UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-femme

STATUT IMMUNITAIRE

ET

PRE-ECLAMPSIE

Mélanie AFRIAT

née le 25 février 1982

Directeur de mémoire : Monsieur le Professeur BOOG

Année universitaire 2007-2008

SOMMAIRE

INTRODUCTION **1**

GENERALITES **2**

1 La Pré-éclampsie **2**

1.1 Introduction et définitions *2*

1.1.1 Généralités [2] 2

1.1.2 Epidémiologie [2] 2

1.1.3 Physiopathologie [6] [2] 2

1.1.4 Immunité et pré-éclampsie [16] 3

2 Le lupus **9**

2.1 Pathologie générale *9*

2.1.1 Définition 9

2.1.2 Physiopathologie [29] 9

2.1.3 Epidémiologie et facteurs de risque [30] 9

2.2 Lupus et grossesse : *10*

2.2.1 Les complications obstétricales [12] 10

3 Le Syndrome des Anti Phospholipides (SAPL) **12**

3.1 Pathologie générale *12*

3.1.1 Définition 12

3.1.2 Facteurs de risque [27] 12

3.2 SAPL et grossesse [7] *13*

3.2.1 Traitement pendant la grossesse 13

4 Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) **14**

4.1 Pathologie générale *14*

4.1.1 Généralités [5] 14

4.1.2 Epidémiologie 14

4.2 Implication du VIH lors de la grossesse [5] *14*

4.3 VIH et pré-éclampsie *17*

L'ETUDE **19**

1 Objectifs 19

2 Matériel et méthodes 19

2.1 Description de la population 19

2.2 Les méthodes statistiques 19

3 Résultats 19

3.1 Analyses des caractéristiques générales 19

3.1.1 Etude de la population VIH+ 19

3.1.2 Etude des caractéristiques spécifiques du lupus 23

3.1.3 Etude des caractéristiques spécifiques du SAPL 27

3.2 Analyse du facteur « pré-éclampsie » 30

3.2.1 La pré-éclampsie 30

3.2.2 Les autres facteurs de risque de la pré-éclampsie 36

DISCUSSION 40

1 Rappel des objectifs 40

2 Type d'étude 40

3 Les biais 40

4 Comparaisons des résultats 41

5 Rôle de la Sage-femme dans la prise en charge de la pré-éclampsie et des maladies auto-immunes. 45

CONCLUSION 48

BIBLIOGRAPHIE 50

1 Encyclopédie médico-chirurgicale 50

2 Livres 50

3 Publications 50

4 Recommandations 53

ANNEXES 54

INTRODUCTION

La pré-éclampsie est une pathologie spécifique de la grossesse, dont on connaît les conséquences graves pour la mère et pour l'enfant. Mais le point sur lequel une inconnue demeure est son étiologie.

Plusieurs pistes ont été explorées, comme la recherche d'une cause bactérienne ou virale, la possible présence d'une toxine, ou toutes autres hypothèses…

Avec les avancées théoriques et technologiques dans le domaine de la recherche immunologique, une piste semble se dégager : la pré-éclampsie serait une pathologie immunitaire gestationnelle.

Les dernières recherches sur des patientes séropositives (HIV+) ont montré qu'elles étaient moins à risque de faire une pré-éclampsie pendant leur grossesse. Cela serait encore plus marqué en fonction de leur statut immunitaire.

C'est à la lumière de ces résultats, que nous avons examiné les cas de pré-éclampsie du service. C'est donc dans ces conditions que l'objectif de notre étude est d'évaluer le lien entre le statut immunitaire et l'apparition d'une pré-éclampsie.

GENERALITES

1 La Pré-éclampsie

1.1 Introduction et définitions

1.1.1 Généralités [2]

La pré-éclampsie représente l'une des principales causes de décès maternels dans les pays développés. Sa fréquence se situe entre 2% et 5% dans les grossesses à bas risque et entre 20 et 25 % chez les patientes présentant des grossesses à haut risque.

Dans les complications obstétricales, il faut différencier l'HTA (hypertension artérielle) et la pré-éclampsie.

L'HTA gravidique est définie comme étant toute HTA apparue après 20 SA chez une femme qui jusqu'à ce jour ne présentait pas cette pathologie.

L'HTA est définie comme une tension artérielle ayant les caractéristiques suivantes :

- PAS ≥ 140 mm Hg et/ou
- PAD ≥ 90 mm Hg

Deux mesures sont recommandées, espacées de 6 heures minimum.

La pré-éclampsie est une HTA gravidique associée à une protéinurie > 0,3g/24h ou ≥ 2+ à la bandelette urinaire et survient après 20 SA.

1.1.2 Epidémiologie [2]

De manière générale, la fréquence de l'HTA gravidique est estimée entre 6 et 15 % selon les études. Son incidence est estimée entre 10 à 15% des grossesses en Europe et aux U.S.A.

La pré-éclampsie quant à elle, survient dans 2 à 5% des grossesses.

1.1.3 Physiopathologie [6] [2]

La pré-éclampsie est une pathologie spécifique de la grossesse qui s'arrête avec celle-ci et donc avec l'élimination du placenta. Une étude réalisée par Piering et al. [27] a montré l'implication du placenta dans le mécanisme d'apparition de la pathologie. En effet, l'étude a rapporté l'observation d'une femme ayant eu une pré-éclampsie pendant une grossesse intra utérine. L'extraction fœtale a été réalisée en laissant en place une partie du placenta fonctionnel. La pré-éclampsie a persisté

jusqu'à la décision, 99 jours plus tard, de l'ablation de tout le tissu placentaire restant. C'est cette opération qui a définitivement mis fin aux symptômes maternels. Cette étude montre que la pré-éclampsie serait une réponse maternelle à la placentation. Celui-ci causerait une réponse inflammatoire comme un corps qui rejetterait une greffe. La réaction serait celle d'une allo-immunisation maternelle contre une allogreffe fœtale.

C'est la relation entre la pré-éclampsie et une anomalie de l'invasion trophoblastique qui établit la responsabilité de la placentation dans la genèse de la pré-éclampsie. Une placentation de bonne qualité suppose de réunir plusieurs conditions mais une des plus importantes est une tolérance immunitaire permettant d'éviter le rejet de cette greffe. L'autre condition est une invasion trophoblastique complète assurant une bonne vascularisation du fœtus. Cette étape nécessite une angiogénèse puissante et contrôlée couplée à un système protéolytique efficace.

1.1.4 Immunité et pré-éclampsie [16]

1.1.4.1 Immunité et gestation [1] [6]

La moitié du génome fœtal est d'origine paternelle. Les antigènes synthétisés par le fœtus vont être considérés comme étant des corps étrangers par le système immunitaire maternel et sont potentiellement immunogènes. Des cellules et molécules seraient libérées dans la circulation maternelle lors de la rupture de l'extrémité des villosités pendant la prolifération trophoblastique. De nombreuses observations témoignent de la reconnaissance de la grossesse par le système immunitaire de la mère.

La première observation est que les lymphocytes de souris primigestes prolifèrent en présence de cellules fœtales tandis que des lymphocytes de souris nulligestes ne répondent pas.

La seconde observation est que des anticorps dirigés contre les antigènes paternels apparaissent chez les multipares.

Il est aussi observé que des anticorps dirigés contre une molécule trophoblastique chez l'humain (ou chez le rat) apparaissent. Ainsi la présence des anticorps n'induit pas de cytotoxicité « antibody dependant cell cytotoxicite » (ou ADCC) vis-à-vis du trophoblaste.

Les expériences montrent la présence de lymphocytes positifs pour les récepteurs à la progestérone (en quantité importante pendant la grossesse) indiquant un état d'activation de ces cellules.

1.1.4.2 Dysfonctionnement immunitaire maternel pendant la pré-éclampsie [1]

Le dysfonctionnement vasculaire est associé à une inflammation systémique et à une activation des systèmes immunitaire innés et acquis.

Le syndrome comprend deux phases :

- La première est une *phase pré clinique* et se caractérise par une invasion trop superficielle de la déciduale par les cytotrophoblastes extra villeux et par une vascularisation insuffisante du placenta.
- La deuxième phase correspond à la survenue de *signes cliniques maternels*. Ceux-ci pourraient être dus au relargage dans la circulation maternelle d'un facteur toxique libéré par le placenta ischémique.

La pré-éclampsie survient surtout chez les primipares et les primipaternités. Par conséquent une composante immunologique dans l'étiologie de ce syndrome a été suspectée. Le fait qu'une exposition à des corps étrangers, tels que des anticorps paternels (relation sexuelle de longue date ou antécédent de transfusion sanguine), semble conférer une protection contre la pré-éclampsie par induction d'une tolérance immunologique, a alimenté, entre autres, cette hypothèse.

Les lésions vasculaires placentaires chez les patientes atteintes de pré-éclampsie comportent une athérose caractérisée par :

- Des infiltrats périvasculaires de cellules mononuclées,
- Une nécrose fibrinoïde des artères spiralées,
- Une obstruction des vaisseaux par de la fibrine et des plaquettes.

Le tissu placentaire lui-même présente des infractions, avec une nécrose ischémique des villosités et un défaut de syncitialisation. Toutes ces lésions rappellent les caractéristiques anatomo-pathologiques de greffons soumis à un rejet de greffe chronique [16].

Le dysfonctionnement immunitaire en phase clinique affecte tout autant le système immunitaire inné que les réponses acquises.

Les neutrophiles, les monocytes, les cellules dendritiques, les cellules NK, le complément et le système de coagulation (éléments de l'immunité innée), sont tous activés en comparaison avec une grossesse normale. Les cytokines pro inflammatoires TNF-α et IL-6 ont des concentrations anormalement élevées dans le plasma.

En ce qui concerne l'immunité acquise, on trouve des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques en nombre plus élevé dans la déciduale et dans le sang des patientes. Les secrétions cytokiniques des lymphocytes T CD8+ et CD4+ sont abaissées de manière probante vers le type Th1 pro inflammatoire.

De plus, le placenta des patientes présente des défauts d'expression de l'enzyme IDO (indoléamine 2,3- dioxygénase qui est une enzyme intervenant dans l'immunité) et de FasL (ligant de l'enzyme Fas qui intervient dans le mécanisme immunitaire de tolérance), par conséquent des lymphocytes T activés pourraient migrer et proliférer plus facilement dans l'interstice materno-fœtal du placenta. Cependant, une spécificité des lymphocytes T des patientes contre des antigènes fœtaux paternels potentiels n'a jamais été démontrée.

Il est également observé que l'expression placentaire de HLA-G ainsi que les concentrations plasmatiques de ce même HLA soluble sont diminuées, pour ces patientes, ce qui empêcherait une modulation normale de l'activité des lymphocytes T et des cellules NK.

Malgré ces découvertes expérimentales, on ne sait pas encore réellement si l'activité du système immunitaire chez la mère est la cause ou la conséquence du défaut de placentation observé dans la pré-éclampsie. Le lien entre les problèmes de vascularisation du placenta (depuis la formation des relations materno-fœtales) et le dysfonctionnement immunitaire dans ce syndrome est en cours d'exploration.

Une piste intéressante a été évoquée : une étude de grande ampleur [21] a montré qu'une combinaison particulière entre le génotype des récepteurs KIR sur les NK maternels et celui des molécules de HLA-C sur les cellules trophoblastiques du fœtus favoriserait une placentation superficielle et l'incidence de la pré-éclampsie.

Il est important de prendre aussi en compte le microchimérisme fœtale car les interactions foeto-maternelles ne se limitent pas seulement à la simple tolérance du fœtus par sa mère.

Durant toute la grossesse, il existe un échange cellulaire entre la mère et le fœtus. Dès la quatrième semaine de grossesse et durant toute la gestation, il est possible de trouver des cellules hématopoïétiques ou mésenchymateuses. Ces progéniteurs peuvent persister dans la circulation et la moelle osseuse maternelle pendant plusieurs années après la conception, créant un microchimérisme.

Des études telles que celle de Bonney E.A et al. [10] en 1997 et celle de Khosrotehrani K. et al. [22] sur le modèle murin en 2005, se sont penchées sur l'influence de l'immunité maternelle sur la présence de ce chimérisme.

Dans les modèles murins, il est établit que les gestations où mère et fœtus sont histocompatibles aboutissent à des taux de chimérisme plus importants pendant la grossesse. Cependant, ces données ne sont pas vérifiées chez l'homme, notamment après la grossesse. Mais une femme peut présenter des chimères des enfants qu'elle a portés après ces grossesses.

Le nombre de cellules foetales transférées pendant la grossesse (notamment à l'occasion d'un avortement) et leur histocompatibilité jouent un rôle dans la persistance au long cours des microchimérismes dans l'organisme maternel. Un grand nombre de cellules foetales transférées à un moment précoce dans la gestation, s'accompagne d'une probabilité accrue de passage de cellules souches foetales capables de se greffer chez la mère à long terme. Les cellules foetales transférées à la mère sont multipotentes et expriment des marqueurs de différenciation. Les cellules souches foetales auraient la capacité de se diriger vers les tissus maternels lésés et de participer à la réparation de ceux-ci.

1.1.4.3 Facteurs de stimulation de l'immunité dans la pré-éclampsie

- Les facteurs maternels [6], [32]

Dans un premier temps, il faut prendre en compte les antécédents familiaux de pré-éclampsie qui se retrouvent dans les études comme des facteurs de risque.

Chez certaines femmes ayant une pré-éclampsie, on retrouve une sœur, une mère ou une grand-mère ayant eu cette pathologie. Tout laisse à penser que divers gènes impliqués dans la régulation de la tension artérielle, du volume plasmatique, du remodelage vasculaire, et divers facteurs plus spécifiquement placentaires, interviennent comme des « gènes de susceptibilité » de la pré-éclampsie. Ils montrent l'influence génétique sur le système immunologique et sa capacité de tolérer les autres systèmes. Ce phénomène est confirmé par l'influence de l'origine ethnique des patientes. Les femmes d'origine africaine ont un facteur de risque plus important de faire une pré-éclampsie que les femmes d'origine caucasienne ou asiatique.

D'un point de vue personnel, l'âge maternel inférieur à 17 ans et l'âge supérieur à 40 ans ont aussi un impact.

La pré-éclampsie est une pathologie de la première grossesse mais l'incidence fortement augmentée en cas de pré-éclampsie antérieure [32] contredit cette notion.

De plus, l'existence des pathologies telles que l'HTA chronique, le diabète, une néphropathie chronique, une maladie lupique ou un syndrome des anti phospholipides influent sur l'incidence de la pré-éclampsie.

Les maladies systémiques sont des facteurs de risque car il existe lors du 3^{ième} trimestre la grossesse physiologique un stade où la réponse systémique est diminuée. La pré-éclampsie serait un affolement du système immunitaire, induisant une réponse systémique inflammatoire maternelle engendrée par la grossesse elle-

même. Le corollaire est que, tous les facteurs exacerbant cette inflammation, prédisposent à la pré-éclampsie (comme c'est le cas pour les maladies systémiques car elles stimulent la réponse inflammatoire maternelle).

L'obésité maternelle est aussi retrouvée comme un facteur favorisant. Le risque augmente avec l'indice de masse corporelle (IMC). En général l'obésité va de pair avec la résistance à l'insuline (l'insuline régulant un des stades de la placentation), c'est pourquoi l'hyperinsulinisme est considéré comme un facteur de risque lui aussi. Ces observations sont purement statistiques car ces mécanismes demeurent inconnus.

On constate aussi une augmentation de la sévérité de la pathologie chez les femmes ayant un antécédent de thrombopathie. On retrouve beaucoup de femmes ayant une thrombophilie dans une population pré-éclamptique lorsque celle-ci est comparée à une population générale (Alfirevic Z et al. 2002 [9]).

Le tabagisme est quant à lui un facteur protecteur, la nicotine ayant des propriétés d'induction de l'angiogenèse et d'opposition aux inhibiteurs de ce phénomène.

- Les facteurs paternels [32]

Une augmentation du risque s'observe en cas de limitation de l'exposition au sperme du conjoint (pour les couples qui utilisent le préservatif comme moyen unique de contraception). Les effets à long terme de cette protection de l'exposition, pourraient expliquer le fort taux de pré-éclampsie chez certaines femmes jeunes.

Il est connu qu'un antécédent d'avortement, qu'il soit induit ou spontané, réduit considérablement le risque de pré-éclampsie. Cette protection ne dure que jusqu'au changement de partenaire où le risque remonte quasiment à celui des nullipares.

Des études américaines (Esplin et al. en 2001 [14]) et Scandinaves (Lie et al. en 1998 [23]), ont confirmé l'importance du rôle des facteurs paternels dans la pré-éclampsie qu'ils ont appelés « facteurs paternels dangereux ».

Lie et al. [23] ont démontré que dans la population générale, des hommes possédaient ces facteurs. Ils ont étudié les pères dont la compagne avait présenté une pathologie pré-éclamptique. Il s'avère que ces hommes présentaient deux fois plus de risque d'être le père de grossesse pré-éclamptique ; surtout s'ils avaient eu un antécédent de ce type de grossesse avec une femme différente.

Un risque accru de faire une pré-éclampsie à la seconde grossesse est observé. Si la femme démarre une grossesse avec un homme présentant un antécédent de femme pré-éclamptique, le risque est proche de celui d'une primipare.

Le concept de primipaternité a été introduit par Skaerven et al. [33]. En utilisant le registre norvégien des naissances, il a enregistré les femmes qui ne présentaient

pas d'antécédents de pré-éclampsie. Elles avaient un risque accru d'apparition de cette pathologie si un intervalle de temps était suffisant entre deux naissances.

Les femmes avec un antécédent de pré-éclampsie avaient un risque qui se rapprochait de celui de la population générale, et ce d'autant plus s'il y avait un intervalle de temps augmenté entre les naissances. Il en a conclu que ce phénomène ne pouvait être dû qu'au fait d'un changement de partenaire.

Il faut tout de même penser que cet intervalle peut être causé par une infertilité secondaire (un syndrome des ovaires polykystiques et des fausses couches à répétition).

Le taux de pré-éclampsie s'est vu augmenté dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation. Elle concerne les nullipares souvent les femmes de plus de 40 ans (entrant dans la population à risque de pré-éclampsie), ayant une infertilité secondaire de longue durée ou une obésité (due à un syndrome des ovaires polykystiques). De plus, certaines débutent une grossesse après une donation de gamètes (insémination avec donneur, don d'ovocytes, ou don d'embryon).

Ces femmes regroupent donc trois des principaux facteurs de risque de présenter une pathologie éclamptique (âge ≥ 40 ans, obésité, absence de protection face aux cellules paternelles).

A ces pratiques qui affectent les interactions immunitaires fœto-maternelles, se surajoute le fait que beaucoup de ces femmes ont des grossesses multiples facteur de risque connu.

2 Le lupus

2.1 Pathologie générale

2.1.1 Définition

C'est une maladie systémique auto-immune d'expression polymorphique caractérisée par l'atteinte successive ou similaire de différents organes et la synthèse d'anticorps non spécifiques d'organe.

2.1.2 Physiopathologie [29]

Le lupus est une maladie qui cause des lésions tissulaires par atteinte cellulaire. Elle provoque ainsi une cytotoxicité directe pour les cellules lymphocytaires et plaquettaires.

Le lupus est une affection par anomalie de l'apoptose. Globalement, il existe des molécules potentiellement antigéniques lors de l'apoptose cellulaire. Les protéines du «soi » vont être modifiées lors de l'apoptose et vont provoquer une perte de tolérance vis-à-vis de certains auto-antigènes. C'est l'excès de libération des auto-antigènes modifiés qui est incriminé dans le processus du lupus (surtout pour les nucléosomes). L'apoptose excessive stimule les lymphocytes T CD4+. Une corrélation a été établie entre le taux de lymphocytes circulants en apoptose et l'évolutivité de la poussée du lupus.

D'autres mécanismes spécifiques de l'immunité vont alors interagir de façon simultanée et indépendante. Ils concernent principalement les mécanismes de l'immunité innée et adaptative en faisant intervenir les cellules dendritiques.

2.1.3 Epidémiologie et facteurs de risque [30]

Les données en ce qui concerne la prévalence du lupus dans la population générale concernent principalement les Etats-Unis et l'Europe.

Aux Etats-Unis, la prévalence globale est estimée à 40 ou 50 pour 100.000 pour certains et à 23,8 pour 100.000 dans d'autres études. Parmi les personnes touchées, 90% sont des femmes.

En ce qui concerne l'Europe, les études menées dans le nord de l'Espagne (par un seul laboratoire) estiment la prévalence du lupus à 34,12 pour 100.000. En Grèce, à partir de 3 sources d'identifications, elle serait de 38,12 pour 100.000 avec un ratio femme/homme de 7,32. En Suède, une étude réalisée en 1986 et en 1991, estime cette prévalence à 68 pour 100.000. Ces disparités de chiffres pourraient s'expliquer par le facteur ethnique de la maladie.

Dans le monde, la prévalence du lupus diffère peu des chiffres observés en Europe et aux Etats-Unis. C'est pourquoi la comparaison des chiffres ne semble pertinente que si on tient compte de la disparité ethnique (dans la mesure où on remarque une augmentation des LED chez les populations d'origine Africaine par rapport aux populations caucasiennes). Ceci se retrouve dans une étude anglaise faite à Nottingham [20], où on observe une prévalence de 24,7 pour 100.000 dans la population générale contre 207 pour 100.000 dans une population africaine de la même région.

Les études d'incidence retrouvent la même disparité inter-ethnique que les études de la prévalence réalisées dans ces différents pays.

Il faut aussi noter l'interaction avec d'autres facteurs de risque, notamment l'importance du terrain génétique. On observe un taux de concordance de l'ordre de 24 à 65% chez des jumeaux monozygotes et de 2 à 9% chez des jumeaux hétérozygotes, mais aussi le rôle de l'environnement dans le développement du LED. On observe, dans des études de référence, que les femmes d'hommes lupiques présenteraient des taux d'Ac lupique un peu plus fréquemment que les autres. Une autre étude a pu montrer que des facteurs tels que des antécédents d'HTA, d'allergies médicamenteuses, des antécédents familiaux de lupus ou une intolérance au soleil pouvaient augmenter le risque de développer la maladie lupique. On montre aussi que la consommation d'alcool y était inversement associée[7].

Il en résulte qu'il est difficile de faire le lien entre le développement de la maladie et ces facteurs déclenchants, car ils sont très nombreux et que la maladie est le plus souvent d'étiologie multifactorielle.

2.2 Lupus et grossesse :

2.2.1 Les complications obstétricales [12]

2.2.1.1 Complications maternelles

-Le risque de thrombose :

Les femmes lupiques sont plus à risque de développer une pathologie thrombotique. Ceci est dû au fait de l'état d'hypercoagulabilité lié à la grossesse associé aux troubles de la coagulation causés par la pathologie lupique. C'est dans ces conditions que l'analgésie péridurale peut être contre-indiquée.

- La pré éclampsie :

Wolfberg et al. [36] montrent que les femmes avec une pathologie auto immune ont près de 4 fois plus de risque de faire une pré-éclampsie que les femmes sans ce

type de pathologie (8,8 versus 2,3% p<0,01). Les femmes présentant un LED ont un taux de pré-éclampsie de 10,8% contre 2,3% chez les femmes de la population générale.

Dans une étude américaine de 2006 [11], le taux de patientes hospitalisées dans un service de grossesses à hauts risques pour HTA gravidique présentant une maladie lupique et une pré-éclampsie était de 23,2% (p<0,01) contre 7,8% de femmes de la population générale, avec une moyenne d'âge de 29,6 ans.

3 Le Syndrome des Anti Phospholipides (SAPL)

3.1 Pathologie générale

3.1.1 Définition

Le SAPL est défini selon les critères de classification internationaux [27]. Les patients sont diagnostiqués comme étant porteurs du SAPL s'ils présentent au moins un des critères cliniques suivants en association avec un critère biologique :

3.1.1.1 Critères cliniques [27] :

-*Thrombose vasculaire* : profonde diagnostiquée par doppler ou thrombose superficielle.

-*Manifestations obstétricales* : une ou plusieurs pertes fœtale >12 SA non expliquées par la morphologie anormale du fœtus, une ou plusieurs naissances prématurées avant 34 SA (en raison d'une pré-éclampsie, d'une éclampsie ou d'une insuffisance placentaire sévère), ou bien de plus de 3 avortements spontanés inexpliqués et consécutifs avant la 10ème semaine de grossesse.

3.1.1.2 Critères biologiques [27]

-Présence d'anticorps aCL (anticorps anti cardiolipides): détecté par un dosage plasmatique à un intervalle de 12 semaines sous la forme d'IgG ou IgM.

-*Présence de LA* (ou anti coagulant lupique) : détecté par un dosage plasmatique à 12 semaines d'intervalle.

3.1.2 Facteurs de risque [27]

- Présence d'un facteur de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, hypercholestérolémie, tabac, IMC>30, antécédents familiaux…),
- Syndrome néphrotique,
- Autres : Prise d'œstro-progestatif, Cancer, Immobilisation, Chirurgie.

3.2 SAPL et grossesse [7]

Le SAPL pourrait intervenir dans le processus de nidation et sur la croissance fœtale. C'est le mécanisme des pertes fœtales qui est le mieux connu.

Il est la conséquence d'une ischémie placentaire. Les aPL (anticorps anti phospholipides) activent les cellules endothéliales en induisant un phénotype procoagulant (en inhibant la protéine C activée et l'annexine V sur les trophoblastes). C'est ce mécanisme qui parait être la cause des manifestations obstétricales.

Les effets sur la nidation sont quant à eux moins évidents.

Les souris immunisées avec des aCL (anticorps anti cardiolipides) monoclonaux, sont plus souvent stériles et ont un nombre accru de résorptions fœtales. Des mécanismes d'inhibition de l'invasion et de l'extension de la muqueuse utérine ainsi que la diminution du taux de ßHCG seraient responsables d'une implantation embryonnaire défectueuse, celle-ci pouvant conduire à une stérilité inexpliquée, qui est en lien avec la présence d'aPL. Cette théorie demeure encore discutée.

3.2.1 Traitement pendant la grossesse

En l'absence de traitement, le taux de grossesses menées à terme est de 10%.

Lorsque la patiente reçoit un traitement pendant sa grossesse, le taux d'enfants nés vivants est de 63 à 100%.

L'aspirine seule peut être proposée en première intention en l'absence d'antécédent thrombotiques et obstétricaux.

Dans le cas contraire, ce sera l'héparine associée à l'aspirine qui sera proposée.

L'échec de ce traitement amène à penser à l'adjonction des IGIV (immunoglobulines intraveineuses) dont l'indication doit être discutée dans une équipe pluridisciplinaire comprenant des obstétriciens et des médecins des services spécialisés.

La corticothérapie n'est prescrite que dans le cas de SAPL associé à un LED.

4 Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

4.1 Pathologie générale

4.1.1 Généralités [5]

C'est grâce à la découverte du virus du SIDA par le Professeur Montagnier en 1983, que des premières avancées sur une maladie très immunodéficience ont pu être réalisées. Le professeur et son équipe découvrent alors que l'immunodéficience des patients est due à un virus qui a pour cible les lymphocytes T4 qu'il détruit, éliminant la première barrière de protection du corps humain face aux corps étrangers pathogènes.

Depuis, des avancées considérables ont été faites, que ce soit en matière de compréhension du mécanisme de la maladie (transmission, développement, physiopathologie, …) qu'en matière de traitement avec, en 1996, l'avènement des trithérapies.

4.1.2 Epidémiologie

L'épidémie d'infection par le VIH est une catastrophe mondiale. Selon le rapport 2005 de l'organisation Onusida dans le rapport « point de vue sur l'épidémie de sida : décembre 2007- Aperçu mondial », 38 millions de personnes seraient touchées par le virus du SIDA dans le monde et 2,9 millions de personnes en mourraient chaque année.

Le continent le plus touché reste l'Afrique avec 25 millions de personnes atteintes. Les experts estiment que 95% des personnes séropositives dans le monde vivent dans les pays en développement.

En France, le nombre de personne vivant avec le virus du SIDA était de 130000 en 2005 avec une contamination essentiellement sexuelle (51% pour les rapports hétérosexuels et 49% pour les rapports homosexuels). La France est le deuxième pays de l'Union européenne pour le recours au dépistage ; 5,3 millions de tests sont pratiqués chaque année (+8 % en 2006). Le retard au diagnostic tend à se réduire.

Il est à noter qu'en 2005, 19% des personnes ayant découvert leur séropositivité, n'ont fait cette découverte qu'au stade de SIDA.

4.2 Implication du VIH lors de la grossesse [5]

La mise au point en 1985 de tests sérologiques a permis de mettre en évidence des infections asymptomatiques chez les femmes enceintes. Les conséquences étaient dramatiques car ces femmes donnaient naissance à des enfants infectés ou devenaient elles-mêmes malades du SIDA quelques années après. A cette époque

et en l'absence de traitement possible pendant cette période, les médecins préconisaient l'interruption de la grossesse.

Avec les progrès de la recherche et ceux de la prise en charge, plusieurs tournants ont eu lieu.

En 1994, l'AZT (zidovudine) est mis en place pendant la grossesse afin de réduire la transmission mère-enfant. En pratique, cela ne concernait plus que 6% des grossesses.

En 1996, avec l'avènement des trithérapies, la survie des enfants et des mères s'est améliorée (même si une charge virale indétectable dans le plasma ne signifie pas l'absence d'un possible contamination ni que le virus est éradiqué).

Il existe d'autres implications du VIH dans la complication des grossesses.

Tout d'abord sur la fertilité, car on observe une diminution de celle-ci dans des études menées en Afrique. Il est possible que l'infection par le virus du SIDA, surtout si elle est avancée, joue un rôle du fait de la cachexie et des modifications endocriniennes multiples aboutissant à une insuffisance hypogonadotrophique mixte (gonadotrope et périphérique). Par ailleurs, les séquelles des infections sexuellement transmissibles peuvent aussi être la cause de la diminution de la fertilité (notamment avec des infections à *gonoccoque* et à *chlamydiae*). Les difficultés sociales et les problèmes de couple peuvent aussi influencer sur ce facteur. La proportion de femmes n'ayant plus de rapports sexuels dans l'année après l'annonce du diagnostic est de 5 à 20%.

Un autre facteur est le nombre d'avortements spontanés. Dans une étude menée en Ouganda [18], on observe 1,47 fois plus d'antécédents de fausses couches chez les femmes séropositives (la différence est encore plus importante chez les femmes ayant contracté la syphilis). Il est cependant important de noter que dans les pays où l'IVG est illégale (comme en Ouganda), il est difficile de faire la différence entre les avortements spontanés et ceux qui sont provoqués.

Les accouchements prématurés sont aussi une conséquence du VIH. Leur taux est deux fois plus élevé chez les femmes porteuses du virus du VIH que dans la population générale.

L'hypothèse la plus plausible est celle de l'infection locale du type chorioamniotite ou d'une infection ovulaire en cours de grossesse (favorisée par la baisse de l'immunité de la patiente).

On remarque aussi un taux plus important de retards de croissance in utero et de morts fœtales dans le cas d'infection maternelle au VIH. Le RCIU est d'autant plus augmenté que la baisse de l'immunité est importante. La différence de poids est de

l'ordre de 150 à 250 g et ceci même en tenant compte du tabagisme et de la toxicomanie de la patiente.

La différence est aussi observée entre les enfants infectés et ceux qui ne le sont pas. Le RCIU étant de nature placentaire, on peut supposer que la transmission serait favorisée par la présence de lésions placentaires vasculaires et ischémiques favorisant la perméabilité du placenta aux agents viraux.

Il est aussi à noter que l'atteinte immunitaire peut s'accompagner de troubles nutritionnels (notamment de carences en vitamine A), source d'infections non spécifiques et qui pourraient ralentir la croissance du fœtus et créer des malformations.

Le déficit immunitaire et la fragilité de l'organisme maternel face aux infections courantes agissent aussi sur le déroulement de la grossesse. La mère a une plus grande propension à être atteinte d'infections générales (tuberculose, hépatites virales, infections à CMV, toxoplasmose). Des souffrances fœtales peuvent être causées par une pneumopathie maternelle à *pneumocystis carinii*. On observe aussi un plus grand nombre de vaginites, mycoses, condylomes et herpès à tendance extensive.

Lors des grossesses chez les femmes atteintes du VIH, il est possible d'observer des thrombopénies dont l'étiologie est mixte (centrale ou périphérique). Même si les complications maternelles restent rares, on pourrait craindre une thrombopénie chez le fœtus.

Il faudra aussi prendre en compte l'influence des traitements antirétroviraux pris par la mère au cours de la grossesse et des conséquences sur le fœtus et le bon déroulement de la gestation.

Par le simple fait de ramener l'immunité de la mère à un taux quasi normal, la prise d'AZT (zidovudine) diminue les complications de la grossesse chez les femmes porteuses du virus. On observe une diminution du taux de prématurité, de transmission mère enfant, d'infections opportunistes. L'effet sur la mère amène un réel bénéfice à l'enfant.

Mais, comme pour tout médicament, il faut aussi compter sur les effets secondaires induits par la thérapeutique. L'AZT peut avoir des effets toxiques retentissant sur la grossesse comme l'augmentation du diabète, une hépatite médicamenteuse, une anémie, une acidose lactique,…par atteinte mitochondriale.

La surveillance de la mère et de l'enfant lors de la grossesse est primordiale afin d'évaluer la balance risque/bénéfice de la prise du traitement.

En effet, il est préconisé de recourir à une césarienne chez la mère afin de diminuer le risque de transmission du virus à l'enfant en cas de charge virale importante.

Or les complications de cet acte sont 3 à 5 fois plus importantes que dans la population générale. Ceci est surtout dû au risque d'infection, largement augmenté par l'immunodéficience de la patiente.

Dans ce tableau, la dernière chose à ne pas oublier est l'influence du virus du SIDA dans le post partum. Dans ce cas, le taux de complications est plus important, surtout en ce qui concerne les infections opportunistes [18].

4.3 VIH et pré-éclampsie

Il a récemment été suggéré que l'infection par le virus du SIDA pouvait être un facteur protecteur de la pré-éclampsie [16]. L'immunodéficience provoquée par le virus du SIDA pourrait être la cause de l'inhibition de l'hyperactivité du système immunitaire. Plusieurs études ont observé ce phénomène.

L'étude de Wimalasundera et al. [35] a démontré que des femmes qui présentaient une séropositivité non traitée étaient moins sujettes à faire une pré-éclampsie que celles qui étaient sous traitement. De plus, les femmes HIV+ traitées avaient le même risque face à la pré-éclampsie que des femmes de la population générale.

Mattar.R et al. [25] ont étudié un groupe de femmes VIH+ (123) sous traitement HAART (traitement par trithérapie) versus la population générale (1708 femmes VIH-). L'équipe retrouve un taux de pré-éclampsie de 0.8% chez les femmes VIH+ contre 10.6% dans la population générale (p=0.0009). Il faut cependant noter que la population générale regroupe un nombre de femmes primipares et de type caucasien supérieur à celui du groupe VIH+.

Ils suggèrent que les thérapies rétrovirales restaurent différents paramètres immunologiques mais pas le système de défense en entier, ainsi le virus du SIDA pourrait toujours inhiber ou bloquer d'autres facteurs qui pourraient jouer un rôle dans le développement de la pré-éclampsie.

L'étude de Franck K.A. et al. [15] conclut à des faits contraires. Sur 2600 femmes ayant accouché à Soweto, la séroprévalence au VIH était de 27.1%.

Le taux de pré-éclampsie était équivalent chez les femmes atteintes du virus VIH et celles de la population générale. Cependant, si on compare les taux par rapport à l'âge gestationnel des grossesses, il se dégage les faits suivants :

-*Avant 37 SA*, le groupe de femmes VIH- présente 15.3% de protéinuries associées à de l'hypertension versus 8.4% chez les femmes VIH+ (p=0.025).

-*Après 37 SA*, l'écart entre ces deux groupes s'inverse et on retrouve que les femmes VIH- sont 3.3% à présenter les critères nommés ci-dessus contre 5.1% des femmes VIH+ (p=0.054).

La discordance des résultats des différentes études menées à travers le monde montre la difficulté d'établir une relation entre la présence du virus VIH et la diminution du taux de pré-éclampsie. Cependant, il a été observé en Afrique un taux important de femmes présentant un statut HIV/SIDA et une pré-éclampsie. Ces deux pathologies sont indépendamment la cause d'une grande morbidité et mortalité maternelle. C'est pourquoi il est important de clarifier la relation entre ces deux pathologies.

En Mars 2007, une grande étude prospective avec une population de 1152 patientes VIH+ et autant VIH- a été lancée à l'Université de Stellenbosch. Le but sera de déterminer si les patientes VIH/SIDA sont moins susceptibles de faire une pré-éclampsie pendant leur grossesse. On estime que cette étude durera 3 ans.

L'ETUDE

1 Objectifs

Le but de cette étude est de mettre en évidence un lien entre le statut immunitaire et la survenue d'une pré-éclampsie ainsi que les facteurs de risque des patientes étudiées.

Pour cela, les populations recrutées ont un statut immunitaire particulier. Elles sont soit immunodéficiences comme des populations de femmes séropositives (VIH+), soit immunostimulées comme chez des femmes porteuses de maladies systémiques (lupus ou SAPL).

2 Matériel et méthodes

2.1 Description de la population

Les populations étudiées sont recrutées au CHU de Nantes de Janvier 1990 à Décembre 2006 (soit pendant 17 ans).

La population des femmes VIH+ regroupe 130 femmes, certaines d'entre elles ayant eu plusieurs enfants.

La population des femmes du groupe lupus et SAPL regroupe 58 femmes avec un lupus érythémateux disséminé et 20 femmes avec un SAPL.

2.2 Les méthodes statistiques

Les pourcentages sont comparés avec le test du χ^2 ou le test de Fisher ; des odds ratios sont calculés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Les moyennes sont comparées avec le test de t de Student ou avec le test de Mann-Whitney.

L'analyse a été faite grâce au logiciel Epi Analysis.

3 Résultats

3.1 Analyses des caractéristiques générales

3.1.1 Etude de la population VIH+

Le groupe VIH+ regroupe 130 femmes ayant accouché au CHU de Nantes.

3.1.1.1 L'âge des patientes

La moyenne d'âge était de 28.9 ans [27.8; 30.1] avec un écart-type de 4.95 ans. L'âge minimum était de 16.9 ans et l'âge maximum était de 38.4 ans. La médiane était de 28.6 ans.

3.1.1.2 L'origine ethnique

52.7% des femmes étaient d'origine européenne, 44.9% étaient d'origine africaine, 2.3% étaient d'origine asiatique ou magrébine.

3.1.1.3 Antécédents

Antécédents familiaux : 0.8% (soit n=1) avaient un antécédent de pré-éclampsie dans sa famille.

Antécédents Médicaux : 2.3% (3 femmes) avaient déjà atteint le stade SIDA au cours de leur vie, 3% (n=4) avaient contracté des maladies virales hépatiques (hépatites B et /ou C), 0.7% (1 seule femme) avait contracté la tuberculose. Les vaginoses et autres infections sexuellement transmissibles (*Chlamydiae*, virus HPV, …) n'ont pas été toutes référencées.
La présence d'une pathologie rénale était observée chez 1.6% (2 femmes) des femmes, 6.2% (8 femmes) avaient des antécédents de phlébites et 3.1% (4 femmes) avaient une pathologie hépatique autre qu'une affection virale (médicamenteuse, cholestase gravidique, …)

Antécédents obstétricaux : 33% (n=43) avaient subit une IVG, 30% (n=39) de FCS, 6% (n=8) des GEU. Aucune n'avait connu de morts in utéro lors de leurs précédentes grossesses. Aucune femme n'avait débuté sa grossesse grâce à l'assistance médicale à la procréation.
Il n'y avait pas non plus de notion de RCIU chez les précédents enfants.

3.1.1.4 La parité

La parité moyenne était de 2.15 enfants par femmes [1.88 ; 2.42], avec un écart-type de 1.56. Le minimum était de 1 enfant et le maximum était de 10 enfants. La médiane était de 2.

3.1.1.5 Le conjoint

17% (22 femmes) ont déclaré avoir changé de partenaire depuis la dernière grossesse. Aucune femme n'avait eu recours à un don de gamètes ou d'embryon pour débuter la grossesse.

3.1.1.6 L'indice de masse corporelle

6.1% (n=8) des femmes présentait un IMC<18. La majorité des femmes soit 63.8% (n=83), présentaient un poids normal (IMC entre 18 et 25) avant la grossesse, 8.4% (n=11) étaient en surpoids (IMC entre 26 et 30), 6.1% (n=8) étaient obèses avec une majorité de patientes présentant une obésité morbide (13% avec n=2).

3.1.1.7 La consommation de tabac

34.1% (n=44) des femmes fumaient pendant leur grossesse. Leur tabagisme était variable :

-8.5% (n=11) des femmes fumaient 1 à 5 cigarettes par jour,
- 12.4% (n=16) fumaient entre 5 et 10 cigarettes par jour,
-13% (n=17) fumaient plus de 10 cigarettes par jour.

Nous n'avons aucune notion sur le tabagisme passif auquel elles auraient pu être exposées, ni sur la possible utilisation de drogues qui seraient mélangées au tabac.

3.1.1.8 Les traitements

Lors de leur grossesse, 28.8% des femmes (soit n=36) n'avaient pas de traitement, 17.6% des femmes (soit n=22) étaient sous monothérapie, 21.6% (soit n=27) étaient sous bithérapie et 32.0% (soit n=40) étaient sous trithérapie.

3.1.1.9 Les transaminases

Elles sont considérées comme pathologiques si les ASAT sont > 40UI et les ALAT sont>50UI.
Dans la population VIH+, 13.8% (n=18) avaient des ASAT anormales et aucune femme ne présentait des ALAT pathologiques.

3.1.1.10 Le taux de créatininémie

Le taux de créatinémie est pathologique s'il est >100µmol /L.
Dans cette population, 0.7% (n=1) présentait un taux pathologique lors du dosage de la créatininémie.

3.1.1.11 Les plaquettes

2.4% (n=3) avaient une thrombopénie < 100.000 / mm³, 7.1% (n=9) avaient un taux de plaquettes entre 100.000 et 150.000, 90.5% (n=118) avaient un taux de plaquettes normal.

3.1.1.12 Les lymphocytes CD4

D'après la définition du CDC/OMS [37] utilisée en France depuis 1987, le taux de CD4 (exprimé en nombre de CD4/mm³ ou en % de CD4 /aux lymphocytes totaux) définit des stades de déficience immunitaire :

- un taux de CD4 ≥ 500 (ou 29%) est normal
- entre 200 et 499 (14 à 28%) le stade est intermédiaire
- < 200 (ou 14%) la patiente est immunodéprimée.

Seules 107 mesures ont pu être prises en compte, certains dosages n'ayant pas été retrouvés dans les dossiers.
10.3% (n=11) étaient très immunodéprimées, 88.9% (n=95) étaient au stade intermédiaire, et 1 seule femme avait un dosage normal.

3.1.1.13 Le nombre de copies

Si le nombre de copies est <1500/ml, la charge virale est considérée comme faible [37].
Le taux intermédiaire est entre 1500 et 10.000 copies /mL,
Le taux est dit « élevé » s'il est supérieur à 10.000 copies/mL.
Le statut viral des patientes (99 femmes) se répartissait de la façon suivante :

-62.6% (62 femmes) avaient une charge virale faible
-12.1% (12 femmes) avaient une charge virale intermédiaire,
-25.3% (25 femmes) avaient une charge virale élevée.

3.1.1.14 Voie d'accouchement

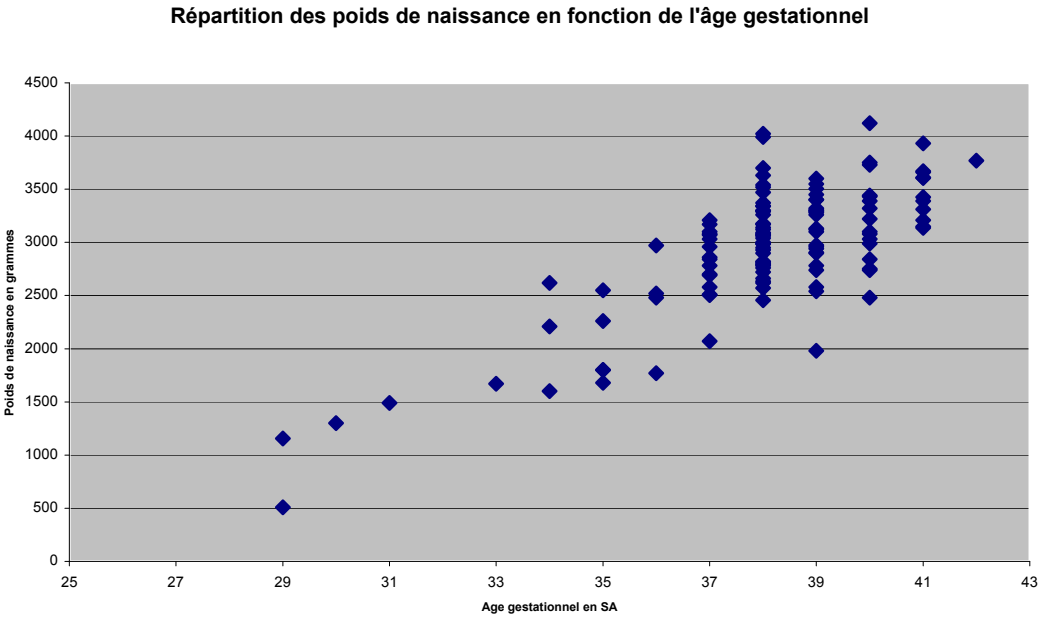
46.1% (n=60) ont été césarisées et ces césariennes étaient programmées. Ce chiffre est important si on le compare à la population générale car les recommandations privilégient la naissance par césarienne afin de diminuer la transmission mère et enfant lors de l'accouchement. 15% (n=20) des femmes étudiées avaient une césarienne en urgence. Il reste que 6.5% (n=5) ont accouché après un déclenchement ou une maturation cervicale quelque soit leur charge virale.

3.1.1.15 Prématurité et poids de naissance

La prématurité est définie comme une naissance à un âge gestationnel <37SA.
En fonction du terme, la prématurité est définie de la façon suivante :

- entre 26 et 30 SA, la prématurité est dite « extrême »
- entre 30 et 34 SA on parle de « grande prématurité »
- entre 34 et 37 SA on parle de « prématurité moyenne »

73.6% (n=95) étaient nés à terme. Dans la classe des enfants prématurés, on retrouvait 2.3% (n=3) qui étaient des extrêmes prématurés, 4.6% (n=6) étaient des grands prématurés, 19.4% (n=25) étaient des prématurés dits « moyens ».
En ce qui concerne les poids de naissance, on observait une moyenne de 2955.2g [2850.7 ; 3059.8] avec un écart-type de 585.5. Le minimum était de 509g et le maximum était de 4120g. La médiane était de 3060g.



Graphique I: Répartition des poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel

3.1.2 Etude des caractéristiques spécifiques du lupus

La population de femmes lupiques est de 58 patientes.

3.1.2.1 L'âge des patientes

La moyenne d'âge des patientes était de 33.5 ans [27.5 ; 39.4] avec un écart-type de 22.6. L'âge minimum était de 21.2 ans et l'âge maximum était de 39.7 ans. La médiane était de 30.2 ans.

3.1.2.2 L'origine ethnique

89.7% (n=52) étaient d'origine européenne et 10.3% (n=6) étaient d'origine magrébine.

3.1.2.3 Antécédents

Antécédents familiaux : 3 femmes présentaient des antécédents familiaux de lupus. 1 seule présentait des antécédents de thrombose dans son environnement familial proche.

Antécédents personnels : seul 1.72% (n=1) présentait un antécédent de thrombose, 5.17%(n=3) présentaient des antécédents de manifestation cutanée isolée de lupus.

Antécédents obstétricaux : au total 3.5% (n=6) avaient des antécédents d'IVG (2.9% avaient subi 1 IVG et 0.6% avaient un antécédent de 2 IVG)
9.3% (n=16) présentaient un antécédent de FCS (22.4% avec 1 FCS, 3.5% avec 2 FCS et 1.7% avec 3 FCS)
1.2%(n=2) présentaient un antécédent de 2 GEU.
3.5%(n=6) avaient pour antécédent une MIU avant la grossesse étudiée.
Aucun renseignement n'a été retrouvé concernant la notion de complication due au lupus sur les grossesses précédentes.

3.1.2.4 La parité

La moyenne du nombre d'enfants par femme était de 1.91 [1.53 ; 2.30]. Le minimum était de 1 enfant et le maximum était de 4 enfants. La médiane était de 2 enfants.

3.1.2.5 L'indice de masse corporelle

96.5% (n=56) avaient un poids normal. 3.5% (n= 2) présentaient un surpoids (IMC entre 26 et 30).
Aucune femme n'avait un IMC <18 ou une obésité.

3.1.2.6 Le changement de conjoint

3.5% (n=2) des femmes déclaraient avoir changé de partenaire depuis la dernière grossesse.

Aucune femme n'a eu recours à un don de gamètes ou d'embryon par assistance médicale à la procréation.

3.1.2.7 La consommation de tabac

70.2% (n=41) des femmes étaient non fumeuses.

Sur la population de fumeuses,

-15.5% (n=9) fumaient entre 1 et 5 cigarettes par jour,

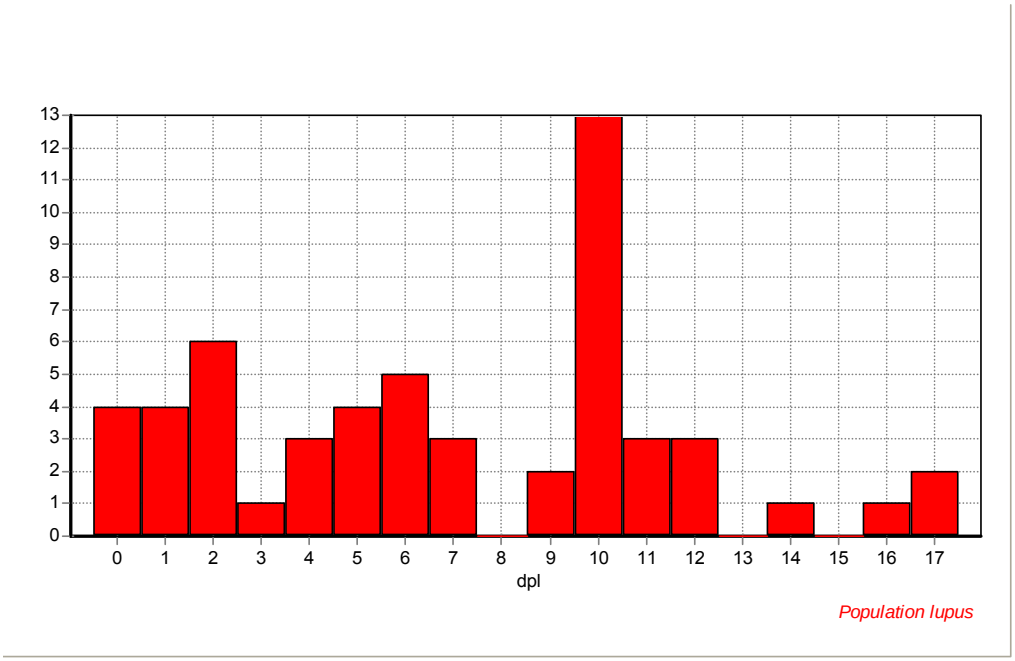
-8 .6% (n=5) fumaient entre 6 et 10 cigarettes par jour,

-5.2% (n=3) fumaient plus de 10 cigarettes par jour

Il est à noter que 2 femmes fumaient plus de 1 paquet de cigarettes par jour.

Aucune notion sur la durée de leur addiction n'a pu être relevée.

3.1.2.8 Date de la dernière poussée lupique



Graphique II : Répartition des femmes en fonction de leur dernière poussée lupique
(abscisse : Intervalle de temps depuis la dernière poussée lupique (en année), ordonnée : Nombre de femmes)

Il est à noter que 2.3% (n=4) ont eu une poussée de lupus au cours de la grossesse. La moyenne de durée entre deux poussées est de près de 7 ans [5.73 ; 8.20] dans la population étudiée (avec un minimum de 0 année et un maximum de 17 ans).

3.1.2.9 Taux d'Anticorps anti nucléaire (AAN)

Le taux d'AAN est significatif s'il est >1/160 et est considéré comme faible si <1/320 [17].
7 valeurs ne peuvent pas être prises en compte car elles n'ont pas été retrouvées dans les dossiers.
38% (n=22) des femmes étudiées présentaient des taux d'AAN significatifs. 60.3% (n=35) présentaient un taux faible (mais présent) d'AAN.

3.1.2.10 Le taux de plaquettes

3.5% (2 femmes) présentaient une thrombopénie < 100.000/mm³ plaquettes.

3.1.2.11 Traitement

36.2% (n=21) étaient sous traitement par Plaquenil® et aspirine. C'est le schéma thérapeutique le plus souvent retrouvé dans la prise en charge du lupus pendant la grossesse. Il peut aussi être prescrit une corticothérapie par prednisolone 30mg/jour puis sont diminuées à 5-7,5 mg/ jour en dose d'entretien. 46.6% (n=27) des femmes étaient sous corticothérapie préventive, combinée ou non à la bithérapie citée ci-dessus.
L'aspirine étant contre indiquée à l'approche de l'accouchement, un relais par héparine de bas poids moléculaire peut être prescrit (17.24% (n=10) des femmes étaient sous héparine en relais ou en cas d'allergie), en cas de risque accru de thrombose.
Ce traitement sera prolongé dans le post-partum.

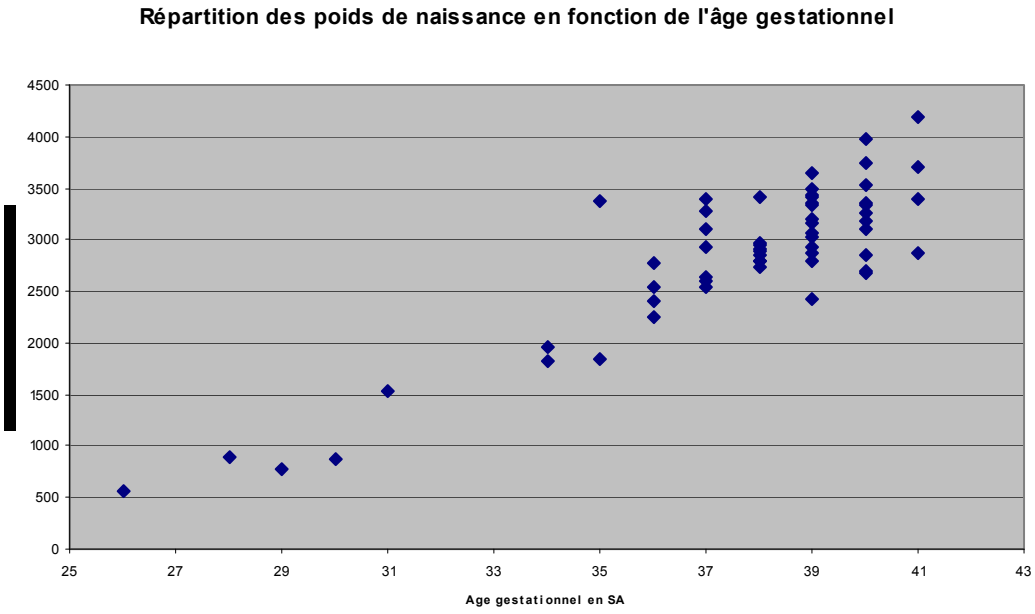
3.1.2.12 Complications de la grossesse

Le risque principal est le risque de thrombose. Or, aucune femme de la population étudiée n'a présent de thrombose pendant la grossesse. Une thrombopénie a été retrouvée chez 2 femmes de la population lupique.
Par contre, on note 1 infection à Parvovirus B19 chez une patiente sous corticothérapie, ainsi que 4 cas de néphropathie dont une qualifiée de grave qui s'est poursuivie par une décompensation rénale.

3.1.2.13 Prématurité et voie d'accouchement

La voie basse spontanée était le mode d'accouchement privilégié. Il concernait 77.6% (n=45) des accouchements. Le déclenchement ou maturation cervicale concernaient 24.1% (n=14) des naissances.
22.4% (n=13) des naissances se sont faites par césariennes (8.6% programmées et 13.8% en urgence).

La moyenne des poids de naissance était de 2833.5 g [2634 ; 3033.1] avec un écart-type de 759. La médiane était de 2960g.



Graphique III : Répartition des poids de naissances en fonction de l'âge gestationnel.

3.1.3 Etude des caractéristiques spécifiques du SAPL

La population de SAPL regroupe 20 patientes.

3.1.3.1 L'âge des patientes

L'âge moyen était de 31.1 ans [28.9 ; 33.3] avec un écart-type de 4.6 ans.
L'âge minimum était de 24.3 ans et l'âge maximum était de 41.8 ans. La médiane était de 30.7 ans.

3.1.3.2 L'origine ethnique

Toutes les femmes recensées étaient d'origine européenne.

3.1.3.3 Antécédents

Antécédents familiaux : Une seule femme présentait un antécédent familial de SAPL.

Antécédents personnels : 35% (n=7) présentaient des antécédents de phlébites, 10% (n=2) avaient des antécédents de pathologies rénales.

Antécédents obstétricaux :

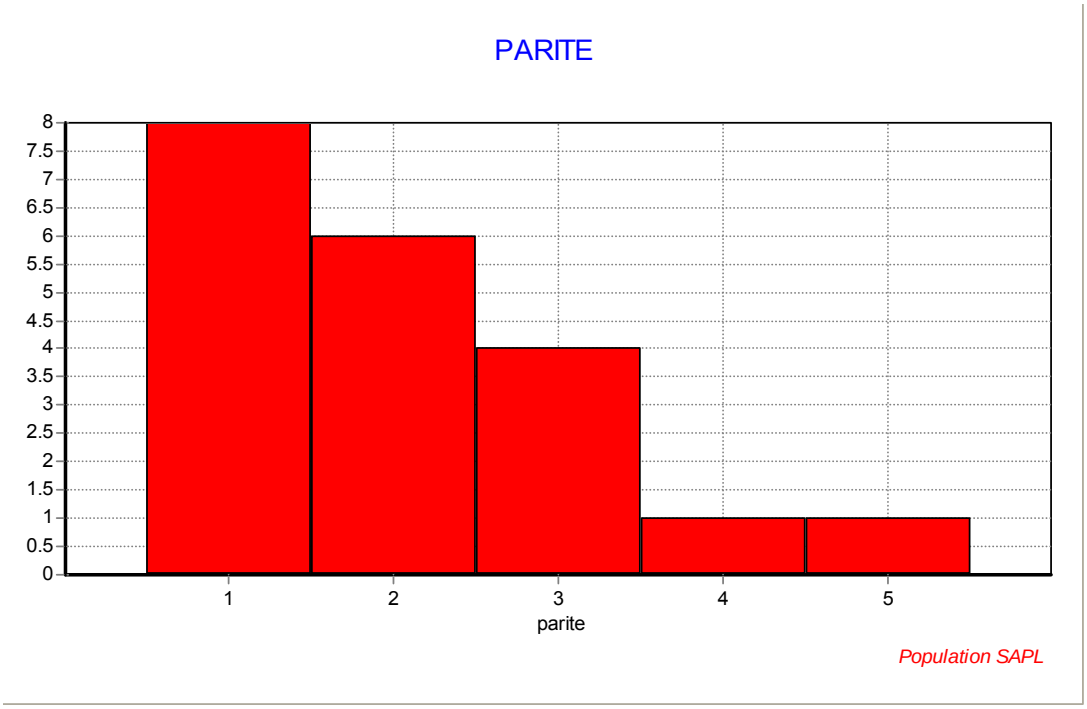
-10% (n= 2) avaient eu 2 IVG au cours de leur vie,

- 35% (n=7) présentaient des antécédents de fausses couches (4 femmes (20%) en avaient eu 2, 2 femmes (10%) en avaient eu 3, et 1 femme (5%) en avait eu 5),

- il n'y avait pas de GEU observée.

3.1.3.4 La parité

La parité était en moyenne de 2.05 enfants par femme [1.51 ; 2.59]. Le minimum était de 1 enfant et le maximum était de 5 enfants. La médiane était de 2.



Graphique IV : Parité des femmes de la population SAPL

(Abscisse : Parité ; Ordonnée : nombre de femmes)

3.1.3.5 Le changement de conjoint

Il n'y a eu aucun changement de partenaire recensé sur la population étudiée.

3.1.3.6 L'indice de masse corporelle

85% (n=17) des femmes présentaient un poids dit « normal » avant leur grossesse. 15% (n=3) de la population présentait un surpoids (IMC entre 26 et 30). Aucune femme ne présentait de sous poids ou d'obésité.

3.1.3.7 La consommation de tabac

80% (n=16) des femmes étaient non fumeuses. Les femmes fumeuses avaient une consommation inférieure à 5 cigarettes par jour.

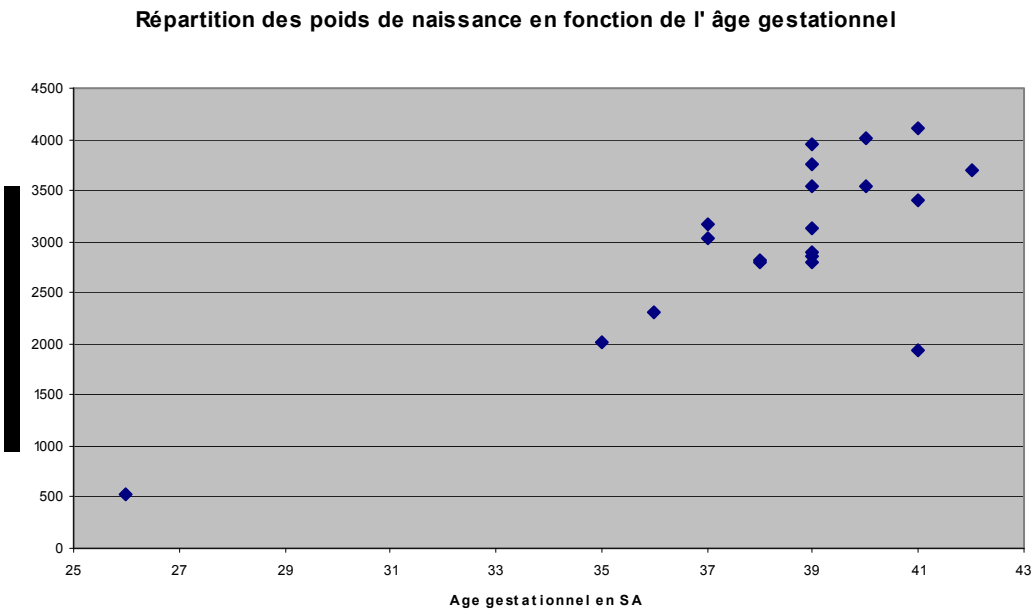
3.1.3.8 Taux d'anticorps anti cardiolipides (AAC)

Le titrage est significatif s'il est >40 UI. Sur 15 dosages référencés, 40% (n=6) étaient supérieurs à 40 UI [17]. Les 14 autres cas de cette classe avaient un antécédent de taux d'AAC significatif, c'est pourquoi ils sont considérés comme portant un syndrome des anti phospholipides.

3.1.3.9 Complications de la grossesse

La prématurité : 3 enfants étaient prématurés (10% (n=2) avaient une prématurité modérée et un enfant était un extrême prématuré).

Les poids de naissance : La moyenne des poids de naissance était de 3016.75 g [2617.10 ; 3416.40] avec un écart-type de 835.92. La médiane était de 3085g.



Graphique V : Répartition des poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel

La voie d'accouchement : Aucun enfant n'était né par césarienne. 70% étaient nés par voie basse spontanée.

3.2 Analyse du facteur « pré-éclampsie »

3.2.1 La pré-éclampsie

La pré-éclampsie est une association d'une HTA gravidique et d'une protéinurie ≥ 0.3g/24h ou un dosage sur bandelette urinaire ≥ 2+ [2]. Cette pathologie apparaît après 20 semaines d'aménorrhée.

3.2.1.1 Fréquence des HTA gravidiques en fonction des statuts immunitaires

Tableau I : Fréquence des HTA gravidiques en fonction du statut immunitaire

	HTA+	HTA-	Total
VIH+	4	126	**130**
Lupus et SAPL	10	83	**93**
Total	**14**	**209**	**223**

Avec Chi²=5.43 Df(1) p=0.0198, Fischer exact : p=0.0253,OR= 3.80 [1.05 ; 14.9] p<0.05

Le résultat est significatif si on compare la présence d'une HTA par rapport au statut immunitaire des patientes. Une patiente immunostimulée a près de 4 fois plus tendance à faire une HTA pendant sa grossesse que si elle est VIH+.

3.2.1.2 La protéinurie des 24h

Le dosage simple des protéines dans les urines s'avère parfois insuffisant dans le diagnostic car les urines sont plus ou moins concentrées suivant le moment de prélèvement. C'est pourquoi il est recommandé de réaliser un recueil sur une journée entière afin d'avoir une idée précise de la quantité de protéines éliminées.
Ce dosage n'est cependant réalisé que chez les femmes présentant une albuminurie standard en dehors des normes ou dont celle-ci paraît douteuse à la bandelette urinaire. Seules 52 patientes ont bénéficié d'un dosage de ce type.

3.2.1.3 Protéinurie des 24 heures en fonction du statut immunitaire

La protéinurie des 24 heures est positive (Prot24H+) si elle est > 0.3g/24h.

Tableau II : Répartition des protéinuries des 24h en fonction du statut immunitaire

	Prot 24H+	Prot 24H-	Total
VIH+	13	4	**17**
Lupus et SAPL	12	23	**35**
Total	**25**	**27**	**52**

Chi²=8.16 D(f) p=0.0043, Fischer exact : p=0.0072, OR=6.23 [1.41;29.64]

Le statut d'hyperstimulation influence de manière significative le taux de protéinurie des 24h ($p<0.05$). Les femmes immunodéprimées ont un risque 6 fois plus élevé

d'avoir une protéinurie ≥ 0.3g/24h. Cependant, ce résultat est doit être corrélé au fait que les traitements anti VIH ont une action sur la fonction rénale. Les traitements anti rétroviraux augmentent la protéinurie, ce qui est, par ailleurs, un élément de surveillance lors de la prise de ces médicaments [5].

3.2.1.4 Pré-éclampsie

Ici, la pré-éclampsie (PE) est définie comme étant une hypertension artérielle associée à une protéinurie ≥0.3g/24h.

Tableau III : Taux de pré-éclampsie en fonction du statut immunitaire

Population	**PE+**	**PE-**	**Total**
VIH+	3	14	**17**
Lupus et SAPL	5	30	**35**
Total	**8**	**44**	**52**

Chi²=1.529 p=0.216, Fischer exact : p=0.28, OR=0.41 [0.07 ;2.08]

Dans ce cas, il n'y a pas de lien significatif entre le statut immunitaire et le taux de pré-éclampsie.

3.2.1.5 Pré-éclampsie et taux de CD4

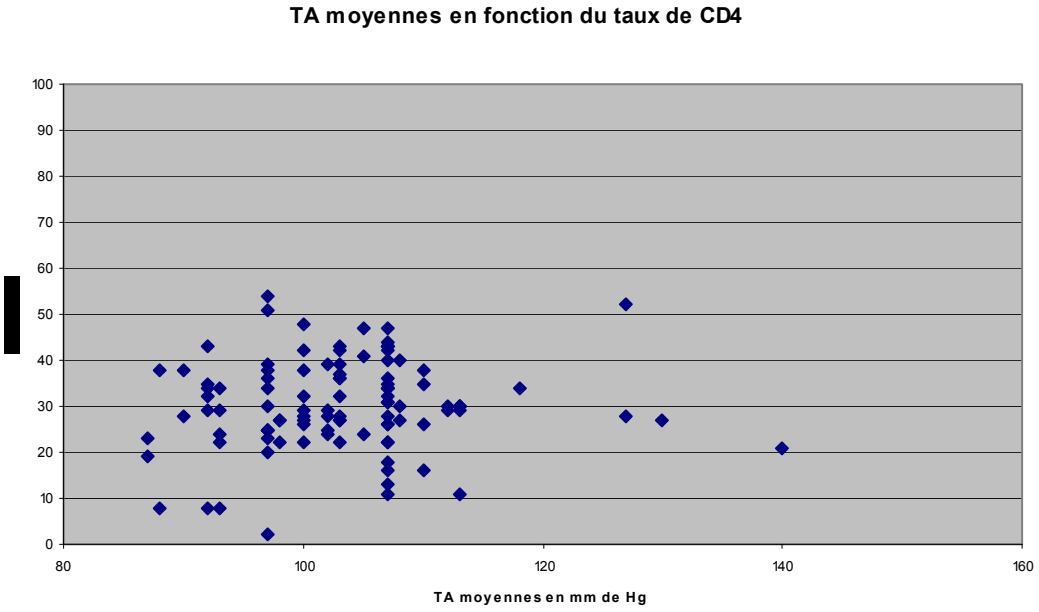
Le taux de CD4 marque le statut immunitaire des femmes VIH+. Un taux de CD4 >500 marque un statut immunitaire normal et un taux de CD4<200 marque un statut très immunodéprimé [37].

Tableau IV : Influence du statut immunitaire sur la pré-éclampsie.

	PE+	**PE-**	**Total**
Immunodépression	3	103	**106**
Statut normal	0	1	**1**
Total	**3**	**104**	**107**

Chi²=0.74 p=0.39, Fischer exact : p=1.00, OR=0 ; *PE : pré-éclampsie

L'effectif des patientes HIV + à statut normal (n=1) ne nous permet aucune comparaison.



Graphique VI : Répartition des TA moyennes en fonction du taux de CD4.

(TA moyenne= (2*Diastole+Systole)/3)

3.2.1.6 Pré-éclampsie et nombre de copies VIH

Le nombre de copies virales est un dosage sanguin dont l'unité est « nombre de copies/mL ». Si la charge virale (CV) se situe entre 1500 et 10.000, elle est considérée comme faible. Le taux est élevé si la charge virale est >10000 copies/mL.

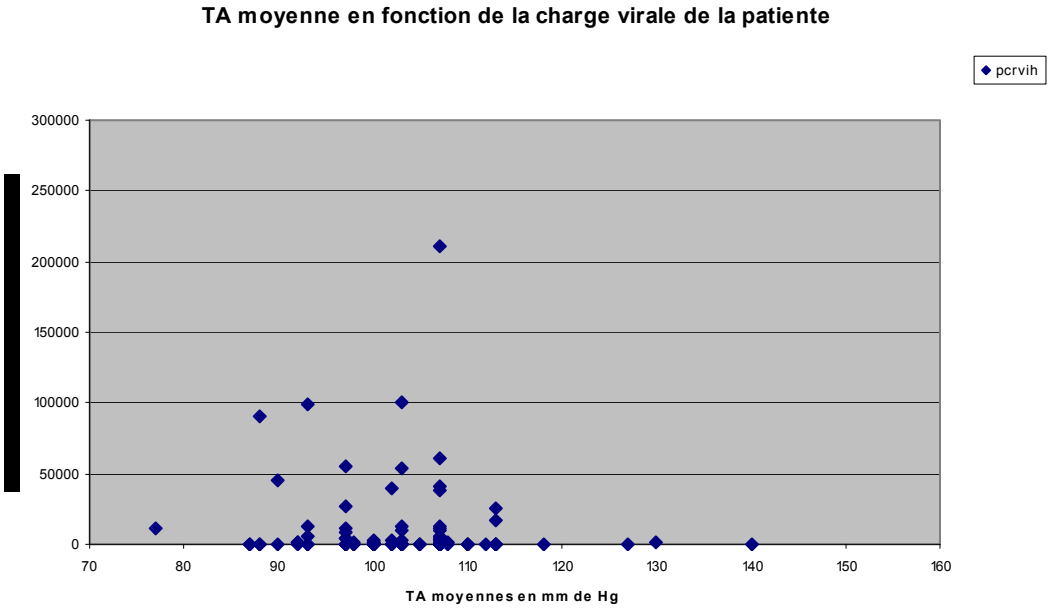
Seules 98 patientes ont eu un dosage de ce type.

Tableau V : taux de pré-éclampsie en fonction de la charge virale.

	PE+	PE-	Total
CV faible	1	60	**61**
CV élevée	1	36	**37**
Total	**2**	**96**	**98**

Chi²= 0.13 p= 0.72, Fischer exact : p=1.00, OR=0.6 [0.02; 23.18]

La charge virale des patientes n'influe pas sur le risque de pré-éclampsie des patientes (p>0.05).



Graphique VII : Répartition des TA moyennes en fonction de la charge virale des patientes.

3.2.1.7 Pré éclampsie et taux de AAN et AAC

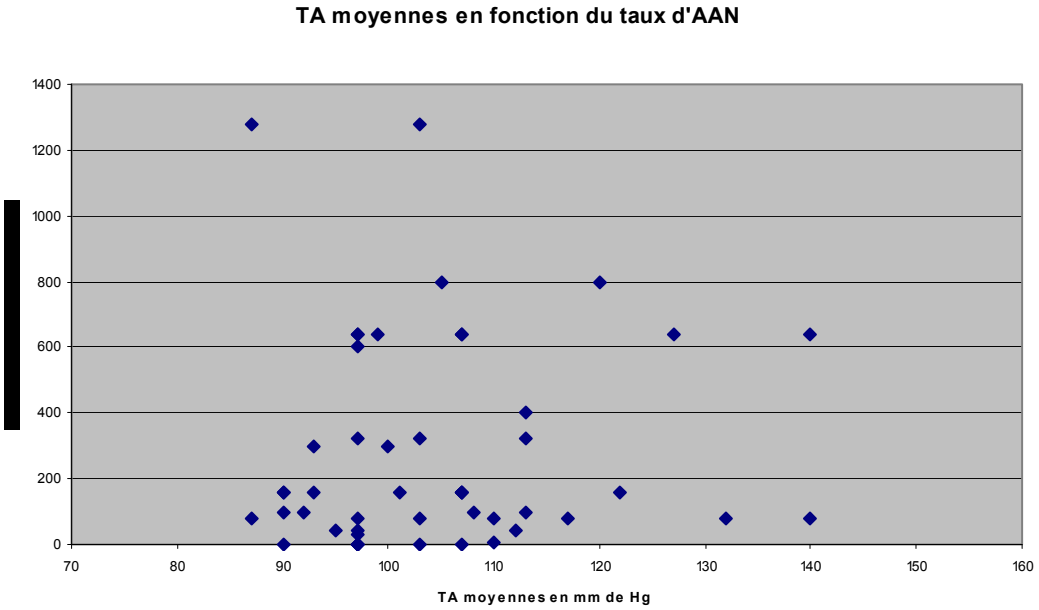
La stimulation immunitaire et l'apparition des poussées sont corrélées aux taux d'anticorps anti nucléaires.

Tableau VI : Taux de pré-éclampsie en fonction du dosage des anticorps anti nucléaires (AAN).

	PE+	PE-	Total
AAN* faible	2	3	5
AAN* élevée	3	18	52
Total	**5**	**52**	**57**

Chi²=1.26 p=0.26, Fischer exact : p=0.35, OR=2.83 [0.33;27.64]; * AAN: anticorps anti nucléaires

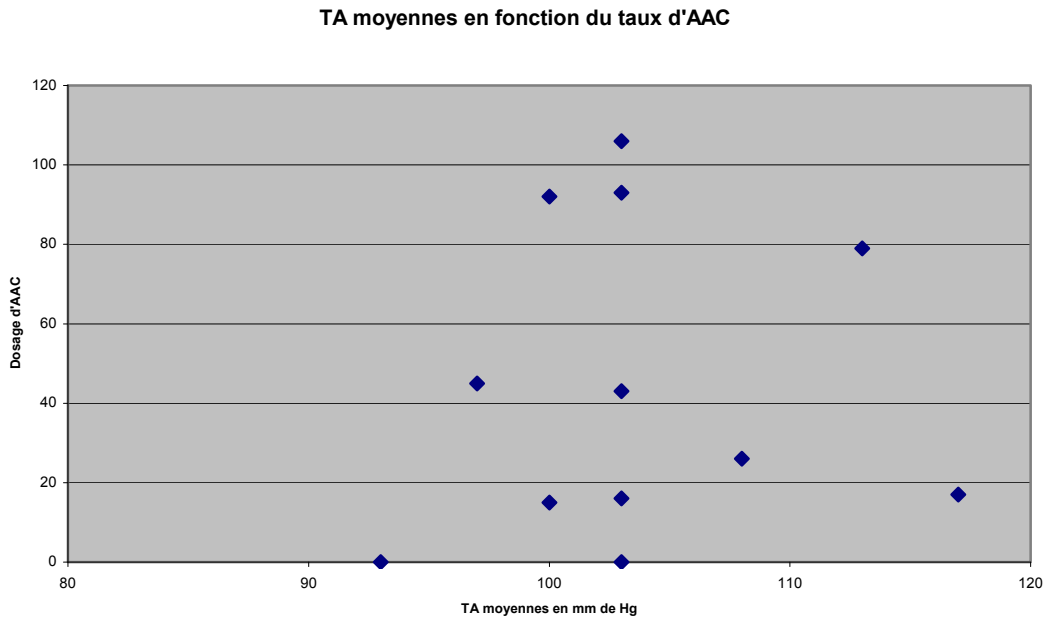
L'hyperstimulation du système immunitaire (marquée par un taux élevé de AAN) chez les femmes lupique, n'est pas un facteur de risque de faire une prééclampsie.



Graphique VIII : Répartition des TA moyennes en fonction du dosage des anticorps anti nucléaires (AAN).

Dans le cadre de la pathologie SAPL, la stimulation immunitaire est marquée par l'apparition des anticorps anti cardiolipides (AAC).

Dans ce groupe (20 patientes) aucun cas de pré-éclampsie n'a été observé. Quelques HTA isolées ont été observées (5 cas sur 20 patientes).



Graphique IX : Répartition des TA moyennes en fonction du dosage des anticorps anti cardiolipides.

3.2.2 Les autres facteurs de risque de la pré-éclampsie

3.2.2.1 Pré-éclampsie et âges extrêmes

Nous considérons que les femmes de plus de 40 ans sont en âge dit « extrême » pour la procréation.

Tableau VII : Taux de pré-éclampsie en fonction de l'âge de la patiente.

	PE+	PE-	Total
<40 ans	7	208	215
≥40 ans	1	4	5
Total	**8**	**215**	**220**

Chi²=3.9 p=0.048 ; Fischer exact : p=0.17 ; OR=7.43 [0 ; 93.5]

Compte tenu de l'effectif des patientes de plus de 40 ans (n=5), aucun lien ne peut être mis en évidence.

3.2.2.2 Pré-éclampsie et origine ethnique

La pré-éclampsie serait favorisée dans la population africaine.

Tableau VIII : Taux de pré-éclampsie en fonction de l'origine des patientes

	PE+	PE-	Total
Africaine	0	52	**52**
Autres	8	160	**168**
Total	**8**	**212**	**220**

Chi²=2.64 p=0.11, Fischer exact : p=0.20, OR=0

Nous ne retrouvons aucun lien entre le taux de pré-éclampsie et l'origine ethnique des patientes. Nous ne retrouvons aucun lien spécifique entre la pré-éclampsie et la race noire. Aucune femme d'origine africaine n'avait de pré-éclampsie.

3.2.2.3 Pré-éclampsie et parité

La nulliparité est un facteur de risque de la pré-éclampsie.

Tableau IX : influence de la parité sur le taux de pré-éclampsie

	PE+	PE-	Total
Nullipare	6	87	**93**
Multipare	2	125	**127**
Total	**8**	**212**	**220**

Chi²=3.6 p=0.05, Fischer exact : p=0.07, OR=4.3 [0.75;32,12]

La nulliparité marque une tendance à faire une pré-éclampsie, mais ce résultat est non significatif (p>0.05).

3.2.2.4 Pré-éclampsie et tabac

La consommation de tabac est connue comme ayant un effet protecteur sur la pathologie pré-éclamptique.

Tableau X : Influence du tabac sur le taux de pré-éclampsie

	PE+	PE-	Total
Fumeuses	4	148	**152**
Non fumeuse	4	64	**68**
Total	**8**	**212**	**220**

Chi²=1.42 p=0.23, Fischer exact : p=0.26, OR= 0.43 [0.09; 2.16]

Nous ne retrouvons pas d'influence significative (p>0.05) de la consommation de tabac sur le taux de pré-éclampsie.

3.2.2.5 Pré-éclampsie et IMC

L'obésité est un facteur de risque de pré-éclampsie. On parle d'obésité si l'indice de masse corporelle est >30.

Tableau XI : Taux de pré-éclampsie en fonction de l'IMC.

	PE+	PE-	Total
Obèse	0	19	**19**
Non obèses	8	193	**201**
Total	**8**	**212**	**220**

Chi²=0.79 p=0.38, Fischer exact : p=1.0

Dans cette étude, l'indice de masse corporelle n'est pas un facteur de risque significatif (p>0.05) de la pré-éclampsie.

3.2.2.6 Pré-éclampsie et changement de conjoint

Le fait d'avoir un nouveau conjoint ferait que les femmes ont autant de risque d'avoir une pré-éclampsie que les nullipares.

Tableau XII : taux de pré-éclampsie en fonction du changement du conjoint.

	PE+	PE-	Total
Nouveau conjoint	0	25	**25**
Même conjoint	8	187	**195**
Total	**8**	**212**	**220**

Chi²=1.06 p=0.30, Fischer exact : p=0.60, OR=0.00 [0.00; 5.51]

Le fait d'avoir un nouveau conjoint n'est pas un facteur de risque de faire une pré-éclampsie (p>0.05).

DISCUSSION

1 Rappel des objectifs

L'objectif de l'étude était de vérifier l'hypothèse de l'origine auto-immune de la pré-éclampsie émise par Wimalasundera et al. [35] , dans la population du CHU de Nantes. Ceci à travers la comparaison de deux populations à statut immunitaire opposé : Lupus et SAPL d'un côté, HIV + de l'autre.

Cette théorie est de plus en plus présente dans les études faites par les différents pays qui mènent des études en parallèle. Ces études ont de fortes oppositions sur leurs méthodes de recrutement, d'analyse et de résultats.

Lors de la réalisation de ce mémoire, nous cherchions à vérifier si nous retrouvions des résultats identiques à une de ces études ou à différentes parties des études.

2 Type d'étude

C'est une étude rétrospective sur 17 ans (du 1er janvier 1990 au 31 décembre 2006) qui a été réalisée.

Les patientes recrutées avaient des statuts immunitaires particuliers. Les patientes VIH+ marquaient un statut immunitaire déficient et les populations lupus et SAPL marquaient un statut immunitaire anormalement stimulé.

L'analyse est faite grâce au logiciel Epi Analysis.

3 Les biais

Le premier est le lieu de recrutement. Le CHU de Nantes est le seul lieu de recrutement. Cet établissement est un niveau III, regroupant les pathologies les plus graves. La pré-éclampsie sévère (concernant les patientes pour lequel existe un risque de nécessité de prise en charge en réanimation ou, qui sont à un terme inférieur à 32 SA) est une cause de transferts entre hôpitaux.

Le deuxième biais est celui de la durée du recrutement. En 17 ans, les traitements et les prises en charges ont changé. Certains dosages, certaines prises en charges ne seront pas retrouvés dans les dossiers, d'où la difficulté à avoir un nombre identique de patientes dans certaines analyses.

Parfois, le manque de communications dans les dossiers et la difficulté à trouver les courriers médicaux, fait qu'il est difficile de rassembler les dossiers dans leur intégralité.

L'origine des patientes est aussi un biais. Les femmes VIH+ sont pour la majorité d'origine africaine. Or, l'origine africaine est un facteur de risque de faire une pré-

éclampsie. De la même façon, on retrouve peu d'africaines dans les populations des maladies systémiques. De plus, nous avons remarqué qu'à la place de l'origine des patientes c'est sa nationalité qui est renseignée. Dans le cas de la pré-éclampsie, il aurait été préférable d'avoir les origines géographiques des parents.

4 Comparaisons des résultats

4.1.1.1 Analyse du facteur de pré-éclampsie

L'étude Audipog réalisée en France en 2003 [24], recensait 33.6% (n=17218) de grossesses pathologiques.

Dans cette étude, le taux de grossesses présentant une HTA était de 3.8%. Les HTA gravidiques se répartissaient de la façon suivante :

-58.4% des HTA (soit 2.2% de la population totale) étaient sans protéinurie,

-35.2% des HTA (soit 1.33% de la population totale) étaient associées à une protéinurie (pré-éclampsie)

Le taux de protéinurie sans HTA était de 2.4%.

Dans notre étude le taux de HTA total était de 6 .3% (n=223). Le taux de protéinurie était 11.4% avec un dosage fait sur 24 heures.

Le taux de pré-éclampsie dans notre étude était de 3.6% (n=223). Ce chiffre correspond aux références que l'on retrouve dans l'ensemble de la littérature. La fréquence la plus retrouvée étant de 2.5 à 6.5%.

Les anomalies des dosages biologiques ont surtout été étudiées chez les patientes VIH+ car dans le cadre de leur traitement il est obligatoire de surveiller les transaminases et le taux de créatininémie.

Le dosage des transaminases était perturbé. 13.8% des femmes avaient des ASAT ≥40 UI. Il n'y avait aucune perturbation des ALAT (≥50UI). Il en va de même pour le dosage de la créatininémie. L'étude faite ne révélait qu'une seule femme ayant un dosage pathologique (≥100 µmol/L).

La seule étude à analyser ces facteurs est l'étude de Wimalasundera [35], mais dans ce cadre, ils servaient à qualifier les statuts particuliers de certains dossiers.

4.1.1.2 Pré-éclampsie en fonction des facteurs de risques

L'âge des patientes est à prendre en compte dans la pathologie pré-éclamptique.

Dans notre étude, la moyenne d'âge des patientes était de 30.8 ans [28.7 ; 33] avec un écart-type de 14 ans et une médiane de 29.6 ans.
Dans notre étude, les patientes de plus de 40 ans représentaient 2.3% (n=5) de la population totale (n=220). L'influence de l'âge (femme de plus de 40 ans) sur la pré-éclampsie n'était pas significative (p>0.05).
Dans l'étude de Wimalasundera [35], l'âge moyen était de 30 ans (n=214). Dans celle de Mattar [25], la moyenne était de 28 ans (n=123) et dans celle de Franck [18] la moyenne des âges était de 26.1 ans (n=1896).
Ces études ont une moyenne d'âge inférieure à notre étude. Les femmes de plus de 40 ans ne sont pas un de leur critère de sélection.
Dans l'étude Chakravarty [11], la moyenne d'âge était de 29.6 ans pour les femmes présentant un LED, et celle de la population SAPL était de 31.3 ans.

Un autre facteur de risque est la parité. Dans notre étude, le taux de primipares était de 42.2% (n=93). Lors de l'analyse du taux de pré-éclampsie, elles étaient majoritairement atteintes de cette pathologie (75% avec n=6). Cependant, il n'a pas été démontré que ce facteur était significativement influent (p>0.05).
Les études qui ont analysé l'influence de ces facteurs sur la pré-éclampsie avaient une proportion plus importante de multipares que de nullipares.
L'étude de Wimalasundera [35] recensait 66.2% de multipares, celle de Mattar [25] 65% et celle de Franck [15] avait recensé 42.5% des patientes de cette catégorie.
Les études sur les femmes atteintes de maladies systémiques ne prennent pas en compte ce facteur.

Dans le cadre de la pré-éclampsie, il faut aussi prendre en compte l'origine ethnique des patientes. L'origine africaine est un facteur de risque de faire une pré-éclampsie. Dans notre étude, la population était très différente selon la pathologie. La population africaine était plus atteinte par le virus du SIDA que par une autre pathologie (44.9% des femmes VIH+). Les femmes d'origine européenne, asiatique, magrébine étaient le plus souvent atteintes de pathologies immunostimulantes (lupus et SAPL). Nous ne retrouvions aucune femme d'origine africaine dans la population SAPL.
Il est à noter que dans les dossiers, la nationalité est plus précisée que l'origine géographique. Les renseignements sur les origines ethniques des parents de la patiente ne sont pas indiqués. Nous n'avons donc aucun renseignement sur le métissage de la patiente. Dans l'étude de Mattar [25] ce critère est pris en compte,

et représente près de la moitié de la population étudiée. Ce facteur n'a pas été mis en corrélation avec la présence d'une pré-éclampsie.
Dans notre étude, le fait que la patiente soit d'origine africaine n'est pas un facteur de risque significatif de faire une pré-éclampsie. Il faut noter que nous n'avons recensé aucune femme africaine ayant fait une pré-éclampsie. Peut-on émettre l'hypothèse que leur statut HIV+ les protègerait du risque lié à leur origine ethnique…à explorer dans des études ultérieures…
Dans l'étude de Wimalasundera [35], on remarque la même disparité des populations que dans notre étude (83.1% des femmes de l'étude étaient africaines).
L'étude de Mattar [25] a, par contre, plus de femmes de type caucasien que de femmes africaines (46% versus 9.7%).
Dans le cadre des maladies systémiques, le lupus présentait une population caucasienne majoritaire avec un taux de 51% (n=3264) (étude Chakarvaty [11]). On observe le même fait pour celle de la population SAPL avec une population caucasienne majoritaire (68%).

Nous avons aussi analysé le facteur de risque « nouveau conjoint » et son influence sur la pré-éclampsie.
Le taux de patientes qui avaient changé de conjoint était plus important chez la population VIH+ que dans la population lupus et SAPL (17.1% versus 3.2% avec n=220). Le changement de partenaire avait une tendance (p=0.06) non significative à être un facteur de risque de la pré-éclampsie.
Les études qui nous servent de référence ne prennent pas en compte ce facteur de risque, que ce soit pour la population VIH ou la population lupus et SAPL.

L'indice de masse corporelle est un autre facteur de la pré-éclampsie.
La répartition de l'IMC est inégale selon les populations étudiées. Les femmes VIH+ étaient les seules à présenter des IMC <18, elles avaient aussi 12.2% d'obèses. C'est dans cette population qu'on observe une grande disparité de poids (écart-type de 15 versus 7.5 dans la population lupus et SAPL).
Les femmes de la population lupus/SAPL étaient quant à elles peu sujettes à l'obésité (3.4% d'obèses chez les femmes lupiques et aucune femme sujette à cette pathologie chez les femmes atteintes de SAPL).
Dans notre étude, ce critère n'est pas un facteur de risque significatif (p>0.05) de la pathologie pré-éclamptique. Cette donnée n'était pas explorée dans les études sur le VIH et les maladies systémiques.

4.1.1.3 Influence de l'immunité dans la pré-éclampsie

Afin de confirmer le lien entre et l'immunité et la pré-éclampsie, il va falloir analyser l'incidence de la pré-éclampsie en fonction d'un statut immunodéprimé ou immunostimulé.

Dans un premier temps nous étudierons la population immunodéprimée (population VIH+).
Sur 107 femmes la plupart des femmes (88.9% avec n=95) avait un statut immunitaire faible (CD4 entre 200 et 499), 10.3% (n=11) avaient un statut immunitaire très immunodéprimé (CD4<200). 27.9% (n=36) n'avaient pas de traitement, le reste des femmes était sous mono, bi ou trithérapie.
Dans notre étude, le taux de CD4 n'était pas un facteur de risque significatif de la pré-éclampsie (p> 0.05).
C'est dans l'étude de Mattar [25] que ce critère est le mieux exploré. La moyenne des CD4 était de 510 [200 ; 1378] avec une médiane de 531 (n=123). Le taux de pré-éclampsie chez les femmes VIH+ était de 0.8% (versus 10.6% dans la population générale (n=1708)).
Dans l'étude de Franck [15], 0.5% des femmes avaient une immunité normale, seules 18.8% des femmes avaient acquis un stade SIDA. Le taux de pré-éclampsie était de 3.1% versus 3.0% dans la population générale. Le taux se modifie quand on analyse la pré-éclampsie en fonction de l'âge gestationnel d'apparition de la maladie. Après 37 SA, le taux de pré-éclampsie chez les femmes VIH+ était de 5.1% (versus 3.3% dans la population générale).

Il faudra aussi prendre en compte le nombre de copies/mm³.
La majorité des femmes (62.6% avec n=62) avaient une charge virale faible (<1500 copies /mm³), 25.3% avaient un charge virale élevée.
Dans notre étude, la charge virale n'influait pas de manière significative sur le risque de pré-éclampsie (p<0.05).
Les études de Mattar [25], Franck [15] et Wimalasundera [35] prennent en compte ce facteur mais ne l'exploitent pas dans leur publication.

Le deuxième versant de l'immunité est caractérisé par la population lupus et SAPL. Cette population est immunostimulée.
L'immunostimulation est marquée par le taux d'anticorps anti nucléaires (AAN) ou anti cardiolipides (AAC).

Dans notre étude, 91.2% (n=52) des femmes lupiques avaient des AAN élevés (titrage >1/160), 32.2% avaient un traitement pendant la grossesse, 46.6% étaient sous corticothérapie afin de moduler leur immunité. 3.5% des femmes avaient eu des complications dues au lupus pendant leur grossesse.
Le taux de pré-éclampsie pour ces femmes était non significatif (p>0.05).

Dans l'étude de Wolfberg [36], les patientes avec un LED avaient un taux de pré-éclampsie de 10.8%. Le taux d'AAN n'était pas précisé dans cette étude, tout comme le traitement et les complications lupiques.

Dans l'étude Chakravarty [11], les patientes présentant un LED avaient un taux d'anomalies hypertensives de 29.6% (n=3264). L'étude ne présentait pas de lien entre les anomalies hypertensives et les taux d'AAN présents chez les patientes recensées, tout comme le traitement et les complications qu'elles présentaient.

Dans le cadre du SAPL, notre étude n'avait pas recensé de patientes ayant une pré-éclampsie (n=20).
Dans l'étude de Wolfberg [36], les patientes atteintes d'un SAPL présentaient un taux de pré-éclampsie de 10%.
Dans l'étude Chakravarty [11], ces femmes présentaient un taux d'anomalies de l'HTA de 13%.
Aucune de ces études ne prend en compte le taux d'anticorps anti cardiolipides, le traitement et les complications.

5 Rôle de la Sage-femme dans la prise en charge de la pré-éclampsie et des maladies auto-immunes.

Dans le contexte pathologique que représente la pré-éclampsie, la sage-femme a principalement un rôle dans le dépistage et la surveillance. Elle a sa place dans l'équipe multidisciplinaire qui prendra en charge la patiente.
Le rôle de prévention est assuré lors des consultations où elle dépiste une hypertension artérielle, une anomalie de la protéinurie ou la présence de signes fonctionnels d'hypertension artérielle. Ceci peut aussi se faire aux urgences gynéco-obstétricales, en cas de suivi extérieur de la grossesse. Etant donné le contexte

pathologique de ces grossesses, elle sera en association avec un médecin dans cette prise en charge.
La surveillance des maladies systémiques ou de la séropositivité se fera en association avec un obstétricien et le médecin qui prendra en charge sa pathologie.
La surveillance rapprochée de ces maladies associées à une grossesse, peut induire une hospitalisation. Les sages-femmes du service des grossesses à haut risque devront être attentives aux facteurs aggravants de la pathologie dont les femmes sont atteintes et la surveillance de l'évolution du fœtus. Elle sera au cœur de la prise en charge globale du couple mère et enfant pendant la grossesse. La surveillance s'étend au service des suites de couches, car le post-partum est un moment à risque pour les complications des pathologies telles que la pré-éclampsie, le VIH et les maladies systémiques (surtout pour le risque de thrombose qui est accru en cas de césarienne).

En salle de naissance, la sage-femme devra veiller à la prévention de la transmission mère–enfant du virus du SIDA selon les protocoles établis.
Dans le cas des maladies auto-immunes, il faudra veiller à la bonne adaptation à la vie extra-utérine de l'enfant, surtout si des anomalies échographiques ont été relevées au cours de la grossesse (par exemple dans le cadre d'un lupus néonatal [13]). De plus, il faut noter que le présence d'un BAV complique l'analyse du rythme cardiaque fœtal. Cet élément devra être pris en compte par les équipes qui surveilleront les signes d'une souffrance fœtale.
Dans le cadre de la pré-éclampsie, elle veillera aussi à la prévention des complications maternelles avant la naissance et dans le post-partum immédiat (risque de convulsions, hémorragies, complications des césariennes [3]).

Certains cas nécessitent l'intervention de l'équipe pédiatrique notamment dans un contexte de prématurité, de RCIU, ou d'accouchement à risque important de transmission virale. La sage-femme sera en collaboration avec cette équipe. Ce rôle la place alors dans un contexte global de la prise en charge du couple mère et enfant à un stade précoce.
Elle aidera à la mise place des liens mère-enfant solides surtout si l'enfant est admis dans un autre service que celui où est sa mère. Dans ce cadre, elle aidera la mère à la mise en place de son allaitement (conseils, mise en relation avec le lactarium, mise en relation avec toutes les personnes qui l'aideront) sauf dans le cas d'une femme atteinte du virus du SIDA où l'allaitement est contre-indiqué.

Elle proposera aussi à la mère un soutien psychologique et la mettra en relation avec la psychologue de son choix si elle le désire.

La sage-femme se mettra en relation avec les équipes qui assureront un suivi extérieur (PMI, pédiatres, puéricultrices et sages-femmes à domicile), le but étant de permettre un retour à la maison de la mère et de l'enfant dans les meilleures conditions.

CONCLUSION

Lors de notre étude, nous avons réussi à montrer que l'hypertension artérielle gravidique était influencée de manière significative par le statut immunitaire de la patiente. Le risque de faire une HTA gravidique était quatre fois plus élevé chez les patientes immunostimulées.

De même, le dosage de protéinurie sur 24 heures était lui aussi significativement influencé par le statut immunitaire des patientes. Les femmes immunodéprimées avaient un risque 6 fois plus élevé d'avoir une protéinurie ≥ 0.3 g/24h.

Par contre, nous n'avons pas pu établir de lien significatif entre les facteurs de risque de la pré-éclampsie et la survenue de celle-ci. L'explication de ce résultat pourrait venir du faible effectif (n=8) de femmes pré-éclamptiques.

En conclusion, nous n'avons pas pu établir de lien entre le statut immunitaire de la patiente et la survenue d'une pré-éclampsie ($p>0.05$ avec $n=8$)

Compte tenu de la fréquence de la pathologie, seule une étude multicentrique portant sur un effectif conséquent permettrait de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse. D'autre part, il y a forcément des biais lorsque l'on compare les immuno-stimulés et les immuno-déprimés (notamment avec l'influence des traitements sur les statuts immunitaires). Seule serait convaincante une différence entre les patientes au statut immunitaire particulier et les patientes de la population générale.

En pratique, il est nécessaire de dépister l'HTA gravidique chez les patientes immunostimulées grâce à un traitement adapté et être vigilant face aux signes précurseurs d'une pré-éclampsie.

En outre, il apparaît que les divers traitements ont modifiés le statut immunitaire initial :

-en réduisant, par le traitement antirétroviral, le nombre de copies /ml et en augmentant les lymphocytes CD4 chez les femmes VIH+

-en diminuant la réponse immunitaire par les corticoïdes dans les maladies auto-immunes.

Les principes éthiques s'opposent évidemment à la constitution de groupes contrôles non traités que ce soit dans le collectif immunodéprimé ou dans celui des patientes immunostimulées.

BIBLIOGRAPHIE

1 Encyclopédie médico-chirurgicale

[1] Bachy V. « Mécanismes de tolérance immunitaire du fœtus » *Encyclop. Med. Chir*, 2007, (5-006-C-50) :1-13

[2] Beaufils M., Haddad B., Bavoux F., « Hypertension artérielle pendant la grossesse : Aspects physiopathologiques et pronostic à long terme » *Encyclop. Med. Chir* , 2006, (5-036-A-10) : 1-23

[3] Beaufils M., Haddad B., Bavoux F. « Prise en charge de la pré-éclampsie » *Encyclop. Med. Chir* , 2006, (5-036-A-20): 1-20

[4] Fournié A., Laffite A., Parant O. « Modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse » *Encyclop. Med. Chir* , 1999, (5-008-A-10): 1-20

[5] Mandelbrot L. « Syndrôme d'immunodeficience acquise et grossesse » *Encyclop. Med. Chir* , 2001, (5-039-D-40) : 1-23

[6] Vanatier D. « Aspects immunologiques de la gestation » *Encyclop. Med. Chir* , 2001, (5-006-C-10): 1-21

[7] Du Lê Thi H., Wechsler B., Piette J.C., « Grossesse et maladies systémiques » *Encyclop. Med. Chir ,* 2001, (5-048-C-20): 1-15

2 Livres

[8] Bourdillon F, Brücker G, Tabuteau D : «Traité de santé publique 2ème édition» édition Médecine Sciences/ Flammarion / 2007, Paris, pages 1129-1131

3 Publications

[9] Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V: "How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 6-14

[10] Bonney EA, Matzinger P: “The maternal immune system’s interaction with circulating fetal cells” *J. Immunol.* 1997; 158: 40-47

[11] Chakravarty E, Nelson L, Krishnan E: “Obstetric hospitalisation in the United States for Women with Systemic Lupus Erythematous and Rheumatoid Arthritis”, *Arthritis Rheum* 2006; 54: 899-907

[12] Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M: “The Impact of Lupus Activity on Obstetric Outcomes”, *Arthritis Rheum,*2005; 52: 514-521

[13] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, Georgin S, Vauthier D, Sebbouh D, Francès C, Villain E, Wechsler B, Piette JC : « Lupus néonatal : Revue de littérature » *Rev Med Int*, 2003, 24 ; 659-671

[14] Esplin MS, Fausset MB, Fraser A : « Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia” *N Engl J Med* 2001; 344: 867-872

[15] Franck KA, Buchmann EJ, Schackis RC: “Does the human immunodeficiency virus infection protect against preeclampsia /eclampsia ?” *Obstet Gynecol* 2004, 104, 238-242

[16] Gleicher N: “Why much of the pre-eclampsia/eclampsia must be of an autoimmune nature?” *Am J Obstet Gynecol*, 2007,196: 1-7

[17] Goetz J : « Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique » *Rev Rhum* 2005, 72 : 134-141

[18] Gray R, Wawer M, Serwadda D : « Population-based study of fertility in women with HIV-1 infection in Uganda » *Lancet* 1998; 351: 98-103

[19] Hall DR “Is the pre-eclampsia less common in patients with HIV/AIDS?” *J Reprod Immunol* 2007, 76: 75-77

[20] Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ: “The prevalence and incidence of systemic lupus erythematous in Nottingham, UK, 1989-1990” *Br J Rheumatol* 1993; 32: 110-115

[21] Hiby SE, Walker JJ, O’Shaughnessy KM, Redman CW, Carringhton M, Trowsdale J: “Combinaison of maternal KIR and fetal HLA-C genes inflence the risk of preeclampsia and reproductive success.” *J Exp Med* 2004; 200: 957-965

[22] Khosrotehrani K, Johnson KL, Guegan S, Stroh H, Bianchi DW : “Natural history of fetal cell microchimerism during and following murine pregnancy” *J. Reprod. Immunol.* 2005; 66: 1-12

[23] Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM: “Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: a population based study” *BMJ* 1998; 316: 1343-1347

[24] Mamelle N, Venditelli F, Rivière O, Crenn-Hébert C, Lémery D, Marès P, Rozan MA, Maria B : « La santé périnatale en 2002-2003 : L’observatoire des pratiques médicales. Résultats du réseau sentinelle Audipog » *Gynecol Obstet Fertil* 2004, 32 (hors série #1) : 4-22

[25] Mattar R, Amed A, Lindsey P, Sass N, Daher S: “Pre-eclampsia and HIV infection” *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004, 117: 240-241

[26] Meyer O : « Critères de classification : mode d’emploi pour le diagnostic de lupus systémique » *Rev Rhum* 2005, 72 : 142-14

[27] Miyakis S, Lockshin D, Atsumi T : « Critères de classification du syndrome des anti phospholipides » *J.Tromb Haemostat* 2005 ; 3 : 1-12

[28] Piering W, Garancis J, Becker C, Beres J, Lemann JJ : « Preeclampsia related to a functioning extrauterine placenta : report of a case and 25-year follow-up » *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 310-3

[29] Ramirez-Sandoval R, Sanchez-Rodriguez SH, Herrera Van Oosten D, Avalos-Diaz E, Herrera-Esparza R: “Antinuclear antibodies recognizes cellular autoantigens by apoptosis” *Rev Rhum* 2003, 70 : 392-400

[30] Saraux A, Jouse S, Roudaut A, Devauchelle V : «Epidémiologie du lupus érythémateux systémique » *Rev Rhum* 2005, 72 : 117-119

[31] Saraux A : « Interprétation des examens biologiques habituellement prescrits en pathologie rhumatologique inflammatoire » *AKOS* 2005 7-0830

[32] Sibai B, Dekker G, Kupuferminc M : « Pre eclampsia » *Lancet 2005,* 365 : 785-799

[33] Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT : « The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia » *N Engl J Med* 2002; 346: 33-38

[34] Suy A, Martinez E, Coll O, Lonca M, Palacio M, De Lazzari E: « Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected women receiving highly active antiretroviral therapy” *AIDS 2006,* 20: 59-66

[35] Wimalasundera RC, Larbalestier N, Smith JH, de Ruiter A, McG Thom SA, Hughes A D, Poulter N, Regan L, Taylor G P: “Pre-eclampsia, antiretrovial therapy and immune reconstitution “ *Lancet 2002*; 360: 1152-54

[36] Wolfberg A, Lee-Parritz A, Pellers A, Liebermann E: “Association of rheumatologic diseases with pre eclampsia” *Am Coll Obstet Gynecol* 2004, 103: 1191-1193

4 Recommandations

[37] CDC /OMS (MMWR), « 1993, Revised Classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults” *Recommendation and Reports*, December 18, 1992, 41/(RR-17)

ANNEXES

Annexe 1 : Lexique

ANNEXE 1 : LEXIQUE

LEAD	Lupus érythémateux articulaire disséminé
SAPL	Syndrome des anti phospholipides
aCL	Anticorps anti cardiolipides
LA	Anticorps lupique anticoagulant
aPL	Anticorps anti phospholipides
IGIV	Immunoglobulines intraveineuses
RCIU	Retard de Croissance Intra Utérin
HRP	Hématome rétro placentaire
PAS	Pression artérielle systolique
PAD	Pression artérielle diastolique
CIVD	Coagulation intra vasculaire disséminée

RESUME

L'étude faite au CHU de Nantes est rétrospective sur 17 ans a pour but de rechercher si la pré-éclampsie est une pathologie due à une cause immunitaire.

Elle regroupe deux populations au statut immunitaire particulier. Le premier est immuno déficient (groupe VIH+). Le second est immuno stimulé (lupus et de SAPL). En fonction de leur statut immunitaire, nous avons recherché si l'un de ces groupes était plus enclin à faire une pré-éclampsie.

Mots-clefs :
-Pré-éclampsie
-Immunité
-Lupus et SAPL
-SIDA et VIH