

## **Intérêt de l'hydroxychloroquine dans le syndrome des antiphospholipides primaire complet, incomplet et séronégatif : étude française multicentrique cas-témoins.**

**Arsene Mekinian, Lionel Carbillon, Pascale Nicaise-Roland, Olivier Fain.**

### **Introduction**

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par l'association des manifestations thrombotiques et/ou d'une morbidité obstétricale associées à la présence d'anticorps antiphospholipides (APL). L'utilisation de l'aspirine et de l'HBPM a permis d'améliorer considérablement le pronostic obstétrical au cours du SAPL primaire. Néanmoins, bien que le nombre de naissances vivantes aient augmenté, il persiste malgré le traitement un taux de RCIU (10-20%), de prématurité (15-20%), ainsi que des complications maternelles, comme la prééclampsie (5%) ou les thromboses (3-5%), avec un taux de césarienne autour de 30%. En dehors des ces propriétés anti-inflammatoires, l'hydroxychloroquine présente un effet anti-thrombotique par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et de la sécrétion de l'acide arachidonique par les plaquettes activées. Chez les souris ayant un thrombus induit par les APL, l'hydroxychloroquine diminue la formation et la taille du thrombus. Elle empêche également la liaison des anti- $\beta$ 2GPI aux complexes phospholipidiques membranaires et maintient l'effet anticoagulant de l'annexine 5. L'hydroxychloroquine diminue la fixation d'APL sur les syncytiotrophoblastes en augmentant l'expression placentaire de l'annexine 5. Chez l'homme l'hydroxychloroquine a été testé en prévention de thromboses en chirurgie orthopédique. Dans le LES, plusieurs études ont montré la diminution du risque de thromboses sous hydroxychloroquine, et son utilisation a été associée avec une meilleure survie. Chez les porteurs APL asymptomatiques, l'hydroxychloroquine pourrait prévenir le risque de thromboses. L'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le SAPL thrombotique et les APL asymptomatiques est actuellement en cours d'étude sur le plan international.

**Objectif primaire :** Etudier l'influence d'un traitement par hydroxychloroquine pendant la grossesse sur le nombre de grossesses sans complications résultant en une naissance d'un enfant vivant.

**Schéma expérimental :** Étude rétrospective et prospective, multicentrique, cas-témoins

**Bénéfices et risques attendus :** L'association de l'hydroxychloroquine au cours du SAPL primaire permettrait de diminuer le nombre de complications obstétricales et d'augmenter le nombre de naissances vivantes à terme sans complications néonatales. Les risques attendus sont ceux connus avec l'hydroxychloroquine.

**Critères d'inclusion :** Femme âgée de plus de 18 ans. Critères du SAPL (Sapporo) cliniques et APL biologiques. SAPL clinique (Sapporo) avec APL non-conventionnels (SAPL séronégatif). APL associés à des critères clinique non-Sapporo (FCS<3 ; RCIU isolé ; Prééclampsie >34SA ; HTA isolée). SAPL clinique avec taux faibles APL. SAPL clinique avec taux non-persistants APL.

**Critères principaux de non-inclusion :** aucun

**Cas-témoins :** (1) SAPL traités avec le traitement conventionnel (aspirine-HBPM) et (2) SAPL associé à LES traités par hydroxychloroquine pendant la grossesse.

**Critère principal de jugement : Score composite :** nombre de grossesses sans complications obstétricales avec naissance d'un enfant vivant sans complications néonatales.

**Critères secondaires de jugement :** Nombre de complications (prématurité, prééclampsie, RCIU, HELPP syndrome, HTA, hématome retroplacentaire, thromboses). Nombre de Doppler utérin anormaux. Nombre de césariennes. Nombre de complications néonatales. Nombre des effets secondaires maternels, fœtaux et néonatales en rapport avec l'hydroxychloroquine. Tolérance de l'hydroxychloroquine pris au cours de la grossesse. **Hypothèses :** Dans le SAPL primaire, l'association de l'hydroxychloroquine au traitement conventionnel au cours de la grossesse permettrait de réduire le nombre de complications obstétricales, la prématurité et les complications néonatales.

**Contacteur** Arsene Mekinian, [arsene150@yahoo.fr](mailto:arsene150@yahoo.fr) ou [arsene.mekinian@jvr.aphp.fr](mailto:arsene.mekinian@jvr.aphp.fr)

Ou [olivier.fain@jvr.aphp.fr](mailto:olivier.fain@jvr.aphp.fr)