien SAGBO

**Membres du jury**

MCA Anthelme Kouessi AGBODANDE

MCA Simon Azandégbé AZOMBAKIN

MCA Moufalilou ABOUBAKAR

**Année académique : 2021-2022**

[1]

**REPUBLIQUE DU BENIN**
*****
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**
---
**UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI**
---
**FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE**
********

N°1200 /2022/UAC/FSS/VD-Ecoles/VD-UFR Pharma/VD UFR Méd/SGE/CSRH/SA

**UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI** **FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE**

NOVEMBRE 2022

Université d'Abomey - Calavi LE DOYEN FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

# LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

**DOYEN : Professeur AVAKOUDJO Josué Dejinnin Georges**

**VICE-DOYEN U.F.R Médecine : Maître de Conférences Agrégé VODOUHE Ulrich Bidossèssi**

**VICE-DOYEN U.F.R Pharmacie : Maître de Conférences Agrégé GANFON Medessou Yowel Habib**

**VICE-DOYENNE /ECOLES : Professeur AZON KOUANOU Angèle**

Année : 2022-2023 (version novembre 2022)

[2]

## PROFESSEURS TITULAIRES

| | |
|---|---|
| 1. Dr HOUINATO Dismand Stéphan..... | Neurologie |
| 2. Dr ADJIBABI Wassi..... | ORL-Chirurgie Cervico Faciale |
| 3. Dr MEHINTO Delphin Kuassi..... | Chirurgie Viscérale |
| 4. Dr GANGBO Flore ..... | Histologie- Embryologie-Cytogénétique |
| 5. Dr LALEYE Anatole O. A ..... | Histologie-Embryologie-Cytogénétique |
| 6. Dr AMOUSSOU-GUENOU Marcellin Kuassi. | Biophysique, Médecine Nucléaire |
| 7. Dr FIOGBE Michel Armand..... | Chirurgie Pédiatrique |
| 8. Dr HANS-MOEVI Aristote ..... | Orthopédie -Traumatologie |
| 9. Dr KPADONOU Toussaint Godonou..... | Médecine Physique – Réadaptation |
| 10. Dr SOUNOUVOU Ignace..... | Ophtalmologie |
| 11. Dr BIAOU Olivier ..... | Imagerie Médicale |
| 12. Dr ODOULAMI-YEHOUESSI Lisette..... | Ophtalmologie |
| 13. Dr ZOUMENOU Eugène..... | Anesthésie-Réanimation |
| 14. Dr DENAKPO Justin Lewis ..... | Gynécologie Obstétrique |
| 15. Dr DOSSOU Francis Moïse ..... | Chirurgie Générale |
| 16. Dr ADEGBIDI Hugues Daniel Gbadébo ..... | Dermatologie Vénérologie |
| 17. Dr AFFOLABI Dissou..... | Bactériologie-Virologie |
| 18. Dr ALAO Modjere Ola Maroufou Jules..... | Pédiatrie et Génétique Médicale |
| 19. Dr ATADOKPEDE Agbomènou Félix..... | Dermatologie- Vénérologie |
| 20. Dr AWEDE Bonaventure Lucien Sévérin..... | Physiologie |
| 21. Dr FIOSSI KPADONOU Emilie..... | Pédopsychiatrie |
| 22. Dr TONATO BAGNAN Josiane Angéline A. | Gynécologie-Obstétrique |
| 23. Dr ADJIEN Kodjo Constant ..... | Neurologie |
| 24. Dr OGOUYEMI HOUNTO Aurore Bertille. | Parasitologie |
| 25. Dr SAGBO Gratien..... | Pédiatrie |
| 26. Dr SEHONOU Jean ..... | Hépato-Gastro-Entérologie |
| 27. Dr AGODOKPESSI Gildas ..... | Pneumo-Phtisiologie |
| 28. ALAMOU Soulé..... | Ophtalmologie |
| 29. Dr ALLABI Aurel Constant Eustache..... | Pharmacologie Clinique |
| 30. Dr AVAKOUDJO Josué D. Georges ..... | Urologie-Andrologie |
| 31. Dr AYELO Ahounmènou Paul ..... | Médecine du Travail |
| 32. Dr GNONLONFOUN Dieu donné ..... | Neurologie |
| 33. Dr HOUNKPATIN Benjamin I. Bodounrin..... | Gynécologie Obstétrique |
| 34. Dr TSHABU AGUEMON Christiane ..... | Gynécologie Obstétrique |

Université d'Abomey-Calavi LE DOYEN FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

[3]

| | |
|---|---|
| 35. Dr ZOMALHETO Zavier Cossi ..... | Rhumatologie |
| 36. Dr YEKPE AHOUANSOU Hermione Patricia Frida.. | Imagerie Médicale |
| 37. Dr AGUEMON Badirou Din..... | Santé Publique |
| 38. Dr ALAGNIDE Hountondji Etienne ..... | Médecine Physique et de Réadaptation |
| 39. Dr AZON KOUANOU Angèle ..... | Médecine Interne |
| 40. Dr GBESSI Dansou Gaspard ..... | Chirurgie Générale |
| 41. Dr HINSON Vikkey Antoine ..... | Médecine du Travail |
| 42. Dr HOUNKPE Pierre Claver ..... | Anesthésie-Réanimation |
| 43. Dr LALYA Francis Honorat..... | Pédiatrie et Génétique Médicale |
| 44. Dr VIGAN Jacques ..... | Néphrologie |

## MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

| | |
|---|---|
| 1. Dr ASSOUTO A. Pamphile. ..... | Anesthésie –Réanimation |
| 2. Dr AVAKOUDJO François ..... | ORL-Chirurgie Cervico Faciale |
| 3. Dr LAWSON AFOUDA Sonia..... | ORL-Chirurgie Cervico Faciale |
| 4. Dr SISSINTO SAVI DE TOVE Yolande..... | Parasitologie-Mycologie |
| 5. Dr YEMOA Loconon Y. Achille. ..... | Chimie Analytique-Bromatologie |
| 6. Dr AGBODANDE Kouessi Anthelme ..... | Médecine Interne |
| 7. Dr ALIHONOU Thierry ..... | Neurochirurgie |
| 8. Dr BAGNAN TOSSA Léhila..... | Pédiatrie et Génétique Médicale |
| 9. Dr GANFON M. Yowel Habib..... | Pharmacognosie |
| 10. Dr KEREKOU Annelie Célestine:..... | Endocrinologie |
| 11. Dr VODOUHE Ulrich B. ..... | ORL-Chirurgie Cervico Faciale |
| 12. Dr WANVOEGBE Armand..... | Médecine Interne |
| 13. Dr CODJO Houétondji Léopold..... | Cardiologie |
| 14. Dr ABOUBACAR Moufalilou ..... | Gynécologie-Obstétrique |
| 15. Dr ABOUKI Chakiratou Olaïdé Adoukê..... | Ophtalmologie |
| 16. Dr ADJADOHOUN Sonia B.M. Gwladys.... | Radiologie, Radiodiagnostic et Imagerie médicale |
| 17. Dr AKODJENOU Joseph ..... | Anesthésie Réanimation |
| 18. Dr AKPADJAN Gbèmawonmédè Fabrice..... | Dermatologie-Vénérologie |
| 19. Dr ALIHONOU Florence Nathalie Yacoba..... | Pédiatrie et Génétique Médicale |
| 20. Dr ANAGONOU Lary Lucrèce..... | Pédopsychiatrie |
| 21. Dr ATTOLOU Sètondji Roger Gilles..... | Chirurgie Générale |
| 22. Dr AZONBAKIN Azandégbé Simon ..... | Histologie-Embryologie-Cytogénétique |
| 23. Dr BIGOT Cédric Egnonwa Parfait ..... | Médecine Légale |

Université d'Abomey-Calavi LE DOYEN FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

[4]

| | |
|---|---|
| 24. Dr BOGNON Gilles Modeste Alain..... | Pédiatrie et Génétique Médicale |
| 25. Dr CHIGBLO Sègla Pascal Eric..... | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie |
| 26. Dr DEGBOE Kaï Bérénice Esthelle ..... | Dermatologie-Vénérologie |
| 27. Dr GNANGNON Freddy Houehanou R..... | Cancérologie Chirurgicale |
| 28. Dr HODONOU Dètondji Fred Jean-Martin... | Urologie-Andrologie |
| 29. Dr IMOROU SOUAÏBOU Yacoubou..... | Chirurgie Générale |
| 30. Dr KLIKPO Elvire ..... | Psychiatrie Adulte |
| 31. Dr KPOSSOU Aboudou Raïmi ..... | Gastroentérologie et Hépathologie |
| 32. Dr LAWANI Ismaïl..... | Chirurgie Viscérale |
| 33. Dr MIKPONHOUE OLOU Rose Christelle ..... | Médecine du Travail |
| 34. Dr OGOUDJOBI Ogourindé Mathieu..... | Gynécologie-Obstétrique |
| 35. Dr PADONOU Abiodun Adébola Djossè..... | Traumatologie-Orthopédie |
| 36. Dr PADONOU Caroline Sourou Clémence..... | Pédiatrie et Génétique Médicale |
| 37. Dr PADONOU Sètondji Géraud Roméo..... | Santé Publique |
| 38. Dr SEIDOU Falilatou ..... | Anatomie et Cytologie Pathologique |
| 39. Dr SONOU Djidjoho Joël Arnaud..... | Cardiologie |
| 40. Dr TOGNIFODE Medesse Véronique..... | Gynécologie-Obstétrique |
| 41. Dr WACHINOU Ablo Prudence..... | Pneumo-Phtisiologie |
| 42. Dr YEVI Dodji Magloire Inès..... | Urologie Andrologie |
| 43. Dr ZOHOUN GUIDIGBI Lutécia Myria A..... | Pédiatrie et Génétique Médicale |

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

## MAITRES ASSISTANTS

| | |
|---|---|
| 1. Dr GANDAHO Hugues Jean-Thierry ..... | Neurochirurgie |
| 2. Dr AGBOTON Bruno Léopold ..... | Néphrologie |
| 3. Dr DJOSSOU Médessè David..... | Odontologie Pédiatrique |
| 4. Dr ADJAGBA Mahouna Philippe Dotou ..... | Cardiologie |
| 5. Dr AMOSSOU Labissi François..... | Traumatologie-Orthopédie |
| 6. Dr BADOU Agnès Oladoun ..... | Sociologie et Anthropologie sociale |
| 7. Dr GNINKOUN Comlan Jules..... | Endocrinologie Métabolisme et Nutrition |
| 8. Dr LOKOSSOU Mègnissè S. Houévi Symphorose... | Gynécologie-Obstétrique |
| 9. Dr TOKOUDAGBA Kossi Jean-Marie Dénis..... | Chimie Organique et Chimie des Substances Naturelles |
| 10. Dr ADJOBIMEY Mênonli..... | Santé au Travail |
| 11. Dr BANCOLE POGNON Sylvie Arlette A..... | Chirurgie Buccale |
| 12. Dr ZOHOUN Comlan Gildas Alban ..... | Hématologie |
| 13. Dr AHOUNOU Ernest Stéphane..... | Anesthésie-Réanimation |

[5]

| | |
|---|---|
| 14. Dr AÏGBE Nestor..... | Ophtalmologie |
| 15. Dr DANGBEMEY Djima Patrice..... | Gynécologie-Odstrétique |
| 16. Dr DO SANTOS ZOUNON Alexis..... | OTO-Rhino Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale |
| 17. Dr HOUNKPONOU AMOUSSOU-GUENOU Eliane Kayivi Murielle ..... | Cardiologie |
| 18. Dr LALEYE Christel Marie Fortunat Olatumbossum B.I. ..... | Anatomie |
| 19. Dr MIZEHOUN Gbédécon Carmelle..... | Nutrition |
| 20. AGBOKPONTO Janvier Engelbert..... | Chimie Analytique |
| 21. Dr ASSANHOU Assogba Gabin..... | Pharmacie Galénique |
| 22. Dr AZA-GNANDJI Guy-Gérard..... | Psychiatrie |
| 23. Dr BAGLO Dédé Priscillia Tatiana..... | Hématologie Biologie |
| 24. Dr GOUKODADJA Oswald..... | Traumatologie Orthopédie |
| 25. Dr SOSSA Jean ..... | Urologie |

## ASSISTANTS

| | |
|---|---|
| 1. Dr VIGNON Cyprien Kossi..... | Chirurgie Générale |
| 2. Dr LANKPEKO AFFOLABI Clémence M. ..... | Pédiatrie et Génétique Médicale |
| 3. Dr YAKOUBOU YOBO Annatou ..... | Pédiatrie et Génétique Médicale |
| 4. Dr VIGNON Koffi Rodolphe ..... | Hépato-Gastroentérologie |
| 5. Dr AMONLES Yves D. ..... | Psychiatrie |
| 6. Dr HOUESSOU ENIANLOKO TCHIAKPE Nicole Zinhoué ..... | Pédiatrie |
| 7. Dr HOUNDETOUNGAN David Gilles..... | Biophysique |
| 8. Dr DADJO Kinski Aumar..... | Traumatologie Orthopédie |
| 9. Dr HOUEZE Richard Ghislain Constantin..... | Neurologie |

Le Doyen,

**Professeur Josué Dejinnin Georges AVAKOUDJO**

***Que les bénédictions soient et que ta volonté soit faite, Seigneur !***

***Je te bénis et te bénirai toujours ; ton amour est si incommensurable et si merveilleux. Je réalise une fois encore que je ne suis qu'une goutte d'eau de l'océan d'amour que tu constitues, Seigneur. Merci d'avoir guidé mes pas et permis de vivre diverses expériences mais surtout merci d'avoir mis sur mon chemin, d'aussi merveilleuses personnes.***

# DEDICACES

- **A mon feu papa, Paul Mêtchonnou SOTOGNON** *:*

J'aurais tellement aimé qu'en ces jours, tu sois assis à la première table comme ce fut le cas pour mes tous premiers résultats. Mais la nature en a très tôt décidé autrement. Je te porte et te porterai toujours au plus profond de moi. Tu restes ma source d'inspiration et je tâcherai toujours d'honorer ta mémoire. Paix à toi très cher papa !

- **A ma très chère et tendre maman, *Virginie FANGNINOU* :**

J'ai connu depuis tout petit une femme battante, courageuse et très intelligente qui mélange à perfection douceur et altruisme. Je me rappelle encore de ces moments où tu nous aidais à répéter nos leçons… Je suis convaincu que tu serais venue faire pareil avec les formes mésomères limites si tu le pouvais. La vie a très tôt changé les règles du jeu mais tu as su conduire la barque jusqu'à ce que nous en soyons là. Merci maman pour ton amour inconditionnel, merci pour tes précieux conseils et les encouragements sans lesquels rien n'était gagné. Tu connais mon amour et mes prières pour toi. Que le Seigneur te garde en bonne santé !

- **A mes frères et sœur Philippe, Rosalie, Parfait et Maurice :**

La vie a eu raison de vous avoir mis à mes côtés. Sincèrement, merci à chacun pour la fraternité, l'amitié et le soutien permanent. Que la vie nous unisse davantage !

- **A mon grand frère, Dr Franck C. SOTOGNON** :

Vous avez été un exemple pour moi depuis tout petit. Je suis très reconnaissant pour tout le soutien, les orientations et les mots d'encouragement depuis lors. Soyez bénis !

- **A mon grand frère Bonaventure SOTOGNON** *:*

Je ne sais quelle expression conviendrait le mieux en ces circonstances pour décrire un frère qui est toujours présent à vos côtés pour vous apporter son soutien. Je vous

dédie ce travail en souvenir à mon premier bain de foule à l'Université en 2015 … Que le temps passe très vite ! Soyez bénis !

- **A ma tendre et douce Médeline TCHAOU:**

J'ai très vite compris que je ne me suis point trompé. Je sais à quel point j'ai de la baraka et toute ta famille et toi ne cessez de me le prouver à chaque instant. Merci pour les sacrifices, le soutien, la patience et les moments passés à tes côtés ! Ce travail est aussi le tien. Que les bénédictions soient !

# REMERCIEMENTS

- **A mes amis Florent HOUNTONDJI et Paul ANATO** : il n'y a rien au-dessus de l'amitié et de la fraternité que vous manifestez depuis que nous nous sommes connus. Que le seigneur nous unisse davantage !
- **A mes amis Mathias AVOCE et Marius ZOKPODO** : merci pour votre amitié et votre fraternité ! Belle carrière à vous !
- **A mon amie Adorelle NDANGA** : nous avons connu ensemble les diverses saisons de cette faculté. Plus qu'une amitié, tu en es devenue une sœur, mon « intima » ! Très belle carrière à toi !
- **A mon ami Régis Fortuné PADONOU:** tu es le compagnon parfait des situations d'urgences ; je te dédie ce travail en souvenir de tout ce que nous avons vécu ensemble. Belle carrière à toi !
- **A mon ainé Cédric DOSSOU,** je te dédie ce travail en reconnaissance à tes encadrements en anatomie.
- **A mon ainé Dr Ange FALADE**, ce travail a abouti grâce à votre dévouement, à votre disponibilité et à votre altruisme à mon endroit ! Vous êtes pour moi un exemple.
- **A mon ainé, Nicolas AMEGAN,** merci pour votre déterminante contribution à la réussite de ce travail !
- **A mes cadets Pons N, Régis H, Frédérico, Crespin E.** je vous témoigne ma reconnaissance pour votre sacrifice au cours de la réalisation de ce travail.
- A monsieur **Alfred FATONDE**, actuel Surveillant du laboratoire d'Hématologie du CNHU-HKM et madame **Laurenda Houéfa DEGBELO,** Technicienne dans le même laboratoire: merci pour votre disponibilité et pour votre contribution à la réussite de ce travail. Que le tout puissant vous bénisse !
- **A tout le personnel des laboratoires d'hématologie du CNHU-HKM et du CHU-MEL** : profondément merci pour votre contribution au déroulement de ce travail !

- **A tout le village de la « Telos 335 »** : vous avez garni la fin de cette aventure telle la cerise sur le gâteau. Vous avez réussi à euphémiser le parcours durant toute la période de nos stages internés et même au-delà. Nous sommes devenus une chaleureuse famille ! Belle carrière à tous !
- **A tous les collègues de la « Team 44 »** de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou : une aventure qui s'achève et qui ouvre les portes sur un nouvel horizon ; C'est un réel plaisir d'avoir passé ces moments riches en expériences à vos côtés ! Belle carrière à chacun et à tous !

# HOMMAGES

- **A tous les Maîtres de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou**, nous sommes fier et reconnaissant d'avoir bénéficié de votre encadrement durant tout notre cursus !

**Hommages respectueux !**

- **A notre Maître et Directeur de thèse, Dr Anthelme Kouessi AGBODANDE,**

Maître de Conférences Agrégé de Médecine interne à la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou : nous avons toujours été séduit par votre promptitude, votre rigueur scientifique et votre grandeur d'esprit sans jamais rien sacrifier à votre gentillesse et à votre sens de l'humour depuis nos stages académiques dans le service de Médecine interne jusqu'au déroulement de ce travail ; nous sommes très honoré de vous avoir comme Directeur de ce travail et vous resterez pour nous un modèle. Merci pour les orientations et les sages conseils ! Soyez-en bénis !

**Hommages respectueux !**

- **A notre Maître et co-Directeur de thèse, Dr Patrice DANGBEMEY,**

Maître Assistant de Gynécologie-Obstétrique à la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou : vous avez promptement accepté conduire ce travail malgré vos multiples occupations et votre agenda très chargé. Nous avons particulièrement admiré votre rigueur, votre endurance et votre acharnement au travail depuis les enseignements théoriques de Gynécologie-Obstétrique jusqu'au déroulement de ce travail en passant par nos stages académiques dans le service de Gynécologie-Obstétrique du CHU-MEL. Merci d'avoir dirigé ce travail ! Soyez-en bénis !

**Hommages respectueux !**

- **A notre Maître et co-Directrice de thèse, Dr Tatiana BAGLO AGBODANDE,**

Vous avez fait de ce travail une priorité personnelle et particulière. Votre leadership a eu le mérite de nous permettre de rassembler les ressources nécessaires à la réussite de ce travail. Vos diverses responsabilités et votre agenda toujours très chargé ne vous ont nullement empêchée de veiller rigoureusement au déroulement de ce travail. Vous avez toujours su trouver les justes mots pour nous motiver et encourager à surmonter les divers obstacles qui se présentaient à chaque fois. Vos qualités humaines et la qualité de l'accueil dont nous avons bénéficié n'ont fait que faciliter le déroulement de ce travail. Nous sommes honoré et admiratif ! Soyez-en bénis !

**Hommages respectueux !**

# LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

| | | |
|---|---|---|
| **ACL** | : | Anticardiolipine |
| **Ac** | : | Anticorps |
| **ACC** | : | Anticoagulant Circulant |
| **Ag** | : | Antigène |
| **ALAT** | : | Alanine Aminotransférase |
| **APL** | : | Anticorps Antiphospholipides |
| **APTT-LA** | : | Activated Partial Thromboplastin Time-Lupus Anticoagulant |
| **ASAT** | : | Aspartate Aminotransférase |
| **AVK** | : | Anti-Vitamine K |
| **CaCl2** | : | Chlorure de Calcium |
| **CAPS** | : | Syndrome Catastrophique des Anticorps Antiphospholipides |
| **CHU-MEL** | : | Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune |
| **CIVD** | : | Coagulation Intravasculaire Disséminée |
| **CNHU-HKM** | : | Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert Koutoukou Maga |
| **CUGO** | : | Clinique Universitaire de Gynécologie -Obstétrique |

| | | |
|---|---|---|
| **dRVVT** | : | Temps de Venin de Vipère Russel dilué |
| **ELISA** | : | Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay |
| **FCS** | : | Fausse Couche Spontanée |
| **GPI** | : | Glycoprotéine de type I |
| **GP IIb/IIIa** | : | Glycoprotéine IIb/IIIa |
| **HELLP** | : | Hemolysis Elevated Liver Low-Platlet |
| **HIA** | : | Hôpital de l'Instruction des Armées |
| **HTA** | : | Hypertension Artérielle |
| **Ig G/M** | : | Immunoglobuline de type G/M |
| **ISTH** | : | International Society of Thrombosis and Hemolysis |
| **KCT/TCK** | : | Temps de Céphaline Kaolin |
| **LA** | : | Lupus Anticoagulant |
| **MAT** | : | Microangiopathie Thrombotique |
| **MFIU** | : | Mort Fœtal In-Utéro |
| **NO** | : | Monoxyde d'Azote |
| **OMI** | : | Œdème des Membres Inférieurs |
| **PAD/PAS** | : | Pression Artérielle Diastolique/Systolique |
| **RGPH4** | : | Le 4ème Recensement Général de la Population et de l'Habitation |
| **RCIU** | : | Retard de Croissance In-Utéro |
| **SA** | : | Semaine d'Aménorrhée |

| | | |
|---|---|---|
| **SAPL** | : | Syndrome des Anticorps Antiphospholipides |
| **TCA** | : | Temps de Céphaline avec Activateur |
| **TNF** | : | Tumor Necrosis Factor |
| **TP** | : | Taux de Prothrombine |
| **TS** | : | Temps de Saignement |
| **TTD** | : | Temps de Thromboplastine Diluée |
| **VIH/ PV-VIH** | : | Virus de l'Immunodéficience Humaine/ Personne vivant avec le VIH |

# LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Cadre conceptuel de l'étude de l'ACC chez les patientes ayant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL. ..... 6

**Figure 2** : Figure résumant la physiopathologie des anticorps antiphospholipides [31]. ..... 17

**Figure 3** : Diagramme de flux de recrutement des patientes présentant une morbidité évocatrice du SAPL au CHU-MEL et au CNHU du 15 Septembre au 15 Décembre 2022. ..... 50

**Figure 4**: Distribution selon les tranches d'âge des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. ..... 51

**Figure 5:** Distribution, selon la profession, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. ..... 52

**Figure 6**: Distribution, selon l'ethnie, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. ..... 53

**Figure 7**: Distribution, selon la situation matrimoniale, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022 ..... 54

**Figure 8**: Distribution, selon le département de provenance, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. ..... 55

**Figure 9**: Distribution, selon les antécédents de morbidités obstétricales, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=65)..... 61
**Figure 10** : Distribution, selon les anomalies objectivées à l'hémogramme, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=35) ..... 65
**Figure 12:** Distribution, selon l'âge, des patientes présentant l'ACC lupique au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=23)..... 66
**Figure 13**: Distribution, selon les antécédents gynéco-obstétricaux, des patientes présentant l'anticoagulant circulant de type lupique au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=23). ..... 69
**Figure 14:** Distribution, selon morbidités obstétricales objectivées, des patientes présentant l'anticoagulant circulant de type lupique au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=23). ..... 71
**Figure 15** :Image montant des tubes citratés contenant du sang centrifugé..... b
**Figure 16** : Image montrant des cryotubes contenant du plasma doublement centrifugé..... c
**Figure 17**: Image montrant le réactif Dade Actin FS, Lot 562425, Exp 15/05/2024 d
**Figure 18** : Image montrant des solutions de Chlorure de Calcium CaCl2 0,025mol/l, Lot 563914, Exp 05/04/2027..... d
**Figure 19** : Image montrant le réactif Dade Ci-trol 1,lot 548511,exp :21/02/2024).. e
**Figure 20** : Image montrant le réactif Dade Ci-Trol 2,lot 548519,Exp 02/11/2024 .. e
**Figure 21** :Image montrant le réactif DIAGNOSTICA STAGO , photo prise le 20/01/2023..... e
**Figure 22**: Image montrant le réactif Dade Innovin, Lot 564613A , Exp 10/02/2025f

# LISTE DES TABLEAUX

**Tableau I** : Tableau présentant les potentielles cellules cibles des anticorps antiphospholipides ..... 13

**Tableau II** : Répartition, selon le motif d'admission, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=65) ..... 56

**Tableau III**: Répartition, selon les antécédents médicaux, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. ..... 56

**Tableau IV**: Répartition, selon la gestité et la parité, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022.(N=65) ..... 58

**Tableau VI**: Répartition, selon les antécédents de morbidités obstétricales, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=65) ..... 60

**Tableau VII:** Répartition, selon le traitement en cours, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=65) ..... 62

**Tableau VIII**: Répartition, selon les manifestations obstétricales objectivées, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=65) ..... 63

**Tableau IX** : Répartition, selon le mode de survenue et la cause probable des accouchements prématurés, des patientes présentant des morbidités obstétricales

évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=65) ..... 64

**Tableau X :** Répartition, selon le motif d'admission et les antécédents médicaux, des patientes présentant l'ACC lupique au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=23)..... 67

**Tableau XI** : Répartition, selon la gestité, la parité et le nombre d'enfants vivants, des patientes présentant l'ACC lupique au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=23)..... 68

**Tableau XII:** Répartition, selon les données de l'anamnèse gestationnelle, des patientes présentant l'anticoagulant circulant de type lupique au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=23)..... 70

**Tableau XIII :** Facteurs sociodémographiques associés à la présence de l'anticoagulant circulant de type lupique chez les patientes présentant des morbidités évocatrices du SAPL au CNHU-HKM et au CHU-MEL du 15 septembre au 15 décembre 2022. (n=65) ..... 72

. **Tableau XIV:** Antécédents gynéco-obstétricaux associés à la présence l'ACC chez les patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL au CNHU et au CHU-MEL en 2022. (N=65) ..... 75

**Tableau XV** : Identification des données de l'anamnèse gestationnelle pouvant être associées à la présence de l'ACC chez les patientes ayant présenté des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL au CNHU et au CHU-MEL du 15 septembre au 15 décembre 2022 ..... 75

**Tableau XVI** : Tableau présentant l'association entre les manifestations obstétricales objectivées et la présence de l'anticoagulant circulant de type lupique chez les patientes présentant des morbidités obstétricales au CNHU et au CHU-MEL du 15 septembre au 15 décembre 2022 (N=65) ..... 76

**Tableau XVII** : Tableau présentant l'association entre les manifestations hématologiques et la présence l'ACC chez les patientes présentant des morbidités

obstétricales évocatrices du SAPL au CNHU et au CHU-MEL du 15 septembre au 15 décembre 2022 ..... 77

**Tableau XVIII :** Tableau montrant l'association entre les résultats du TCA Actin FS et la présence l'ACC lupique chez les patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL au CNHU et au CHU-MEL du 15 septembre au 15 décembre 2022 ..... 77

**Tableau XIX :** Tableau montrant les définitions opérationnelles des variables.....f

# SOMMAIRE

**INTRODUCTION** ..... **1**

**OBJECTIFS** ..... **5**

**1 GENERALITES** ..... **1**

**2 CADRE ET METHODES D'ETUDE** ..... **32**

**3 RESULTATS** ..... **50**

**4 DISCUSSION** ..... **80**

**CONCLUSION** ..... **89**

**SUGGESTIONS** ..... **91**

**REFERENCES** ..... **94**

# INTRODUCTION

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) obstétrical constitue une source majeure d'issues défavorables de grossesse [1]. Il peut être responsable de fausses couches à répétition, de mort fœtale in-utero inexpliquée, d'accouchements prématurés et de prééclampsie sévère.

Aux Etats-Unis, en 2017, la prévalence du SAPL en population générale avait été estimée à 50 cas pour 100 000 habitants et à 9% chez les patientes présentant des morbidités obstétricales en 2022 [2,3]. D'autres études ont montré que les issues défavorables de grossesse surviennent dans 50 à 75 % des cas chez les patientes atteintes de ce syndrome et de ce fait, il devrait faire l'objet d'un dépistage systématique afin de prévenir ou de prendre en charge d'éventuelles morbidités obstétricales [4, 5].

Selon les travaux de Rodrigues et al. en 2019 au Sénégal, 15 à 20% des patientes ayant des fausses couches spontanées récurrentes étaient porteuses d'anticorps antiphospholipides. La perte de grossesse est extrêmement traumatisante tant émotionnellement que physiquement pour le couple et surtout pour la femme en âge de procréer ; elle apparaît comme un marqueur de complications des grossesses ultérieures [6, 7]. Ceci est encore plus vrai dans le contexte culturel africain où la société accorde une importance particulière à la procréation [4,8]. L'anticoagulant circulant de type lupique, semble en effet être associé spécifiquement à l'infertilité primaire, en interférant avec la décidualisation de l'endomètre. Il peut également induire des effets pro-inflammatoires et thrombotiques dont la finalité est la restriction de la croissance intra-utérine et la perte fœtale [9].

Les critères d'investigation du syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) exigent des preuves documentées de thrombose vasculaire et/ou de complications obstétricales avec identification de façon persistante de l'un au moins des anticorps suivants : anticorps anticardiolipine, anticorps anti-$\beta_2$-glycoprotéine I et l' anticoagulant circulant de type lupique [10].

Le lupus Anticoagulant qui fait objet de notre étude est à l'origine, in vitro, de l'allongement des tests de coagulation qui dépendent des phospholipides à savoir : le temps de céphaline avec activateur ( TCA), le temps de thromboplastine diluée (TTD), et le temps de Venin de Vipère Russel dilué (drVVT) [11].

Plusieurs situations cliniques justifient la recherche du lupus anticoagulant mais passent souvent inaperçues surtout en Afrique sub-saharienne [12]. Son épidémiologie reste donc mal connue notamment dans la plupart des pays d'Afrique au Sud du Sahara en raison de l'accès limité aux outils de diagnostic [2]. En Europe, les travaux de Gros et al .avaient permis d'estimer la prévalence hospitalière du lupus anticoagulant à 13,8% en 2022 [13].

La prévalence du lupus anticoagulant chez les patientes présentant des pertes de grossesses récurrentes au Nigéria en 2016 était de 14,1 % et était plus élevée que celle des patientes n'ayant pas eu de pertes de grossesses [4]. En Tunisie en 2022, la fréquence des anticoagulants circulants de type lupique était de 24,52% chez les patientes ayant présenté des manifestations cliniques du syndrome obstétrical des anticorps antiphospholipides [14].

Au Bénin, le dépistage d'anticoagulant circulant (ACC) de type lupique n'est pas réalisé en routine dans les laboratoires d'analyse médicale et à notre connaissance, aucune étude n'y a recherché l'ACC lupique chez les patientes présentant des morbidités obstétricales. Une recherche systématique de l'ACC lupique chez des patientes suivies pour maladie auto-immune au CNHU-HKM de Cotonou en 2016 a révélé une prévalence de 27,3% [15].

La présente étude permettra donc de déterminer la fréquence du lupus anticoagulant chez les patientes présentant une morbidité obstétricale évocatrice du SAPL dans deux maternités de référence de Cotonou (CUGO et CHU-MEL) et d'identifier les facteurs associés. Il s'agit d'une étude préliminaire destinée à situer le problème afin de mettre en place une politique adéquate de prise en charge.

Pour mener à bien ce travail, nous nous sommes assignés les objectifs suivants :

# OBJECTIFS

## ➢ Objectif général

Étudier la place de l'anticoagulant circulant de type lupique dans la survenue des manifestations obstétricales évocatrices du SAPL dans les maternités de référence de Cotonou en 2022.

## ➢ Objectifs spécifiques

- ✓ Calculer la fréquence du lupus anticoagulant chez les patientes ayant présenté des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL dans deux maternités de référence de Cotonou en 2022 ;
- ✓ Décrire le profil clinique des patientes présentant le lupus anticoagulant dans deux maternités de référence de Cotonou en 2022 ;
- ✓ Identifier les facteurs associés à la survenue du lupus anticoagulant chez les patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL dans deux maternités de référence de Cotonou.

# CADRE CONCEPTUEL

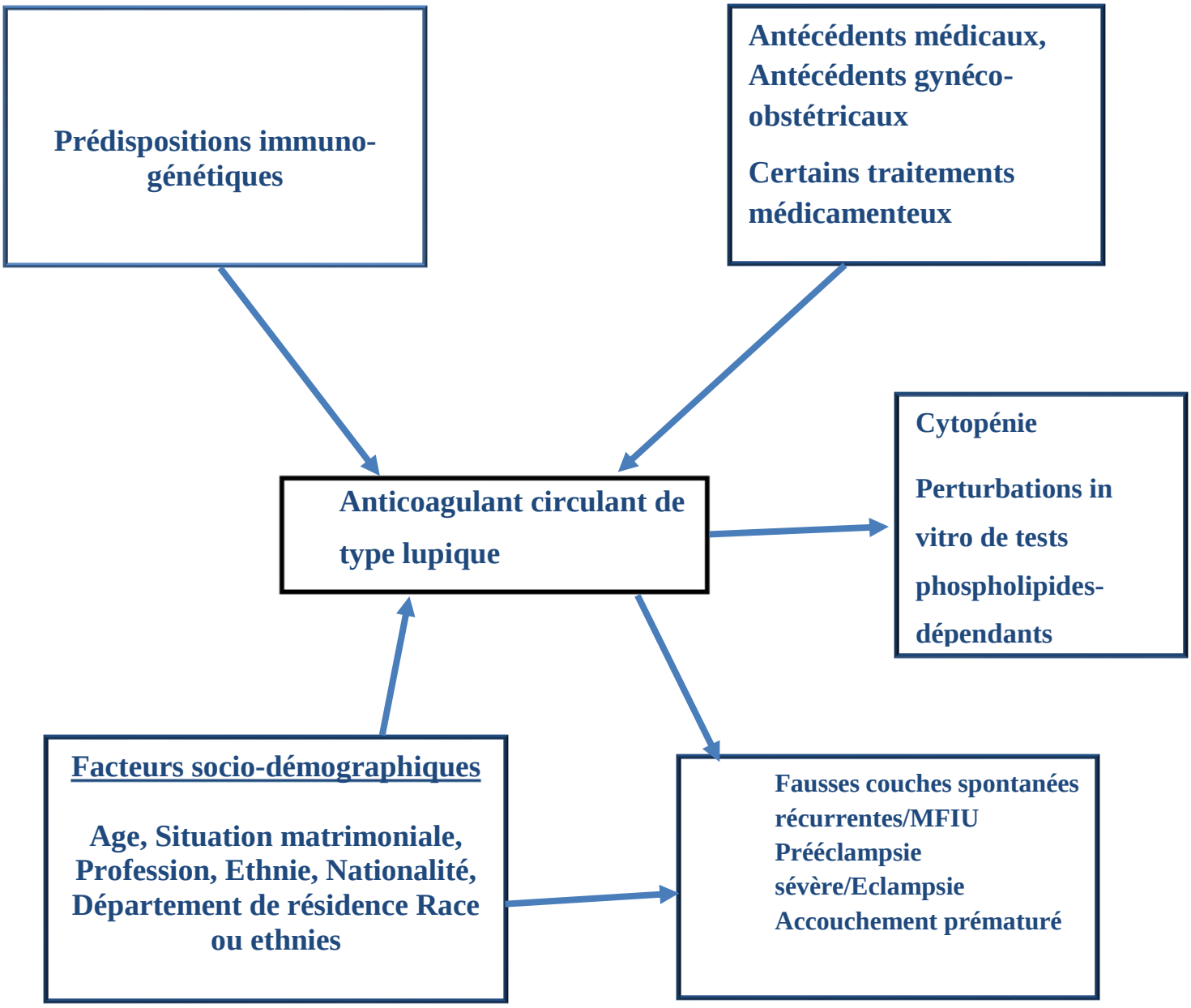



**Figure 1** : Cadre conceptuel de l'étude de l'ACC chez les patientes ayant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL.

# GENERALITES

# 1. GENERALITES

## 1.1 Définition

Le **syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL)** est une maladie auto-immune acquise caractérisée par une thrombose veineuse ou artérielle et/ou des pertes de grossesse en présence d'anticorps anti phospholipides constamment positifs [16,17]. Ce syndrome est dit primaire lorsqu'il survient en dehors d'une autre maladie auto-immune et est dit secondaire lorsqu'il survient en présence de cette dernière [10,17].

Les **anticorps antiphospholipides** constituent une famille hétérogène d'auto-anticorps dirigés contre des glycoprotéines en concertation avec des phospholipides anioniques ou neutres [10]. Au nombre de ces auto-anticorps, on distingue : Les anticorps anti-cardiolipine, les anticorps anti-bêta 2 glycoprotéines I et l'anticoagulant circulant de type lupique [18].

## 1.2 Intérêt

- Sur le plan épidémiologique

L'épidémiologie du lupus anticoagulant est mal connue. Il s'agit d'une pathologie relativement rare mais dont les conséquences sont énormes.

En Afrique, notamment au Bénin, peu d'études sont menées sur les anticorps antiphospholipides.

- Sur le plan diagnostique :

✓ Le dépistage de l'anticoagulant circulant de type lupique n'est pas disponible en routine dans les laboratoires du Bénin.

✓ Un arsenal de plusieurs tests différents est nécessaire pour la détection de l'anticoagulant circulant de type lupique [19].

- Sur le plan pronostique

✓ le lupus anticoagulant serait le principal prédicteur d'issues défavorables de grossesse chez les patientes positives aux anticorps antiphospholipides [20] ;

✓ le diagnostic précoce de la présence du lupus anticoagulant favorisera une prise en charge précoce des issues défavorables de grossesse et permettra surtout de prévenir les autres manifestations thrombotiques du SAPL ;

✓ le pronostic des patientes porteuses du lupus anticoagulant dépend des types d'anticorps, du caractère primaire ou secondaire de la maladie, du terrain et surtout de la nature thrombotique et/ou obstétricale [1,21]. Pour les atteintes purement obstétricales, près de 70% des patientes peuvent avoir des grossesses ultérieures réussies à condition qu'un traitement efficace ait été mis en place [1,16]. Costedoat et al. avaient également retrouvé en 2012 un pourcentage de grossesses réussies supérieur à 70% dans une population de patientes traitées à base d'aspirine et d'héparine de bas poids moléculaire [12,22]. Ces derniers ont défini certains facteurs pronostiques qui seraient péjoratifs pour la survie de la grossesse [23] : l'existence d'un antécédent de thrombose,l'apparition d'une prééclampsie sévère précoce, le lupus systémique, la triple positivité aux anticorps antiphospholipides, la mise en évidence d'un lupus anticoagulant au cours d'une grossesse antérieure, anomalie de l'artère ombilicale au Doppler, présence d'un index de résistance utéro-placentaire anormalement élevé, la persistance d'une incisure protodiastolique et une diminution du flux diastolique.

Selon une cohorte Française publiée en 2015, un schéma thérapeutique adapté aux grossesses de patientes atteintes d'un syndrome des anticorps antiphospholipides permet d'améliorer leur pronostic obstétrical, sans atteindre celui de la population générale [24]. Le risque de récidive reste élevé en l'absence de traitement [25].

En cas de syndrome catastrophique des antiphospholipides, la survie des patients dépend de la précocité du diagnostic et de la rapidité de la mise en route de thérapeutiques ciblées efficaces [26].

En ce qui concerne le pronostic fœtal, il réside essentiellement dans la survenue de fausses couches spontanées, de mort fœtale in-utéro, d'insuffisance placentaire et de prématurité [17]. Ces complications sont considérablement modifiées par un traitement bien conduit.

## 1.3 Historique

L'histoire de la découverte du lupus anticoagulant fait partie intégrante de celle des anticorps anti-phospholipides qui débute en 1906 quand Wassermann met au point un test diagnostique de la Syphilis en utilisant pour substrat un antigène. Par la suite, il s'est avéré que des patients non syphilitiques, en particulier ceux ayant une connectivite de type lupique, pouvaient présenter des tests VDRL positifs, correspondant à de fausses sérologies syphilitiques positives (TPHA négatif) [27,28].

JANDSTEINER démontre, en 1907, que cet antigène est présent dans certains organes normaux chez l'animal. Cet antigène sera identifié en 1941 par PANGORN comme étant un phospholipide de charge négative nommé « cardiolipine » car extrait du cœur de bœuf. En 1952, MOORE et MOHR utilisent le terme de « Fausse positivité pour la syphilis » chez un malade souffrant de Lupus érythémateux disséminé.

L'anticoagulant lupique a été décrit pour la première fois en 1953 comme étant la cause d'une diathèse hémorragique chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique qui présentaient un allongement des temps de coagulation dépendants de phospholipides. Le terme « anticoagulant lupique » a été inventé à la suite de leur présentation clinique. Ce nom s'est avéré malheureux par la suite, étant donné que de nombreux patients présentant ces anomalies ne sont pas atteints de lupus et que la principale manifestation clinique est un effet pro-coagulant plutôt qu'anticoagulant. En fait, la diathèse hémorragique chez les patients décrits à l'origine était probablement due à un effet rare dans lequel l'anticoagulant lupique était spécifique de la prothrombine [29].

C'est en 1954 que BEAUMONT décrit la présence d'un anticoagulant circulant chez une patiente qui a fait sept (07) fausses couches spontanées précoces. En 1963, BOWIER rapporte l'association d'anticoagulants circulants dits lupiques et la survenue de thromboses veineuses ou artérielles. Deux ans plus tard, ALARCON-SERGOVIA décrit les vasculopathies associées au lupus érythémateux disséminé. Il faudra attendre FEINSTEIN et RAAPORT qui décrivent en 1972 la présence d'un inhibiteur acquis de la coagulation. En 1975, NILLSON documente le risque de pertes fœtales à répétition associé à la présence d'un lupus anticoagulant et décrit la présence de multiples infarctus et nécroses au sein du placenta. VON FELTEN, en 1977, reconnait les anticorps anti phospholipides comme étant la cause de thrombopénies et en 1980, SOULIER et BOFFA constatent que ces anticoagulants circulants sont également associés à des pertes fœtales répétées. Puis CARRERAS, en 1981, démontre l'altération du métabolisme de la prostacycline chez les patientes qui ont des pertes fœtales à répétition, des antécédents obstétricaux de Mort Fœtales In-Utéro (MFIU) ou de retard de croissance Intra Utérin (RCIU). HARRIS, en 1983, met au point un test de recherche d'agglutinines irrégulières pour la recherche d'anticorps anti cardiolipines et HUGHES, la même année, associe thromboses, avortements, pathologie cérébrale et lupus anticoagulant. Il parle alors du « syndrome anti

cardiolipine ». En 1985, il mit au point un test ELISA pour la recherche des anticorps et HARRIS parle de « Syndrome des anti phospholipides » ou SAPL [30].

## 1.4 Physiopathologie

Le caractère hétérogène des anticorps antiphospholipides explique la possibilité d'une diversité dans leurs mécanismes d'action. Il est important de rappeler à ce niveau les principales cibles membranaires de ces anticorps : les phospholipides neutres, ceux qui sont anioniques puis les complexes protéiques plasmatiques. Les phospholipides anioniques sont la cardiolipine, la phosphatidylsérine et le phosphatidylinositol alors que les phospholipides neutres sont la phosphatidylcholine et la phosphatidyléthanolamine. Quant aux complexes protéiques plasmatiques ,ils sont constitués de la bêta-2-GP I et de la prothrombine [31] .

Selon la cible membranaire d'action, on distingue : les Anticorps Anticardiolipines, les Anticorps anti Bêta-2-GPI puis les Anticoagulants circulants de type lupique qui peuvent agir soit sur les phospholipides anioniques/neutres ou les complexes protéiques notamment une action anti-prothrombine [21,32]. Ces cibles membranaires peuvent se situer sur plusieurs types de cellules dont les cellules endothéliales, les plaquettes et les autres cellules inflammatoires( monocytes) [10].

Le tableau I présente l'effet des anticorps sur chaque type de cellule :

**Tableau I** : Tableau présentant les potentielles cellules cibles des anticorps antiphospholipides

| | **Principales cellules cibles** | | |
|---|---|---|---|
| | **Cellules endothéliales** | **Plaquettes** | **Monocytes** |
| Effets des anticorps sur la cible | -Induction d'un phénotype pro-inflammatoire et pro-adhésif<br>-Perte de la pellicule protectrice formée par l'annexine V dont l'affinité pour les PL est plus faible que celle du complexe Ag b2GP1 - Ac à la surface des cellules endothéliales qui explique la survenue de thromboses [32] | -Augmentation de l'activation plaquettaire<br>-Augmentation de l'expression du complexe GPIIb/IIIa<br>-Augmentation de la production de thromboxane A2 | Augmentation de l'expression du facteur tissulaire pro coagulant |

L'action sur ces différentes cibles expliquerait la multitude d'effets dont les effets obstétricaux.

La physiopathologie de la morbidité obstétricale en cas de syndrome des anticorps antiphospholipides n'est pas encore totalement comprise ; cependant, elle pourrait être due à l'effet négatif que les anticorps antiphospholipides exercent sur la fonction placentaire, diminuant la viabilité du trophoblaste et son invasivité. Il existe des études expérimentales sur les animaux qui confirment la capacité de grandes quantités

d'anticorps antiphospholipides à induire la résorption et le retard de croissance du fœtus par le dépôt placentaire d'IgG et de compléments, l'infiltration neutrophile et la sécrétion locale de Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-alfa) [33] .

Selon Darnige et al. trois mécanismes physiopathologiques principaux rendent compte de la pathogénicité des anticorps antiphospholipides [10] :

- interférence des anticorps antiphospholipides (APL) avec les systèmes inhibiteurs physiologiques de l'hémostase pouvant induire des thromboses veineuses et les complications obstétricales ;
- activations cellulaires (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes) par les APL, responsables d'un état pro thrombotique à l'origine des thromboses artérielles et de la microcirculation pouvant induire un syndrome catastrophique des APL si localisé au niveau des organes nobles ;
- activation du complément et génération de fragment C5a impliquée dans les complications obstétricales [32].

D'autres auteurs pensent que les anticorps antiphospholipides peuvent altérer le développement de l'ovocyte après sa libération dans le fluide folliculaire, puisque les gamètes ou les embryons de préimplantation n'entrent pas en contact avec le sang maternel. Une théorie alternative repose sur le fait que ces anticorps interfèrent sur la décidualisation utérine, compromettant l'implantation. La décidualisation est la transformation des fibroblastes stromaux endométriaux en cellules sécrétrices déciduales spécialisées, qui fournissent une matrice nutritionnelle et immuno privilégiée, essentielle à l'implantation embryonnaire et au développement placentaire [12].

Des preuves de l'interaction entre les anticorps et la décidue ont été obtenues par des études in vivo. Une étude en 1990 a montré que des souris traitées avec des Anticorps antiphospholipides IgG présentaient, à l 'examen histologique, une nécrose de la

caduque associée à des dépôts intravasculaires d'IgG et de fibrine. Dans d'autres études, grâce à l'analyse immunohistochimique de la caduque de souris gestantes, il a été observé que la caduque est une cible préférentielle pour les compléments après un traitement avec des APL IgG. En plus des modifications inflammatoires de la caduque et de son interférence avec l'implantation embryonnaire, il existe un autre mécanisme par lequel le SAPL est associé à l'infertilité: ll peut également diminuer la réserve ovarienne [9].

Comme dit ci-haut, la pathogénie de la morbidité obstétricale dans le cadre du syndrome des anticorps antiphospholipides n'est pas encore complètement comprise. Initialement, la thrombose intra placentaire était considérée comme le principal mécanisme du mauvais pronostic obstétrical. Cependant, la plupart des études ultérieures n'ont pas été en mesure de feindre des caillots sanguins dans la plupart des placentas des porteuses. D'autres hypothèses ont donc été suggérées, comme le fait que les APL induisent un effet négatif direct sur la placentation, interférant à la fois dans l'invasion trophoblastique et l'angiogenèse endométriale. Immédiatement après l'implantation placentaire, le trophoblaste mononucléaire (cytotrophoblaste) envahit la caduque de l'utérus, se différenciant en un syncytiotrophoblaste. Une partie de ce trophoblaste envahit les artères spiralées utérines qui irriguent la décidue, digérant la musculature et remplaçant les cellules endothéliales qui tapissent ces vaisseaux. Cette invasion est capable de remodeler les artères spiralées et de les transformer en conduits non vasculaires de plus grand calibre. Jusqu'à la moitié de la période de gestation, les artères spiralées sont remodelées sur toute la profondeur de la caduque, jusqu'à un tiers de la profondeur des segments myométriaux. Ce remodelage permet un apport sanguin important et ininterrompu au fœtus pendant la seconde moitié de la gestation, lorsque la demande est plus importante. La majorité des manifestations obstétricales du SAPL, telles que la prééclampsie et le retard de croissance intra-utérin, présentent une incapacité du syncithiotrophoblaste à remodeler adéquatement les artères spiralées. En conséquence, il y a une diminution significative du débit

utéro-placentaire provoquant des lésions ischémiques, un manque de nutriments pour le fœtus, et une augmentation de la vitesse du flux sanguin, ce qui peut endommager le placenta **;** Par conséquent, on peut assister soit à une nécrose villositaire focale soit à un infarctus placentaire à l'origine d'une diminution de l'oxygénation placentaire ce qui entraîne la production de radicaux libres par les cellules endothéliales, la production par le placenta ischémié de certains facteurs actifs sur l'endothélium vasculaire maternel expliquant ainsi les troubles de la perméabilité capillaire (expliquant en partie l'hypertension artérielle) et de la coagulation [9]**.** Notons que l'expression clinique est fonction du terme auquel surviennent les anticoagulants circulants de type lupique et de leur localisation. On assiste à une ou des fausses couches à répétition si apparition au premier trimestre puis on assistera à un syndrome vasculo-rénal ou des MFIU ou RCIU dans les autres cas notamment au-delà de 20 SA [34]. La figure 2 résume les principaux mécanismes d'action des anticorps antiphospholipides.

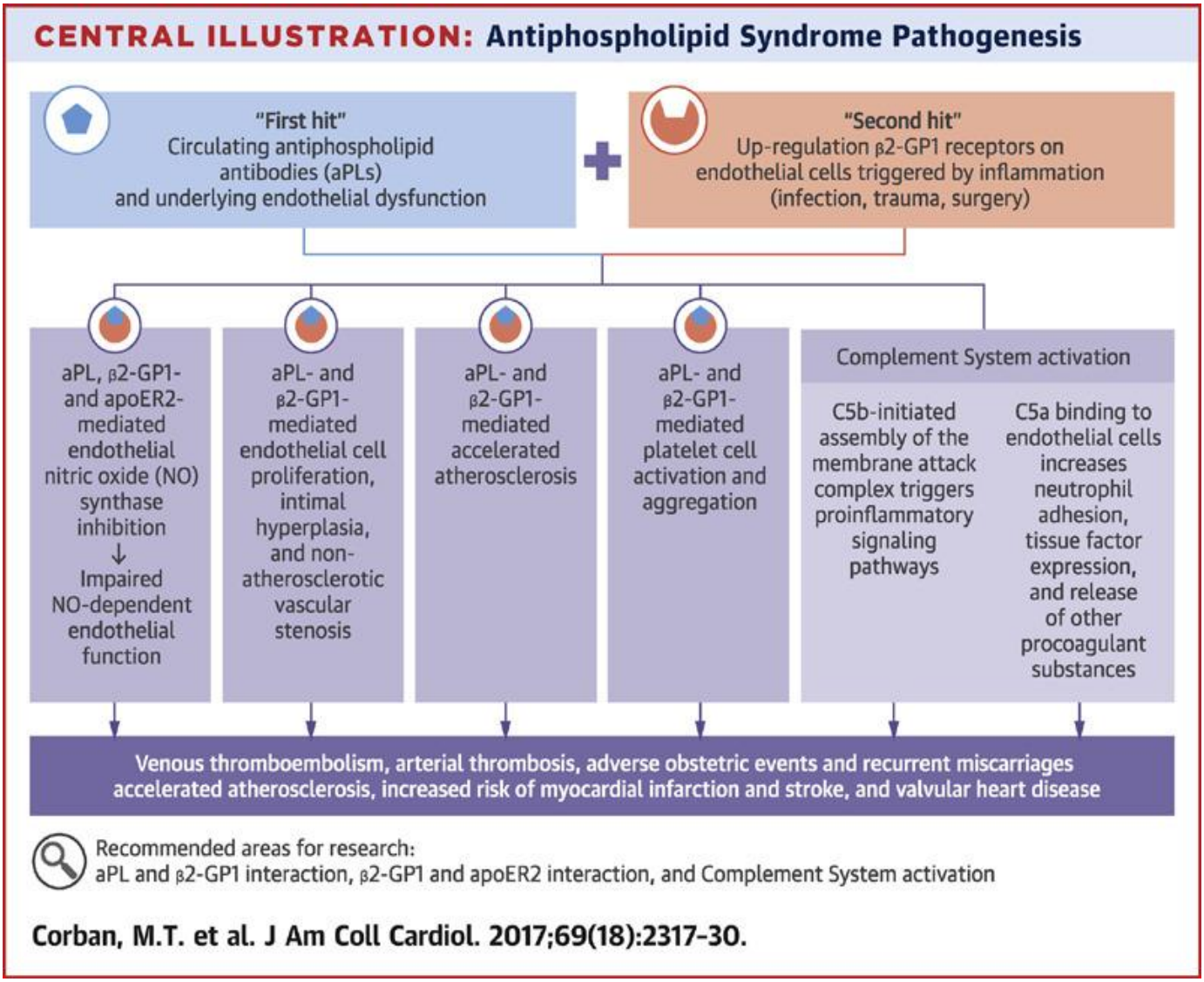



**Figure 2** : Figure résumant la physiopathologie des anticorps antiphospholipides [31].

## 1.5 Diagnostic

### 1.5.1 Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte des anticoagulants lupiques sont nombreuses et réparties en circonstances cliniques majeures et mineures puis biologiques [35]:

- **<u>Circonstances cliniques majeures</u>**
  - ✓ bilan initial et/ou suivi des maladies auto-immunes ;
  - ✓ bilan étiologique de thromboses veineuses profondes ou superficielles inexpliquées dans le cadre d'un bilan de thrombophilie ;
  - ✓ manifestations ischémiques artérielles affectant en particulier le territoire cérébral (thrombose, accidents ischémiques transitoires), coronaire, oculaire, rénal (microangiopathies thrombotiques), notamment lorsqu'elles surviennent chez des sujets jeunes et en l'absence de facteurs de risque identifiés ;
  - ✓ pathologies obstétricales : pertes fœtales ou avortements spontanés précoces récidivants ou MFIU inexpliqués par des causes morphologiques, génétiques ou hormonales, RCIU, prééclampsie ;
  - ✓ syndrome catastrophique des antiphospholipides : thromboses multiples, défaillance multiviscérales (insuffisances rénales/cardiaques, atteinte du système nerveux central, détresse respiratoire, CIVD) ;
- **<u>Circonstances cliniques mineures</u>**
  - ✓ lésions cutanées (livédo réticulaire, nécroses cutanées, hémorragies sous-unguéales) ;
  - ✓ troubles cardiaques : valvulopathies ;
  - ✓ troubles endocriniens ;

- ✓ troubles neurologiques : myélite transverse, épilepsie, chorée ;
- ✓ troubles digestifs : syndrome de Budd-Chiari, infarctus hépatique, infarctus intestinal, infarctus splénique, colite ischémique, infarctus de vésicule biliaire sans maladie lithiasique ;

➢ **<u>Circonstances biologiques</u>**

- ✓ devant une sérologie syphilitique dissociée ;
- ✓ thrombopénies persistantes inexpliquées ;
- ✓ à l'initiative du biologiste, devant la découverte fortuite d'une perturbation du bilan d'hémostase ;

### 1.5.2 Diagnostic positif

Il est basé sur des critères cliniques et biologiques qui correspondent également aux critères diagnostiques du SAPL. Dans d'autres cas, il peut s'agir de formes ne répondant pas aux critères de classification ou de formes compliquées d'emblée.

#### 1.5.1.1 Critères diagnostiques du syndrome des anticorps antiphospholipides(SAPL) [16]

Il existe plusieurs critères de diagnostic du syndrome des antiphospholipides, le plus récent étant celui de **Miyakis** et **al** appelé critères de **classification de Sydney** [21]. Ces critères se subdivisent en critères cliniques et de laboratoire.

➢ **Critères cliniques** :

- ✓ **Thrombose vasculaire**
  - Thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux dans tout tissu ou organe (à l'exclusion de la thrombose superficielle), confirmée par une imagerie ou une histopathologie appropriée ;

- Les autres causes de thrombose doivent être exclues chez les patients âgés ;

✓ **Morbidité de la grossesse** - au moins un des éléments suivants :

- ≥ 1 décès inexpliqué d'un fœtus morphologiquement normal ≥ 10ème semaine de gestation ;
- ≥ 1 naissance prématurée ou un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34ème semaine de gestation en raison d'une éclampsie ou d'une prééclampsie sévère ou d'une insuffisance placentaire ;
- ≥ 3 avortements spontanés consécutifs inexpliqués avant la 10e semaine de gestation, sans causes hormonales, chromosomiques ou anatomiques maternelles.

➢ **Critères de laboratoire** : doit être présent à deux reprises ou plus à au moins 12 semaines d'intervalle l'un au moins des anticorps suivants [31]:

✓ Anticoagulant Circulant de type Lupique (ACC) présent dans le plasma, détecté selon les directives de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ;

✓ IgG et/ou IgM isotype anticardiolipine (aCL) présent à un titre moyen à élevé (c'est-à-dire > 40 unités de phospholipides IgG ou unités de phospholipides IgM) tel que mesuré par ELISA standard ;

✓ Anticorps anti-β2GP1 d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, présent à un titre moyen/élevé (par exemple, > 99e centile ;

#### 1.5.1.2 Cas des manifestations ne répondant pas aux critères diagnostiques [36]

**Selon l'organe ou le système, on distingue :**

- **Cœur :** végétations valvulaires, anomalies valvulaires, endocardite de Libman-Sacks, athérosclérose
- **Digestif :** syndrome de Budd-Chiari, infarctus hépatique, infarctus intestinal, infarctus splénique, colite ischémique, infarctus de vésicule biliaire sans maladie lithiasique, perforation œsophagienne, pancréatite, ascite.
- **Système nerveux :** accident ischémique transitoire, accidents cérébraux thrombotiques ou emboliques, démence multi-infarctus, thrombose veineuse cérébrale, amaurose transitoire ; Chorée, convulsions, myélite transverse, encéphalopathie, migraine, pseudo-tumor cerebri, mononévrite multiple
- **Sang :** thrombopénie, anémie hémolytique, MAT
- **Endocrinien :** infarctus surrénal, insuffisance surrénale, infarctus testiculaire, infarctus prostatique, nécrose de la glande pituitaire, de la glande hypophyse
- **Peau :** thrombophlébite superficielle, hémorragies en flammèche, ischémie cutanée distale, acrocyanose.

#### 1.5.1.3 Détermination biologique de l'anticoagulant circulant de type lupique [10]

Les procédures de détection du lupus anticoagulant doivent toujours inclure une comparaison du temps de coagulation obtenu avec un réactif "de dépistage", contenant une concentration limitée de phospholipides, et un temps de coagulation obtenu avec un réactif "de confirmation", contenant un excès de phospholipides et le même activateur. Lorsque les temps de coagulation sont allongés avec le réactif de dépistage et sont corrigés avec le réactif confirmatoire, on considère qu'un allongement dépendant des phospholipides est prouvé. Pour exclure les déficiences des facteurs de coagulation comme cause de l'allongement de la coagulation dépendant des phospholipides, des tests de mélange, dans lesquels le plasma index est mélangé à un volume égal de plasma normal, doivent être effectués. Si les temps de coagulation avec les tests de dépistage sont encore prolongés dans le test de mélange,

le déficit en facteurs de coagulation est exclu comme cause de la prolongation et la présence d'un inhibiteur est donc supposée [37].

Pour respecter les critères biologiques actualisés du SAPL, la recherche du lupus Anticoagulant doit être pratiquée en suivant les recommandations du Sous-Comité '' Lupus anticoagulant / phospholipid dependent antibodies'' de I'lnternational society on thrombosis and haemostasis(ISTH) qui ont permis d'améliorer la standardisation de la détection du LA [10] . Ces recommandations comportent quatre étapes successives précédées de la phase pré-analytique [10,38]:

**A- dépistage :** mise en évidence d'un allongement de tests de coagulation faisant intervenir des phospholipides ;

**B- mise en évidence d'une activité inhibitrice** : absence ou faible correction de l'allongement du test de dépistage après mélange du plasma et tester avec du plasma normal ;

**C- confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur**

**D- exclusion d'une autre anomalie de la coagulation** (déficit ou inhibiteur spécifique d'un facteur de la coagulation).

**Phase pré-analytique**

II est capital de travailler sur un échantillon de plasma citraté dépourvu le plus possible de plaquettes résiduelles (<10G/L) pour éviter la neutralisation de I' anticoagulant circulant par les phospholipides issus de la lyse des plaquettes, tout particulièrement si l'échantillon est testé après décongélation. Dans ce but, il est recommandé essentiellement une double centrifugation de 2500G pendant 15 minutes à 15°C séparés par une décantation en tube plastique. II faut comme pour tous tests d'hémostase disposer des informations concernant le traitement reçu par le patient et la présence d'héparines (Héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaires) peut entrainer essentiellement des faux positifs, et être détectée par la réalisation d'un temps de thrombine. La recherche d'anticoagulant circulant est par contre réalisable

avec fiabilité chez les patients recevant un traitement par antivitamines K dans certaines conditions.

### A. Tests de dépistage

Certains LA de faible intensité ne sont détectés que par un seul test et compte tenu de la grande hétérogénéité des LA, aucun test ne permet actuellement à lui seul, de détecter la totalité des LA, c'est pourquoi il est recommandé d'utiliser au moins deux tests phospholipides dépendants explorant des voies différentes de la coagulation plasmatique dont la cascade était autrefois décomposée en voie intrinsèque, voie extrinsèque et voie commune [10].

- **<u>Tests de la voie intrinsèque</u>**
  - ✓ **Temps de céphaline avec activateur (TCA)**

La sensibilité de ce test est extrêmement variable comprise entre 45 et 70 %, et dépend du réactif utilisé et plus précisément de sa composition en phospholipides (concentration totale et teneur en phosphatidylsérine) et de l'activateur employé avec par ordre de croissant de sensibilité : silice, acide ellagique, kaolin, celite. Un TCA normal ne permet donc pas d'éliminer la présence d'un LA dans l'échantillon testé. L'utilisation d'un test comme le temps de céphaline kaolin, peu sensible au LA et sensible aux déficits en facteurs, est recommandée pour les examens préopératoires. Ce test permet l'exploration des facteurs de la voie intrinsèque de la coagulation plasmatique. Il consiste à incuber dans une cuvette le plasma d'un patient avec une quantité optimale de phospholipides et un activateur de contact. Il est variable selon sa composition en phospholipides (quantité et origine des phospholipides et/ou le type d'activateur utilisé) [10].

L'incubation se fait en moyenne pendant 180 secondes. Ensuite, à l'aide d'une pipette, l'addition de 50 microlitres de calcium à l'ensemble déclenche la cascade de

réactions. On mesure le temps mis pour aboutir à la formation d'un caillot de fibrine. Ce temps est normalement compris entre 29 et 35 secondes.

**INTERPRETATION DES RESULTATS :** Nous considérons qu'un TCA est allongé chez l'adulte lorsque le ratio temps de la patiente / temps du témoin>1,2 [10]**.**

- **Tests de la voie extrinsèque**
  - ✓ **Le temps de thromboplastine diluée (TTD)**

Le temps de Quick plasmatique est très peu sensible aux lupus anticoagulants et ne sera allongé de façon significative qu'en présence de LA très puissants et surtout s'il existe une hypoprothrombinémie associée. Ce test simple, très utilisé en France et beaucoup moins dans les pays anglo-saxons, présente une bonne sensibilité, variable selon les réactifs, mais une mauvaise spécificité vis-à-vis des LA. La présence dans le plasma échantillon d'héparines est une source de faux positifs. II en est de même pour les hyperfibrinogénémies, incitant à l'utilisation de facteurs de correction. La présence d'anticorps anti-facteur Vlll peut également être responsable de faux positifs. Ce test permet de mettre en évidence l'anticoagulant circulant de type anti-prothrombinase. Ces anticorps circulants gênent l'édification du complexe prothrombinase en bloquant la fixation des facteurs de la coagulation sur les phospholipides nécessaire à leur activation. Ceci entraîne un allongement des temps de coagulation lorsque la concentration en phospholipides utilisée dans le test permet la formation du complexe immun antigène-anticorps. Les thromboplastines utilisées pour le temps de QUICK standard ont une concentration en phospholipides trop importante et les temps de QUICK (TP ou TQ) ne sont la plupart du temps que peu ou pas allongés. La dilution du réactif permet d'obtenir une concentration en phospholipides optimale pour la formation d'un complexe avec l'anticorps. Ceci se traduit par un allongement du temps de coagulation non corrigé par l'ajout du plasma témoin.

**INTERPRETATION DES RESULTATS**

Les résultats sont exprimés en seconde. On considère que le TTD est allongé chez l'adulte si le rapport Temps du mélange/Temps du témoin >1,20 [10].

- **Tests de la voie commune**

✓ **Temps de venin de vipère Russel dilué** (dRVVT)

Ce test est basé sur l'utilisation d'un venin de serpent capable d'activer directement le facteur X (via l'endopeptidase contenue dans le venin) en présence de phospholipides et n'est donc pas influencé par les déficits en facteurs Vlllc, IX ou en facteurs du système contact ou par les inhibiteurs dirigés contre ces facteurs.

✓ **Ratio textarine / ecarine**

La textarine, réactif issu du venin de *Pseudonaja Textiis*, est capable d'activer la prothrombine en présence du facteur V et de phospholipides alors que l'ecarine issue du venin de *Echis carinatus* ne nécessite pas la présence de phospholipides pour activer la prothrombine. Au-dessus d'un seuil de 1.30, le ratio temps de textarine/temps d'ecarine est un marqueur du LA.

**B. Mise en évidence d'une activité inhibitrice[21]**

L'identification de l'effet inhibiteur nécessite la réalisation d'une épreuve de ‘’correction ‘’ consistant à effectuer les tests de dépistage retrouvés allongés sur un mélange du plasma à tester avec un pool de plasma normal.

La présence d'un inhibiteur se traduit par une absence de correction ou un raccourcissement insuffisant de l'allongement du test de dépistage, à l'opposé, l'obtention d'une correction est en faveur d'un véritable déficit d'au moins un des facteurs explorés par le test.

La préparation du plasma normal obéit aux mêmes règles que celle de l'échantillon à tester : pool de plasmas frais (au moins 20) déplaquetté par double centrifugation pouvant être conservé quelques mois à – 80°C ou quelques semaines à - 20 °C.

**L'effet inhibiteur du LA est de type inhibiteur immédiat** contrastant avec les inhibiteurs spécifiques du facteur Vllla dont l'action inhibitrice dépend du temps (2 heures d'incubation). Une activité inhibitrice progressive peut cependant être mise en évidence pour environ 10 % des lupus anticoagulants par l'incubation du mélange 2 heures à 37°C. Généralement le mélange est effectué à parties égales, cependant l'emploi de proportions différentes (01 part de pool pour 2 parts de plasma échantillon) peut conduire à une meilleure sensibilisation du test.

### C. Exclusion d'une anomalie de la coagulation associée

II est nécessaire d'éliminer la présence d'une anomalie de la coagulation associée pouvant être aussi responsable de l'allongement des tests de dépistage. Devant un allongement important du TCA, un dosage des facteurs de la voie intrinsèque doit obligatoirement être effectué afin d'éliminer un éventuel inhibiteur spécifique (anti-Vllla notamment en raison de son potentiel hémorragique) ou un déficit associé en l'un de ces facteurs. La présence d'un LA peut interférer avec les dosages en méthodes chronométriques de ces facteurs Vllla, IX, Xl et Xll entrainant un déficit apparent soit en un seul, mais le plus souvent en plusieurs voire la totalité des facteurs. Ceci doit conduire à la réalisation des dosages des facteurs sur des dilutions croissantes et, dans les LA, en appliquant la correction du facteur de dilution, on observe le plus souvent une normalisation du taux des facteurs. Si malgré la dilution de l'échantillon, le taux d'un des facteurs reste bas, ceci est plutôt en faveur d'un déficit ou d'un inhibiteur spécifique.

Un allongement concomitant du temps de Quick et du TCA doit faire évoquer l'existence d'un LA associé à une hypoprothrombinémie due à la présence d'anticorps anti-prothrombine induisant une clairance accélérée du facteur II responsable d'un

véritable déficit en prothrombine pouvant s'accompagner d'un syndrome hémorragique sévère. Ce syndrome LA associé à une hypoprothrombinémie représente un peu moins de 10 % des LA.

**D. Confirmation de la dépendance en phospholipides**

L'addition de phospholipides concentrés au milieu réactionnel neutralise l'effet de l'inhibiteur et corrige l'allongement du temps de coagulation. L'objectif du test de confirmation est de démontrer la dépendance en phospholipides en neutralisant l'inhibiteur par augmentation de la concentration en phospholipides.

### 1.5.3 Diagnostic différentiel

La démarche diagnostique du lupus anticoagulant nécessite de répéter les tests dans le temps et d'exclure avec attention chez le patient les autres causes possibles de présence d'anticorps antiphospholipides dont l'âge avancé tout en rappelant que la première manifestation du SAPL survient généralement chez le sujet jeune (< 40 ans) [10]. Les potentiels inducteurs des anticoagulants circulants de type lupique se présentent comme suit :

- **les infections** : plusieurs infections peuvent également induire des anticorps antiphospholipides mais de façon transitoire et ne sont associées ni à des événements thrombotiques ou des manifestations hématologiques ni à des manifestations obstétricales pouvant définir un syndrome des anticorps anti phospholipides ce qui fait que leur recherche systématique, en l'absence d'événements thrombotique et/ou obstétrical, ne semble pas justifiée [27]. Il s'agit de : la syphilis, VIH, les hépatites virales, la mononucléose Infectieuse, la varicelle, la fièvre Q, la lèpre,etc [10,17] .

- **autres maladies :** d'autres affections ont été également incriminées; ce sont les tumeurs solides, les hémopathies (dysglobulinémies monoclonales), la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Goujerot Sjogren,etc
- **médicaments pouvant induire des anticorps antiphospholipides** : certains médicaments peuvent induire transitoirement et sans symptômes, ces anticorps ; ce sont les neuroleptiques, les bêta-bloquants, les quinidiniques, l'interféron alpha mais les anticorps induits disparaissent en moyenne 12 semaines après l'arrêt du traitement à base de ces médicaments [39]; en ce qui concerne les héparines, il faut attendre un délai d'au moins 12 à 24h avant de procéder à la mise en évidence des anticorps circulants de type lupique afin de minimiser le risque de « faux-positifs » [10,21];
- **Manifestations obstétricales à distinguer du SAPL obstétrical** : Il faut distinguer les manifestations obstétricales du SAPL des situations suivantes : incompatibilité fœto-maternelle dans le système Rhésus, les anomalies fœtales génétiques, des anomalies maternelles qui peuvent être morphologiques, hormonales ou acquises. Certains auteurs décrivent aussi que le troisième trimestre de grossesse peut constituer une source de « faux-négatifs » du fait de la dilution du plasma et donc des anticorps [21].
- **Autres causes possibles de thrombophilie à ne pas confondre avec un SAPL** :
    - **causes congénitales** : déficit en antithrombine III, protéine C ou protéine S, hyperhomocystéinémie, mutation du facteur V ou II, excès de facteur VIII, IX ou XI, dysfibrinogénémie
    - **causes acquises** : cancers solides, hémopathies, insuffisance veineuse, maladies inflammatoires chroniques.

### 1.5.4 Diagnostic de gravité du SAPL

La gravité du SAPL réside, en dehors des formes compliquées des manifestations obstétricales, dans la survenue du syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS). Le CAPS peut survenir de novo ou compliquer un SAPL primaire ou secondaire [40]. Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés : les infections, la chirurgie, les cancers solides ou les hémopathies malignes, les poussées de maladies auto-immunes (lupus essentiellement) et surtout l'arrêt brusque d'un traitement anticoagulant.

Le CAPS est une forme particulière de SAPL caractérisée par une microangiopathie thrombotique pouvant toucher différents organes (principalement les poumons, les reins, le cerveau, le cœur). La libération massive de cytokines résultant de la nécrose tissulaire est responsable d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique à l'origine de la défaillance multiviscérale. Le diagnostic est posé devant la présence d'anticorps antiphospholipides associés à une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu.

Il existe également une gravité intrinsèque aux morbidités obstétricales qui ne sont pas forcément spécifiques du SAPL.

En effet, la prééclampsie peut se présenter sous sa forme sévère avec [41]:

- une HTA sévère (PAS ≥ 160 mmHg et/ou PAD ≥ 110 mmHg) ou non contrôlée ;
- une protéinurie > 3g/24h ;
- une créatinémie ≥ 90 µmol/L ;
- une oligurie ≤ 500 mL/24h ou ≤ 25 mL/h ;
- une thrombopénie < 100 000/mm3 ;
- une cytolyse hépatique avec ASAT/ALAT >2N ;
- une douleur abdominale épigastrique et/ou une douleur de l'hypochondre droit « en barre » persistante ou intense ;
- une douleur thoracique, une dyspnée, un œdème aigu des poumons ;

- des signes neurologiques : céphalées sévères ne répondant pas aux traitements habituels, troubles visuels ou auditifs persistants, réflexes ostéotendineux vifs, diffusés et polycinétiques ;
- une insuffisance rénale ;
- un HELLP syndrome qui peut se compliquer d'hématome sous-capsulaire hépatique ou une rupture du foie ou même les deux.

Une éclampsie peut également faire suite à une prééclampsie ou peut apparaître d'emblée en dehors de cette dernière; elle peut se compliquer, d'hématome retroplacentaire, de décollement placentaire et/ou d'un accouchement prématuré augmentant le risque de complications fœtales ( mort fœtale in-utéro, retard de croissance in-utéro, souffrance fœtale aigue, etc).

## 1.6 Traitement

### 1.6.1 **But [24]**

- Diminuer la survenue de complications maternelles et fœtales du SAPL .
- Réduire la survenue de complications thrombotiques artérielles ou veineuses du SAPL.
- Réduire la mortinaissance et la fréquence des avortements spontanés liés au SAPL.

### 1.6.2 **Moyens**

- **Médicaments anticoagulants**
  - ✓ acide acétylsalicylique (Aspirine) : utilisé pour ses effets anti-agrégant plaquettaire et anti-inflammatoire non stéroïdien [31,42];
  - ✓ héparine non fractionnée ;
  - ✓ héparine de bas poids moléculaire ;
- **Médicaments anti-inflammatoires et immunomodulateurs**

- ✓ hydroxychloroquine
- ✓ corticoïdes

➢ **Autres médicaments**

- ✓ statines : anti-inflammatoires, blocage de la production de facteur tissulaire et de l'activation des cellules endothéliales ;
- ✓ situximab : utilisé pour son effet immuno suppresseur ;
- ✓ médicaments antihypertenseurs utilisés dans la prise en charge des prééclampsie et éclampsie ;
- ✓ médicaments anticonvulsivants utilisés pour la prise en charge des éclampsies

### 1.6.3 **Indications**

Les recommandations pour la prise en charge du SAPL sont nombreuses et varient selon qu'il s'agisse d'un phénotype primaire ou secondaire ou encore d'une forme d'emblée compliquée (encore appelée le syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides) ou encore selon l'association ou non avec un état thrombotique et bien sûr en tenant compte des antécédents de la patiente [17].

L'approche la plus courante , approuvée par l'American College of Chest Physicians, est l'association de l'héparine ( non fractionnée ou de bas poids moléculaire ) à dose prophylactique avec de l'aspirine à faible dose ( 75 à 100mg) par jour chez les patientes qui répondent aux critères clinico-biologiques et cette thérapeutique doit être poursuivie pendant 06 semaines après accouchement [26,36].

Petri M et al. avaient également proposé que [32]:

➢ si une femme avait déjà eu une **grossesse normale ou est nulligeste ou n'a eu qu'une seule fausse couche précoce** et qu'elle a des anticorps antiphospholipides de façon persistante, il convient de prescrire de l'aspirine à dose anti-agrégante (75 à 100mg) par jour ;

- si la femme avec des anticorps antiphospholipides a eu une **mort fœtale tardive** ou plusieurs **pertes précoces de grossesse** ou des **antécédents de prééclampsie sévère ou de HELLP syndrome**, l'héparine prophylactique ainsi que l'aspirine à faible dose (anti-agrégante) sont recommandées. La pathogenèse des complications de la grossesse sur terrain de SAPL survient souvent très tôt au cours de la grossesse et au moment de l'implantation. Cela a conduit à la pratique de commencer l'héparine prophylactique dès que la grossesse est confirmée ;
- si la femme a déjà eu un **événement thrombotique**, alors la recommandation est l'héparine à pleine dose et l'aspirine à faible dose (cette dernière augmente théoriquement le risque de saignement mais réduit le risque de prééclampsie [32] ;
- L'hydroxychloroquine a été proposée dans la prise en charge du SAPL notamment secondaire à un lupus érythémateux systémique du fait de l'inhibition des effets pro thrombotiques induits par les anticorps, inhibition de l'expression de GpIIb-IIIa par les plaquettes et de la stimulation de l'expression de l'annexine V par le syncytiotrophoblaste [26].
- Les AVK peuvent être utilisés dans la prise en charge mais sont contre-indiqués chez la femme enceinte du fait de leur risque tératogène entre la 6$^{e}$ et la 12$^{e}$ SA [17,26].
- **Traitement du syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides** : l'anticoagulation avec l'héparine et les stéroïdes à forte dose (méthylprednisolone 1000 mg par jour pendant 3 jours ou plus) constituent le pilier du traitement ; s'y ajoutent l'échange de plasma, l'utilisation de l'éculizumab dont l'efficacité reste à prouver [26].

# CADRE ET METHODES D'ETUDE

# 2. Cadre d'étude et méthode d'étude

## 2.1 Cadre d'étude

L'étude a été multicentrique. Elle s'est déroulée dans deux centres hospitaliers universitaires que sont le Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou et le Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant (CHU-MEL). Le recrutement des patientes a eu lieu à la Clinique Universitaire de Gynécologie-Obstétrique (CUGO) du CNHU et dans le service de Gynécologie -Obstétrique du CHU-MEL. Le Laboratoire d'Hématologie du CNHU-HKM de Cotonou nous a servi de cadre de réalisation des différents tests biologiques sur les échantillons.

### 2.1.1 CNHU HKM

Situé dans la capitale économique, le CNHU-HKM de Cotonou est l'hôpital de référence dans la pyramide sanitaire Bénin. Il a été créé le 30 octobre 1962 par la loi N°62-36 sous le nom « Hôpital Hubert MAGA » ou vulgairement appelé « hôpital 350 lits ». Par le décret n° 490 du 21 Décembre 1966, il change de statut et devient le centre national hospitalier. Avec la création de l'université par le décret n°70-217/CP/MEN le 21 Août 1970, il devient Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou.

En novembre 2001, à l'inauguration de l'unité de scannographie et dans le but d'immortaliser la mémoire du Président Hubert K. MAGA, l'hôpital devient le Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM).

En septembre 2022, le CNHU-HKM a été fusionné avec l'Hôpital de l'Instruction des Armées (HIA) de Cotonou et le tout devient une seule et même entité : le CNHU-HKM.

Il est limité :

- Au nord et à l'Est par le camp militaire GUEZO
- Au sud par la Présidence de la République, de laquelle il est séparé par l'avenue Jean-Paul II
- A l'Ouest par le Ministère de l'Intérieur et de la Sécurité Publique et la Faculté des Sciences de la Santé (FSS) de Cotonou

Le CNHU-HKM est un centre de soins, d'enseignement, de recherche et de formation pour les agents de santé de tous les niveaux.

Il est organisé en plusieurs secteurs :

- un secteur de chirurgie et spécialités chirurgicales ;
- un secteur de médecine et spécialités médicales ;
- un secteur de la santé de la mère et de l'enfant ;
- un secteur administratif.

Outre ces secteurs, le CNHU-HKM comprend d'autres services pour son bon fonctionnement. On retrouve une pharmacie, un service de maintenance, une cuisine et une morgue. Le service impliqué dans notre étude est la clinique universitaire de gynécologie obstétrique.

### 2.1.2 La Clinique Universitaire de Gynécologie-Obstétrique (CUGO)

Implantée dans l'enceinte du CNHU-HKM, la CUGO a ouvert ses portes le 1er Juin 1978.

- **Les infrastructures :**
  - ✓ le bloc technique
  - ✓ le secteur de consultation .
  - ✓ le secteur d'hospitalisation.
  - ✓ le secteur de néonatologie

- ✓ les ressources humaines

➢ **Les activités**

La CUGO assure les activités suivantes :

- ✓ Les consultations prénatales, postnatales et gynécologiques,
- ✓ Les accouchements,
- ✓ Les interventions chirurgicales,
- ✓ Les vaccinations mère et enfant,
- ✓ La planification familiale,
- ✓ Le dépistage du cancer du col,
- ✓ Les activités de recherche et d'enseignement,
- ✓ Les activités de PTME

### 2.1.3 Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune (CHU-MEL)

Au bord de la lagune de Cotonou, le CHU-MEL est situé à Tokpahoho dans le 5ème Arrondissement de la ville de Cotonou. Créé depuis 1958, le CHU-MEL est un établissement public à caractère social, un Hôpital de référence dans les domaines de la Gynécologie Obstétrique et de la Pédiatrie. En tant qu'établissement hospitalo-universitaire, le CHU-MEL a trois principales missions : les soins (préventifs, curatifs, promotionnels et ré-adaptatifs), la formation et la recherche.

On distingue trois groupes de services : les services de la mère, les services de l'enfant et les services transversaux.

➢ **Services de la mère**

Ils sont organisés en différents secteurs :

- ✓ la consultation prénatale
- ✓ le secteur de réception des urgences
- ✓ le bloc salle de dilatation-salle d'accouchement
- ✓ le bloc opératoire
- ✓ les secteurs d'hospitalisation
- ✓ les soins intensifs
- ✓ le service de Réanimation

➢ **Services de l'enfant :**

- ✓ le service de néonatologie,
- ✓ le service de Pédiatrie,
- ✓ le service de la Chirurgie pédiatrique

➢ **Services transversaux**

- ✓ le secteur médico-technique
- ✓ les secteurs administratifs
- ✓ le secteur de soutien

### 2.1.4 Laboratoire d'hématologie du CNHU-HKM

Il est logé dans le troisième bâtiment à droite lorsqu'on entre dans le CNHU par le portail ouvrant sur l'Avenue Jean-Paul II.

Juxtaposé à la Clinique Universitaire des Maladies du Sang, ce laboratoire permet la réalisation de plusieurs examens relevant des domaines de :

- ➢ l'hématologie cellulaire notamment l'hémogramme, le nombre de réticulocytes, l'étude des frottis sanguins, la vitesse de sédimentation (VS), le myélogramme…
- ➢ l'hémostase à savoir le temps de céphaline avec activateur (TCA), le temps de Quick (TQ), le temps de saignement (TS), le dosage des facteurs de coagulation ainsi que l'étude du facteur de von Willebrand.

- des examens sérologiques y sont effectués comme le dosage de la ferritinémie, le dosage des D dimères…

## 2.2 Méthode d'étude

### 2.2.1 Type d'étude

Il s'est agi d'une étude transversale, à recueil prospectif, à visée descriptive et analytique.

### 2.2.2 Période d'étude

L'étude s'est déroulée sur une période de trois (03) mois allant du 15 septembre 2022 au 15 décembre 2022.

### 2.2.3 Population d'étude

- **Population cible** : ensemble des patientes en âge de procréer ayant consulté dans les services de gynécologie-obstétrique de référence nationale de Cotonou au cours de la période d'étude quelque soit le motif de consultation.
- **Population source**

Patientes ayant consulté au CNHU-HKM et au CHU-MEL de Cotonou pour morbidités obstétricales évocatrices du SAPL au cours de la période d'étude.

### 2.2.4 Critères

#### 2.2.4.1 Critères d'inclusion

- Patientes ayant présenté l'une au moins des complications obstétricales suivantes : au moins deux (02) avortements spontanés, MFIU, prééclampsie sévère, éclampsie, retard de croissance intra utérin, accouchement prématuré ≤ 34 SA suite à insuffisance placentaire ;

- Patiente ayant donné son consentement éclairé.

#### 2.2.4.2 Critères de non inclusion

- Patiente inconsciente ;
- Dossier médical avec données manquantes notamment les résultats de la sérologie VIH ;
- PV-VIH ;
- Patientes sous héparines ou autres médicaments pouvant induire un ACC lupique transitoire ;
- Patientes sous AVK.

#### 2.2.4.3 Critères d'exclusion

- Patientes présentant les complications obstétricales, enrôlées mais chez qui les prélèvements n'ont pas pu être réalisés ;
- Patientes dont les prélèvements étaient irrecevables (plasma hémolysé, ictérique ou lactescent) ou dont les résultats ont été invalidés par le laboratoire.
- Rupture de consentement

### 2.2.5 Echantillonnage

#### 2.2.5.1 Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été fonction du nombre de patientes répondant aux critères pendant la période d'étude.

#### 2.2.5.2 Technique d'échantillonnage

Il s'est agi d'un échantillonnage non probabiliste de type recrutement exhaustif de toutes les patientes répondant aux critères d'éligibilité et ayant consulté pendant la période d'étude.

### 2.2.6 Déroulement de l'étude

#### 2.2.6.1 Matériel d'étude

##### 1.6.3.1.1 Matériel fixe de laboratoire

- Réfrigérateur
- Centrifugeuse
- Bain-marie
- Automate CA-104 SYSMEX
- Micropipette 50 microlitre
- Micropipette de 100 microlitre

##### 1.6.3.1.2 Consommables utilisés

- Cônes adaptés aux micropipettes
- Gants en latex
- Coton cardé
- Sparadrap
- Aiguilles 18 à 22 Gauge
- Cuvettes adaptées à l'automate CA 104 SYSMEX
- Eau distillée
- Tubes à hémolyse, tubes citratés, tubes secs, cryotubes
- Chlorure de calcium 0,025M
- Plasma normal lyophilisé de commerce

##### 1.6.3.1.3 Réactifs utilisés

- **Dade Actin FS :** C'est une solution de phospholipides de sojas purifiés additionnée à un activateur plasmatique (acide ellagique) pour la détermination du TCA et des tests de coagulation basés sur ce dernier. Il est adapté à l'automate utilisé (CA-104 SYSMEX).
- **Solution de Chlorure de Calcium** CaCl2 0,025 mol/l

- **Dade Ci-Trol 1** : Contient du plasma-contrôle normal
- ***Dade Ci-Trol 2 :*** Contient du plasma-contrôle pathologique
- **DIAGNOSTICA STAGO S.A.S** : C'est le réactif utilisé pour réaliser la mesure du TCA lupique sur les plasmas des patientes; il contient des phospholipides issus de lapins avec comme activateur de la silice en concentration faible
- **Dade Innovin**: il s'agit d'une thromboplastine recombinante

#### 2.2.6.2 Déroulement proprement dit

Après la rédaction du protocole d'étude, nous avons soumis une demande d'autorisation à l'administration de chaque hôpital abritant les services concernés par notre étude. Après avoir obtenu l'autorisation administrative, une ampliation a été faite auprès des responsables de chaque secteur dans les différents services. Ensuite, une équipe (constituée de nous-même et/ou d'un étudiant en 5ème ou 6ème année de médecine préalablement formé pour l'identification des patientes ainsi que le remplissage de la fiche numérisée) a été placée à chaque poste de consultation pour identifier toutes les patientes admises en consultation et répondant aux critères d'éligibilité. Ces dernières sont informées et leur accord préalable était obtenu; ensuite, le questionnaire des fiches d'enquêtes était administré puis un échantillon de sang veineux a été prélevé dans deux tubes citratés grâce à une équipe constituée d'infirmiers et de techniciens de laboratoire habiletés à effectuer les prélèvements.

L'échantillon prélevé était ensuite préparé en vue de la manipulation technique. Cette préparation consistait à effectuer une double centrifugation afin d'obtenir un plasma pauvre en plaquettes, lequel plasma était mis dans des aliquots (02 aliquots par patientes) puis conservé au congélateur à une température de -20°C. La détermination du TCA Actin FS ainsi que le dépistage de l'anticoagulant circulant de type lupique ont été effectués en différé soit en moyenne 02 mois plus tard. Ce délai s'expliquait

par le fait que les réactifs n'étaient pas immédiatement disponibles pour les manipulations. Distinguons le déroulement de notre étude en trois phases : **une phase pré analytique, une phase analytique et une phase post-analytique**

#### 2.2.6.3 Phase pré-analytique

##### a) Recueil des prélèvements

Le sang était ponctionné, en respectant les conditions aseptiques requises, dans des tubes en Polyéthylène téréphtalate étanches, sous vide stérile, à bouchon inerte contenant un volume résiduel d'air inférieur à 20%. L'anticoagulant contenu dans ces tubes était le citrate de sodium à 0,109M (3,2%) qui est un chélateur réversible de calcium. L'acte de prélèvement était fait en respectant les recommandations du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (ISTH) [10]. De ce fait, la patiente se reposait depuis au moins cinq (05) minutes [43]. La ponction était effectuée sur un site veineux éloigné de toute perfusion, grâce à une aiguille de 19 à 22 Gauge, après pose d'un garrot pendant moins d'une minute. Les tubes citratés (02 tubes citratés par patiente) étaient dûment remplis en deuxième position, après ponction dans un tube de purge (tube sec sans activateur). Le mélange avec le citrate se faisait par cinq (05) retournements lents successifs.

##### b) Transport des échantillons

Les échantillons prélevés dans les différents services cliniques étaient ensuite acheminés au laboratoire dans un délai maximal de 30 minutes à une température ambiante. Les tubes étaient gardés en position verticale afin d'éviter le contact du sang avec le bouchon du tube. Les échantillons obtenus au CHU-MEL étaient transportés vers le Laboratoire du CHU-MEL et ceux obtenus au CNHU vers le laboratoire d'Hématologie du CNHU. Les patientes contactées secondairement

étaient prélevées directement dans les salles de prélèvements des laboratoires et les échantillons immédiatement centrifugés.

**c) Examen macroscopique du prélèvement**

Un examen systématique était fait sur chaque échantillon à la recherche de coagulum, d'aspect ictérique, de lactescence ou d'hémolyse. En présence de l'une de ces anomalies, le prélèvement était rejeté. Dans le cas contraire, l'échantillon était retenu pour la suite de la procédure.

**d) Double centrifugation**

Les tubes contenant les prélèvements étaient soumis à une première centrifugation à 3000G pendant 15 minutes. On procède à une décantation dans un tube à hémolyse puis on effectue une deuxième centrifugation à 3000G pendant 15 minutes. On obtient à cet effet un plasma déplaquetté que l'on transfère dans des aliquots pour une conservation à une température de -20**°C.**

#### 2.2.6.4 Phase analytique

Le jour de la manipulation, tous les échantillons conservés au CHU-MEL avaient été acheminés vers le laboratoire d'Hématologie du CNHU. Le transport a été fait dans une glacière contenant un portoir sur lequel les aliquots avaient été installés, le tout conservé par des accumulateurs ; le transfert a duré environ 20 minutes.

Ensuite, après installation et préparation du matériel, nous avons procédé à une décongélation des échantillons par lot de 50 aliquots à l'aide du bain-marie à une température de 37°C pendant une durée de quatre (04) minutes. Sur chaque échantillon, nous procédions de façon systématique à la réalisation d'une série de quatre voire six examens selon le cas :

- Temps de Céphaline Activée (TCA) à base d'Actine FS (puis un TCA corrigé si TCA Actin FS allongé),
- puis on procède au TCA lupique en utilisant le réactif APTT-LA. En cas d'allongement du TCA lupique, on procédait au TCA lupique corrigé.
- Enfin, le Temps de thromboplastine diluée (TTD) avait été réalisé sur chacun de ces échantillons.

**a) Temps de Céphaline Activée (TCA) à base d'Actin Fs**

Le dosage du TCA Actin FS a été réalisé grâce à l'analyseur automatique CA 104 SYSMEX. Le temps de coagulation était affiché en secondes et directement imprimé. Nous considérons qu'un test est positif lorsque le ratio temps du mélange / temps du témoin >1,2 [10]**.** En cas d'allongement du TCA, on procédait systématiquement à un test de correction en utilisant le même réactif.

**b) TCA corrigé à base d'Actin FS**

En cas d'allongement du TCA mélange, la présence d'un inhibiteur était dépistée.

**c) TCA lupique à base de APTT-LA**

Il s'agit d'une variante du TCA réalisé en routine à la différence que la concentration en phospholipides a été fortement diluée d'une manière à le rendre plus sensible à la détection de l'anticoagulant circulant de type lupique. Le mode opératoire revient à celui du TCA mais avec des réactifs différents. Sa sensibilité varie de 45 à 70 % [10]. Nous considérons qu'un test est positif (ou TCA lupique allongé) lorsque le ratio temps du mélange / temps du témoin>1,2 [10]**.**

d) **Temps de thromboplastine dilué (TTD)**

Après avoir sorti le flacon d'Innovin du frigo, nous l'avons laissé à température ambiante ; on ajoute ensuite de l'eau distillée au lyophilisat puis avons laissé stabiliser

le mélange pendant 20 minutes. Nous avons ensuite procédé à une dilution de la thromboplastine (le mélange obtenu) au 1/100 en chlorure de calcium 0,025M puis avons incubé la thromboplastine diluée pendant 15 minutes à 37˚C à l'aide du bain-marie ; on prépare un mélange volume à volume de plasma témoin et de plasma du patient (0,05 ml par plasma) ; nous mettons ensuite 50 microlitre de plasma témoin dans une cuvette puis 50µl dans une autre cuvette. Après 60 secondes d'incubation sur l'automate, nous avons ajouté à l'aide d'une pipette KC 100 µl de thromboplastine diluée en appuyant sur le bouton de déclenchement de lecture. Les résultats ont été exprimés en seconde. On considère que le TTD est allongé si le rapport Temps du mélange/Temps du témoin >1,20 [10].

#### 2.2.6.5 Phase post-analytique

- L'anticoagulant circulant de type lupique est présent si TCA lupique allongé ou TTD allongé ou bien si les deux sont allongés [42].
- L'anticoagulant circulant de type lupique est considéré comme absent si les deux tests de dépistage sont négatifs.

### 2.2.7 Variables

#### 2.2.7.1 Variable dépendante

L'anticoagulant circulant de type lupique avec des modalités « présent » ou « absent ».

#### 2.2.7.2 Variables indépendantes

Les variables indépendantes étaient regroupées en trois catégories à savoir :

- **Sociodémographiques :** âge, situation matrimoniale, profession, ethnie, nationalité, département, commune, quartier/village, religion, résidence
- **Cliniques** : motif d'admission, antécédents médicaux, antécédents gynéco-obstétricaux, anamnèse gestationnelle, traitements en cours, survenue d'événements thrombotiques, morbidités obstétricales objectivées, survenue d'autres manifestations non critérielles
- **Paracliniques** : anémie, thrombopénie, neutropénie, temps de céphaline avec activateur.

### 2.2.8 Définitions opérationnelles des variables (voir annexes)

### 2.2.9 Collecte et analyse des données

#### 2.2.9.1 Source de données

Les données collectées provenaient d'une part des informations fournies par les patientes lors d'un entretien direct, d'autre part des informations recueillies de leurs dossiers médicaux puis enfin des résultats des différents tests biologiques effectués.

#### 2.2.9.2 Outil de collecte

Il s'agissait d'une fiche d'enquête numérisée sur la plateforme KoBotoolbox et les formulaires ont été codés de sorte à ce que l'anonymat complet soit strictement respecté (voir annexe).

#### 2.2.9.3 Equipe de collecte

L'équipe de collecte était composée de nous-même, aidé de quatre étudiants en 5ème et 6ème année de médecine préalablement formés à l'identification des patientes et au remplissage du formulaire numérisé.

#### 2.2.9.4 Technique de collecte

La collecte des données s'est déroulée en cinq (05) étapes comme suit :

- une première étape de pré collecte ayant consisté à évaluer l'employabilité de la fiche d'enquête;
- une deuxième étape ayant consisté à l'identification des patientes répondant aux critères, à l'obtention du consentement éclairé, au remplissage des fiches d'enquête ;
- une troisième étape ayant consisté au prélèvement des échantillons et à leur acheminement vers les différents laboratoires.
- une quatrième étape ayant consisté à la préparation des échantillons et à leur conservation en prélude à la manipulation ;
- une cinquième étape ayant consisté à la manipulation des échantillons en vue de la réalisation des différents tests biologiques.

#### 2.2.9.5 Traitement et analyse des données

Les données ont été traitées et analysées avec le logiciel SPSS 21 version française.

Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyenne et écart-type et celles qualitatives sous forme de fréquence.

Les tableaux et graphiques ont été conçus avec le logiciel Excel version 2013 et les textes rédigés dans Word.

Les tests de chi-deux ont été utilisés pour déterminer les facteurs associés à la présence de l'anticoagulant circulant de type lupique avec un seuil de significativité fixé à 5% (soit 0,05).

### 2.2.10 Considérations éthiques et déontologiques

Notre étude a été réalisée dans le respect des règles de déontologie et d'éthique en matière de recherche en santé. Nous avons obtenu les autorisations des autorités compétentes du CNHU-HKM et du CHU-MEL ainsi que celles des chefs des différents services concernés.

### 2.2.11 Difficultés rencontrées

Au cours de notre étude, les principales difficultés rencontrées étaient les suivantes :

- difficultés d'approvisionnement des réactifs nécessaires aux dosages ;
- la non complétude de certaines données.
- Difficultés d'abord veineux chez certaines patientes
- Préjugés sociaux sur les prélèvements sanguins

# RESULTATS

# 3. RESULTATS

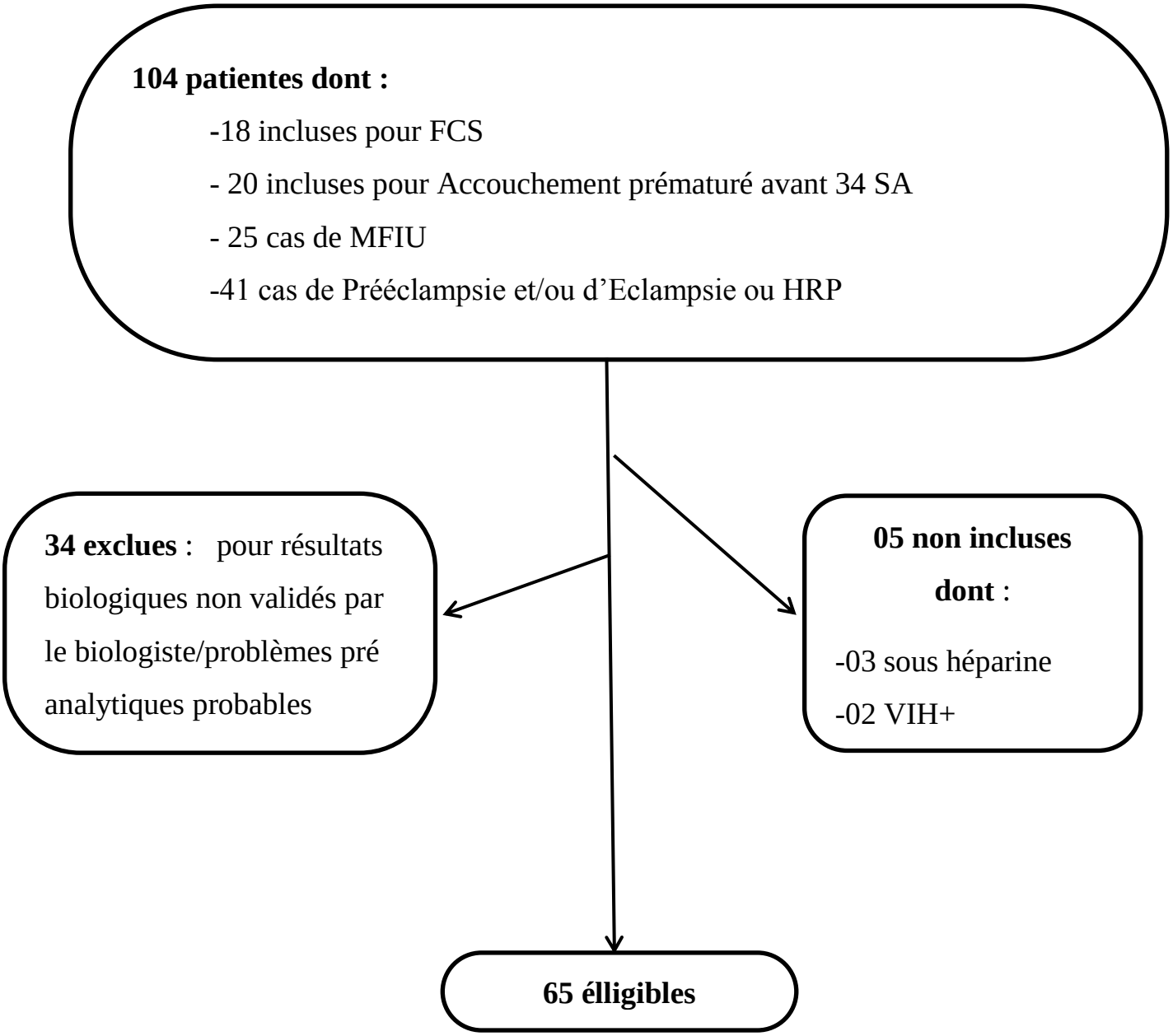



**Figure 3** : Diagramme de flux de recrutement des patientes présentant une morbidité évocatrice du SAPL au CHU-MEL et au CNHU du 15 Septembre au 15 Décembre 2022.

## 3.1 Caractéristiques descriptives de la population d'étude

### 3.1.1 Caractéristiques socio-démographiques

Au total, 65 patientes ont été incluses dont 44 (soit 67,69%) à la CUGO et 21 (soit 32,31%) au CHU-MEL.

#### 3.1.1.1 Age

L'âge moyen des patientes était de 29 ±1,56 ans. La répartition des patientes en fonction de l'âge a révélé que les patientes âgées de 20 à 30 ans représentaient 53,85% de la population d'étude. La figure 4 présente la distribution, selon les tranches d'âge, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022 (N=65).

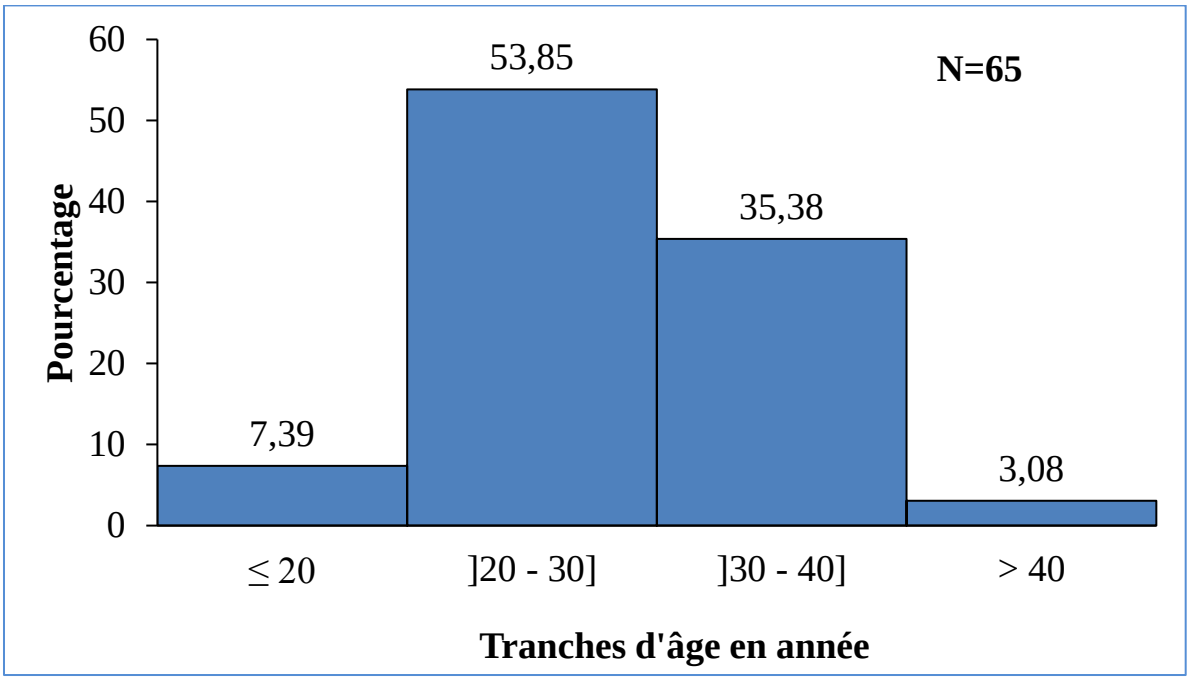



**Figure 4**: Distribution selon les tranches d'âge des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022.

### 3.1.1.2 Profession

Les fonctionnaires et les ouvrières constituaient respectivement 32,31% et 30,31% de la population d'étude. La figure 5 présente la distribution, selon la profession, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022.

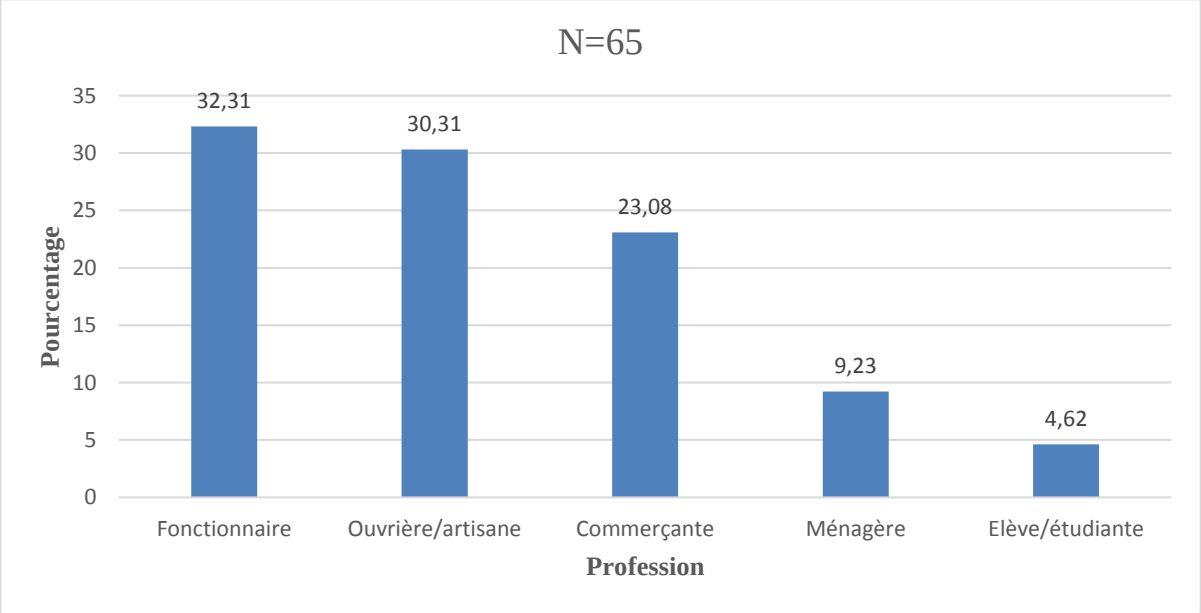



**Figure 5:** Distribution, selon la profession, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022.

### 3.1.1.3 Ethnie

Les ethnies Fon et apparentés représentaient 76,92% de la population d'étude suivies des adja (9,23%) et des yoruba (4,62%). La figure 6 présente la distribution, selon l'ethnie, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=63)

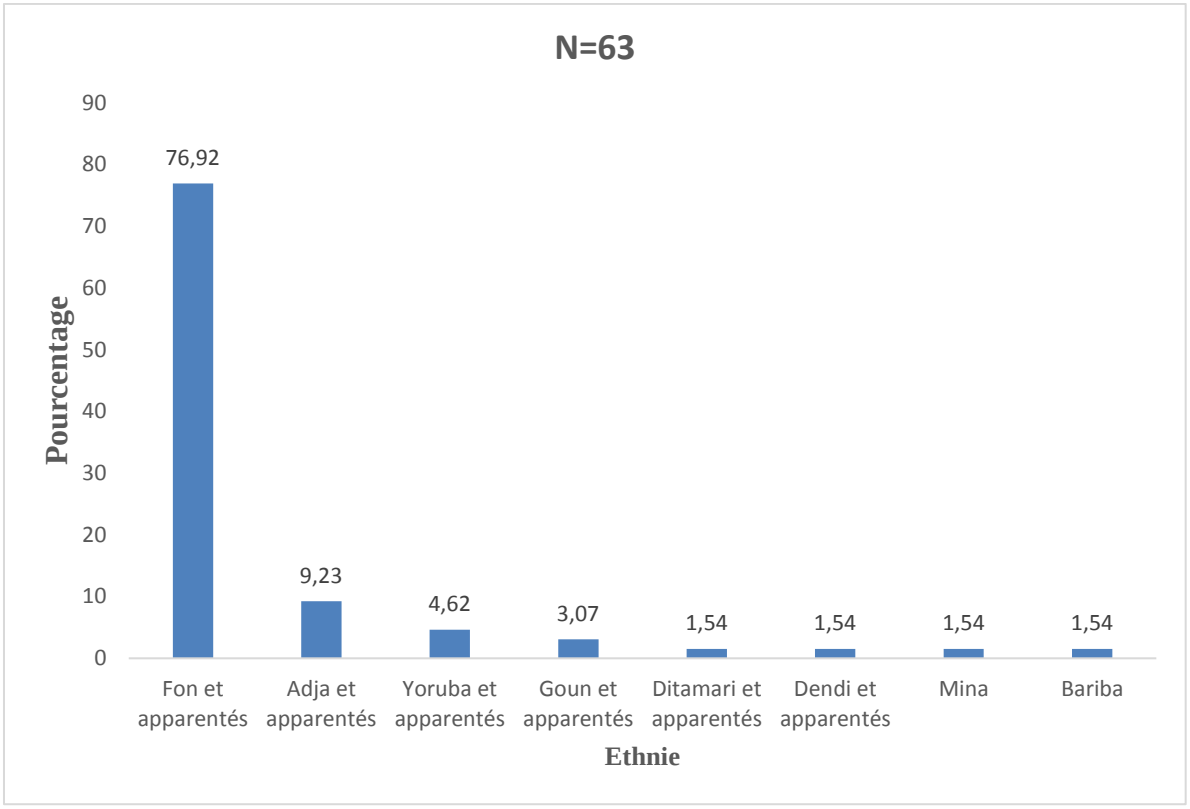



**Figure 6**: Distribution, selon l'ethnie, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022.

#### 3.1.1.4 Situation matrimoniale

La majorité des patientes soit 66 ,15% de la population d'étude vivaient en union libre. La figure 7 présente la distribution, selon la situation matrimoniale, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022.

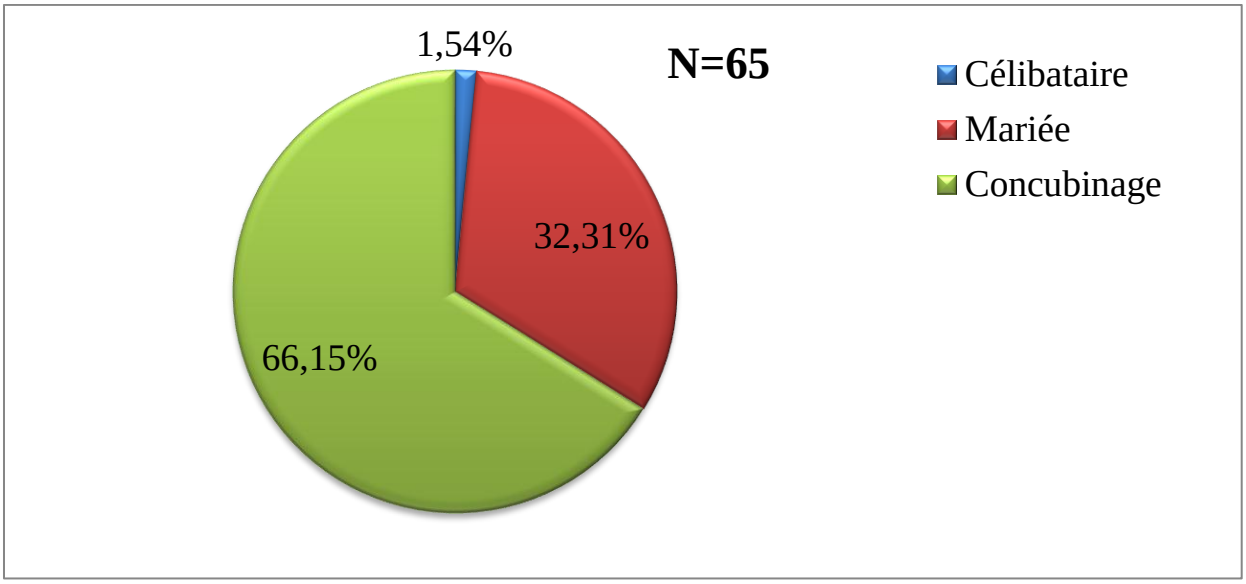



**Figure 7**: Distribution, selon la situation matrimoniale, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022

#### 3.1.1.5 Nationalité

La majorité des patientes de la population d'étude soit 96,92% étaient de nationalité béninoise.

#### 3.1.1.6 Département

Le département de provenance a été renseigné pour **63 patientes sur les 65.**

Les principaux départements représentés étaient l'Atlantique (52,31%) et le Littoral (38,46%). La figure 8 présente la distribution, selon le département de provenance, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022.

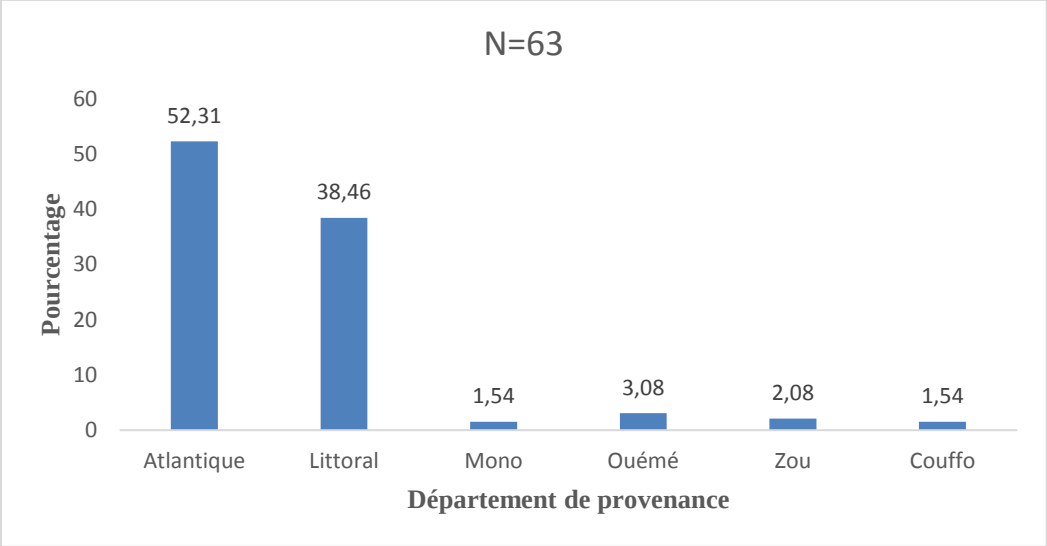



**Figure 8**: Distribution, selon le département de provenance, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022.

#### 3.1.1.7 Religion

La majorité des patientes étudiées (89,06%) pratiquaient la religion chrétienne et 10,94% étaient des musulmanes.

### 3.1.2 Caractéristiques cliniques de la population d'étude

#### 3.1.2.1 Motif d'admission

Le principal motif d'admission chez les patientes incluses dans notre étude était l'HTA et ou ses complications dans une proportion de 60% suivie de la menace d'accouchement prématuré (15,38%). Le tableau II présente la répartition, selon le motif d'admission, des patientes ayant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022

**Tableau II** : Répartition, selon le motif d'admission, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. (N=65)

| | **Effectif (N= 65)** | **Pourcentage** |
|---|---|---|
| HTA et ses complications | 39 | 60,00 |
| Menace d'accouchement prématuré | 10 | 15,38 |
| Consultation prénatale systématique | 6 | 09,23 |
| Hémorragie | 5 | 07,60 |
| Douleurs lombo-pelviennes | 3 | 04,62 |
| Céphalées | 2 | 03,08 |
| Anémie | 2 | 03,08 |
| Retard de croissance in utéro | 2 | 03,08 |
| Autres (Dyspnée, Menace d'avortement précoce, souffrance fœtale aigue, macrosomie fœtale) | 4 | 06,16 |

#### 3.1.2.2 Antécédents médicaux

Cinquante-trois patientes sur les 65 incluses ne présentaient aucun antécédent médical notamment aucune maladie auto-immune. Cependant 05 parmi elles étaient connues hypertendues et 02 hémoglobinopathies. Le tableau III présente la répartition, selon les antécédents médicaux, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022.

**Tableau III**: Répartition, selon les antécédents médicaux, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022.

| | Effectif(N=65) | Pourcentage |
|---|---|---|
| Hypertension artérielle | 5 | 7,69 |
| Hémoglobinopathie | 2 | 3,08 |
| Asthme | 1 | 1,54 |
| Dysménorrhée | 1 | 1,54 |
| Aucun | 53 | 81,54 |

#### 3.1.2.3 Antécédents gynéco-obstétricaux

- **Age de ménarche**

L'âge moyen de la ménarche était de 14,95 ±0,46 ans. L'âge médian était de 15 ans et les extrêmes de 12 et 20 ans.

- **Cycle menstruel**

Le cycle a été renseigné chez 50 patientes. C'était régulier pour 27 patientes (soit 54%) et irrégulier pour 23 (soit 46%).

Pour les patientes ayant un cycle régulier, la durée moyenne des menstrues était de 4,07 ±0,35 jours alors qu'elle était de 4,56 ±0,46 jours pour celles qui avaient un cycle irrégulier.

- **Age à la première grossesse**

L'âge moyen à la première grossesse était de 22,37 ±1,10 ans.

- **Gestité/ parité**

Au sein de la population étudiée, toutes les patientes avaient au moins eu une grossesse et 38,46% de ces patientes étaient paucigestes. Parmi elles, 23 (35,38%)

étaient nullipares. Le tableau IV présente la répartition des patientes étudiées selon la gestité et la parité.

**Tableau IV**: Répartition, selon la gestité et la parité, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022.*(N=65)*

| | **Effectif (N=65)** | **Pourcentage** |
|---|---|---|
| **Gestité** | | |
| Primigeste | 12 | 18,46 |
| Paucigeste | 25 | 38,46 |
| Multigeste | 22 | 33,85 |
| Grande-multigeste | 6 | 9,23 |
| **Parité** | | |
| Nullipare | 23 | 35,38 |
| Primipare | 15 | 23,08 |
| Paucipare | 21 | 32,31 |
| Multipare | 5 | 7,69 |
| Grande multipare | 1 | 1,54 |

- **Nombre d'enfants vivants**

Parmi les patientes incluses dans la présente étude, 38,46% n'avaient pas d'enfant vivant. 53 ,84% avaient de 1 à 3 enfants vivants et 07,69% avaient eu plus de trois (03) enfants.

- **Répartition des patientes selon les antécédents de morbidités obstétricales**

Trente (30) des patientes étudiées avaient eu des fausses couches spontanées (soit 46,15%) et ces fausses couches étaient successives chez 50% d'entre elles. Ces fausses couches se révélaient par une métrorragie dans 96,97% des cas. Onze

patientes (soit 16,92%) avaient une HTA sur grossesse. Dix-huit patientes (soit 27.69%) avaient présenté une hémorragie sur grossesse. Elle était survenue au 1er trimestre pour 13 patientes (soit 72,23%). Le tableau VI présente la répartition, selon les antécédents de morbidités obstétricales, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022.

**Tableau V**: Répartition, selon les antécédents de morbidités obstétricales, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. *(N=65)*

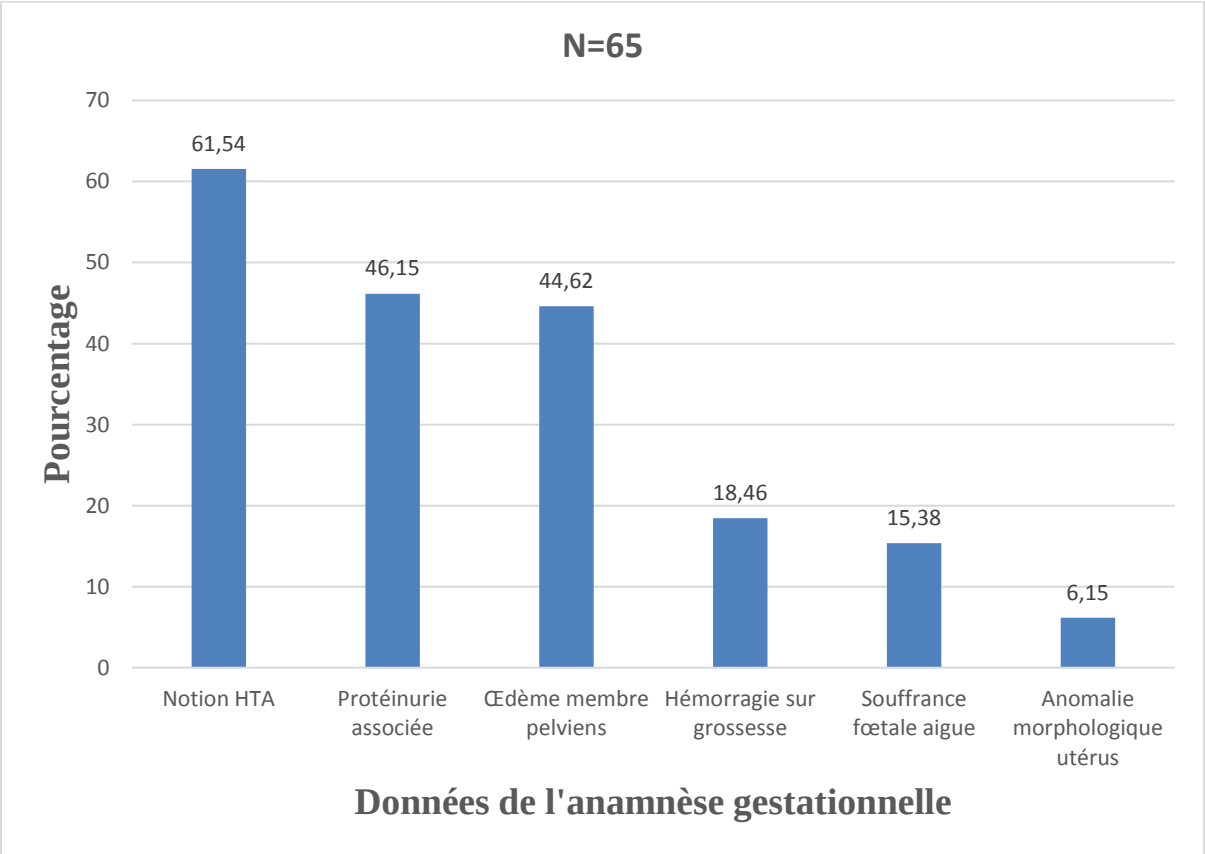
| | Effectif (N=65) | Pourcentage |
|---|---|---|
| **Antécédents de fausse couche spontanée** | | |
| **Nombre** | | |
| Une | 14 | 46,67 |
| Deux | 12 | 40,00 |
| Au moins Trois | 04 | 06,15 |
| **Terme** | | |
| < 10 SA | 17 | 56,67 |
| ≥ 10 SA | 11 | 36,67 |
| Mixte | 02 | 06,67 |
| **Circonstances de survenue** | | |
| Métrorragies | 29 | 96,97 |
| Douleur lombo-pelviennes | 9 | 30,30 |
| Non précisée | 1 | 3,03 |
| **Antécédent d'anomalie morphologique de l'utérus** | | |
| Oui | 5 | 7,69 |
| Non | 60 | 92,31 |
| **Antécédent d'hémorragie sur grossesse** | | |
| Oui | 18 | 27,69 |
| Non | 47 | 72,31 |
| **Antécédent d'HTA sur grossesse** | | |
| Oui | 11 | 16,92 |
| Non | 54 | 83,08 |
| **Antécédent de souffrance fœtale** | | |
| Oui | 7 | 10 |
| Non | 58 | 90 |

#### 3.1.2.4 Anamnèse gestationnelle

L'HTA était la pathologie la plus retrouvée sur la grossesse en cours chez les patientes avec une fréquence relative de 61,54%. Elle était accompagnée d'une une protéinurie

dans 46,15% des cas et à des OMI dans 44,62% des cas. Une anomalie morphologique de l'utérus avait été retrouvée chez 6,15% des patientes et il s'agissait essentiellement de myome chez une d'entre elle puis de cicatrice de césarienne chez le reste. La figure 9 présente la distribution des patientes selon les données de l'anamnèse gestationnelle.

**Figure 9**: Distribution, selon les antécédents de morbidités obstétricales, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. *(N=65)*




### 3.1.2.5 Répartition de la population d'étude selon traitement en cours

96,92% des patentes incluses dans notre étude n'avaient aucun traitement anticoagulant ni immunosuppresseur. Deux des patientes étaient sous aspirine (3,07%) et deux autres sous corticoïdes. Le tableau VII montre la répartition des patientes selon le traitement en cours.

**Tableau VI:** Répartition, selon le traitement en cours, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. *(N=65)*

| | **Effectif (N=65)** | **Pourcentage** |
|---|---|---|
| **Médicament anticoagulant** | | |
| Aucun | 63 | 96,92 |
| Aspirine | 02 | 03,07 |
| **Médicament immunosuppresseur** | | |
| Aucun | 63 | 96,92 |
| Corticoïde | 02 | 03,07 |
| **Autre médicament** | | |
| Aucun | 58 | 89,23 |
| Antibiotique | 07 | 10,77 |

#### 3.1.2.6 Manifestations obstétricales objectivées

La prééclampsie était la manifestation obstétricale la plus objectivée chez les patientes avec une fréquence relative de 58,46%. Par ailleurs, 16,92 % de ces patientes avaient une éclampsie, 20% avaient un accouchement prématuré avant 34 SA, 21,54% avaient une MFIU et 9,23% avaient un hématome retro-placentaire.

Huit patientes (soit 12,30%) avaient une fausse couche spontanée. Toutes les huit avaient déjà eu des fausses couches précédentes et ce de façon successive chez trois (03) d'entre elles. L'épisode actuel de fausse couche était successif aux précédents chez 6 patientes. Le tableau VIII présente la distribution de la population d'étude selon les manifestations obstétricales objectivées.

**Tableau VII**: Répartition, selon les manifestations obstétricales objectivées, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. *(N=65)*

| | Effectif (N=65) | Pourcentage |
|---|---|---|
| **Fausse couche spontanée** | | |
| Oui | 8 | 12,30 |
| Non | 57 | 87,70 |
| **Accouchement prématuré avant 34 SA** | | |
| Oui | 13 | 20 |
| Non | 52 | 80 |
| **Prééclampsie** | | |
| Oui | 38 | 58,46 |
| Non | 27 | 41,54 |
| **Eclampsie** | | |
| Oui | 11 | 16,92 |
| Non | 54 | 83,08 |
| **MFIU** | | |
| Oui | 14 | 21,54 |
| Non | 51 | 78,46 |
| **Hématome rétro-placentaire** | | |
| Oui | 6 | 9,23 |
| Non | 59 | 90,77 |

En ce qui concerne les accouchements prématurés, 76,92% avaient été induits et ils faisaient suite à une prééclampsie dans 61,53% des cas ; dans 23,30% des cas, elles faisaient suite à une éclampsie et dans 15,38% des cas à une autre insuffisance

placentaire. Le tableau IX indique la répartition des patientes selon le mode de survenue et la cause de survenue des accouchements prématurés.

**Tableau VIII** : Répartition, selon le mode de survenue et la cause probable des accouchements prématurés, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. *(N=65)*

| | **Effectif** | **Pourcentage (%)** |
|---|---|---|
| **Mode de survenue de l'accouchement prématuré** | | |
| Induit | 10 | 76,92 |
| Spontanée | 3 | 23,08 |
| **Cause** | | |
| Prééclampsie | 8 | 61,53 |
| Eclampsie | 3 | 23,30 |
| Hématome retro-placentaire | 2 | 15,38 |

### 3.1.3 Description du profil biologique des patientes de la population d'étude

#### 3.1.3.1 Manifestations hématologiques observées

Chez 54,29% des patientes, l'hémogramme n'était pas disponible. Parmi celles ayant réalisé un hémogramme, 31,43% avait une anémie,11,43% une thrombopénie et 2 ,86% avait une leucopénie. La figure 10 présente la répartition des patientes selon les anomalies objectivées sur l'hémogramme.

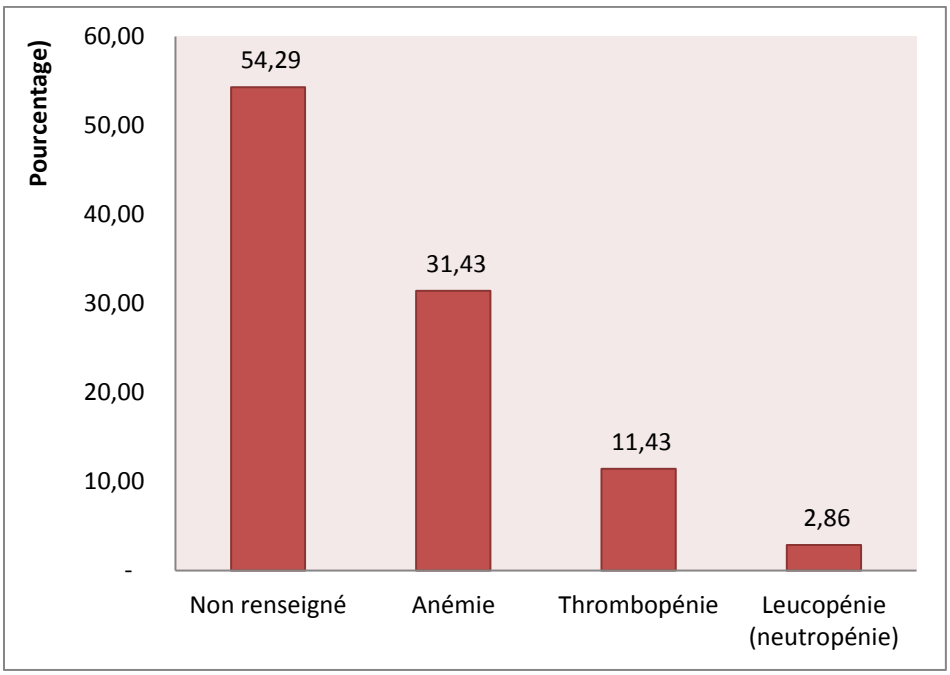



**Figure 10** : Distribution, selon les anomalies objectivées à l'hémogramme, des patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. *(N=35)*

**Résultats du temps de céphaline avec activateur (à base d'Actin FS) :**

Le TCA ACTIN FS utilisé en routine au laboratoire d'hématologie réalisé chez toutes les patientes était revenu normal dans 90,77% des cas et allongé dans 9,23% des cas.

#### 3.1.3.2 Fréquence de l'anticoagulant circulant de type lupique

L'anticoagulant circulant de type lupique avait été dépisté chez 23 patientes sur les 65 incluses au cours de notre étude, soit une proportion de 35,38%.

## 3.2 Description du profil des patientes ayant une positivité au lupus anticoagulant

### 3.2.1 Répartition selon l'âge, le motif d'admission et les antécédents médicaux des patientes positives à l'ACC lupique

Au terme de notre étude,15 des patientes positives à l'ACC (soit 65,22%) étaient âgées d'au plus 20 ans. La figure 12 montre la distribution des patientes positives à l'ACC en fonction de l'âge.

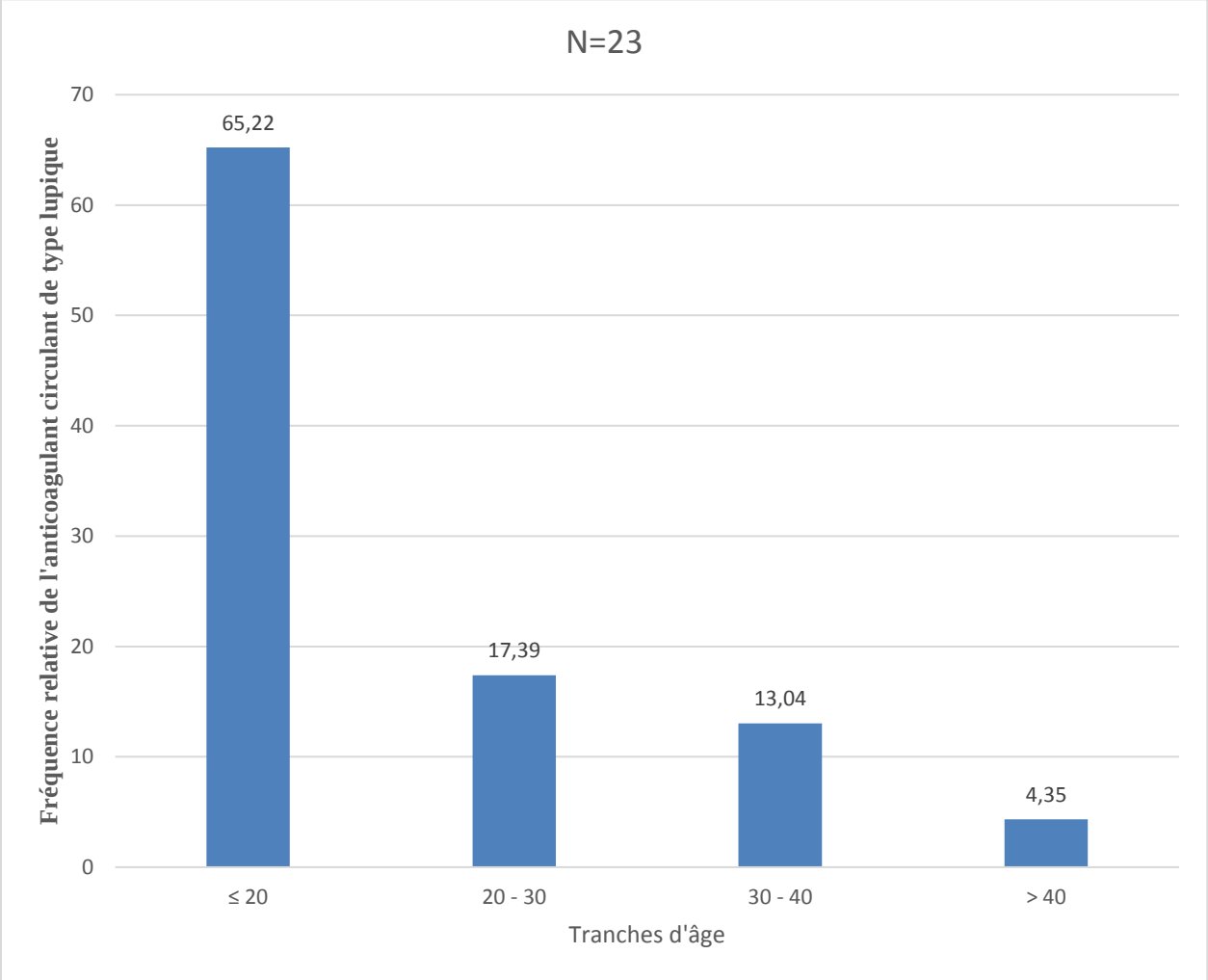



**Figure 11:** Distribution, selon l'âge, des patientes présentant l'ACC lupique au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. *(N=23)*.

Le motif prédominant à l'admission chez les patientes présentant l'ACC lupique était l'HTA et/ou ses complications dans une proportion de 65,21%. Chez ces patientes ,73,11% n'avaient aucun antécédent médical connu pouvant expliquer leur état pathologique (notamment pas de maladie auto-immune connue). Le tableau X

présente la répartition des patientes selon le motif d'admission et les antécédents médicaux.

**Tableau IX :** Répartition, selon le motif d'admission et les antécédents médicaux, des patientes présentant l'ACC lupique au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. *(N=23)*.

| | **Effectif (N=23)** | **Pourcentage** |
|---|---|---|
| **Motif d'admission** | | |
| HTA+ Complications | 15 | 65,21 |
| Consultation prénatale | 3 | 13,04 |
| Menace d'accouchement prématuré | 2 | 08,70 |
| Céphalée | 1 | 04,35 |
| Hémorragie | 1 | 04,35 |
| Anémie sur grossesse | 1 | 04,35 |
| Désir de grossesse | 1 | 04,35 |
| Douleurs lombo-pelvienne | 1 | 04,35 |
| Référée pour souffrance fœtale aigue | 1 | 04,35 |
| Retard de croissance in utéro | 1 | 04,35 |
| **Antécédents médicaux** | | |
| Aucun | 17 | 73,91 |
| Hypertension artérielle | 3 | 13,04 |
| Hémoglobinopathie | 2 | 08,70 |
| Dysménorrhée | 1 | 04,35 |

### 3.2.2 Antécédents gynéco-obstétricaux

Parmi les patientes positives à l'ACC lupique, 39,13% étaient sans enfant vivant. Il faut noter qu'aucune des patientes n'était nulligeste et 26,09% étaient primigestes. Le tableau XI présente la répartition des patientes ACC-positives selon leurs antécédents gynéco-obstétricaux.

**Tableau X** : Répartition, selon la gestité, la parité et le nombre d'enfants vivants, des patientes présentant l'ACC lupique au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. *(N=23)*.

| | Effectif (N=23) | Pourcentage (%) |
|---|---|---|
| **Gestité** | | |
| Primigeste | 6 | 26,09 |
| Paucigeste | 9 | 39,13 |
| Multigeste | 7 | 30,43 |
| Grande-multigeste | 1 | 4,35 |
| **Parité** | | |
| Nullipare | 9 | 39,13 |
| Primipare | 4 | 17,39 |
| Paucipare | 8 | 34,78 |
| Multipare | 2 | 8,70 |
| Grande multipare | 0 | |
| **Nombre d'enfant vivant** | | |
| 0 | 9 | 39,13 |
| 1 - 3 | 13 | 56,52 |
| > 3 | 1 | 4,35 |

### 3.2.3 Répartition des patientes positives à l'ACC selon les antécédents de morbidités obstétricales

Parmi les patientes positives à l'ACC, les morbidités obstétricales les plus fréquemment retrouvées dans leurs antécédents étaient la fausse couche spontanée dans 30,43% des cas et une hémorragie sur grossesse chez 21,74% de ces dernières. La figure 13 présente la distribution des patientes positives à l'ACC lupique selon les antécédents de morbidités obstétricales.

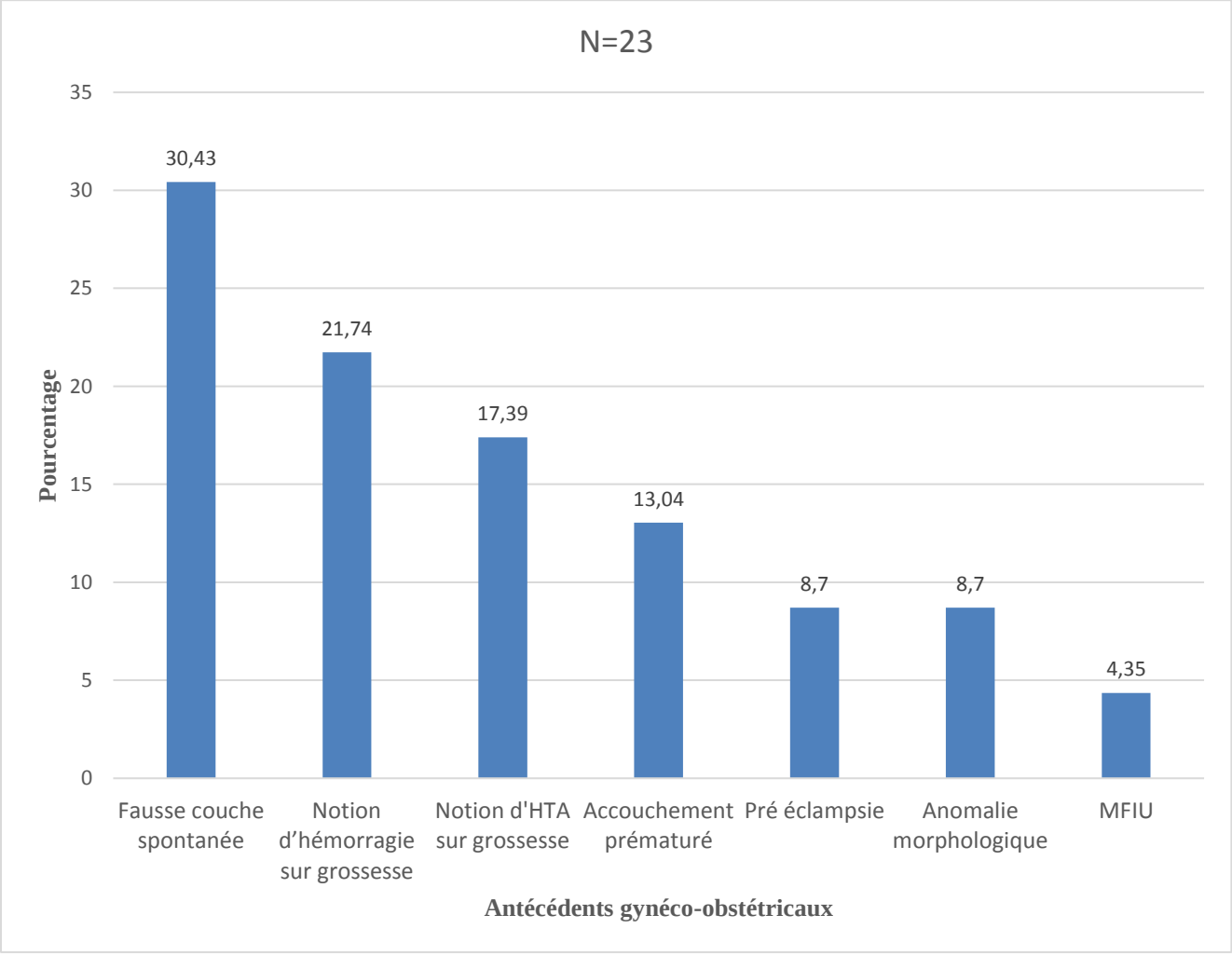



**Figure 12**: Distribution, selon les antécédents gynéco-obstétricaux, des patientes présentant l'anticoagulant circulant de type lupique au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. *(N=23)*.

### 3.2.4 Répartition des patientes positives à l'ACC selon les données de l'anamnèse gestationnelle

Quinze patientes parmi celles présentant l'ACC lupique (soit 65,22%) avaient une hypertension artérielle sur la grossesse en cours, 52,17% avaient une protéinurie significative et des OMI associés ; une seule patiente avait déjà eu une anomalie de la morphologie utérine à type de cicatrice de césarienne. Le tableau XII présente la répartition des patientes présentant l'ACC lupique selon les données de l'anamnèse gestationnelle.

**Tableau XI:** Répartition, selon les données de l'anamnèse gestationnelle, des patientes présentant l'anticoagulant circulant de type lupique au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. *(N=23)*.

| | **Effectif (N=23)** | **Pourcentage** |
|---|---|---|
| Notion HTA | 15 | 65,22 |
| Protéinurie associée | 12 | 52,17 |
| Œdèmes membres pelviens | 12 | 52,17 |
| Hémorragie sur grossesse | 4 | 17,39 |
| Souffrance fœtale aigue | 3 | 13,04 |
| Anomalie morphologique utérus | 1 | 4,35 |

### 3.2.5 Répartition des patientes positives à l'ACC selon les manifestations obstétricales objectivées

Parmi les 23 patientes présentant un ACC lupique, la prééclampsie était la manifestation la plus objectivée avec une fréquence de 65,22%. Par ailleurs, 30,43% avaient une éclampsie, 4,35% avaient des fausses couches spontanées, 26,09%

avaient fait un accouchement prématuré avant 34 SA et 21,74% avaient eu une MFIU. La figure 14 présente la répartition des patientes présentant l'ACC selon les morbidités obstétricales objectivées.

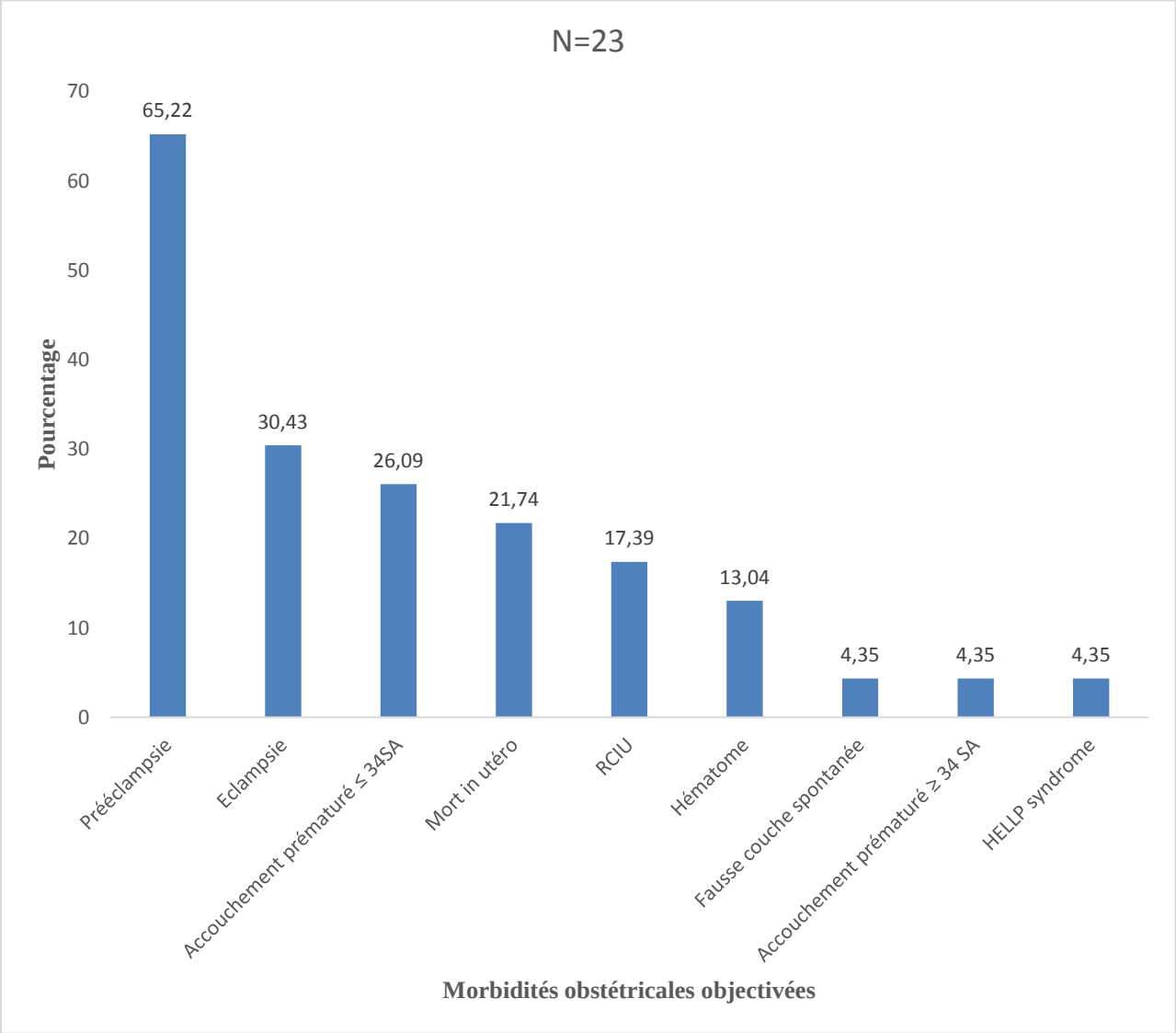



**Figure 13:** Distribution, selon morbidités obstétricales objectivées, des patientes présentant l'anticoagulant circulant de type lupique au CHU-MEL et au CNHU du 15 septembre au 15 décembre 2022. *(N=23).*

## 3.3 Etude des facteurs associés à la présence de l'anticoagulant circulant de type lupique

### 3.3.1 Présence de l'anticoagulant circulant de type lupique en fonction des facteurs socio-démographiques

L'étude de l'ACC lupique et des facteurs socio-démographiques a révelé que l'âge, la profession, l'ethnie, la situation matrimoniale, la nationalité et la religion n'étaient pas significativement associés à la présence de l'ACC lupique. Le tableau XIII présente l'étude des facteurs socio- démographique associés à la présence de l'ACC lupique.

**Tableau XII :** Facteurs sociodémographiques associés à la présence de l'anticoagulant circulant de type lupique chez les patientes présentant des morbidités évocatrices du SAPL au CNHU-HKM et au CHU-MEL du 15 septembre au 15 décembre 2022. (n=65)

| | Lupus anticoagulant | | p-value | OR | IC95% [OR] |
|---|---|---|---|---|---|
| | Positif | Négatif | | | |
| **Age (années)** | | | 0,13 | | |
| ≤ 20 | 3 | 2 | | 1 | |
| 20 - 30 | 15 | 20 | | 0,5 | 0,04 - 3,37 |
| 30 - 40 | 4 | 19 | | 0,14 | 0,01 - 1,13 |
| > 40 | 1 | 1 | | 0,66 | 0,02 - 18,06 |
| **Profession** | | | 0,47 | | |
| Fonctionnaire | 7 | 14 | | 1 | |
| Ouvrière/artisane | 9 | 11 | | 1,63 | 0,46 - 5,79 |
| Commerçante | 6 | 9 | | 1,34 | 0,33 - 5,27 |
| Elève/étudiante | 0 | 3 | | 0,88 | 0,48 - 1,64 |
| Ménagère | 1 | 5 | | 0,4 | 0,03 - 4,11 |
| **Ethnie** | | | 0,27 | | |
| Fon et apparentés | 18 | 32 | | 1 | |
| Goun et apparentés | 0 | 2 | | 1,12 | 0,23 - 3,9 |
| Yoruba et apparentés | 3 | 0 | | 2,53 | 0,41 - 16,19 |
| Adja et apparentés | 2 | 4 | | 0,86 | 0,14 - 5,17 |
| Ditamari et apparentés | 0 | 1 | | 1,23 | 0,37 - 4,01 |
| Dendi et apparentés | 0 | 1 | | 1,23 | 0,37 - 4,01 |
| Mina | 0 | 1 | | 1,23 | 0,37 - 4,01 |
| Bariba | 0 | 1 | | 1,23 | 0,37 - 4,01 |
| **Situation matrimoniale** | | | 0,39 | | |
| Célibataire | 1 | 0 | | 1 | |
| Mariée | 7 | 14 | | 0,85 | 0,49 - 1,47 |
| Concubinage | 15 | 28 | | 0,83 | 0,5 - 1,39 |
| **Nationalité** | | | 0,66 | | |
| Béninoise | 22 | 41 | | 1 | |
| Etrangère | 1 | 1 | | 0,53 | 0,03 - 9 |
| **Religion** | | | 0,61 | | |
| Chrétienne | 19 | 38 | | 1 | |
| Musulmane | 3 | 4 | | 0,67 | 0,13 - 3,28 |

### 3.3.2 Facteurs cliniques associés à l'ACC

#### 3.3.2.1 Antécédents gynéco-obstétricaux et données de l'anamnèse gestationnelle associés à l'ACC

Aucun des antécédents gynéco-obstétricaux renseignés n'était significativement associé à la présence de l'ACC lupique comme le montre le tableau XIV. (N=65)

| | **Lupus anticoagulant N=65** | | p-value | OR | IC95% [OR] |
|---|---|---|---|---|---|
| | Positif | Négatif | | | |
| **Gestité** | | | | | |
| Primigeste | 6 | 6 | | 1 | |
| Paucigeste | 9 | 16 | | 0,56 | 0,14 - 2,27 |
| Multigeste | 7 | 15 | 0,3 | 0,47 | 0,11 - 1,97 |
| Grande-multigeste | 1 | 5 | | 0,2 | 0,01 - 2,26 |
| **Parité** | | | | | |
| Nullipare | 9 | 14 | | 1 | |
| Primipare | 4 | 11 | | 0,56 | 0,13 - 2,33 |
| Paucipare | 8 | 13 | 0,23 | 0,95 | 0,28 - 3,22 |
| Multipare | 2 | 3 | | 1,03 | 0,14 - 7,47 |
| Grande multipare | 0 | 1 | | 0,63 | 0,35 - 1,4 |
| **Anomalie morphologique** | | | | | |
| Non | 21 | 39 | 0,82 | 1 | |
| Oui | 2 | 3 | | 1,23 | 0,19 - 8,002 |
| **ATCD Fausse couche spontanée** | | | | | |
| Non | 16 | 19 | 0,05 | 1 | |
| Oui | 7 | 23 | | 0,36 | 0,12 - 1,06 |
| **ATCD Accouchement prématurée ≤ 34SA** | | | | | |
| Non | 20 | 38 | 0,66 | 1 | |
| Oui | 3 | 4 | | 1,42 | 0,29 - 7,0 |
| **Prééclampsie** | | | | | |
| Non | 21 | 38 | 0,95 | 1 | |
| Oui | 2 | 4 | | 0,95 | 0,15 - 5,64 |
| **MFUI** | | | | | |
| Non | 22 | 39 | 0,55 | 1 | |
| Oui | 1 | 3 | | 0,59 | 0,05 - 6,02 |
| **Notion HTA** | | | | | |
| Non | 19 | 35 | 0,92 | 1 | |
| Oui | 4 | 7 | | 1,07 | 0,27 - 4,18 |

. **Tableau XIII:** Antécédents gynéco-obstétricaux associés à la présence l'ACC chez les patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL au CNHU et au CHU-MEL en 2022. (N=65)

De même, aucune des données de l'anamnèse gestationnelle n'a été significativement associée à la présence de l'ACC lupique (Tableau XV).

**Tableau XIV** *:* Identification des données de l'anamnèse gestationnelle pouvant être associées à la présence de l'ACC chez les patientes ayant présenté des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL au CNHU et au CHU-MEL du 15 septembre au 15 décembre 2022

| | **Lupus anticoagulant (N=65)** | | p-value | OR | IC95% [OR] |
|---|---|---|---|---|---|
| | Positif | Négatif | | | |
| **Notion d'HTA sur grossesse** | | | | | |
| Non | 7 | 17 | 0,49 | 1 | |
| Oui | 15 | 25 | | 1,47 | 0,49 - 4,32 |
| **Protéinurie associée** | | | | | |
| Non | 3 | 6 | 0,71 | 1 | |
| Oui | 12 | 18 | | 1,33 | 0,27 - 6,38 |
| **Œdème de MI associé** | | | | | |
| Non | 3 | 7 | 0,4 | 1 | |
| Oui | 12 | 17 | | 1,64 | 0,35 - 7,69 |
| **Notion d'hémorragie sur grossesse** | | | | | |
| Non | 19 | 33 | 0,42 | 1 | |
| Oui | 4 | 8 | | 0,86 | 0,23 - 3,27 |
| **Souffrance fœtale** | | | | | |
| Non | 20 | 35 | 0,69 | 1 | |
| Oui | 3 | 7 | | 0,75 | 0,17 - 3,22 |
| **Anomalie morphologique** | | | | | |
| Non | 22 | 39 | 0,36 | 1 | |
| Oui | 1 | 3 | | 0,59 | 0,05 - 6,02 |

#### 3.3.2.1 Association entre l'ACC et les manifestations obstétricales objectivées

Au sein des patientes ayant présenté une morbidité obstétricale évocatrice du SAPL à Cotonou dans la période ciblée, on note une **association statistiquement significative entre l'éclampsie et la présence de l'ACC lupique**. En effet, les patientes ayant une éclampsie ont un risque multiplié par quatre (X4) de présenter l'ACC lupique. Le tableau XVI montre l'association entre les manifestations obstétricales objectivées et la présence de l'anticoagulant circulant de type lupique au sein de la population d'étude.

**Tableau XV** : Tableau présentant l'association entre les manifestations obstétricales objectivées et la présence de l'anticoagulant circulant de type lupique chez les patientes présentant des morbidités obstétricales au CNHU et au CHU-MEL du 15 septembre au 15 décembre 2022 (N=65)

| | **Lupus anticoagulant (N=65)** | | p-value | OR | IC95% [OR] |
|---|---|---|---|---|---|
| | Positif | Négatif | | | |
| **Fausse couche spontanée** | | | 0,24 | | |
| Non | 22 | 35 | | 1 | |
| Oui | 1 | 7 | | 0,22 | 0,02 - 1,97 |
| **Prééclampsie** | | | 0,21 | | |
| Non | 8 | 19 | | 1 | |
| Oui | 15 | 23 | | 1,54 | 0,54 - 4,42 |
| **Eclampsie** | | | **0,03** | | |
| Non | 16 | 38 | | 1 | |
| Oui | 7 | 4 | | 4,15 | 1,06 - 16,19 |
| **Mort in utéro** | | | 0,59 | | |
| Non | 17 | 32 | | 1 | |
| Oui | 5 | 9 | | 1,04 | 0,3 - 3,61 |
| **Hématome retro placentaire** | | | 0,65 | | |
| Non | 20 | 38 | | 1 | |
| Oui | 3 | 3 | | 1,9 | 0,35 - 10,29 |
| **Accouchement prématuré ≤ 34SA** | | | 0,21 | | |
| Non | 17 | 33 | | 1 | |
| Oui | 6 | 7 | | 1,66 | 0,42 - 5,73 |

#### 3.3.2.2 Facteurs biologiques associés à la présence de l'ACC

- **Facteurs hématologiques**

Aucune des anomalies présentes sur l'hémogramme n'était significativement associée à la présence d'un ACC lupique chez les patientes.

**Tableau XVI** : Tableau présentant l'association entre les manifestations hématologiques et la présence l'ACC chez les patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL au CNHU et au CHU-MEL du 15 septembre au 15 décembre 2022

| | **Lupus anticoagulant ( N=65)** | | p-value | OR | IC95% [OR] |
|---|---|---|---|---|---|
| | Positif | Négatif | | | |
| **Anémie** | | | 0,96 | | |
| Non | 13 | 22 | | 1 | |
| Oui | 8 | 13 | | 0,96 | 0,31 - 2,93 |
| **Thrombopénie** | | | 0,37 | | |
| Non | 18 | 31 | | 1 | |
| Oui | 3 | 4 | | 0,77 | 0,15 - 3,85 |

- **TCA Actin FS**

En ce qui concerne le TCA classique, au total 06 patientes avaient un TCA classique allongé soit 9,23% de notre population d'étude contre 35,38% pour l'ACC lupique. La répartition des patientes présentant l'ACC lupique en fonction du résultat du TCA montre que sur les 23 patientes ayant un TCA lupique allongé, 29,23% avaient un TCA classique normal sans lien statistiquement significatif (Voir tableau XVIII).

**Tableau XVII :** Tableau montrant l'association entre les résultats du TCA Actin FS et la présence l'ACC lupique chez les patientes présentant des morbidités obstétricales

évocatrices du SAPL au CNHU et au CHU-MEL du 15 septembre au 15 décembre 2022

| | **Lupus anticoagulant** | | p-value |
|---|---|---|---|
| | Présent | Absent | |
| **TCA Classique** | | | |
| Allongé | 4 (6,15%) | 2 (3,08%) | 0,58 |
| Normal | 19 (29,23%) | 40 (61,54%) | |

# DISCUSSION

# 4. -DISCUSSION

La discussion des résultats de notre étude va s'articuler autour des points suivants :

- Atteinte des objectifs fixés à l'étude
- Les limites de notre étude
- La comparaison des résultats obtenus avec ceux obtenus par d'autres auteurs

## 4.1 Atteinte des objectifs assignés à notre étude

Au début de notre étude, nous nous sommes fixés les objectifs ci -après :

- Calculer la fréquence de l'ACC lupique chez les patientes ayant présenté des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL dans deux maternités de références de Cotonou en 2022 ;
- Décrire le profil clinique des patientes présentant l'ACC lupique dans deux maternités de références de Cotonou en 2022 ;
- Identifier les facteurs associés à la survenue du lupus anticoagulant chez les patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL dans deux maternités de références de Cotonou en 2022.

Au terme de l'étude, nous estimons avoir atteint chacun de ces objectifs. En effet, nous avons pu calculer la fréquence de l'ACC lupique chez les patientes ayant présenté une morbidité obstétricale évocatrice du SAPL dans les maternités de références de Cotonou et cette fréquence était de 35,38%. Parmi elles, 65,22% avaient une prééclampsie, 30,43% avaient une éclampsie, 4,35% avaient des fausses couches spontanées, 26,09% avaient fait un accouchement prématuré avant 34 SA et 21,74% avaient eu une MFIU. L'HTA sur la grossesse en cours avait été retrouvée chez

65,22% de ces patientes au moment de l'échantillonnage dont 52,17% avaient une protéinurie et des OMI accompagnant l'HTA.

Le seul facteur associés à la présence de l'ACC était l'éclampsie avec une p-value de 0,03.

## 4.2 Les limites l'étude

Au-delà de l'atteinte de nos objectifs, notre étude présente néanmoins quelques limites.

### 4.2.1 Type d'étude

Nous avons effectué une étude transversale, à visée descriptive et analytique avec recueil prospectif des données. Le mode de recueil des données était bien adapté à nos objectifs contrairement à une collecte rétrospective par exemple qui nous aurait limité dans l'obtention de certains renseignements et surtout il serait difficile dans nos conditions de pouvoir regrouper ces patientes et de procéder aux prélèvements sanguins. Cependant, une étude cas-témoin nous aurait facilité l'identification des caractéristiques et facteurs associés à la présence du lupus anticoagulant mais vue l'absence de données antérieures sur le sujet notamment en milieu obstétrical, l'option était de faire un état des lieux à travers une étude transversale.

### 4.2.2 Technique de collecte

Les informations ont été collectées à l'aide d'un questionnaire administré lors d'un face à face enquêteur-enquêté. Cette technique est adaptée car toutes les patientes ne pouvaient remplir elles-mêmes le questionnaire. Le caractère exhaustif du recrutement des patientes nous permet d'estimer que les biais de sélection ont été nettement réduits mais les biais liés à la qualité des informations fournies par la patiente sont restés inévitables du fait l'inexistence de moyens objectifs pour en vérifier la véracité.

### 4.2.3 Les tests biologiques utilisés

Nous avons utilisé des tests explorant deux voies différentes de la coagulation comme recommandé par l'ISTH. Contrairement aux procédures qui demandent d'attendre un allongeant du TCA classique avant d'effectuer des tests spécifiques, nous avons systématiquement fait le TCA classique à base d'Actin FS sur tous les prélèvements ; les conditions pré analytiques ont été bien observées et les conditions de conservation des réactifs utilisés avaient été bien respectées et les dates d'expiration bien vérifiées avant la manipulation.

Le test de confirmation de la présence des ACC lupiques n'a pas pu être réalisé par manque de disponibilité de réactifs. De même que le caractère persistant de l'ACC lupique chez les patientes incluses dans notre population d'étude..

## 4.3 Comparaison des résultats obtenus avec ceux d'autres auteurs

### 4.3.1 Age

Au terme de cette étude, l'âge moyen des patientes était de 29 ±1,56 ans avec des extrêmes de 16 et 42 ans ; la tranche d'âge la plus représentée était de 20 à 30 ans avec une fréquence relative de 53,85%. En 2015 aux USA, Michelle Petri et al. avaient trouvé une tranche d'âge similaire allant de 20 à 29 ans [44]. En Arabie Saoudite, en 2015, Jameil et al. avaient également trouvé une tranche d'âge similaire allant de 22 à 33 ans [45]. Cette même tranche a été presque retrouvée par Abdullahi et al. du Nigéria en 2016 allant de 25 à 35 ans avec une moyenne de 35 ans [4].

En Espagne, en 2019, Alijotas-Reig et al. avaient trouvé une moyenne d'âge de 35,2 $\pm$ 5,94 ans [34] .Cette tranche d'âge correspond bien à la période de fertilité optimale chez la femme comme décrite dans la littérature.

### 4.3.2 Comparaison des résultats du TCA classique à ceux du TCA lupique

Dans cette série, au total 06 patientes avaient un TCA classique allongé soit 9,23% de la population. Cependant l'ACC lupique était positif chez 23 patientes soit 35,38% de la population d'étude. Parmi les patientes positives à l'ACC, 29,23% avaient un TCA classique normal. Vu que la démarche diagnostique normale exécutée dans les laboratoires est de rechercher un allongement du TCA classique avant d'effectuer un test spécifique de dépistage de l'ACC, il apparait un risque de non dépistage du lupus anticoagulant chez certaines patientes qui pourraient en être positives.

Koussihouede et al. , en 2017, au CNHU-HKM (Bénin) avaient également retrouvé la même disparité entre les résultats du TCA classique et de l'APTT-LA avec 36,40% des patientes positives à l'ACC qui avaient un TCA classique normal [15].

### 4.3.3 Fréquence de l'anticoagulant circulant de type lupique chez les patientes présentant des morbidités obstétricales

Au terme de la présente étude, la fréquence relative de l'ACC lupique était de 35,38% parmi les patientes ayant présenté l'une au moins des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL au CNHU-HKM DE COTONOU et au CHU-MEL en 2022.

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans les études suivantes :

- En **Arabie Saoudite en 2015,** Jameil et *al* avaient estimé cette prévalence à **25,6%** [45]
- **En Tunisie**, Khéfacha et al. en 2022 avaient estimé cette prévalence à **24,52%** [14].

Cependant, d'autres auteurs ont trouvé des résultats qui étaient inférieurs à ceux trouvés au terme de la présente étude ; il s'agit des études de :

- Thiam et al. **au Sénégal**, en 2000, qui avaient trouvé une prévalence de **14,6%** de l'ACC lupique parmi les patientes ayant présenté des issues défavorables récurrentes de grossesse [46].
- Awodu et al. au Nigéria en 2003, qui avaient trouvé une prévalence de **15,4%** parmi les patientes nigérianes ayant présenté une morbidité obstétricale évocatrice du SAPL [47].
- Al-Mishari et al. en **Arabie Saoudite en 2004** qui avaient trouvé une proportion environ trois fois inférieure à celle retrouvée au terme de la présente étude, soit **10,2%** de lupus anticoagulant dans une population de patientes présentant des pertes fœtales récurrentes [48].
- Gros et *al.* **en France**, en 2022 ont retrouvé une prévalence de **13,8%** dans une population de patientes ayant présenté des événements obstétricaux classants pour le SAPL [13].

Ces différences dans l'estimation de la fréquence peuvent être liées, d'une part, à la variabilité dans les réactifs utilisés, leurs relatives sensibilité et spécificité. En effet, certains chercheurs avaient utilisé le dRVVT et l'APTT-LA pour effectuer le dépistage tandis que d'autres utilisaient isolément soit l'APTT-LA, le dRVVT ou même le temps de céphaline Kaolin. D'autre part, cette variabilité dans l'estimation de la prévalence peut également s'expliquer par le manque de conformation aux recommandations de l'ISHT dans la réalisation des différents tests ainsi que les difficultés de standardisation des méthodes diagnostiques malgré les recommandations internationales puis la variabilité dans les critères de sélection des patients [48,49]. Par ailleurs, faut-il noter que l'hétérogénéité des anticorps antiphospholipides peut expliquer cette différence observée d'autant plus qu'une patiente peut bien être séropositive à un seul type d'anticorps. Il faut donc un arsenal de plusieurs tests pour détecter au mieux les anticorps antiphospholipides [48,50].

Aussi, n'est-il pas exclu la possibilité d'une variabilité géographique et/ou ethnique de la positivité de l'ACC du fait peut-être de facteurs environnementaux ou génétiques [48,51].

Enfin, la confirmation de la persistance des anticoagulants circulants de type lupique n'a pu être effectuée au cours de la présente étude ce qui pourrait également expliquer un pourcentage supérieur aux études dont la prévalence est inférieure à la nôtre.

### 4.3.4 Résultat du lupus anticoagulant en fonction de la morbidité obstétricale

Dans cette série, les patientes présentant l'ACC positif avaient dans 65,22% des cas une prééclampsie, une éclampsie dans 30,43% des cas, une fausse couche dans 4,35% des cas, un accouchement prématuré avant 34 SA 26,09% des cas et une MFIU dans 21, 74% des cas.

Concernant la **prééclampsie**, nos résultats diffèrent de ceux de Costedoat et al. en France en 2012 qui avaient retrouvé que 9,5% des patientes avaient une prééclampsie [23]. En 2018, Alijotas et al. en Espagne avaient retrouvé que 17,5% des patientes ayant un ACC avaient une prééclampsie [34].

Concernant **l'éclampsie**, Costedoat et al. en France en 2012 avaient retrouvé que 4,4% des patientes ACC positives avaient une éclampsie [23].

Du point de vue des **fausses couches spontanées**, les proportions retrouvées au terme de la présente étude sont nettement différentes de ceux de Costedoat et al. qui avaient retrouvé que 35,4% des patientes avaient des fausses couches spontanées [23]. Jameil et al. avaient retrouvé en 2015 que 30% des patientes ACC positives avaient des fausses couches spontanées [45]. En 2018, Alijotas et al. en Espagne avaient retrouvé que 20,2% des patientes ACC positives avaient des FCS [34].

En ce qui concerne la survenue **d'accouchement prématuré** avant le terme de 34 SA, nos résultats sont similaires à ceux de Alijotas et al. en Espagne en 2012 qui

avaient également trouvé que 24,1 % des patientes positives à l'ACC avaient un accouchement prématuré avant le terme de 34 SA [34]. Cependant, ils sont différents de ceux de Costedoat et al. en 2012 qui avaient trouvé que 10,6% des patientes ayant une positivité à l'ACC avaient fait un accouchement prématuré avant 34 SA [23] .

En ce qui concerne la **MFIU**, nos résultats sont similaires à ceux de Jameil et al. en 2015 en Arabie Saoudite qui avaient retrouvé que 18,75% des patientes positives à l'ACC avaient une MFIU [45]. Costedoat et al. avaient également trouvé un pourcentage similaire de 16,8% [23]. Cependant, ces résultats sont différents de ceux de Alijotas et al. qui retrouvaient que seulement 5,4% des patientes ACC positives avaient une MFIU [34].

### 4.3.5 Facteurs associés à la présence du lupus anticoagulant

Au terme de la présente étude, le seul facteur associé à la présence de l'anticoagulant de type lupique était l'éclampsie avec une p value de 0,03.Nnous avons retrouvé que les patientes ayant une éclampsie avaient quatre fois (4X) plus de risque de présenter l'anticoagulant circulant de type lupique. Ces résultats sont similaires à ceux de Gros et al. en 2022 en France qui ont également trouvé que l'éclampsie était significativement associé au lupus anticoagulant (p=0,015) [13].

A l'issue de la présente étude, la présence de l'anticoagulant circulant de type lupique n'est pas significativement associée à la prééclampsie alors que Walter et al. en 2021 en Nouvelle-Zélande avaient trouvé que la présence d'anticorps antiphospholipides était associée à un risque accru de survenue de prééclampsie (p=0,02) [52].

En ce qui concerne l'âge, la présente étude a retrouvé qu'il n'était pas significativement associé à la présence de l'anticoagulant circulant de type lupique ce qui est contraire aux résultats de Li et al. en 2021 en Chine qui avaient retrouvé que l'âge était significativement associé à la présence de l'anticoagulant circulant de type lupique chez les patientes présentant des manifestations obstétricales du SAPL avec une p-value=0,034 [53].

Nous avons également retrouvé à l'issue de notre étude qu'aucun antécédent thrombotique ou obstétrical renseigné dans notre étude n'était associé à la présence de l'ACC lupique. Cependant, Li et *al.* avaient retrouvé en 2021 en Chine qu'un antécédent d'au moins trois morbidités obstétricales était associé à la présence de l'ACC (p-value=0,029) [53]. Yang et al. en 2021 en Chine avaient également retrouvé qu'un antécédent d'au moins trois fausses couches spontanées successives était significativement associé (p=0,024) à la présence de lupus anticoagulant [54].

Les différences observées dans l'étude des facteurs associés pourraient s'expliquer, d'une part, par le fait que tous les auteurs n'avaient pas inclus les mêmes types de facteurs dans leurs variables étudiées et d'autre part par le fait que les critères d'éligibilité variaient d'une étude à une autre. Par ailleurs, cette différence peut également être liée à la variabilité dans les tailles des différents échantillons dont les plus faibles limitaient la force de l'association de certains facteurs étudiés.

# CONCLUSION

# CONCLUSION

Nombreuses sont les patientes présentant des morbidités obstétricales qui suggèrent l'existence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides au Bénin. L'anticoagulant circulant de type lupique a été retrouvé dans 35,08% des cas des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL dans les maternités de référence de Cotonou en 2022. Les antécédents de fausses couches à répétition et d'accouchement prématuré avant le terme de 34 SA étaient retrouvés chez ces patientes.

La prééclampsie, l'éclampsie et l'accouchement prématuré avant 34 SA étaient les principales morbidités obstétricales évocatrices du SAPL confirmées par la présence de l'anticoagulant circulant de type lupique.

La présence de cet auto-anticorps augmenterait le risque de survenue d'une éclampsie chez les patientes.

La recherche systématique de l'anticoagulant circulant de type lupique au cours des événements obstétricaux évocateurs du syndrome des antiphospholipides pourrait améliorer le pronostic obstétrical des patientes en âge de procréer et participer à la réduction de la mortinaissance au Bénin.

# SUGGESTIONS

# SUGGESTIONS

Au regard des résultats à l'issue de la présente étude, nous suggérons **:**

- **A l'endroit de l'administration des laboratoires d'Hématologie du Bénin, notamment du CNHU-HKM et du CHU-MEL**.
  - ✓ Mettre en place des procédures diagnostiques de l'anticoagulant circulant de type lupique basées sur des techniques sensibles conformément aux recommandations internationales.
  - ✓ Equiper les laboratoires d'Hématologie pour la recherche de l'anticoagulant circulant de type lupique et des autres types d'anticorps antiphospholipides.
- **A l'endroit de tous les médecins et en particulier des Gynéco-obstétriciens:**
  - ✓ Rechercher systématiquement les anticorps antiphospholipides chez les patientes présentant des manifestations obstétricales évocatrices
- **A l'endroit des praticiens des spécialités de Médecine interne, de Gynécologie-Obstétrique et d'Hématologie**
  - ✓ Elaborer des procédures diagnostiques et thérapeutiques de l'anticoagulant circulant de type lupique et donc du syndrome des anticorps antiphospholipides au Bénin.
  - ✓ Organiser le suivi des grossesses chez les patientes ayant un syndrome des anticorps antiphospholipides.

- **A l'endroit des autorités politiques**

- ✓ Investir dans la formation de praticiens de laboratoire spécialisés dans le diagnostic de l'anticoagulant circulant de type lupique et par ricochet des anticorps antiphospholipides.
- ✓ Concrétiser la numérisation des dossiers médicaux afin de faciliter la collecte de données en milieu hospitalier.

# REFERENCES

# REFERENCES


1. **Antovic A, Sennström M, Bremme K, Svenungsson E.** Obstetric antiphospholipid syndrome. Lupus Sci Med. 2018;1(5):e00097.
2. **Jingi AM, Mfeukeu-Kuate L, Tankeu AT, Ateba NA, Wawo Yonta E, Noubiap JJ.** Challenges in the diagnosis and management of anti-phospholipid syndrome: a case from Cameroon. BMC Res Notes. 2017;1(10):375.
3. **Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A.** Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. Curr Rheumatol Rep. 2022;12(23): 85.
4. **Abdullahi ZG, Abdul MA, Aminu SM, Musa BOP, Amadu L, Jibril E-BM**. Antiphospholipid antibodies among pregnant women with recurrent fetal wastage in a tertiary hospital in Northern Nigeria. Ann Afr Med. 2016;3(15):133–7.
5. **Noura AJ, Poonam T, Amal AS.** Incidence of anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant factor among women experiencing unexplained recurrent abortion and intrauterine fetal death. International journal of clinical and experimental pathology. 2015;3(8):3204-9.
6. **Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, et al.** Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. Lancet. 2021;10285(397):1658–67.
7. **Gris J-C, Guillotin F, Chéa M, Fortier M, Bourguignon C, Mercier É, et al.** Antiphospholipid syndrome in pregnancy: Neuro-psychiatric aspects. Thrombosis Update. 2021;(5):100078.
8. **Obi SN, Onah HE, Okafor II**. Depression among Nigerian women following pregnancy loss. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2009;1(105):60–2.

9. **Rodrigues V de O, Soligo A de GES, Pannain GD.** Antiphospholipid Antibody Syndrome and Infertility. Rev Bras Ginecol Obstet.2019;10(41):621–7
10. **Darnige L.** Syndrome des antiphospholipides: diagnostic biologique et physiopathologie. Revue Francophone des Laboratoires.2006;379(2006):20–5.
11. **Arnoux D, Boutière B, Sampol J.** Diagnostic biologique des anticoagulants circulants de type lupique (lupus anticoagulants). Revue Française des laboratoires. 1997;293(1997):29-35.
12. **Costedoat-Chalumeau N,Guettrot-Imbert G,Leguern V,Leroux D,Le Thi Houng D,Wechsher B, et al.**. Grossesse et syndrome des aniphospholipides. La Revue de Médecine Interne. 2012; 4(33): 209-16.
13. **Gros C, Goulenok T, Roland Nicaise P, Ferre VM, Vivier V, Papo T, et al.** Recherche d'auto-anticorps antiphospholipides à la survenue d'un évènement obstétrical classant pour le syndrome des antiphospholipides. La Revue de Médecine Interne. 2022;43 Suppl 2:A357–8.
14. **Khefacha L, Rassas R, Bergaoui H, Mustapha H, Faleh R, Sakly N, et al.** Antiphospholipid antibodies in the obstetric antiphospholipid syndrome: Detection and antibodies profile at the Maternity and Neonatal Medicine Center of Monastir, Tunisia. J Obstet Gynaecol Res. 2022;3(48):673–81.
15. **Baglo T, Zohoun A, Agbodandé A, Wanvoégbé A, Koussihouédé C, Ludovic A, et al.** Détermination des anticoagulants circulants de type lupique chez les patients souffrant de maladies auto-immunes au laboratoire d'hématologie du CNHU-HKM de Cotonou. Journal de la Société de Biologie Clinique du Bénin. 2022 ;041 : 55-59
16. **Clark KEN, Giles I. Updates on the antiphospholipid syndrome.** Medicine. 2022;1(50):47–54.
17. **Moukit M, Kouach J, Aitbouhou R, Babahabib A, Rahali DM, Dehayni M.** Syndrome des antiphospholipides : comment prendre en charge la grossesse ?. Batna J Med Sci. 2017;4(2):139-144.

18. **Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA.** Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. Blood. 2007;2(109):422–30.
19. **Adelowo OO, Adetoro OO.** Recurrent pregnancy loss and antiphospholipid syndrome: an overlooked association. Afr J Med Med Sci. 2010;3(39):227–31.
20. **Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, Branch DW, Buyon JP, Guerra MM, et al.** Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in APL-positive patients: validation of PROMISSE study results. Lupus Science & Medicine. 2016;1(3):e000131.
21. **Miyakis S, Lockshin MD , Atsumi T, Succursale DW, Brey RL, Cervéra R, et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;2(4):295–306.
22. **Farquharson RG, Quenby S, Greaves M.** Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. Obstetrics & Gynecology. 2002;3(100):408–13.
23. **Costedoat-Chalumeau N,Guettrot-Imbert G,Leguern V,Leroux D,Le Thi Houng D,Wechsher B, et al.**. Grossesse et syndrome des aniphospholipides. La Revue de Médecine Interne. 2012; 4(33): 209-16.
24. **Delesalle C, de Vienne C, Le Hello C, Verspyck E, Dreyfus M.** Syndrome des anticorps antiphospholipides et grossesse : pronostic obstétrical selon le type de SAPL. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2015;5(44):463–70.
25. **Saadoun D, Piette J-C, Wahl D, Costedoat-Chalumeau N.** Traitement du syndrome des anticorps antiphospholipides. La Revue de Médecine Interne. 2012;4(33):217–22.
26. **Chaturvedi S, McCrae KR.** Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome.Blood Rev. 2017;6(31):406–17.

27. **Sène D, Piette J-C, Cacoub P.** Anticorps antiphospholipides, syndrome des anticorps antiphospholipides et infections virales. La Revue de Médecine Interne. 2009;2(30):135–41.
28. **Levine JS, Branch DW, Rauch J.** The Antiphospholipid Syndrome. New England Journal of Medicine. 2002;10(346):752–63.
29. **Moffat K, Raby A, Crowther M.** Lupus anticoagulant testing. Methods Mol Biol. 2013;(992): 97–108
30. **G. Porcu.** Anticorps aniphospholipides et infertilité: revue de la littérature. La Lettre Du Gynécologue. 2004;(284):26–30.
31. **Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, Matteson EL, Lerman LO, Lerman A.** Antiphospholipid Syndrome: Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics. Journal of the American College of Cardiology. 2017;18(69):2317–30.
32. **Petri M.** Antiphospholipid Syndrome.Transl Res. 2020;(225):70–81.
33. **Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Rodrigo-Anoro MJ, Farran-Codina I, Cabero-Roura L, Vilardell-Tarres M.** Anti-β2-glycoprotein-I and anti-phosphatidylserine antibodies in women with spontaneous pregnancy loss. Fertility and Sterility. 2010;7(93):2330–6.
34. **Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al.** The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. Autoimmunity Reviews. 2019;4(18):406–14.
35. **Martinuzzo M, Forastiero R, Carreras L.** Diagnostic des anticoagulants circulants de type lupique. Hématologie. 1996;3(2):211–6.
36. **Garcia D, Erkan D.** Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome.New England Journal of Medicine. 2018;21(378):2010–21.
37. **Molhoek JE, de Groot PG, Urbanus RT.** The Lupus Anticoagulant Paradox. Semin Thromb Hemost. 2018;5(44):445–52.

38.**Arnoux D, Boutière B, Sampol J.** Diagnostic biologique des anticoagulants circulants de type lupique (lupus anticoagulants). Revue Française des Laboratoires 1997;1997(293):29–35.

39.**Darnige L.** Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome. Rev Med Interne. 2006;27(4): 296–301.

40.**Le Jeune C, Danin P-E, Lega J-C, Bohe J, Piriou V.** Anticoagulation et syndrome des antiphospholipides : attention à la catastrophe. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2012;10(31):806–9.

41.**Bonnet M-P, Garnier M, Keita H, Compère V, Arthuis C, Raia-Barjat T, et al.** Guidelines for the management of women with severe pre-eclampsia. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine. 2021;5(40):100901.

42.**Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al.** Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.J Thromb Haemost. 2009;10(7):1737–40.

43.**Ellouze R, Guermazi S.** Importance de l'étape pré analytique en hémostase. Ann Biol Clin. 2013 ; 71(4) : 401-7

44.**Mankee A, Petri M, Magder LS.** Lupus anticoagulant, disease activity and low complement in the first trimester are predictive of pregnancy loss. Lupus Science & Medicine. 2015;1(2):e000095.

45.**Jameil NA, Tyagi P, Shenefy AA.** Incidence of anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant factor among women experiencing unexplained recurrent abortion and intrauterine fetal death. Int J Clin Exp Pathol. 2015;3(8):3204–9.

46.**Thiam D, Toure Fall AO, Moreau JC, Diop S, Diouf A, Fall K, et al.** Antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortions at the Aristide Le Dantec University Hospital Center. Dakar Med. 2000;1(45):70–3.

47.**Awodu OA, Shokunbi WA, Ejele OA, Shokunbi WA.** Lupus anticoagulant in Nigerian women with preeclampsia. West African Journal of Medicine. 2003;3(22):240–2.

48.**Al -Mishari AAA, Abdel GAGM, Al -Jabbari AW, Al -Momen Abdul Karim M, Gad E, Babay ZH, et al.** The prevalence of lupus anticoagulant in normal pregnancy and in women with recurrent fetal loss—recommendations for laboratory testing for lupus anticoagulant. Annals of Saudi Medicine. 2004;6(24):429–33.

49.**Yelnik CM , Lambert M, Hachulla E.** Manifestations neurologiques centrales du syndrome des anticorps antiphospholipides. Pratique Neurologique - FMC. 2015;4(6): 245-253.

50.**Akinbami AA, Akanmu AS, Afolabi BB, Wright KO, Dada MO, Dosunmu AO.** Prevalence Of Antiphospholipid Antibodies In Pregnant Women At A Secondary Health Care Institution In Lagos. The Internet Journal of Hematology. 2009;1(6):

51.**Niznik S, Rapoport MJ, Avnery O, Ellis MH, Hajyahia S, Agmon-Levin N.** Ethnicity and Antiphospholipid Syndrome in Israel. Arthritis Care & Research. 2022;11(74):1917–23.

52.**Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J.** Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2021;10(20):102901.

53.**Li X, Deng X, Duan H, Zeng L, Zhou J, Liu C, et al.** Clinical features associated with pregnancy outcomes in women with positive antiphospholipid antibodies and previous adverse pregnancy outcomes: a real-world prospective study. Clin Rheumatol. 2021;1(40):193–204.

54.**Yang J, Liang M.** Risk factors for pregnancy morbidity in women with antiphospholipid syndrome. Journal of Reproductive Immunology. 2021;145:103315.

# TABLE DES MATIERES

DEDICACES ..... vi
REMERCIEMENTS ..... ix
HOMMAGES ..... xii
LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS ..... xv
LISTE DES FIGURES ..... xviii
LISTE DES TABLEAUX ..... xx
SOMMAIRE ..... xxiii
INTRODUCTION ..... 1
CADRE CONCEPTUEL ..... 6

**1. GENERALITES ..... 8**

**1.1 Définition ..... 8**

**1.2 Intérêt ..... 8**

**1.3 Historique ..... 10**

**1.4 Physiopathologie ..... 12**

**1.5 Diagnostic ..... 18**
1.5.1 Circonstances de découverte ..... 18
1.5.2 Diagnostic positif ..... 19
1.5.3 Diagnostic différentiel ..... 27

1.5.4 Diagnostic de gravité du SAPL ..... 28

**1.6 Traitement ..... 30**

1.6.1 But ..... 30

1.6.2 Moyens ..... 30

1.6.3 Indications ..... 31

**2. CADRE D'ETUDE ET METHODE D'ETUDE ..... 34**

**2.1 Cadre d'étude ..... 34**

2.1.1 CNHU HKM ..... 34

2.1.2 La Clinique Universitaire de Gynécologie-Obstétrique (CUGO) ..... 35

2.1.3 Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune (CHU-MEL) 36

2.1.4 Laboratoire d'hématologie du CNHU-HKM ..... 37

**2.2 Méthode d'étude ..... 38**

2.2.1 Type d'étude ..... 38

2.2.2 Période d'étude ..... 38

2.2.3 Population d'étude ..... 38

2.2.4 Critères ..... 38

2.2.5 Echantillonnage ..... 39

2.2.6 Déroulement de l'étude ..... 40

2.2.7 Variables ..... 46

2.2.8 Définitions opérationnelles des variables (voir annexes) ..... 46

2.2.9 Collecte et analyse des données ..... 46

2.2.10 Considérations éthiques et déontologiques ..... 48

2.2.11 Difficultés rencontrées ..... 48

**3. RESULTATS ..... 50**

**3.1 Caractéristiques descriptives de la population d'étude ..... 51**

3.1.1 Caractéristiques socio-démographiques ..... 51

3.1.2 Caractéristiques cliniques de la population d'étude ..... 55

3.1.3 Description du profil biologique des patientes de la population d'étude . 64

**3.2 Description du profil des patientes ayant une positivité au lupus anticoagulant ..... 65**

3.2.1 Répartition selon l'âge, le motif d'admission et les antécédents médicaux des patientes positives à l'ACC lupique ..... 66

3.2.2 Antécédents gynéco-obstétricaux ..... 67

3.2.3 Répartition des patientes positives à l'ACC selon les antécédents de morbidités obstétricales ..... 69

3.2.4 Répartition des patientes positives à l'ACC selon les données de l'anamnèse gestationnelle ..... 70

3.2.5 Répartition des patientes positives à l'ACC selon les manifestations obstétricales objectivées ..... 70

**3.3 Etude des facteurs associés à la présence de l'anticoagulant circulant de type lupique ..... 72**

3.3.1 Présence de l'anticoagulant circulant de type lupique en fonction des facteurs socio-démographiques ..... 72

3.3.2 Facteurs cliniques associés à l'ACC ..... 73

**4. -DISCUSSION ..... 80**

**4.1 Atteinte des objectifs assignés à notre étude ..... 80**

**4.2 Les limites l'étude ..... 81**

4.2.1 Type d'étude ..... 81

4.2.2 Technique de collecte ..... 81

4.2.3 Les tests biologiques utilisés ..... 82

**4.3 Comparaison des résultats obtenus avec ceux d'autres auteurs ..... 82**

4.3.1 Age ..... 82

4.3.2 Comparaison des résultats du TCA classique à ceux du TCA lupique .... 83

4.3.3 Fréquence de l'anticoagulant circulant de type lupique chez les patientes présentant des morbidités obstétricales ..... 83

4.3.4 Résultat du lupus anticoagulant en fonction de la morbidité obstétricale 85

4.3.5 Facteurs associés à la présence du lupus anticoagulant ..... 86

CONCLUSION ..... 88

CONCLUSION ..... 89

SUGGESTIONS ..... 91

REFERENCES ..... 94

TABLE DES MATIERES ..... 100

ANNEXES ..... b

# ANNEXES

# ANNEXES

## I. ECHANTILLONS

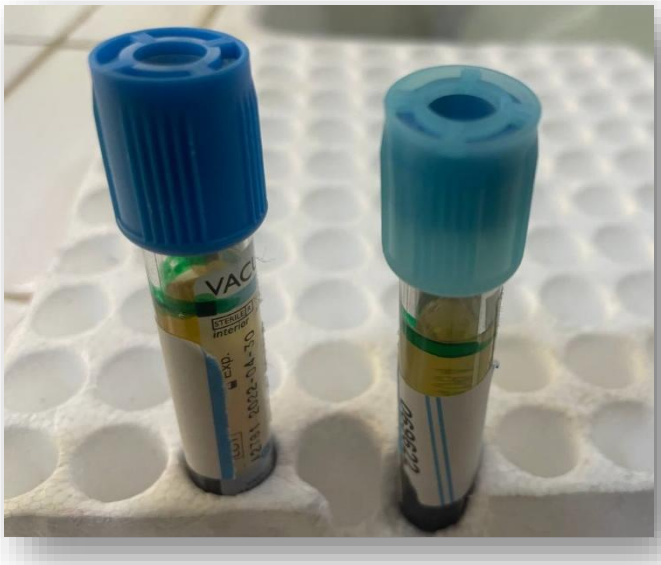


**Figure 14** :Image montant des tubes citratés contenant du sang centrifugé

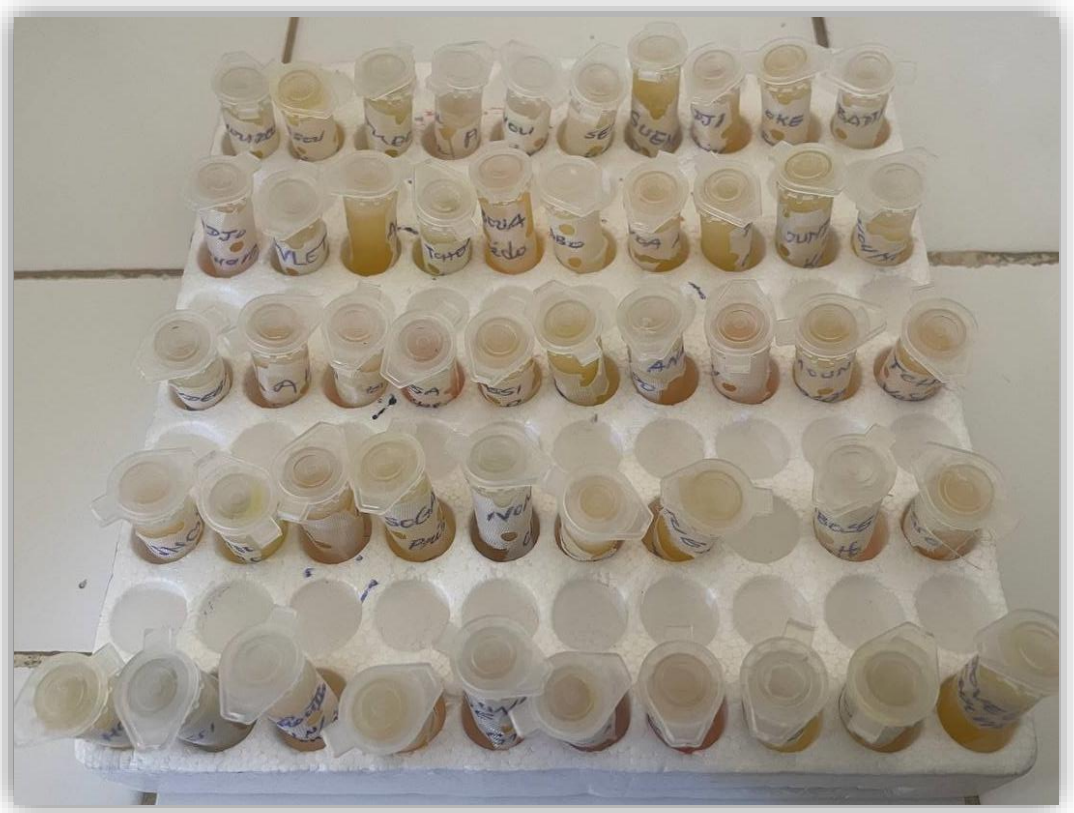


**Figure 15** : Image montrant des cryotubes contenant du plasma doublement centrifugé.

## II. REACTIFS UTILISES

- **Dade Actin FS**

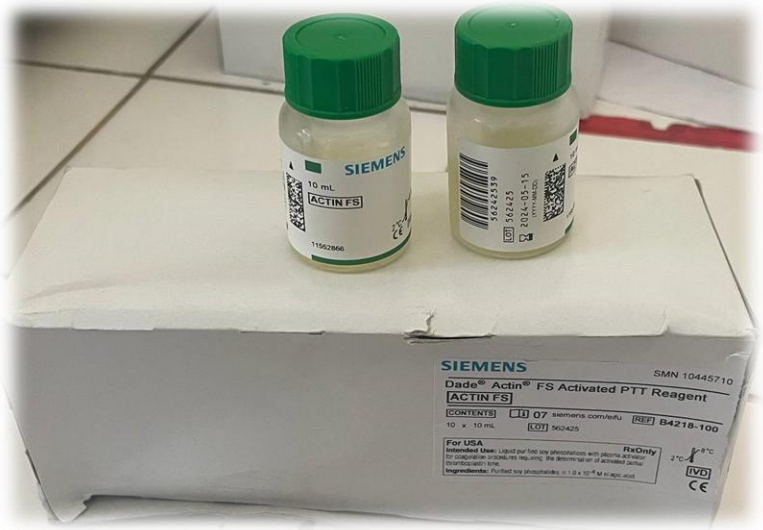



**Figure 16**: Image montrant le réactif Dade Actin FS, Lot 562425, Exp 15/05/2024

- **Solution de chlorure de Calcium CaCl2 0,025 mol/l**

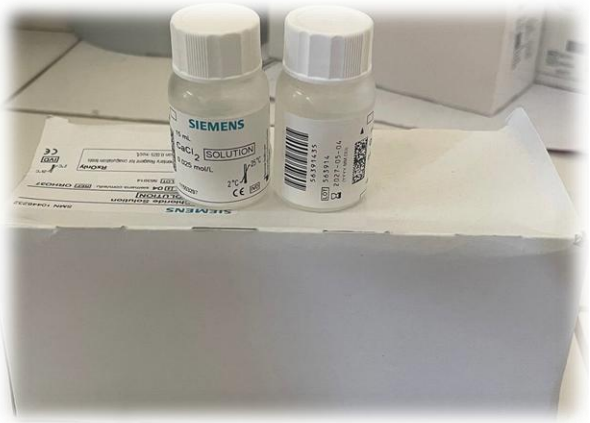



**Figure 17** : Image montrant des solutions de Chlorure de Calcium CaCl2 0,025mol/l, Lot 563914, Exp 05/04/2027

- **Dade Ci-Trol 1 : Contient du plasma contrôle normal**

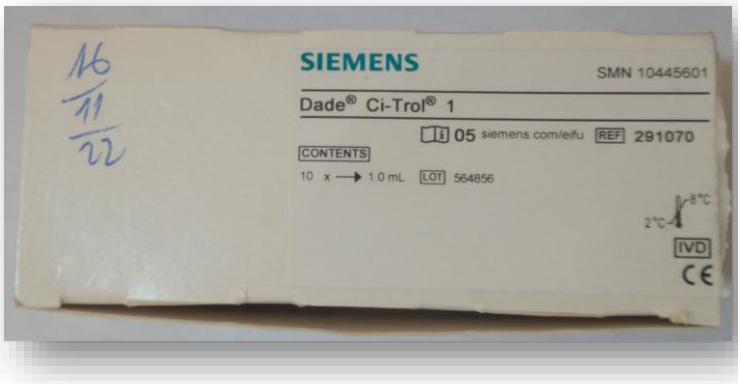



**Figure 18** : Image montrant le réactif Dade Ci-trol 1,lot 548511,exp :21/02/2024)

- ***Dade Ci-Trol 2 : Contient du plasma-contrôle pathologique***

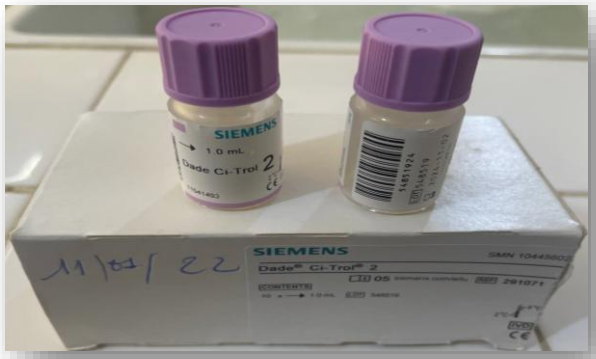



**Figure 19** : Image montrant le réactif Dade Ci-Trol 2,lot 548519,Exp 02/11/2024

- **DIAGNOSTICA STAGO S.A.S :** C'est le réactif utilisé pour réaliser la mesure du TCA lupique sur les plasmas des patientes




**Figure 20** :Image montrant le réactif DIAGNOSTICA STAGO , photo prise le 20/01/2023

- **Dade Innovin :il s'agit d'une thromboplastine recombinante.**

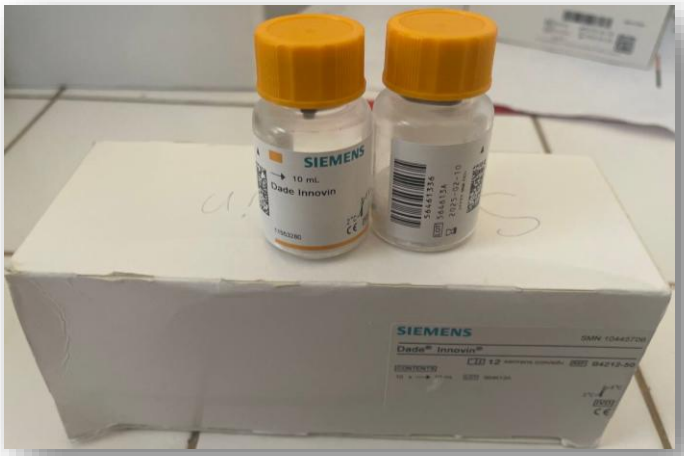



**Figure 21**: Image montrant le réactif Dade Innovin, Lot 564613A , Exp 10/02/2025

## III. Définition opérationnelle des variables

**Tableau XVIII :** Tableau montrant les définitions opérationnelles des variables

| Variables | Définitions | Type de variable | Outil |
|---|---|---|---|
| | **Variables socio-démographiques** | | |
| **Age** | En années | quantitatif | Fiche d'enquête |
| **Profession** | - | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Situation matrimoniale** | Concubinage/célibataire/divorcé/ mariée | Qualitatif | Fiche d'enquête |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Religion** | - | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Ethnie** | - | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Résidence** | - | Qualitatif | Fiche d'enquête |

**Variables liées au motif de consultation**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Consultation prénatale** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Céphalées** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Œdèmes des membres inférieurs** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Grosse jambe douloureuse unilatérale** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Douleur thoracique** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Dyspnée** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Déficit neurologique de** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **survenue brutale** | | | |
| **Crises convulsives en post-partum** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Hémorragie faite de sang noirâtre** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Menace d'accouchement prématuré** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Expulsion du produit de conception** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Autres à préciser** | A renseigner | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Variables liées aux ATCD Médicaux** | | | |
| **Thrombose veineuse profonde/artérielle** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Embolie pulmonaire** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Accident vasculaire cérébral ou AIT** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Démence** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Syndrome de Guillain Barre** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Lupus Erythémateux systémique** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Syndrome de Gougerot-Sjögren** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Polyarthrite rhumatoïde** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Sclérodermie** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Connectivite mixte** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Dermatomyosite** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Syndrome anti-synthétase** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Anémie hémolytique auto-immune** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Hépatite B** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Hépatite C** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Insuffisance rénale aigue** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Cirrhose** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Insuffisance hépato-cellulaire** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Insuffisance rénale** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Ethylisme** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Diabète insulino-dépendant** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **VIH** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Autre infection virale aigue** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Autres à préciser** | A renseigner | Qualitatif | Fiche d'enquête |

Variables liées aux ATCD Gynéco-Obstétricaux

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Ménarche** | Age de survenue | Quantitatif | Fiche d'enquête |
| **Cycle des menstrues** | Régulier/irrégulier | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Durée** | En nombre de jours | Quantitatif | Fiche d'enquête |
| **Age de la prémière grossesse** | En années | Quantitatif | Fiche d'enquête |
| **Gestité** | Primigeste<br>Paucigeste<br>Multigeste<br>Grande multigeste | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Parité** | Nullipare<br>Primipare<br>Paucipare<br>Multipare<br>Grande miltipare | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Nombre d'enfants vivants** | Exprimé en chiffres | Quantitatif | Fiche d'enquête |
| **Nombre de fausses couches** | Exprimé en chiffres | Quantitatif | Fiche d'enquête |
| **Prééclampsie** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Eclampsie** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **RCIU** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **MFIU** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Autre insuffisance placentaire** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Existence d'une endométrite chronique** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Existence d'une anomalie morphologique de l'Utérus** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Existence d'une malformation utérine congénitale** | Présence ou non<br>Si oui, préciser | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Existence de fausse couche spontanée** | Présence ou non | Quantitatif | Fiche d'enquête |
| **Nombre de fausse couche** | Exprimé en chiffres | Quantitatif | Fiche d'enquête |
| **Terme de survenue des fausses couches** | Exprimé en semaines d'aménorrhée(SA) | Quantitatif | Fiche d'enquête |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Circonstances de survenue** | Métrorragies, douleurs ou autres circonstances à préciser | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Caractère successif des fausses couches** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Accouchement prématuré ≤ 34 SA** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Si Accouchement prématuré ≤ 34 SA , préciser les circonstances de survenue** | Suite à une éclampsie, pré éclampsie ou autre insuffisance placentaire | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Existence de prééclampsie** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Existence d'une Eclampsie** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Existence d'un RCIU** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Existence d'une MFIU** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Notion d'hypertension artérielle sur grossesse** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Protéinurie significative associée** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Œdèmes des membres inférieurs associés** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Notion d'hémorragie sur grossesse** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Si hémorragie, préciser le terme de survenue** | Premier, deuxième ou troisième trimestre | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Notion de Survenue d'une souffrance fœtale aigue** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |

VARIABLES LIEES A L'ANAMNESE GESTATIONNELLE

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Notion d'hypertension artérielle sur grossesse** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Protéinurie significative associée à l'HTA** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Œdèmes des membres inférieurs associés à l'HTA** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Notion d'hémorragie sur grossesse** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Terme de survenue de l'hémorragie** | Préciser le trimestre de survenue | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Survenue d'une souffrance fœtale aigue** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Existence d'une endométrite chronique** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Existence d'anomalie morphologique de l'utérus** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Existence d'une malformation utérine congénitale** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |

**Variables liées au traitement en cours**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Aspirine** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Clopidogrel** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Héparine** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Anticoagulant oral direct (AOD)** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Hydroxychloroquine** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Azathioprine** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Cyclosporine** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Mycophenolate** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Corticoïdes** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Anti viraux** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Antibiotiques** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Anti tuberculeux** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Anti cancéreux** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Autres médicaments à préciser** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| | **Variables cliniques** | | |
| **Thrombose veineuse profonde** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Embolie pulmonaire** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Thromboses artérielles** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Thromboses des petits vaisseaux** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Accident vasculaire cérébral ischémique constitué** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Accident ischémique transitoire** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Fausse couche spontanée** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Existence de fausses antérieures** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Nombre de fausses couches antérieures** | Exprimé en chiffres | Quantitatif | Fiche d'enquête |
| **Caractère successif des fausses couches spontanées antérieures** | Oui ou Non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Terme de survenue des fausses couches antérieures** | Exprimé en semaines d'aménorrhée | Quantitatif | Fiche d'enquête |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **MFIU** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Prééclampsie** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Eclampsie** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Accouchement prématuré avant 34 SA** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Circonstances de survenue** | A Préciser | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Autre insuffisance placentaire** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **HELLP Syndrome** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **RCIU** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Livedo reticularis** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Néphropathie micro thrombotique** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Sténose de l'artère rénale** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Syndrome de Guillan Barré** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Démence** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Autres signes à préciser** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| | **Variables biologiques** | | |
| **Anémie** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Thrombopénie** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Leucopénie** | Présence ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **TCA allongé** | Allongé ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Temps de thromboplastine activée** | Allongé ou non | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **APTT-LA** | Positif ou négatif | Qualitatif | Fiche d'enquête |
| **Anticoagulant circulant de type lupique** | Positif ou négatif | Qualitatif | Fiche d'enquête |

**Autres définitions opérationnelles**

**Primigeste** : il s'agit d'une femme qui est à sa première grossesse

**Paucigeste** : il s'agit d'une femme qui est à sa deuxième ou troisième grossesse

**Multigeste** : il s'agit d'une femme qui est à sa quatrième ou cinquième grossesse

**Grande multigeste** : il s'agit d'une femme qui est à sa sixième grossesse ou plus

**Primipare** : il s'agit d'une femme qui est à son premier accouchement

**Paucipare :** il s'agit d'une femme qui est à son deuxième ou troisième accouchement

**Multipare** : il s'agit d'une femme qui est à son quatrième ou cinquième accouchement

**Grande multipare** : il s'agit d'une femme qui est à son sixième accouchement ou plus

## IV. FICHE DE CONSENTEMENT

**<u>Titre de l'étude</u> : Étude de l'anticoagulant circulant de type lupique chez les patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL dans les maternités de références de Cotonou en 2022.**

Engagement du (de la) participant(e)

Je soussigné(e), (nom et prénoms de la patiente)……...…… ……. déclare avoir lu et compris le contenu du présent formulaire.

Je certifie avoir discuté avec (Mr SOTOGNON C. Alain) ……..…. ……..…… ……..… et compris l'objectif, la modalité de participation, les avantages, les risques et les inconvénients de l'étude en question.

J'ai eu l'occasion de poser des questions concernant cette étude et le chercheur y a répondu à ma satisfaction.

Après réflexion et un délai raisonnable, je consens librement à prendre part à cette étude. Je sais que je peux me retirer en tout temps sans préjudice.

Signature du participant……..……..…… Date……

Engagement du chercheur :

Je soussigné, SOTOGNON C. Alain ……. ……. ……..... certifie :

a) avoir expliqué à la participante les termes du présent formulaire de consentement;

b) lui avoir clairement indiqué que sa participation est libre et volontaire et que je lui remettrai une copie signée du présent formulaire.

Je m'engage à respecter la confidentialité et tout ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.

Signature du chercheur…… Date……

## V. FICHE D'ENQUETE

**Thème**: **Etude de l'anticoagulant circulant de type lupique chez les patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL dans les maternités de référence de Cotonou en 2022.**

### PHASE PRE-ANALYTIQUE

#### I. Informations générales

Numéro d'identification : SERVICE :

Age :

Profession :

Ethnie :

Situation matrimoniale :

1. Mariée
2. Célibataire

3. Divorcée
4. Concubinage
5. Veuve

Nationalité : Béninoise □ Etrangère□

Département de provenance :

1. Alibori □
2. Atacora □
3. Atlantique □
4. Borgou □
5. Collines □
6. Couffo □
7. Donga □
8. Littoral □
9. Mono □
10. Ouémé □
11. Plateaux □
12. Zou □

Commune :

Quartier/Village : Religion :

Numéro de téléphone :

Personne à contacter :

## II. Motif d'admission :

A. Consultation prénatale

B. Céphalées
C. Œdèmes des membres inférieurs
D. Grosse jambe douloureuse unilatérale
E. Douleur thoracique
F. Dyspnée
G. Déficit neurologique de survenue brutale
H. Crises convulsives en post-partum
I. Hémorragie faite de sang noirâtre
J. Menace d'accouchement prématuré
K. Menace d'avortement prématuré
L. Expulsion du produit de conception

Autres à préciser

Préciser……..

## III. ATCD médicaux

1. Thrombose veineuse profonde/artérielle

□

2. Embolie pulmonaire

□

3. Hypertension artérielle □
4. Cirrhose

□

5. Insuffisance rénale

□

6. Syndrome de Guillain Barre

□

7. Démence

□

8. Cirrhose □
9. Diabète

□

10. Hypothyroïdie ou anticorps antithyroïdien

□

11. Carences en vitamines B6/B9/ □
12. Insuffisance rénale □
13. Hépatite C □
14. Ethylisme □
15. Diabète insulino-dépendant □
16. Insuffisance hépato-cellulaire □
17. VIH □
18. Autre infection virale aigue □
19. Lupus Erythémateux Systémique □
20. Syndrome de Gougerot-Sjögren □
21. Polyarthrite rhumatoïde □
22. Sclérodermie □
23. Syndrome anti-synthétase □
24. Dermatomyosite □
25. Connectivite mixte □
26. Anémie hémolytique auto-immune □
27. Autres à préciser □
28. Aucune □

**IV-ANTECEDENTS GYNECO-OBSTETRICAUX**

1) Age de la Ménarche (en années) : / _ / □ Non renseigné
2) Cycle menstruel : □ Régulier □ Irrégulier □ Non renseigné
3) Durée des règles (en jours) : □ Non renseigné
4) Age de la première grossesse (en années) :
5) Gestité (en chiffres) : …….. □ Non renseigné
6) Parité (en chiffres) : …….. □ Non renseigné
7) Nombre d'enfants vivants (en chiffres) :
8) Existence d'une endométrite chronique : □Oui □ Non
9) Existence d'anomalie morphologique de l'utérus □ Oui □ Non
   - Si oui, laquelle :

10) Existence d'une malformation utérine congénitale □ Oui □ Non
    - Si oui, laquelle ? :

11) Fausses couches spontanées : □ Oui □ Non
12) Si oui, Préciser le nombre de fausses couches :
    - Si oui
        a. A quel Terme ? : ≥10SA ≤10SA
        b. Nombre de fausses couches :

           A- 01 FCS B- 02 FCS
           C- ≥ 03FCS

        c. Sont-ils successifs ? : Oui Non

d. Quelles sont les circonstances de survenue ?

a.Métrorragies faites de sang noirâtre

b.Douleurs lombo-pelviennes

e.Autre à préciser

13) Accouchement prématuré ≤ 34 SA : □ Oui □Non

a. Si oui, □ spontané □ induit

- Suite à une éclampsie □ Oui □Non
- Suite à une pré éclampsie □ Oui □Non
- Suite à une autre insuffisance placentaire ?

□Oui □Non

➢ Si oui, laquelle ?

- -Placenta prævia
- - Oligoamnios
- - Hématome retro-placentaire
- □
- -Retard de croissance intra-Utérine
-

14) Prééclampsie : □ Oui □ Non

15) Eclampsie : □ Oui □ Non

16) RCIU : □ Oui □ Non

17) MFIU : □ Oui □ Non

18) **Notion d'hypertension artérielle sur grossesse** Oui Non

Si **oui**,

➢ Protéinurie significative associée Oui Non

- Œdèmes des membres inférieurs associés Oui Non

19) **Notion d'hémorragie sur grossesse ?** Oui Non

Si **oui**, quel trimestre(T) ?

A. Premier trimestre
B. Deuxième trimestre
**C.** Troisième trimestre

**20) Notion de Survenue d'une souffrance fœtale aigue Oui Non**

**V-ANAMNESE GESTATIONNELLE (Grossesse en cours)**

1. **Notion d'hypertension artérielle sur grossesse** Oui Non

Si **oui**,

i. Protéinurie significative associée Oui Non
ii. Œdèmes des membres inférieurs associés Oui Non

2. **Notion d'hémorragie sur grossesse ?** Oui Non

Si **oui**, quel trimestre(T) ?

1. Premier trimestre
2. Deuxième trimestre
**3.** Troisième trimestre

3. **Survenue d'une souffrance fœtale aigue** Oui Non
4. **Existence d'une endométrite chronique :** □Oui □ Non
5. **Existence d'anomalie morphologique de l'utérus** □ Oui □ Non

Si **oui,** laquelle :

6. **Existence d'une malformation utérine congénitale** □ Oui □ Non

Si **oui**, laquelle ? :

## VI- Traitement en cours (A renseigner au moment du prélèvement)

| **Médicaments anticoagulants** | |
|---|---|
| ❖ Aspirine | □ |
| ❖ Clopidogrel | □ |
| ❖ Héparine | □ |
| ❖ Anticoagulants Oraux Directs | □ |
| **Médicaments immunosuppresseurs** | |
| ❖ Hydroxichloroquine □ | |
| ❖ Azathioprine (Imurel) □ | |
| ❖ Corticoïdes □ | |
| **Autres médicaments** | |
| ❖ Anti rétroviraux □ | |
| ❖ Antibiotiques □ | |
| ❖ Anti tuberculeux □ | |
| ❖ Anti cancéreux □ | |

## VII-Signes d'examen

### 1) Manifestations thrombotiques observées

a. Thrombose veineuse profonde □
b. Embolie pulmonaire □
c. Thromboses artérielles □
d. Thrombose des petits vaisseaux □
e. Accident vasculaire cérébral ischémique constitué □
f. Accident vasculaire cérébral ischémique transitoire □
g. Aucune □

**2) Manifestions obstétricales observées**

a) Fausses couches spontanées □ Oui □Non

Si oui :

- A quel Terme ? : Oui □Non
- Existences de FCS précédentes ? Oui □Non
- Etaient-elles successives ? Oui □Non
- L'épisode actuel est-il successif aux précédents ? Oui □Non

b) Prééclampsie □ Oui □Non

c) Eclampsie □ Oui □Non

d) Mort fœtale in Utero (MFIU) □ Oui □Non

e) Hématome Rétro-Placentaire □ Oui □Non

f) Accouchement prématuré ≤ 34 SA : □ Oui □Non

Si oui, □ spontané □ induit

- Suite à une éclampsie □ Oui □Non

- Suite à une pré éclampsie □ Oui □Non
- Suite à une autre insuffisance placentaire ? Oui Non
  - Si oui, laquelle ?
    - -Placenta prævia □
    - - Oligoamnios □
    - - Hématome retro-placentaire □
    - -Retard de croissance intra-Utérine □
    - Autre à préciser □

**3-Manifestations non-critères observées**

a. Livedo reticularis □
b. Néphropathie micro thrombotique □
c. Sténose de l'artère rénale □
d. **HELLP syndrome** □
e. **RCIU** □
f. **Accouchement prématuré** ≥34SA □
   Si oui , préciser terme :
g. Syndrome de Guillain Barré □

h. Démence

g.Aucune □

**4- manifestations hématologiques observées**

a. Anémie □ Non □Oui □ Non renseigné

b. Thrombopénie □ Non □Oui □ Non renseigné

c. Leucopénie □ Oui □ Non

**PHASE ANALYTIQUE**

**Temps de Céphaline Activée Actin FS (Classique)**

Valeur Patient= (en seconde)

Valeur Témoin= (en seconde)

Ratio( Patient/Temoin)=

**TCA Classique allongé** □Oui □Non

**Temps de Thromboplastine Diluée**

Valeur Patient=

Valeur Témoin=

Ratio( Patient/Temoin)=

**APTT-LA (Activated Thromboplastin Time Lupus Anticoagulant)**

Valeur du patient =

Valeur du Témoin=

Ratio( patient/ Témoin)=

# IV. SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant*

*L'effigie d'Hippocrate,*

*Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un*

*salaire au-dessus de mon travail.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*-Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni favoriser le crime.*

*-Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants*

*l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

**JE LE JURE**

## RESUME

**Introduction :** Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune qui peut être à l'origine de l'apparition de plusieurs issues défavorables de grossesse chez les patientes en âge de procréer. Il s'agissait au cours de la présente étude, d'estimer, parmi les patientes présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL, la proportion présentant l'anticoagulant circulant de type lupique qui est l'un des anticorps antiphospholipides.

**Méthode :** Nous avons réalisé une étude transversale descriptive et analytique. Elle s'est simultanément déroulée dans la Clinique Universitaire de Gynécologie-Obstétrique du CNHU-HKM et dans le service de Gynécologie-Obstétrique du CHU-MEL du 15 septembre au 15 décembre 2022 et a porté sur les patientes ayant présenté l'une au moins des manifestations obstétricales évocatrices du SAPL.

**Résultats :** Soixante-cinq (65) patientes avaient répondu aux critères d'éligibilité. Dans cette population, l'âge des patientes variait entre 16 et 42 ans avec une moyenne d'âge de 29 ± 1,56 ans. Vingt-trois (23) patientes, soient 35,38%, présentaient l'anticoagulant circulant de type lupique au cours de la période d'étude. La majorité de ces patientes avait un âge inférieur ou égal à 20 ans. Les antécédents de fausses couches à répétition et d'accouchement prématuré avant le terme de 34 SA étaient retrouvés majoritairement chez ces patientes. La prééclampsie, l'éclampsie et l'accouchement prématuré avant 34 SA étaient les principales morbidités obstétricales objectivées chez ces patientes et confirmées par la présence de l'anticoagulant circulant de type lupique. Par ailleurs, la présence de cet auto-anticorps chez une patiente multiplie par quatre (X4) le risque de développer une éclampsie.

**Conclusion :** L'anticoagulant circulant de type lupique a été retrouvé chez environ une (01) patiente sur trois (03) de celles présentant des morbidités obstétricales évocatrices du SAPL. Un dépistage systématique de cet auto-anticorps pourrait améliorer le pronostic obstétrical de plusieurs patientes en âge de procréer et réduire la mortinatalité en République du Bénin.



**Mots-clés :** Anticoagulant circulant de type lupique, lupus anticoagulant, syndrome des anticorps antiphospholipides, morbidités obstétricales, fausses couches spontanées à répétition, issues défavorables de grossesse.



## ASTRACT

**Introduction** Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is an autoimmune disease that can cause several adverse pregnancy outcomes in women of childbearing age. The aim of the present study was to estimate, among patients with obstetric morbidities suggestive of APS, the proportion presenting the lupus anticoagulant which is one of the antiphospholipid antibodies.

**Method**: We carried a descriptive and analytical cross-sectional study. It took place simultaneously in the University Clinic of Gynecology-Obstetrics of the CNHU-HKM and in the Gynecology-Obstetrics department of the CHU-MEL from September 15 to December 15 2022 and focused on patients who presented at least one of the following obstetrical symptoms suggestive of APS

**Results**: Sixty-five (65) patients met the eligibility criteria. In this population, the age of the patients varied between 16 and 42 years with an average age of 29 ±1.56 years. Twenty-three (23) patients or 35.38% presented circulating lupus-type anticoagulant during the study period. The majority of these patients were less than or equal to 20 years old. The history of repeated miscarriages and premature delivery before the term of 34 weeks was found mainly in these women. Preeclampsia, eclampsia and premature delivery before 34 weeks were the main obstetric morbidities observed in these patients and confirmed by the presence of circulating lupus-type anticoagulant. Moreover, the presence of this auto-antibody in a patient multiplies by four (X4) the risk of developing eclampsia.

**Conclusion:** The lupus anticoagulant was found in approximately one (01) patient out of three (03) of patients with obstetric morbidities suggestive of APS. Systematic screening for this autoantibody could improve the obstetrical prognosis of several women of childbearing age and reduce stillbirths in the Republic of Benin.



**Keywords**: Circulating lupus-like anticoagulant, anticoagulant lupus, antiphospholipid antibody syndrome, obstetric morbidities, recurrent spontaneous miscarriages, adverse pregnancy outcomes**.**