

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

Année 2013

N°088

THÈSE

Pour le

**DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
(DES de MÉDECINE SPÉCIALISÉE)

Par

Mathieu ARTIFONI  
Né le 03/07/1982 à Conflans Sainte Honorine (78)

Présentée et soutenue publiquement  
Le 03/10/2013

Caractéristiques et devenir clinico-biologiques des patients ayant fait  
l'objet d'une recherche de SAPL au CHU de Nantes

Président de jury : Monsieur le Professeur Bernard Planchon  
Directeur de thèse : Monsieur le Dr Jérôme Connault  
Membres du jury : Monsieur le Professeur Mohamed Hamidou  
Monsieur le Professeur Jean-Noël Trochu  
Monsieur le Professeur Marc-Antoine Pistorius  
Madame le Dr Catherine Ternisien

## **Remerciements**

### **A Monsieur le Professeur Bernard Planchon**

Qui m'a fait découvrir la Médecine Vasculaire grâce à son amour de l'enseignement et qui me fait désormais l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance et de ma respectueuse admiration.

### **A Monsieur le Docteur Jérôme Connault**

Qui m'a fait l'honneur de m'accompagner et de diriger ce travail. Merci d'avoir été toujours disponible, non seulement pour la préparation de cette thèse, mais aussi dans mes questionnements médicaux quotidiens. Puisse-tu trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon amitié.

### **A Monsieur le Professeur Mohamed Hamidou**

Qui m'a fait aimer la Médecine Interne par son savoir, son humilité et son humanité. Recevez ici l'expression de mon plus grand respect.

### **A Monsieur le Professeur Marc Antoine Pistorius**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être juge de cette thèse. Merci de m'avoir accompagné durant cette dernière année d'internat et de m'avoir ouvert des perspectives pour l'avenir. Veuillez trouver ici le témoignage de toute mon estime.

### **A Monsieur le Professeur Jean-Noël Trochu**

Qui m'a accueilli chaleureusement dans son service de cardiologie et m'a fait partager avec passion ses connaissances. Recevez ici l'expression de toute ma considération.

### **A Madame le Docteur Catherine Ternisien**

Grâce à qui tout ce travail a commencé. En espérant que d'autres travaux suivront, veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

## Remerciements

A mes parents qui m'ont transmis le goût du travail, la curiosité et m'ont toujours accompagné et soutenu.

A ma sœur, qui est toujours présente à mes côtés. Merci pour ton écoute permanente.

A Guillaume, pour ces moments partagés et bien sûr ceux à venir.

A l'ensemble de ma famille. Merci de vos encouragements durant ces longues années d'étude.

A ma belle-famille et plus particulièrement Nicole, régulièrement sollicitée pour son amour de l'anglais.

A l'ensemble de mes amis :

- En commençant par le premier dans mon histoire et qui est toujours présent. Arnauld (et sa petite famille), à très bientôt sur d'autres sommets !
- A mes amis de faculté et nos après-midi à la BU
- A mes amis plus récents mais ô combien importants. Ceux de l'Internat Nord 2007, avec qui le monde s'est agrandi. De là est née une amitié très forte auprès de 4 gars, scellée par une année inoubliable dans cette fameuse Maison du Nord de Nantes.
- A Matthieu H, pour son aide précieuse et sa passion des chiffres

Un très grand merci à l'ensemble des médecins que le cursus de médecine interne m'a permis de rencontrer.

Le premier, Monsieur Brisseau, merci de m'avoir fait partager votre amour de la Médecine.

A Cécile, ma première chef de clinique qui m'accompagne depuis. Merci pour ton expertise, ton soutien et ton amitié.

A Julie et Antoine, merci pour vos conseils au quotidien.

A Pierre P., dans l'attente d'une nouvelle vie de chef à tes côtés.

A tous les médecins de médecine interne, aux Docteurs Xavier Puéchal et Jean-Pierre Gueffet.

A l'ensemble de mes co-internes et surtout à mon plus fidèle, François. Vivement les nouvelles aventures !

Enfin que dire à Lucie, qui m'accompagne, me « supporte » en permanence dans mes idées, mes projets (parfois très changeants). Merci pour ton amour, ta patience et ta douceur ;

Et à mon soleil, Axel...

## Table des matières

<b>1. ABREVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>2. INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>3. CONTEXTE DE L'ETUDE</b> .....	<b>8</b>
A. ÉTAT DES LIEUX.....	8
B. PHASE INTERVENTIONNELLE.....	10
C. ÉVALUATION SECONDAIRE .....	10
D. QUESTIONNEMENT.....	10
<b>4. REVUE DE LA LITTERATURE</b> .....	<b>11</b>
A. DEFINITION DU SAPL.....	11
<i>Historique</i> .....	11
<i>Définition</i> .....	12
B. ÉPIDEMIOLOGIE .....	13
C. CLINIQUE.....	15
<i>Thrombose artérielle</i> .....	17
<i>Thrombose veineuse</i> .....	19
<i>Manifestations obstétricales</i> .....	20
<i>Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)</i> .....	21
<i>Autres manifestations cliniques du SAPL</i> .....	22
<i>Biologie</i> .....	29
D. IMMUNOLOGIE .....	29
<i>Anticoagulants circulants lupiques – lupus anticoagulants</i> .....	30
<i>Anticorps anti-cardiolipine</i> .....	31
<i>Anticorps anti-β<sub>2</sub>GPI</i> .....	32
E. TRAITEMENT.....	32
<i>Thrombose</i> .....	33
<i>Prévention primaire</i> .....	33
<i>Formes obstétricales</i> .....	34
<b>5. PATIENTS ET METHODE</b> .....	<b>36</b>
A. METHODE .....	36
B. CRITERES D'INCLUSION .....	36
C. GROUPES DE PATIENTS .....	36
D. SUIVI DES PATIENTS .....	37
E. OBJECTIF PRINCIPAL ET OBJECTIFS SECONDAIRES.....	37
F. ANALYSE STATISTIQUE.....	37
<b>6. RESULTATS</b> .....	<b>39</b>
A. REPARTITION DES PATIENTS A L'INCLUSION .....	39
B. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION. ....	42
C. ÉVALUATION QUALITATIVE DU BILAN INITIAL ET FOCUS SUR L'ACC .....	43
D. SUIVI A TROIS ANS DES PATIENTS ET FACTEURS DE RISQUE D'ÉVENEMENT CLINIQUE .....	44
<i>Suivi global des patients à trois ans</i> .....	44

<i>Facteur de risque de nouvel évènement chez les patients SAPL</i> .....	45
<i>Facteur de risque d'évènement chez les patients APL+</i> .....	50
<i>Facteur de risque de nouvel évènement chez les patients clinique +/-APL-</i> .....	51
<b>7. DISCUSSION</b> .....	<b>53</b>
A. CRITERES DE QUALITE DE REALISATION D'UNE RECHERCHE D'APL .....	53
B. FACTEURS ASSOCIES A UN EVENEMENT CLINIQUE DE SAPL (A L'INCLUSION) .....	54
<i>Au niveau biologique</i> .....	54
<i>Au niveau clinique</i> .....	55
C. SUIVI DES PATIENTS A TROIS ANS.....	55
<i>Suivi global</i> .....	55
<i>Suivi à proposer pour le SAPL</i> .....	55
<i>Suivi des patients APL+</i> .....	56
<i>Suivi des patients Clinique +/-APL-</i> .....	58
D. LIMITES DE L'ETUDE .....	60
E. PERSPECTIVES .....	60
<b>8. CONCLUSION</b> .....	<b>62</b>
<b>9. ANNEXES</b> .....	<b>64</b>
A. ANNEXE 1 .....	64
<i>Tests de dépistage</i> .....	64
<i>Mise en évidence d'une activité inhibitrice</i> .....	65
<i>Confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur de la coagulation</i> .....	65
<i>Exclusion d'une coagulopathie associée</i> .....	65
<b>10. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>67</b>

## **1. Abréviations**

**ACC** : AntiCoagulant Circulant

**aCL** : Anticorps Anticardiolipide

**AIT** : Accident ischémique transitoire

**Anti $\beta$ 2GPI** : Anticorps anti $\beta$ 2 Glycoprotéine de type I

**APL** : Anticorps antiphospholipide

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**AVK** : Antivitamine K

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**CIVD** : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

**DRVVT** : Dilute Russell's Viper Venom Time= Temps de venin de vipère Russell dilué

**EP** : Embolie pulmonaire

**EPP** : Évaluation des Pratiques Professionnelles

**FCS** : Fausse couche spontanée

**HBPM** : Héparines de Bas Poids Moléculaires

**HNF** : Héparines non fractionnées

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**LES** : Lupus Érythémateux Systémique

**MTEV** : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

**OR** : Odds ratio

**PTI** : purpura thrombopénique immunologique

**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**TCA** : Temps de Céphaline Activée

**TVP** : Thrombose Veineuse Profonde

**SAPL** : Syndrome des AntiPhosphoLipides

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## 2. Introduction

Le Syndrome des Anti-PhosphoLipides (SAPL) est une maladie systémique auto-immune définie par la survenue de thromboses artérielles et/ou veineuses, ou par une morbidité obstétricale (fausses couches, mort fœtale, pré-éclampsie) associée à la présence d'un anticoagulant circulant, d'anticorps anticardiolipine ou d'anticorps anti $\beta$ 2GPI. Les critères diagnostiques du SAPL, nommés critères de Sydney et publiés en 2006<sup>1</sup>, ont fait l'objet d'un consensus international.

Toutefois le SAPL est une maladie systémique, pouvant se manifester par des atteintes d'organes, qui ne rentrent pas dans la définition de Sydney mais devant être connues par le clinicien car elles peuvent représenter une alerte et une porte d'entrée dans la maladie.

Longtemps considérée comme rare, la pathologie semble désormais plus souvent retrouvée, avec des méthodes de recherche mieux définies. À ce jour, il reste difficile de déterminer précisément les indications nécessitant de rechercher un SAPL. Ainsi le SAPL est une maladie qui intéresse de nombreuses spécialités médicales. Au CHU de Nantes, cette problématique est fréquente avec 150 à 200 recherches par mois.

Les nombreuses études consacrées au SAPL ont différencié les SAPL s'exprimant sous forme de thromboses de ceux purement obstétricaux. Or récemment une étude a montré que des patientes qui avaient un SAPL « obstétrical » avaient un risque plus important que les témoins de thrombose<sup>2</sup>, justifiant ainsi une approche globale du SAPL.

À la marge du SAPL, se pose actuellement la question du risque thrombotique et/ou obstétrical chez :

- les patients qui ont un APL positif à titre significatif (confirmé à 12 semaines) sans symptomatologie clinique, parfois nommés « APL biologique ».

- les patients présentant un tableau clinique compatible avec un SAPL (tout diagnostic différentiel éliminé) avec absence persistante d'APL, parfois nommés « SAPL séronégatifs ».

Nous nous sommes ainsi attachés à déterminer les caractéristiques cliniques et biologiques des patients ayant fait l'objet d'une recherche d'APL dans le cadre d'une étude rétrospective, ainsi que leur devenir.

### **3. Contexte de l'étude**

Nous avons réalisé une première étude concernant l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) au CHU de Nantes sur les prescriptions de recherche des anticorps antiphospholipides. Cette demande d'EPP complète a compris : un état des lieux des pratiques, une phase interventionnelle puis une évaluation secondaire.

#### **A. État des lieux**

Il était constaté, mais non documenté, par les médecins des laboratoires d'hémostase et d'immunologie, une discordance dans le nombre des demandes de recherche d'aPL.

Après discussion concertée entre les médecins de ces laboratoires et du service de médecine interne, il a été convenu de relever l'ensemble des demandes d'aPL au CHU, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 mars 2009, triées par service prescripteur.

Parmi l'ensemble de ces demandes nous avons comptabilisé le nombre de demandes considérées comme incomplètes, c'est-à-dire qui ne comprenaient pas à la fois une recherche d'ACC et un bilan d'immunologie (aCL et anti $\beta$ 2GPI).

Selon les recommandations de l'équipe des EPP, 90 dossiers ont été tirés au sort par une statisticienne, parmi les demandes incomplètes, au sein des trois services les plus prescripteurs de recherche d'antiphospholipides (médecine interne, neurologie et dermatologie) soit 30 dossiers dans chacun des trois services afin d'évaluer l'exhaustivité réelle et la pertinence des dossiers.

Pour affirmer l'exhaustivité d'une demande, il fallait que celle-ci comprenne la recherche d'un ACC, d'aCL et d'anti $\beta$ 2GPI, et que la demande soit complétée par un bilan extérieur à l'établissement ou retrouvé antérieurement dans le dossier du patient.

Pour affirmer la pertinence de la recherche, nous nous sommes basés sur les critères de Boffa<sup>3</sup>, qui précisent si l'indication était reconnue, non reconnue ou discutable (tableau 3).

L'ensemble des données concernant la population étudiée a été extrait du serveur informatique du CHU de Nantes (Clinicom), et l'analyse des dossiers médicaux individuels

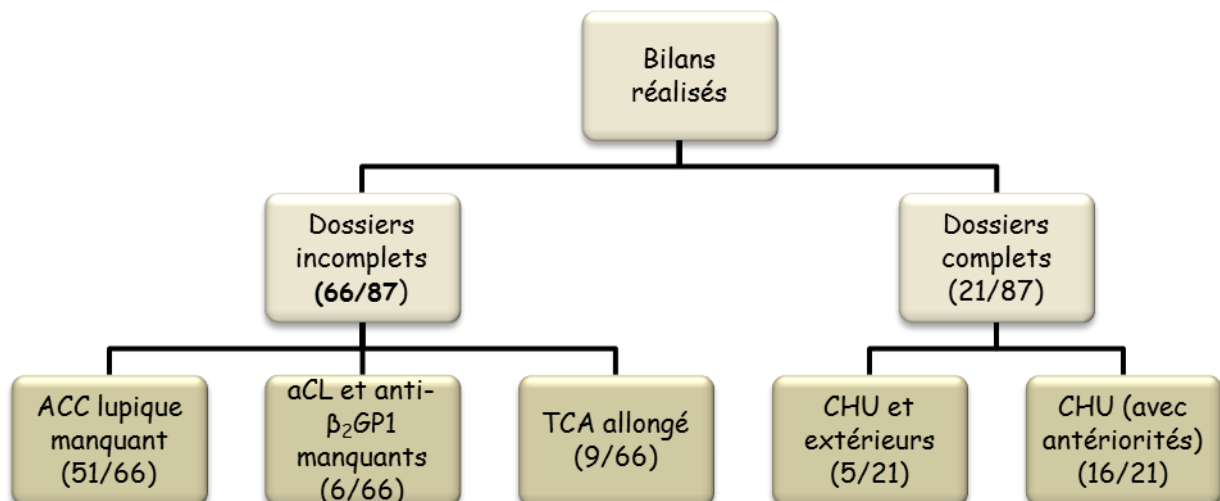
des patients a été obtenue après demande d'autorisation de consultation de ces informations auprès des chefs de service concerné.

Parmi les 559 demandes, seules 34,5% étaient complètes, c'est-à-dire comprenant à la fois la recherche d'ACC et celle des aCL et anti $\beta$ 2GPI.

Ensuite ont été étudiés de façon plus détaillée les 90 dossiers tirés au sort parmi les demandes considérées auparavant comme incomplètes. Tous les dossiers ont été repris afin de vérifier que les demandes étaient réellement incomplètes ou qu'elles étaient complétées par un bilan réalisé dans un laboratoire extérieur au CHU ou de manière antérieure à la demande actuelle.

Ainsi comme le montre l'organigramme ci-dessous, sur les 90 dossiers tirés au sort, trois étaient redondants. Sur les 87 dossiers finalement étudiés, 21 étaient retrouvés complets soit par un bilan réalisé en externe (cinq demandes soit 5.7%) soit par un bilan réalisé avant notre période d'étude (16 demandes soit 18.4%). De plus neuf demandes avaient été réalisées dans le cadre d'une augmentation isolée du TCA et dans ce cas seul l'ACC avait été recherché, de manière tout à fait conforme aux recommandations. Ainsi 57 demandes étaient finalement incomplètes soit 65.5% avec l'absence de recherche de l'ACC dans 89.5% des cas.

*Figure 1 : Étude de 90 dossiers tirés au sort dans trois services (neurologie, médecine interne et dermatologie) et de leur exhaustivité quant à la recherche d'APL.*



Par extrapolation, sur les 366 demandes considérées comme incomplètes initialement, nous pourrions considérer que seules 240 sont réellement incomplètes, soit que sur l'ensemble des 559 demandes réalisées au 1<sup>er</sup> trimestre 2009, 57% sont complètes.

## **B. Phase interventionnelle**

Les résultats de cette première analyse ont été exposés aux 3 services cités précédemment. Le service de gynécologie-obstétrique ne faisait pas partie des services informés car, en son sein, la prescription biologique se fait sous forme de protocoles écrits et nous avons estimé que notre information serait faiblement contributive à une amélioration des pratiques.

Nous avons profité de cette présentation pour rappeler les critères cliniques et biologiques du SAPL de Sydney<sup>1</sup>, ainsi que les indications reconnues par Boffa de recherche d'un aPL (tableau 3).

## **C. Évaluation secondaire**

L'évaluation des pratiques et de notre information a été réalisée au 1<sup>er</sup> trimestre 2011. L'ensemble des demandes de recherche d'aPL a alors été analysé afin d'évaluer l'exhaustivité de celles-ci. On a ainsi pu constater une amélioration dans les pratiques et l'exhaustivité.

## **D. Questionnement**

À partir de cette cohorte constituée de patients (ensemble des 559 demandes de recherche de SAPL), nous avons souhaité évaluer leur évolution clinique et biologique sur une période de trois ans.

## 4. Revue de la littérature

### A. Définition du SAPL

#### Historique

En 1952, Conley et Hartman avaient déjà décrit au cours du lupus érythémateux systémique (LES), un syndrome hémorragique lié à un anticoagulant circulant. En 1963, Bowie et al. ont observé des thromboses au cours d'un LES, associées à un allongement des tests de la coagulation lié à la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique ou lupus anticoagulant<sup>4</sup>. Plus tard, Nilson a décrit à son tour l'association de morts fœtales et d'un anticoagulant circulant. Cinq ans après, deux français, JP Soulier et MC Boffa, ont confirmé l'existence d'une entité associant des avortements répétés, des thromboses et la présence d'un anticoagulant circulant<sup>5</sup>. Cependant, ce n'est qu'en 1983, que Hughes et Harris ont réellement scellé l'existence du SAPL, parfois nommé « syndrome de Hughes », en décrivant les anticorps anticardiolipines, détectés par Elisa, au cours du LES compliqué de thromboses<sup>6</sup>.

Entre 1983 et 1986, de nombreuses publications ont fait état de différentes manifestations cliniques paraissant rattachées à ces différentes variétés d'anticorps antiphospholipides (APL): infarctus cérébral, thrombose des artères rénales ou hépatiques, hypertension artérielle pulmonaire, thrombopénie, livedo, myélite transverse, syndrome de Guillain et Barré<sup>6,7</sup>.

Alors que la première conférence internationale sur les APL a eu lieu à Londres en 1984, le SAPL a été finalement défini par Harris et al. en 1987 comme l'association d'au moins une manifestation clinique (thrombose veineuse, thrombose artérielle ou pertes foetales répétées  $\geq 2$ ) à une anomalie biologique (ACC ou aCL confirmés à deux reprises à au moins 8 semaines d'intervalle)<sup>8</sup>.

Le SAPL s'est individualisé du LES dans les années 1987-1988 pour rapidement gagner son autonomie. Les années 1990 ont été marquées par la découverte de « cofacteurs », protéines associées aux phospholipides qui constitueraient en fait la véritable cible des anticorps<sup>9</sup>. Parmi les différents cofacteurs identifiés, la  $\beta$ 2-glycoprotéine 1 ( $\beta$ 2-GPI) est la principale cible des aCL et de certains ACC.

## **Définition**

C'est en 1999, par les critères de Sapporo<sup>10</sup>, réactualisés en 2006, lors de la conférence de Sydney<sup>1</sup> que l'ensemble des critères diagnostiques a été affiné. Plus récemment, les recommandations de la Société Internationale d'hémostase et thrombose (ISTH) pour la détection du lupus anticoagulant (ACC) qui dataient de 1995 ont été également réactualisées. La stratégie actuelle pour affirmer la présence de SAPL repose sur la mise en évidence d'au moins un des critères cliniques caractéristiques du SAPL associé à au moins un critère biologique (tableau 1).

Le SAPL est considéré comme primaire s'il n'est associé à aucune autre maladie sous-jacente, en particulier auto-immune. Le terme de SAPL secondaire est souvent employé pour les SAPL survenant chez un patient présentant un lupus systémique ou une autre maladie systémique auto-immune. Au symposium de Sydney, il a été déconseillé d'utiliser le terme générique de SAPL secondaire mais de préciser à quelle maladie le SAPL était associé (SAPL associé à un LES, à une sclérodermie ou à une autre pathologie auto-immune).

*Tableau 1 : Critères de classification révisés du SAPL (critères de Sydney<sup>1</sup>) (Miyakis S. J Thromb Haemost 2006;4:295)*

<p><b>Critères cliniques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un ou plusieurs épisode(s) de thrombose vasculaire : artérielle, veineuse profonde, capillaire, confirmée par une stratégie diagnostique validée (aspect caractéristique d'un examen d'imagerie ou d'un examen histopathologique).</li> <li>• Ou des manifestations obstétricales :             <ul style="list-style-type: none"> <li>– au moins 3 fausses couches spontanées, consécutives, inexpliquées, précoces (avant la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation) ;</li> <li>– ou une mort foetale <i>in utero</i> (après la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation) inexpliquée avec foetus de morphologie normale ;</li> <li>– ou au moins un accouchement prématuré (avant la 34<sup>ème</sup> semaine de gestation) avec foetus de morphologie normale, par prééclampsie sévère, éclampsie ou insuffisance placentaire</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Critères biologiques</b></p> <p>(sur 2 prélèvements effectués à au moins 12 semaines d'intervalle)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulant circulant de type lupique, recherché selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis.</li> <li>• Ou anticorps anti-cardiolipine IgG et/ou IgM à taux moyen ou élevé (&gt; 40 U GPL ou MPL, ou &gt; 99<sup>ème</sup> percentile) par ELISA standardisé.</li> <li>• Ou anticorps anti-β2-glycoprotéine I IgG et/ou IgM à taux moyen ou élevé (&gt; 40 U GPL ou MPL, ou &gt; 99<sup>ème</sup> percentile) par ELISA standardisé.</li> </ul>

## B. Épidémiologie

La prévalence exacte du SAPL dans la population générale n'est guère connue. Toutefois, il semble exister une prédisposition génétique suggérée par certaines études familiales ou la découverte, dans la famille d'un patient atteint, de porteurs sains voire d'autres cas de SAPL. Dans la population générale, la prévalence des APL est de l'ordre de 5%, tant pour l'ACC que pour les aCL<sup>11,12</sup>.

Il s'agit plus d'IgM (9,4%) que d'IgG (6,5%) dans une population de 552 sujets « sains »<sup>13</sup>.

Chez le sujet âgé sain, cette prévalence des aCL à titre faible peut aller jusqu'à plus de 50% alors que l'ACC reste exceptionnel et constitue ainsi le meilleur marqueur biologique de SAPL chez le sujet âgé<sup>14</sup>.

Différentes études se sont attachées à déterminer la fréquence des APL en fonction des situations cliniques. La positivité de la biologie antiphospholipide est retrouvée chez 20% des patients ayant présenté un AVC avant 50 ans et chez 24% des patients ayant une TVP<sup>15</sup>.

Dans une revue récente de la littérature évaluant la fréquence des APL en fonction de différentes situations cliniques, il est retrouvé des APL chez 6% des patientes ayant eu des pertes fœtales, 13.5% des patients ayant fait un AVC, 11% des patients avec un syndrome coronarien et 9.5% des patients avec une TVP<sup>16</sup>. Cette revue donne une estimation globale de la fréquence des APL mais comporte de nombreux biais puisque les taux d'APL sont hétérogènes (inférieurs au seuil des critères du SAPL de Miyakis dans de nombreuses études). Les études réalisées avant 2006 ne comportaient pas de manière systématique la recherche d'antiβ2GPI.

La série européenne constituée de 1 000 patients atteints de SAPL (« Euro-Phospholipid ») nous apporte des données épidémiologiques plus précises de cette pathologie. La cohorte comprend 82% de femmes et 18% d'hommes, d'âge moyen à l'entrée dans l'étude de 42 ans. Le sex-ratio F/H est moindre si le SAPL est primaire que s'il est associé au LES (3,5 contre 7)<sup>17</sup>. Le SAPL est primaire dans 53,1% des cas, il est associé au LES dans 36,2% des cas et plus rarement au lupus-like syndrome (5 %), au syndrome de Sjögren (2,2%), à la polyarthrite rhumatoïde (1,8%), à la sclérodermie systémique (0,7%), à la vascularite systémique (0,7%) et aux dermatomyosites (0,5%).

Les APL seraient retrouvés chez un tiers des patients lupiques<sup>18</sup> et 36.2% dans la cohorte « Euro-Phospholipid »<sup>17</sup>. Au cours du LES, la prévalence de l'ACC varie de 12 à 30 % et celle des aCL de 15 à 34 %<sup>11</sup>. Un authentique SAPL survient au cours du LES chez environ 50 à 70 % des patients ayant des APL si le recul et le suivi vont jusque 20 ans<sup>11</sup>. S'il est classique de considérer que les patients ayant un SAPL primaire sont à risque d'évoluer vers le LES, en réalité cette évolution est rare (8 % des cas après un suivi moyen de 8,2 ans)<sup>19</sup>. En analyse multivariée, seule la positivité du test de Coombs était prédictive d'une évolution du SAPL primaire vers le LES (OR = 66,4 ; IC 95 % = 1,6-2714).

Au cours du PTI : 24,7% des patients ont des APL (et le risque de thrombose est estimé à 25% à 5 ans chez les patients ayant des APL)<sup>20</sup>. De nombreuses situations cliniques peuvent

s'accompagner d'aPL (Tableau 2), mais en dehors du SAPL primaire et des APL associés au LES, ces anticorps sont rarement symptomatiques. Des APL isolés, totalement asymptomatiques, peuvent être découverts à l'occasion d'un bilan de coagulation préopératoire ou dans le cadre de l'enquête familiale d'un patient ayant un SAPL défini<sup>21</sup>.

*Tableau 2 : Situations cliniques auxquelles des APL peuvent être associés<sup>21</sup> (Piette JC. Lupus 1996 ;5 :354)*

<b>SAPL primaire</b>
<b>SAPL associé au LES</b>
<p><b>Présence isolée d'aPL :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sujets asymptomatiques, notamment entourage familial de SAPL</li> <li>- Maladies auto-immunes :</li> </ul> <p>LES sans SAPL</p> <p>Horton/pseudopolyarthrite rhizomélisque, sclérodermie, Gougerot-Sjögren, polychondrite atrophiante, thrombopénie auto-immune, thyroïdite, sclérose en plaques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement inducteur :</li> </ul> <p>procaïnamide, phénothiazines, hydantoïnes, quinidine, hydralazine, bêtabloquants, interféron alpha...</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections : viroses aiguës, VIH, hépatite C, syphilis, Lyme, tuberculose, paludisme...</li> <li>- Cancers solides, hémopathies malignes, immunoglobulines monoclonales</li> <li>- Divers : sarcoïdose, maladie de Crohn, spondylarthropathies, diabète insulino-dépendant, insuffisance rénale terminale, insuffisance hépatocellulaire aiguë, éthyliste chronique, maladie périodique, stérilité, CIVD</li> <li>- Artériosclérose précoce et accélérée</li> </ul>

## C. Clinique

Le SAPL est une maladie systémique pouvant revêtir des caractéristiques cliniques diverses. Il existe des critères cliniques majeurs de la définition de Sydney<sup>1</sup> mais des manifestations cliniques plus rares doivent attirer l'attention du clinicien. Boffa et al. a défini une liste de caractéristiques cliniques nécessitant la recherche de SAPL<sup>3</sup> (tableau 3).

*Tableau 3 : liste de caractéristiques cliniques nécessitant la recherche de SAPL d'après Boffa et al<sup>3</sup>*

<b>Indications reconnues</b>	
–	Antécédents de thromboses artérielles et veineuses
–	Thromboses veineuses ou embolies pulmonaires récidivantes
–	Premier épisode de thrombose veineuse concernant un siège inhabituel (veine cave inférieure, veines sus-hépatiques, veines rénales, thrombose cérébrale...)
–	Première manifestation artérielle systémique chez un sujet de moins de 45 ans : accident ischémique cérébral transitoire ou constitué, infarctus myocardique, autre thrombose artérielle ou infarctus viscéral
–	Manifestations artérielles systémiques répétées, chez un sujet âgé de 45 à 65 ans, en l'absence d'athérome
–	Mort fœtale (décès d'au moins un fœtus en vie à 10 semaines révolues de gestation)
–	Récidives (> 3) d'avortements spontanés précoces
–	Thrombopénie durable inexplicée
–	Hypertension artérielle pulmonaire « primitive »
–	Premier épisode de thrombose veineuse concernant un siège habituel : thrombose distale ou proximale chez une femme jeune, thrombose proximale idiopathique chez une personne <60 ans
–	Divers : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sérologie syphilitique dissociée</li> <li>• Lupus érythémateux systémique</li> <li>• Éclampsie ou prééclampsie surtout si atypique, retard de croissance in utero, décollement placentaire</li> <li>• Livedo racemosa, manifestations dermatologiques liées à un processus thrombotique non inflammatoire</li> <li>• Végétation ou épaississement valvulaire de cause inconnue survenant avant 45 ans, thrombose intracardiaque</li> <li>• Indications rares : chorée non familiale, hémorragie surrénalienne bilatérale, microangiopathie thrombotique</li> </ul>

<b>Indications non reconnues</b>	
–	Thrombose artérielle ou veineuse survenant après 65 ans
–	Grossesse normale
–	Un avortement spontané précoce
–	Valvulopathie cardiaque, en l'absence de justifications spécifiques
–	Divers
•	Sclérodémie, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose, entérocolopathies inflammatoires (en l'absence de manifestations vasculaires ou obstétricales)
•	Maladie de Behçet
•	Migraine
•	Angor
•	Vascularites (autres que la maladie de Horton)
•	Cancers, lymphomes et hémopathies malignes
•	Infection VIH
•	Insuffisance rénale évoluée
•	Administration prolongée de traitements inducteurs d'aPL (en l'absence de manifestations cliniques)
<b>Exemples d'indications discutables</b>	
–	Première manifestation artérielle systémique chez un sujet âgé de 45 à 65 ans, en l'absence d'athérome
–	Deux avortements spontanés précoces
–	Divers
•	Lupus discoïde
•	Connectivites intriquées
•	Maladie de Horton
•	Insuffisance surrénale « idiopathique »

## **Thrombose artérielle**

Dans une revue de la littérature, Finazzi et al. estime que 30 à 40% des patients avec des APL positifs ont une histoire thrombotique et que, dans 30% des cas, il s'agit d'évènements artériels<sup>22</sup>.

Dans la cohorte de 1000 patients SAPL (820 femmes soit 82% et 180 hommes soit 12%), du projet « Euro-Phospholipid » débuté en 1999, de façon multicentrique et prospective dans 13 pays, les accidents vasculaires cérébraux (AVC et AIT) étaient les évènements artériels les plus fréquents (19,8% et 11,1% respectivement). D'autres manifestations telles que les ulcères artériels, les syndromes coronariens et les amauroses fugaces étaient retrouvées chez 5,5%, 5,5% et 5% des patients, respectivement. Ces accidents artériels étaient plus fréquents chez l'homme<sup>17</sup>.

La présence d'APL est un facteur de risque indépendant par rapport aux facteurs de risques cardiovasculaires classiques de syndrome coronarien<sup>23</sup>.

Concernant les AVC, le groupe APASS (The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group) a étudié 248 patients ayant un fait AVC et a rapporté une positivité des ACL chez 9,7% d'entre eux (4,3% des patients contrôles)<sup>24</sup>. Le suivi de ces patients a montré un risque de récurrence de 11% chez les patients ayant des IgG ACL positives, sur trois ans. Une méta-analyse sur l'association entre ACC, aCL et thrombose artérielle a montré une forte association avec le ACC (OR>10) alors que l'association est plus faible avec l'aCL (et principalement IgG aCL, à des taux significatifs>40GPL)<sup>25</sup>.

Dans une autre méta-analyse, du même auteur, une association significative entre anti  $\beta$ 2GPI et évènement artériel a été retrouvée dans cinq des 17 études analysées (OR>10)<sup>26</sup>.

Chez le sujet jeune la présence d'APL constitue un authentique facteur de risque de survenue d'un premier infarctus cérébral ou du myocarde<sup>12,27</sup>.

Les évènements artériels des patients SAPL récidivent plus fréquemment : ainsi sur un suivi de cinq ans, 2,4% des patients ayant eu un AVC récidivent ainsi que 2,3% des patients ayant eu un AIT<sup>28</sup>.

La thrombose observée au cours du SAPL a la particularité de survenir sur une paroi vasculaire saine, indemne de toute infiltration cellulaire. Parfois, le thrombus se constitue sur une lésion athéromateuse, les APL apparaissent alors comme un facteur précipitant. Tous les territoires vasculaires peuvent être touchés : artères (quel qu'en soit le calibre), artérioles, capillaires, veinules, veines profondes ou veines superficielles. Ceci explique la diversité des tableaux cliniques observés

Dans une étude prospective italienne, 104 patients ayant une triple positivité des antiphospholipides ont été étudiés<sup>29</sup>. Les résultats montrent une incidence importante de thromboses (artérielles ou veineuses) sur la période de suivi, de 9,8% après deux ans et une constante augmentation, jusqu'à une incidence de 37,1% après dix ans (incidence annuelle de 5,3%). La thromboprophylaxie primaire par aspirine n'apparaît pas diminuer le nombre d'évènements thrombotiques.

### **Thrombose veineuse**

Le SAPL est une thrombophilie acquise présente chez 20% des sujets jeunes présentant une maladie thromboembolique idiopathique (population du registre RIETE, registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica, parmi des patients ayant une TVP ou EP aigue idiopathique et un bilan de thrombophilie positif)<sup>30</sup>.

Dans la cohorte d'Europhospholipid, il était retrouvé 38,9% de thromboses veineuses profondes, 14,1% d'embolies pulmonaires et 11,7% de thromboses veineuses superficielles<sup>17</sup>.

Il s'agit de la manifestation clinique la plus fréquente du SAPL avec une atteinte de plus de 30% des patients<sup>31</sup>.

Dans une des méta-analyses de Galli, de l'ensemble des études cas-contrôles, transversales ou prospectives qui étudiaient l'association entre la présence de ACC et IgG/M aCL avec les thromboses veineuses, il a été retrouvé une association significative entre l'ACC et les thromboses veineuses, indépendamment du LES ou des antécédents thrombotiques (OR>16,2). Une seule des quatre études analysant l'association de l'aCL et des thromboses veineuses a retrouvé une association significative (seulement lorsque le titre des IgG aCL était supérieur à 33GPL)<sup>25</sup>.

Dans la 2<sup>ème</sup> méta-analyse de Galli, douze des 21 études retrouvaient une association significative entre anti  $\beta$ 2GPI et thromboses veineuses<sup>26</sup>.

La présence d'APL constitue, cependant, non seulement un risque de premier épisode thrombotique veineux mais aussi un risque important de récurrence<sup>32</sup>.

## Manifestations obstétricales

Le SAPL est majoritairement décrit après le premier épisode thrombotique<sup>15</sup>. Cependant il existe un SAPL à présentation obstétricale. Il est ainsi retrouvé chez 10 à 40% des femmes ayant fait des FCS à répétition<sup>15,33,34</sup>.

Les pertes fœtales peuvent se dérouler à chaque trimestre de la grossesse mais leur fréquence est plus importante au premier trimestre (avant la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée) qu'après (35.4% vs 16.9% respectivement dans la série Euro-phospholipid). Initialement elles étaient attribuées à des phénomènes de thromboses intraplacentaires. Cependant ces accidents précoces sont probablement multifactoriels et sont certainement imputables directement à certains APL (dans certains modèles animaux, ces anticorps entraînent une activation du complément, responsable de l'inflammation placentaire).

D'autres complications de la grossesse peuvent se produire chez les patientes ayant des APL positifs : la prééclampsie (plus de 10% des patientes SAPL<sup>28</sup>, 11 à 29% des prééclampsies seraient associées à la présence d'aCL<sup>31</sup>), l'éclampsie (4,4% des patientes de la série Euro-Phospholipid<sup>31</sup>), des retards de croissance intra-utérins, un HELLP syndrome (HELLP : Syndrom Hemolysis Elevated Liver enzymes, Low Platelet count avec une augmentation des transaminases hépatique, une thrombopénie et une hémolyse), une prématurité soit liée à une hypertension gravidique soit à une insuffisance utéro-placentaire.

Les femmes porteuses d'APL qui ont eu une première perte foetale ont moins de 10% de chance de mener spontanément une grossesse ultérieure à terme, sans traitement préventif. En revanche, le traitement par l'association aspirine et héparine augmente les chances de succès de mener à bien une grossesse. Elles atteignent alors 80 %<sup>35</sup>.

Dans la cohorte « Euro-Phospholipid », 75% des femmes ont eu au moins une grossesse, les complications fœtales les plus fréquentes sont les fausses couches précoces (35.4%), les morts fœtales in utéro (16.9%) et la prématurité (10.6%). Les complications maternelles sont la prééclampsie (9.5%) et l'éclampsie (4.4%). Cependant, il est à noter que 74% des femmes qui sont devenues enceinte après le début de l'étude, ont eu une grossesse et un accouchement normaux<sup>17</sup>. Ceci montre la grande efficacité des traitements préventifs (antiagrégation faible dose, anticoagulation préventive) et de la surveillance rapprochée des grossesses (cf infra : chapitre sur le traitement).

Opatrny et al. ont conduit une méta analyse sur l'association entre APL et fausses couches à répétition chez les femmes ayant une maladie auto-immune<sup>36</sup>. L'ACC était associé à des pertes fœtales récurrentes tardives (OR 7.79, 95% IC 2.30-26.45). Cette association était plus forte qu'avec les autres APL : les IgG aCL, quel que soit leur titre, étaient associés à des pertes fœtales précoces (OR 3.56 95% IC 1.48-8.59) et des pertes fœtales plus tardives (OR 3.57 95% IC 2.26-5.65). L'association était plus importante lorsqu'on analysait uniquement les titres moyens à élevés des IgG aCL (OR 4.68 95% IC 2.96-7.40). Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre les antiβ2GPI et les pertes fœtales précoces (OR 2.12 95% IC 0.69-6.53).

Enfin, les femmes ayant fait un SAPL obstétrical semblent constituer un groupe à risque de survenue d'accident thrombotique artériel ou veineux ultérieur<sup>37</sup>.

### **Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)**

Décrit pour la première fois en 1992, par Asherson<sup>38</sup>, le CAPS survient chez 0.8% des patients de la cohorte européenne de patients ayant un SAPL « Euro-Phospholipid »<sup>17</sup>.

Il est caractérisé par l'apparition rapide de thromboses multiples atteignant avec prédilection la microcirculation. Il conduit souvent à un tableau de défaillance multiviscérale associant une atteinte rénale hypertensive de sévérité variable, un syndrome de détresse respiratoire, une atteinte neurologique centrale diffuse, une myocardiopathie et parfois des atteintes digestives, surrénaliennes ou cutanées<sup>28</sup>. Une atteinte cardiaque est présente chez 51% des patients surtout à type d'atteinte valvulaire (mitrale ou aortique). Des signes d'infarctus du myocarde sont retrouvés chez 25% des patients, une insuffisance cardiaque chez 3% d'entre eux. Les anomalies biologiques le plus souvent observées sont les suivantes :

- une thrombopénie inférieure à 100 G/L de mécanisme variable (en rapport avec une activation de la coagulation et/ou une origine auto-immune) est observée chez 46% des patients
- une anémie hémolytique mise en évidence dans 35% des cas, de type mécanique (schizocytes) liée à une microangiopathie thrombotique dans 16% des cas.
- Une CIVD retrouvée chez 15% des patients.

La survie n'était que de l'ordre de 50% <sup>38-40</sup> avant le début des années 2000. Cependant depuis que le traitement curatif repose, de manière empirique, sur l'association d'une anticoagulation curative, d'une corticothérapie et soit d'échanges plasmatiques soit de perfusions d'immunoglobulines intraveineuses à fortes doses, la mortalité bien qu'élevée, a diminué à 33% <sup>41</sup>.

Il est nécessaire que le patient connaisse les situations à risques (infection, intervention chirurgicale, arrêt ou insuffisance du traitement anticoagulant). Ainsi l'éducation du patient et la prévention sont primordiales. Toute infection doit être traitée de manière rapide, l'anticoagulation ne doit être arrêtée qu'en cas d'absolue nécessité et la chirurgie réalisée que si nécessaire.

### **Autres manifestations cliniques du SAPL**

Le SAPL est une maladie auto-immune à expression systémique et peut donc atteindre de nombreux organes. Les différentes atteintes pouvant être rencontrées dans cette maladie sont répertoriées dans le tableau 4.

*Tableau 4 : différentes atteintes cliniques et biologiques du SAPL<sup>42</sup> (Gigante, Am J Nephrol 2009;30:405-412)*

<p><b>Thromboses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombose veineuse profonde</li> <li>- Thrombose veineuse superficielle</li> <li>- Thrombose artérielle</li> </ul>	<p><b>Manifestations obstétricales et fœtales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pré-éclampsie</li> <li>- Éclampsie</li> <li>- Fausse couche précoce (&lt;10ème semaine de grossesse)</li> <li>- Mort fœtale in utéro (&gt;10ème semaine de grossesse)</li> </ul>
<p><b>Cardio-pulmonaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Embolie pulmonaire</li> <li>- Hypertension artérielle pulmonaire</li> <li>- Syndrome coronarien</li> <li>- Angor</li> <li>- Atteinte valvulaire cardiaque (épaississement, végétation, dysfonction)</li> <li>- Myocardopathie</li> </ul>	<p><b>Neurologique/psychiatrique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AVC ischémique et AIT</li> <li>- Migraine, céphalées</li> <li>- Perte de mémoire</li> <li>- Epilepsie</li> <li>- Chorée</li> <li>- Ataxie cérébelleuse</li> <li>- Myélite transverse</li> <li>- Démence vasculaire</li> <li>- Dépression</li> <li>- Psychose</li> </ul>
<p><b>Ostéoarticulaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arthralgie</li> <li>- Arthrite</li> <li>- Ostéonécrose aseptique</li> <li>- Fracture osseuse</li> </ul>	<p><b>Ophtalmologique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amaurose fugace</li> <li>- Thrombose de l'artère de la rétine</li> <li>- Neuropathie optique</li> </ul>
<p><b>Rénale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertension artérielle</li> <li>- Sténose des artères rénales</li> <li>- Néphropathie vasculaire du SAPL</li> <li>- Thrombose d'une veine rénale</li> </ul>	<p><b>Abdominale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ischémie mésentérique</li> <li>- Syndrome de Budd-Chiari</li> <li>- Infarctus splénique</li> </ul>
<p><b>Dermatologique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Livédo</li> <li>- Ulcère</li> <li>- Lésions pseudovasculitiques</li> <li>- Hémorragies en flammèche</li> </ul>	<p><b>ORL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Ménière</li> <li>- Vertige</li> <li>- Perforation de la cloison nasale</li> </ul>
<p><b>Biologique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie</li> <li>- Anémie hémolytique</li> </ul>	

### *Atteintes dermatologiques*

De nombreuses manifestations dermatologiques ont été décrites au cours du SAPL. La plus fréquente est le livédo ramifié aux mailles souvent fines, présent sur les membres et le tronc. Sa prévalence est de 24% dans la cohorte des 1000 sujets européens avec SAPL<sup>17</sup>. Il s'agit de la manifestation initiale du SAPL dans 17 à 40% des cas. Sa prévalence est plus élevée en cas d'association avec un LES (36% vs 16%,  $p < 0,001$ ).

Dans les séries de la littérature, le livédo est associé aux événements artériels, aux migraines, aux lésions valvulaires cardiaques, aux sténoses des artères rénales, aux thromboses intra-rénales et aux AVC, dont l'association est décrite sous le terme syndrome de Sneddon<sup>43-45</sup>. Ainsi le livédo apparaît comme le marqueur cutané du phénotype artériel du SAPL, lui-même associé aux valvulopathies cardiaques et aux thromboses de la microcirculation rénale.

Il existe aussi des ulcérations cutanées soit post-thrombotiques (rarement inaugurales mais dans le cadre d'un syndrome post-thrombotique) soit secondaires à des nécroses cutanées circonscrites. Leur aspect clinique correspond à celui rencontré dans l'atrophie blanche<sup>46</sup> soit à de petites ulcérations (0,5 à 3 cm de diamètre), très douloureuses, bordées d'un liseré purpurique, quand il est d'origine artériel.

Le SAPL peut aussi être révélé par une gangrène digitale, souvent précédée d'un érythème distal, de macules cyanotiques ou d'aspect pseudo-cellulitique.

Des phlébites superficielles étaient présentes chez 11,7% des 1000 malades de la cohorte européenne<sup>17</sup>. Contrairement aux critères de Saporro en 1999<sup>10</sup>, elles ne font plus partie des critères de diagnostic du SAPL de Sydney en 2006<sup>1</sup>.

Enfin il peut être rencontré au cours du SAPL des nécroses cutanées extensives superficielles (identiques à celles rencontrées au cours des déficits en protéine C et S ou au cours des cryoglobulinémies monoclonales ou des cryofibrinogénémies), des hémorragies en flammèches sous-unguéales ou des lésions d'anétodermie (pertes localisées arrondies du tissu élastique, non centrées par un follicule, elles sont généralement à peine visibles, ressemblant à des grains de raisins vidés de leur contenu, principalement sur la moitié supérieure du corps).

### *Atteintes cardiaques*

Les principales manifestations cardiaques rapportées en association aux APL sont les anomalies valvulaires, les thromboses coronaires et l'athérosclérose coronaire, les hypertrophies ventriculaires et dysfonctions ventriculaires, les thrombi intracardiaques (rapportés dans seulement 0,4% des SAPL dans l'étude « Euro-Phospholipid »<sup>17</sup>), l'hypertension artérielle pulmonaire et les complications cardiaques du syndrome catastrophique du SAPL.

L'atteinte valvulaire cardiaque est la plus fréquente des manifestations cardiaques. Elle est décrite chez 11,6 % des 1000 patients de l'étude Euro-Phospholipid<sup>17,47</sup>.

En utilisant l'échographie transoesophagienne, technique plus sensible pour dépister les atteintes valvulaires, Turiel et al. retrouvent des anomalies valvulaires chez 31 des 40 patients étudiés atteints de SAPL (82 %)<sup>48</sup>. Plusieurs études ont montré une forte association entre l'existence de lésions valvulaires et la survenue d'infarctus cérébraux<sup>49</sup>. Les anomalies valvulaires retrouvées sont assez similaires à celles observées au cours du LES: épaissement valvulaire, lésions nodulaires irrégulières, végétations, fuite ou sténose. L'atteinte valvulaire est d'autre part significativement corrélée au titre des aCL.

L'incidence des valvulopathies aortiques ou mitrales et des dysfonctions ventriculaires gauches est statistiquement accrue en présence d'APL au cours du LES<sup>50</sup>. L'endocardite « verruqueuse atypique » de Libman-Sachs, initialement considérée comme caractéristique du LES, est aujourd'hui plutôt assimilée à une atteinte liée au SAPL.

L'équipe de Turiel s'est attachée à analyser l'évolution des valvulopathies en lien avec le SAPL<sup>48</sup>. Les auteurs ont fait une échocardiographie transoesophagienne à 56 de leurs patients atteints de SAPL, un épaissement valvulaire était retrouvé chez 34 d'entre eux (61 %), cinq avaient un aspect d'endocardite de Libman-Sachs. Au cours des cinq années de suivi, trois patients sont décédés (un de complication hémorragique après valvuloplastie, un d'infarctus du myocarde et un de défaillance viscérale multiple avec CIVD). A cinq ans, l'échocardiographie était inchangée chez 30 des patients (64 %), et de nouvelles anomalies étaient retrouvées chez 17 patients (36 %). Les patients ayant des titres élevés d'aCL étaient plus à risque de développer de nouvelles lésions cardiaques. Le traitement anticoagulant et les antiagrégants plaquettaires apparaissent inefficaces pour prévenir de nouvelles lésions ou pour faire régresser les lésions valvulaires existantes. Ni les corticoïdes ni les médicaments immunosuppresseurs ne semblent pertinents dans cette indication<sup>49</sup>.

Les atteintes coronaires au cours du SAPL relèvent de deux principaux mécanismes, la thrombose et l'athérosclérose accélérée. Dans une étude portant sur 4 081 hommes sains d'âge moyen, Vaarala et al. ont montré que la présence d'un titre élevé d'aCL était un facteur de risque indépendant de survenue d'infarctus du myocarde (IDM) ou de décès d'origine cardiaque<sup>51</sup>. Ce risque relatif est de l'ordre de 2,0. C'est un risque indépendant des facteurs confondants comme l'âge, le tabac, la pression artérielle, le taux de cholestérol (LDL ou de HD). La prévalence des APL chez des patients faisant un IDM est de l'ordre de 5 à 15 %<sup>52</sup>. La persistance d'un titre élevé d'aCL constitue même un facteur de risque indépendant de récurrence d'événement cardiaque conférant un risque relatif équivalent à celui d'un tabagisme actif ou d'un diabète<sup>53</sup>. La recherche systématique d'APL chez tout patient faisant un IDM n'est pas indiquée. Elle paraît cependant nécessaire chez le sujet de moins de 45 ans, le patient aux antécédents de thrombose artérielle ou veineuse ou de pertes fœtales à répétition, et celui ayant des antécédents familiaux de maladies auto-immunes particulièrement le LES, en particulier en l'absence de facteur de risque cardiovasculaire.

### *Atteintes néphrologiques*

Le rein représente une atteinte importante du SAPL mais reste cependant mal connue tant sur le plan de sa prévalence que sur la physiopathologie.

L'atteinte rénale est caractérisée par une occlusion non-inflammatoire des vaisseaux rénaux de gros calibre (artères et veines) et des vaisseaux intra-parenchymateux (microangiopathie).

L'atteinte la plus fréquente est la sténose de l'artère rénale. Sangle et al. ont montré dans une étude récente que 20 des 77 patients SAPL (soit 28%) ayant une HTA mal contrôlée avaient des lésions sur une artère rénale, à l'angio-IRM, contre 8% des jeunes sujets hypertendus et 3% des sujets sains<sup>54</sup>.

Les manifestations cliniques devant faire rechercher une thrombose d'une artère rénale sont l'apparition d'une HTA sévère ou son aggravation malgré les traitements antihypertenseur, parfois associée à une douleur lombaire, une hématurie ou une dégradation de la fonction rénale.

La physiopathologie de la lésion de l'artère rénale reste peu claire. Il existe une lésion in situ de l'artère rénale mais l'origine peut être embolique sur une endocardite de Libman Sacks ou athéromateuse sur athérosclérose accélérée du SAPL.

L'hypertension artérielle est fréquente dans le SAPL. Elle peut être de plusieurs origines, soit liée à une sténose d'une artère rénale mais aussi à des lésions vasculaires intra-rénales. Ces dernières représentent la néphropathie du SAPL. Ce terme désigne l'ensemble des lésions vasculaires intrarénales associées au SAPL primaire qui ont été décrites principalement dans la série de 16 malades rapportée par Nochy et al<sup>45</sup>. Le mode de présentation le plus fréquent de la « néphropathie vasculaire du SAPL » est chronique avec une hypertension artérielle au premier plan, présente chez 93% des malades rapportés par Nochy et al. À l'hypertension artérielle s'associent une insuffisance rénale chronique le plus souvent modérée (créatininémie < 180 micromol/l chez 12/16 malades dans la même série), une protéinurie de faible intensité (< 3 g/jour), rarement un syndrome néphrotique (1/16 dans la même série) et une hématurie microscopique inconstamment.

Une présentation aiguë de la « néphropathie vasculaire du SAPL » est possible avec une insuffisance rénale rapidement progressive, une hypertension artérielle sévère voire accélérée<sup>55,56</sup>. Des stigmates biologiques de microangiopathie thrombotique peuvent être présents<sup>57</sup>, notamment en cas de coïncidence d'un SAPL et d'une grossesse<sup>58</sup>. La « néphropathie vasculaire du SAPL » regroupe sur le plan histologique des lésions diverses dominées par 1) une artériolosclérose sévère ; 2) une hyperplasie fibreuse intimale ; 3) des occlusions érythrocytaires artérielles, artériolaires et capillaires ; et 4) l'atrophie corticale focale.

La néphropathie du SAPL au cours du lupus est plus difficile à définir. En effet la question est de savoir si parmi ces lésions certaines sont inflammatoires (par dépôt de complexes immuns), thrombotiques (dans le cadre d'un SAPL) ou dégénératives (artériolosclérose non spécifique) et avec quelle fréquence. Les lésions de néphropathie vasculaire du SAPL primaire, bien individualisées par Nochy et al<sup>45</sup> ont aussi été observées, par la même équipe, au cours du SAPL associé au LES<sup>59</sup>. La fréquence des lésions vasculaires rénales du type SAPL au cours du LES, rapportée par Daugas et al, est de 32%.

Glueck et al. ont rapporté la présence d'une thrombose veineuse rénale chez trois patients sur 18 patients lupiques avec positivité de l'ACC contre aucun cas chez 59 patients lupiques sans ACC<sup>60</sup>. Cependant cette complication est rare dans le SAPL. Sa manifestation principale est une protéinurie de rang néphrotique et parfois l'insuffisance rénale.

En-dehors des atteintes vasculaires précédemment décrites, d'autres types de néphropathies peuvent être associées au SAPL primitif. Ainsi, on peut rencontrer des glomérulonéphrites extramembraneuses, des glomérulonéphrites à dépôts mésangiaux de C3 isolés, une hyalinose segmentaire et focale<sup>61</sup>.

### *Atteintes neurologiques*

Dans la cohorte européennes de 1000 SAPL, 19,8% ont fait un AVC et 11,1% un AIT<sup>17</sup>.

L'association d'un accident neurologique ischémique à un livédo définit le syndrome de Sneddon. Des APL y sont présents dans 40 % des cas<sup>62</sup>. Les thrombophlébites cérébrales sont plus rares.

Hormis les accidents vasculaires cérébraux qui représentent les atteintes neurologiques les plus fréquentes du SAPL, de nombreuses manifestations cliniques peuvent compliquer l'histoire des patients ayant un SAPL.

Le SAPL est fortement associé à la migraine. Dans la cohorte européenne, 20,2% des patients SAPL ont dans leur antécédent une migraine<sup>17</sup>. Cependant cette association est plus discutée dans l'article de Arnsen<sup>63</sup>.

L'épilepsie est plus fréquemment associée au SAPL. Sur une population de 538 SAPL, 8,6% des patients ont un antécédent de comitialité, alors que dans la population générale la prévalence d'épilepsie est comprise entre 0,5 et 1%<sup>64</sup>. La prévalence d'épilepsie dans la cohorte européenne est comparable soit 7%<sup>17</sup>.

Des mouvements choréiques peuvent survenir chez des patients lupiques avec une fréquence allant de 1 à 3% chez l'adulte et jusqu'à 9% dans le lupus pédiatrique. La chorée est souvent inaugurale et s'associe à une biologie d'APL dans la grande majorité des cas. Dans la cohorte européenne de 1000 patients ayant un SAPL, 13 patients (1,3%) ont présenté une chorée<sup>17</sup>.

Enfin il est rapporté dans le SAPL d'authentiques démences vasculaires (pouvant être en lien avec des AVC récidivants), des myélites ischémiques, des ataxies cérébelleuses.

Il existe par ailleurs dans le SAPL une atteinte ORL avec de véritables syndromes de Ménière, des pertes de l'acuité auditive dont l'hypothèse physiopathologique serait la

présence de microthrombi au niveau de la vascularisation labyrinthique<sup>65</sup> et des perforations de la cloison nasale (retrouvée chez 0,8% des patients de la cohorte Euro-SAPL)<sup>17</sup>.

### *Atteintes ostéoarticulaires*

Le SAPL est une maladie systémique et peut toucher aussi le système ostéo-articulaire.

Les arthralgies sont fréquentes et touchent 30% des patients de la cohorte européennes de patients ayant des APL<sup>17</sup>.

D'autres manifestations sont plus rares mais seulement reconnues de manière récente. Il s'agit principalement de l'ostéonécrose aseptique des têtes fémorales et humérales<sup>66</sup>. Des fractures non-traumatiques des métatarses sont des complications méconnues mais pouvant révéler un SAPL<sup>67</sup>.

### **Biologie**

La thrombopénie ne fait plus partie des critères du SAPL, mais elle est observée chez 30 % des patients avec SAPL<sup>17</sup>. Habituellement elle est comprise entre 50 et 100 G/L et n'est pas associée à un risque hémorragique. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire biologique ni de lymphopénie. Par ailleurs parmi les patients ayant un PTI, 26% sont porteurs d'APL et 11% ont un authentique SAPL<sup>68</sup>. L'anémie hémolytique auto-immune est statistiquement liée à la présence d'aCL de type IgM<sup>69</sup>. Un test de Coombs est positif chez 5% des 128 patients de la cohorte de SAPL primaire dans l'étude multicentrique rétrospective de Gomez-Puerta<sup>19</sup>.

### **D. Immunologie**

La physiopathologie précise reste mal connue, le mode d'apparition des auto-anticorps soulève beaucoup de questions, de même que les cellules effectrices. De nombreuses voies d'activation ont été évoquées, sans toutefois parvenir à une synthèse univoque<sup>70</sup>.

La classification de Sydney a introduit une sous-classification des patients en fonction des auto-anticorps détectés. Ainsi les patients présentant plusieurs auto-anticorps sont classés en catégorie I tandis que ceux avec un ACC seul, un aCL seul ou un anti- $\beta_2$ GPI seul sont classés respectivement en catégorie IIa, IIb et IIc. Cette sous-classification a été justifiée par les

experts par la fréquence accrue d'événements cliniques chez les patients présentant plusieurs auto-anticorps (catégorie I) par rapport à ceux qui n'en présentent qu'un seul (catégorie II)<sup>1</sup>.

### **Anticoagulants circulants lupiques – lupus anticoagulants**

Les anticoagulants circulants lupiques sont caractérisés par leur action anticoagulante *in vitro*, c'est-à-dire leur capacité à allonger le temps des tests de coagulation, en particulier ceux dépendant de la présence de phospholipides. Bien qu'ils soient anticoagulants *in vitro*, les anticoagulants circulants lupiques favorisent la thrombose *in vivo*. Le terme retenu par les experts internationaux (en anglais) est celui de *lupus anticoagulants* et correspond aux anticorps dénommés anti-prothrombinase et anti-thromboplastine et aux « anticoagulants circulants lupiques » en français.

La détection des anticoagulants circulants lupiques dans le plasma repose sur une démarche en plusieurs étapes, passant par un dépistage simple basé sur des tests d'hémostase de routine, puis par des tests plus spécifiques. Ces différentes étapes ont fait l'objet de recommandations par l'International Society on Thrombosis and Haemostasis<sup>71</sup>.

La première étape consiste en un dépistage, par la recherche d'un allongement du temps de coagulation lors de test(s) de coagulation faisant intervenir des phospholipides. La deuxième étape est la mise en évidence d'une activité inhibitrice par l'absence de correction de l'allongement du temps de coagulation après l'adjonction d'un plasma normal. La troisième étape est la confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur de la coagulation, en corrigeant le temps de la coagulation, en présence d'un excès de phospholipides. Enfin, la dernière étape consiste en l'exclusion d'une autre anomalie de la coagulation associée aux anticoagulants circulants lupiques.

Les dernières recommandations du sous-comité APL de l'ISTH sont d'utiliser en test de dépistage le dRVVT et un TCA sensibilisé<sup>72</sup>.

La positivité d'une recherche d'anticoagulants circulants lupiques impose de la renouveler (12 semaines plus tard au minimum) pour en préciser le caractère transitoire ou persistant<sup>1</sup>.

Enfin, il faut noter que si la détection d'anticoagulants circulants lupiques suit une démarche qui est bien standardisée, il n'existe en revanche actuellement aucun moyen de quantifier les anticoagulants circulants lupiques. Le résultat rendu est donc strictement qualitatif (présence

ou absence de lupus anticoagulant). Il n'existe aujourd'hui aucune procédure de standardisation permettant notamment de comparer un échantillon par rapport à un autre.

### **Anticorps anti-cardiolipine**

Le cardiolipide (terme français) ou *cardiolipine* (terme anglais) est un phospholipide anionique présent dans la membrane interne des mitochondries mais absent sur la membrane des plaquettes et des cellules endothéliales. Le nom dérive de sa description initiale dans les mitochondries des cellules cardiaques. La cible antigénique des anticorps anti-cardiolipine est en réalité un complexe cardiolipine-cofacteur(s) sérique(s). La  $\beta_2$ GPI ou apolipoprotéine H, est le principal cofacteur des anticorps anti-cardiolipine.

Les tests Elisa détectent les aCL d'isotype IgG (quantifiés en unité GPL, isotype G PhosphoLipid) et IgM (quantifiés en unités MPL, isotype M PhosphoLipid) en fonction du standard proposé par Harris et al.<sup>73</sup>. Selon les recommandations de la conférence de consensus de Sydney, un test ne peut être retenu pour les critères de classification du SAPL que si son titre est moyen ou élevé (>40UGPL ou UMPL, ou > 99<sup>e</sup> percentile).

Étant donné que les aCL au cours du SAPL reconnaissent un complexe cardiolipine/cofacteurs, les tests Elisa doivent utiliser des solutions de saturation ou de dilution des échantillons contenant du sérum ou du plasma d'origine animale afin d'apporter les cofacteurs nécessaires à la réactivité de ces anticorps. Cela est nécessaire pour éviter des faux négatifs. Néanmoins, il faut noter que les aCL observés, le plus souvent de façon transitoire, au cours de pathologies infectieuses ne sont pas dépendants de la présence de cofacteurs dans le milieu réactionnel, et réagissent avec la cardiolipine seule<sup>74</sup>. De ce fait, les tests Elisa-aCL ne permettent pas de distinguer les aCL dépendants en cofacteur présents au cours du SAPL des aCL induits au cours de pathologies infectieuses<sup>75</sup>. Cela souligne la nécessité de réaliser d'autres tests dont la recherche d'anticorps anti- $\beta_2$ GPI et de répéter les tests à douze semaines d'intervalle afin de confirmer au plan biologique le SAPL.

Malgré l'utilisation des standards de Harris, les réactifs utilisés pour le dosage des aCL par Elisa ne sont pas standardisés, en raison notamment de l'utilisation de différents tampons dans la mise au point de ces réactifs. Ainsi, il persiste de grandes variabilités entre les réactifs commercialisés et les lots d'un même réactif. Il est important de tenir compte de cette variabilité pour interpréter des modifications de taux chez un même malade ou pour

interpréter des valeurs proches du seuil de positivité. Il est donc recommandé que le suivi biologique, notamment la surveillance de la présence d'aCL, soit réalisé dans le même laboratoire et si possible avec le même réactif<sup>76</sup>. Dans une étude monocentrique réalisée au CHU de Créteil, une discordance de 65% était retrouvée entre trois tests commercialisés pour le dépistage d'aCL, ce qui témoigne bien du défaut de standardisation des tests commercialisés pour le dépistage d'aCL<sup>77</sup>.

### **Anticorps anti- $\beta_2$ GPI**

La  $\beta_2$ GPI est une apolipoprotéine présente dans le plasma de sujets normaux avec une concentration moyenne de 200 $\mu$ g/ml. Elle est constituée d'une seule chaîne polypeptidique de 326 acides aminés organisée en cinq structures répétitives ou « domaines sushi » de 60 acides aminés. C'est sur le cinquième domaine que se situe le site principal de liaison aux phospholipides anioniques.

Si la  $\beta_2$ GPI est le principal cofacteur des aCL, imposant sa présence pour la recherche d'aCL, elle est reconnue in vitro par des anticorps en l'absence de phospholipides anioniques<sup>78-80</sup>. La mise en évidence des anticorps anti- $\beta_2$ GPI requiert l'interaction de la  $\beta_2$ GPI avec un support chargé négativement, ce qui est le cas des microplaques irradiées utilisées dans les tests Elisa<sup>81,82</sup>.

Les tests Elisa pour la détection d'anti- $\beta_2$ GPI utilisent comme antigène la  $\beta_2$ GPI et détectent les anticorps d'isotype IgG ou IgM. Selon les recommandations de la conférence de consensus de Sydney, un test doit être pris en considération si son titre est moyen ou élevé (>99<sup>e</sup> percentile)<sup>1</sup>.

Ces tests, comme les tests Elisa utilisés pour la recherche d'aCL, ne sont pas standardisés. Il est donc préférable que le monitoring de la présence d'anti- $\beta_2$ GPI soit également réalisé dans le même laboratoire<sup>76</sup>.

## **E. Traitement**

Le traitement du SAPL repose actuellement sur les recommandations de l'International Congress on Antiphospholipid Antibodies, avec des niveaux de preuve variables, évalués par un collège d'experts internationaux, à partir des multiples études de la littérature<sup>83</sup>.

## **Thrombose**

Le traitement de la thrombose veineuse est bien codifié dans le SAPL : il s'agit d'une anticoagulation au long cours par AVK, pour un objectif de l'INR entre 2 et 3 (*grade 1B*). Cependant lors de la conférence de Galvestone<sup>83</sup> de nombreux désaccords ont été mis à jour entre les experts et principalement dans les cas de thrombose veineuse avec un profil d'APL à faible risque et un facteur déclenchant identifié et transitoire. L'anticoagulation pourrait être limitée à 3 ou 6 mois (*grade 1C*). Cependant ce profil à faible risque ne correspond pas à un SAPL puisqu'il s'agit d'une positivité isolée (faible ou moyenne) d'un des tests Elisa, de façon non persistante.

Ces recommandations reposent sur des études montrant un risque important de récurrence de thrombose à l'arrêt du traitement chez des patients ayant des APL<sup>32,84</sup>.

La question reste ouverte quant à l'attitude à adopter chez des patients ayant un SAPL défini avec un événement thromboembolique et chez qui la biologie se négative ultérieurement de façon prolongée (*non coté*).

Lors d'une thrombose artérielle, les recommandations<sup>83</sup> proposent deux approches thérapeutiques : soit une anticoagulation par AVK pour un objectif de l'INR supérieur à 3 soit l'association d'une antiagrégation plaquettaire par aspirine et une anticoagulation par AVK, avec un-objectif de l'INR entre 2 et 3 (*non coté*).

Une étude prospective, randomisée et en double aveugle a montré qu'une anticoagulation avec un INR entre 3 et 4 n'était pas plus efficace qu'une faible anticoagulation (INR entre 2 et 3). Toutefois cette étude comportait de nombreuses limites : une coprescription d'aspirine ou d'hydroxychloroquine non prise en compte, une inclusion très minoritaire des SAPL « artériels » (par rapport aux « veineux »), une exclusion des patients ayant déjà présenté une récurrence sous AVK avec un INR supérieur à 2<sup>85</sup>.

## **Prévention primaire**

La découverte d'APL asymptomatique dans le suivi des patients ayant un LES conduit à proposer une prévention primaire par aspirine (*grade 2B*)<sup>83</sup>. En effet Teknidou et al. ont rapporté un risque de thrombose chez 29 des 144 patients lupiques ayant des APL (20,1%) contre 11 des 144 patients lupiques n'ayant pas d'APL (7,6% soit  $p=0.003$ )<sup>86</sup>. Cette

prophylaxie primaire s'est avérée efficace dans l'étude de Tarr qui a montré que des évènements thrombotiques étaient présents chez 1,9% des patients recevant de l'aspirine en prévention et 6,9% chez ceux n'en recevant pas<sup>87</sup>.

Chez les patients asymptomatiques, sans LES, la découverte d'APL conduit aux contrôles des facteurs de risque cardiovasculaire et une prophylaxie thrombotique dans les situations à risque (chirurgie, immobilisation, grossesse)<sup>83</sup>.

Actuellement aucune étude, à notre connaissance, n'a montré l'efficacité d'une prévention primaire par antiagrégant plaquettaire chez les patients sains porteurs d'APL<sup>88,89</sup> excepté l'étude de Pengo chez des patients asymptomatiques (dont 47% avaient une maladie auto-immune associée) ayant une triple positivité d'APL persistante dans laquelle l'efficacité de la prophylaxie primaire par aspirine approchait de la significativité statistique en analyse univariée (HR=0.5 ;IC 95% :0.2-1.5, p=0.2)<sup>29</sup>.

### **Formes obstétricales**

Chez les femmes ayant un SAPL, lorsque la prise en charge thérapeutique est adaptée, plus de 70% des grossesses donnent lieu à la naissance d'un enfant vivant<sup>15,90</sup>.

Idéalement, la grossesse doit être programmée et précédée d'une consultation pré-conceptionnelle qui a pour but d'informer la femme et le couple des moyens thérapeutiques à mettre en place pour prévenir les complications maternelles et obstétricales. Cela permet aussi d'organiser un suivi multidisciplinaire.

Le faible nombre d'études randomisées n'a permis de fixer des recommandations qu'à faible niveau de preuve, parfois sans aucune recommandation, comme lors de récurrences malgré un traitement bien conduit. Cela justifie donc la tenue de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) pour définir une prise en charge dans des cas complexes, adaptée à chaque situation individuelle (RCP mensuelle au CHU de Nantes).

Si la patiente a des antécédents de fausses couches spontanées à répétition, deux options thérapeutiques sont proposées sachant que l'analyse de la littérature est très hétérogène.

Le traitement le plus étudié et avec une efficacité démontrée est l'association aspirine et héparine non fractionnée à dose préventive (HNF)<sup>34</sup>.

Cependant en pratique, ce ne sont pas les HNF qui sont utilisées mais les Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM), car elles ont une meilleure biodisponibilité et une plus longue demi-vie. Des études ont comparé les HNF et les HBPM et n'ont pas montré de différence entre les deux groupes<sup>91-93</sup>. Ainsi en France il est usuel d'utiliser l'énoxaparine à dose préventive.

Certains experts recommandent une monothérapie par aspirine en première intention<sup>15</sup>.

Si la patiente a des antécédents de mort fœtale, de pré-éclampsie ou d'hématome rétro-placentaire, la plupart des experts recommandent d'associer l'héparine à dose préventive avec l'aspirine<sup>15</sup>. Cependant cette conduite à tenir ne repose que sur très peu d'études et aucun essai contrôlé.

La décision thérapeutique se fait au cas par cas, en discussion pluri-disciplinaire, tenant compte du contexte particulier de la patiente et des manifestations obstétricales. Il est habituel, en première intention, devant une patiente ayant un SAPL avec un antécédent de mort fœtale de proposer d'associer l'aspirine à de l'héparine à dose préventive. En revanche, si la patiente a un antécédent de mort fœtale malgré ce dernier traitement, il est légitime de lui proposer d'associer de l'aspirine à une anticoagulation curative.

Il n'y a pas d'étude randomisée sur l'utilisation d'un traitement préventif (et particulièrement par aspirine) au cours d'une grossesse chez une patiente asymptomatique ayant des APL. Cependant si cette biologie est découverte chez une patiente ayant un LES, l'aspirine paraît justifiée<sup>15</sup>.

## **5. Patients et méthode**

### **A. Méthode**

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et monocentrique.

A partir de notre première étude d'évaluation des pratiques professionnelles sur les prescriptions de recherche des anticorps antiphospholipides au CHU de Nantes, nous avons constitué une cohorte de patients ayant fait l'objet d'une recherche de SAPL.

Celle-ci comportait l'ensemble des patients ayant fait l'objet d'une recherche d'APL au premier trimestre 2009, soit par une demande au laboratoire d'hémostase (pour la recherche d'ACC), soit par une demande au laboratoire d'immunologie (pour la recherche d'aCL et anti $\beta$ 2GP1), soit les deux.

Nous avons souhaité connaître l'évolution clinique et biologique de ces patients sur une période de trois ans.

### **B. Critères d'inclusion**

À l'inclusion, il était nécessaire d'avoir au minimum un compte-rendu de consultation ou d'hospitalisation sur le dossier informatique du patient, dans le logiciel informatique sécurisé Clinicom du CHU de Nantes (afin de connaître le motif de la demande du dosage des APL, et les données médicales du patient), d'avoir les coordonnées du médecin traitant référent et les coordonnées téléphoniques du patient pour bénéficier de plusieurs possibilités de recueil d'informations lors du suivi.

Les critères d'exclusion étaient ainsi le manque d'information initiale sur la cause de recherche des APL, l'absence de coordonnées du médecin traitant et du patient.

### **C. Groupes de patients**

A partir des données cliniques et biologiques, quatre groupes de patients ont été identifiés :

- Le premier groupe ou groupe de patients SAPL, avait les critères cliniques et biologiques du SAPL selon les recommandations de Sydney de 2006<sup>1</sup> ;

- Le deuxième groupe, nommé Clinique-/APL+, répondait aux critères uniquement biologiques du SAPL de Sydney sans aucun évènement thrombotique ou obstétrical ;
- Le troisième groupe, nommé Clinique +/APL-, répondait aux critères cliniques du SAPL de Sydney en l'absence d'APL et de toute autre étiologie favorisante (principalement une autre thrombophilie) ;
- Enfin le quatrième groupe, nommé Clinique -/APL-, ne répondait ni aux critères cliniques ni aux critères biologiques du SAPL de Sydney.

#### **D. Suivi des patients**

L'évolution clinique de chaque patient a été recueillie, du 1<sup>er</sup> octobre 2012 au 31 janvier 2013, soit à partir des données du dossier informatique sur Clinicom, si elles étaient disponibles, soit à partir des informations recueillies sur appel téléphonique des médecins traitants. Si les deux premiers types de recueil d'informations étaient indisponibles nous avons contacté par téléphone les patients afin de les questionner sur l'apparition d'un éventuel évènement thrombotique ou obstétrical.

#### **E. Objectif principal et objectifs secondaires**

Notre objectif principal était de déterminer les caractéristiques cliniques et biologiques des patients ayant fait l'objet d'une recherche d'APL ainsi que leur devenir.

Dans un second temps, nous souhaitions évaluer les critères de qualité de la réalisation des bilans biologiques à la recherche de SAPL.

#### **F. Analyse statistique**

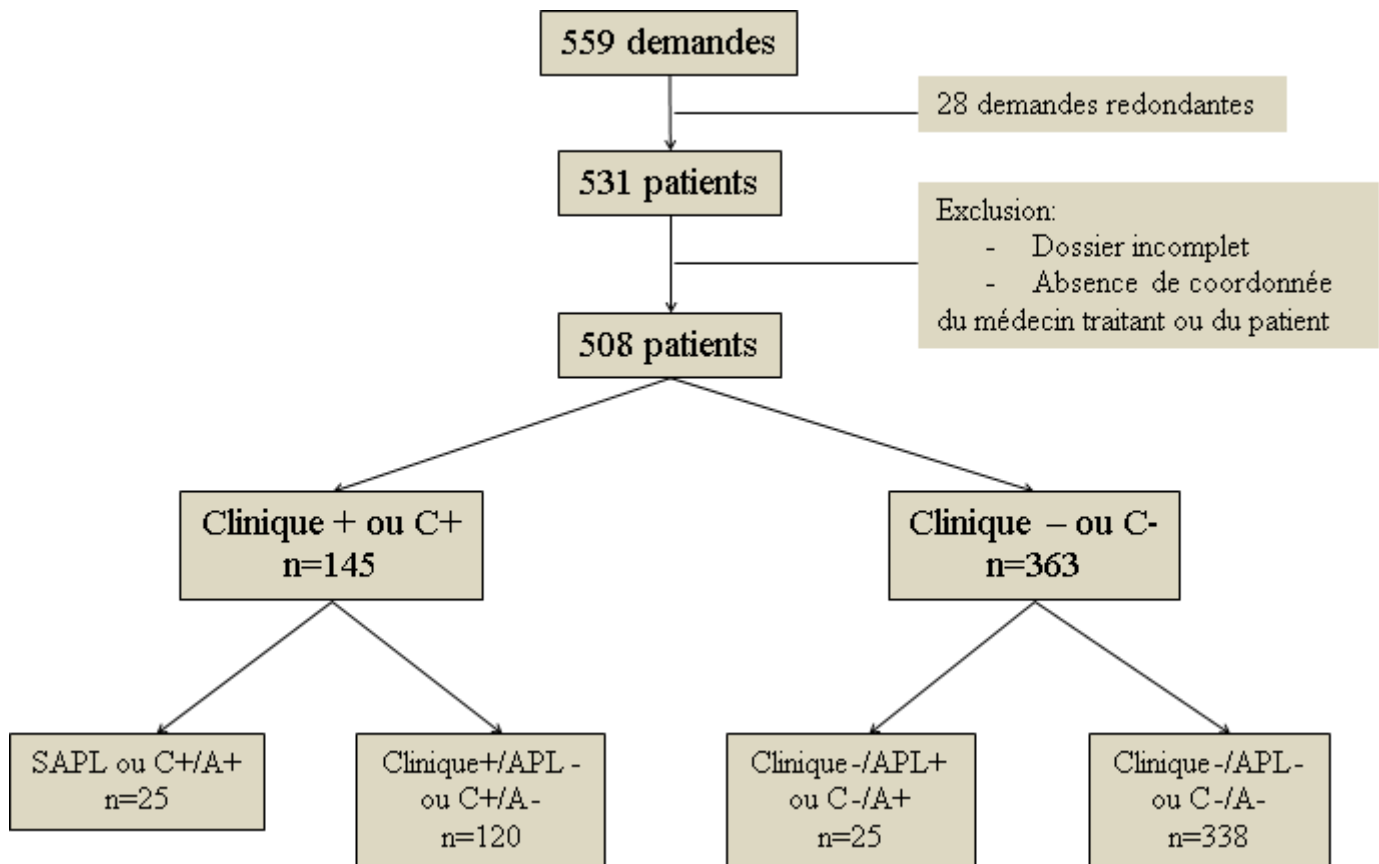
- Les données catégoriques ont été exprimées en fréquence (pourcentage) et comparées en utilisant le test exact de Fisher ;
- Les données continues ont été exprimées sous forme de moyenne ( $\pm$  écart-type) ;
- Une analyse univariée a été réalisée pour évaluer l'association entre les événements cliniques (thrombotiques et/ou obstétricaux) et les facteurs de risque à l'aide du test du Chi2 et du test exact de Fisher ;

- Une analyse de survie multivariée a été réalisée en utilisant le modèle à risque proportionnel (modèle de Cox) afin d'identifier des facteurs de risques indépendants, ajustés aux facteurs de risque potentiels de confusion (facteurs démographiques, des maladies auto-immunes associées, de la positivité d'ACL, d'antiβ2GP1, de la présence d'un ACC, des facteurs de risque cardio-vasculaires), capables de prédire un événement clinique (thrombotique et/ou obstétrical) ;
  
- Une analyse de survie de Kaplan-Meier a été utilisée pour déterminer l'incidence cumulée des événements thrombo-emboliques lors du suivi ;
  
- La signification statistique a été considérée pour  $p < 0,05$  (\*\*) et une tendance à la significativité statistique est obtenue pour un  $p$  compris entre 0.05 et 0.15 (\*).

## 6. Résultats

### A. Répartition des patients à l'inclusion

Figure 2 : Analyse des 559 demandes de recherche d'APL au 1<sup>er</sup> trimestre 2009. Répartition en 4 groupes d'intérêt : groupe 1, C+/A+ ou SAPL, groupe 2, C+/A- (patients ayant des manifestations cliniques du SAPL sans APL), groupe 3, C-/A+ (patients ayant des APL positifs mais asymptomatiques) et le groupe 4, C-/A- (patients asymptomatiques pour les critères cliniques du SAPL et sans SAPL).



Sur une période de trois mois, 559 demandes de recherche d'APL ont été réalisées au CHU de Nantes, concernant 531 patients (28 demandes étaient répétées pour le même patient durant cette période).

Parmi les 531 patients, 508 ont été inclus dans l'étude: 23 dossiers ont été exclus par manque des coordonnées du médecin traitant ou du patient ou par absence de compte rendu de

consultation (ou absence de renseignements sur le motif du dosage des APL et les antécédents médicaux du patients) (figure 2).

L'âge médian des patients à l'inclusion de l'étude est de 43 ans (avec des âges extrêmes de 2 à 94 ans) et un âge moyen de 43,9 ans  $\pm$  19 ans (tableau 5).

351 patients sont des femmes soit 69,1%.

71 patients (13,9%) ont une maladie auto-immune, la recherche des APL étant faite dans le suivi ou lors du diagnostic de la maladie, dont 36 (7%) ont un LES.

20% des patients sont tabagiques, avec cependant des données manquantes chez 23% des patients.

145 patients (28,5%) ont un tableau clinique correspondant à la définition du SAPL de Sydney (que l'on nommera Clinique+ ou C+)<sup>1</sup>, alors que les 363 patients restants n'ont pas de tableau clinique évocateur du SAPL (que l'on nommera Clinique- ou C-).

Parmi les 145 patients C+, 25 (17%) ont un SAPL et 120 (83%) n'ont pas d'APL positifs (groupe Clinique+/APL- ou C+/A-) (tableau 6).

Dans le groupe SAPL (ou groupe C+/A+), l'âge moyen est 42,4 ans. On note 48 évènements cliniques soit 36 évènements thrombotiques différents (22 thromboses veineuses et 14 thromboses artérielles) et douze évènements obstétricaux différents avec des évènements cliniques différents ou récidivants chez 13 patients (une patiente ayant eu six TVP et une EP) (tableau 7).

Dans le groupe C+/A-, l'âge moyen est 39,1 ans. 81 patients ont fait des épisodes thrombotiques (48 étant veineux et 33 artériels) et 65 patientes ont eu des évènements obstétricaux (tableau 7).

Parmi les 363 patients du groupe C-, 25 patients possèdent des APL positifs, recontrôlés à au moins 12 semaines (groupe Clinique-/APL+ ou C-/A+) alors que les 338 patients restants n'ont ni les critères cliniques ni les critères biologiques du SAPL (Clinique -/APL- ou C-/A-) (tableau 6).

Dans le groupe C-/A+, l'âge moyen est 46,8 ans. La recherche d'APL a été réalisée dans le suivi d'une maladie lupique (8/25 soit 32%) ou d'une autre maladie systémique auto-immune



## B. Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion.

Le tableau 8 compare les deux groupes de patients à l'inclusion: les patients C+ et les patients C-. En analyse univariée, il est retrouvée une association significative entre la présence de l'anti $\beta$ 2GPI (à un taux >40 GPL ou MPL) et le risque d'évènement clinique (thrombotique et/ou obstétrical) du SAPL ( $p=0,014$ ). De même la présence d'APL (aCL ou anti $\beta$ GPI) à taux faible (15-40 GPL ou MPL) et la présence d'une double positivité d'APL sont associés de manière statistiquement significative à un risque d'évènement clinique du SAPL ( $p=0,012$  et  $p=0,05$  respectivement).

Nous rapportons les facteurs influençant la survenue d'un évènement clinique du SAPL. La présence de l'ACC ou la positivité de l'aCL sont à la limite de la significativité ( $p=0,11$  et  $p=0,06$  respectivement), tout comme le tabagisme ( $p=0,13$ ).

Dans notre étude, la forte positivité d'aCL ou d'anti $\beta$ 2GPI (>100 GPL ou MPL) n'est pas associée à un plus fort risque d'évènement clinique qu'un taux moyen d'APL (compris entre 40 et 100 GPL ou MPL), liée très probablement au faible effectif du groupe SAPL.

En analyse multivariée, la positivité de l'ACC s'approche de la significativité statistique comme facteur indépendant de risque d'évènement clinique ( $p=0,11$  avec un OR=2.89, IC95% 0,78-10,7) (tableau 8).

Lorsque les évènements cliniques étudiés sont les thromboses (artérielles ou veineuses), la positivité des anti $\beta$ 2GPI ( $p=0,001$ ), de l'ACC ( $p=0,008$ ) et des aCL ( $p=0,004$ ) ressortent comme des facteurs de risques statistiquement significatifs ainsi que le tabagisme ( $p=0,046$ ) en analyse univariée.

Lorsque l'on réalise une analyse multivariée, seule la positivité de l'ACC est un facteur de risque indépendant d'évènement thrombotique ( $p=0,044$ ). La prise d'une pilule oestro-progestative est fortement associée au risque thrombotique ( $p=0,078$ ).

En étudiant plus spécifiquement les évènements obstétricaux le tabagisme actif paraît être le seul facteur de risque dans notre population ( $p=0,10$ ). A l'inverse la présence d'une maladie auto-immune représenterait un facteur protecteur, peut-être car les grossesses chez des patientes ayant une maladie auto-immune sont considérées comme des grossesses à risque et leur surveillance est optimisée.

*Tableau 8: Facteurs de risque d'évènement clinique (thrombotique et obstétrical) du SAPL  
Régression logistique univariée et multivariée (délétion des individus avec données manquantes)*

Variables	Analyses univariées (n=508)			Analyses multivariées (n=175)		
	Odds Ratios bruts	IC 95%	P.value	Odds Ratios ajustés	IC 95%	P.value
<b>Sexe</b>						
Femme	1	- -	-	1	- -	-
Homme	0,53	0,34 0,83	<b>0,0061**</b>	0,71	0,35 1,45	0,3530
<b>Age</b>						
Moins de 60 ans	1	- -	-	1	- -	-
Plus de 60 ans	0,33	0,18 0,58	<b>0,0001**</b>	0,63	0,25 1,58	0,3260
<b>ACC</b>						
Non	1	- -	-	1	- -	-
Oui	1,94	0,86 4,34	0,1090	2,89	0,78 10,7	<b>0,1120*</b>
<b>Anticorps antiphospholipides aCL</b>						
Non	1	- -	-	1	- -	-
Oui	2,13	0,96 4,74	<b>0,0623*</b>	0,82	0,14 4,6	0,8180
<b>Anticorps antiphospholipides antiB2GPI</b>						
Non	1	- -	-	1	- -	-
Oui	3,38	1,28 8,91	<b>0,014**</b>	2,57	0,37 17,71	0,3380
<b>Tabac</b>						
Non	1	- -	-	1	- -	-
Oui	1,44	0,89 2,31	0,1330	0,65	0,32 1,32	0,2320
<b>Maladies auto-immunes</b>						
Non	1	- -	-	1	- -	-
Oui	0,68	0,38 1,23	0,2020	0,58	0,22 1,52	0,2700
<b>Pilule oestroprogestative</b>						
Non	1	- -	-	1	- -	-
Oui	1,69	0,58 4,97	0,3400	4,34	0,48 39,47	0,1920

### C. Évaluation qualitative du bilan initial et focus sur l'ACC

Dans notre étude, il est constaté que la présence d'un ACC positif est dans 44% des cas associée à un TCA normal.

Par ailleurs sur l'ensemble des 508 patients inclus, la recherche de l'ACC est absente dans 40,7% des cas (et dans 25,8% des dossiers des patients du groupe Clinique +/-APL -).

Or 46,2% des patients SAPL ont au moins un ACC positif (confirmé à douze semaines).

Nous discuterons par la suite que 14 SAPL avec un ACC positif pourraient ainsi ne pas être diagnostiqués parmi les patients Clinique +/-APL- ce qui représenterait un tiers des SAPL non diagnostiqué.

Dans les groupes C+/A- et C-/A-, respectivement deux patients (sur 120 soit 1.6%) et 31 (sur 338 soit 9.2%) qui avaient des APL positifs (aux taux d'intérêts de notre étude correspondant aux critères biologiques de Miyakis) n'ont pas été recontrôlés à douze semaines.

Ainsi dans notre étude 240 dossiers (47,2%) sont incomplets soit par l'absence de recherche d'ACC soit par l'absence de contrôle à douze semaines d'une positivité des APL.

#### **D. Suivi à trois ans des patients et facteurs de risque d'évènement clinique**

##### **Suivi global des patients à trois ans**

Les patients ont été suivis sur une période médiane de 42,5 mois (1-49 mois) avec 87 patients perdus de vue, dont 74 patients dans le groupe C-/A- (soit 21.8%), 11 dans le groupe C+/A- (soit 9,1%), aucun dans le groupe C-/A+ et 2 dans le groupe SAPL (8%).

En analyse univariée, la positivité des APL est associée à un risque statistiquement significatif de présenter soit une récurrence soit un nouvel évènement clinique (thrombotique et/ou obstétrical) pendant la période de suivi ( $p=0.024$ ) (figure 3). La présence du seul ACC est associée à un risque d'atteinte clinique du SAPL sur trois ans ( $p=0.059$ ).

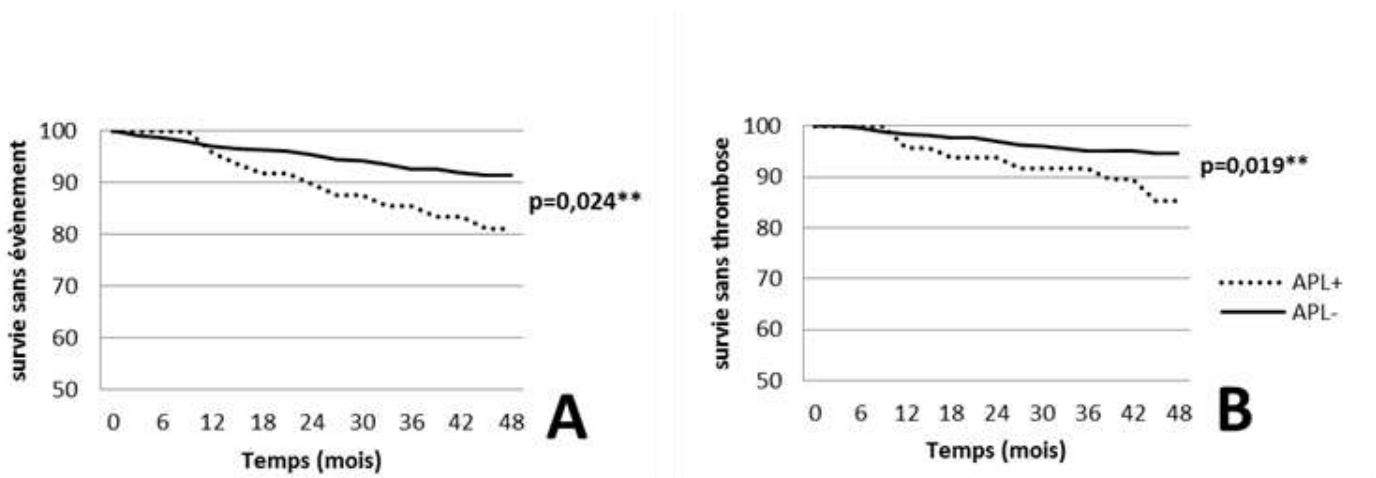
En considérant uniquement le risque thrombotique, la présence d'APL est un facteur de risque ( $p=0.014$ ) (figure 3). La positivité des aCL représente un risque statistique thrombotique à trois ans ( $p=0.027$ ).

*Figure 3: Analyse évaluée par la méthode de Kaplan-Meier du risque d'incidence :*

*A : d'évènement clinique (thrombotique et obstétrical)*

*B : de thrombose*

*Selon la présence ou non d'APL*



### **Facteur de risque de nouvel évènement chez les patients SAPL**

Six patients sur 25 ont, durant les trois ans de suivi, un nouvel évènement du SAPL (thrombotique ou obstétrical) soit 24% des patients (tableau 9).

Deux patients (8%) ont été perdus de vue (un patient a déménagé et l'autre patient n'a pas revu son médecin traitant et n'est pas joignable). Nous les avons considérés comme n'ayant pas fait de récurrence clinique et nous ne les avons pas inclus dans l'analyse finale.

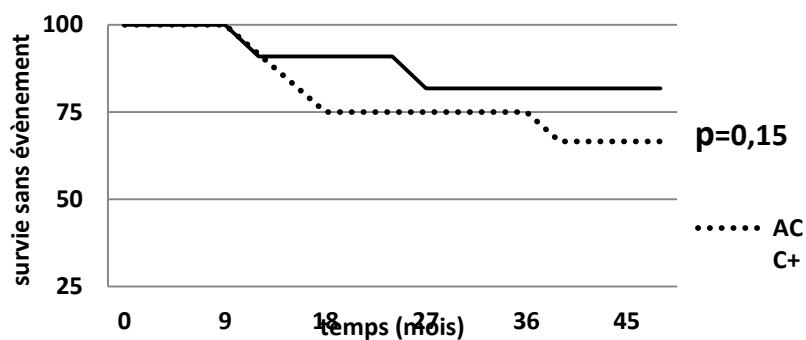
Le suivi moyen des patients est de 44,6 mois, soit un taux d'incidence de nouvel évènement de 6,45 pour 100 personnes-année.

Deux patients (soit 8%), pendant le suivi, sont décédés. Une patiente est décédée d'un infarctus du myocarde sous AVK à priori bien équilibré, et un patient est décédé d'un choc septique dans les suites d'une ischémie aiguë du membre inférieur alors qu'il était déjà sous traitement AVK bien conduit.

Après relecture des dossiers et appel des médecins traitants la prise en charge thérapeutique était conforme aux recommandations chez l'ensemble des 25 patients<sup>83</sup>. Cependant nous n'avons pas eu accès à l'ensemble des INR des patients sous AVK, principalement ceux ayant récidivé.

En analyse univariée, seule la présence de plus de deux facteurs de risque cardio-vasculaire est associée de manière significative avec le risque de récurrence ( $p=0,019$ ). La présence d'un ACC positif représente un facteur de risque avec une tendance à la significativité dans notre étude ( $p=0,15$ ) (tableau 9 et figure 4).

*Figure 4 : Analyse évaluée par la méthode de Kaplan-Meier du risque d'incidence d'évènement clinique (thrombotique et obstétricale) chez les patients SAPL en fonction de la présence ou non d'ACC*



En s'attardant sur les 22 patients ayant eu un épisode thrombotique dans leur histoire (« SAPL thrombotique »), trois facteurs de risque se dégagent comme étant associés aux récurrences d'évènements cliniques : le tabagisme ( $p=0,13$ ), la présence de plus de deux facteurs de risque cardiovasculaire ( $p=0,13$ ) et la positivité de l'ACC ( $p=0,24$ ) sans significativité statistique dans notre étude (tableau 10).

Tableau 9 : Facteurs de risque de récurrences d'évènement clinique du SAPL à 3 ans

	évènement clinique	Pas d'évènement clinique	Valeur de p
<b>N</b>	6 (24%)	19 (76%)	
<b>Sexe : F</b>	5 (83,3%)	14 (73,7%)	1
<b>H</b>	1 (16,7%)	5 (26,3%)	
<b>Age (années) :</b>			0,28
>60 ans	0 (0%)	5 (26,3%)	
<60 ans	6 (100%)	14 (14%)	
<b>LES :</b>			1
oui	1 (16,7%)	3 (15,8%)	
non	5 (83,3%)	16 (84,2%)	
<b>aCL (IgG/IgM) :</b>			0,9
oui	3 (50%)	10 (52,6%)	
non	3 (50%)	9 (47,4%)	
NF	0	0	
<b>Antiβ2GPI (IgG/IgM) :</b>			0,43
Oui	1 (16,7%)	7 (36,8%)	
Non	5 (83,3%)	12 (63,2%)	
NF	0	0	
<b>ACC :</b>			0,15*
Oui	4 (66,7%)	9 (47,4%)	
Non	0 (0%)	5 (26,3%)	
NF	2 (33,3%)	5 (26,3%)	
<b>aCL (IgG/IgM) ou Antiβ2GPI (IgG/IgM) :</b>			0,58
>100 GPL/MPL	1 (16,7%)	6 (31,6%)	
40-100 GPL/MPL	3 (50%)	9 (47,4%)	
<b>Doubles positifs :</b>			
oui	0		
non			
NF			
<b>Triples positifs :</b>			0.37
oui	1 (16,7%)	1 (5,3%)	
non	5 (83,3%)	18 (94,7%)	
NF			
<b>Tabagisme :</b>			0,29
oui	4 (66,7%)	8 (42,1%)	
non	2 (33,3%)	11 (57,9%)	
NF	0 (0%)	0	
<b>Nombre d'évènement antérieur :</b>			0,24
>1	4 (66,7%)	6 (31,6%)	
<1	2 (33,3%)	13 (68,4%)	
<b>Nombre de FDRCV :</b>			0,019**
>2	3 (50%)	2 (10,5%)	
<2	2 (33,3%)	16 (84,2%)	
NR	1 (16,7%)	1 (5,3%)	

*Tableau 10 : Facteurs de risques de récurrences d'évènement clinique du SAPL thrombotique à 3 ans*

	évènement clinique	Absence d'évènement clinique	Valeur de p
<b>N</b>	5	17	
<b>Sexe :</b>			
F	4 (80%)	12 (70,6%)	0,67
H	1 (20%)	5 (29,4%)	
<b>Age (années) :</b>			
>60 ans	0 (0%)	4 (23,5%)	0,23
<60 ans	5 (100%)	13 (76,5%)	
<b>LES</b>			
Oui	0 (0%)	2 (11,8%)	0,42
Non	5 (100%)	15 (88,2%)	
<b>aCL (IgG/IgM) :</b>			
oui	3 (60%)	9 (52,9%)	0,78
non	2 (40%)	8 (47,1%)	
NF	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Antiβ2GPI (IgG/IgM) :</b>			
Oui	2 (40%)	9 (52,9%)	0,61
Non	3 (60%)	8 (47,1%)	
NF	0 (0%)	0 (0%)	
<b>ACC :</b>			
Oui	3 (60%)	8 (47,1%)	0,24
Non	0 (0%)	4 (23,5%)	
NF	2 (40%)	5 (29,4%)	
<b>aCL (IgG/IgM) ou Antiβ2GPI (IgG/IgM) :</b>			
>100 GPL/MPL	1 (20%)	5 (29,4%)	0,68
40-100 GPL/MPL	4 (80%)	12 (70,6%)	
<b>Doubles positifs :</b>			
oui	2 (40%)	6 (35,3%)	0,60
non	1 (20%)	6 (35,3%)	
NF	2 (40%)	5 (29,4%)	
<b>Triples positifs :</b>			
oui	0		
non			
NF			
<b>Tabagisme :</b>			
oui	4 (80%)	7 (41,2%)	0,13*
non	1 (20%)	10 (58,8%)	
NF	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Nombre d'évènement antérieur :</b>			
>1	2 (40%)	9 (52,9%)	0,61
<1	3 (60%)	8 (47,1%)	
<b>Nombre de FDRCV :</b>			
>2	3 (60%)	5 (29,4%)	0,13*
<2	1 (20%)	10 (58,8%)	
NR	1 (20%)	2 (11,8%)	

Enfin, concernant les huit patientes SAPL qui ont un évènement obstétrical dans leur histoire (« SAPL obstétrical »), une caractéristique est retrouvée apparaissant comme un facteur de risque de nouvel évènement : un IMC>30 Kg/m<sup>2</sup> (p=0,035). Trois autres caractéristiques sont

associées au risque de récurrence avec des tendances fortes à la significativité statistique. Il s'agit de la présence d'un ACC positif ( $p=0,08$ ), d'un nombre de facteurs de risque cardiovasculaire supérieur à 2 ( $p=0,08$ ) et un nombre d'événements antérieurs cliniques du SAPL supérieur à 1 ( $p=0,09$ ) (tableau 11).

*Tableau 11 : Facteurs de risque de récurrences d'évènement clinique du SAPL obstétrical à 3 ans*

	<b>Evènement Clinique</b>	<b>Absence d' évènement clinique</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>N</b>	3	5	
<b>Sexe :</b>			
F	3 (100%)	5 (100%)	
H	NA	NA	NA
<b>Age (années) :</b>			
>60 ans	NA	NA	
<60 ans	3 (100%)	5 (100%)	NA
<b>LES</b>			
oui	0	0 (0%)	
non	3 (100%)	5 (100%)	NA
<b>aCL (IgG/IgM) :</b>			
oui	2 (66,7%)	3 (60%)	
non	1 (33,3%)	2 (40%)	0,46
NF	0	0 (0%)	
<b>Antiβ2GPI (IgG/IgM) :</b>			
Oui	1 (33,3%)	3 (60%)	
Non	2 (66,7%)	2 (40%)	0,85
NF	0 (0%)	0 (0%)	
<b>ACC :</b>			
Oui	2 (66,6%)	1 (20%)	
Non	0	3 (60%)	0,08*
NF	1 (34,4%)	1 (20%)	
<b>aCL (IgG/IgM) ou Antiβ2GPI (IgG/IgM) :</b>			
>100 GPL/MPL	1 (33,3%)	1 (20%)	
40-100 GPL/MPL	2 (66,7%)	4 (80%)	0,67
<b>Doubles positifs :</b>			
oui	0 (0%)	2 (40%)	
non	3 (100%)	3 (60%)	0,41
NF	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Triples positifs :</b>			
oui	1 (33,3%)	0 (0%)	
non	2 (66,7%)	5 (100%)	0,17
NF	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Tabagisme :</b>			
oui	2 (66,7%)	1 (20%)	
non	1 (33,3%)	4 (80%)	0,19
NF	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Nombre d'évènement antérieur :</b>			
>1	3 (100%)	2 (40%)	
<1	0 (0%)	3 (60%)	0,09*
<b>Nombre de FDRCV :</b>			
>2	2 (66,7%)	0 (0%)	
<2	0 (0%)	5 (100%)	0,08*
NR	1 (33,3%)	0 (0%)	
<b>IMC :</b>			
>30	2 (66,7%)	0 (0%)	
<30	1 (33,3%)	5 (100%)	0,035**

### **Facteur de risque d'évènement chez les patients APL+**

Parmi les 25 patients APL+ (C-/A+), trois vont présenter un évènement clinique (thrombotique et/ou obstétrical) soit 12%, ce qui va les classer patients SAPL : une thrombose artérielle, une veineuse et un évènement obstétrical.

Sur les 46,8 mois de suivi, ceci représente un taux d'incidence d'évènement clinique de 3,21 pour 100 personnes-année.

En analyse univariée, la présence d'un taux fort d'aCL ou anti $\beta$ 2GPI (>100 GPL ou MPL) et le tabagisme sont des facteurs statistiquement significatifs d'évènement clinique ( $p=0,028$  et  $p=0,05$  respectivement) (tableau 12).

*Tableau 12 : facteurs de risque d'évènement clinique du SAPL chez les patients ayant des APL+.*

	<b>Evènement clinique</b>	<b>Absence d'évènement clinique</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>N</b>	3	22	
<b>Sexe :</b>			
F	3 (100%)	14 (63,3%)	0,20
H	0 (0%)	8 (36,4%)	
<b>Age (années) :</b>			
>60 ans	0 (0%)	7 (31,8%)	0,25
<60 ans	3 (100%)	15 (68,2%)	
<b>LES</b>			
oui	1 (33,3%)	6 (27,3%)	0,83
non	2 (66,7%)	16 (72,7%)	
<b>aCL (IgG/IgM) :</b>			
oui	2 (66,7%)	9 (40,9%)	0,20
non	0 (0%)	8 (36,4%)	
NF	1 (33,3%)	5 (22,7%)	
<b>Antiβ2GPI (IgG/IgM) :</b>			
Oui	1 (33,3%)	6 (27,3%)	0,68
Non	1 (33,3%)	11 (50%)	
NF	1 (33,3%)	5 (22,7%)	
<b>ACC:</b>			
Oui	1 (33,3%)	11 (50%)	0,60
Non	0 (0%)	3 (13,6%)	
NF	2 (66,7%)	8 (36,4%)	
<b>aCL (IgG/IgM) ou Antiβ2GPI (IgG/IgM) :</b>			
>100 GPL/MPL	2 (66,7%)	2 (9,1%)	0,05**
40-100 GPL/MPL	0 (0%)	8 (36,4%)	
<b>Tabagisme :</b>			
oui	0 (0%)	12 (54,5%)	0.028**
non	3 (100%)	8 (36,4%)	
NF	0 (0%)	2 (9,1%)	
<b>Nombre de FDRCV :</b>			
>2	0 (0%)	4 (18,2%)	0,34
<2	3 (100%)	13 (59,1%)	
NR	0 (0%)	5 (22,7%)	

### **Facteur de risque de nouvel évènement chez les patients clinique +/-APL-**

Sur les 120 patients cliniques +/-APL-, 17 vont présenter une récurrence thrombotique et/ou obstétricale soit 14,2%.

Sur la période de suivi de 43,8 mois, cela représente un taux d'incidence d'évènement de 3,88 pour 100 personnes-année.

Aucune caractéristique clinique ou biologique n'a été retrouvée comme facteur de risque statistiquement significatif de nouvel évènement, et l'absence de tabagisme actif dans notre étude apparaîtrait comme facteur de risque de nouvel évènement clinique (p=0.015).

Parmi les patients qui ont fait un évènement thrombotique (66/120 soit 55%), on note huit récurrences. Un nombre de facteur de risque cardio-vasculaire supérieur à 2 et le tabagisme représenteraient des facteurs de risque de récurrence d'évènement clinique, à la limite de la significativité statistique ( $p=0,076$  et  $p=0,074$  respectivement). En revanche un nombre d'évènement clinique antérieur supérieur à 1 représente un facteur de risque de récurrence significatif ( $p=0,037$ ).

Parmi les patientes qui ont fait un évènement obstétrical (65/120 soit 54,2%), il est noté onze récurrences. Aucune caractéristique clinique ou biologique n'a été retrouvée comme facteur de risque statistiquement significatif de nouvel évènement.

## **7. Discussion**

### **A. Critères de qualité de réalisation d'une recherche d'APL**

Le SAPL est une maladie systémique touchant différents organes avec des signes cliniques variés devant le faire évoquer, mais sans consensus concernant les indications cliniques nécessitant sa recherche. Ainsi Boffa et al. ont proposé des critères cliniques devant faire suspecter un SAPL (tableau 3)<sup>3</sup>.

Afin d'optimiser la sensibilité de cette recherche, celle-ci doit être complète et comporter à la fois le bilan immunologique (aCL et antiβ2GP1) et le bilan d'hémostase avec méthode sensible (ACC). Une exception doit être notée. Il s'agit du bilan à réaliser devant un TCA augmenté où seule la recherche d'ACC peut être effectuée en première intention.

Dans tous les cas une recherche d'APL doit comporter une demande d'ACC sachant qu'il s'agit de l'APL le plus thrombogène au niveau artériel et veineux<sup>25,94</sup> et le plus fréquemment retrouvé dans le SAPL. Cependant pour beaucoup de prescripteurs la réalisation antérieure d'un TCA normal exclut l'existence d'un ACC, qui n'est alors pas recherché.

Dans notre étude, l'ACC est l'APL le moins recherché (non recherché dans 40 % des cas). La principale hypothèse à son absence de recherche est donc très probablement la méconnaissance de la possibilité d'avoir une positivité de l'ACC malgré un TCA normal<sup>75</sup>. Le TCA est retrouvé normal dans 44% des cas d'ACC positif.

De plus, 7,2% des dossiers dont la première recherche d'APL est positive à un taux significatif (correspondant aux critères biologiques de Miyakis) n'ont pas fait l'objet d'un nouveau contrôle, conduisant principalement à l'absence de détection de patients APL positifs asymptomatiques dans notre étude (9,2% des patients du groupe C-/A- qui avaient une première positivité d'APL n'ont pas été recontrôlés) sachant, comme nous le verrons par la suite, qu'il s'agit d'un groupe de patients à risque non négligeable d'évènement clinique (thrombotique et/ou obstétrical).

Il s'agit, à notre connaissance, d'une des premières études évaluant l'état actuel des pratiques de recherche de SAPL dans un centre hospitalo-universitaire français qui n'est très probablement que le reflet des pratiques professionnelles au moins à l'échelon national. De nombreux travaux affirment le risque majeur d'une triple positivité APL à la fois chez les

patients SAPL<sup>95</sup> et les patients encore asymptomatiques<sup>29</sup>. Or d'un point de vue pragmatique, de façon rétrospective, il est difficile de hiérarchiser les profils d'APL chez nos patients puisque plus de 40% des demandes de recherche d'APL sont incomplètes.

L'absence de recherche complète (ACC ou contrôle à 12 semaines) conduit donc au risque de ne pas diagnostiquer un SAPL, de ne pas identifier des patients APL+ à risque vasculaire et de méconnaître une triple positivité des SAPL (qui représente un facteur pronostic de récurrence).

## **B. Facteurs associés à un évènement clinique de SAPL (à l'inclusion)**

### **Au niveau biologique**

Dans notre étude, nous confirmons que les patients avec un ACC positif sont à haut risque d'évènement clinique (en analyse multivariée, l'ACC apparaît comme un facteur de risque indépendant avec un OR à 2,89, IC 95% 0.78-10.7). Ce sont des patients avec un risque thromboembolique majeur (OR=4.57, IC 95% 1,04-20.8). Ces résultats sont comparables à ceux de Pengo<sup>76</sup>. Ce dernier avait étudié sur une période de six ans, 618 patients qui avaient été adressés dans le Centre de Thrombose de Padoue, en Italie, pour une recherche de SAPL. Les positivités de l'ACC et d'antiβ2GP1 étaient des facteurs de risque indépendants d'évènement thromboembolique (OR=4.4 IC 95% 1.5-13.3 et OR=2.9, IC 95% 1.1-7.5 respectivement). Les populations étudiées dans les deux études ont des caractéristiques de sexe, d'âge et de maladies auto-immunes associées semblables. Toutefois dans l'étude de Pengo, seuls les évènements thromboemboliques ont été analysés<sup>76</sup> et non l'ensemble des manifestations cliniques du SAPL. Dans notre étude, seul l'ACC apparaît en analyse multivariée comme un facteur de risque d'évènement (lorsque l'on s'attache aux évènements cliniques du SAPL dans leur ensemble ainsi qu'aux évènements thromboemboliques). Les anticorps antiβ2GP1, alors que les taux de positivité (>40 GPL ou MPL) considérés dans notre étude sont plus importants que ceux de Pengo, n'apparaissent pas comme des facteurs de risque majeurs d'évènements cliniques, mais en considérant les taux faibles ils deviennent significatifs, comme les aCL. Cela remet en cause la trop grande spécificité et la faible sensibilité des critères de Sydney<sup>1</sup>.

## **Au niveau clinique**

Dans notre étude rétrospective, nous n'avons pu étudier l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire. Cependant il apparaît que le tabagisme pourrait être un facteur de risque d'évènement clinique du SAPL ( $p=0.13$ ) et principalement thromboembolique ( $p=0.046$ ).

La pilule oestro-progestative serait un facteur de risque indépendant d'évènement thromboembolique ( $p=0.078$  en analyse multivariée) ce qui confirme la contre-indication absolue de ce type de contraception chez les patients à haut risque thromboembolique dont les patients SAPL et par extension les patients APL+, Clinique+/APL-.

## **C. Suivi des patients à trois ans**

### **Suivi global**

Sur la période médiane de suivi de 42 mois chez l'ensemble des patients ayant fait l'objet d'une recherche d'APL, la positivité de ces derniers (confirmée à au moins douze semaines d'intervalle) apparaît, à nouveau, comme un facteur de risque de survenue d'un nouvel évènement clinique (thrombotique ou obstétrical). Parmi ces APL, l'ACC représente le facteur de risque principal confirmant son rôle prépondérant dans la pathogénie du SAPL. Nous avons souhaité étudier de manière plus précise les trois principaux groupes d'intérêt (SAPL, APL+ et clinique+/APL-) afin de tenter de répondre aux questions actuelles rencontrées par les prescripteurs lorsqu'ils recherchent des APL.

### **Suivi à proposer pour le SAPL**

Au cours de ce travail, tous les patients ayant un SAPL ont un traitement prophylactique conforme aux recommandations<sup>83</sup>. Malgré ce traitement adapté, six ont récidivé, soit une incidence cumulée de 24% de récurrences en trois ans, identique à celle retrouvée dans l'étude de Pengo où les patients ayant une triple positivité d'APL ont une incidence cumulée de 20% à trois ans de récurrence thromboembolique<sup>95</sup>. Ceci témoigne du fort potentiel de récurrence chez ces patients. Dans notre étude, 77% des récurrences sont des thromboses artérielles. Ceci est en accord avec la revue de littérature de Ruiz-Irastorza affirmant que le SAPL est un facteur de

risque de récurrence de thrombose artérielle<sup>96</sup>. Dans une autre revue de la littérature, récente, le taux de récurrence des thromboses chez les patients SAPL est compris entre 2 et 10 pour 100 patients-années<sup>97</sup> sachant que la majorité des patients étaient sous traitement anticoagulant bien conduit. Les récurrences sont plus importantes dans la première année de suivi<sup>95,98,99</sup>.

Chez nos patients ayant un SAPL, 66% de ceux qui ont une récurrence d'un évènement clinique ont un ACC positif, représentant un facteur de risque avec une tendance à la significativité statistique ( $p=0,15$ ). L'absence de significativité franche est probablement liée au fait que l'ACC n'a pas été recherché chez l'ensemble de notre population de SAPL. Dans la littérature, les facteurs de risque de récurrence thromboemboliques retrouvés sont l'ACC<sup>83</sup>.

Chez nos patients SAPL, les facteurs de risque cardio-vasculaire sont des facteurs prédominants de récurrence d'évènement clinique du SAPL. Un nombre de facteurs supérieur ou égal à 2 ainsi que le tabagisme sont associés au risque de récurrence chez l'ensemble des patients et un IMC élevé est associé au risque de récurrence dans la population particulière du SAPL « obstétrical ». Il est donc nécessaire chez les patients SAPL de corriger l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaires<sup>83</sup>.

Deux décès (par récurrence d'évènement artériel) ont été recensés sur trois ans parmi les 25 patients SAPL, soit 8%, ce qui est superposable au taux de mortalité constaté dans la population de SAPL ayant fait un AVC (13% de mortalité avec un âge moyen de 42 ans<sup>28</sup>). Le SAPL est donc une maladie grave avec un fort risque de morbidité et de mortalité.

A notre connaissance, il s'agit d'une des premières études utilisant de manière stricte les critères de Sydney, en excluant systématiquement les patients avec des taux d'APL faibles à moyens (que l'on a classés dans la catégorie clinique+/APL-).

### **Suivi des patients APL+**

La découverte d'une positivité d'APL sans manifestation clinique n'est pas rare : soit lors de la constatation d'un allongement du TCA ou lors du suivi d'un lupus et/ou d'autres maladies auto-immunes (indications reconnues et validées). Il s'agit toujours de cas difficiles à gérer et cela représente une problématique liée au SAPL actuellement non résolue. Le but de la prise en charge est de « prédire » voire de prévenir les patients APL+ qui sont à risque de développer un évènement clinique. Actuellement il n'y a pas de réel consensus quant à la conduite à tenir prophylactique chez ce type de patients<sup>100</sup>.

Dans la littérature, les patients APL+ ont un risque thrombotique compris entre 0 et 3.8% par an<sup>88,101-103</sup>. Dans notre étude, l'incidence annuelle d'évènement clinique (thrombotique ou obstétrical) est de 4%, semblable à l'incidence annuelle de nouvel évènement chez les patients qui ont un antécédent personnel d'évènement clinique (4,7%).

Dans l'étude menée par Tektonidou, comparant une population lupique avec et sans APL, les patients ayant des APL retrouvés positifs (selon les critères de Miyakis<sup>1</sup>) ont un taux d'incidence de thrombose de 2,09 évènements pour 100 patients-année (0,79 chez les patients sans APL) avec comme facteurs de risque indépendants de thrombose la positivité de l'ACC et une triple positivité des APL<sup>86</sup> mais il s'agissait d'une population plus féminine et jeune. Le risque thrombotique est sans doute multifactoriel, le lupus représentant un risque vasculaire indépendant et reconnu<sup>28</sup>.

Il paraît ainsi nécessaire de considérer les patients APL+ (avec ou sans lupus) à risque et de leur proposer au moins une prophylaxie par HBPM à dose préventive lors des situations à risque<sup>83</sup>.

Tout comme dans la population SAPL, le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire est primordial. Une étude prospective italienne a ainsi identifié deux facteurs de risque de premier évènement thrombotique chez les patients porteurs asymptomatiques d'APL : une HTA et la positivité de l'ACC<sup>104</sup>. Dans notre étude, le tabagisme et les forts taux d'aCL ou d'antiβ2GP1 sont associés de façon significative à un risque de premier évènement clinique (p=0.028 et p=0.05 respectivement). Enfin dans l'étude grecque de Tektonidou, 55% des patients lupiques APL+ qui présentent dans le suivi un épisode de thrombose vasculaire ont au moins un facteur de risque traditionnel cardio-vasculaire (HTA, dyslipidémie, diabète, syndrome néphrotique, contraception oestro-progestative)<sup>86</sup>.

La question reste débattue quant à la prophylaxie primaire par aspirine chez ces patients APL+. Les études rares sont contradictoires. Une des seules études randomisées, multicentriques, en double aveugle, a comparé 81 mg d'aspirine contre un placebo chez les patients ayant des APL positifs persistants et sans antécédents de thrombose. 98 patients ont été randomisés (48 dans le groupe aspirine et 50 dans le groupe placebo) et suivi en moyenne pendant 2,3 ans. L'incidence de thrombose était de 2,75 évènements pour 100 patients-années dans le bras aspirine et zéro évènement pour 100 patients-années dans le bras placebo mais sans aucune significativité statistique<sup>89</sup>. Dans l'étude de Pengo, chez des patients

asymptomatiques ayant une triple positivité des APL de façon persistante, la prophylaxie par aspirine approchait la significativité statistique en analyse univariée ( $p=0.2$ )<sup>29</sup>. Les recommandations actuelles proposent une prophylaxie primaire par aspirine chez les patients lupiques avec des APL positifs (grade 2B) tout comme chez les patients non lupiques mais avec d'autres facteurs de risque (grade 2C). L'Hydroxychloroquine paraît être une option thérapeutique intéressante de thromboprophylaxie primaire chez les patients lupiques ayant des APL positifs (grade 1B). Une étude a montré une efficacité de la prophylaxie primaire par aspirine chez des patientes APL+ ayant dans leurs antécédents une fausse couche précoce (et donc ne correspondant pas aux critères cliniques de Sydney du SAPL). Cette étude rétrospective a constaté une réduction des évènements thrombotiques après la grossesse : une incidence de 10% chez les patientes recevant l'aspirine contre 59% chez les patientes sans traitement<sup>105</sup>.

Enfin, dans notre étude, le nombre de patients APL+ est probablement sous-estimé par la manque d'exhaustivité des recherches biologique d'APL et principalement l'absence de recherche d'ACC chez les patients que nous avons classés Clinique-/APL- tout comme l'absence de contrôle à douze semaines d'une positivité des aPL.

### **Suivi des patients Clinique+/APL-**

Dans la pratique quotidienne il n'est pas rare de rencontrer des patients avec des manifestations cliniques typiques du SAPL avec une recherche d'APL de routine (aCL, anti $\beta$ 2GP1 et ACC) négative de façon persistante. Le terme de « SAPL séronégatifs » a été introduit en 2003 par Hughes pour décrire ces patients avec des manifestations cliniques hautement suggestives de SAPL et persistance d'APL négatifs<sup>106</sup>. Malgré l'élargissement des méthodes de recherche de nouveaux APL, il persiste une population « séronégative ».

Dans notre étude, nous avons considéré les patients Clinique+/APL- comme l'ensemble des patients ayant une caractéristique clinique de la définition du SAPL (critères de Sydney), sans étiologie pouvant expliquer cette symptomatologie (absence de facteur déclenchant ou bilan de thrombophilie négatif) et sans APL retrouvé.

L'incidence de récurrence d'évènement clinique dans cette population est retrouvée à 3,88 pour 100 personnes-années.

Il est donc nécessaire de considérer cette population à risque de récurrence et la thromboprophylaxie paraît importante :

- S'il existe un antécédent de thrombose veineuse, une prévention par HBPM à dose isocoagulante est nécessaire dans toutes les situations à risque (voyage en avion, alitement prolongé, chirurgie, voire la grossesse) ;
- S'il existe un antécédent d'évènement obstétrical, il est nécessaire de discuter en réunion pluridisciplinaire de la prise en charge préventive ;
- Dans tous les cas, il est indispensable de corriger les facteurs de risque cardiovasculaire. En effet, dans notre étude, le tabagisme est retrouvé comme un facteur de risque de récurrence de tout évènement clinique (thrombotique ou obstétrical) ( $p=0.015$ ).

Même si les patients Clinique+/APL- doivent être considérés à fort risque de récurrence, il est nécessaire de recontrôler des taux d'APL douteux car la prise en charge différerait si finalement il s'agissait de « vrais » patients SAPL. Certains experts évoquent même l'intérêt de considérer des seuils différents d'APL selon les situations cliniques. Un tableau clinique très évocateur de SAPL, même avec des APL à taux faibles, doit selon ces experts être considéré comme un « réel SAPL ».

Se discute finalement le terme de « SAPL séronégatif ». En effet très probablement des « vrais » SAPL sont sous-diagnostiqués du fait de la mauvaise exhaustivité de recherche d'APL et principalement par la faible recherche d'ACC dans notre étude. Nous faisons l'hypothèse dans notre étude qu'un tiers des SAPL ne sont pas diagnostiqués au sein de notre hôpital par l'absence de prescription de recherche d'ACC.

Ensuite, les recherches d'APL de routine, comportant les dosages d'aCL, d'anti $\beta$ 2GP1 et d'ACC, manquent très probablement de sensibilité pour le diagnostic de SAPL. Il serait intéressant d'élargir le bilan en recherchant d'autres anticorps antiphospholipides tels que l'Annexine V, la Phosphatidyléthanolamine, le complexe Vimentine/cardioline. Les anticorps IgG du complexe Vimentine/cardioline détectés par ELISA sont retrouvés non seulement chez 92% des patients SAPL mais aussi chez 55% d'une large population de « SAPL séronégatif ». Ils sont aussi retrouvés chez 43% de sujets lupiques, 17% de patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et chez aucun sujet sain. Le test réalisé à douze semaines d'intervalle confirme le même résultat dans la population de « SAPL séronégatif »<sup>107</sup>.

## **D. Limites de l'étude**

La limite principale de notre étude repose sur le fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective avec tous les biais que cela engendre et principalement l'impossibilité d'étudier l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire. En effet nous n'avons pas pu explorer la participation de l'obésité, de l'hypertension artérielle dans le risque d'évènement clinique. De plus nous aurions souhaité analyser les antécédents familiaux de MTEV mais les données étaient très souvent manquantes dans les dossiers.

La deuxième limite reste les faibles effectifs dans nos groupes d'intérêt que l'on a suivis sur trois ans (25 patients SAPL, 25 patients APL+ et 120 patients Clinique+/APL-). Cependant nous avons des résultats comparables à ceux des études de la littérature, en terme de caractéristiques cliniques, de sexe, d'âge, de pathologie associée, de récurrence thrombotique, confirmant que nos résultats sont représentatifs.

Enfin, il existe un biais de recrutement. En effet seuls les patients ayant fait l'objet d'une recherche d'APL ont été inclus, leur recrutement dépendant donc de la détection par le prescripteur. Certains SAPL sont donc très probablement méconnus par absence de recherche d'APL car l'indication n'est pas posée par le médecin.

## **E. Perspectives**

Il sera intéressant d'envisager une stratification du risque de récurrence d'évènement clinique des patients SAPL en fonction du type d'APL, de la symptomatologie clinique du SAPL et du terrain (principalement des facteurs de risque cardio-vasculaires). Un tel score de risque permettrait de trouver la meilleure conduite à tenir prophylactique primaire et secondaire des patients SAPL au cas par cas.

Par ailleurs concernant la population APL +, il serait intéressant de réaliser une étude randomisée évaluant la prophylaxie primaire par aspirine chez des patients APL+, asymptomatiques, avec des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Enfin il est nécessaire de poursuivre notre démarche d'évaluation des pratiques professionnelles concernant les prescriptions de recherche biologique du SAPL. Une

information régulière auprès des différents prescripteurs permettra progressivement, à notre avis, d'améliorer les pratiques et l'exhaustivité des bilans biologiques et par conséquent le dépistage du SAPL.

## 8. Conclusion

Le SAPL est une maladie systémique auto-immune qui intéresse un grand nombre de médecins de différentes spécialités médicales.

Les recherches d'APL sont réalisées fréquemment dans des centres hospitaliers comme le CHU de Nantes. Or, seules 5% de ces recherches aboutissent actuellement au diagnostic de SAPL. Cette faible rentabilité est en partie liée à des demandes restant incomplètes.

Toutefois, même si le diagnostic de SAPL n'est pas fait, le fait d'avoir évoqué ce diagnostic par la recherche d'APL revêt une importance non négligeable pour le suivi et la prise en charge ultérieure des patients.

- La positivité des APL (symptomatiques ou non) est un facteur de risque d'évènement clinique (thrombotique ou obstétrical) dans le suivi de ces patients à trois ans ;
- Les patients ayant un tableau clinique évocateur de SAPL sans positivité des APL sont à risque significatif de récurrence.

Nous avons constaté que les bilans réalisés au CHU de Nantes étaient très souvent incomplets ce qui est probablement responsable d'une méconnaissance de cas de SAPL. Un tiers des cas de SAPL serait ainsi non diagnostiqué par le manque d'exhaustivité de la recherche biologique : absence de recherche de l'ACC dans 40% des dossiers et absence de contrôle à douze semaines d'une positivité des APL. Cela doit être corrigé par une meilleure information des prescripteurs.

L'ACC est parmi les APL, mais aussi de manière générale, le facteur de risque d'évènement clinique (thrombotique et/ou obstétrical) le plus important. Il doit être recherché systématiquement si l'hypothèse d'un SAPL est évoquée, même en cas de TCA non allongé.

Par ailleurs, les patients ayant un SAPL sont à très haut risque de récurrence d'un nouvel évènement clinique, principalement s'ils ont un ACC positif. Les facteurs de risque cardiovasculaire, particulièrement le tabagisme, doivent être pris en compte.

Les patients APL+ (ou « APL biologiques ») ne doivent pas être négligés car ils ont un risque de premier évènement clinique aussi important que les patients ayant un antécédent personnel d'évènement clinique.

Enfin, le débat reste ouvert quant aux patients « SAPL séronégatifs ». Ne négligeons pas, dans notre population, les recherches d'APL incomplètes (principalement de l'ACC). Le bilan actuellement réalisé en routine est-il suffisamment sensible pour le dépistage de l'ensemble des patients SAPL ? Cela justifie-t-il d'élargir le bilan (recherche du complexe Vimentin/cardioline, Annexine V) alors que le bilan actuel est loin d'être réalisé de manière exhaustive?

## **9. Annexes**

### **A. Annexe 1**

#### **Tests de dépistage**

La recherche de LA doit s'effectuer sur des échantillons plasmatiques si possible dépourvus d'héparine et strictement déplaquetés (par double centrifugation ou filtration) afin d'éviter la neutralisation de l'anticorps par lyse de plaquettes résiduelles.

Néanmoins, la présence d'héparine peut être détectée par le temps de thrombine. Il faut noter que la recherche d'anticoagulants circulants lupiques peut être effectuée chez des patients prenant des anticoagulants oraux.

Le temps de céphaline activé (TCA) permet de dépister entre 50 et 70 % des anticoagulants circulants lupiques. La sensibilité varie en fonction du réactif utilisé et notamment en fonction de sa composition en phospholipides (concentration totale de phospholipides et concentration de phosphatidylsérine). Les différents laboratoires d'hémostase n'utilisant pas toujours les mêmes réactifs, il est extrêmement important d'effectuer les dosages dans le même laboratoire. Il faut par ailleurs noter que la sensibilité du TCA est affectée par l'augmentation du facteur VIII, qui peut être observée dans un contexte inflammatoire et qui peut masquer l'effet d'un anticoagulant circulant lupique de faible activité. Il faut bien noter qu'aucun test ne permet de détecter tous les anticoagulants circulants lupiques. En d'autres termes, un test de dépistage simple comme la recherche d'un allongement spontané du TCA peut être négatif, même en présence d'anticoagulants circulants lupiques. En cas de forte suspicion clinique de SAPL, il peut être important de poursuivre les investigations à la recherche d'anticoagulants circulants lupiques même devant un TCA normal<sup>75</sup>.

Le temps de venin de vipère Russell dilué (DRVVT) fait intervenir un activateur du facteur X agissant en présence de phospholipides. En comparaison au test précédent, il n'est influencé ni par la présence d'héparine, ni par les déficits touchant les facteurs VII, VIII, IX ou les facteurs contact ou par les inhibiteurs, même de titre élevé, spécifiquement dirigés contre ces facteurs. Le test étant plus spécifique que le TCA ou le Temps de Thromboplastine Dilué (TTD), il permet d'exclure la présence d'un anticoagulant circulant lupique. Il permet surtout

de détecter chez certains malades un anticoagulant circulant lupique non dépisté par les autres tests.

### **Mise en évidence d'une activité inhibitrice**

L'absence de correction du temps de coagulation ou sa correction seulement partielle signe la présence d'un inhibiteur de la coagulation.

Concernant le TCA, la correction du temps de coagulation est quantifiée par l'indice de Rosner qui est calculé selon la formule :  $100 \times [(TCA_{\text{mélange}} - TCA_{\text{témoin}}) / TCA_{\text{patient}}]$ . On considère que le test est négatif s'il est inférieur à 12, douteux entre 12 et 15 et positif s'il est supérieur ou égal à 15.

Pour le DRVVT, on calcule le rapport temps du mélange/temps témoin. On considère que le test est négatif s'il est inférieur à 1,10, douteux entre 1,10 et 1,20 et positif s'il est supérieur ou égal à 1,20. Néanmoins, en pratique, le mélange (plasma patient+plasma normal) n'est réalisé qu'en présence de déficit en facteur(s) du complexe prothrombinique, notamment lors d'un traitement par antivitamines K.

### **Confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur de la coagulation**

Avant d'affirmer que l'inhibiteur de la coagulation est bien un anticoagulant circulant lupique, il est indispensable de démontrer la dépendance de son activité anticoagulante en phospholipides. Cette étape est nécessaire pour différencier les anticoagulants circulants lupiques d'un anticorps anti-facteur de la coagulation (par exemple un anticorps anti-VIII). Elle consiste à réaliser à nouveau le ou les tests de dépistage initialement anormaux (allongement du temps de coagulation) en augmentant la concentration en phospholipides des réactifs, afin de neutraliser au moins partiellement l'inhibiteur de la coagulation. Un raccourcissement du temps de coagulation traduit la présence d'anticoagulants circulants lupiques.

### **Exclusion d'une coagulopathie associée**

Il faut, même en présence d'un anticoagulant circulant lupique, éliminer toute autre cause pouvant allonger le temps de coagulation sur les tests de dépistage : les déficits en facteur(s) de la voie endogène (VIII, IX, XI, XII, facteurs contact) devant un allongement très marqué

du TCA, les déficits en facteur(s) du complexe prothrombinique (II, V, VII, X) devant une perturbation importante du TTD ou du DRVVT.

Devant un allongement concomitant du temps de Quick et du TCA, on doit exclure l'éventualité rare d'un déficit acquis en prothrombine associé à la présence d'un anticoagulant circulant lupique, qui peut s'accompagner d'un grave syndrome hémorragique (« LA-hypoprothrombinaemia syndrome ») qui est dû à la présence d'anticorps anti-prothrombine non neutralisants mais responsables d'une épuration rapide des complexes antigène-anticorps.

## 10. Bibliographie

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH* 2006;4:295–306.
2. Gris J-C, Bouvier S, Molinari N, Galanaud J-P, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood* 2012;119:2624–2632.
3. Boffa MC, Piette JC. Questions-answers about antiphospholipid-protein antibodies and the “antiphospholipid antibody syndrome.” *Ann Médecine Interne* 1996;147 Suppl 1:54–56.
4. Bowie EJ, Thompson JH Jr, Pascuzzi CA, Owen CA Jr. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963;62:416–430.
5. Cohen JH, Revillard JP, Benveniste E, Thoulon JM. [Normal pregnancy with circulating anticoagulant after spontaneous abortion. Soulier - Boffa syndrome]. *Nouv Presse Médicale* 1982;11:3795.
6. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;2:1211–1214.
7. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J Clin Res Ed* 1983;287:1088–1089.
8. Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol* 1987;26:324–326.
9. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* 1990;336:177–178.
10. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–1311.
11. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752–763.
12. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145–151.
13. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994;72:209–213.
14. Quéméneur T, Lambert M, Hachulla E, Dubucquoi S, Caron C, Fauchais A-L, et al. Significance of persistent antiphospholipid antibodies in the elderly. *J Rheumatol* 2006;33:1559–1562.
15. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498–1509.

16. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Jesus GR de, Erkan D, et al. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis. *Arthritis Care Res* 2013.
17. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019–1027.
18. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991;49:193–280.
19. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo M-C, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)* 2005;84:225–230.
20. Moulis G, Delavigne K, Huguet F, Fortenfant F, Beyne-Rauzy O, Adoue D. [Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombosis: a comparative survey between chronic immune thrombocytopenia and primary antiphospholipid syndrome]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne* 2011;32:724–729.
21. Piette JC. 1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: a "mission impossible"? *Lupus* 1996;5:354–363.
22. Finazzi G. The epidemiology of the antiphospholipid syndrome: who is at risk? *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:271–276.
23. Meroni PL, Peyvandi F, Foco L, Bernardinelli L, Fetiveau R, Mannucci PM, et al. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies and the risk of myocardial infarction in young premenopausal women. *J Thromb Haemost JTH* 2007;5:2421–2428.
24. Anon. Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group (APASS). *Neurology* 1997;48:91–94.
25. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827–1832.
26. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003;102:2717–2723.
27. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, Rosenberg N, Gitel S, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke J Cereb Circ* 2000;31:1283–1288.
28. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1428–1432.
29. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011;118:4714–4718.

30. Roldan V, Lecumberri R, Muñoz-Torrero JFS, Vicente V, Rocha E, Brenner B, et al. Thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2009;124:174–177.
31. Cervera R. Lessons from the “Euro-Phospholipid” project. *Autoimmun Rev* 2008;7:174–178.
32. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998;104:332–338.
33. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171–196.
34. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002859.
35. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253–257.
36. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33:2214–2221.
37. Martinez-Zamora MA, Peralta S, Creus M, Tassies D, Reverter JC, Espinosa G, et al. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:61–66.
38. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:508–512.
39. Asherson RA, Kant KS. Antiphospholipid antibodies and the kidney. *J Rheumatol* 1993;20:1268–1272.
40. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:355–377.
41. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev* 2013;12:1085–1090.
42. Gigante A, Gasperini ML, Cianci R, Barbano B, Giannakakis K, Donato D Di, et al. Antiphospholipid antibodies and renal involvement. *Am J Nephrol* 2009;30:405–412.
43. Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2006;33:2379–2382.
44. Toubi E, Krause I, Fraser A, Lev S, Stojanovich L, Rovensky J, et al. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:499–504.

45. Nochy D, Daugas E, Huong DL, Piette JC, Hill G. Kidney involvement in the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:127–132.
46. Acland KM, Darvay A, Wakelin SH, Russell-Jones R. Livedoid vasculitis: a manifestation of the antiphospholipid syndrome? *Br J Dermatol* 1999;140:131–135.
47. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996;93:1579–1587.
48. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Bonizzato S, Muzzupappa S, Atzeni F, et al. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:574–579.
49. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005;14:691–696.
50. Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Liu HW. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990;89:411–419.
51. Vaarala O, Mänttari M, Manninen V, Tenkanen L, Puurunen M, Aho K, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995;91:23–27.
52. Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 2004;114:501–507.
53. Bili A, Moss AJ, Francis CW, Zareba W, Watelet LF, Sanz I. Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events: a prospective study of 1150 patients. Thrombogenic Factors, and Recurrent Coronary Events Investigators. *Circulation* 2000;102:1258–1263.
54. Sangle SR, D’Cruz DP, Jan W, Karim MY, Khamashta MA, Abbs IC, et al. Renal artery stenosis in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. *Ann Rheum Dis* 2003;62:999–1002.
55. Cacoub P, Wechsler B, Piette JC, Beaufile H, Herreman G, Bletry O, et al. Malignant hypertension in antiphospholipid syndrome without overt lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:479–485.
56. Lacueva J, Enríquez R, Cabezuolo JB, Arenas MD, Teruel A, González C. Acute renal failure as first clinical manifestation of the primary antiphospholipid syndrome. *Nephron* 1993;64:479–480.
57. Sakaguchi S, Kitazawa K, Watanabe M, Mukai K, Totsuka D, Shibata T, et al. A case of primary antiphospholipid antibody syndrome with acute renal failure showing thrombotic microangiopathy. *Am J Nephrol* 1999;19:594–598.
58. Kincaid-Smith P, Nicholls K. Renal thrombotic microvascular disease associated with lupus anticoagulant. *Nephron* 1990;54:285–288.
59. Daugas E, Nochy D, Huong DLT, Duhaut P, Beaufile H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol JASN* 2002;13:42–52.

60. Glueck HI, Kant KS, Weiss MA, Pollak VE, Miller MA, Coots M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med* 1985;145:1389–1395.
61. Fakhouri F, Noël L-H, Zuber J, Beaufile H, Martinez F, Lebon P, et al. The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2003;41:1205–1211.
62. Francès C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Biousse V, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:209–219.
63. Arnsen Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:97–108.
64. Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I, Blank M, Font J, Landenberg P von, et al. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2004;31:1344–1348.
65. Mouadeb DA, Ruckenstein MJ. Antiphospholipid inner ear syndrome. *Laryngoscope* 2005;115:879–883.
66. Gorshtein A, Levy Y. Orthopedic involvement in antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:167–171.
67. Alecsandru D, Fernandez-Cruz E, Carbone J. Non-traumatic metatarsal fracture: uncommon complication of primary antiphospholipid syndrome. *Rev Clínica Española* 2010;210:310–311.
68. Funauchi M, Hamada K, Enomoto H, Ikoma S, Ohno M, Kinoshita K, et al. Characteristics of the clinical findings in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura who are positive for antiphospholipid antibodies. *Intern Med Tokyo Jpn* 1997;36:882–885.
69. Delezé M, Alarcón-Segovia D, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Fernández-Dominguez L, Gomez-Pacheco L, et al. Hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1989;16:926–930.
70. Masliah-Planchon J, Darnige L. [Antiphospholipid antibodies and haemostasis]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne* 2012;33:181–188.
71. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74:1185–1190.
72. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost JTH* 2009;7:1737–1740.
73. Loizou S, McCrea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC, Harris EN. Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985;62:738–745.

74. Hunt JE, McNeil HP, Morgan GJ, Cramer RM, Krilis SA. A phospholipid-beta 2-glycoprotein I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. *Lupus* 1992;1:75–81.
75. Arnoux D, Boutière B, Sanmarco M. [Antiphospholipid antibodies: clinical significance and biological diagnosis]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000;58:557–574.
76. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005;93:1147–1152.
77. Anon. [Proceedings and abstracts of the 64th Congress of the French National Society of Internal Medicine, December 14-16, 2011, Paris, France]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne* 2011;32 Suppl 2:S201–294.
78. Arvieux J, Roussel B, Jacob MC, Colomb MG. Measurement of anti-phospholipid antibodies by ELISA using beta 2-glycoprotein I as an antigen. *J Immunol Methods* 1991;143:223–229.
79. Harris NE, Pierangeli S. What is the “true” antigen for antiphospholipid antibodies? *Lancet* 1990;336:1505.
80. Oosting JD, Derksen RH, Hackeng TM, Vliet M van, Preissner KT, Bouma BN, et al. In vitro studies of antiphospholipid antibodies and its cofactor, beta 2-glycoprotein I, show negligible effects on endothelial cell mediated protein C activation. *Thromb Haemost* 1991;66:666–671.
81. Matsuura E, Igarashi Y, Yasuda T, Triplett DA, Koike T. Anticardiolipin antibodies recognize beta 2-glycoprotein I structure altered by interacting with an oxygen modified solid phase surface. *J Exp Med* 1994;179:457–462.
82. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Phospholipid specificity and requirement of beta 2-glycoprotein-I for reactivity of antibodies from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 1992;5:787–801.
83. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011;20:206–218.
84. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901–907.
85. Lockshin MD, Erkan D. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1177–1179.
86. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009;61:29–36.
87. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Soltesz P, Shoenfeld Y, Szegedi G, et al. Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: a 5-year follow-up. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:131–137.

88. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992;117:997–1002.
89. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum* 2007;56:2382–2391.
90. Cohn DM, Goddijn M, Middeldorp S, Korevaar JC, Dawood F, Farquharson RG. Recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies: prognosis of subsequent pregnancy. *J Thromb Haemost JTH* 2010;8:2208–2213.
91. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC* 2004;26:729–734.
92. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005;83:684–690.
93. Fouda UM, Sayed AM, Abdou A-MA, Ramadan DI, Fouda IM, Zaki MM. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2011;112:211–215.
94. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, Groot PG de, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol* 2009;8:998–1005.
95. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost JTH* 2010;8:237–242.
96. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007;57:1487–1495.
97. Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, Bertero MT, Carignola R, Montaruli B, et al. Thrombotic recurrences and bleeding events in APS vascular patients: a review from the literature and a comparison with the APS Piedmont Cohort. *Autoimmun Rev* 2013;12:826–831.
98. Bertero MT, Bazzan M, Carignola R, Montaruli B, Silvestro E, Sciascia S, et al. Antiphospholipid syndrome in northwest Italy (APS Piedmont Cohort): demographic features, risk factors, clinical and laboratory profile. *Lupus* 2012;21:806–809.
99. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, Escudero A, Cuadrado MJ, Hughes GRV. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002;162:1164–1169.
100. Erkan D, Derksen R, Levy R, Machin S, Ortel T, Pierangeli S, et al. Antiphospholipid Syndrome Clinical Research Task Force report. *Lupus* 2011;20:219–224.

101. Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 2004;31:1560–1567.
102. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciaverella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996;100:530–536.
103. Basili S, Violi F. Aspirin in asymptomatic patients with a confirmed positivity of antiphospholipid antibodies. *Intern Emerg Med* 2008;3:373–374.
104. Ruffatti A, Ross T Del, Ciprian M, Bertero MT, Sciascia S, Salvatore S, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1083–1086.
105. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466–1467.
106. Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1127.
107. Ortona E, Capozzi A, Colasanti T, Conti F, Alessandri C, Longo A, et al. Vimentin/cardioliipin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2010;116:2960–2967.

## **Caractéristiques et devenir clinico-biologiques des patients ayant fait l'objet d'une recherche de SAPL au CHU de Nantes.**

---

### **RESUME**

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique au CHU de Nantes étudiant les caractéristiques cliniques et biologiques de l'ensemble des patients ayant fait l'objet d'une recherche d'antiphospholipides (APL) au premier trimestre 2009 et leur devenir à trois ans. 559 demandes ont été réalisées. Le devenir à 3 ans est essentiellement marqué par la survenue d'événements cliniques (majoritairement thrombotiques au niveau artériel) et par une mortalité non négligeable pour une population jeune (8% parmi les patients SAPL). La positivité de l'anticoagulant circulant lupique (ACC) représente un facteur de risque indépendant d'évènement clinique du SAPL ( $p=0.11$ ), principalement thrombotique ( $p=0.04$ ). Le taux d'incidence d'évènement clinique est de 6,45, 3,21 et 3,88 pour 100 personnes-année chez les patients SAPL, APL+ et clinique+/APL- respectivement. Les APL sont un facteur de risque de nouvel évènement clinique à trois ans ( $p=0.024$ ). 47% des demandes de recherche d'APL sont incomplètes principalement par l'absence de recherche de l'ACC qui est cependant l'APL le plus thrombogène. Les patients APL+ sont à risque d'évènement clinique

---

### **MOTS-CLES**

Syndrome des Antiphospholipides ; anticoagulant circulant ; thrombose ; risque cardio-vasculaire