

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-18

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de Médecine Interne)

Par

Colombe MASSON

Présentée et soutenue publiquement le 02/07/2021

**Syndrome des antiphospholipides après 65 ans :
Etude comparative rétrospective des caractéristiques clinico-biologiques et
des récurrences thrombotiques**

Président : Monsieur le Professeur Christian AGARD

Directeur de thèse : Docteur Olivier ESPITIA

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de Médecine Interne)

Par

Colombe MASSON

Présentée et soutenue publiquement le 02/07/2021

**Syndrome des antiphospholipides après 65 ans :
Etude comparative rétrospective des caractéristiques clinico-biologiques et
des récives thrombotiques**

Président : Monsieur le Professeur Christian AGARD

Directeur de thèse : Docteur Olivier ESPITIA

Remerciements

Au Docteur Olivier Espitia

Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse. Merci pour ta disponibilité, ta rigueur scientifique et ta gentillesse, et merci pour tes nombreux conseils tout au long de la réalisation de ce travail.

Au Professeur Christian Agard

Merci pour votre sympathie, pour votre disponibilité durant l'internat, et pour les enseignements que vous m'avez apportés lors des semestres en médecine interne.

Merci de me faire l'honneur d'être président de ce jury.

Au Professeur Mohamed Hamidou

Merci pour ce que vous m'avez appris. Votre grande curiosité médicale est un exemple à suivre.

Je n'oublierai pas votre humanité auprès des patients et des équipes.

Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de ce travail.

Au Professeur Stéphane Zuily

Merci d'avoir accepté ce projet entre Nantes et Nancy. Merci pour votre accueil et votre disponibilité lors de ma venue à Nancy.

Vous me faites l'honneur d'être membre du jury de ma thèse.

Au Docteur Marie Audrain

Merci pour vos conseils en immunologie. Merci pour votre travail sur le 99^{ème} percentile avec Docteur Caroline Hémond, et pour votre accueil au laboratoire.

Merci de faire partie du jury de ma thèse.

Au Docteur Karin Parent

Merci pour tout ce que tu m'as appris, merci pour le compagnonnage et pour tes conseils précieux tout au long de mes études. Un immense merci de venir jusqu'à Nantes pour faire partie du jury de ma thèse.

A ma grand-mère paternelle, pour sa joie de vivre.

A mon grand-père paternel, qui m'a transmis sa passion pour la médecine, qui est un modèle d'humanité, de connaissance et de curiosité.

A ma grand-mère maternelle, pour sa présence et ses innombrables attentions.

A mon grand-père maternel, pour son goût de la vie.

A mes parents, qui m'ont soutenue durant ces longues études. Merci pour vos encouragements et pour votre présence. Merci d'avoir créé cet environnement favorable au travail. Merci pour le piano, qui m'a accompagnée tout au long de ces années.

A Elodie, pour ta recherche de vérité, pour ton incroyable capacité à relativiser.

A Vianney, pour ton humour, et pour tes conseils avisés.

A Philippine, pour ces moments passés ensemble, pour les confidences et les fous rires.

A Aurian, pour ta joie de vivre contagieuse.

A Mané et Berni, Martin, Caroline, Sixtine, Nicolas et Laure-Marine, ma 2^{ème} famille, merci pour votre accueil.

A mes premiers professeurs,

Monsieur Wetzl, Mme Goddaer, Monsieur Vanrapenbusch,

Aux médecins qui m'ont tant appris,

Au Docteur Laurent, pour ce stage, qui m'a fait passer du littéraire au scientifique.

A Camille Rivière, pour tous les conseils que tu m'as donnés,

A Noelle Javier, pour ton accueil chaleureux au Mount Sinai Hospital.

A Albane, ton humanité et ton empathie envers les patients reste un exemple que je souhaite suivre,

A Marie D, pour ton intégrité et ta gentillesse,

A Alexandra, pour ton dynamisme et ton énergie positive,

A Diane, Adrien, Gwenola et Nathalie, vous m'avez si bien accueillie, je n'oublierai pas ce stage en USP et votre empathie envers les patients,

A Zakaria et David, pour ce semestre en néphrologie, pour votre humour et pour ce que vous m'avez appris.

A mes amis de médecine de Lille,

A Charlotte, merci pour ce binôme que nous avons formé en P1, et tous ces moments passés ensemble

A Floriane, Ségolène et Juliette F, mes sous-colleuses et amies précieuses.

A Thomas, pour cette amitié unique,

A Louise, merci pour ta présence attentionnée,

A Juliette C, pour ton amitié et ta générosité,

A mes co-internes

Aux Magettes, à Marc, Dorian, Marie, Gwenvael, Louise, Guillaume, Charles, Gaëtan, Marie.

Merci d'avoir rendu ces semestres mémorables !

Aux équipes soignantes qui ont tellement changé mon quotidien, merci pour votre bonne humeur, votre présence auprès des patients.

A Florence, Christelle, Claire, Manon, Emilie, Tatiana, Hélène, David, Myriam, Guylaine, Marine, et tout ceux et celles que j'oublie.

A mes amis,

Tiphaine, Julien, Juliette, Laure et Floriane, mes nachos préférés,

A Clarisse et Xavier, Albane et Quentin, Inès et Thierry, Ségo et Antho, pour les soirées nantaises,

Solène, pour les heures à discuter et à refaire le monde,

Judith, pour notre amitié hors du temps, dans les remparts de Vézelay,

Ezechielle, merci pour ta sagesse et tes conseils.

Marthe et Céline, mes témoins en or, merci d'être toujours là,

Inès, merci toutes ces discussions, notre rencontre aux Philippines est un vrai cadeau,

Marianne, merci pour ton amitié, pour ta présence dans les moments clés de ma vie

A Alix,

A Paul, pour ton soutien sans faille et ta patience, pour ces années passées à tes côtés et pour tous les projets à venir, merci mille fois.

Table des matières

INTRODUCTION.....	11
A. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES	11
1. Définition	11
2. Diagnostic et Classification.....	11
3. Historique du SAPL	13
4. Epidémiologie	14
5. Présentation clinique	16
6. Biologie	18
7. Physiopathologie	23
8. Traitement	28
B. SAPL DU SUJET AGÉ.....	32
1. Anticorps antiphospholipides et sujet âgé.....	32
2. SAPL et sujet âgé.....	33
3. Vieillissement et Thrombose	34
C. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	35
D. OBJECTIFS DE L'ETUDE	36
1. Objectif principal.....	36
2. Objectifs secondaires.....	36
II MATERIEL ET METHODE.....	37
A. SELECTION DE LA POPULATION	37
1. Patients SAPL ou aPL persistants.....	37
2. Constitution de la cohorte	37
3. Seuil de positivité des aPL	38
B. RECUEIL DES DONNEES.....	39
1. Modalités du recueil.....	39
2. Données recueillies	39
C. ANALYSE STATISTIQUE.....	40
1. Analyse descriptive	40
2. Analyse comparative.....	40
III RESULTATS	41
A. Diagramme de flux.....	41
B. Analyse comparative : SAPL $\geq$ 65 ans et SAPL < 65 ans	42
1. Caractéristiques au diagnostic de SAPL	42
2. Présentation clinique du SAPL	45
3. Suivi	47
C. Analyse comparative : SAPL $\geq$ 65 ans et aPL persistants $\geq$ 65 ans.....	50

1. Caractéristiques.....	50
2. Motif du dosage chez les aPL persistants	51
IV DISCUSSION	53
Caractéristiques du SAPL selon l'âge.....	53
Caractéristiques des patients aPL persistants.....	56
Limites de l'étude	57
Balance bénéfice risque des traitements anticoagulants	57
Quand doser les aPL après 65 ans ?	58
Facteurs prédictifs de SAPL chez les patients âgés	59
V. CONCLUSION	60
VI. Références	61

Liste des abréviations

AAP: Antiagrégant plaquettaire
a β 2GP1: Anticorps anti β 2-glycoprotéine 1
aCL: Anticorps anticardiolipines
AOD: Anticoagulants oraux directs
aPE: Anti-phosphatidyléthanoline
aPL: Anticorps antiphospholipide
aPS: Anticorps anti-phosphatidylsérine
aPT: Anticorps anti-prothrombine
aPTT: Activated partial thromboplastin time
AVC: Accident vasculaire cérébral
AVK: Antivitamine K
CAPS : Catastrophic antiphospholipid syndrome
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée
drVVT : Temps de venin de vipère Russel dilué
ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay
EULAR: European League Against Rheumatism
FdR : Facteur de risque

FDRCV : Facteur de risque cardio-vasculaire
GPL Gramme(s) Unité correspondant à une concentration d'aCL de 1 μ g/ml
HTA: Hypertension artérielle
INR: International normalized Ratio
HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count
ISTH: International Society of Thrombosis and Haemostasis
LAC : Lupus anticoagulant ou anticoagulants circulants de type lupique
LES : Lupus Erythémateux Systémique
MFIU : Mort fœtale in utero
MTEV : Manifestations thrombo-emboliques veineuses
SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SAPL : Syndrome des antiphospholipides
TCA : Temps de céphaline activée
TFPI: Tissue factor pathway inhibitor
TP: Taux de prothrombine
UI : Unité(s) internationale(s)

INTRODUCTION

A. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

1. Définition

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) fait partie des thrombophilies acquises.

C'est une maladie auto-immune qui associe la présence d'auto-anticorps circulants de type antiphospholipide (aPL), à des manifestations thrombotiques et / ou obstétricales.

Les 3 principaux anticorps retrouvés dans le SAPL[1] sont:

- l'anticoagulant circulant de type lupique (LAC),
- l'anticorps anti- β 2-glycoprotéine de type 1, ($\alpha\beta$ 2GP1) de sous type IgG ou IgM,
- l'anticorps anti-cardiolipine (aCL) de sous type IgG ou IgM.

2. Diagnostic et Classification

Selon les critères de classification de Sydney de 2006 et les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), le SAPL est défini par l'association de 2 critères, clinique et biologique.

Il s'agit de critères de classification établis pour la recherche, mais qui sont utilisés en pratique clinique à visée diagnostique.

➤ Critère clinique

- Thrombose artérielle, veineuse, ou microvasculaire, confirmée par imagerie ou analyse anatomopathologique.
- Complications obstétricales :
 - 3 fausses couches consécutives et inexpliquées survenues avant la 10^{ème} semaine de grossesse,
 - et/ou mort fœtale in utero survenue après la 10^{ème} semaine de grossesse,

- et/ou prématurité avant la 34^{ème} semaine de grossesse suite à une éclampsie, une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire.

➤ Critère biologique

Positivité d'au moins un des 3 anticorps ci-dessous, persistante à au moins 12 semaines d'intervalle.

- LAC

-aCL de sous type IgG ou IgM, à un taux supérieur à 40 unités GPL/MPL ou supérieur au 99^{ème} percentile

- aβ2GP1 de sous type IgG ou IgM à un taux supérieur à 40 unités GPL/MPL ou supérieur au 99^{ème} percentile.

Si plus de 5 ans séparent les manifestations cliniques et le premier dosage positif des aPL, le diagnostic de SAPL ne peut être retenu [1–4].

➤ Classification du SAPL

On définit différents types de SAPL en fonction du profil immunologique.

Type I : au moins 2 anticorps positifs.

Type II: un seul anticorps positif :

IIa: LAC positif

IIb: aCL positif IgG ou IgM

IIC: aβ2GP1 positif IgG ou IgM [5].

On peut aussi classer le SAPL en fonction du nombre d'anticorps positifs :

- SAPL simple positif,
- SAPL double positif,
- SAPL triple positif.

Le SAPL peut être associé à d'autres maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux systémique (LES). Il s'agit alors d'un SAPL secondaire. On parle de SAPL primaire lorsqu'il est isolé.

3. Historique du SAPL

➤ La cardiolipine

La cardiolipine est un composant phospholipidique majeur des membranes mitochondriales. En 1906, elle est extraite pour la première fois de muscle bovin pour être utilisée comme antigène dans un test de dépistage de la syphilis, le test de Wasserman. Cependant, ce test n'est pas spécifique à la syphilis. Il est également positif en cas de lupus érythémateux systémique (LES), de paludisme, ou de tuberculose [6].

➤ Anticorps anticoagulant lupique

Le phénomène d'anticoagulation in-vitro a été décrit pour la première fois en 1952 par Conley et Hartman chez deux patientes lupiques, qui présentaient des saignements, avec une fausse positivité au test de Wasserman [7].

Un anticorps anticoagulant circulant a été décrit pour la première fois en 1957 par Laurell et Nilson [8]. On parle d'anticoagulant lupique à partir de 1972. Ce nom porte à confusion. En effet, les patients porteurs d'un anticoagulant lupique ne sont pas forcément atteints de LES, et il sera prouvé par la suite qu'ils sont plus à risque de thrombose que de saignement [9].

Le lien entre complications obstétricales et le LAC a été décrit en 1975 par Nilsson [10].

En 1983, Hughes établit un lien entre thromboses, complications obstétricales et présence d'un LAC [11].

➤ Anticorps anti-cardiolipine

L'association fréquente entre un test de syphilis positif et la présence d'un LAC conduit à l'hypothèse d'un anticorps anti-cardiolipine, qui serait dirigé contre la cardiolipine et les phospholipides chargés négativement.

En 1983, une étude menée par Harris et al. met en évidence cet anticorps [12].

➤ La β 2 glycoprotéine 1

En 1990, plusieurs équipes découvrent qu'un cofacteur protéique, la β 2 glycoprotéine 1 permet aux aPL de se fixer sur les phospholipides [13].

➤ Classification

En 1992 est décrit pour la première fois la forme la plus sévère du SAPL, le syndrome catastrophique des anti-phospholipides, qui associe des thromboses disséminées à la présence d'aPL [14].

Les critères de Sapporo définissent en 1999 une classification du SAPL [2]. Celle-ci est révisée en 2006, avec les critères de Sydney [1].

La figure 1 retrace l'historique des découvertes dans le SAPL.

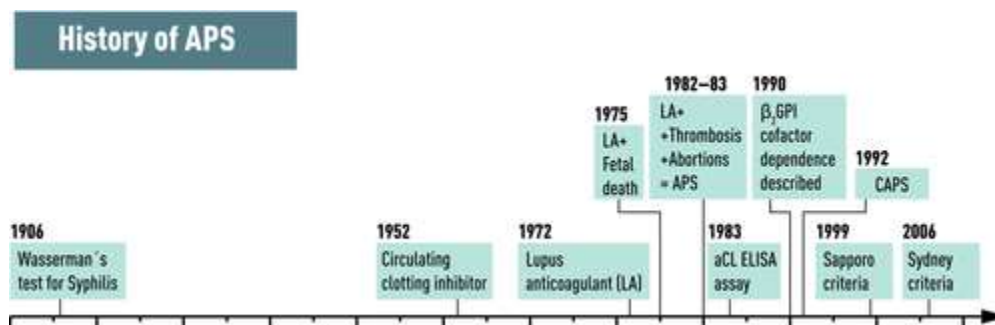


Figure 1: historique du SAPL [15]

4. Epidémiologie

a. SAPL

Le SAPL est reconnu comme une des causes les plus fréquentes de thrombophilie acquise.

L'incidence du SAPL a été récemment évaluée dans une cohorte américaine. Elle est estimée à 2.1 pour 100 000 personnes par an chez les patients de plus de 18 ans.

La prévalence est mesurée dans cette étude à 50 pour 100 000 habitants [16].

Dans la cohorte Europhospholipide, Cervera et al. décrivent une prédominance féminine chez les patients SAPL [17].

b. Anticorps anti-phospholipides

Les anticorps anti-phospholipides peuvent être retrouvés en l'absence de manifestation clinique.

Etant donnée l'absence d'étude menée en population générale, la prévalence exacte des aPL n'est pas connue. Elle est estimée entre 1% et 5% chez des personnes jeunes en bonne santé. Les aPL sont plus souvent retrouvés chez les patients atteints de néoplasie, d'inflammation chronique, de maladie auto-immune, et chez les patients âgés [18].

Les aPL peuvent être présents de manière transitoire, notamment lors de certaines infections.

Lorsqu'ils sont associés à des maladies auto-immunes, ils sont plus souvent persistants.

En cas d'événement thrombotique, on retrouve une positivité des aPL chez environ 10 % des patients ayant une thrombose veineuse profonde, 11% des patients ayant un infarctus du myocarde, 17 % des patients ayant un accident vasculaire cérébral ischémique avant 50 ans et 6% des femmes ayant des complications obstétricales [19].

Cependant, ces résultats proviennent d'études où étaient inclus des patients testés une seule fois, et dont les taux d'aPL étaient faiblement positifs.

c. Risque de thrombose

Chez un patient triple positif aux aPL sans antécédent de thrombose, le risque d'un premier événement thrombotique est évalué à 5.3% par an [20].

En cas de SAPL thrombotique, l'incidence cumulée de récurrence de thrombose chez les patients triples positifs est estimée par Pengo à 12% à un an, 26% à 5 ans, et 44% à 10 ans, malgré la poursuite d'un traitement anticoagulant au long cours [15].

Certains profils immunologiques sont à plus haut risque de thromboses et de complications obstétricales :

- SAPL triple positif,
- SAPL avec LAC en comparaison aux autres aPL,

- SAPL avec acL IgG ou a β 2GP1 IgG et plus particulièrement les anticorps anti domaine 1 de la β 2 glycoprotéine 1 IgG.
- taux élevé d'aPL [5,20–24].

Par ailleurs, les facteurs de risque traditionnels de thrombose (tabac, oestroprogestatif), gardent un poids important dans le risque thrombotique chez les patients SAPL [25].

5. Présentation clinique

Les événements cliniques qualifiants qui permettent de poser le diagnostic de SAPL sont thrombotiques ou obstétricaux.

a. Thromboses

Concernant les thromboses, elles peuvent être veineuses, artérielles ou microvasculaires.

Elles sont le plus souvent idiopathiques. Cependant, le caractère provoqué d'une thrombose ne permet pas d'exclure le diagnostic de SAPL.

La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou lors de l'examen anatomopathologique).

Les localisations thrombotiques les plus fréquentes rapportées dans la cohorte Europhospholipide en 2002 [17] sont les suivantes:

- événements thrombo-emboliques veineux (41%),
- accidents vasculaires cérébraux (13%),
- infarctus du myocarde (3%).

Dans le SAPL, les localisations thrombotiques peuvent être atypiques, avec des thromboses veineuses cérébrales, hépatiques, ou mésentériques.

De même, le SAPL peut se manifester par des thromboses capillaires, sous une forme aiguë lors du syndrome catastrophique des antiphospholipides, ou de manière plus chronique.

Les thromboses capillaires rénales peuvent être responsables de micro-angiopathie thrombotique, d'hypertension artérielle, et d'insuffisance rénale chronique.

Les thromboses capillaires cutanées s'expriment par des ulcérations, des nécroses, ou des hémorragies sous unguéales en flammèches.

b. Complications obstétricales

Les manifestations obstétricales du SAPL[1] sont:

- Les fausses couches spontanées précoces (avant la 10^{ème} semaine de grossesse, significatif à partir de 3 fausses couches consécutives),
- La mort fœtale in utero (après 10 semaines de grossesse),
- Le retard de croissance intra-utérin,
- L'accouchement prématuré (avant la 34^{ème} semaine de grossesse) secondaire à une pré-éclampsie, un HELLP syndrome, une éclampsie, ou une insuffisance placentaire.

c. Syndrome catastrophique des anti-phospholipides

Le syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS) est une manifestation rare mais gravissime du SAPL. Il représente moins de 1% des manifestations du SAPL.

Il s'agit d'une microangiopathie thrombotique avec thromboses disséminées et simultanées d'au moins 3 organes, et présence d'anticorps antiphospholipides, conduisant à une défaillance multiviscérale [26].

Selon les critères de consensus de 2003, les 4 critères suivants permettent de poser le diagnostic de CAPS :

- Atteinte d'au moins 3 organes,
- Installation en moins de 7 jours,
- Biopsie confirmant l'atteinte thrombotique capillaire dans au moins un organe,
- Positivité des aPL.

d. Manifestations associées non qualifiantes

D'autres manifestations peuvent être associées au SAPL, mais ne permettent pas à elles seules de poser le diagnostic. Il s'agit d'atteintes cardiaques (valvulopathie dont endocardite de Libman Sacks), cutanées (livedo reticularis), hématologiques (thrombopénie, anémie hémolytique auto-immune), rénales, ou neurologiques (crise d'épilepsie, troubles cognitifs, migraine, chorée, myélite transverse) [1].

Une thrombose veineuse superficielle n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de SAPL.

e. SAPL et Lupus Erythémateux Systémique

La maladie auto-immune la plus fréquemment associée au SAPL est le LES. Environ 30 à 50% des patients lupiques ont au moins un test aPL positif. Parmi eux, environ 15% développent un SAPL [15].

Les aPL confèrent au lupus un pronostic plus sévère, avec un taux de mortalité plus élevé, et plus de manifestations thrombotiques et obstétricales [27–29].

Les valvulopathies sont plus fréquentes en cas de LES, et associées fortement aux aPL, surtout en cas de LAC [30].

Enfin, les patients lupiques porteurs d'aPL auraient des atteintes cliniques plus sévères, avec des localisations neurologiques et vasculaires prédominantes [31].

6. Biologie

a. Indications du dosage des aPL

Selon les recommandations de l'ISTH de 2009, la recherche d'aPL doit être réservée aux patients ayant une probabilité modérée ou forte d'avoir un SAPL ou ayant un allongement inexplicable du TCA.

Les indications du dosage des aPL peuvent être gradées en fonction des caractéristiques cliniques des patients :

- Probabilité faible (dosage non recommandé): accident thromboembolique veineux ou artériel chez des patients âgés ;
- Probabilité modérée (dosage conseillé) : TCA allongé chez des sujets asymptomatiques, fausses couches spontanées précoces multiples, accident thromboembolique veineux provoqué chez le sujet jeune ;
- Probabilité forte (dosage recommandé) : thrombose veineuse non provoquée ou thrombose artérielle non expliquée chez le sujet jeune (< 50 ans), thrombose dans un site inhabituel, mort intra-utérine, thrombose chez des patientes atteintes de maladie auto-immune [3].

b. Méthodes de dosage

Les méthodes de dosage des aPL diffèrent selon les anticorps. La présence d'un LAC est détectée par des tests de coagulation phospholipide-dépendants.

Les anticorps anticardiolipine et les anticorps anti- β 2-glycoprotéine 1 sont mis en évidence par des tests immunologique (ELISA).

➤ Anticoagulant circulant lupique : tests de coagulation

Un anticoagulant circulant est un anticorps interférant avec les tests de coagulation.

On distingue les anticorps anti facteurs (anti facteur VIII ou IX) responsables d'hémorragies, et les anticorps antiphospholipides, dont le LAC, responsables de thromboses.

La recherche de LAC se fait par un test fonctionnel, sur tube citraté, et ne dépend pas d'un anticorps spécifique. Sa positivité signifie qu'il existe un inhibiteur de la coagulation in vitro.

Les anticorps responsables de cette activité sont principalement les a β 2GPI et d'autres anticorps tels que anticorps anti-prothrombine (aPT) ou les anticorps anti-phosphatidylsérine (aPS) [15]. Ils se fixent sur le complexe prothrombinase composé du facteur II, Va et Xa liés à des phospholipides anioniques.

La présence d'un LAC est responsable d'une activité anticoagulante in vitro, mais il augmente le risque de thrombose in vivo.

In vitro, les aPL vont inhiber la coagulation par inhibition des facteurs de coagulation dépendants des phospholipides.

In vivo, la quantité de phospholipide est beaucoup plus importante, et l'action des aPL sera procoagulante (détaillée dans le chapitre physiopathologie).

Quatre étapes sont nécessaires pour rechercher un LAC selon les recommandations de l'ISTH (figure 2) [32].

1. Le dépistage

Dépistage d'une anomalie de la coagulation par 2 tests explorant 2 segments différents de la cascade de la coagulation, en présence d'une faible concentration de phospholipides.

Le temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT) est allongé en présence d'un LAC

Le temps de céphaline activé (TCA) est allongé en présence d'un LAC.

2. La démonstration d'un effet inhibiteur :

Anomalie de la coagulation persistante lors de la répétition du test de dépistage sur un mélange de plasma patient et de plasma témoin.

3. La confirmation :

Normalisation des tests de coagulation après ajout de fortes concentrations de phospholipides permettant la neutralisation par saturation de l'anticorps anti-phospholipide présent dans le plasma.

4. Exclusion d'une autre anomalie de la coagulation

Dosage des facteurs de la voie intrinsèque : facteur VIII, IX, XI et XII.

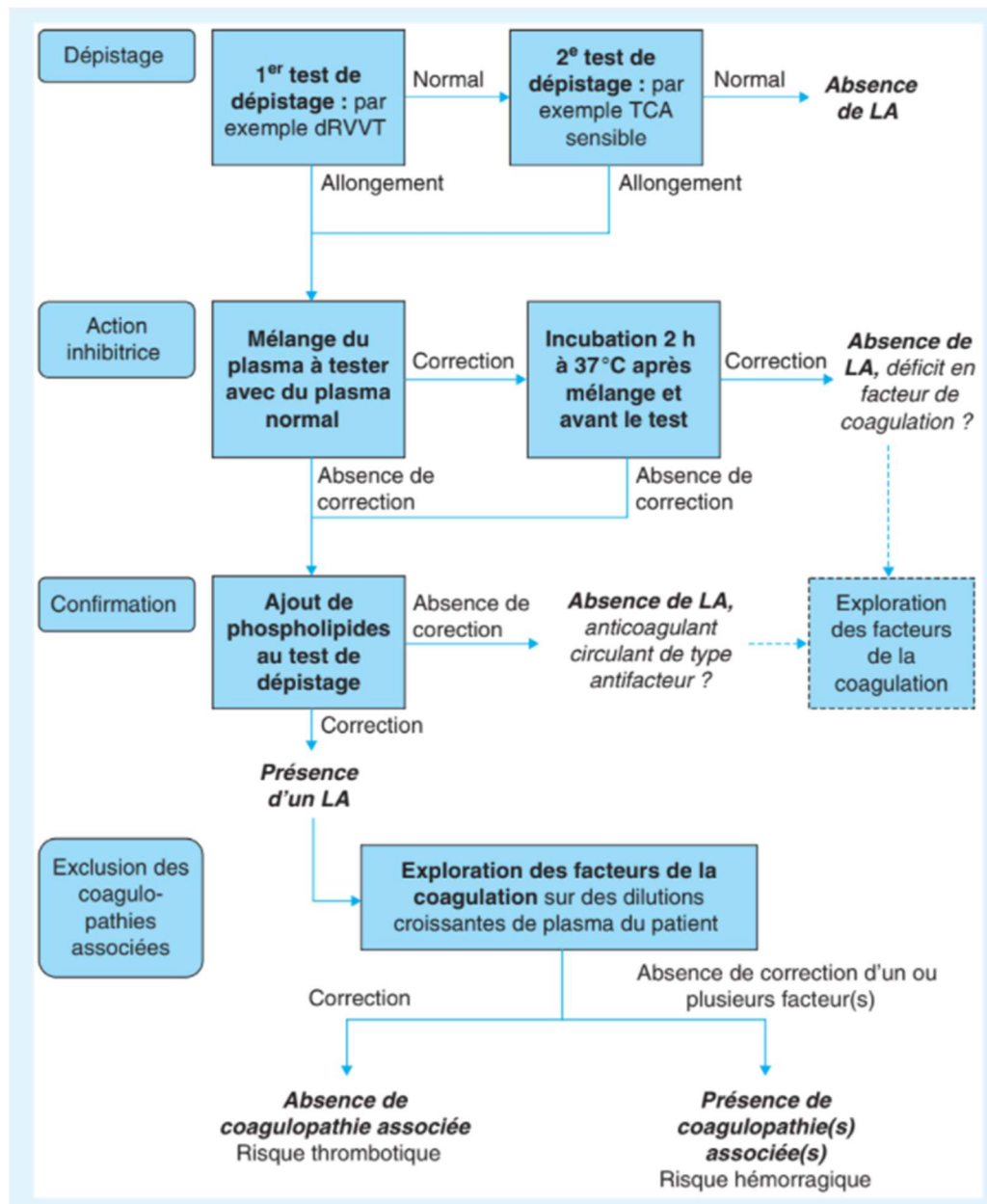


Figure 2: Algorithme décisionnel pour mettre en évidence un lupus anticoagulant LA : Lupus anticoagulant dRVVT : temps de venin de vipère Russel dilué. TCA : temps de céphaline activé [32]

➤ Anticorps anticardiolipine: test immunologique

Les aCL sont recherchés par un test ELISA. Ils se fixent sur la cardiolipine et les phospholipides anioniques. Les isotypes recherchés sont les IgG et les IgM. On observe une corrélation entre le taux d'aCL et la survenue d'un SAPL [33]. Les résultats sont rendus en unités GPL ou MPL (Unités isotype G/M PhosphoLipid) en fonction du standard universel Harris.

Ils sont considérés comme positifs si supérieurs à 40 unités G/MPL ou supérieurs au 99ème percentile d'une population de référence [1].

➤ **Anticorps anti β 2GPI: test immunologique**

Ils font partie des anticorps anti cofacteurs protéiques. Certains aPL ont besoin d'un cofacteur pour pouvoir se fixer sur les phospholipides. Il s'agit de la β 2-glycoprotéine I (β 2GPI).

On recherche les isotypes IgG et IgM des anti β 2-gP1 par méthode ELISA. Les résultats sont également rendus en unités GPL/MPL avec les mêmes seuils de positivité que pour les aCL.

c. Médicaments interférant avec le dosage

Les AVK, héparines et anticoagulants oraux directs peuvent interférer avec les tests de coagulation, et donc la recherche de LAC. [34,35].

Pour les AVK, une recherche de LAC peut être faite si l'INR est inférieur à 3.

L'héparine non fractionnée (HNF) peut fausser les résultats. Certains réactifs peuvent neutraliser l'héparine lorsque l'antiXa est inférieur à 0,8 UI/mL

Les AOD doivent être arrêtés pour rechercher un LAC, car ils peuvent être responsables d'une fausse positivité de ce test.

Les aCL et anti β 2GPI peuvent être recherchés sous traitement anticoagulant [3].

Les neuroleptiques pourraient être également pourvoyeur d'une positivité de LAC et d'aCL [36].

d. Autres anticorps anti-phospholipides

Certains patients présentent les caractéristiques cliniques du SAPL mais sont séronégatifs pour les 3 anticorps des critères de Sydney.

Ils existent d'autres aPL moins documentés dont l'intérêt diagnostique reste à démontrer, mais qui pourraient être associés à un risque de thrombose. Il s'agit des anticorps anti-prothrombine (aPT), des anticorps anti-phosphatidylsérine (aPS), des anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE), des anticorps anti annexine V et des isotypes IgA des aCL et des anti- β 2GPI. Ils peuvent être dosés lorsque les 3 principaux anticorps sont négatifs malgré une forte probabilité de SAPL [37].

On retrouve au moins un de ces anticorps chez près de 60 % des patients SAPL séronégatifs, et chez plus de 90% des patients vrais SAPL [38].

La Prothrombine est un facteur de coagulation qui se lie aux phospholipides. Les aPT se détectent par la présence d'une activité lupus anticoagulant sur des tests de coagulation phospholipide dépendant [39].

La Phosphatidylsérine est un phospholipide anionique. Une étude récente de Cattini et al. montre que chez les patients tétra-positifs (LAC, acL, anti β 2GPI et anti phosphatidyl-sérine ou anti-prothrombine) , l'activité anticoagulante serait majoritairement attribuable aux anticorps anti-phosphatidyl sérine et anti-prothrombine [40].

La phosphatidyléthanolamine est un phospholipide neutre ayant un rôle important dans la coagulation. Les aPE seraient retrouvés dans des SAPL sans aPL, dépendant de facteurs plasmatiques (kininogènes , prékallicréine, facteur XI) [41].

Concernant l'isotype IgA de l'anti- β 2GPI, il a été prouvé qu'il était associé aux TVP et aux AVC [42]. Cependant, l'intérêt de son dosage est débattu [43].

Des discussions d'experts sont en cours pour inclure ou non ces anticorps dans les critères biologiques du SAPL.

7. Physiopathologie [15,44]

a. Principales cibles des anticorps

Les aPL sont produits par les lymphocytes B du patient, ils sont dirigés contre des phospholipides anioniques et contre des protéines liées aux phospholipides ou exprimées à leur surface [45].

Ces anticorps favorisent les thromboses en se fixant sur les phospholipides membranaires des plaquettes, des cellules endothéliales, des monocytes, ou d'autres phospholipides intervenant dans la cascade de coagulation.

➤ La cardiolipine

La cardiolipine est un phospholipide constituant majeur des membranes internes mitochondriales. On la retrouve en quantité importante dans les cellules métaboliquement actives, tels que les myocytes [46].

➤ La β 2-glycoprotéine 1

Un des principaux antigènes qui intervient dans la physiopathologie du SAPL est la β 2-glycoprotéine 1, ou apolipoprotéine H [47]. C'est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie. Ces nombreuses fonctions sont décrites ci-dessous [48].

Fonctions anticoagulantes

- Inhibition de la génération de Thrombine
- Inhibition de l'activation du facteur X
- Inhibition de l'activation du facteur XI
- Inhibition de l'activation du facteur XII
- Inhibition de l'activation plaquettaire
- Inhibition de l'activité du facteur tissulaire

Fonctions procoagulantes

- Inhibition de l'activation de la protéine C
- Inhibition de l'inactivation du facteur Va par la protéine C activée
- Inhibition de la protéine S
- Inhibition de la voie anticoagulante de la protéine Z
- Inhibition de l'activité activateur tissulaire du plasminogène

Autres fonctions

- Clairance des cellules apoptotiques
- Régulation de l'activation du complément
- Fonction « scavenger » du lipopolysaccharide bactérien

Cette protéine est composée de 5 domaines d'environ 60 acides aminés. Physiologiquement, elle circule dans le sang sous une conformation circulaire fermée (forme réduite).

Lors de certaines agressions systémiques, via l'effet du stress oxydant, la protéine s'ouvre sous la forme d'un J (forme oxydée). Elle expose ainsi des épitopes cryptiques, notamment le domaine I, qui est une cible pour les $\alpha\beta$ 2GP1. La protéine se fixe sur les membranes cellulaires via son domaine V. Les aPL se fixent sur 2 protéines en J, et cette dimérisation permet l'activation des cellules endothéliales, des plaquettes et des monocytes, via la voie NF Kappa B. (figure 3) [15]. Le stress oxydant a donc un rôle important dans la pathogénèse du SAPL.

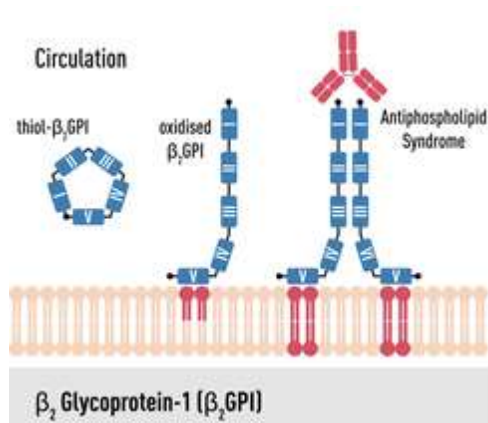


Figure 3: configuration de la β_2 glycoprotéine 1 [15]

b. APL et hémostasé

➤ Interaction avec l'hémostasé primaire

Les aPL se fixent sur les phospholipides membranaires des plaquettes et augmentent l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire [44].

En se fixant sur les phospholipides membranaires des cellules endothéliales, les aPL diminuent leur production de prostaglandine I₂, ce qui favorise la formation du clou plaquettaire.

➤ Interaction avec l'hémostasé secondaire

Les aPL favorisent la formation du caillot de fibrine en agissant à différents niveaux de la cascade de coagulation.

▪ Protéine C

La protéine C inhibe les facteurs Va et VIIIa. Les aPL inhibent la protéine C, et diminuent donc le contrôle de la coagulation, avec augmentation de la production de thrombine [49,50].

Ainsi la courbe de génération de thrombine est modifiée de manière spécifique chez les patients SAPL (figure 4). Chez un sujet sain, l'ajout de protéine C activée dans le plasma entraîne une diminution de la coagulation et donc une diminution du potentiel endogène de thrombine.

Chez un patient SAPL, l'ajout de Protéine C activé permet d'allonger le temps de latence de génération de thrombine, sans inhibition du pic de génération de thrombine. Cela montre un profil de résistance à la protéine C activée chez ces patients, et confirme l'hypercoagulabilité chez les patients SAPL.

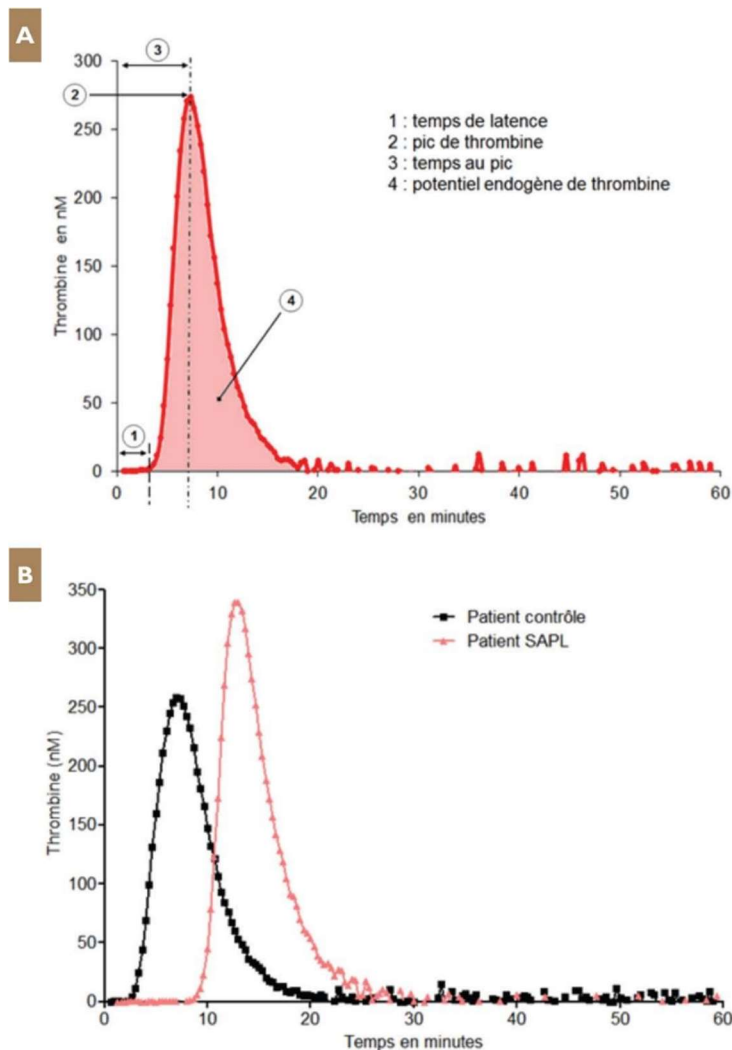


Figure 4. A : Courbe normale de génération de thrombine. B. Courbe de génération de thrombine, patient contrôle, et patient SAPL avec allongement du temps de latence et augmentation du pic de thrombine [51].

- Antithrombine

L'antithrombine inhibe la formation de thrombine. Les aPL diminuent l'activité antithrombine.

- TFPI

Le TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) bloque la voie extrinsèque de la coagulation, en inhibant le facteur tissulaire. Les aPL diminuent également l'activité du TFPI.

- Facteur Tissulaire

En se fixant sur les phospholipides membranaires des monocytes, les aPL favorisent l'expression du facteur tissulaire, qui active la coagulation.

- Annexine A V

L'Annexine A V est une protéine qui se lie aux phospholipides anioniques. Elle forme un réseau qui protège la surface des phospholipides procoagulants. Les aPL déplacent l'annexine A V, et exposent ainsi les phospholipides à des enzymes circulantes qui favorisent l'activation de la coagulation [24].

- Activateurs tissulaires du plasminogène

Les activateurs tissulaires du plasminogène favorisent la fibrinolyse via la transformation du plasminogène en plasmine qui détruit le caillot de fibrine. Les aPL empêchent la $\beta 2\text{Gp1}$ de stimuler les activateurs tissulaires du plasminogène, ce qui inhibe la fibrinolyse.

c. Activation du complément

Le système du complément fait partie de l'immunité innée. Il est composé de 3 voies. La voie classique, la voie alterne et la voie des lectines. Elles permettent la génération de C5 convertase, qui transforme le C5 en C5a et C5b. Le C5a est impliqué dans le chimiotaxisme et l'inflammation locale. Le C5b permet d'initier la réponse membranaire des cellules aux agressions exogènes et endogènes [15,52].

L'activation du système du complément semble être un élément important dans le développement du SAPL thrombotique et obstétrical. En effet, plusieurs études rapportent des signes d'activation du système du complément chez les patients SAPL. (Elévation du C5b, élévation des produits de dégradation du complément) [53,54].

De plus, les inhibiteurs du complément semblent efficaces dans les formes sévères de SAPL [55].

d. Théorie du second hit

Il s'agit d'une hypothèse qui suggère 2 étapes nécessaires à la formation de thrombose dans le SAPL.

- First Hit

Les aPL sont responsables d'un état pro-coagulant par les différents mécanismes que nous avons décrits précédemment. Cela correspond au *first hit*.

- Second Hit

Le *second hit* correspond à une agression exogène ou endogène qui entraîne la formation du thrombus, dans ce contexte d'hypercoagulabilité.

Les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans le SAPL sont illustrés dans la figure 5 ci-dessous.

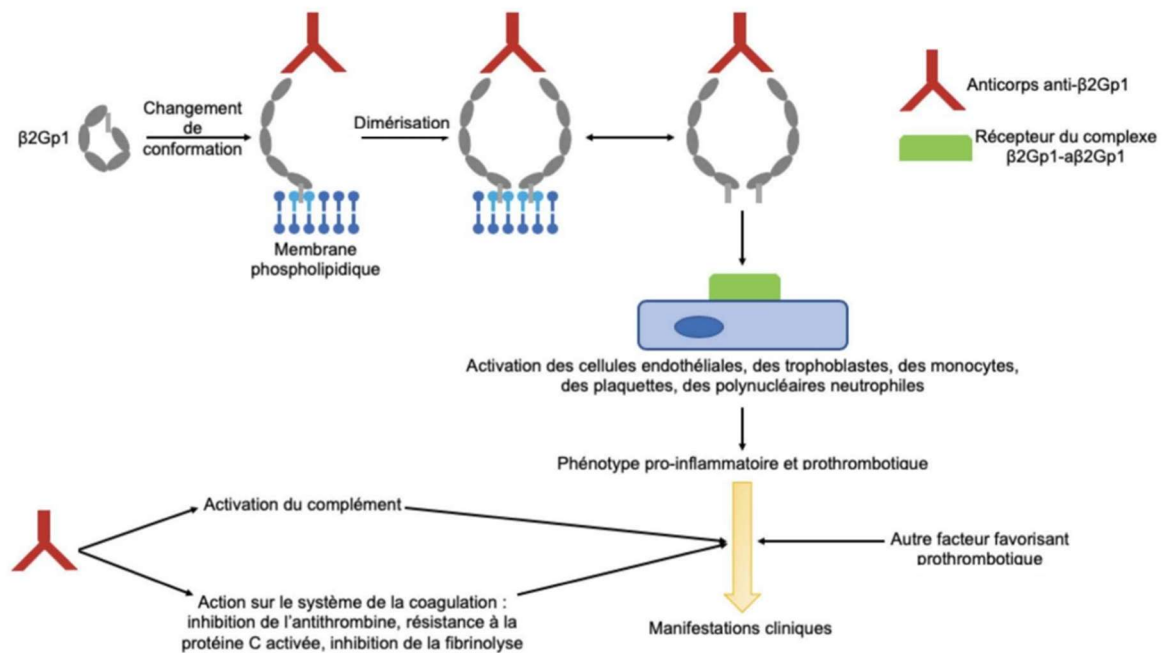


Figure 5 Physiopathologie du SAPL [51]

8. Traitement

Le traitement du SAPL a pour but de prévenir les thromboses et d'éviter les complications obstétricales.

Pour cela, les principaux médicaments utilisés sont les anticoagulants (AVK et héparine) et les antiagrégants plaquettaires. Ces traitements doivent être poursuivis au long cours dans les SAPL non obstétricaux.

Il est important de limiter le risque de déséquilibre du traitement anticoagulant, particulièrement dans les situations à risque thrombotique, tels que les interventions chirurgicales, la grossesse, et les relais AVK/héparine.

Cette étude porte sur le SAPL du patient âgé, la prise en charge du SAPL obstétrical ne sera pas détaillée ici.

a. Prévention primaire (patients porteurs asymptomatiques d'aPL)

Une méta-analyse réalisée en 2015 a montré l'efficacité de l'aspirine dans la réduction des thromboses artérielles chez les patients porteurs asymptomatiques d'aPL. Cette étude ne montrait pas de protection vis à vis des thromboses veineuses [56].

Lors du 13ème congrès international du SAPL, il est conseillé d'envisager l'aspirine à faible dose pour les patients aPL asymptomatique présentant **d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire** [57].

En 2019, suite à une revue de littérature et sur avis d'experts, les recommandations suivantes ont été établies par l'EULAR (European League Against Rheumatism) [58] :

- Pour les patients aPL asymptomatiques ayant un **profil aPL à haut risque thrombotique** (simple positif avec LAC, double ou triple positif, ou taux élevé d'aPL) avec ou sans facteur de risque cardio-vasculaire associé, un traitement prophylactique par aspirine à faible dose est recommandé.
- Pour les patients aPL asymptomatiques atteints d'un **LES ayant un profil aPL à haut risque thrombotique**, un traitement prophylactique par aspirine à faible dose est recommandé.
- Pour les patients aPL asymptomatiques atteints d'un **LES ayant un profil aPL à faible risque thrombotique**, un traitement prophylactique par aspirine à faible dose peut être envisagé [58].
- Dépister et réaliser un contrôle strict des **facteurs de risque cardio-vasculaire et de thrombose veineuse**, notamment, contre-indication des oestroprogestatifs, [59] sevrage tabagique et prise en charge de l'obésité.
- Lors de **situation à haut risque thrombotique** (chirurgie, hospitalisation), mettre en place une thromboprophylaxie par HBPM ou aspirine [60].

b. Prévention secondaire des événements veineux

En cas de manifestations thrombo-emboliques veineuses (MTEV) répondant aux critères de SAPL, il est nécessaire d'introduire un traitement anticoagulant au long cours par Antivitamine K avec un rapport normalisé international (INR) compris entre 2 et 3 [57, 58, 61].

En effet, chez les patients SAPL, ce traitement réduit le risque de récurrence de MTEV de 80% [57]. Il n'a pas été montré de diminution du risque de récurrence lorsque l'INR cible était entre 3 et 4 [61].

c. Prévention secondaire des événements artériels

Le risque de récurrence thrombotique est plus important en cas de thrombose artérielle que chez les patients ayant fait une thrombose veineuse [62].

En cas d'événement thrombotique artériel chez un patient SAPL, on peut envisager 2 stratégies. Soit un traitement anticoagulant au long cours par AVK avec un INR cible entre 3 et 4, soit un traitement par AVK avec un INR cible entre 2 et 3 associé à un traitement par aspirine à faible dose.

Le choix de la cible d'INR doit être adapté au risque thrombotique et hémorragique de chaque patient [58,63].

d. Récidives sous traitement anticoagulant

En cas de récurrence de thrombose sous traitement anticoagulant bien conduit, il est recommandé de ne pas relayer les AVK par des anticoagulants directs (AOD), mais plutôt d'augmenter la cible d'INR, de relayer par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou d'ajouter un antiagrégant plaquettaire.

Si les récurrences surviennent dans un contexte d'équilibre difficile des AVK, il est nécessaire d'insister sur l'observance du traitement et de contrôler plus souvent les tests INR [64].

Les dossiers complexes peuvent être discutés de manière collégiale, en se rapprochant d'un centre de référence.

e. Traitement du CAPS

Le traitement du CAPS repose sur plusieurs traitements concomitants : anticoagulation curative, corticothérapie, échanges plasmatiques ou perfusions d'immunoglobulines intraveineuses [26, 65, 66].

Le patient doit être transféré dans une unité de soins intensifs. Le traitement du facteur favorisant le cas échéant constitue également une priorité.

f. Alternative thérapeutique

➤ Anticoagulant oraux directs(AOD)

Les AOD ne sont pas recommandés chez les patients SAPL, en particulier chez les patients triples positifs, en cas de thrombose artérielle, de thrombose des petits vaisseaux, ou d'atteinte valvulaire. En effet, l'étude TRAPS qui comparait Rivaroxaban et Warfarine chez les patients triples positifs a montré un excès d'événements thrombo-emboliques, surtout artériels, dans le groupe AOD [67]. Une méta analyse de 2021 confirme ces données avec un risque élevé de récurrence artérielle sous AOD en comparaison aux AVK particulièrement chez les patients ayant un antécédent de thrombose artérielle [68]. Cette étude ne mettait pas en évidence de risque plus élevé de thrombose veineuse chez les patients sous AOD en comparaison aux AVK.

Ainsi, un traitement au long cours par AOD pourrait être poursuivi en cas de SAPL veineux, avec simple ou double positivité, lorsqu'un AOD a été introduit à la suite d'un premier épisode de MTEV. Cette décision doit être partagée avec le patient, après une information claire sur les incertitudes et les risques de cette stratégie [64].

➤ Eculizumab

L'Eculizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément. Des résultats prometteurs sont décrits dans plusieurs case report, chez des patients qui présentent des micro-angiopathies thrombotiques liées au SAPL et au lupus [55]. Il pourrait avoir une indication dans le traitement des CAPS réfractaires.

➤ Rituximab

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Son intérêt est étudié sur les manifestations non thrombotiques associées au SAPL (manifestations neurologiques, ulcérations cutanées, thrombopénies) [69].

➤ Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine est un antipaludéen de synthèse dérivé de la quinine. Son efficacité est largement démontrée dans le traitement du lupus [70]. Ainsi, ce traitement est poursuivi en cas de SAPL secondaire au lupus. Son indication est discutée en cas de SAPL primaire. Plusieurs études semblent montrer une réduction des thromboses ainsi qu'une diminution du taux d'aPL, lorsqu'un traitement par hydroxychloroquine est associé au traitement anticoagulant chez des patients atteints de SAPL primaire [71,72].

B. SAPL DU SUJET AGÉ

1. Anticorps antiphospholipides et sujet âgé

Le vieillissement du système immunitaire, appelé immunosénescence, est responsable d'une susceptibilité accrue aux infections, d'une moindre efficacité vaccinale, de l'augmentation de l'incidence des cancers et de l'augmentation de la production d'auto-anticorps avec l'âge. [73] [74].

Par ailleurs, certaines pathologies sont responsables d'une élévation transitoire des aPL. Il s'agit des infections, des hémopathies ou des cancers solides. Dans ce cas, les aPL sont souvent transitoires, et ne prédisposent pas à un risque thrombotique. Les personnes âgées en sont plus souvent atteintes.

Ainsi, en 1987, Manoussakis et al. rapportaient une prévalence élevée des aCL (50%) dans une population de 64 patients âgés sains de 67 à 95 ans [75].

On retrouve une prévalence plus faible dans l'étude de Fields et al. en 1989 [76] où les aCL étaient retrouvés chez 12% des patients âgés sur une cohorte de 300 patients âgés sains (âge moyen de 70 ans), contre 2% des patients jeunes. Dans cette étude, la prévalence des aCL chez 543 jeunes patients sains était de 2%.

Dans ces 2 études, les patients âgés sains avec aPL étaient en majorité des hommes avec principalement des aCL IgG.

Dans l'étude de Cesbron et al. en 1997, le dosage d'aCL était réalisé chez 1042 patients de plus de 60 ans. La prévalence des aCL augmentait avec l'âge, et les patients dépendants étaient plus souvent positifs aux aCL que le reste de l'échantillon.

L'analyse multivariée montrait que cette association était indépendante de l'âge, du sexe, de trouble visuel ou auditif, des antécédent cardio-vasculaires ou cérébro-vasculaires [77].

Par ailleurs, une méta-analyse de 2017 qui comparait 372 patients âgés atteints de troubles cognitifs à 337 patients âgés sains, mettait en évidence une association statistique significative entre la présence d'aCL et l'existence de troubles cognitifs. (OR: 4.94, $p < 0.00001$) [78].

2. SAPL et sujet âgé

Peu d'études décrivent le SAPL du sujet âgé.

En 2002, Cervera et al. comparent 147 patients ayant un diagnostic de SAPL après 50 ans, à des patients SAPL plus jeunes. Cette étude met en évidence une prédominance masculine dans le groupe SAPL > 50 ans, avec un LAC plus fréquent chez les patients âgés [17].

Quéméneur et al. réalisent une étude rétrospective en 2006 qui compare des patients jeunes (<65 ans) à des patients âgés, ayant 2 dosages positifs d'aPL à 6 semaines d'intervalle. Parmi ces patients, un diagnostic de SAPL est posé en présence d'un événement thrombotique qui répond aux critères de Sapporo. Dans cette étude, la prévalence du SAPL était plus élevée chez les patients jeunes (51%) que chez les patients âgés (23.4%) $p < 0.002$. Chez les patients âgés atteints de SAPL, on retrouvait une majorité d'hommes ($p = 0,046$) et une prédominance du LAC. ($p=0,0006$). Les manifestations cliniques et le type de thromboses ne différaient pas dans les 2 groupes [79]. De plus, chez les patients âgés, la présence d'un LAC était associée de manière significative au SAPL, en comparaison aux patients âgés avec aPL persistants sans événement thrombotique. ($p = 0.009$). Dans cette étude, l'effectif des patients SAPL âgés était limité à 15 patients.

En 2018, une étude montre que les patients SAPL avec un acL IgM isolé ont souvent un diagnostic de SAPL à un âge plus avancé [80].

Enfin, une étude multicentrique rétrospective réalisée en 2019 décrit les caractéristiques cliniques et immunologiques de 44 patients dont le diagnostic de SAPL a été fait après 60 ans, selon les critères de Sydney. Ces patients étaient comparés à une cohorte de patients SAPL diagnostiqués avant 60 ans. Cette étude mettait en évidence une prédominance masculine chez les patients âgés SAPL, avec un taux plus important d'AVC, et sur le plan immunologique, une prédominance du LAC, en comparaison avec les sujets jeunes [81].

3. Vieillesse et Thrombose

L'âge est un facteur de risque thrombotique veineux et artériel à part entière [82,83], et nombreux sont les facteurs de risque thrombotique qui augmentent avec l'âge.

a. Thromboses veineuses

L'incidence des thromboses veineuses augmente avec l'âge, avec une incidence de MTEV chez les plus de 65 ans évaluée à environ 5 pour 1000 habitants par an [84].

Cette incidence croissante de thrombose chez le patient âgé peut être expliquée par l'accumulation de facteurs de risque conventionnels de thrombose (cancer, immobilisation, chirurgie, thrombophilie), et l'apparition de facteurs de risque de thrombose spécifiques aux patients âgés. (sarcopénie, insuffisance veineuse, dysfonction endothéliale) [85].

L'addition de ces facteurs de risque de thrombose semble avoir un effet synergique responsable d'une nette majoration des thromboses chez les patients âgés.

b. Thromboses artérielles

De même, l'incidence des événements thrombotiques artériels augmente avec l'âge. Ainsi le taux d'AVC est multiplié par 2 après 55 ans pour chaque tranche d'âge de 10 ans. De même la prévalence et la sévérité des coronaropathies augmentent avec l'âge [86].

Ceci s'explique par l'accumulation des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels (diabète, HTA, dyslipidémie, SAOS), par l'augmentation de l'incidence de la fibrillation atriale responsable d'AVC cardio-embolique, et par un vieillissement vasculaire favorisant les thromboses.

c. Risque hémorragique sous anticoagulant

L'anticoagulation curative chez les patients âgés est un problème complexe. En effet, on constate une majoration du risque hémorragique avec l'âge [87,88] . Ainsi, le rapport bénéfice-risque de l'instauration d'un traitement anticoagulant doit être évalué pour chaque patient.

Le risque hémorragique est lié aux comorbidités du patient (âge>75 ans, HTA, insuffisance rénale, cancer, antécédents d'AVC, chutes), à l'anticoagulation elle-même (durée et intensité), et aux interactions médicamenteuses [89,90].

C. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.

Selon les recommandations actuelles, le dosage des aPL n'est pas recommandé chez les patients de plus de 50 ans [3].

En pratique, la recherche d'aPL est parfois réalisée chez les patients âgés, et certains SAPL sont diagnostiqués tardivement. Cependant, le rôle des aPL dans cette population n'est pas clairement défini. Ces patients ont souvent d'autres facteurs de risques de thrombose, et la prévalence des aPL augmente avec l'âge.

Il ne faudrait pas méconnaître un SAPL chez les patients âgés qui pourraient bénéficier d'un traitement anticoagulant au long cours pour éviter les récides thrombotiques. Néanmoins, l'instauration d'un traitement anticoagulant dans cette population n'est pas sans conséquence, leur gestion est plus complexe, et le risque d'accident hémorragique sous anticoagulants augmente avec l'âge. Ainsi, un diagnostic par excès du SAPL pourrait être responsable d'accidents hémorragiques iatrogènes.

Peu d'études ont analysé le SAPL du sujet âgé, et le nombre de patients inclus est souvent limité. Il nous paraît important d'étudier les caractéristiques des patients de plus de 65 ans qui répondent aux critères de classification de SAPL, et de les comparer aux patients SAPL âgés de moins de 65 ans et aux patients âgés ayant des aPL persistants sans antécédent de thrombose.

D. OBJECTIFS DE L'ETUDE

1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et les récurrences thrombotiques des patients âgés atteints de SAPL.

2. Objectifs secondaires

- Comparer les caractéristiques cliniques, biologiques, les taux de complications hémorragiques et les taux de récurrence thrombotique des patients SAPL âgés de plus de 65 ans par rapport aux patients SAPL de moins de 65 ans.
- Comparer les caractéristiques cliniques, biologiques des patients SAPL âgés de plus de 65 ans aux patients âgés ayant des aPL persistants à 12 semaines d'intervalle sans manifestation thrombotique. Comparer la prise en charge thérapeutique dans ces 2 groupes.

II MATERIEL ET METHODE

A. SELECTION DE LA POPULATION

1. Patients SAPL ou aPL persistants

Il s'agit d'une cohorte rétrospective descriptive, menée sur des patients des centres hospitalo-universitaires (CHU) de Nantes et de Nancy.

a. Patients SAPL

Patients ayant au moins 2 dosages positifs d'aPL à au moins 12 semaines d'intervalle, avec un ou plusieurs événements thrombotiques qui répondaient aux critères de Sydney [1].

Les patients étaient divisés en 2 groupes selon l'âge au diagnostic :

- Groupe SAPL âgé quand les patients avaient 65 ans ou plus au diagnostic.
- Groupe SAPL jeune quand les patients avaient moins de 65 ans au diagnostic.

Les patientes ayant un SAPL uniquement obstétrical étaient exclues.

b. Patients aPL persistants âgés

Patients de plus de 65 ans ayant au moins 2 dosages positifs d'aPL à au moins 12 semaines d'intervalle n'ayant pas présenté d'événement thrombotique dans les 5 années précédant le dernier dosage.

2. Constitution de la cohorte

- CHU de Nantes

Les laboratoires d'immunologie et d'hémostase du CHU de Nantes nous ont transmis tous les dosages d'aPL réalisés entre 2012 et 2017. Parmi eux, nous avons sélectionné les dossiers des patients qui avaient 2 dosages positifs d'aPL à plus de 12 semaines d'intervalle.

➤ CHU de Nancy

Les patients du CHU de Nancy ayant un diagnostic de SAPL après 65 ans ont été inclus à partir de la base de données des prélèvements du CHU de Nancy entre 2005 et 2012.

3. Seuil de positivité des aPL

a. Anticorps anticoagulant lupique

La recherche d'aPL suivait les recommandations de l'ISTH [1].

La recherche d'anticoagulant circulant était réalisée par la combinaison de 2 tests pour le screening (dRVVT et aPTT). Puis le plasma du patient était mélangé avec un plasma témoin. L'absence de correction des tests de coagulation après ce mélange prouvait la présence d'un anticoagulant circulant. L'ajout de phospholipides permettait une correction de l'allongement du TCA. Enfin, on vérifiait l'absence de déficit des autres facteurs de coagulation de la voie intrinsèque (facteurs VIII, IX, XI, XII).

b. Anticorps anti cardiolipine et aβ2GP1

La recherche des aCL et des aβ2GP1 était réalisée au laboratoire d'immunologie par méthode ELISA. Les résultats étaient rendus en unités GPL pour les IgG et en unités MPL pour les IgM.

A Nantes, un taux d'anticorps était considéré positif quand il était supérieur à 40 UI GPL ou MPL ou supérieur au 99^{ème} percentile. Le 99^{ème} percentile a été établi à partir d'analyses effectuées sur 140 sujets contrôles (donneurs de l'EFS). Il s'élevait à 46,64 UI GPL pour les aCL IgG, 97,59 UI MPL pour les aCL IgM, 61,38 UI GPL pour les aβGP1 IgG et 41,86 UI MPL pour les aβGP1 IgM.

A Nancy, le seuil de positivité correspondait à une valeur supérieure au 99^{ème} percentile obtenu avec 40 sujets contrôles (donneurs volontaires sains). La valeur seuil était à 6 UI MPL pour les aCL IgM, 14 UI GPL pour les aCL IgG, 6 UI MPL pour les aβGP1 IgM et 8 UI GPL pour les aβGP1 IgG.

B. RECUEIL DES DONNEES

1. Modalités du recueil

Cette étude a été déclarée à la Direction de la Recherche du CHU de Nantes comme projet de recherche non interventionnelle hors loi Jardé.

➤ CHU de Nantes

Les données cliniques et biologiques ont été obtenues à partir du dossier informatisé du patient sur le logiciel Power Chart à Nantes puis anonymisées dans un fichier de recueil standardisé.

➤ CHU de Nancy

En 2014, les données cliniques et biologiques ont été recueillies sur les dossiers médicaux et par recueil téléphonique auprès des médecins référents des patients, puis anonymisées dans un fichier de recueil standardisé. Ces données ont été mise à jour en octobre 2020, par consultation du dossier médical informatisé, sur un fichier de recueil anonymisé.

2. Données recueillies

Pour chaque patient, les caractéristiques cliniques et biologiques suivantes ont été recueillies.

- Date de naissance, sexe
- Facteur de risque de thrombose veineuse : obésité, néoplasie active, thrombophilie, traitement oestro-progestatif, chirurgie, insuffisance veineuse.
- Facteur de risque de thrombose artérielle : diabète, HTA, dyslipidémie, tabagisme, antécédents familiaux, FA.
- Traitements avant le diagnostic
- Événement thrombotique artériel ou veineux initial
- Détail des résultats immunologiques
- Traitement introduit au diagnostic
- Maladies auto-immunes associées
- Manifestations clinico-biologiques associées
- Récidive thrombotique
- Événement hémorragique lors du suivi
- Date des dernières nouvelles, décès

Une hémorragie majeure était définie selon les critères de l'ISTH proposés par Schulman en 2005, comme :

- une hémorragie fatale,
- et/ ou symptomatique dans un organe critique (rétropéritonéal, péricardique, intraoculaire, intracrânien, intramédullaire ou intramusculaire avec syndrome des loges),
- et/ ou une baisse d'hémoglobine de plus de 2g/dL,
- et/ ou nécessité de transfusion de plus de 2 culots globulaires en dehors d'un contexte chirurgical [91].

C. ANALYSE STATISTIQUE

1. Analyse descriptive

Les variables quantitatives ont été analysées par réalisation de moyennes avec écart type et de médianes avec quartiles. Les variables qualitatives par des pourcentages et des effectifs.

2. Analyse comparative

Nous avons comparé le groupe SAPL âgé au groupe SAPL jeune, et le groupe SAPL âgé au groupe aPL persistants âgés. Pour chaque variable qualitative, nous avons utilisé le test de Chi2 quand l'effectif des patients était supérieur ou égal à 5 dans chaque groupe. Lorsque l'effectif des patients dans au moins 1 des groupes était inférieur à 5, le test de Fisher était réalisé. Les variables continues ont été exprimées en moyenne et écart-type, les comparaisons ont été effectuées par un test de Student. Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs pour une valeur du $p < 0.05$. Des courbes de Kaplan-Meier et des analyses de survie par un test du log-rank ont été réalisées avec le logiciel PRISM (San Diego, USA).

III RESULTATS

A. Diagramme de flux.

Cinquante-huit patients ont été inclus dans le groupe SAPL ≥ 65 ans avec un suivi médian de 52 mois [Q1-Q3 : 27-101], et 127 patients dans le groupe SAPL < 65 ans, avec un suivi médian de 60 mois. [Q1-Q3: 29-104]

Par ailleurs, 44 patients ont été inclus dans le groupe aPL persistants de plus de 65 ans avec un suivi médian de 18 mois. [Q1-Q3: 5-59]

➤ Diagramme de flux de l'étude (figure 6)

Dix-sept mille sept cent quatre-vingt-trois patients ont eu une recherche d'aPL au CHU de Nancy entre 2005 et 2012 et au CHU de Nantes entre 2012 et 2017.

Parmi eux, 2396 patients avaient plus de 65 ans. Un premier test était positif chez 22%; contrôlés chez 55% des patients initialement positifs. Cent vingt-trois patients ont eu 2 tests positifs. Vingt patients avaient un contrôle à moins de 12 semaines et 5 patients avaient un contrôle à plus de 5 ans du premier dosage. Ils ont été exclus de l'analyse.

Au total, 102 patients de plus de 65 ans avaient des aPL persistants sur au moins 2 dosages effectués à plus de 12 semaines d'intervalle. Parmi eux, 58 répondaient aux critères de SAPL (groupe SAPL ≥ 65 ans) et 44 patients n'avaient pas présenté d'événement thrombotique qualifiant (groupe aPL persistant). Par ailleurs, 127 patients issus de la cohorte du service de médecine interne du CHU de Nantes ont été inclus dans le groupe SAPL < 65 ans.

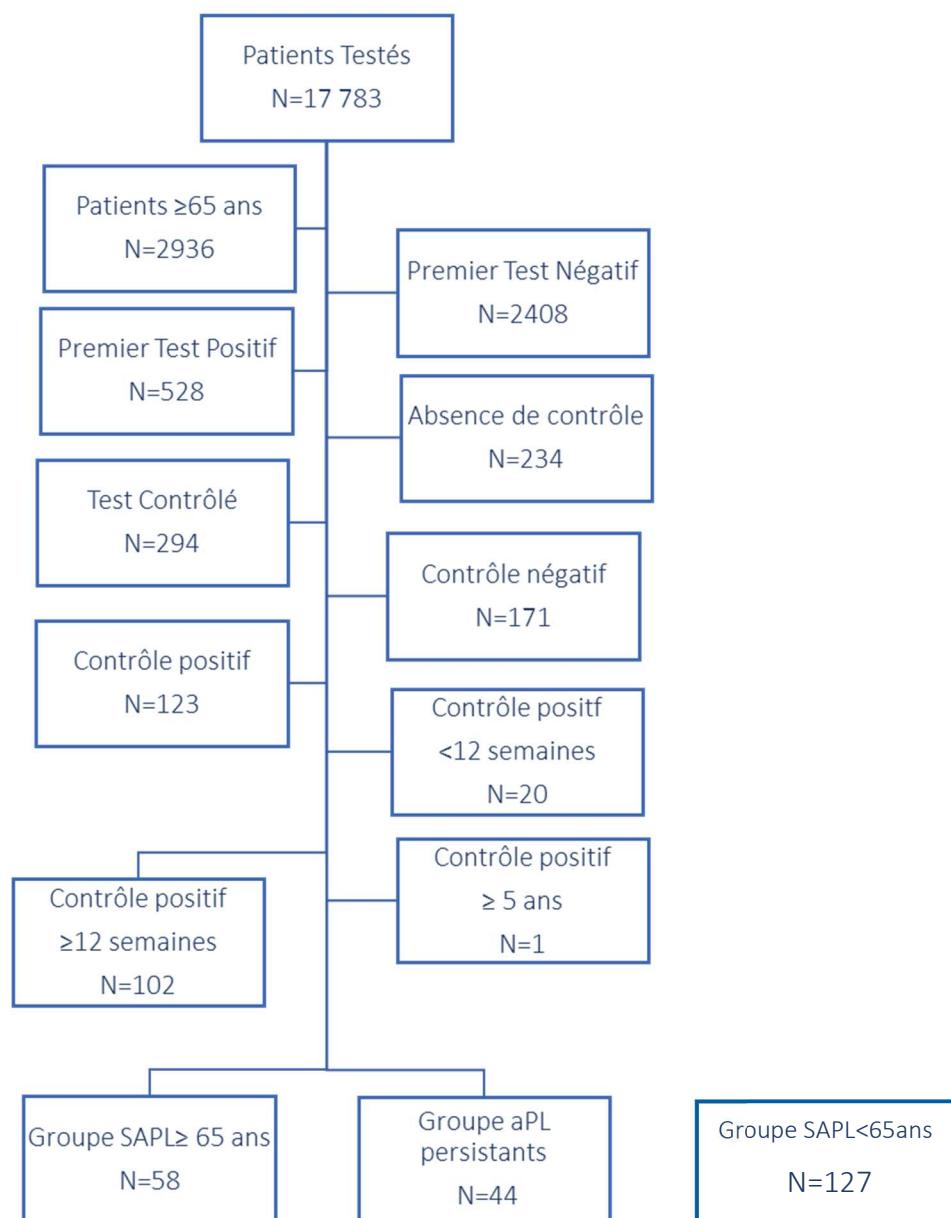


Figure 6 Diagramme de flux de l'étude

B. Analyse comparative : SAPL $\geq$ 65 ans et SAPL < 65 ans

1. Caractéristiques au diagnostic de SAPL

Les principales caractéristiques cliniques et biologiques des patients au diagnostic de SAPL sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques au diagnostic

	Age ≥ 65 ans (n=58)	Age < 65 ans (n=127)	p
Caractéristiques cliniques			
Age moyen au diagnostic en année ± SD	72 ± 5,9	39 ± 12,2	<0,001
Sexe féminin (%)	24 (41,4)	81 (63,7)	0,001
Fdr de thrombose artérielle (%)	46 (79,3)	80 (62,9)	0,03
Diabète	14 (24,1)	3 (2,4)	<0,001
Dyslipidémie nécessitant traitement	25 (43,1)	16 (12,6)	<0,001
HTA	37 (63,8)	29 (22,8)	<0,001
Tabac (actif ou sévère)	20 (34,5)	62 (48,8)	0,08
FA	7 (12,1)	0 (0)	<0,001
Fdr de thrombose veineuse (%)	29 (50,0)	37 (29,1)	0,006
Obésité (IMC > 30)	8 (13,8)	9 (7,1)	0,14
Cancer actif ou chronique	9 (15,5)	4 (3,14)	0,004
Thrombose initiale			
Thrombose veineuse (%)	40 (68,9)	70 (55,1)	0,08
Thrombose artérielle (%)	22 (37,9)	58 (45,7)	0,32
Thrombose veineuse et artérielle	4 (6,9)	1 (0,8)	0,03
Biologie antiphospholipide			
LAC (%)	28/53 (52,8)	81/121 (66,9)	0,02
acL Ig G (%)	9/55 (16,4)	47/122 (38,5)	0,006
Taux moyen acL IgG (UGPL) ±SD	45,75 ± 37,6	109,2 ± 37,5	0,001
acL Ig M (%)	19/56 (33,9)	22/121 (18,1)	0,02
Taux moyen acL IgM (UMPL) ±SD	57,5 ± 34,9	83,3 ± 38,9	0,04
aβ2GP1 Ig G (%)	5/35 (14,3)	42/120 (35,0)	0,02
Taux moyen aβ2GP1 Ig G (UGPL) ±SD	101 ± 33,1	111,5 ± 38,2	0,58
aβ2GP1 Ig M (%)	11/35 (31,4)	21/120 (17,5)	0,07
Taux moyen aβ2GP1 Ig M (UMPL) ±SD	84,3 ± 42,1	111,2 ± 40,8	0,10
Simple positivité (%)	48 (82,8)	76 (59,8)	0,002
Double positivité (%)	9 (15,5)	27 (21,3)	0,36
Triple positivité (%)	1 (1,7)	24 (18,9)	<0,001
Traitement instauré après le diagnostic			
Antiagrégant plaquettaire	22 (37,9)	32 (25,2)	0,08
Anticoagulation curative	38 (65,5)	116 (91,3)	<0,001
AOD	6 (10,3)	22 (17,3)	0,22
AVK	32 (55,2)	94 (74,0)	0,01

Fdr :Facteur de risque, LAC: anticoagulant lupique, acL: anticardiolipine, aβ2GP1 : anti beta 2 glycoprotéine 1, AOD: Anticoagulant oraux direct, AVK : Antivitamine K

Les antécédents et traitements non détaillés dans le tableau 1 sont décrits ci-dessous.

➤ **Thrombophilie**

Une thrombophilie ajoutée au SAPL (mutation du facteur V Leiden, déficit en antithrombine III, mutation JAK2) était retrouvée chez 7 patients âgés et chez 3 patients jeunes ($p=0,01$).

➤ **Thrombose plus de 5 ans avant le premier dosage**

Concernant les thromboses survenues plus de 5 ans avant le premier dosage des aPL, on retrouvait des antécédents de thromboses veineuses chez 25,9% des patients âgés et chez 9,4% des patients jeunes ($p=0,03$), et des antécédents de thromboses artérielles chez 12,1 % des patients âgés et chez 4,7% des patients jeunes ($p=0,07$).

➤ **Traitements avant le diagnostic**

Les traitements médicamenteux poursuivis par les patients avant le diagnostic de SAPL étaient les suivants :

- **Les AVK** étaient prescrits chez 12,1 % des patients âgés et chez 2% des patients jeunes ($p=0,005$),
- Trois patients âgés (5,2%) étaient sous **AOD** au diagnostic ; aucun patient jeune n'en avait dans son traitement ($p=0,03$),
- Chez les patients âgés, il n'y avait pas de différence significative entre la fréquence de prescription d'AOD et d'AVK avant la thrombose initiale ($p=0,32$).
- Dix sept pour cent des patients âgés étaient sous **antiagrégant plaquettaire** contre 7,1% des patients jeunes ($p=0,03$).
- Une **corticothérapie** était prescrite chez 12,1% des patients âgés et chez 4,7% des patients jeunes ($p=0,07$),
- Un patient âgé et 4 patients jeunes étaient sous traitement **immunosuppresseur** ($p>0,99$),
- Un **traitement antihypertenseur** était prescrit chez 36,2% des patients âgés et chez 18,9% des patients jeunes ($p=0,01$),
- Huit patients âgés (14%) étaient sous **antidiabétiques oraux** contre 2 sujets jeunes (1,6 %) ($p=0,02$),
- Un traitement par **statine** était prescrit chez 27,6% des patients âgés et chez 7,1% des patients jeunes ($p<0,001$).

2. Présentation clinique du SAPL

Les principales manifestations du SAPL sont détaillées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Manifestations cliniques du SAPL

	Age ≥ 65 ans (n=58)	Age < 65 ans (n=127)	p
Événement thrombotique au diagnostic de SAPL n (%)			
Thrombose veineuse	40 (68,9)	70 (55,1)	0,08
EP	16 (27,6)	33 (26,0)	0,82
TVP membre supérieur	4 (6,9)	6 (4,7)	0,51
TVP membre inférieur	26 (44,8)	38 (29,9)	0,048
Thrombose artérielle	22 (37,9)	58 (45,7)	0,32
AVC	11 (19,0)	35 (27,6)	0,08
IDM	7 (12,1)	2 (1,6)	0,005
Thrombose artère mésentérique	3 (5,2)	7 (5,5)	>0,99
Thrombose artère membre inférieur	3 (5,1)	5 (3,9)	0,71
Événements associés n (%)			
Cytopénie auto-immune	10 (17,2)	16 (12,6)	0,4
CAPS	0 (0)	4 (3,1)	0,31
SAPL secondaire	13 (22,4)	27 (21,3)	0,86
dont lupus	4 (6,9)	19 (14,9)	0,15
Valvulopathie	7 (12,1)	7 (5,5)	0,03
Atteinte neurologique	1 (1,7)	3 (2,4)	>0,99
Atteinte rénale	2 (3,4)	7 (5,5)	0,72
Récidive thrombotique n (%)			
Suivi médian (mois) [Q1;Q3]	52 [27;101]	60 [29;104]	0,51
Délai médian entre diagnostic et récurrence (mois) [Q1;Q3]	39 [21;108]	58 [24;100]	0,88
Récidive thrombotique globale	22 (37,9)	32 (25,2)	0,08
Thrombose veineuse	13 (22,4)	17 (13,4)	0,12
Thrombose artérielle	15 (25,9)	12 (9,4)	0,003
Thrombose veineuse et artérielle	6 (10,3)	0 (0)	<0,001
CAPS	0 (0)	4 (3,2)	0,31
Récidive sous anticoagulant	9/20 (45)	17/23 (74,0)	0,053

EP: Embolie Pulmonaire, TVP: thrombose veineuse profonde, AVC : accident vasculaire cérébral, IDM : Infarctus du myocarde, CAPS : Syndrome catastrophique des antiphospholipides, SAPL : Syndrome des antiphospholipides

➤ **Autres manifestations thrombotiques**

Les manifestations thrombotiques initiales non décrites dans le tableau 2 sont les suivantes :

Parmi les thromboses veineuses, on notait 3 thrombophlébites cérébrales chez les sujets jeunes (2,4%), aucune chez les patients âgés ($p=0,55$) ; 3 patients âgés (5,2%) et 2 patients jeunes (1,6%) présentaient une thrombose portale. ($p=0,18$) ; 1 patient âgé (1,7%) et 3 patients jeunes (2,4%) avaient une thrombose veineuse mésentérique ($p>0,99$).

Parmi les thromboses artérielles, on constatait 3 thromboses spléniques chez les sujets jeunes (2,4%), aucune chez les patients âgés ($p=0,55$).

➤ **Manifestations clinico-biologiques associées au SAPL**

Un sujet âgé (1,7%) et 3 sujets jeunes (2,4%) avaient **une atteinte neurologique** (chorée, épilepsie) ($p>0,99$).

Un livedo était décrit chez 1 patient âgé (1,7%) et chez 10 patients jeunes (7,9%) ($p=0,18$).

Sur le plan biologique, il existait **une thrombopénie auto-immune** chez 10 patients âgés (17,2%) et chez 16 patients jeunes (12,6%) ($p=0,39$). Deux patients âgés (3,4%) présentaient une **anémie hémolytique auto-immune** ainsi que 3 patients jeunes (2,4%) ($p=0,65$).

Un syndrome d'Evans était décrit chez 2 patients âgés (3,4%) et chez 2 patients jeunes (1%) ($p=0,60$).

➤ **SAPL secondaire**

Chez les sujets âgés, les **maladie auto-immunes** associées au SAPL étaient réparties de la manière suivante : 4 lupus (6,9%), 2 polyarthrites rhumatoïdes (3,4%), 1 sclérodermie (1,7%), 1 cryoglobulinémie et 1 thyroïdite d'Hashimoto.

Chez les sujets jeunes, on retrouvait 16 patients atteints de lupus (12,6%), 3 sclérodermies (2,4%), 2 cryoglobulinémies (0,8%), 1 polyarthrite rhumatoïde, 1 thyroïdite d'Hashimoto, 1 myasthénie et 1 dermatomyosite.

3. Suivi

➤ Récidives thrombotiques

Dans le groupe SAPL $\geq$ 65 ans, 22 patients (37.9%) ont présenté une récurrence de thrombose pendant le suivi. Sept patients sur vingt deux (32%) n'étaient pas sous anticoagulation curative au moment de la récurrence. Parmi ces sept patients, six étaient sous anti-agrégation plaquettaire seule. Deux avaient un cancer actif (9%) au moment de la récurrence. Dix patients présentaient une récurrence sous traitement bien équilibré (45%). Le contexte de récurrence n'était pas connu chez 3 patients (14%). Il n'y avait pas de différence significative en termes de récurrence globale, artérielle ou veineuse, si le patient était sous anticoagulation curative ou non.

Dans le groupe SAPL $<$ 65 ans, sur 32 patients (25.2%) ayant récidivé, le traitement anticoagulant était bien équilibré chez 17 patients (53.1%), interrompu chez 6 patients (18,8%) et le contexte de récurrence n'était pas retrouvé chez 9 patients (28,1%).

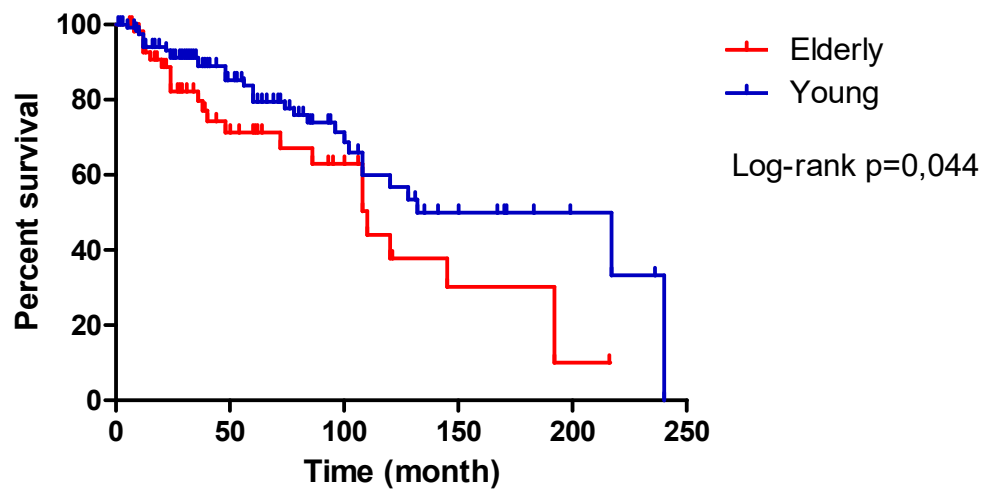
Concernant le mode de récurrence, 11 patients âgés (50%), et 10 patients jeunes (31,2%) présentaient un événement thrombotique identique à la thrombose initiale pendant le suivi. ($p=0.16$) (exemple : AVC au diagnostic et récurrence d'AVC pendant le suivi).

Dix patients âgés (45%) ont récidivé uniquement sur le même mode que la thrombose initiale, contre 20 patients jeunes (63%) ($p=0,22$) (exemple : thrombose veineuse au diagnostic, et uniquement des événements thrombotiques veineux pendant le suivi).

Neuf patients âgés (40%) et 11 patients jeunes (34%) ont présenté une récurrence sur un mode différent de la thrombose initiale ($p=0.63$) (exemple : thrombose artérielle puis thrombose veineuse)

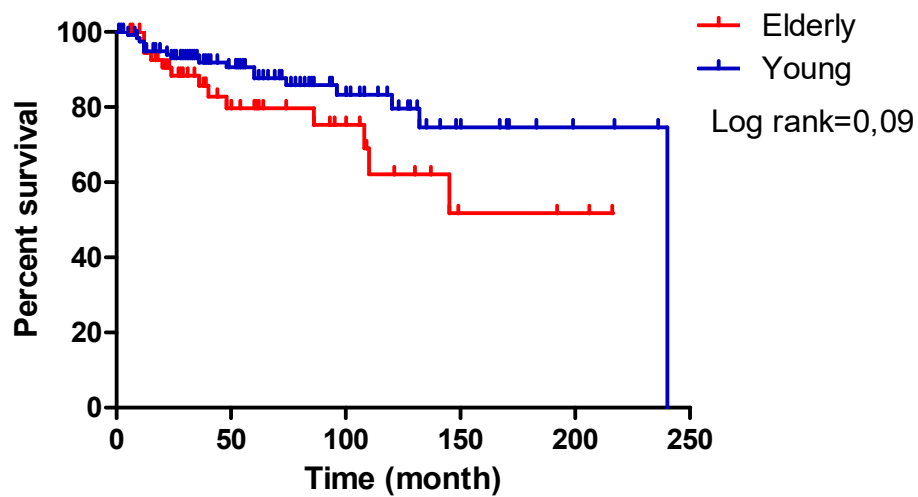
La survie sans récurrence thrombotique au cours du temps dans les groupes SAPL jeunes et SAPL âgés est présentée dans les figures 7, 8 et 9.

Chez les patients SAPL âgés, la survie sans récurrence thrombotique globale était significativement moindre que chez les SAPL jeunes ($p=0.044$). Cette différence significative était liée aux événements artériels ($p=0.003$). Concernant la survie sans récurrence de thrombose veineuse, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes. ($p=0.19$).



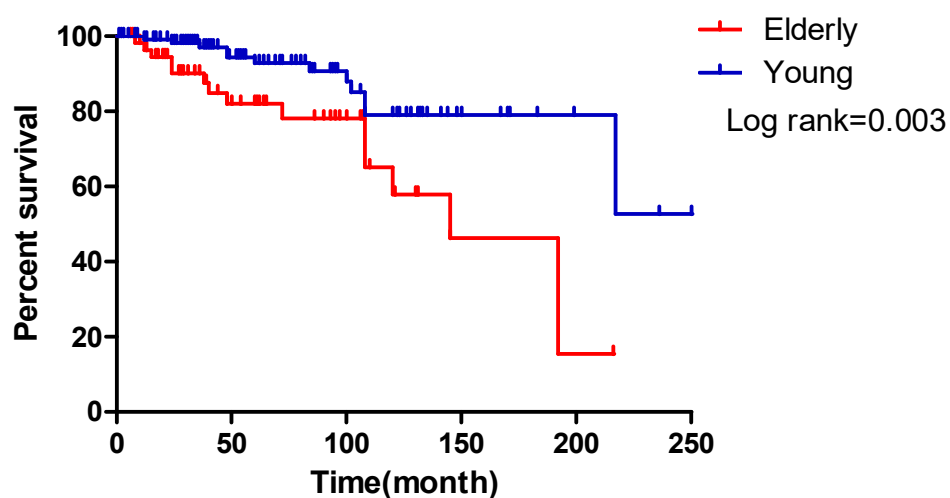
nb at risk	0	6	12	24	48	72	145	240
Elderly	58	57	53	41	25	17	5	0
Young	127	123	113	100	70	46	11	1

Figure 7 : Courbe de survie sans récurrence thrombotique globale



nb at risk	0	6	12	24	48	72	145	240
Elderly	57	57	54	41	27	20	6	0
Young	127	123	113	100	72	50	12	1

Figure 8 : Courbe de survie sans récurrence thrombotique veineuse



nb at risk	0	6	12	24	48	72	145	250
Elderly	57	57	53	44	30	21	5	0
Young	127	123	115	105	73	51	12	1

Figure 9 : Courbe de survie sans récurrence thrombotique artérielle

➤ Accidents hémorragiques

Le taux d'événements hémorragiques survenus durant le suivi était significativement différent entre les 2 groupes : 10 chez les patients âgés (17%), et 5 chez les patients jeunes (3%) ($p=0,002$).

Chez les patients âgés, 4 hémorragies majeures selon la classification de l'ISTH (3 hémorragies digestives et 1 hématome cérébral), ont abouti à l'arrêt du traitement antithrombotique.

Chez les patients jeunes, 2 événements hémorragiques étaient majeurs et ont nécessité un arrêt du traitement anticoagulant (1 choc hémorragique dans un contexte de CAPS avec CIVD et 1 épisode de métrorragies abondantes).

➤ Mortalité

Sur un suivi médian de 52 mois chez les patients SAPL ≥ 65 ans [Q1-Q3:27-101], et de 60 mois chez les patients SAPL < 65 ans [Q1-Q3 : 29-104], on observe une mortalité plus importante chez les patients âgés (20 décès dans le groupe de plus de 65 ans (34%) et 4 décès dans le groupe de moins de 65 ans (3%) ($p<0,01$)).

Parmi les étiologies des décès chez les patients âgés, on retrouve 2 thromboses (1 infarctus mésentérique et 1 embolie pulmonaire), 2 hémorragies digestives, 4 cancers solides (poumon, vessie, pancréas et prostate), 3 décompensations cardiaques, 2 insuffisances rénales et 2 insuffisances respiratoires terminales, 1 hémopathie et 5 décès d'origine indéterminée.

Les 2 décès liés à une thrombose étaient secondaires à l'arrêt des anticoagulants à la suite d'une hémorragie.

Chez les patients jeunes, les étiologies des décès étaient les suivantes : 1 AVC ischémique, 1 hémorragie cérébrale sur métastase d'un cancer du sein, 1 choc hémorragique dans un contexte de CAPS et une hépatite nécrosante.

L'AVC ischémique était survenu après une diminution de la posologie des AVK dans un contexte de purpura thrombopénique auto-immun avec des plaquettes inférieures à 50G/L.

C. Analyse comparative : SAPL ≥ 65 ans et aPL persistants ≥ 65 ans.

Quarante-quatre patients de plus de 65 ans avaient des aPL persistants à plus de 12 semaines sans manifestation thrombotique après un suivi médian de 18 mois. [Q1-Q3 :15-59]. Nous avons réalisé une analyse comparative du groupe aPL persistants de plus de 65 ans, au groupe SAPL de plus de 65 ans.

1. Caractéristiques

Les caractéristiques de ces 2 groupes sont détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3. Comparaison des patients SAPL ≥ 65 ans et aPL persistants ≥ 65 ans.

	SAPL ≥ 65 ans (N=58)	aPL persistants ≥ 65 ans (N=44)	p
Âge moyen au diagnostic (années) $\pm$ SD	72,1 $\pm$ 5,9	72,6 $\pm$ 5,67	0.70
Sexe féminin (%)	24 (41,4)	30 (68,1)	0,007
Facteur de Risque Cardio-Vasculaire			
Diabète (%)	14 (24,1)	6/43 (14,0)	0,20
Dyslipidémie (%)	25 (43,1)	14/43 (32,6)	0,28
HTA (%)	37 (63,8)	31/43 (72,1)	0,38
Tabac (%)	20 (34,5)	7/43 (16,3)	0,04
FA (%)	7/57 (12,3)	7/37 (18,9)	0,38
Biologie antiphospholipide			
LAC (%)	28/54 (51,9)	24 (54,5)	0,79
aCL Ig G (%)	9/55 (16,4)	5/35 (14,3)	0,79
Taux moyen aCL IgG (UI GPL) $\pm$ SD	45,75 $\pm$ 37,6	80,9 $\pm$ 44,0	0,21
aCL Ig M (%)	19/56 (33,9)	23/35 (65,7)	0,03
Taux moyen aCL IgM (UI MPL) $\pm$ SD	57,5 $\pm$ 34,9	62,1 $\pm$ 36,5	0,32
a β 2GP1 Ig G (%)	5/35 (14,3)	2/35 (5,7)	0,23
Taux moyen a β 2GP1 Ig G (UI GPL) $\pm$ SD	101 $\pm$ 33,1	102,8 $\pm$ 48,8	0,98
a β 2GP1 Ig M (%)	11/35 (31,4)	14/26 (53,9)	0,08
Taux moyen a β 2GP1 Ig M (UI MPL) $\pm$ SD	84,3 $\pm$ 42,1	102,2 $\pm$ 45,9	0,34

SAPL : Syndrome des antiphospholipides, aPL : antiphospholipide, HTA : hypertension artérielle, FA : fibrillation atriale, LAC : anticoagulant lupique, aCL : anticardiolipine, a β 2GP1 : anti b β 2 glycoprotéine 1.

2. Motif du dosage chez les aPL persistants

Les principaux motifs de dosage d'aPL dans le groupe aPL persistants sont décrits ci-dessous :

- Bilan systématique dans le cadre d'une maladie auto-immune (lupus, PTI, sclérodermie) (27.3%),
- Découverte fortuite d'un allongement du TCA (18,2%),
- Bilan pré-opératoire (13.6%),

- Bilan pré-thérapeutique des immunothérapies (13.6%),
- Bilan de thrombopénie (11.4%),
- Événement thrombotique survenu plus de 5 ans auparavant (4,5%),

Parmi ces 44 patients, 1 patient a été mis sous AVK (contexte d'HTAP) et une antiagrégation plaquettaire a été introduite chez 5 patients. Il n'a pas été rapporté de thrombose chez ces patients après un suivi médian de 18 mois.

IV DISCUSSION

Le SAPL est une maladie auto-immune principalement décrite chez les patients jeunes. Néanmoins, les aPL sont fréquemment recherchés chez les patients âgés. Dans ce travail, nous avons étudié les caractéristiques cliniques et biologiques des patients, pour qui un SAPL a été diagnostiqué après 65 ans. Cette étude s'appuie sur l'expertise des CHU de Nantes et de Nancy. Ainsi, nous avons comparé cette cohorte de 58 patients âgés à une cohorte de 127 patients dont le diagnostic de SAPL a été fait avant 65 ans ce qui est à notre connaissance la plus grande cohorte de SAPL du sujet âgé rapportée dans la littérature avec les critères de Sydney.

Les critères d'inclusion étaient rigoureux avec le strict respect des critères de Sydney pour classer nos patients dans le groupe SAPL.

Tous les patients avaient des aPL qui persistaient à plus de 12 semaines d'intervalles, supérieurs au 99^{ème} percentile pour les patients Nancéiens, et supérieurs à 40 UI MPL/GPL pour les patients Nantais.

Caractéristiques du SAPL selon l'âge

Notre étude met en évidence des caractéristiques cliniques et biologiques du SAPL différentes selon l'âge.

Chez les patients âgés, le SAPL était plus fréquemment retrouvé chez les hommes (58,6%) , alors qu'on constatait une nette prédominance féminine chez les sujets jeunes. Concernant les manifestations thrombotiques, les infarctus du myocarde étaient plus fréquents chez les sujets âgés. Ils avaient significativement plus de facteurs de risque cardiovasculaire et plus d'antécédents de cancer.

Le profil immunologique était également différent selon l'âge. Au sein du groupe SAPL âgé, l'anticorps le plus fréquemment retrouvé était le LAC, suivi de l'aCL IgM, de l'aβ2GP1 IgM, de l'aCL IgG, et de l'aβ2GP1 IgG. Chez les patients jeunes, le LAC était également retrouvé le plus souvent, puis l'aCL IgG, l'aβ2GP1 IgG, l'aCL IgM et enfin l'aβ2GP1 IgM.

En comparant les 2 groupes, on retrouvait plus de positivité à l'aCL IgM chez les patients âgés, et une prédominance du LAC et des isotypes IgG chez les patients jeunes. Une simple positivité

était plus fréquente chez les patients âgés et une triple positivité plus fréquente chez les jeunes. De plus, les taux d'aCL étaient significativement plus élevés chez les patients jeunes.

Concernant le traitement introduit au diagnostic, une anticoagulation curative était moins souvent prescrite chez les patients âgés que chez les patients jeunes.

La survie sans récurrence thrombotique artérielle ou veineuse était significativement meilleure dans le groupe SAPL jeune. Cette différence était encore plus marquée quand on considérait la survie sans récurrence artérielle. Ces résultats peuvent être liés à une différence de terrain vasculaire dans nos 2 groupes, avec une plus grande fréquence des facteurs de risque thrombotique chez les sujets âgés, et une prescription paradoxalement moindre d'anticoagulant dans cette population.

Au sein du groupe de patients âgés, le taux de récurrence artérielle et veineuse était similaire avec ou sans anticoagulation curative.

En outre, les événements hémorragiques étaient plus fréquents dans le groupe SAPL ≥ 65 ans alors qu'ils étaient moins exposés aux anticoagulants.

On retrouve certaines similitudes avec les résultats des études antérieures (Tableau 4).

La prédominance masculine chez les patients SAPL âgés est retrouvée dans les 4 études [17,79,81].

La prévalence plus élevée d'infarctus du myocarde dans cette population avait été décrite par Cervera et al. [17].

Le taux global de récurrence d'environ 7% dans notre étude est similaire à celui mesuré dans l'étude de Grimaud et al., ainsi que la répartition des traitements introduits (antiagrégant plaquettaire et anticoagulant). On note une prédominance de SAPL simple positif chez les patients âgés dans notre étude et dans celle de Grimaud et al. [81].

Tableau 4 : Principales études sur le SAPL du sujet âgé

Etude	Present study	Grimaud et al [81]	Quemeneur et al[79]	Cervera et al [17]
Lieu	Multicentrique France	Multicentrique France	Monocentrique France	Multicentrique européenne
Date	2021	2019	2006	2002
Nombre de patients SAPL âgés	58	44	15	127
Critères d'inclusion (âge)	> 65 ans	> 60 ans	> 65 ans	> 50 ans
Critères de Positivité aPL	> 40UI G/MPL ou >99epercentile Persistant > 12 semaines	> 40UI G/MPL ou >99epercentile Persistant > 12 semaines	> 15 UI M/GPL Persistant >6 semaines	> 20 UI M/GPL Persistant >6 semaines
Thrombose initiale des sujets âgés	T. artérielle. : 37.9% AVC : 19% IDM : 12.1% T. veineuse. : 68.9% EP : 27.6% TVP : 33.5%	AVC : 38.6% EP : 27.3% TVP : 11.4%	T. artérielle : 11% T. veineuse : 8%	AVC : 30% IDM : 9%
Caract. cliniques SAPL âgés (vs SAPL jeunes)	Prédominance masculine IDM plus fréquents	Prédominance masculine AVC plus fréquents	Prédominance masculine	Prédominance masculine. AVC et IDM plus fréquents
Immunologie SAPL âgés (vs SAPL jeunes)	Prédominance : - aCL IgM - SAPL simple positif - SAPL primaire	Prédominance : - LAC - SAPL simple positif - SAPL primaire	Prédominance : - LAC	Prédominance : - LAC
Traitement	38% AAP 65 % AC	31% AAP 70% AC	non décrit	non décrit
Hémorragie majeure	7.0%	6,80%	non décrit	non décrit
Médiane de suivi (mois) [min-max]	52 [0;216]	53 [12;186]	25 [8;80]	72 [0;200]
Récidive	Globale : 37.9% T. artérielle : 22.4% T. veineuse : 25.9%	Globale : 20.5% T. artérielle : 18,2% T. veineuse : 2.3%	Pas de récurrence.	non décrit

SAPL : syndrome des antiphospholipide, LAC : anticoagulant lupique, aCL : anticorps anticardiolipine, Caract : caractéristiques, AVC : Accident vasculaire cérébral. IDM : infarctus du myocarde, TVP : thrombose veineuse profonde. EP : embolie pulmonaire. T. : thrombose. AAP : antiagrégant plaquettaire, AC : anticoagulation curative, vs : versus

Cependant, certains résultats sont divergents, notamment sur le plan immunologique. Dans les études précédentes, le LAC était plus souvent retrouvé chez les patients SAPL âgés que chez les patients jeunes [79,81]. Bien qu'il soit l'anticorps le plus souvent positif dans notre cohorte de patients âgés, nos résultats montrent une prédominance du LAC chez les patients jeunes. Dans notre étude, l'aPL que l'on retrouve significativement plus souvent chez les patients âgés que chez les patients jeunes était l'aCL IgM.

Ces résultats concordent avec l'étude d'Urbanski et al. qui montrait que les SAPL simples positifs à l'acl IgM étaient souvent diagnostiqués à un âge plus tardif, avec une prédominance d'AVC, et qu'ils pouvaient être considérés comme de vrais SAPL [80]. Pengo et al. montraient également que chez les SAPL triples positifs, les patients avec un taux important d'aCL IgM étaient souvent plus âgés. (66.4 ± 6.8 vs. 39.4 ± 13.8 , $P < 0.0001$) [5].

Le rôle des acL IgM dans le SAPL a été discuté [92], mais plusieurs études confirment qu'ils sont associés à un risque de thrombose, surtout lorsque leur présence est stable au cours du temps. Par ailleurs, les patients SAPL ayant un acL IgM isolé représentent environ 12% des SAPL [43,80].

Les caractéristiques immunologiques dans le SAPL semblent donc différer selon l'âge des patients. Cette différence soulève la question de la pathogénie des aPL chez les sujets âgés.

Est-ce un vrai marqueur immunologique en lien avec un risque de thrombose ou plutôt un témoin du vieillissement immunitaire et vasculaire ?

Le mécanisme physiopathologique conduisant aux thromboses est-il différent chez le patient âgé ?

Malgré l'absence de réponse à ces questions, cette étude semble montrer qu'un diagnostic de SAPL peut être fait après 65 ans.

Caractéristiques des patients aPL persistants

En ce qui concerne l'analyse comparative des patients SAPL ≥ 65 ans aux patients aPL persistants, on comptait plus d'aCL IgM chez les patients aPL persistants avec une prédominance de femmes dans ce groupe. Il n'y avait pas de différence significative pour les taux d'aPL dans les deux groupes. Le tabac était le seul facteur de risque cardiovasculaire significativement plus fréquent chez les patients SAPL âgés, qui aurait pu favoriser la survenue de thrombose artérielle dans ce groupe.

Limites de l'étude

Le caractère rétrospectif de cette étude est sa principale limite, avec certaines données manquantes, notamment dans le suivi des patients et la gestion des traitements anticoagulants.

Par ailleurs, les critères de positivité des aPL ne sont pas les mêmes à Nancy et à Nantes. Au CHU de Nancy, le 99^{ème} percentile a été choisi pour définir une positivité des aPL, et le taux retenu est plus faible qu'au CHU de Nantes, où les seuils des 40 UI G/M PL sont utilisés puisque le 99^{ème} percentile est supérieur à ces seuils. Ces différences ont impacté l'homogénéité de notre population.

Cependant, malgré ces normes différentes, le taux moyen d'anticorps dans notre étude était élevé et supérieur à 40 UI MPL ou GPL pour chaque aPL.

La prise en charge thérapeutique n'était pas standardisée ce qui explique les différences en terme de prescription d'anticoagulant.

Une autre limite de notre étude est liée aux nombreux facteurs de confusion qui entrent en jeu dans les thromboses du sujet âgé, en particulier le bon contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire.

Balance bénéfice risque des traitements anticoagulants

Il paraît important de dépister les patients âgés atteints de SAPL qui pourraient bénéficier d'un traitement anticoagulant au long cours. En effet, dans cette population, le taux de récurrence thrombotique est élevé, avec une survie sans récurrence plus faible que dans la population SAPL jeune.

Cependant, chez les patients âgés, le risque hémorragique est important, et notre étude confirme un taux d'hémorragie sous anticoagulant bien supérieur à celui des sujets jeunes, malgré une prescription moindre d'anticoagulant. En pratique, l'anticoagulation curative est donc moins souvent prescrite chez les patients âgés atteints de SAPL, et plus souvent arrêtée.

On ne note pas de différence significative concernant les décès liés aux thromboses et aux hémorragies entre les 2 groupes. Cependant, les 2 décès secondaires à une thrombose chez les patients âgés survenaient dans un contexte d'arrêt récent des anticoagulants suite à une

hémorragie. La gestion des anticoagulants apparaît donc très complexe chez le patient âgé atteint de SAPL.

On remarque également que les patients âgés étaient plus souvent sous anticoagulation curative avant le diagnostic de SAPL. Ce traitement ne les a pas empêchés de présenter une thrombose initiale, étayant ainsi la réalité du diagnostic de SAPL du sujet âgé.

Quand doser les aPL après 65 ans ?

La recherche du SAPL chez les patients âgés ne doit pas être systématique, mais nous paraîtrait appropriée dans un contexte d'événement thrombotique inexpliqué ou récidivant.

En effet, poser le diagnostic de SAPL après 65 ans, permettrait d'être particulièrement vigilant face aux situations à risque thrombotique, et d'éviter les récives grâce à l'instauration d'un traitement anticoagulant.

Cependant, la recherche d'aPL chez le patient âgé doit être réalisée après avoir fait une recherche de néoplasie. En effet, les thromboses veineuses inexpliquées chez les patients âgés sont souvent révélatrices de néoplasie [93], et en cas de cancer, une élévation des aPL peut être constatée [94]. Le risque de poser en excès le diagnostic de SAPL serait d'arrêter précocement la recherche de néoplasie en considérant que le SAPL explique la thrombose [95].

Le dosage des aPL chez les patients âgés est parfois réalisé en l'absence d'événement thrombotique. Dans notre étude, le dosage était réalisé en cas d'allongement isolé du TCA, de bilan pré-opératoire, lors de bilan systématique de maladie auto-immune, ou lorsqu'une immunothérapie était prescrite. La pertinence de ces dosages est discutable, car la positivité des aPL peut conduire à une prescription inappropriée d'antiagrégant.

En effet, la pertinence de la recherche des aPL repose sur l'évaluation clinique. Pour éviter un surdiagnostic, la recherche d'aPL doit être limitée aux patients ayant un niveau de probabilité pré-test élevé.

Facteurs prédictifs de SAPL chez les patients âgés

Il serait intéressant de définir une population à risque de développer une thrombose en présence d'aPL persistants. Notre étude rétrospective ne peut établir de lien formel, mais l'analyse comparative des patients âgés SAPL et des patients aPL persistants pourrait suggérer l'existence de facteurs prédictifs de développer une thrombose en présence d'aPL persistants.

Ainsi, le sexe masculin comme la présence d'aCL IgM semblent être lié à un risque plus important de SAPL chez le patient âgé qui présente des aPL persistants. Cependant, ces résultats ne concordent pas avec certaines études antérieures.

Pour les confirmer, une étude prospective permettrait d'évaluer l'impact du diagnostic et du traitement du SAPL sur les événements thrombotiques, hémorragiques, et sur la mortalité des patients âgés. De plus, le suivi prospectif d'une cohorte de patients âgés avec aPL persistants permettrait d'évaluer les facteurs de risque de thrombose dans cette population.

V. CONCLUSION

Bien que le SAPL soit une pathologie du sujet jeune, le diagnostic peut être fait après 65 ans. Cette étude rétrospective multicentrique montrait une prédominance masculine chez les patients SAPL âgés de plus de 65 ans en comparaison aux patients SAPL jeunes.

Les manifestations thrombotiques au diagnostic ne différaient pas selon l'âge, à l'exception d'un excès d'infarctus du myocarde chez les patients âgés.

Sur le plan immunologique, il existait une plus grande fréquence d'aCL IgM chez les patients âgés atteints de SAPL par rapport aux sujets jeunes.

La survie sans récurrence thrombotique était moindre que celle des SAPL jeunes avec une survie sans événement artériel plus faible.

Les patients SAPL âgés présentaient plus de complications hémorragiques.

La recherche d'un SAPL chez les patients âgés reste à discuter au cas par cas. Il est important de prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaire et d'évaluer la balance bénéfice risque de l'introduction d'un traitement anticoagulant.

VI. Références

- 1 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
- 2 Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309–11.
- 3 Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot PG, Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1737–40.
- 4 Boffa M-C, Boinot C, De Carolis S, Rovere-Querini P, Aurousseau M-H, Allegri F, Nicaise-Roland P, Barra A, Botta A, Ambrozic A, Avcin T, Tincani A. Laboratory criteria of the obstetrical antiphospholipid syndrome. Data from a multicentric prospective European women cohort. *Thromb Haemost* 2009; 102: 25–8.
- 5 Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, Testa S, Marongiu F, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil Jose S, Illiceto S. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 237–42.
- 6 Bialynicki-Birula R. The 100th anniversary of Wassermann-Neisser-Bruck reaction. *Clin Dermatol* 2008; 26: 79–88.
- 7 Conley CL, Hartmann RC. A haemorrhage disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Lab Clin Invest.* 1952; : 31: 621-2.
- 8 Laurell AB, Nilsson IM. Hypergammaglobulinemia, circulating anticoagulant, and biologic false positive Wassermann reaction; a study in two cases. *J Lab Clin Med* 1957; 49: 694–707.
- 9 Bowie EJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA. THROMBOSIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DESPITE CIRCULATING ANTICOAGULANTS. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416–30.
- 10 Nilsson IM, Astedt B, Hedner U, Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant (“antithromboplastin”). *Acta Med Scand* 1975; 197: 153–9.
- 11 Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant.

- 12 Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. - PubMed - NCBI.
- 13 Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, de Baets MH, van Breda-Vriesman PJ, Barbui T, Zwaal RF, Bevers EM. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544–7.
- 14 Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Current Opinion in Hematology* 2000; 7: 325–9.
- 15 Svenungsson E, Antovic A. The antiphospholipid syndrome – often overlooked cause of vascular occlusions? *Journal of Internal Medicine* n/a.
- 16 Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, Warrington KJ, Matteson EL. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2019; 71: 1545–52.
- 17 Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RHW, de Groot PG, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris J-C, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–27.
- 18 Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 145–51.
- 19 Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1869–73.
- 20 Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, De Micheli V, Gresele P, Tonello M, Ghirarduzzi A, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil Jose S, Iliceto S. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011; 118: 4714–8.
- 21 Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, Sammaritano L, Branch DW, Porter TF, Sawitzke A, Merrill JT, Stephenson MD, Cohn E, Garabet L, Salmon JE. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015; 163: 153–63.
- 22 Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, Baudo F, Berrettini M, Testa S, D'Angelo A, Tognoni G, Barbui T. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 848–53.
- 23 Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E, Denas G, Padayattil Jose S. Antiphospholipid syndrome: antibodies to Domain 1 of β 2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 782–7.

- 24 de Laat B, Derksen RHW, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood* 2005; 105: 1540–5.
- 25 Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, 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.
- 26 Cervera R. Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 70–6.
- 27 Bengtsson C, Ohman M-L, Nived O, Rantapää Dahlqvist S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus* 2012; 21: 452–9.
- 28 Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. - PubMed - NCBI.
- 29 Lupus anticoagulant, disease activity and low complement in the first trimester are predictive of pregnancy loss. - PubMed - NCBI.
- 30 Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwège V, Bruntz J-F, Bode-Dotto E, De Maistre E, Dotto P, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Wahl D. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation* 2011; 124: 215–24.
- 31 Taraborelli M, Leuenberger L, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Zhang W, Franceschini F, Salmon J, Tincani A, Erkan D. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25: 1365–8.
- 32 Visseaux B, Masliah-Planchon J, Fischer A-M, Darnige L. [Antiphospholipid syndrome diagnosis: an update]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2011; 69: 411–8.
- 33 Masson E. Traitement du syndrome des anticorps antiphospholipides. *EM-Consulte*.
- 34 Antovic A, Norberg E-M, Berndtsson M, Rasmuson A, Malmström RE, Skeppholm M, Antovic J. Effects of direct oral anticoagulants on lupus anticoagulant assays in a real-life setting. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1700–4.
- 35 Martinuzzo ME, Barrera LH, MA Da, Otaso JC, Gimenez MI, Oyamburu J. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int J Lab Hematol*. 2014;36:144–50.
- 36 Islam MdA, Alam F, Kamal MA, Gan SH, Sasongko TH, Wong KK. Presence of Anticardiolipin Antibodies in Patients with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci* 2017; 9.
- 37 Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, Pierangeli SS. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I testing:

Report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis & Rheumatism* 2012; 64: 1–10.

- 38 Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H, Cheng X, Ye J, Su Y, Sun Y, Zhou J, Norman GL, Wang X, Yang C, Shi H. “Non-criteria” antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. *Arthritis Res Ther* 2020; 22: 33.
- 39 Fleck RA, Rapaport SI, Rao LV. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant. *Blood* 1988; 72: 512–9.
- 40 Cattini MG, Bison E, Pontara E, Cheng C, Denas G, Pengo V. Tetra positive thrombotic Antiphospholipid syndrome: major contribution of anti phosphatidyl-serine/prothrombin antibodies to Lupus anticoagulant activity. *J Thromb Haemost* 2020; .
- 41 Billoir P, Miranda S, Abboud J, Armengol G, Levesque H, Benhamou Y, Le Cam Duchez V. [Which place of antiphosphatidylethanolamine antibodies research in seronegative antiphospholipid syndrome suspicion?]. *Rev Med Interne* 2019; 40: 351–4.
- 42 Mehrani T, Petri M. Association of IgA Anti-beta2 glycoprotein I with clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2011; 38: 64–8.
- 43 Ross TD, Ruffatti A, Cuffaro S, Tonello M, Calligaro A, Favaro M, Facchinetti M, Hoxha A, Punzi L. The clinical relevance of the IgM isotype of antiphospholipid antibodies in the vascular antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Research* Elsevier; 2015; 136: 883–6.
- 44 Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 1033–44.
- 45 McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4120–4.
- 46 Ren M, Phoon CKL, Schlame M. Metabolism and function of mitochondrial cardiolipin. *Prog Lipid Res* 2014; 55: 1–16.
- 47 de Groot PG, Meijers JCM. $\beta(2)$ -Glycoprotein I: evolution, structure and function. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1275–84.
- 48 Meyer O, Bichat C. Nouveautés dans le syndrome des anti- phospholipides (SAPL) en 2014. 2014; : 55.
- 49 Urbanus RT, de Laat B. Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway. *Lupus* 2010; 19: 394–9.
- 50 Marciniak E, Romond EH. Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood* 1989; 74: 2426–32.
- 51 Désage S, Dargaud Y. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides. *Revue Francophone des Laboratoires* 2020; 2020: 34–41.

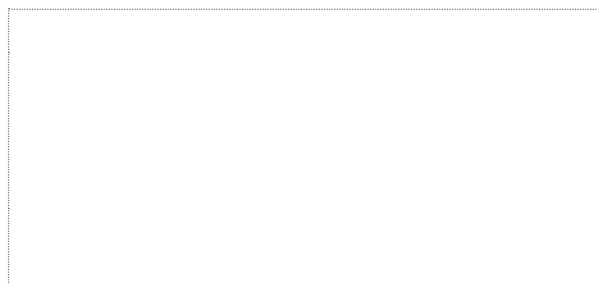
- 52 Ekdahl KN, Persson B, Mohlin C, Sandholm K, Skattum L, Nilsson B. Interpretation of Serological Complement Biomarkers in Disease. *Front Immunol* 2018; 9: 2237.
- 53 Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1030–5.
- 54 Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol* 2019; 10: 449.
- 55 Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 74–83.
- 56 Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, Pengo V, Lambert M, Lefevre G, Martinez-Zamora MA, Balasch J, Wahl D, Amoura Z. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 192–200.
- 57 Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, Erkan D, Krilis S, Machin S, Pengo V, Pierangeli S, Tektonidou M, Khamashta M. 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: 206–18.
- 58 Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Cuadrado MJ, Dörner T, Ferrer-Oliveras R, Hambly K, Khamashta MA, King J, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Pengo V, Raio L, Ruiz-Irastorza G, Shoenfeld Y, Stojanovich L, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1296–304.
- 59 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: 332–8.
- 60 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: 1560–7.
- 61 Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, Clarke A, Geerts W, Forgie M, Green D, Costantini L, Yacura W, Wilson S, Gent M, Kovacs MJ. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133–8.
- 62 Tektonidou MG, Ioannidis JP, Boki KA, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *QJM* 2000; 93: 523–30.

- 63 Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1487–95.
- 64 Zuily S, Cohen H, Isenberg D, Woller SC, Crowther M, Dufrost V, Wahl D, Doré CJ, Cuker A, Carrier M, Pengo V, Devreese KMJ. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2126–37.
- 65 Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, Cervera R, CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 1120–4.
- 66 Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 239–49.
- 67 Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, Andreoli L, Tincani A, Cenci C, Prisco D, Fierro T, Gresele P, Cafolla A, De Micheli V, Ghirarduzzi A, Tosetto A, Falanga A, Martinelli I, Testa S, Barcellona D, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018; 132: 1365–71.
- 68 Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev* 2021; 20: 102711.
- 69 Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 464–71.
- 70 Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991; 324: 150–4.
- 71 Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: A pilot open label randomized prospective study. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102491.
- 72 Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, Ifrah N, Belizna C. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1927–9.
- 73 Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transplant International* 2009; 22: 1041–50.
- 74 Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Brito MP, López-Soto A, Font J. Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus* 2003; 12: 341–55.

- 75 Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, Pange PJ, Goudevenos J, Moutsopoulos HM. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1987; 69: 557–65.
- 76 Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, Bankhurst AD. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol* 1989; 16: 623–5.
- 77 Cesbron JY, Amouyel P, Masy E. Anticardiolipin antibodies and physical disability in the elderly. *Ann Intern Med* 1997; 126: 1003.
- 78 Islam MdA, Alam F, Kamal MA, Gan SH, Sasongko TH, Wong KK. Presence of Anticardiolipin Antibodies in Patients with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci* 2017; 9.
- 79 Quéméneur T, Lambert M, Hachulla E, Dubucquoi S, Caron C, Fauchais A-L, Devulder B, Hatron P-Y. Significance of persistent antiphospholipid antibodies in the elderly. *J Rheumatol* 2006; 33: 1559–62.
- 80 Urbanski G, Yelnik CM, Maillard H, Launay D, Dubucquoi S, Hachulla E, Hatron P-Y, Lambert M. Antiphospholipid Syndrome With Isolated Isotype M Anticardiolipin and/or Anti-B2GPI Antibody Is Associated With Stroke. *Stroke* 2018; 49: 2770–2.
- 81 Grimaud F, Yelnik C, Pineton de Chambrun M, Amoura Z, Arnaud L, Costedoat Chalumeau N, Hachulla E, Lambert M, Roriz M, Sibilia J, Papo T, Sacre K. Clinical and immunological features of antiphospholipid syndrome in the elderly: a retrospective national multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 1006–10.
- 82 Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. - PubMed - NCBI.
- 83 Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481–92.
- 84 Engbers MJ, Vlieg AVH, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010; 8: 2105–12.
- 85 Rosendaal FR, Vlieg AVH, Doggen CJM. Venous thrombosis in the elderly. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; 5: 310–7.
- 86 Kaden JJ, Eckert JP, Poerner T, Haghi D, Borggrefe M, Pillich M, Harrar-Haag J, Kosinski C, Ortlepp JR. Prevalence of atherosclerosis of the coronary and extracranial cerebral arteries in patients undergoing aortic valve replacement for calcified stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006; 15: 165–8.
- 87 Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging* 1999; 14: 303–12.
- 88 Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G, ISCOAT Study Group.(Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients

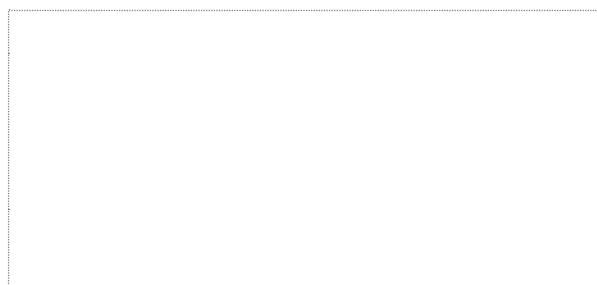
- with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 418–22.
- 89 Rochat, S., Büla, C. Anticoagulation orale chez les personnes âgées. *Rev Med Suisse* 2005; 9.
- 90 Gozalo C, Pernod G, Sié P. Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2008; 20: 21–55.
- 91 Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692–4.
- 92 Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese KM. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1530–48.
- 93 Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–22.
- 94 Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, Rosenvald-Zuckerman T, Sabo E, Shmuel Z, Yeshurun D. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer* 1995; 72: 447–51.
- 95 Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome in the elderly: caution. *Circulation* 1998; 97: 2195–6.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



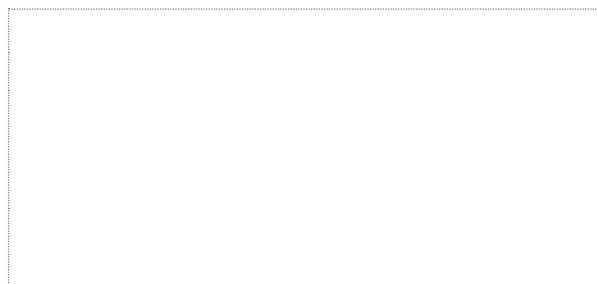
Titre Prénom NOM

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Titre Prénom NOM

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : MASSON

PRENOM : Colombe

**Titre de Thèse : Syndrome des antiphospholipides après 65 ans :
Etude comparative rétrospective des caractéristiques clinico-biologiques et
des récides thrombotiques**

RESUME

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques des patients ayant un diagnostic de SAPL après 65 ans, et de les comparer à une cohorte de sujets SAPL jeunes. Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique entre Nantes et Nancy, qui comparait 58 patients SAPL ≥ 65 ans à 127 patients SAPL < 65 ans. Il y avait une prédominance masculine chez les sujets âgés (58,6% vs 36,3% $p=0,001$). Les manifestations thrombotiques au diagnostic ne différaient pas selon l'âge, à l'exception d'un excès d'infarctus du myocarde chez les patients âgés (12,1% vs 1,6% $p=0,005$). Sur le plan immunologique, l'aCL IgM était plus fréquent chez les patients âgés que chez les patients jeunes (33,9% vs 18,1% $p=0,02$), contrairement au LAC (52,8% vs 66,9% $p=0,02$). Le LAC était toutefois l'anticorps le plus fréquent chez les sujets SAPL âgés (52,8%). Après un suivi médian de 52 mois [Q1-Q3:27-101] chez les sujets âgés et de 60 mois [Q1-Q3:29 -104] chez les sujets jeunes, la survie sans récide thrombotique globale était significativement moindre chez les SAPL âgés ($p=0.044$). Cette différence significative était liée aux événements artériels ($p=0.003$). Le traitement anticoagulant était moins souvent instauré chez ces patients (65,5% vs 91,3% $p<0,001$), qui présentaient un taux de complication hémorragique plus important (17% vs 3% $p=0,002$). En conclusion, les patients SAPL ≥ 65 ans avaient une présentation différente, avec une prédominance masculine, plus d'IDM, plus de SAPL simple positif et une positivité plus fréquente de l'aCL IgM.

MOTS-CLES

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES – PATIENTS AGÉS