



Année 2016

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
Par

Maëlle JOURNAUD

Née le 02/09/1986 à Châteauroux (36)

**SIGNIFICATION CLINIQUE DES ANTICORPS
ANTIPHOSPHOLIPIDES D'ISOTYPE M ISOLE :
Etude rétrospective sur 186 patients porteurs
d'anticorps anticardiolipine et anti- β 2-glycoprotéine I**

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2016 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT, Médecine interne, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteur Nicole FERREIRA-MALDENT, Médecine interne, PH, CHU – Tours

Docteur Valérie GOUILLEUX-GRUART, Immunologie, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Emmanuel GYAN, Hématologie et transfusion, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Denis MULLEMAN, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours

RESUME

Signification clinique des anticorps antiphospholipides d'isotype M isolé : étude rétrospective sur 186 patients porteurs d'anticorps anticardiolipine et anti- β 2-glycoprotéine I

Introduction : Les critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) comprennent les anticorps anticardiolipine (aCL) et anti- β 2-glycoprotéine I (anti- β 2GPI) d'isotypes G et M, ainsi que l'anticoagulant circulant (ACC). Le rôle pathologique des anticorps antiphospholipides (aPL) d'isotype M est actuellement controversé. L'objectif de cette étude était de comparer les profils cliniques des patients présentant les différents isotypes d'aPL afin de préciser la pertinence clinique de la recherche de l'isotype M en pratique courante.

Matériel et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective, menée au CHRU de Tours. Les patients inclus étaient porteurs d'aPL (aCL et/ou anti- β 2GPI) persistants à titre significatif. Ils étaient classés en trois groupes selon le profil isotypique des aPL : isotype M isolé, isotype G isolé ou isotypes G et M associés. Les données démographiques, biologiques et cliniques étaient comparées.

Résultats : 186 patients ont été inclus. Les aPL d'isotype M isolé étaient moins souvent associés à l'ACC ($p < 0.001$). Tous patients confondus, le SAPL était moins fréquent chez les patients porteurs d'aPL d'isotype M isolé ($p = 0.0078$). Mais en l'absence d'ACC, la fréquence du SAPL n'était pas significativement différente entre les groupes ($p = 0.34$). Il n'y avait pas de différence entre les groupes en terme d'événements thromboemboliques. Les manifestations obstétricales étaient moins fréquentes chez les patients porteurs d'aPL d'isotype M isolé ($p = 0.001$).

Conclusion : Les aPL d'isotype M doivent être considérés au même titre que ceux d'isotype G dans le SAPL vasculaire, en particulier en l'absence d'anticoagulant circulant.

Mots : 246 mots

Mots-clés : antiphospholipides, anticorps, syndrome, isotype M, isolé, anticardiolipine, anti- β 2-glycoprotéine I, anticoagulant, circulant

ABSTRACT

Clinical significance of isolated isotype M antiphospholipid antibodies : a retrospective study on 186 patients carrying anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I antibodies

Introduction : The criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS) include anticardiolipin (aCL) and anti- β 2-glycoprotein I (anti- β 2GPI) antibodies of isotypes G and M, as well as lupus anticoagulant (LA). However, the pathological role of isotype M antiphospholipid antibodies (aPL) remains controversial. The objective of this study was to compare the clinical profiles of patients presenting different aPL isotypes, with the aim of evaluating the relevance of testing for isotype M aPL in current clinical practice.

Materials and methods : This is a retrospective study, carried out at the CHRU in Tours. Patients included were persistent carriers of aPL (aCL and/or anti- β 2GPI) at significant levels. Patients were divided into three groups according to aPL isotype profile : isolated isotype M, isolated isotype G or combined isotypes G and M. Comparisons were made between the demographical, biological and clinical datasets.

Results : The study included 186 patients. Isolated isotype M aPL were less frequently associated with LA ($p < 0.01$). Overall, APS was less common in patients carrying isolated aPL isotype M ($p = 0.0078$). However, in the absence of LA, no significant difference in the frequency of APS was observed between the groups ($p = 0.34$). There was no significant difference between groups in terms of thromboembolic events. Obstetrical manifestations were less frequent in patients carrying isolated aPL isotype M ($p = 0.001$).

Conclusion: In vascular APS, isotype M aPL should be considered with equal importance to those with isotype G, particularly in the absence of lupus anticoagulant.

Words : 248 words

Keywords : *antiphospholipid, antibodies, syndrome, isotype M, isolated, anticardiolipin, anti- β 2-glycoprotéine I, lupus anticoagulant*

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr. André GOUAZÉ – 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINES – B. GRENIER – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COSNAY Pierre	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Médecine interne, nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOMMET Caroline.....	Médecine interne, gériatrie
LABARTHE François	Pédiatrie

LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médical, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien..... Soins palliatifs
POTIER Alain..... Médecine Générale
ROBERT Jean

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne	Cardiologie
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent	Physiologie
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100

MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
MONDON Karl	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur François Maillot,

Merci de m'avoir accueillie dans la famille de la Médecine Interne et pour votre soutien durant ces cinq années d'internat. Merci de m'avoir transmis votre passion pour cette si belle spécialité.

A Madame le Docteur Nicole Ferreira,

Merci de m'avoir accordé ta confiance pour cette thèse. Merci pour ton aide, tes précieux conseils, ton soutien, ta disponibilité, ta gentillesse, ta bonne humeur... Et viva Portugal !

A Madame le Docteur Valérie Gouilleux-Gruart,

Merci de votre aide précieuse pour la réalisation de cette thèse. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A Monsieur le Professeur Denis Mulleman,

Merci de m'avoir accueillie dans le service de rhumatologie. Merci de m'avoir fait partager vos connaissances et votre sens critique.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Gyan,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Bien que je n'ai pas eu l'honneur de travailler dans votre service, merci pour tous ces avis par téléphone ainsi que pour votre disponibilité et votre bienveillance.

A tous mes chefs de Médecine Interne : les Docteurs Elisabeth Diot, Julie Magnant, Bertrand Lioger, Benoit Pernot, Adrien Bigot. Merci pour votre enseignement et votre soutien.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation : Annie Creste, Marc Mennecart, Patrick Friocourt, Charles-Emmanuel Geffroy, Alice Gochard, Sophie Jeffredo, Régis Piquemal, Vincent Lesire, Djamil Smati, Anca Tudorancea, Isabelle Griffoul, Saloua Mamou, Ivana Abdo, Emmanuelle Le Bidre, Emmanuelle Mercier, Denis Garrot, Antoine Guillon, Annick Legras, Charlotte Eudo, et tous les autres...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	15
MATERIEL ET METHODES	17
1- Population étudiée	17
2- Méthode de dosage des anticorps anticardiolipine et anti- β 2GPI	17
3- Recueil des données et paramètres étudiés	18
4- Définition des groupes	19
5- Analyses statistiques	19
RESULTATS	20
1- Patients inclus dans l'étude	20
2- Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population étudiée .	21
3- Combinaisons des isotypes aCL et anti- β 2GPI au sein des groupes	23
4- Stabilité du profil isotypique des anticorps anticardiolipine	24
5- Caractéristiques démographiques des patients	25
6- Association à l'anticoagulant circulant	25
7- SAPL et manifestations thromboemboliques et obstétricales	26
8- Syndrome catastrophique des antiphospholipides	28
9- Localisations des thromboses vasculaires	29
10- Maladies associées à la présence d'aCL et anti- β 2GPI	29
DISCUSSION	31
BIBLIOGRAPHIE	37

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1. Critères actualisés de Sapporo de classification du SAPL	15
Tableau 2. Critères diagnostiques du syndrome catastrophique des antiphospholipides ..	19
Tableau 3. Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des 186 patients inclus	21
Tableau 4. Caractéristiques démographiques des patients selon le profil isotypique des aPL	25
Tableau 5. Association à l'anticoagulant circulant selon le profil isotypique des aPL	25
Tableau 6. SAPL et manifestations thromboemboliques et obstétricales selon le profil isotypique des aPL	26
Tableau 7. SAPL et manifestations thromboemboliques et obstétricales selon le profil isotypique des aCL (quel que soit le profil anti-β2GPI) et selon le profil isotypique des anti-β2GPI (quel que soit le profil aCL)	27
Tableau 8. SAPL et manifestations thromboemboliques et obstétricales, selon le profil isotypique des aPL (aCL et anti-β2GPI), chez les patients sans anticoagulant circulant	27
Tableau 9. Localisations des thromboses vasculaires selon le profil isotypique des aPL .	29
Tableau 10. Présence d'une maladie associée selon le profil isotypique des aPL	29
 Figure 1. Diagramme de flux de l'étude	 20
Figure 2. Combinaisons des isotypes aCL et anti-β2GPI au sein des groupes	23
Figure 3. Evolution du profil isotypique des aCL à un an d'intervalle ou plus, en fonction du profil initial	24
Figure 4. Profils isotypiques des aPL (aCL et anti-β2GPI) des patients présentant un SAPL	28

LISTE DES ABREVIATIONS

ACC : anticoagulant circulant

aCL : anticorps anticardiolipine

anti- β 2GPI : anticorps anti- β 2-glycoprotéine I

aPL : anticorps antiphospholipides

AVC : accident vasculaire cérébral

CHRU : centre hospitalier régional universitaire

dRVVT : temps de venin de vipère Russell dilué

ERERC : espace de réflexion éthique région centre

IgG : immunoglobuline de type G

IgM : immunoglobuline de type M

SAPL : syndrome des antiphospholipides

SCAPL : syndrome catastrophique des antiphospholipides

TCA : temps de céphaline avec activateur

TTD : temps de thromboplastine diluée

TVP : thrombose veineuse profonde

INTRODUCTION

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une entité clinico-biologique associant la présence d'anticorps antiphospholipides persistants, et la survenue de complications thromboemboliques et/ou obstétricales⁽¹⁾. Deux formes ont été décrites : le SAPL primaire, isolé⁽²⁾, et le SAPL secondaire, associé à une autre maladie, le plus souvent un lupus érythémateux systémique⁽³⁾. Le SAPL est aujourd'hui défini selon les critères de Sapporo⁽⁴⁾, révisés en 2006 lors du congrès de Sydney⁽⁵⁾ et résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Critères actualisés de Sapporo de classification du SAPL⁽⁵⁾

Le SAPL est défini par l'association d'au moins un critère clinique et un critère biologique.

• **Critères cliniques :**

1) *Thrombose vasculaire :*

Au moins un épisode de thrombose veineuse ou artérielle ou des petits vaisseaux dans n'importe quel organe. La thrombose doit être confirmée par des méthodes objectives validées (imagerie ou histologie). En cas de confirmation histologique, la thrombose doit être présente sans signe inflammatoire de la paroi vasculaire.

2) *Morbidité obstétricale :*

- une ou plusieurs pertes fœtales survenant à 10 semaines de grossesse ou au-delà, le fœtus étant morphologiquement normal sur les données d'ultrasons ou de l'examen direct du fœtus ;
- ou une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34^e semaine de grossesse suite à : une éclampsie ou une sévère pré-éclampsie ou une insuffisance placentaire documentée ;
- ou 3 avortements spontanés ou plus, survenant avant 10 semaines de grossesse après exclusion de toutes causes anatomiques ou hormonales maternelles et de toutes causes chromosomiques d'origine parentale.

• **Critères biologiques :**

1) *Présence d'un anticoagulant circulant* sur au moins 2 déterminations espacées d'au moins 12 semaines ;

2) *Présence d'anticorps anticardiolipine (aCL)* de type IgG ou de type IgM dans le sérum ou dans le plasma à des titres intermédiaires ou élevés (c'est à dire > 40 U GPL ou MPL, ou > 99^e percentile), à 2 occasions au moins, espacées d'au moins 12 semaines, utilisant une méthode ELISA standardisée.

3) *Présence d'anticorps anti-β2GPI* IgG ou IgM dans le sérum ou dans le plasma (à un titre > 99^e percentile), à au moins 2 occasions, espacées d'au moins 12 semaines, utilisant une méthode ELISA standardisée.

Le diagnostic ne peut pas être retenu s'il y a moins de 12 semaines ou plus de 5 ans entre les manifestations cliniques et la positivité des anticorps antiphospholipides.

La présence de facteurs thrombophiliques héréditaires ou acquis n'élimine pas le diagnostic de SAPL. Cependant, on peut identifier 2 sous-groupes de SAPL : présence ou absence de facteur de risque surajouté de thrombose.

L'existence de thrombose veineuse superficielle n'est pas considérée comme un critère diagnostique.

Les patients atteints de SAPL doivent être classés en différentes catégories :

I : Plus d'un critère biologique présent (quelle que soit la combinaison)

Ila : Anticoagulant circulant présent isolément

I Ib : Anticorps anticardiolipine présents isolément

I Ic : Anticorps anti-beta2-GPI présents isolément

Depuis sa première description, le SAPL comprend les anticorps antiphospholipides (aPL) d'isotypes G et M. Les aPL d'isotype A ne font pas partie des critères biologiques. Des études sont actuellement en cours afin de préciser leur signification clinique⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

Si le rôle des aPL IgG est clairement établi, celui des IgM reste controversé⁽⁸⁾.

Le rôle pathologique des IgM a été démontré dans des modèles murins avec l'induction de thromboses veineuses⁽⁹⁾ et de pertes fœtales⁽¹⁰⁾ par les IgM. Des études menées chez l'homme sont également en faveur de cette association : lien entre anticorps anticardiolipine IgM et thromboses veineuses⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾, AVC ischémiques⁽¹⁴⁾, et pertes fœtales⁽¹⁵⁾. Concernant les anti-β2GPI IgM, certaines études mettent également en évidence leur association avec la survenue d'AVC ischémiques⁽¹⁶⁾, de thromboses artérielles ou veineuses⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾, de morbidité obstétricale⁽¹⁹⁾.

A l'inverse, d'autres études ne retrouvent pas cette association entre IgM et manifestations cliniques de SAPL⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾, mais seulement avec des manifestations ne faisant pas partie des critères diagnostiques de SAPL, telles que la présence d'une thrombopénie, de pathologies valvulaires cardiaques⁽²⁵⁾, ou la survenue d'une épilepsie⁽²⁶⁾.

Ainsi, certains auteurs proposent la suppression des aPL d'isotype M des critères diagnostiques de SAPL⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾.

L'objectif de cette étude était de comparer les profils cliniques des patients présentant des anticorps antiphospholipides (aCL et/ou anti-β2GPI) d'isotype M isolé, d'isotype G isolé et d'isotypes G et M associés, afin de préciser la pertinence clinique de la recherche d'aPL d'isotype M en pratique courante.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, réalisée au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours (Indre-et-Loire, France). L'étude a été approuvée par l'Espace de Réflexion Éthique Région Centre (ERERC).

1- Population étudiée

Les patients inclus ont consulté ou ont été hospitalisés au CHRU de Tours, et ont eu au moins un dosage positif d'anticorps anticardiolipine et/ou anti- β 2GPI réalisé au laboratoire d'immunologie du CHRU de Tours, entre octobre 2011 et novembre 2015. La présence des anticorps devait être confirmée à au moins 12 semaines d'intervalle, au laboratoire d'immunologie du CHRU ou dans un laboratoire extérieur. Le critère d'exclusion était un âge inférieur à 15 ans et 3 mois.

2- Méthode de dosage des anticorps anticardiolipine et anti- β 2GPI

La méthode de dosage des anticorps anticardiolipine et anti- β 2GPI du laboratoire d'immunologie du CHRU de Tours était la même pendant toute la période d'étude. Les aCL et anti- β 2GPI étaient dosés par méthode ELISA (réactifs Orgentec®).

Les seuils de positivité (correspondant au 99^e percentile, déterminé chez des sujets sains) étaient : aCL IgG > 10 GPL-U/ml, aCL IgM > 7 MPL-U/ml, anti- β 2GPI IgG > 8 GPL-U/ml, anti- β 2GPI IgM > 8 MPL-U/ml.

3- Recueil des données et paramètres étudiés

Les données étaient recueillies à partir du dossier médical du patient (informatisé et papier). Le recueil des données était réalisé de façon standardisée.

Les éléments démographiques comprenaient :

- le sexe ;
- l'âge au moment du dosage réalisé au CHRU de Tours ;
- l'âge de la première manifestation clinique de SAPL.

Les paramètres biologiques recueillis étaient :

- les taux d'aCL et anti- β 2GPI (si plusieurs dosages avaient été réalisés pour un même patient, les taux retenus étaient ceux du premier dosage réalisé durant notre période d'étude) ;
- l'association ou non à un anticoagulant circulant (ACC). La présence de l'ACC devait être déterminée avec au moins deux techniques de détection⁽⁸⁾ parmi : temps de céphaline avec activateur (TCA), temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT), temps de thromboplastine diluée (TTD).

Les manifestations cliniques recueillies étaient :

- la présence ou non d'un SAPL, défini selon les critères actualisés de Sapporo (Tableau 1) ;
- les événements thromboemboliques artériels et veineux, confirmés par imagerie ou histologie ;
- les complications obstétricales : 3 ou plus de 3 avortements spontanés avant 10 semaines de grossesse, perte fœtale après 10 semaines de grossesse (en l'absence de cause anatomique, génétique ou hormonale), prématurité liée à une pré-éclampsie sévère, une éclampsie ou une insuffisance placentaire documentée ;
- un antécédent ou non de syndrome catastrophique des antiphospholipides (SCAPL), défini selon les critères publiés en 2003⁽²⁹⁾ et révisés en 2010⁽³⁰⁾, figurant dans le Tableau 2 ;
- l'association ou non à une autre maladie : maladie auto-immune ou auto-inflammatoire, infection ou hémopathie.

Tableau 2. Critères diagnostiques du syndrome catastrophique des antiphospholipides⁽³⁰⁾

- 1) Mise en évidence de l'atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus ^a ;
- 2) Survenue simultanée des différentes atteintes en moins d'une semaine ;
- 3) Confirmation histologique de l'occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu ^b ;
- 4) Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (ACC et/ou aCL et/ou anti-β2GPI)^c.

SCAPL certain : Présence des 4 critères.

SCAPL probable :

- Présence des critères 2, 3 et 4, mais seulement 2 organes, systèmes et/ou tissus sont atteints ;
- Présence des critères 1, 2 et 3, mais la confirmation biologique de la persistance à 12 semaines des anticorps antiphospholipides n'a pu être réalisée du fait de la mort précoce du patient ou de l'absence de test avant la survenue du SCAPL ;
- Présence des critères 1, 2 et 4 ;
- Présence des critères 1, 3 et 4 et survenue d'un 3^e événement plus d'une semaine, mais moins d'un mois, après les premières manifestations, malgré le traitement anticoagulant.

^a Mise en évidence clinique d'occlusion vasculaire, confirmée par des techniques d'imagerie appropriées. L'atteinte rénale se définit comme une augmentation d'au moins 50 % de la créatininémie, l'apparition d'une hypertension artérielle marquée (> 180/100 mm Hg) et/ou d'une protéinurie (> 500 mg/24h). L'atteinte hématologique ne compte pas comme un « organe » atteint.

^b La confirmation histologique signifie la mise en évidence d'un phénomène de thrombose bien qu'un processus de vascularite puisse occasionnellement coexister.

^c Si le patient n'a jamais eu de test biologique préalable, les anticorps antiphospholipides doivent être détectés à deux reprises, espacées d'au moins 12 semaines (pas nécessairement au moment de l'événement clinique), en accord avec les critères préliminaires proposés pour la classification des syndromes des antiphospholipides de Sapporo révisés à Sydney.

4- Définition des groupes

Les patients étaient répartis en 3 groupes selon le profil isotypique des anticorps antiphospholipides (aCL et anti-β2GPI) : isotype M isolé (groupe M), isotype G isolé (groupe G), isotypes G et M associés (groupe GM).

5- Analyses statistiques

Les trois groupes étaient comparés à l'aide du test du Chi² ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives étaient comparées par une analyse de variance ANOVA ou par le test de Student. Le seuil de significativité retenu était 0.05.

RESULTATS

1- Patients inclus dans l'étude

464 patients avaient au moins un dosage positif d'aCL et/ou anti- β 2GPI, réalisé au laboratoire d'immunologie du CHRU de Tours, entre octobre 2011 et novembre 2015. Parmi eux, 278 n'ont pas été inclus (Figure 1). Les raisons de non inclusion étaient un âge inférieur à 15 ans et 3 mois, des raisons éthiques, l'absence de confirmation de la présence des aPL à au moins 12 semaines d'intervalle, et des données biologiques incomplètes (ne permettant pas de classer le patient dans un des trois groupes).

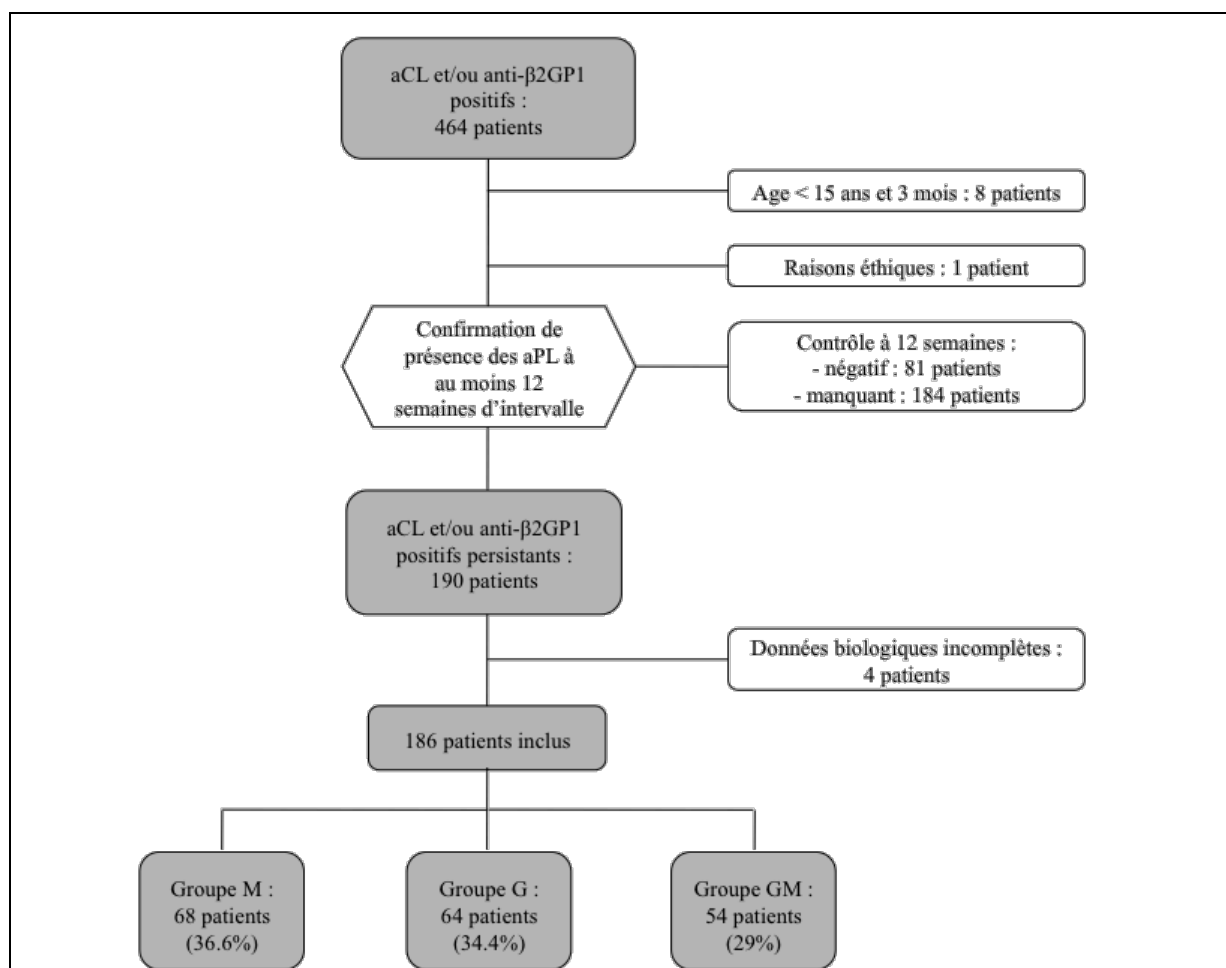


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude

2- Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population étudiée

Les caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des 186 patients inclus dans l'étude figurent dans le Tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des 186 patients inclus	
Sexe féminin	130/186 (69.9%)
Sex ratio F:M	2.3:1
Age moyen \pm écart type [min-max]	Au moment du dosage : 50.2 ans \pm 15.9 [18-90] 1 ^{er} événement clinique de SAPL : 39.1 ans \pm 15.4 [14-76]
Présence de critères cliniques de SAPL	106/186 (57.0%)
Antécédent de SCAPL	6/186 (3.2%)
Thrombose artérielle	36/186 (19.4%)
MTEV	68/186 (36.6%)
Manifestation obstétricale	30/186 (16.1%)
Présence d'une maladie associée	101/186 (54.3%) : - Maladie auto-immune ou auto-inflammatoire : 92/186 (49.5%) · Parmi les patients présentant un SAPL : 44/106 (41.5%) - Infection : 7/186 (3.8%) - Hémopathie : 2/186 (1.1%)
Anticoagulant circulant	Non connu : 22/186 Positif : 71/164 (43.3%) Négatif : 93/164 (56.7%)
Taux moyen des aPL [min-max]	aCL IgG : 33.8 GPL-U/ml [1-261] aCL IgM : 19.9 MPL-U/ml [1-135] anti- β 2GPI IgG : 23.4 GPL-U/ml [1-205] anti- β 2GPI IgM : 19.2 MPL-U/ml [1-192]

Thromboses artérielles

36 patients avaient présenté un ou plusieurs événements thrombotiques artériels. La localisation la plus fréquente était cérébrale : elle concernait 25 patients sur 36 (69.4%). Les autres localisations des thromboses artérielles étaient : coronaire (n = 4), ophtalmologique (n = 3), digestive (n = 3), membre supérieur (n = 3), membre inférieur (n = 1), rénale (n = 1), médullaire (n = 1), iliaque (n = 1), splénique (n = 1).

Manifestations thromboemboliques veineuses

68 patients avaient présenté une ou plusieurs manifestations thromboemboliques veineuses. Parmi eux, 48 (70.6%) avaient présenté au moins une thrombose veineuse profonde du membre inférieur et 33 (48.5%) avaient présenté au moins un épisode d'embolie pulmonaire. Les autres localisations des thromboses veineuses étaient : ophtalmologique (n = 5), membre supérieur (n = 4), digestive (n = 3), veine porte (n = 3), cérébrale (n = 2), rénale (n = 1).

Maladies associées

Parmi les 92 patients présentant une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire associée, il s'agissait d'un lupus érythémateux systémique pour 44 patients (47.8%, soit 23.6% de la population étudiée).

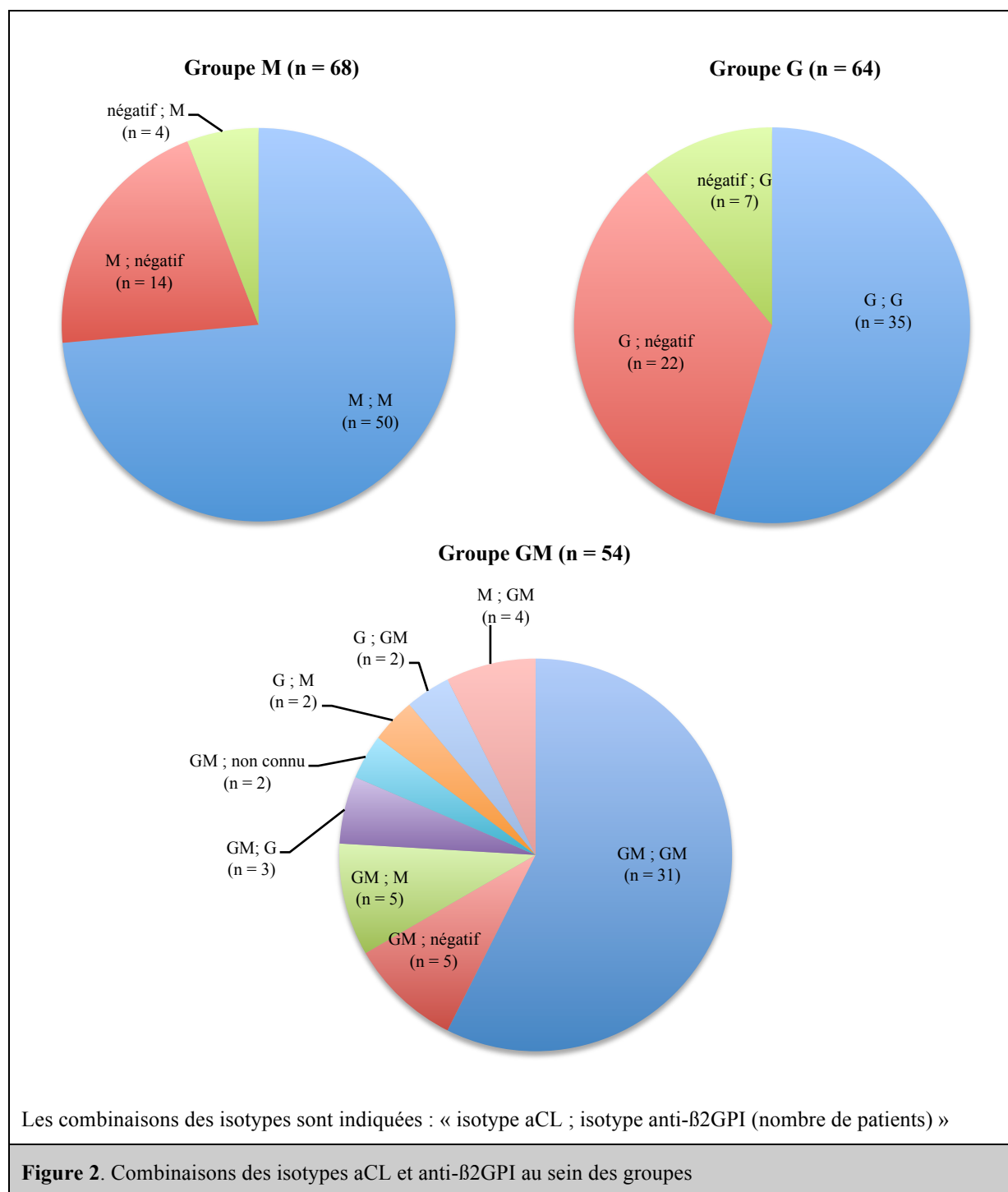
Les autres maladies associées étaient par fréquence décroissante : thrombopénie auto-immune, syndrome de Gougerot-Sjögren, connectivite indifférenciée, rhumatisme inflammatoire, thyroïdite auto-immune, vascularite à ANCA, myosite auto-immune, sclérodermie, syndrome de chevauchement, sclérose en plaques, syndrome d'Evans, maladie de Behcet, maladie de Devic, diabète de type I, syndrome de Goodpasture, hépatite auto-immune, néphropathie à IgA, maladie de Crohn, myasthénie auto-immune.

Les infections associées étaient une fièvre Q (n = 3), une infection à *Mycoplasma pneumoniae* (n = 2), une syphilis (n = 1) et une trypanosomiase (n = 1).

Les hémopathies associées étaient une leucémie myélomonocytaire chronique (n = 1) et une myélodysplasie (n = 1).

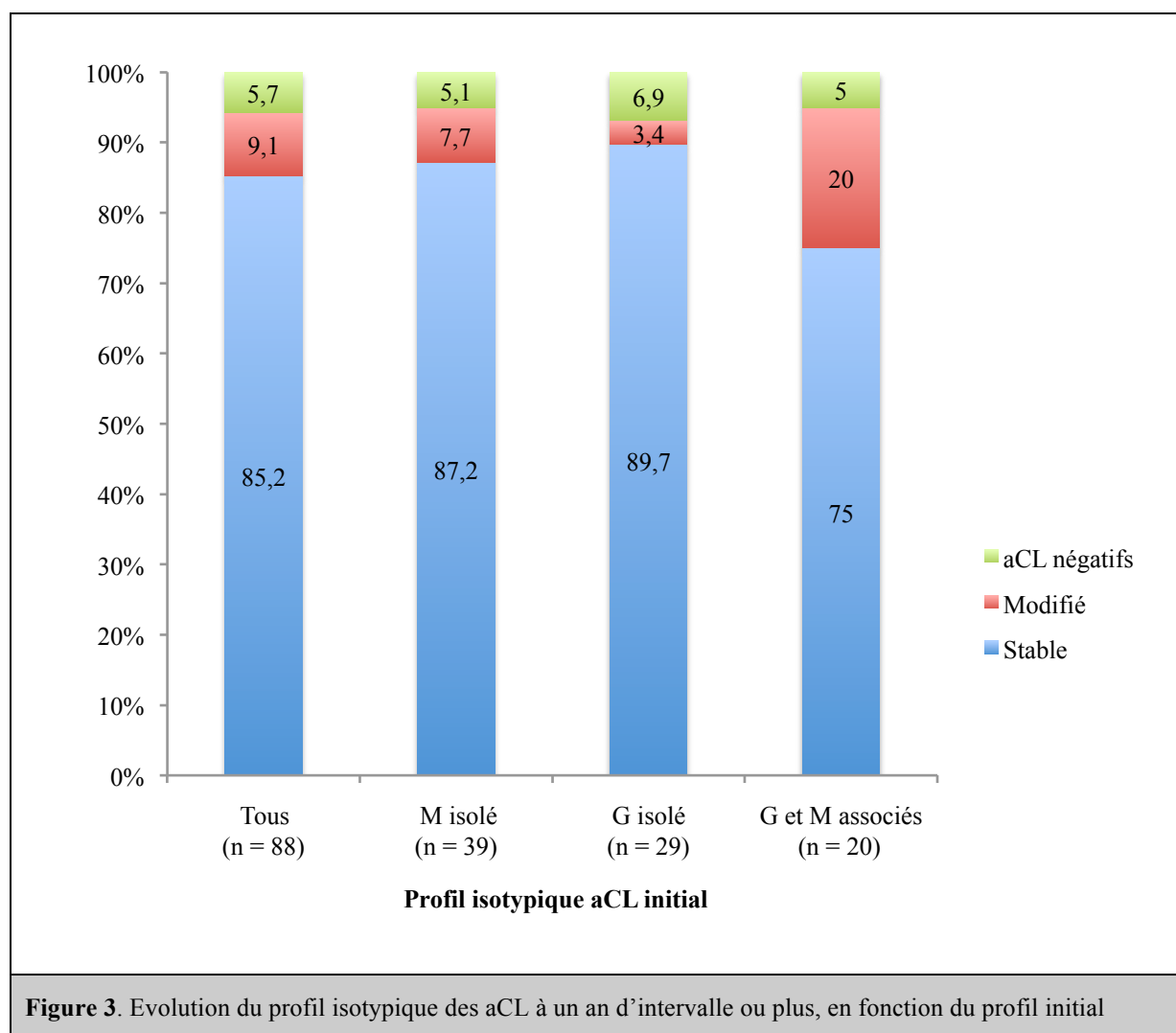
3- Combinaisons des isotypes aCL et anti-β2GPI au sein des groupes

Parmi les 186 patients inclus, 116 (62.4%) présentaient le même profil isotypique aCL et anti-β2GPI. 52 patients (28%) n'avaient qu'un des deux types d'aPL positif. Il s'agissait le plus souvent de l'anticorps anticardiolipine (Figure 2).



4- Stabilité du profil isotypique des anticorps anticardiolipine

Nous disposons d'un dosage des aCL, réalisé à au moins un an d'intervalle avec le dosage inclus dans l'étude, pour 88 patients. Quel que soit le profil isotypique initial, il était le plus souvent stable (Figure 3). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ($p = 0.39$).



La stabilité du profil isotypique des anti-β2GPI n'a pu être étudiée puisque le laboratoire d'immunologie du CHRU de Tours ne dose que l'isotype anti-β2GPI antérieurement positif.

5- Caractéristiques démographiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients de chacun des groupes figurent dans le Tableau 4. Les patients du groupe M avaient présenté un premier événement clinique de SAPL à un âge plus élevé que les patients des groupes G et GM ($p < 0.001$).

Parmi les patients ayant un SAPL, 24 patients sur 29 du groupe M (82.8%), 39 patients sur 44 du groupe G (88.6%) et 32 patients sur 33 du groupe GM (97.0%) avaient présenté un premier événement clinique de SAPL à un âge inférieur à 65 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ($p = 0.17$).

Tableau 4. Caractéristiques démographiques des patients selon le profil isotypique des aPL				
	Groupe M (n = 68)	Groupe G (n = 64)	Groupe GM (n = 54)	p
Sexe féminin	44 (64.7%)	46 (71.9%)	40 (74.1%)	0.49
Sexe masculin	24 (35.3%)	18 (28.1%)	14 (25.9%)	
Age moyen au moment du dosage inclus dans l'étude \pm écart type	53.6 ans \pm 15.6	48 ans \pm 15.5	48.7 ans \pm 16.3	0.086
Age moyen du 1 ^{er} événement clinique de SAPL \pm écart type	48.2 ans \pm 14.4	36.0 ans \pm 14.8	35.0 ans \pm 14.1	< 0.001*
* Groupe M versus G : $p = 0.001$; groupe M versus GM : $p < 0.001$; groupe G versus GM : $p = 0.75$				

6- Association à l'anticoagulant circulant

Les anticorps antiphospholipides d'isotype M isolé étaient significativement moins associés à l'anticoagulant circulant que les aPL d'isotype G isolé et d'isotypes G et M associés (Tableau 5).

Tableau 5. Association à l'anticoagulant circulant selon le profil isotypique des aPL				
	Groupe M (n = 68)	Groupe G (n = 64)	Groupe GM (n = 54)	p
Association avec l'ACC				
ACC positif	9 (13.2%)	29 (45.3%)	33 (61.1%)	< 0.001*
ACC négatif	48 (70.6%)	33 (51.6%)	12 (22.2%)	
ACC non connu	11 (16.2%)	2 (3.1%)	9 (16.7%)	-
* Groupe M versus G : $p < 0.001$; groupe M versus GM : $p < 0.001$; groupe G versus GM : $p < 0.001$				

7- SAPL et manifestations thromboemboliques et obstétricales

Selon le profil isotypique des aPL (aCL et anti-β2GPI)

Le SAPL était significativement moins fréquent dans le groupe M ($p = 0.007$). Il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant les événements thromboemboliques. En revanche, la fréquence des événements obstétricaux était moins élevée dans le groupe M ($p = 0.001$) que dans les autres groupes (Tableau 6).

La majorité des patients de chacun des groupes n'avait présenté qu'un seul type de manifestation clinique de SAPL (thrombose artérielle ou MTEV ou manifestation obstétricale). 25 patients du groupe M (86.2%), 29 patients du groupe G (65.9%) et 26 patients du groupe GM (78.8%) n'avaient présenté qu'un seul type de manifestation clinique. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ($p = 0.12$).

Tableau 6. SAPL et manifestations thromboemboliques et obstétricales selon le profil isotypique des aPL				
	Groupe M (n = 68)	Groupe G (n = 64)	Groupe GM (n = 54)	p
SAPL	29 (42.6%)	44 (68.8%)	33 (61.1%)	0.007*
Thrombose artérielle	10 (14.7%)	16 (25.0%)	10 (18.5%)	0.32
MTEV	20 (29.4%)	27 (42.2%)	21 (38.9%)	0.29
Manifestation obstétricale	3 (4.4%)	18 (28.1%)	9 (16.7%)	0.001**
* Groupe M versus G : $p = 0.002$; groupe M versus GM : $p = 0.043$; groupe G versus GM : $p = 0.38$				
** Groupe M versus G : $p < 0.001$; groupe M versus GM : $p = 0.023$; groupe G versus GM : $p = 0.14$				

Selon le profil isotypique des aCL et anti-β2GPI pris séparément

Les patients présentant les différents profils isotypiques aCL (quel que soit le profil anti-β2GPI), et les patients présentant les différents profils isotypiques anti-β2GPI (quel que soit le profil aCL) ont été comparés. Il existait également une différence significative entre les profils isotypiques G et M en terme de fréquences du SAPL et des manifestations obstétricales (Tableau 7).

Tableau 7. SAPL et manifestations thromboemboliques et obstétricales selon le profil isotypique des aCL (quel que soit le profil anti-β2GPI) et selon le profil isotypique des anti-β2GPI (quel que soit le profil aCL)

	Profil isotypique aCL			p
	M (n = 68)	G (n = 61)	GM (n = 46)	
SAPL	29 (42.6%)	43 (70.5%)	28 (60.9%)	0.005*
Thromboses artérielles	10 (14.7%)	16 (26.2%)	8 (17.4%)	0.23
MTEV	21 (30.9%)	25 (41.0%)	18 (39.1%)	0.45
Manifestation obstétricale	3 (4.4%)	20 (32.8%)	7 (15.2%)	< 0.001**
<i>* Groupe M versus G : p = 0.001 ; groupe M versus GM : p = 0.056 ; groupe G versus GM : p = 0.29</i> <i>** Groupe M versus G : p < 0.001 ; groupe M versus GM : p = 0.08 ; groupe G versus GM : p = 0.03</i>				
	Profil isotypique anti-β2GPI			p
	M (n = 61)	G (n = 45)	GM (n = 37)	
SAPL	26 (42.6%)	33 (73.3%)	23 (62.2%)	0.005***
Thromboses artérielles	10 (16.4%)	13 (28.9%)	6 (16.2%)	0.22
MTEV	16 (26.2%)	21 (46.7%)	16 (43.2%)	0.065
Manifestation obstétricale	3 (4.9%)	13 (28.9%)	6 (16.2%)	0.003****
<i>*** Groupe M versus G : p = 0.001 ; groupe M versus GM : p = 0.06 ; groupe G versus GM : p = 0.27</i> <i>**** Groupe M versus G : p < 0.001 ; groupe M versus GM : p = 0.07 ; groupe G versus GM : p = 0.17</i>				

En l'absence d'anticoagulant circulant associé

Chez les patients sans anticoagulant circulant, il n'y avait pas de différence significative en terme de fréquence du SAPL entre les différents groupes (Tableau 8). La fréquence des manifestations obstétricales n'était pas significativement différente entre les trois groupes, sous réserve d'effectifs faibles.

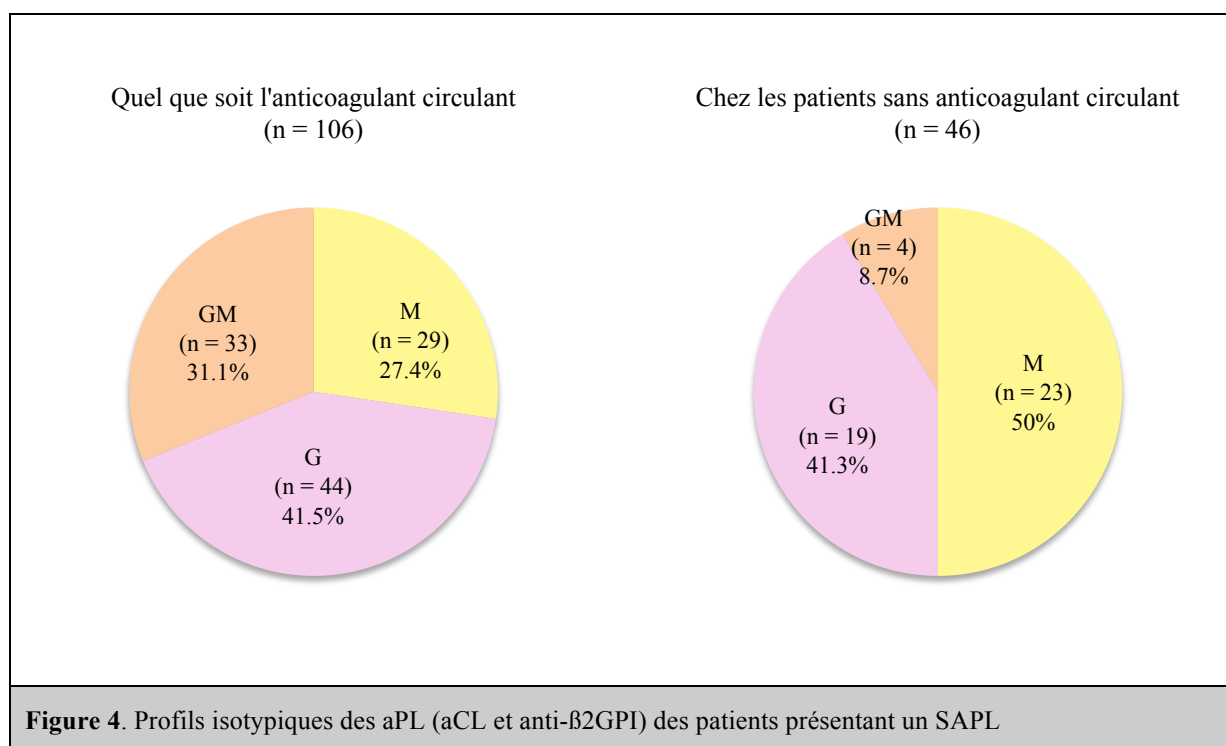
Tableau 8. SAPL et manifestations thromboemboliques et obstétricales, selon le profil isotypique des aPL (aCL et anti-β2GPI), chez les patients sans anticoagulant circulant

	Patients sans anticoagulant circulant			p
	Groupe M (n = 48)	Groupe G (n = 33)	Groupe GM (n = 12)	
SAPL	23 (47.9%)	19 (57.6%)	4 (33.3%)	0.34
Thromboses artérielles	7 (14.6%)	7 (21.2%)	1 (8.3%)	0.62
MTEV	16 (33.3%)	11 (33.3%)	3 (25%)	0.24
Manifestation obstétricale	2 (4.2%)	6 (18.2%)	1 (8.3%)	0.09

Profils isotypiques des patients présentant un SAPL

La répartition des différents profils isotypiques des aPL (aCL et anti-β2GPI) chez les patients présentant des critères cliniques de SAPL est indiquée dans la Figure 4.

La moitié des patients sans anticoagulant circulant présentant un SAPL avaient uniquement des aPL d'isotype M.



8- Syndrome catastrophique des antiphospholipides

1 patient du groupe M (1.5%), 3 patients du groupe G (4.7%) et 2 patients du groupe GM (3.7%) avaient un antécédent de syndrome catastrophique des antiphospholipides (SCAPL). Tous les patients ayant présenté un SCAPL étaient porteurs d'un anticoagulant circulant.

9- Localisations des thromboses vasculaires

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant la survenue d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, de thromboses veineuses profondes du membre inférieur et d'embolies pulmonaires (Tableau 9).

Tableau 9. Localisations des thromboses vasculaires selon le profil isotypique des aPL

	Groupe M (n = 68)	Groupe G (n = 64)	Groupe GM (n = 54)	p
Thrombose artérielle				
Cérébrale	7 (10.3%)	12 (18.8%)	6 (11.1%)	0.30
Autres localisations ^(a)	6 (8.8%)	4 (6.3%)	8 (14.8%)	0.27
Manifestation thromboembolique veineuse				
TVP membre inférieur	11 (16.2%)	19 (29.7%)	18 (33.3%)	0.067
Embolie pulmonaire	10 (14.7%)	12 (18.8%)	11 (20.4%)	0.69
Autres localisations ^(b)	5 (7.4%)	6 (9.4%)	7 (13.0%)	0.57
^(a) Coronaire, ophtalmologique, digestive, membre supérieur, membre inférieur, rénale, médullaire, iliaque, splénique				
^(b) Ophtalmologique, membre supérieur, digestive, veine porte, cérébrale, rénale.				

10- Maladies associées à la présence d'aCL et anti-β2GPI

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes quant au caractère isolé ou associé à une autre maladie, que les patients présentent ou non un SAPL (Tableau 10).

Tableau 10. Présence d'une maladie associée selon le profil isotypique des aPL

	Groupe M	Groupe G	Groupe GM	p
Présence d'une maladie associée				
Tous patients	39/68 (57.4%)	29/64 (45.3%)	33/54 (61.1%)	0.19
Patients asymptomatiques	28/39 (71.8%)	10/20 (50.0%)	16/21 (76.2%)	0.15
Patients présentant un SAPL	11/29 (37.9%)	19/44 (43.2%)	17/33 (51.5%)	0.55

Maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires associées

La maladie associée était une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire dans 37 cas sur 39 (94.9%) pour le groupe M, dans 100% des cas pour le groupe G, et dans 26 cas sur 33 (78.8%) pour le groupe GM.

La maladie auto-immune la plus fréquemment associée, quel que soit l'isotype, était le lupus érythémateux systémique : 14 patients du groupe M, 17 patients du groupe G et 13 patients du groupe GM. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant l'association au lupus érythémateux systémique ($p = 0.24$)

Infections associées

Un patient du groupe M et 6 patients du groupe GM avaient une infection associée à la présence d'anticorps antiphospholipides. Parmi eux, 3 présentaient un SAPL : 1 patient du groupe M et 2 patients du groupe GM.

Hémopathies associées

Un patient du groupe M et un patient du groupe GM présentaient une hémopathie associée.

DISCUSSION

Dans notre étude, tous patients confondus, le SAPL était moins fréquent chez les patients porteurs d'aPL d'isotype M isolé. Mais, en analysant uniquement les patients sans anticoagulant circulant, aucune différence significative n'était observée entre les groupes.

Sélection des patients

Nous avons sélectionné les patients à partir des données du laboratoire d'immunologie, afin d'inclure tous ceux porteurs d'anticorps antiphospholipides à taux significatifs persistants, même asymptomatiques. En effet, les différents isotypes d'aPL sont souvent comparés chez des patients présentant un SAPL⁽³⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾. Cette sélection exclut tous les patients asymptomatiques et ne permet pas de comparer la fréquence de survenue du SAPL en fonction du profil isotypique des aPL.

L'inclusion à partir du seul laboratoire d'immunologie du CHRU permettait une bonne comparabilité des résultats, puisque tous les dosages étaient réalisés avec la même technique.

Comparabilité de notre population avec la littérature existante

Bien qu'il s'agisse d'une étude monocentrique, notre population était comparable avec celles d'études de plus grande ampleur, concernant les variables démographiques et cliniques.

Dans l'étude de Pengo et al.⁽³³⁾, menée sur 618 patients porteurs d'anticorps antiphospholipides, 72% étaient des femmes (69,9% dans notre étude), et 55% présentaient un SAPL défini selon les critères de Sapporo (57.0% dans notre étude).

Les fréquences des événements thrombotiques étaient semblables : dans l'étude de Pengo et al., 16.7% des patients avaient présenté une thrombose artérielle (19.4% dans notre étude) et 33.5% un événement thromboembolique veineux (36.6% dans notre étude).

En revanche la fréquence des manifestations obstétricales était plus élevée dans notre étude : 16.1% contre 2.7% dans l'étude de Pengo et al. Cette différence est expliquée par un recrutement de patients uniquement à partir d'un « Centre thrombose » dans l'étude de Pengo et al. Mais, dans l'étude de Forastiero et al.⁽³⁴⁾, menée chez 233 patients porteurs d'aCL et/ou ACC, 44 femmes (18.9%) avaient un antécédent de perte fœtale.

L'âge de survenue du premier événement clinique de SAPL était comparable à d'autres études. Il était de 39.1 ans dans notre étude, 39.2 ans dans l'étude de Del Ross et al.⁽³²⁾, et 34 ans dans la cohorte européenne de 1000 patients présentant un SAPL⁽³⁾.

Tous patients confondus, une maladie auto-immune associée aux aPL était plus fréquente dans notre étude : 49.5% de nos patients contre 35% des patients dans le Registre italien des anticorps antiphospholipides⁽³⁵⁾, qui inclut 319 patients porteurs d'aPL, sélectionnés à partir de 18 centres d'Hématologie et de Médecine interne. Le recrutement des patients, uniquement à partir d'un CHU, est probablement à l'origine de cette différence.

La fréquence d'association à une maladie auto-immune chez les patients présentant un SAPL était comparable aux données de la littérature. Elle était de 41.5% dans notre étude et de 46.9% dans la cohorte européenne de 1000 patients présentant un SAPL⁽³⁾.

Stabilité du profil isotypique des anticorps antiphospholipides

Contrairement à la réponse immunitaire observée lors d'une infection virale ou d'une vaccination, le profil isotypique des aCL était très majoritairement stable à un an d'intervalle ou plus (85.2%), en particulier lorsqu'il s'agissait d'aCL d'isotype G ou M isolés. Ces données sont concordantes avec celle de la littérature : dans l'étude de Del Ross et al. menée sur 106 patients présentant un SAPL vasculaire⁽³²⁾, le profil était stable pour 93.4% des patients, sur une période de suivi de 10.4 ± 6.7 ans.

SAPL et manifestations thromboemboliques

Les résultats de notre étude sont en faveur d'un rôle pathologique des anticorps antiphospholipides d'isotype M, même isolés, dans le SAPL vasculaire, autant artériel que veineux.

En ne tenant pas compte de l'association ou non avec l'anticoagulant circulant, la fréquence de survenue du SAPL était significativement moins élevée chez les patients du groupe M. Il n'y avait pas de différence significative concernant les événements thromboemboliques artériels et veineux, mais leur fréquence était tout de même inférieure chez les patients porteurs d'aPL d'isotype M isolé.

Les aPL d'isotype G (isolés ou associés à l'isotype M) étaient plus souvent associés à un anticoagulant circulant ($p < 0.001$). Ce résultat est concordant avec les données de la littérature : dans l'étude de Pierrot-Desseilligny Despujol et al.⁽³⁶⁾, parmi les 15 patients présentant à la fois un aCL et un ACC, 9 avaient des aCL IgG seuls, 5 des aCL IgG et IgM, et seulement 1 des aCL IgM seuls. Dans l'étude de Pengo et al.⁽³³⁾, le taux moyen d'IgG anti- $\beta 2$ GPI était significativement plus élevé chez les patients porteurs d'ACC. L'anticoagulant circulant est reconnu comme étant le plus thrombogène des anticorps antiphospholipides faisant partie des critères diagnostiques actuels de SAPL⁽³⁷⁾.

En étudiant uniquement les patients sans anticoagulant circulant, il n'y avait pas de différence significative, en terme de fréquence du SAPL et des manifestations thrombotiques, entre les différents groupes. La fréquence des manifestations thromboemboliques veineuses était identique entre les groupes isotype M isolé et isotype G isolé (33.3%).

Dans notre étude, sur les 106 patients présentant un SAPL, 23 (21.7%) n'avaient que des aPL d'isotype M, sans ACC associé.

Ces résultats sont donc en faveur d'une signification clinique identique des isotypes G et M dans le SAPL vasculaire. Le risque plus élevé de survenue d'un événement thromboembolique lié aux aPL d'isotype G, retrouvé par certaines études, pourrait donc être lié à l'association plus fréquente des aPL d'isotype G avec l'ACC, et non à l'isotype G lui-même.

En effet, les études visant à comparer les différents isotypes d'aPL ne tiennent en général pas compte de l'association ou non des isotypes G et M entre eux et de la présence ou non d'un anticoagulant circulant.

Une récente revue de la littérature réalisée par Kelchtermans et al.⁽³⁸⁾, incluant 177 études, retrouvait une plus forte corrélation entre isotype G (aCL et anti-β2GPI) et thromboses. Mais, comme le soulignent les auteurs, l'absence d'information disponible sur le caractère isolé ou associé des différents isotypes d'aPL, ne permettait pas de conclure sur la valeur de l'isotype M isolé. Il n'était pas fait mention de l'association à l'anticoagulant circulant.

Galli et al., dans une étude publiée en 2007⁽²⁰⁾, retrouvaient une plus forte association entre aPL d'isotype G et survenue de thromboses mais 81.3% des patients inclus dans l'étude étaient porteurs d'un ACC.

Les localisations « fréquentes » des thromboses vasculaires étaient similaires entre les groupes (accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde du membre inférieur, embolie pulmonaire). La comparaison des sites rares de thromboses était impossible du fait d'effectifs faibles pour chaque localisation.

Age de survenue du SAPL

Dans notre étude, les patients porteurs d'aPL d'isotype M isolé présentaient un premier événement clinique de SAPL à un âge significativement plus élevé que les patients des autres groupes (âge moyen de 48.2 ans dans le groupe M, respectivement 36 et 35 ans dans les groupes G et GM, $p < 0,001$). Cette différence était également retrouvée dans l'étude de Del Ross et al.⁽³²⁾, dans laquelle l'âge moyen du premier événement de SAPL vasculaire était de 46.6 ans chez les patients présentant des aPL d'isotype M isolé et 38 ans chez les patients présentant d'autres profils isotypiques ($p = 0.02$).

Mais, quel que soit le profil isotypique, le SAPL était survenu avant l'âge de 65 ans pour une grande majorité des patients de chacun des groupes ($p = 0.17$).

Facteurs thrombophiliques associés

La présence de facteurs thrombophiliques héréditaires ou acquis n'a pas pu être étudiée en raison d'un biais d'information trop important, lié au caractère rétrospectif de notre étude. Selon les critères actuels, leur présence n'élimine pas le diagnostic de SAPL⁽⁵⁾. De plus, dans l'étude de Del Ross et al.⁽³²⁾, il n'y avait pas de différence en terme de facteurs de risque de thrombose, entre les patients présentant des aPL d'isotype M isolé et ceux présentant d'autres profils isotypiques.

Manifestations obstétricales

Dans notre étude, les manifestations obstétricales étaient significativement moins fréquentes dans le groupe M ($p = 0.001$). En analysant uniquement les patients sans anticoagulant circulant, la fréquence était moins élevée dans le groupe M, sans qu'il n'y ait de différence significative ($p = 0.09$). Ceci pouvait être lié à un manque de puissance du fait d'effectifs très faibles (9 patients au total). Boffa et al. avaient également retrouvé une plus forte association de l'isotype G avec le SAPL obstétrical⁽³⁹⁾ : dans cette étude, sur 109 patientes présentant un SAPL obstétrical, seules 3 présentaient des aPL d'isotype M isolé. Cette différence pourrait suggérer des rôles immunopathologiques différents des aPL d'isotype G et d'isotype M.

Maladies associées

Dans notre étude, le caractère isolé ou associé à une autre maladie n'était pas lié au profil isotypique des anticorps antiphospholipides.

Bien qu'il soit impossible de conclure à partir de si faibles effectifs, le profil isotypique « GM » semblait être davantage lié aux infections. Les aPL associés aux infections sont souvent considérés comme non thrombogènes. Mais dans notre étude, parmi les sept patients ayant une infection associée, trois avaient présenté des manifestations cliniques de SAPL.

En conclusion, les isotypes G et M des anticorps antiphospholipides ont la même signification clinique dans le SAPL vasculaire. La fréquence plus élevée du SAPL chez les patients présentant des aPL d'isotype G est liée à la présence associée de l'anticoagulant circulant et non à l'isotype G lui-même. Le SAPL obstétrical est plus fréquent chez les patientes présentant des anticorps antiphospholipides d'isotype G. S'agissant de SAPL vasculaire, les aPL d'isotype M doivent être considérés de la même façon que ceux d'isotype G, dans la discussion diagnostique et thérapeutique, en particulier en l'absence d'anticoagulant circulant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Harris EN, Hughes GR, Gharavi AE. Antiphospholipid antibodies: an elderly statesman Dons new garments. *J Rheumatol Suppl.* 1987 Jun;14 Suppl 13:208–13.
2. Alarcón-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1989 Apr;16(4):482–8.
3. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019–27.
4. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999 Jul;42(7):1309–11.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH.* 2006 Feb;4(2):295–306.
6. Murthy V, Willis R, Romay-Penabad Z, Ruiz-Limón P, Martínez-Martínez LA, Jatwani S, et al. Value of isolated IgA anti- β 2 -glycoprotein I positivity in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013 Dec;65(12):3186–93.
7. Ruiz-García R, Serrano M, Martínez-Flores JÁ, Mora S, Morillas L, Martín-Mola MÁ, et al. Isolated IgA anti- β 2 glycoprotein I antibodies in patients with clinical criteria for antiphospholipid syndrome. *J Immunol Res.* 2014;2014:704395.
8. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012 avril;157(1):47–58.

9. Pierangeli SS, Liu XW, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Induction of thrombosis in a mouse model by IgG, IgM and IgA immunoglobulins from patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 1995 Nov;74(5):1361–7.
10. Mason AN, Mageed RA, Mackworth-Young CG. The effects of a human IgM monoclonal anticardiolipin antibody on pregnancy in a transgenic mouse model. *Lupus.* 2001;10(4):289–94.
11. Stojanovich L, Markovic O, Marisavljevic D, Elezovic I, Ilijevski N, Stanisavljevic N. Influence of antiphospholipid antibody levels and type on thrombotic manifestations: results from the Serbian National Cohort Study. *Lupus.* 2012 Mar;21(3):338–45.
12. Samarkos M, Davies KA, Gordon C, Loizou S. Clinical significance of IgA anticardiolipin and anti-beta2-GP1 antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol.* 2006 Mar;25(2):199–204.
13. Oger E, Lerner C, Dueymes M, Le Moigne E, Bressollette L, Escoffre M, et al. Association between IgM anticardiolipin antibodies and deep venous thrombosis in patients without systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1997;6(5):455–61.
14. Nagaraja D, Christopher R, Manjari T. Anticardiolipin antibodies in ischemic stroke in the young: Indian experience. *J Neurol Sci.* 1997 Sep 10;150(2):137–42.
15. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006 Nov;33(11):2214–21.
16. Saadatnia M, Zare M, Haghighi S, Tajmirriahi M, Hovsepian S. High frequency of IgM antiphospholipid antibodies in young Iranian patients with stroke. *Neurosci Riyadh Saudi Arab.* 2007 Apr;12(2):124–6.
17. Salobir B, Sabovic M, Hojnik M, Cucnik S, Kveder T. Anti-beta 2-glycoprotein I antibodies of IgM class are linked to thrombotic disorders in young women without autoimmune disease. *Immunobiology.* 2007;212(3):193–9.

18. Danowski A, Kickler TS, Petri M. Anti-beta2-glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006 Sep;33(9):1775–9.
19. Li R, Daguzan M, Vandermijnsbrugge F, Gyling M, Cantinieaux B. Both IgG and IgM anti-beta2 glycoprotein I antibodies assays are clinically useful to the antiphospholipid syndrome diagnosis. *Acta Clin Belg*. 2014 Dec;69(6):433–8.
20. Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, Marfisi RM, Finazzi G, Marchioli R, et al. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. *Blood*. 2007 Aug 15;110(4):1178–83.
21. Brusch A, Bundell C, Hollingsworth P. Immunoglobulin G is the only anti-beta-2-glycoprotein I isotype that associates with unprovoked thrombotic events among hospital patients. *Pathology (Phila)*. 2014 Apr;46(3):234–9.
22. Zoghiami-Rintelen C, Vormittag R, Sailer T, Lehr S, Quehenberger P, Rumpold H, et al. The presence of IgG antibodies against beta2-glycoprotein I predicts the risk of thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *J Thromb Haemost JTH*. 2005 Jun;3(6):1160–5.
23. Swadźba J, Iwaniec T, Szczeklik A, Musiał J. Revised classification criteria for antiphospholipid syndrome and the thrombotic risk in patients with autoimmune diseases. *J Thromb Haemost JTH*. 2007 Sep;5(9):1883–9.
24. Danowski A, de Azevedo MNL, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1195–9.
25. Lakos G, Kiss E, Regéczy N, Tarján P, Soltész P, Zeher M, et al. Isotype distribution and clinical relevance of anti-beta2-glycoprotein I (beta2-GPI) antibodies: importance of IgA isotype. *Clin Exp Immunol*. 1999 Sep;117(3):574–9.

26. Stojanovich L, Kontic M, Djokovic A, Marisavljevic D, Ilijevski N, Stanisavljevic N, et al. Association between systemic non-criteria APS manifestations and antibody type and level: results from the Serbian national cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Apr;31(2):234–42.
27. Galli M, Reber G, de Moerloose P, de Groot PG. Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 2008 Feb;6(2):399–401.
28. Pengo V. A contribution to the debate on the laboratory criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 2008 Jun;6(6):1048–9.
29. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530–4.
30. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev*. 2010 Dec;10(2):74–9.
31. Roggenbuck D, Egerer K, Feist E, Burmester G-R, Dörner T. Antiphospholipid antibody profiling: association with the clinical phenotype of antiphospholipid syndrome? Comment on the article by Otomo et al. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2807–8; author reply 2808–9.
32. Del Ross T, Ruffatti A, Cuffaro S, Tonello M, Calligaro A, Favaro M, et al. The clinical relevance of the IgM isotype of antiphospholipid antibodies in the vascular antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2015 Nov;136(5):883–6.
33. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2005 Jun;93(6):1147–52.
34. Forastiero RR, Martinuzzo ME, Cerrato GS, Kordich LC, Carreras LO. Relationship of anti beta2-glycoprotein I and anti prothrombin antibodies to thrombosis and pregnancy loss in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 1997 Sep;78(3):1008–14.

35. Finazzi G. The Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies. *Haematologica*. 1997 Feb;82(1):101–5.
36. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Intrator L, Bierling P, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2008 Aug;142(4):638–43.
37. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003 Mar 1;101(5):1827–32.
38. Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese KM. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria of the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *J Thromb Haemost JTH*. 2016 Aug;14(8):1530-48.
39. Boffa M-C, Boinot C, De Carolis S, Rovere-Querini P, Aourousseau M-H, Allegri F, et al. Laboratory criteria of the obstetrical antiphospholipid syndrome. Data from a multicentric prospective European women cohort. *Thromb Haemost*. 2009 Jul;102(1):25–8.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

Maëlle JOURNAUD

43 pages – 10 tableaux – 4 figures

Résumé :

Introduction : Les critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) comprennent les anticorps anticardiolipine (aCL) et anti- β 2-glycoprotéine I (anti- β 2GPI) d'isotypes G et M, ainsi que l'anticoagulant circulant (ACC). Le rôle pathologique des anticorps antiphospholipides (aPL) d'isotype M est actuellement controversé. L'objectif de cette étude était de comparer les profils cliniques des patients présentant les différents isotypes d'aPL afin de préciser la pertinence clinique de la recherche de l'isotype M en pratique courante.

Matériel et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective, menée au CHRU de Tours. Les patients inclus étaient porteurs d'aPL (aCL et/ou anti- β 2GPI) persistants à titre significatif. Ils étaient classés en trois groupes selon le profil isotypique des aPL : isotype M isolé, isotype G isolé ou isotypes G et M associés. Les données démographiques, biologiques et cliniques étaient comparées.

Résultats : 186 patients ont été inclus. Les aPL d'isotype M isolé étaient moins souvent associés à l'ACC ($p < 0.001$). Tous patients confondus, le SAPL était moins fréquent chez les patients porteurs d'aPL d'isotype M isolé ($p = 0.0078$). Mais en l'absence d'ACC, la fréquence du SAPL n'était pas significativement différente entre les groupes ($p = 0.34$). Il n'y avait pas de différence entre les groupes en terme d'événements thromboemboliques. Les manifestations obstétricales étaient moins fréquentes chez les patients porteurs d'aPL d'isotype M isolé ($p = 0.001$).

Conclusion : Les aPL d'isotype M doivent être considérés au même titre que ceux d'isotype G dans le SAPL vasculaire, en particulier en l'absence d'anticoagulant circulant.

Mots-clés : antiphospholipides, anticorps, syndrome, isotype M, isolé, anticardiolipine, anti- β 2-glycoprotéine I, anticoagulant, circulant

Jury :

Président du Jury :	Professeur François MAILLOT
Directeur de thèse :	<u>Docteur Nicole FERREIRA-MALDENT</u>
Membres du Jury :	Docteur Valérie GOUILLEUX-GRUART
	Professeur Emmanuel GYAN
	Professeur Denis MULLEMAN