

Année 2018

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Sophie DERIAZ

Née le 29 janvier 1987 à Vitry sur Seine (94)

Manifestations « non criteria » des patients porteurs d'APL asymptomatiques : étude rétrospective bicentrique

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2018 devant un jury composé de :

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

Membres du Jury :

Docteur Arsène MEKINIAN, Médecine Interne, MCU-PH, Faculté de Médecine – Saint-Antoine, APHP

Docteur Nicole FERREIRA-MALDENT, Médecine Interne, PH, CHU -Tours

Professeur Olivier FAIN, Médecine Interne, Faculté de Médecine – Saint-Antoine, APHP

Professeur Claire POUPLARD, Hématologie-Hémostase, Faculté de Médecine – Tours

UNIVERSITE DE TOURS
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*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

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 GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr Christian BONNARD
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr Alain CHANTEPIE
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr Alain GOUDEAU
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
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
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
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
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
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
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
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
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

PROFESSEURS ASSOCIES

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Néphrologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale

MONJAUZE Cécile	Sciences du langage – orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	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
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 dès mon premier semestre, « bébé docteur », dans votre service, de m'avoir aidée à prendre confiance en moi, puis de m'avoir soutenue et épaulée dans mes projets durant ces cinq années d'internat. Bien que vous « ne ferez pas venir la mer à Tours », vous m'avez bien convaincue de poursuivre l'aventure avec vous pour le clinicat. Merci pour la confiance que vous m'accordez, j'espère en être digne.

A Monsieur le Professeur Olivier FAIN,

Merci de m'avoir accueillie pour mon dernier semestre d'internat dans votre service de médecine Interne à Saint Antoine. Merci pour votre écoute, votre bienveillance et la transmission de votre savoir. Grâce à vous, j'ai retrouvé des médecins qui m'avaient marquée durant mon externat, mais également j'ai découvert une équipe parisienne incroyable, enjouée et avec laquelle j'espère garder des liens tant professionnels qu'amicaux.

A Monsieur le Docteur Arsène MEKINIAN,

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse avant même de me connaître. Merci pour vos connaissances, votre motivation, votre aide, vos nombreuses relectures du travail en cours. Et Merci de m'avoir aidée à « accoucher » de ce bébé dont la gestation fut difficile et nécessitait bien THE quadrithérapie.

A Madame le Docteur Nicole FERREIRA-MALDENT,

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury mais aussi merci pour ces six mois passés avec vous durant lesquels vous m'avez transmis vos connaissances, toujours dans la bonne humeur et avec cette gentillesse qui vous caractérise tant. J'ai hâte de poursuivre l'aventure tourangelles avec vous.

A Madame le Professeur Claire POUPLARD,

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci à vous, au docteur VAYNE, ainsi qu'à toute l'équipe d'hématologie et hémostase, dont l'implication et l'énorme travail effectué m'ont permis de faire cette thèse.

A Monsieur le Docteur Loïc DECALONNE,

Merci d'avoir consacré de votre temps afin de me confier les nombreuses données d'immunologie nécessaires à mon travail de thèse et merci d'avoir été réactif à chacun de mes mails, tout au long du travail.

A l'ensemble des chefs de service et médecins qui ont participé à ma formation pendant ces années d'externat à Paris puis d'internat à Tours, Blois, Orléans et Chartres,

Merci de m'avoir accueillie et enseignée vos spécialités. Merci de m'avoir fait devenir médecin puis docteur.

A l'équipe infirmière et aide-soignante de médecine interne,

Merci pour votre affection et vos encouragements tous ces week-ends où je venais faire le recueil, mais prendre des pauses café-brioche avec vous !

A mes anciennes co-internes, devenues mes chefs,

Merci Hélène Unique, tu es mon modèle. Merci Maëlle de m'avoir aidée pour ma thèse et de m'avoir encouragée.

A mes amis co-internes et leur moitié,

Merci la Rhumateam d'avoir été là pendant ce semestre à Orléans. Vous m'avez soutenue et aidée quand ça n'allait pas, vous m'avez permis de découvrir la cohésion et la solidarité entre internes et surtout de profiter des tonus à Orléans. Merci à l'ensemble des autres internes : Fifi, Laynou, Astrouch, Hélo, Marion, Yanis, Naji, Alex, Flavio, Max, (et Juju, même si tu n'es plus interne depuis longtemps déjà...).

A mes co-internes parisiens,

Merci pour votre bonne humeur, votre gentillesse et les efforts que vous avez faits durant ce semestre afin de m'aider dans ma thèse. Et merci pour ces bons moments passés aux « Blouses Blanches ».

A mes amis non médecins,
A mes amis d'enfance,
A mes amis tourangeaux,
A mes amis parisiens,

Merci de votre affection, de votre bonne humeur, de votre présence. Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur et chaque moment passé avec vous est un cadeau dont je profite à 100%.

A ma famille,
A ma grande sœur
A mes frères,

Merci de m'avoir motivée, encouragée, soutenue. Merci de m'avoir câlinée et partagé avec moi des moments de sport et de détente quand il fallait faire un break. Merci aussi de m'avoir supportée lors de mes moments de mauvaise humeur. Merci d'être là auprès de moi pour ce jour si spécial.

A mes amis windsurfeurs,

Merci pour ces moments de glisse partagés avec vous, ces moments d'évasion pleins de joie et d'adrénaline.

A toi mon Adidi,

Merci pour ton aide précieuse qui m'a permis de débiter le travail de recueil avec plus de sérénité que présumée. Je dois rajouter Merci à Antoine, mon neveu, encore dans le ventre de sa maman à ce moment-là, sans qui, elle n'aurait pu profiter de son congé maternité pour m'accorder du temps !

A toi, Dad,

Merci pour tout ce que tu fais pour moi. Merci pour ton implication active dans ce travail de thèse. Des nombreuses statistiques à la reprise des données avec moi quand j'ai perdu une partie du travail de thèse en passant par les corrections d'orthographe, tu t'es toujours débrouillé pour pouvoir m'aider. Merci d'être là Baboune.

Résumé :

MANIFESTATIONS « NON CRITERIA » DES PATIENTS PORTEURS D'APL ASYMPTOMATIQUES : ETUDE RESTROSPECTIVE BI-CENTRIQUE

INTRODUCTION : Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) se caractérise par la présence d'anticorps anti-phospholipides (APL) associés à des évènements thrombotiques et/ou obstétricaux. Les patients atteints de SAPL présentent également des manifestations « non criteria ». D'autres patients sont porteurs d'APL en l'absence de thrombose ou évènement obstétrical. L'objectif de cette étude était de décrire ce groupe de patients porteurs d'APL asymptomatiques et de décrire les manifestations « non criteria ».

METHODE : Il s'agissait d'une étude rétrospective, bi-centrique, menée au CHRU de Tours et à l'hôpital Saint-Antoine de l'APHP entre janvier 2012 et décembre 2017. Les patients inclus avaient eu au moins une recherche positive d'APL. On distinguait deux groupes selon la présence d'évènement thrombotique ou obstétrical : le groupe « SAPL confirmé » et le groupe « APL asymptomatiques ».

RESULTATS : Cent dix patients ont été inclus, dont 42 patients avec un « SAPL confirmé » et 68 avec les « APL asymptomatiques ». La fréquence des manifestations « non criteria » était similaire dans les groupes « APL asymptomatiques » et « SAPL confirmé ». Au sein du groupe « APL asymptomatiques », les patients avec une maladie auto-immune avaient plus souvent des manifestations dermatologiques ($p=0,015$) et rhumatologiques ($p=0,003$). Les patients « APL asymptomatiques » ayant plus d'un APL présentaient plus souvent des manifestations neurologiques que ceux n'ayant qu'un seul APL ($p=0,008$). Dix-neuf patients (27,9%) ayant un profil sérologique à haut risque thrombotique n'avaient pas de prophylaxie primaire, mais aucun n'a présenté d'évènement thrombotique ou obstétrical au cours du suivi.

CONCLUSION : Les patients « APL asymptomatiques » présentent la même fréquence de manifestations « non criteria » que les patients « SAPL confirmé ». Les manifestations neurologiques semblent plus fréquentes en présence de plusieurs APL. Malgré un profil sérologique à haut risque thrombotique, aucun évènement thrombotique n'était noté en l'absence de prophylaxie primaire.

Mots clés : syndrome des anti-phospholipides - APL asymptomatiques - manifestations « non criteria » - maladies auto-immunes - prophylaxie primaire

Abstract:

“NON CRITERIA” MANIFESTATIONS OF ASYMPTOMATIC PATIENTS WITH APL : A BI-CENTRIC RESTROSPECTIVE STUDY

INTRODUCTION : Antiphospholipid syndrome (APLS) is characterized by the presence of antiphospholipid antibodies (APL) associated with thrombotic and/or obstetric events. Patients with APLS also present "non-criteria" manifestations. Other patients have APL in the absence of thrombosis or obstetric events. The objective of this study was to describe this group of patients with asymptomatic APL and to describe the "non-criteria" manifestations.

MATERIAL AND METHODS : It was a bi-centric retrospective study carried out at the CHRU of Tours and the Saint-Antoine Hospital of the APHP between January 2012 and December 2017. Patients included had at least one positive APL test. Two groups were distinguished according to the presence of thrombotic or obstetrical event : the "confirmed APLS" group and the "asymptomatic APL" group.

RESULTS : One hundred and ten patients were included, divided in 42 patients with "confirmed APLS" and 68 with "asymptomatic APL". The frequency of "non-criteria" manifestations was similar in the "asymptomatic APL" and "confirmed APLS" groups. Within the "asymptomatic APL" group, patients with autoimmune disease had more frequent dermatologic ($p=0.015$) and rheumatologic ($p=0.003$) manifestations. « Asymptomatic APL » patients with more than one APL had more neurologic manifestations than those with only one APL ($p=0.008$). Nineteen patients (27.9%) with a high-risk thrombotic serology profile did not have primary prophylaxis, but none had a thrombotic or obstetrical event during follow-up.

CONCLUSION : Asymptomatic APL patients have the same frequency of "non-criteria" manifestations as confirmed APLS patients. Neurologic manifestations appear to be more frequent in the presence of multiple APL. Despite a high-risk thrombotic serological profile, no thrombotic events were noted in the absence of primary prophylaxis.

Keywords : antiphospholipid syndrome - asymptomatic APL - non criteria manifestations - autoimmune diseases - primary prophylaxis

Table des matières

I. INTRODUCTION	16
I.1 DEFINITION ET GENERALITES	16
A/ Les anticorps antiphospholipides.....	16
B/ Le syndrome des antiphospholipides : critères de classification	17
C/ Les formes de SAPL.....	19
D/ Epidémiologie.....	19
I.2 MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SAPL :	20
I.3 INDICATION DE DEPISTAGE DES APL	22
I.4 SITUATIONS INDUCTRICES D'APL	23
I.5 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SAPL	23
A/ Thrombose vasculaire	23
B/ Syndrome obstétrical.....	25
I.6 OBJECTIF.....	26
II. MATERIELS ET METHODES	27
II.1 POPULATION ETUDIEE	27
II.2 METHODE DE DOSAGE DES ANTICORPS ANTICARDIOLIPINE, ANTI-B2-GPI ET DE L'ACC.....	28
II.3 RECUEIL DES DONNEES.....	28
II.4 PARAMETRES ETUDIES.....	29
II.5 ANALYSES DES DONNEES	30
III. RESULTATS.....	31
III.1 ANALYSES D'ANTIPHOSPHOLIPIDES.....	31
III.2 POPULATION ETUDIEE	31
III.3 SAPL « NON CRITERIA »	33
A/ Motif de dosage des APL chez les patients avec SAPL NC.....	33
B/ Situations inductrices d'APL chez les patients avec SAPL NC	33
C/ Persistance des Anticorps (Ac)	34
D/ Caractéristiques cliniques des patients avec SAPL NC	34
E/ Manifestations cliniques en fonction du nombre d'Ac chez les patients SAPL NC.....	35
F/ Manifestations cliniques en fonction du sexe chez les patients avec SAPL NC.....	36
G/ Manifestations clinico-biologiques en fonction de la présence ou non d'une maladie auto-immune (MAI) chez les patients avec SAPL NC.....	37
III.4 COMPARAISON DES SAPL NON CRITERIA AUX SAPL CONFIRMES.....	38
A/ Données générales.....	38
B/ Manifestations cliniques en fonction du type de SAPL, confirmé ou non criteria	40
C/ Manifestations biologiques en fonction du type de SAPL, confirmé ou non criteria ...	41
D/ Comparaison de sous-groupes parmi les SAPL non criteria et SAPL confirmé	41
III.5 PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AYANT UN SAPL NON CRITERIA	46
A/ Traitement par hydroxychloroquine	46
B/ Traitement par antiagrégant plaquettaire.....	46
C/ Traitement par anticoagulant.....	47
IV. DISCUSSION	49
IV.1 EPIDEMIOLOGIE	49

IV.2	MOTIF DE DOSAGE DES APL	50
IV.3	MANIFESTATIONS CLINIQUES NON CRITERIA.....	51
IV.4	MANIFESTATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES DEPENDANTES DU PROFIL IMMUNOLOGIQUE, DU SEXE ET DE LA PRESENCE OU NON D'UNE MAI ASSOCIEE CHEZ LES PATIENTS AVEC SAPL NC	52
IV.5	MANIFESTATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES DES SOUS-GROUPES	53
IV.6	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS AVEC SAPL NC.....	53
	<i>A/ Attitude thérapeutique dans le cadre d'une MAI associée.....</i>	<i>54</i>
	<i>B/ Attitude thérapeutique en fonction du profil immunologique.....</i>	<i>55</i>
	<i>C/ Attitude thérapeutique dans le cadre des différentes situations inductrices d'APL</i>	<i>55</i>
	<i>D/ Autres traitements dans la prophylaxie primaire</i>	<i>56</i>
IV.7	LIMITES DE L'ETUDE	57
V.	CONCLUSION.....	58
VI.	ANNEXES	59
VII.	BIBLIOGRAPHIE.....	65

Table des illustrations

ANNEXE 1: CRITERES REVISES DE LA CLASSIFICATION DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES	59
ANNEXE 2 : MANIFESTATIONS NON CRITERIA DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES	60
ANNEXE 3: TESTS A EFFECTUER LORS D'UN BILAN DE THROMBOPHILIE	61
ANNEXE 4 : SITUATIONS DANS LESQUELLES LA RECHERCHE D'ANTIPHOSPHOLIPIDES EST INDIQUEE	62
ANNEXE 5 : PRINCIPALES CIRCONSTANCES ASSOCIEES A LA PRESENCE D'ANTIPHOSPHOLIPIDES	63
ANNEXE 6 : PROFIL IMMUNOLOGIQUE A FAIBLE ET HAUT RISQUE THROMBOTIQUE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES	64
FIGURE 1 : DIAGRAMME DE FLUX DE L'ETUDE.....	33

Liste d'abréviations

ACC : anticoagulant circulant
aCL : anticorps anticardiolipine
AEG : altération de l'état général
AHAI : anémie hémolytique auto-immune
AIT : accident ischémique transitoire
APL : anticorps antiphospholipides
AVC : accident vasculaire cérébral
AVK : anti-vitamine K
aβ2GP1 : anticorps anti-βglycoprotéine-1
CAPS : syndrome catastrophique des antiphospholipides
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
dRVVT : dilute Russell's Viper Venom Time (temps de venin dilué de vipère Russell)
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay
ENA : anticorps anti-antigènes nucléaires solubles
IC : intervalle de confiance
IgG : immunoglobuline de type G
IgM : immunoglobuline de type M
ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis
LES : lupus érythémateux systémique
OR : Odds Ratio
SA : semaines d'aménorrhée
SAPL : syndrome des antiphospholipides
SAPL NC : syndrome des antiphospholipides non criteria
TCA : temps de céphaline activée
TQ : temps de Quick
UGPL : unité isotype G phospholipid
UMPL : unité isotype M phospholipid
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

I. INTRODUCTION

I.1 DEFINITION ET GENERALITES

A/ Les anticorps antiphospholipides

Les anticorps antiphospholipides (APL) appartiennent à une famille hétérogène d'auto-anticorps qui peuvent être dirigés contre les phospholipides, contre leurs cofacteurs ou contre un complexe formé de phospholipides et de son cofacteur. Les phospholipides sont des lipides formés d'un glycérol lié à deux acides gras et à un groupement phosphate. Ils sont organisés en double couche et participent à la constitution des membranes biologiques.

On distingue :

-Les anticorps anticardiolipine (aCL) dont la véritable cible est un complexe cardiolipine-cofacteur. La cardiolipine, absente de la surface cellulaire, est un phospholipide anionique présent dans la membrane interne des mitochondries. Le cofacteur principal est la β 2-glycoprotéine 1 (β 2GPI). Historiquement, la présence d'aCL était suspectée en cas de dissociation de la sérologie syphilitique : TPHA négatif et VDRL positif. Dorénavant, ces anticorps sont détectés par un test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) dont les résultats rendus sont habituellement quantitatifs.

-Les anticorps anti- β 2GPI ($a\beta$ 2GPI) dont la cible antigénique est la β 2GPI, protéine plasmatique appelée aussi apolipoprotéine H, et identifiée comme le principal cofacteur des anticardiolipines. Ces anticorps sont détectés par un test ELISA et le résultat rendu de façon quantitative.

Les tests utilisés pour la recherche des aCL et $a\beta$ 2GPI ne sont pas standardisés de façon internationale, et selon les recommandations de la conférence de Sydney, un test ne peut être retenu positif pour les critères de classification du SAPL que si son titre est supérieur à 40 UGPL ou UMPL, ou supérieur au 99ème percentile. Il existe de nombreuses variabilités entre les réactifs utilisés, d'où la nécessité d'effectuer le suivi biologique d'un patient au sein du même laboratoire.

-Les anticoagulants circulants de type lupique (ACC) ou **lupus anticoagulant**. Ils se caractérisent par leur action anticoagulante *in vitro*, c'est à dire par leur capacité à allonger les temps de coagulation dépendants des phospholipides. Ils reconnaissent des cofacteurs protéiques associés aux phospholipides: principalement la β 2GPI et la prothrombine. La détection des ACC se fait en plusieurs étapes, selon les Recommandations de l'*International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH)*: le dépistage reposant sur 2 examens d'exploration de la coagulation suivant 2 principes différents avec des réactifs sensibilisés aux ACC, dont obligatoirement le temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT) ; le test du mélange mettant en évidence l'absence de correction de l'allongement du temps de coagulation après adjonction d'un plasma normal, en faveur de la présence d'un anticoagulant circulant et dont la spécificité antiphospholipide doit être recherchée lors de la troisième étape ; le test de confirmation, montrant une correction de l'allongement observé au moment du dépistage par l'addition de phospholipides en excès ; en exclusion d'une autre anomalie de la coagulation. Il n'existe actuellement aucun moyen de quantifier les ACC ; le résultat est donc qualitatif. Contrairement à leur nomination, les ACC sont prothrombogènes.

Il existe d'autres APL et cofacteurs tels que les anticorps anti-prothrombine (aPT), les anticorps anti-phosphatidylsérine (aPS), les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE), les anti-annexine V, dont la recherche n'est pas incluse dans les recommandations actuelles et non réalisées en pratique courante. Ils gardent tout de même un intérêt lors de la suspicion de SAPL malgré la négativité des tests immunologiques et de coagulation habituels.

B/ Le syndrome des antiphospholipides : critères de classification

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune caractérisée par des manifestations cliniques thrombotiques et/ou obstétricales et la présence persistante d'APL.

Les critères de classification du SAPL établies en 1999 à Sapporo (1) ont été mis à jour en 2006 à Sydney (2) (**Annexe 1**).

Les manifestations cliniques incluses dans les critères de classification comportent :

a) Thromboses vasculaires : au moins un épisode de thrombose artérielle, veineuse et/ou des petits vaisseaux, les thromboses étant confirmées par une imagerie ou par une preuve histologique, en l'absence d'inflammation vasculaire sous-jacente.

Tous les territoires vasculaires et tous les calibres des vaisseaux peuvent être touchés par la thrombose avec un risque élevé de récurrence thrombotique, souvent dans le même territoire (3). Les thromboses veineuses sont les plus fréquentes. La suspicion de SAPL est d'autant plus forte que la thrombose veineuse concerne un territoire inhabituel (veine cave supérieure ou inférieure, veines rénales, veines surrénales, veines mésentériques, veine porte ou veines sus-hépatiques...). La fréquence des différents sites dans le registre « Europhospholipide » permet de voir que la localisation aux membres inférieurs (38,9% des patients) et l'embolie pulmonaire (EP) (14,1% des patients) restent les sites de thrombose veineuse les plus fréquents. Les thromboses artérielles peuvent concerner également tous les territoires, mais le système nerveux central est plus fréquemment touché (19,8% d'AVC dans la cohorte « Europhospholipide »). Lors de ces atteintes artérielles ischémiques, il peut s'agir d'une complication thrombotique mais également d'un accident embolique à point de départ cardiaque (4,5) en raison de la fréquence des anomalies valvulaires au cours du SAPL (11,6% dans le registre).

Les thromboses veineuses superficielles isolées ne font pas partie des critères cliniques de classification.

b) Morbidité obstétricale : au moins 3 fausses couches spontanées consécutives avant 10 semaines d'aménorrhées (SA), et/ou au moins une mort fœtale inexpliquée survenant après 10 SA, et/ou au moins une naissance prématurée avant 34 SA en rapport avec une insuffisance placentaire.

Les critères biologiques inclus dans les critères de classification consistent en la présence d'au moins un anticorps APL parmi :

- anticoagulant circulant présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, selon les recommandations de l'ISTH,

- anticorps anticardiolipines (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL ou > 99e percentile) mesurés par une technique ELISA standardisée,

- anticorps anti-β2GPI (IgG et/ou IgM) présents à un titre > au 99e percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle mesurés par une technique ELISA standardisée.

Les critères de SAPL sont remplis si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents.

Par rapport à 1998, les modifications introduites au cours de la conférence de Sydney en 2006, concernent (2):

- L'ajout des anti-β2GP1 dans les critères biologiques

- Un taux d'APL supérieur à 40 unités GPL ou MPL ou au 99eme percentile

- Le délai de contrôle des anticorps de 6 semaines porté à 12 semaines.

C/ Les formes de SAPL

Le SAPL peut être « secondaire » (ou associé) à une maladie auto-immune, ou « primaire » (6).

Parmi les maladies auto-immunes associées au SAPL, on retrouve le plus fréquemment le lupus érythémateux systémique (LES) (37% dans le registre « Europhospholipide ») et le lupus-like (5%)(3). Ce dernier syndrome concerne les patients ayant moins de 4 critères de classification du lupus définis selon l'American College of Rheumatology (ACR) (7,8).

Le SAPL primaire se caractérise par l'absence de maladie auto-immune systémique associée.

D/ Epidémiologie

Le SAPL est une pathologie rare, avec une prévalence dans la population générale estimée à 50 cas pour 100 000 personnes et une incidence à 5 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an.

La série européenne du registre « Europhospholipide », constituée de 1000 patients atteints de SAPL apporte des données épidémiologiques précises de cette pathologie et des éléments de

distinction entre SAPL primaire et SAPL secondaire (3). La cohorte comprend 82 % de femmes et 18 % d'hommes, d'âge moyen de 42 ans. La prépondérance féminine du SAPL est plus nette au cours du LES (7 femmes /1 homme) que du SAPL primaire (3,5 femmes / 1 homme) (9) . Le SAPL est primaire dans 53 % des cas, associé au LES dans 36 % des cas et plus rarement au lupus-like syndrome (5 %), au syndrome de Sjögren (2,2 %), à la polyarthrite rhumatoïde (1,8 %), à la sclérodermie systémique (0,7 %), aux vascularites systémiques (0,7 %) et aux dermatomyosites (0,5 %).

La prévalence des APL dans la population générale est de l'ordre de 5% (10–13), elle augmente avec l'âge (14) et atteint 40% chez les patients avec un LES(15).

I.2 MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SAPL :

En dehors des manifestations thrombotiques et obstétricales incluses dans les critères de classification, d'autres manifestations peuvent se voir au cours du SAPL (**Annexe 2**).

Dans les critères de Sapporo, ces manifestations étaient considérées comme mineures (16). En 2006, lors du consensus international de révision des critères de classification de Sapporo, le comité a discuté de ces manifestations fréquemment retrouvées chez les patients ayant un SAPL : leur association à la présence d'APL a été reconnue bien que non exclusivement à celle d'une thrombose (17), cependant le comité a considéré qu'elles manquaient de spécificité et donc ne pouvaient être considérées comme critères de classification du SAPL (2). Il a été proposé que ce type de manifestations soit nommé des manifestations « non criteria » (2).

Entre Janvier et Septembre 2013, « the Antiphospholipid Antibodies Task Force on Clinical Manifestations » évaluait neuf de ces manifestations (17) afin d'en juger la pertinence et d'en envisager l'inclusion dans les critères de classification du SAPL. Ces manifestations comprenaient les lésions valvulaires cardiaques, le livedo reticularis, les thromboses veineuses superficielles, la thrombopénie, la néphropathie secondaire au SAPL, les manifestations neurologiques comprenant les migraines, l'épilepsie, la myélite et les troubles cognitifs (17). Malgré des niveaux de preuve élevés pour certaines de ces manifestations « non criteria », elles n'ont pas été incluses dans les critères de classification, méritant davantage de travail avant d'envisager la modification des critères cliniques du SAPL (18).

Sur le plan neurologique, de nombreuses manifestations neurologiques associées au SAPL ont été décrites dans la littérature, telles que les troubles psychiatriques, les polyneuropathies, la sclérose en plaques-*like* syndrome (tableau neurologique proche de la SEP mais qui présente quelques nuances cliniques et radiologiques)...(19,20). Parmi celles relevées dans la cohorte « Europhospholipide », on peut citer la chorée (1,3%), les myélites transverses (0,4%), la migraine (20,2%), l'AIT (11,1%), l'épilepsie (7%) et les troubles des fonctions supérieures (2,5%)(3,21).

Sur le plan cutané, (22,23), dans la série de 200 patients atteints de SAPL, des manifestations dermatologiques ont été observées chez 49 % des patients. Le livedo reticularis était la manifestation la plus fréquente, observée chez 25,5 % des patients. Cette lésion était par ailleurs associée de façon significative à la présence d'évènements thrombotiques artériels. Il était également rapporté des thrombophlébites superficielles, des lésions d'anéto dermie, du purpura. Dans le registre « Europhospholipide », on relève des ulcères de jambes (5,5%), des lésions de pseudo-vascularite (3,9%), de gangrène digitale (3,3%), des nécrose cutanées (2,1%), des hémorragies sous-unguéales en flammèche (0,7%).

Sur le plan rénal, la néphropathie secondaire au SAPL peut être révélée par une protéinurie, une HTA parfois compliquée d'une microangiopathie secondaire et une insuffisance rénale (24).

Sur le plan pulmonaire, des manifestations associées au SAPL ont été rapportées telles que l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou post-embolique (2,2% du registre « Europhospholipide »), la fibrose pulmonaire (1,2%), mais également des tableaux d'hémorragie intra-alvéolaire et des syndromes de détresse respiratoire aigüe (25).

Sur le plan endocrinologique, la nécrose hémorragique des surrénales est une des manifestations rares mais parfois inaugurales du SAPL, parfois dans le cadre d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides (26).

Sur le plan cardiaque, les valvulopathies associées au SAPL sont fréquentes (11,6% dans le registre « Europhospholipide »). L'endocardite de Libman-Sacks se traduit par la présence de végétations valvulaires (2,7% dans la cohorte) dont le diagnostic différentiel reste l'endocardite infectieuse (27). Parmi les autres atteintes, on peut citer des cardiomyopathies à « coronaires saines » (2,9%), ainsi que des sténoses vasculaires (28).

Sur le plan rhumatologique, les patients atteints de SAPL présentent souvent des arthralgies (29) (38,7% dans le registre « Europhospholipide »), des arthrites (27,1%) mais également plus rarement des ostéonécroses aseptiques (2,4%).

Sur le plan hématologique, des thrombopénies périphériques de mécanisme auto-immun sont possibles. Ces thrombocytopénies liées aux APL sont rarement graves, le plus souvent légères à modérées, et sont habituellement associées à un risque faible de saignement (18,30). On relève plus rarement des anémies hémolytiques auto-immunes (31).

Ces manifestations sont souvent associées au phénotype artériel et peuvent précéder l'événement thrombotique initial de plusieurs années (32).

A part, le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) est une forme particulière de SAPL, rare (<1% des SAPL) et grave, définie par la survenue en quelques jours d'une défaillance multiviscérale, en présence d'APL et secondaire à une microangiopathie thrombotique.

En l'absence d'antécédents thrombotiques et/ou obstétricaux, les patients porteurs d'APL sont désignés « porteurs d'APL asymptomatiques ».

1.3 INDICATION DE DEPISTAGE DES APL

Le SAPL est une pathologie thrombophilique acquise, à risque élevé de thromboses vasculaires récidivantes et nécessitant un traitement spécifique prolongé. C'est pourquoi la recherche d'APL fait partie du bilan de thrombophilie standard, dont l'indication est posée en présence d'une thrombose vasculaire dite « non provoquée », chez un sujet de moins de 60 ans (**Annexe 3**). La recherche d'APL est d'autant plus justifiée devant une thrombose concernant un territoire veineux « atypique », récidivante - *a fortiori* si les territoires artériels et veineux sont concernés -, et/ou en présence d'antécédents personnels ou familiaux d'affection dysimmunitaire. Cependant, devant un événement thrombotique, la présence de facteurs pro-thrombogènes ne doivent pas dispenser de rechercher les APL ; en effet, le premier événement thrombotique chez un patient avec SAPL se produit souvent en présence de plusieurs facteurs pro-thrombogènes associés (33), pouvant à tort faire écarter l'hypothèse du SAPL. D'autres situations, telles qu'une morbidité obstétricale, un allongement anormal du TCA, la découverte ou le suivi d'un lupus systémique mais également la présence de manifestations « non criteria » nécessitent la

recherche systématique d'APL. Un consensus a donc été établi afin de cadrer les indications à une telle exploration. Celles proposées par Boffa et Piette restent d'actualité (Boffa MC. Ann Med Interne (Paris) 1996 ;147 :54) (**Annexe 4**).

I.4 SITUATIONS INDUCTRICES D'APL

Les APL peuvent être détectées au cours de nombreuses situations autres que le SAPL, telles que des affections malignes (hémopathies lymphoïdes, tumeurs solides) (34,35), des traitements inducteurs (chlorpromazine, antibiotiques, interféron), des maladies auto-immunes (36–39), certaines maladies infectieuses (syphilis, VIH, brucellose, EBV..)(40–42), des vascularites (43), etc... (**Annexe 5**). Lors de ces situations « confondantes », les APL sont le plus souvent présents de façon transitoire, considérés comme un épiphénomène, disparaissant avec le traitement de l'affection sous-jacente lorsqu'elle est curable (36,44) ou l'arrêt du médicament inducteur. Dans ces circonstances qui reflètent une dysrégulation du système immunitaire, les manifestations thrombotiques sont le plus souvent absentes (45), ou du moins il n'a pas été retrouvé d'association entre la présence d'APL et la survenue de thromboses vasculaires (46,47).

I.5 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SAPL

A/ Thrombose vasculaire

En l'absence de traitement de fond de la pathologie auto-immune capable de faire disparaître durablement les APL, la prise en charge thérapeutique actuelle repose sur le traitement antithrombotique et les mesures préventives.

a) Prophylaxie secondaire de la thrombose

Quel que soit le territoire vasculaire atteint lors d'une thrombose, le traitement repose sur l'anticoagulation curative.

Après un premier accident thrombotique artériel ou veineux, le taux de récurrence d'accident thrombotique est de l'ordre de 29 à 37 %, avec un risque supérieur en cas de présence d' $\alpha\beta$ 2GPI, d'ACC ou d'aCL à titre élevé ou en cas de triple positivité (48). L'aspirine seule ne prévient pas les rechutes thrombotiques. Avec un traitement par anti-vitamine K (AVK) de type warfarine dont l'objectif INR était supérieur à 3, l'étude rétrospective de Khamashta et coll. montre que 88 % de patients étaient indemnes de récurrence thrombotique à 5 ans alors que sans traitement, seuls 30 % des malades n'ont pas eu de récurrence thrombotique (49).

Cependant, l'incidence de la récurrence thrombotique serait élevée même sous traitement anticoagulant au cours du SAPL, de l'ordre de 12 % à 1 an, 26 % à 5 ans, et 44 % à 10 ans (50,51).

Après réalisation de la méta-analyse de Ruiz-Irastorza et coll, une stratification du risque thrombotique a donc été établie afin de discuter des modalités thérapeutiques (INR cible, durée du traitement) (52). Elle fait intervenir le caractère « veineux » ou « artériel » du SAPL et le profil immunologique des patients (**Annexe 6**).

Risque thrombotique en fonction du territoire vasculaire

Dans la méta-analyse de Ruiz-Irastorza et coll qui a inclus 1740 patients issus de 16 publications, les patients avec SAPL ayant fait une thrombose veineuse étaient efficacement protégés sous AVK avec INR cible entre 2 et 3. En revanche, les patients ayant présenté un événement thrombotique artériel et traités par AVK avec un INR cible compris entre 2 et 3 étaient à risque accru de récurrence. Dans cette étude, les résultats étaient en faveur d'une anticoagulation avec un INR cible compris entre 3 et 4 chez les patients de « profil artériel ». Pourtant, d'autres études (53,54) n'aboutissaient pas aux mêmes conclusions et préconisaient une stratégie d'anticoagulation modérée (INR entre 2 et 3), l'anticoagulation forte (INR entre 3 et 4) n'apportant pas de meilleure protection vis-à-vis du risque de récurrence thrombotique mais étant responsable d'un risque hémorragique majoré. A noter que ces différentes études avaient de nombreux biais méthodologiques.

Risque thrombotique en fonction du profil immunologique

Les données récentes ont montré que le risque de récurrence thrombotique des patients SAPL est largement dépendant de leur profil d'APL. Une méta-analyse regroupant 25 études et plus de 7 000 patients a montré que le risque de récurrence thrombotique était très supérieur chez les patients avec un ACC, que chez ceux avec un aCL (55). Également, la présence de plus d'un type d'APL augmente significativement le risque thrombotique (56). Le risque thrombotique est encore supérieur chez les patients avec la triple positivité ACC, aCL et a β 2GP1 (57,58).

Ces différents éléments immunologiques et vasculaires permettent ainsi d'appréhender de façon plus fine le risque de récurrence thrombotique, afin d'adapter le traitement anticoagulant curatif.

La durée optimale du traitement anticoagulant est non codifiée. Dans l'essai prospectif randomisé évaluant le risque de récurrence thrombotique veineuse mené par Kearon et coll, les patients avec APL avaient un risque plus important de récurrence thrombotique lorsqu'ils n'étaient traités que 3 mois, comparativement aux patients sans ACC (59). L'attitude thérapeutique actuelle repose sur une anticoagulation curative prolongée, parfois « à vie », après un premier événement thrombotique, surtout si le patient présente un profil immunologique « à risque ».

b) Mesures associées

Parmi les mesures préventives de récurrence thrombotique, la correction des facteurs de risque cardio-vasculaires est indispensable : obésité, tabagisme, dyslipidémie, hypertension artérielle et diabète nécessitent un contrôle rigoureux. Également, les oestroprogestatifs sont contre-indiqués du fait de leur risque thrombogène. L'utilisation de progestatifs dérivés de la 17-hydroxyprogestérone, est donc préférée chez les patientes avec SAPL (60).

B/ Syndrome obstétrical

Chez les patientes avec un SAPL obstétrical et fausses couches récidivantes, la prévention des complications obstétricales repose sur l'association Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique en combinaison avec l'aspirine (61,62).

Chez les patientes avec antécédent de SAPL caractérisé par un évènement thrombotique, la survenue d'une grossesse nécessite une adaptation de la prise en charge thérapeutique : les AVK, tératogènes, sont remplacés par une HPBM à dose efficace, et un traitement par aspirine y est associé.

Dans le cadre des SAPL associés à un lupus, la grossesse est possible dès lors qu'il y a une absence d'activité du lupus ainsi qu'une surveillance régulière. La poursuite systématique de l'hydroxychloroquine au cours de la grossesse a permis d'améliorer nettement le pronostic de la mère et de l'enfant (63).

L'hydroxychloroquine apparaît aujourd'hui également comme un traitement complémentaire qui pourrait améliorer le pronostic du SAPL obstétrical primaire (64).

I.6 OBJECTIF

Les patients « porteurs asymptomatiques d'APL » correspondent donc à une catégorie de patients sans thrombose vasculaire ni évènement obstétrical associé, chez qui on découvre la présence d'APL qui peut être recherchée pour les différentes raisons exposées plus haut (cf chapitre I.3). En l'absence d'évènement clinique tel que décrit dans les critères de classification, ces patients ne sont pas considérés comme ayant un SAPL. Pourtant, des études ont montré que la présence d'APL pouvait se voir plusieurs années avant le premier évènement thrombotique. Dans l'étude de Mc Clain et al, parmi les 130 patients avec un LES, la présence d'APL est détectée en moyenne 3,1 ans avant la survenue du première épisode de thrombose (65). L'étude menée par Pengo et al. sur 106 patients asymptomatiques sur le plan vasculaire avec une biologie APL à haut risque (triple positivité persistante à 12 semaines), montrait une incidence d'évènements thromboemboliques de 37% à 10 ans (66).

D'autre part, des manifestations « non criteria » peuvent être associées de façon isolée avec des APL, mais les patients concernés ne peuvent pas être considérés à ce jour selon les critères de classification comme ayant un SAPL.

L'objectif de notre étude était de décrire les patients porteurs d'APL, mais indemnes d'évènements thrombotiques et obstétricaux tels que définis par les critères de classification, de déterminer les fréquences des manifestations « non criteria », leur prise en charge et leur devenir.

II. MATERIELS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective, non appariée, bi-centrique, réalisée au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours (Indre-et-Loire, France) et à l'hôpital Saint-Antoine de l'APHP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris).

L'étude était en conformité vis-à-vis de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) du CHU de Tours.

II.1 POPULATION ETUDIEE

Toutes les demandes de recherche d'APL dans les laboratoires d'immunologie des 2 centres d'immunologie et d'ACC des 2 services d'hémostase des centres APL et Tours ont été extraites sur la période comprise entre janvier 2012 et décembre 2017. Parmi l'ensemble des examens réalisés, les patients ayant eu au moins une recherche positive (parmi les recherches d'ACC, d'aCL et d'a β 2GP1) ont été inclus dans cette étude.

Au sein de cette cohorte, nous avons distingué un groupe répondant aux critères du SAPL (APL + manifestations thrombotiques/obstétricales) que nous avons nommé « SAPL confirmé » et un groupe caractérisé par la présence d'APL sans manifestations thrombotiques/obstétricales que nous avons appelé « SAPL non criteria » (SAPL NC), groupe sur lequel s'est portée notre étude.

Le critère d'exclusion était la présence de thrombose(s) ou d'évènement(s) obstétrical (aux) mais ne répondant pas à la définition du SAPL défini selon les critères de Sapporo, révisés en 2006 lors du congrès de Sydney.

II.2 METHODE DE DOSAGE DES ANTICORPS ANTICARDIOLIPINE, ANTI- β 2-GPI ET DE L'ACC

La méthode de dosage des anticorps aCL et α 2GPI du laboratoire d'immunologie du CHRU de Tours était la même pendant toute la période d'étude. Les aCL et α 2GPI étaient dosés par méthode ELISA (réactifs Orgentec®). Les seuils de positivité (correspondant au 99e percentile, déterminé chez des sujets sains) étaient : aCL IgG > 10 GPL-U/ml, aCL IgM > 7 MPL-U/ml, α 2GPI IgG > 8 GPL-U/ml, α 2GPI IgM > 8 MPL-U/ml. Le rapport α 2GPI >1 indiquant la présence d'anti- β 2GPI autres que les isotypes IgM et IgG était retenu positif si isolé (sans aCL/ACC/IgM ou IgG anti- β 2GPI) ; sinon, nous considérions qu'il ne faisait que confirmer la positivité des autres Ac. La présence de l'ACC devait être déterminée avec au moins deux techniques de détection parmi : temps de céphaline avec activateur (TCA), temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT), temps de thromboplastine diluée (TTD).

La méthode de dosage des aCL et α 2GPI du laboratoire d'immunologie de l'hôpital Saint Antoine était la même pendant toute la période d'étude. Les aCL et α 2GPI étaient dosés par méthode ELISA (QUANTA Lite ACA, San Diego, CA) et ThermoFisher Scientific (Varelib β 2GPI, Saint Quentin en Yvelines, France). Les seuils de positivité (correspondant au 99e percentile, déterminé chez des sujets sains) étaient : aCL IgG > 20 GPL-U/ml, aCL IgM > 20 MPL-U/ml, α 2GPI IgG > 20 GPL-U/ml, α 2GPI IgM > 20 MPL-U/ml. La présence de l'ACC devait être déterminée avec au moins deux techniques de détection parmi : temps de céphaline avec activateur (TCA), temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT), temps de thromboplastine diluée (TTD)

II.3 RECUEIL DES DONNEES

Les dossiers étudiés dans les 2 centres étaient extraits de la base de données des laboratoires d'immunologie et d'hémostase.

Ils étaient tirés au hasard parmi ceux ayant eu des APL positifs.

Les données étaient recueillies à partir du dossier médical informatisé du patient.

II.4 PARAMETRES ETUDIES

Les données cliniques suivantes ont été collectées :

- sexe et date de naissance
- date et âge au moment du dosage des APL
- service référent
- motif de dosage des APL : suivi de lupus, présence d'une thrombose veineuse, manifestations artérielles à répétition ou avant 45 ans, évènement obstétrical, thrombopénie, lésions cutanées, végétations, fièvre, allongement du TCA, contrôle biologique des APL, autre
- présence de facteurs de risques cardiovasculaires : hypertension artérielle, surpoids, tabac, diabète et/ou dyslipidémie
- présence des événements thrombotiques, sites et récurrence
- présence de complications obstétricales, types et récurrences
- caractère primaire ou associé du SAPL
- présence d'un lupus érythémateux ou d'un lupus-like
- présence de situations inductrices d'APL : maladie auto-immune, vascularite systémique, affection maligne, infection associée, traitement inducteur (anti-TNFa ou bêtabloquant), insuffisance rénale chronique
- manifestations cliniques antérieures ou présentes sur la période d'étude d'ordre général : altération de l'état général, syndrome sec, adénopathies et par appareil dermatologique, neurologique, cardiovasculaire, pulmonaire, endocrinologique, rhumatologique, digestif
- parmi les manifestations cliniques : présence de manifestations définies comme « non criteria » : livedo reticularis, ulcères de jambes, anétodermie, épilepsie, migraine, AIT, myélite, chorée, troubles cognitifs inexpliqués, valvulopathie, hypertension artérielle pulmonaire, hématome surrénalien, ostéonécrose aseptique, hémorragie digestive
- date des dernières nouvelles

Les paramètres biologiques recueillis comprenaient :

- nombre et spécificité des APL dosés (lorsque plusieurs dosages avaient été réalisés pour un même patient, les taux retenus étaient les plus importants)
- persistance ou non à 12 semaines des APL
- présence antérieure ou présente sur la période concernée de : FAN, ENA, complément CH50 C4 C3 abaissé, facteur rhumatoïde, ANCA, cryoglobuline
- créatinine plasmatique
- taux de plaquettes et d'hémoglobine, et en cas d'anomalies caractéristiques en faveur de PTI et AHAI

Les traitements reçus par le patient comprenaient la corticothérapie, l'hydroxychloroquine, les anticoagulants de type AVK, HBPM, les nouveaux anticoagulants directs et les antibiotiques (non détaillés)

II.5 ANALYSES DES DONNEES

Les données étaient exprimées en moyenne $\pm$ écart-type (min-max) pour les variables quantitatives et en nombre et pourcentage pour les variables qualitatives. Le test du χ^2 était utilisé pour la comparaison des variables qualitatives et le test de Student pour la comparaison des variables quantitatives. La valeur de $p < 0.05$ a été retenue comme statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel Systat (version 13).

III. RESULTATS

III.1 ANALYSES D'ANTIPHOSPHOLIPIDES

Concernant la recherche d'APL à Tours sur la période étudiée, sur les 6022 demandes de recherche d'ACC, 445 (7,4%) recherches d'ACC sont revenues positives. Sur les 10583 demandes de recherche d'aCL et/ou anti-β2GPI dont 9449 pour l'hôpital de Tours, 1670 (17,7%) recherches d'aCL et/ou anti-β2GPI sont revenues positives.

En fusionnant les données des deux laboratoires et les recherches répétées dans le temps pour un même patient, nous avons comptabilisé une cohorte de 1759 patients ayant eu une recherche d'ACC et/ou aCL et/ou anti-β2GPI revenues positives entre 2012 et 2017 au CHU Tours.

Sur la même période, 1264 patients avaient eu une recherche d'ACC et/ou aCL et/ou anti-β2GPI revenues positives sur l'Hôpital Saint Antoine.

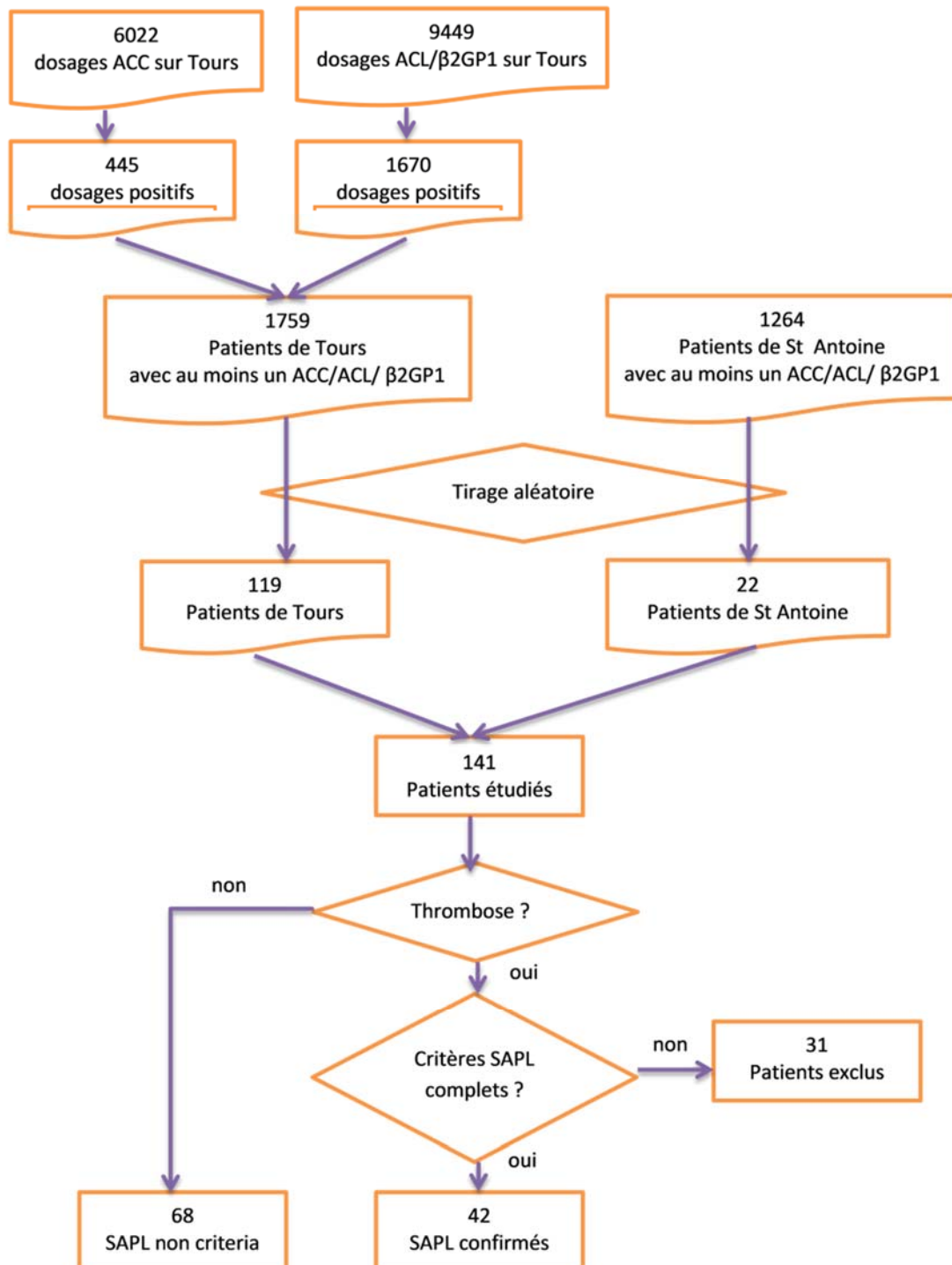
III.2 POPULATION ETUDIEE

Après tirage au sort, l'étude a pu porter sur 141 patients : 119 issus de l'hôpital de Tours et 22 issus de l'hôpital Saint Antoine.

Le groupe présentant des APL sans thrombose ni événement obstétrical associés et nommé « SAPL non criteria » (SAPL NC) comptait 68 patients, avec un âge moyen de $53,8 \pm 15,0$ (2-86) ans et un sexe féminin dans 45 cas (66,2%). Le groupe « SAPL confirmé » comptait 42 patients avec un âge moyen de $47,0 \pm 13,1$ (18-86) et un sexe féminin dans 29 cas (69%).

Trente et un patients qui avaient présenté des thromboses et/ou des événements obstétricaux étaient exclus, car ils ne présentaient pas les critères complets du SAPL : 2 patientes concernées par 2 fausses couches spontanées précoces mais prises en charge comme des SAPL, 11 patients n'ayant pas eu de contrôle d'APL à 12 semaines, 18 patients ayant présenté des thromboses attribuées à une autre étiologie que le SAPL (4 patients présentant une endocardite infectieuse ou un syndrome de détresse respiratoire, un patient avec une thrombocytose, un patient ayant une mutation JAK 2, un patient avec un déficit en antithrombine, un patient ayant une maladie de Buerger, 2 patients avec une pathologie dysmétabolique, un patient ayant présenté des facteurs favorisants) et 7 patients dont le bilan de thrombophilie était incomplet ou présentant une hyperhomocystéinémie.

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude



III.3 SAPL « NON CRITERIA »

A/ Motif de dosage des APL chez les patients avec SAPL NC

Parmi les 68 patients avec un SAPL NC, la recherche d'APL a été demandée dans le contexte d'un lupus érythémateux associé (n=15), de lésions cutanées (n=7), d'un allongement du TCA (n=6), d'une anomalie rénale se traduisant par une protéinurie ou une baisse du débit de filtration glomérulaire (n=15), d'une anomalie neurologique (n=15), d'une thrombopénie (n=2).

B/ Situations inductrices d'APL chez les patients avec SAPL NC

Parmi les 68 patients, 38 patients avaient une maladie auto-immune (MAI) associée : un lupus érythémateux (n=18) avec suivi (n=15), ou découverte (n=3), une sclérodermie systémique (n=2), un syndrome de Gougerot-Sjögren (n=7), une hépatite auto-immune (n=1), une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (n=2), une néphropathie à IgA (n=1), une thyroïdite (n=4), une maladie de Devic (n=1), un purpura thrombopénique immunologique (PTI) (n=5), une sclérose en plaques (SEP) (n=3), un rhumatisme inflammatoire (n=4), une myosite (n=1), un psoriasis (n=2), une maladie coeliaque (n=1), une connectivite indifférenciée (n=1) et une maladie de STILL (n=1).

Sept patients avaient plusieurs MAI associées.

Huit patients avaient une vascularite : une vascularite à ANCA (n=2), une vascularite cryoglobulinémique (n=2), un syndrome de Goodpasture (n=1) et une maladie de Behcet (n=1).

Sept patients avaient une affection maligne traitée ou surveillée : une anomalie hématologique (n=5) dont une gammapathie monoclonale (n=4), un syndrome myéloprolifératif (n=1), et un cancer solide (n=2).

Quinze patients avaient une infection : une infection à E. Coli (n=2), une infection à Campylobacter Jejuni (n=1), une hépatite B (n=1), une hépatite C (n=1), une infection à Mycoplasme Pneumoniae (n=1), une trypanosomiase africaine (n=1), une endocardite infectieuse (n=1), un choc septique (n=1), une tuberculose disséminée (n=1), une légionellose (n=1) et une infection non documentée (n=4).

Six patients avaient un traitement inducteur : Infliximab (n=1), un bêtabloquant (n=5).

Vingt-trois patients présentaient une insuffisance rénale se traduisant par un débit de filtration glomérulaire < 90 ml/min.

Sept patients ne présentaient aucune circonstance potentiellement inductrice d'APL.

C/ Persistance des Anticorps (Ac)

Trente-neuf patients (57,4%) avaient une persistance objectivée des Ac à 12 semaines, parmi lesquels 13 patients lupiques. Vingt-six patients n'avaient pas eu de contrôle et seuls 3 patients avaient eu un contrôle négatif. Parmi les 39 patients avec Ac persistants, 13 avaient une MAI sans lupus et 13 ne présentaient pas de MAI. Parmi ces derniers, 1 patient avait une vascularite à ANCA, 1 patient avait une maladie de Behcet, 2 patients avaient une infection chronique (1 trypanosomiase, un VHC), 3 patients avaient un traitement inducteur par bêtabloquant, 9 patients avaient une insuffisance rénale et 3 patients avaient une affection maligne.

D/ Caractéristiques cliniques des patients avec SAPL NC

Tous les patients avec le SAPL NC avaient au moins une manifestation clinique « non criteria »

Tableau 1 : caractéristiques cliniques des patients avec SAPL non criteria

Caractéristiques	N=68
Manifestations dermatologiques	34 (50%)
Livedo	5 (7,4%)
Ulcères	4 (5,9%)
Syndrome de Raynaud	11 (16,2%)
Purpura	7 (10,3%)
Nécrose	3 (4,4%)
Manifestations lupiques	15 (22,1%)
Aphtes	4 (5,9%)
Manifestations neurologiques	33 (48,5%)
Epilepsie	5 (7,4%)
Migraine	9 (13,2%)

Myélite	4 (5,9%)
AIT	2 (2,9%)
Chorée	0
Troubles cognitifs	5 (7,4%)
Polyneuropathie	8 (11,8%)
Troubles thymiques	7 (10,3%)
Manifestations cardiovasculaires	12 (17,6%)
Valvulopathie	2 (2,9%)
Atteinte péricardique	3 (4,4%)
Cardiopathie à coronaires saines	3 (4,4%)
Sténoses vasculaires	6 (8,8%)
Manifestations pulmonaires	16 (23,5%)
Epanchement pleural	1 (1,5%)
Hypertension artérielle pulmonaire	2 (2,9%)
Dilatation des bronches	2 (2,9%)
Manifestations endocrinologiques	0
Manifestations rhumatologiques	27 (39,7%)
Ostéonécrose aseptique	0
Arthralgies	26 (38,2%)
Arthrites	11 (16,2%)
Myalgies	11 (16,2%)
Manifestations digestives	15 (22,1%)
Douleurs abdominales	7 (10,3%)
Reflux gastro-oesophagien	5 (7,4%)
Hémorragies digestives	3 (4,4%)

E/ Manifestations cliniques en fonction du nombre d'Ac chez les patients SAPL NC

La comparaison de la fréquence des manifestations cliniques en fonction du nombre d'Ac ne montrait pas de différence significative, sauf pour les manifestations neurologiques, significativement plus présentes chez les patients ayant plus d'un APL (64,7% vs 32,4% ; p=0,008).

Tableau 2 : manifestations cliniques en fonction du nombre d'Ac
chez les patients avec SAPL non criteria

Type de manifestations	Positivité 1 Ac (n=34)	Positivité 2 ou 3 Ac (n=34)	P
Manifestations dermatologiques n (%)	16 (47,1%)	18 (52,9%)	0,619
Manifestations neurologiques n (%)	11 (32,4%)	22 (64,7%)	0,008
Manifestations cardio-vasculaires n (%)	9 (26,5%)	13 (38,2%)	0,300
Manifestations pulmonaires n (%)	8 (23,5%)	8 (23,5%)	0,903
Manifestations endocriniennes n (%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0,903
Manifestations rhumatologiques n (%)	10 (29,4%)	17 (50,0%)	0,084
Manifestations digestives n (%)	7 (20,6%)	8 (23,5%)	0,753

F/ Manifestations cliniques en fonction du sexe chez les patients avec SAPL NC

Il y avait, de façon significative, plus d'atteintes pulmonaires chez les hommes que chez les femmes (39,1% vs 15 ;6% ; p=0,030).

Tableau 3 : manifestations cliniques en fonction du sexe
chez les patients avec SAPL non criteria

Type de manifestations	Femmes (n=45)	Hommes (n=23)	P
Manifestations dermatologiques n (%)	25 (55,6%)	9 (39,1%)	0,200
Manifestations neurologiques n (%)	23 (51,1%)	10 (43,5%)	0,734
Manifestations cardio-vasculaires n (%)	15 (33,3%)	7 (30,4%)	0,809
Manifestations pulmonaires n (%)	7 (15,6%)	9 (39,1%)	0,030
Manifestations endocriniennes n (%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	0,471
Manifestations rhumatologiques n (%)	21 (46,7%)	6 (26,1%)	0,101
Manifestations digestives n (%)	10 (22,2%)	5 (21,7%)	0,964

G/ Manifestations clinico-biologiques en fonction de la présence ou non d'une maladie auto-immune (MAI) chez les patients avec SAPL NC

Trente-huit patients (55,9%) avaient une MAI associée tandis que 30 (44,1%) n'avaient pas de MAI.

-La comparaison des manifestations cliniques mettait en évidence qu'il y avait de façon significative plus d'évènements dermatologiques (63,2% vs 33,3% ; $p = 0,015$), rhumatologiques (55,3% vs 20% ; $p = 0,003$) et de syndrome sec (26,3% vs 3,3% ; $p = 0,011$) chez les patients ayant une MAI que chez ceux sans MAI.

-La comparaison des données biologiques montrait que les patients atteints d'une MAI avaient de façon significative plus de FAN (77,1% vs 34,8% ; $p=0,003$), d'ENA positifs (32,4% vs 4,3% ; $p=0,027$). A contrario, il y avait de façon significative plus d'insuffisance rénale chez les patients sans MAI que les patients avec MAI (50% vs 25,7% ; $p = 0,024$).

Tableau 4 : manifestations clinico-biologiques chez les patients avec SAPL non criteria en fonction de la présence d'une maladie auto-immune ou non

	Pas de MAI associée (n=30)	MAI associée (n=38)	p
<u>-Caractéristiques cliniques</u>			
Manifestations dermatologiques n (%)	10 (33,3%)	24 (63,2%)	0,015
Manifestations neurologiques n (%)	14 (46,7%)	19 (50,0%)	0,785
Manifestations cardio-vasculaires n (%)	11 (36,7%)	11 (28,9%)	0,499
Manifestations pulmonaires n (%)	8 (26,7%)	8 (21,1%)	0,588
Manifestations endocriniennes n (%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	0,371
Manifestations rhumatologiques n (%)	6 (20,0%)	21 (55,3%)	0,003
Manifestations digestives n (%)	5 (16,7%)	10 (26,3%)	0,341
Affection maligne n (%)	5 (16,7%)	2 (5,3%)	0,257
Altération état général n (%)	11 (36,7%)	13 (34,2%)	0,833
Syndrome sec n (%)	1 (3,3%)	10 (26,3%)	0,011
Adénopathies n (%)	2 (6,7%)	6 (15,8%)	0,246

<u>-Caractéristiques biologiques</u>			
FAN n (%)	8 (34,8%) n=23	27 (77,1%) n=35	0,003
ENA n (%)	1 (4,3%) n=23	11 (32,4%) n=34	0,027
Complément bas n (%)	2 (11,8%) n=17	12 (36,4%) n=33	0,133
Facteur rhumatoïde n (%)	1 (5,6%) n=18	7 (31,8%) n=22	0,095
ANCA n (%)	1 (5,0%) n=20	2 (13,3%) n=15	0,794
Cryoglobulinémie n (%)	0 (0,0%) n=10	2 (18,2%) n=11	0,501
AHAI n (%)	0 (0,0%) n=30	1 (2,7%) n=37	0,905
Insuffisance rénale n (%)	15 (50,0%) n= 30	9 (25,7%) n=35	0,024
Thrombopénie n (%)	3 (10,0%) n= 30	7 (18,9%) n=37	0,530

MAI : maladie auto-immune ; AHAI : Anémie hémolytique auto-immune

III.4 COMPARAISON DES SAPL NON CRITERIA AUX SAPL CONFIRMES

A/ Données générales

Le groupe de patients ayant un SAPL NC a été comparé au groupe de patients ayant un SAPL confirmé. En comparant les données épidémiologiques générales, les seules différences significatives portaient sur les antécédents thrombotiques, qui ne concernaient que les patients avec SAPL confirmé, et la plus grande fréquence de syndrome lupique chez les SAPL confirmés (64% vs 26,5% ; $p = 0,0001$). Il y avait par ailleurs une plus grande positivité des APL chez les patients avec SAPL confirmé, mais de façon non significative ($p=0,054$).

Tableau 5 : caractéristiques des patients avec un SAPL non criteria et un SAPL confirmé

Données épidémiologiques	SAPL NC (n=68)	SAPL confirmé (n=42)	p
Age (ans), moyenne $\pm$ écart type (min-max)	53,8 $\pm$ 15,0 (2-86)	47,0 $\pm$ 13,1 (18-86)	0,641
Sexe ratio (F/M)	45/23	29/13	0,755
Durée de suivi (mois), moyenne $\pm$ écart type (min-max)	27,6 $\pm$ 17,7 (0-73) (n=64)	32,3 $\pm$ 21,3 (0-73) (n=41)	0,805
Thromboses & évènements obstétricaux n (%)	0	42 (100%)	0,0001
FdR CV n (%)			0,128
0	18/66 (27,3%)	6/41 (14,6%)	
1-2	32/66 (48,5%)	29/41 (70,7%)	
3 à 5	16/66 (24,2%)	6/41 (14,6%)	
Positivité des APL			0,054
1	34/68 (50,0%)	14/38 (36,8%)	
<i>Dont présence 1 ACC</i>	18/68 (26,5%)	8/38 (14,3%)	
2	25/68 (36,8%)	13/38 (34,2%)	
<i>Dont présence 1 ACC</i>	3/68	2/38	
3	9/68 (13,2%)	11/38 (28,9%)	
Contrôle des APL à 12 semaines			
Positif	39 (57,4%)	42 (100%)	0,107
Négatif	3 (4,4%)	0 (0,0%)	
Non réalisé	26 (38,2%)	0 (0,0%)	
MAI n (%)	38 (55,9%)	30 (71,4%)	0,103
Lupus & Lupus-like n (%)	18 (26,5%)	27 (64,3%)	0,0001

SAPL NC : SAPL non criteria ; FdR CV : facteurs de risque cardio-vasculaires; MAI : maladie auto-immune

B/ Manifestations cliniques en fonction du type de SAPL, confirmé ou non criteria

La comparaison des différentes manifestations cliniques ne montrait pas de différence entre les deux groupes.

Tableau 6 : caractéristiques cliniques des patients avec un SAPL non criteria et un SAPL confirmé

Caractéristiques cliniques	SAPL NC (n=68)	SAPL confirmé (n=42)	p
AEG n (%)	24/67 (35,8%)	8/39 (20,5%)	0,098
Syndrome sec n (%)	11/67 (16,4%)	7/39 (17,9%)	0,840
Adénopathies n (%)	8/67 (11,9%)	1/39 (2,6%)	0,095
-Manifestations dermatologiques n (%)	34 (50,0%)	27 (35,7%)	0,143
<i>Livedo</i> n (%)	5 (7,4%)	8 (19,0%)	0,123
<i>Ulcères</i> n (%)	4 (5,9%)	2 (4,8%)	0,857
<i>Purpura</i> n (%)	7 (10,3%)	5 (11,9%)	0,959
<i>Nécrose</i> n (%)	3 (4,4%)	2 (4,8%)	0,700
<i>Anétodermie</i> n (%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0,806
-Manifestations neurologiques n (%)	33 (48,5%)	27 (35,7%)	0,107
<i>Chorée</i> n (%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0,807
<i>Migraine</i> n (%)	9 (13,2%)	5 (11,9%)	0,927
<i>Epilepsie</i> n (%)	5 (7,4%)	2 (4,8%)	0,890
<i>AIT</i> n (%)	3 (4,4%)	1 (2,4%)	0,977
-Manifestations cardio-vasculaires n (%)	22 (32,4%)	16 (38,1%)	0,538
<i>Epaississement valvulaire</i> n (%)	3 (4,4%)	3 (7,1%)	0,857
<i>Myocardiopathie</i> n (%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0,807
-Manifestations pulmonaires n (%)	16 (23,5%)	14 (33,3%)	0,262
-Manifestations endocriniennes n (%)	1 (1,5%)	1 (2,4%)	0,728
<i>Nécrose surrénale</i> n (%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0,807
-Manifestations rhumatologiques n (%)	27 (39,7%)	24 (57,1%)	0,075
<i>Nécrose aseptique</i> n (%)	0 (0,0%)	3 (7,1%)	0,103
-Manifestations digestives n (%)	15 (22,1%)	9 (21,4%)	0,938

SAPL NC : SAPL non criteria ; AEG : altération état général

C/ Manifestations biologiques en fonction du type de SAPL, confirmé ou non criteria

La comparaison des données biologiques ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes. L'insuffisance rénale était plus fréquente dans les SAPL NC, mais de façon non statistiquement significative.

Tableau 7 : caractéristiques biologiques en fonction du type de SAPL, confirmé ou non criteria.

Caractéristiques biologiques	SAPL NC (n=68)	SAPL confirmé (n=42)	p
FAN n (%)	35/58 (60,3%)	24/36 (66,7%)	0,538
ENA n (%)	12/58 (20,7%)	10/34 (29,4%)	0,344
Complément bas n (%)	14/50 (28,0%)	12/29 (41,4%)	0,223
Facteur rhumatoïde n (%)	8/40 (20,0%)	2/21 (9,5%)	0,294
ANCA n (%)	3/35 (8,6%)	2/20 (10,0%)	0,859
Cryoglobulinémie n (%)	2/21 (9,5%)	1/12 (8,3%)	0,607
AHAI n (%)	1/67 (1,5%)	2/37 (5,4%)	0,696
Insuffisance rénale n (%)	24/65 (37%)	7/35 (20,0%)	0,081
Thrombopénie n (%)	10/67 (14,7%)	8/37 (19,0%)	0,303

SAPL NC : SAPL non criteria ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune

D/ Comparaison de sous-groupes parmi les SAPL non criteria et SAPL confirmé

Parmi les 42 patients présentant un SAPL confirmé, 15 (35,7%) avaient un SAPL primaire. Dix-huit patients avaient un SAPL associé à un lupus et 9 avaient un SAPL associé à un lupus-like, soit 27 patients (64,3%) avec un SAPL « secondaire ».

a) Nous avons comparé les SAPL primaires et les SAPL non criteria sans maladie auto-immune (MAI) associée

La comparaison des données épidémiologiques générales montrait la présence significative d'une atteinte immunologique thrombopénique (PTI) chez les SAPL primaires (20% vs 0%, p = 0,013).

Les données clinico-biologiques montraient une AEG (37,9% vs 0%, $p = 0,017$) et une insuffisance rénale (48,3% vs 14,3%, $p = 0,031$) significativement plus fréquentes chez les patients SAPL NC sans MAI.

Tableau 8 : données épidémiologiques sur les sous-groupes
SAPL non criteria sans MAI associée et SAPL primaire

Données épidémiologiques	SAPL NC sans MAI (n=30)	SAPL primaire (n=15)	p
Age (ans) moyenne $\pm$ écart type (min-max)	55,5 $\pm$ 15,2 (2-83)	51,9 $\pm$ 16,8 (29-86)	0,822
Sexe ratio (F/M)	15/15	6/9	0,460
Durée suivi (mois) moyenne $\pm$ écart type (min-max)	31,3 $\pm$ 19,1 (2-69)	19,9 $\pm$ 13,8 (2-67)	0,524
FdR CV n (%)			0,737
0	7 (23,3%)	1 (6,7%)	
1-2	16 (53,3%)	11 (73,3%)	
3 à 5	7 (23,3%)	3 (20,0%)	
Positivité des APL			0,271
1	19 (63,3%)	7/13 (53,8%)	
Dont présence 1 ACC	13	4/13	
2	9 (30,0%)	4/13 (30,8%)	
Dont présence 1 ACC	2	2/13	
3	2 (6,7%)	2/13 (15,4%)	
Contrôle des APL à 12 semaines			0,942
Positif	13 (43,3%)	15 (100%)	
Négatif	1 (3,3%)	0 (0,0%)	
Non réalisé	16 (53,3%)	0 (0,0%)	
PTI n (%)	0 (0,0%)	3 (20,0%)	0,013

SAPL NC : SAPL non criteria ; FdR CV : facteurs de risque cardio-vasculaires ; MAI : maladie auto-immune

Tableau 9 : manifestations clinico-biologiques des patients
avec SAPL non criteria sans MAI associée et SAPL primaire

	SAPL NC sans MAI (n=30)	SAPL primaire (n=15)	p
<u>-Caractéristiques cliniques</u>			
AEG n (%)	11/29 (37,9%)	0/15 (0,0%)	0,017
Syndrome sec n (%)	1/29 (3,4%)	1/14 (7,1%)	0,781
Adénopathies n (%)	2/29 (6,9%)	0/15 (2,6%)	0,781
Manifestations dermatologiques n (%)	10 (34,5%)	5 (33,3%)	0,939
Manifestations neurologiques n (%)	14 (48,3%)	10 (66,7%)	0,246
Manifestations cardio-vasculaires n (%)	11 (37,9%)	7 (47,7%)	0,576
Manifestations pulmonaires n (%)	8 (27,6%)	2 (13,3%)	0,490
Manifestations endocriniennes n (%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0,734
Manifestations rhumatologiques n (%)	6 (20,7%)	3 (20,0%)	0,734
Manifestations Digestives n (%)	5 (17,2%)	1 (2,4%)	0,613
<u>-Caractéristiques biologiques</u>			
FAN n (%)	8/23 (34,8%)	4/14 (28,6%)	0,977
ENA n (%)	1/23 (4,3%)	0/12 (0,0%)	0,737
Complément bas n (%)	2/17 (11,8%)	1/9 (11,1%)	0,551
Facteur Rhumatoïde n (%)	2/19 (10,5%)	1/7 (14,3%)	0,670
ANCA n (%)	1/20 (5,0%)	2/7 (28,6%)	0,313
Cryoglobulinémie n (%)	0/10 (0,0%)	0/3 (0,0%)	0,742
AHAI n (%)	1/20 (5,0%)	2/7 (28,6%)	0,313
Insuffisance rénale n (%)	14/29 (48,3%)	2/14 (14,3%)	0,031
Thrombopénie n (%)	3/26 (14,7%)	3/12 (25,0%)	0,674

SAPL NC : SAPL non criteria ; AEG : altération état général ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; MAI : maladie auto-immune

b) Nous avons comparé les SAPL « secondaires » et les SAPL non criteria avec maladie auto-immune (MAI) associée

La comparaison des manifestations cliniques montrait une atteinte pulmonaire plus fréquente chez les patients présentant un SAPL « secondaire » que chez les patients ayant un SAPL NC avec MAI associée (44,4% vs 21,1% ; $p = 0,044$). Il n'y avait pas de différence concernant les données épidémiologiques ni les manifestations biologiques.

Tableau 10 : données épidémiologiques sur les sous-groupes SAPL non criteria avec MAI associée et SAPL « secondaire »

Données épidémiologiques	SAPL NC avec MAI (n=38)	SAPL secondaire (n=27)	p
Age (ans) moyenne $\pm$ écart type (min-max)	52,2 $\pm$ 14,7 (2-83)	44,3 $\pm$ 11,1 (29-86)	0,562
Sexe ratio (F/M)	30/8	23/4	0,753
Durée suivi (mois) moyenne $\pm$ écart type (min-max)	31,0 $\pm$ 16,5 (2-73)	45,2 $\pm$ 18,1 (1-73)	0,422
FdR CV n (%)			0,888
0	13 (34,2%)	6 (22,2%)	
1-2	16 (42,1%)	18 (66,7%)	
3 à 5	9 (23,7%)	3 (11,1%)	
Positivité des APL			0,209
1	15 (39,5%)	7/26 (26,9%)	
Dont présence 1 ACC	7	2/26	
2	16 (42,1%)	10/26 (38,5%)	
Dont présence 1 ACC	1	0	
3	7 (18,4%)	9 (34,6%)	
Contrôle des APL à 12 semaines			0,503
Positif	27 (71,0%)	27 (100%)	
Négatif	2 (5,3%)	0 (0,0%)	
Non réalisé	9 (23,7%)	0 (0,0%)	
MAI n (%)	38 (100,0%)	27 (100,0%)	1

SAPL NC : SAPL non criteria ; FdR CV : facteurs de risque cardio-vasculaires ;

MAI : maladie auto-immune

Tableau 11 : manifestations clinico-biologiques
des patients SAPL non criteria avec MAI associée et SAPL « secondaire »

	SAPL NC avec MAI (n=38)	SAPL secondaire (n=27)	p
<u>-Caractéristiques cliniques</u>			
AEG n (%)	13/37 (37,9%)	8/24 (0,0%)	0,885
Syndrome sec n (%)	1/29 (3,4%) n=29	1/14 (7,1%)	0,781
Adénopathies n (%)	2/29 (6,9%) n=29	0/15 (2,6%)	0,781
Manifestations dermatologiques n (%)	24 (63,2%)	22 (81,5%)	0,109
Manifestations neurologiques n (%)	19 (50,0%)	17 (63,0%)	0,300
Manifestations cardio-vasculaires n (%)	11 (28,9%)	9 (33,3%)	0,706
Manifestations pulmonaires n (%)	8 (21,1%)	12 (44,4%)	0,044
Manifestations endocriniennes n (%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	0,863
Manifestations rhumatologiques n (%)	21 (55,3%)	21 (72,4%)	0,061
Manifestations digestives n (%)	10 (26,3%)	8 (29,6%)	0,697
<u>-Caractéristiques biologiques</u>			
FAN n (%)	27/35 (77,1%)	20/22 (90,9%)	0,331
ENA n (%)	11/35 (31,4%)	10/22 (45,5%)	0,285
Complément bas n (%)	12/33 (36,4%)	11/20 (55,0%)	0,185
Facteur rhumatoïde n (%)	7/22 (31,8%)	1/14 (7,1%)	0,185
ANCA n (%)	2/15 (13,3%)	0/13 (0,0%)	0,528
Cryoglobulinémie n (%)	2/11 (18,2%)	1/9 (11,1%)	0,850
AHAI n (%)	1/38 (2,6%)	2/22 (9,1%)	0,623
Insuffisance rénale n (%)	9/35 (25,7%)	5/16 (31,3%)	0,873
Thrombopénie n (%)	7/38 (18,4%)	5/22 (22,7%)	0,503

*SAPL NC : SAPL non criteria ; AEG : altération état général ;
AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; MAI : maladie auto-immune*

III.5 PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AYANT UN SAPL NON CRITERIA

A/ Traitement par hydroxychloroquine

Au moment du dosage des APL, parmi les 68 patients ayant un SAPL NC, 10 patients (14,7%) étaient déjà traités par hydroxychloroquine, tous lupiques. Neuf patients (13,2%) étaient mis sous hydroxychloroquine après le résultat des APL : 6 patients lupiques (dont les 3 découvertes), un patient ayant une maladie de Goujerot-Sjogren et une maladie de Devic, 1 patient avec un PTI et 1 patient avec une connectivite indifférenciée.

Trois patients avaient été traités dans le passé par hydroxychloroquine : 2 patients lupiques et 1 patient ayant une polyarthrite séronégative avec myosite.

Au total, le traitement par hydroxychloroquine concernait 22 patients (32,4%) (dont 19 en cours de traitement durant l'étude). Parmi eux, 8 avaient également un antiagrégant plaquettaire.

Quarante-six patients (67,6%) n'étaient pas traités par hydroxychloroquine ; parmi eux, aucun patient n'avait de lupus.

B/ Traitement par antiagrégant plaquettaire

-Au moment du dosage, parmi les 68 patients ayant un SAPL NC, 10 patients (14,7%) étaient déjà sous antiagrégant plaquettaire. Seize patients (23,5%) étaient mis sous antiagrégant plaquettaire après dosage des APL, dont 11 patients ayant une MAI (et 7 lupus).

Vingt-six patients (38,2%) étaient donc sous antiagrégant plaquettaire durant l'étude dont 15 ayant une MAI (et 8 lupus). Quatorze de ces patients présentaient également une atteinte cardiovasculaire.

Parmi les 26 patients traités par antiagrégant plaquettaire, 11 patients avaient 1 APL positif (pour 6 patients, il s'agissait d'un ACC), 10 patients avaient 2 APL positifs (sans ACC) et 5 présentaient une triple positivité.

Huit patients (11,8%) avaient un antiagrégant plaquettaire associé à de l'hydroxychloroquine, tous suivis pour un lupus. Parmi eux, 2 patients avaient 1 seul APL positif : 1 aCL pour l'un et un ACC pour l'autre. Trois patients avaient 2 APL positifs, sans ACC. Trois patients présentaient une triple positivité.

-Quarante-deux patients (61,8%) n'avaient pas d'antiagrégant plaquettaire dont 23 patients ayant une MAI (et 10 lupus). Parmi ces patients sans antiagrégant plaquettaire, 4 patients présentaient une triple positivité. Pour les autres, on retrouvait 15 patients ayant un ACC.

-Si l'on se concentre sur les patients lupiques :

Dix patients lupiques étaient concernés par de l'hydroxychloroquine sans antiagrégant plaquettaire. Parmi eux, 1 patient présentait une triple positivité. Trois patients avaient une double positivité dont 1 avec ACC (celle-ci était traitée par anticoagulation curative). Six patients avaient un seul APL ; il s'agissait d'un ACC pour un seul patient (non traité par anticoagulant).

Ainsi, 4 patients lupiques considérés à haut risque thrombotique n'avaient pas d'antiagrégant plaquettaire : 1 patient avec triple positivité, 2 patients ayant 1 ACC et 1 patient ayant une double positivité à taux élevés.

-Au total, 19 patients (27,9%) ayant un profil sérologique à haut risque thrombotique n'avaient pas d'antiagrégant plaquettaire. Parmi les 18 patients avec lupus, 4 (22,2%) présentant également un profil sérologique à haut risque thrombotique n'avaient pas d'antiagrégant plaquettaire.

C/ Traitement par anticoagulant

Sept patients étaient concernés par un traitement anticoagulant curatif malgré l'absence d'évènement thrombotique sous-jacent.

-Une patiente, suivie pour un lupus, était mise sous warfarine après le dosage des APL et la découverte d'une endocardite de Libman-Sacks. Le dosage des APL révélait une double positivité dont 1 ACC. Elle était également traitée par hydroxychloroquine, sans antiagrégant plaquettaire.

-Une patiente, suivie pour une sclérodermie, sans lupus, était mise sous fluindione seule après le dosage des APL qui révélait une triple positivité et devant la présence de nécroses digitales.

-Un patient était sous warfarine seule depuis la naissance jusqu'en juillet 2014 devant un syndrome néphrotique congénital avec sténoses artérielles pulmonaires et insuffisance rénale

chronique. Le dosage des APL était réalisé à distance de l'arrêt du traitement et révélait un seul APL, un ACC.

-Une patiente qui n'avait pas de MAI et ne présentait qu'un seul APL, un ACC, était traitée par rivaroxaban seul de 2011 à mars 2015 devant une thrombocyémie essentielle découverte en 2011 avec épisode d'amaurose.

-Une patiente était traitée par apixaban seul entre novembre 2014 et aout 2016 dans un contexte de cardiopathie rythmique et ischémique.

-Une patiente, suivie dans le cadre d'une vascularite à ANCA, présentant une double positivité sans ACC, était sous anticoagulant curatif (non identifié) depuis 2005 sans indication retrouvée. Elle n'était traitée ni par hydroxychloroquine, ni par antiagrégant plaquettaire.

-Un autre patient, suivi pour un syndrome de Goujerot-Sjogren et ne présentant qu'un APL, un ACC, était traité par warfarine seule entre 2014 et décembre 2016. L'indication n'était pas retrouvée. Le traitement par antiagrégant plaquettaire était débuté à l'arrêt de l'anticoagulation, en janvier 2017.

Au cours du suivi, aucun de ces patients n'a présenté de thrombose vasculaire ni d'évènement obstétrical.

IV. DISCUSSION

Notre travail portait sur les caractéristiques de cette catégorie particulière de patients porteurs d'APL, mais chez qui aucune thrombose vasculaire ni manifestation obstétricale n'était survenue jusqu'à présent.

IV.1 EPIDEMIOLOGIE

Pour rappel, la prévalence des APL dans la population générale varie de 1 à 5% (67) et une minorité de ces individus développent un SAPL.

En dehors du SAPL, plusieurs circonstances cliniques favorisent l'apparition d'APL, en l'absence de thrombose vasculaire associée. Parmi elles, on reconnaît les maladies auto-immunes (36) et en particulier le lupus érythémateux systémique (LES) (15), pour lequel on peut retrouver des APL chez 40 % des patients (32). Dans notre étude, 55,9% des patients porteurs d'APL sans thrombose associée, et appelés SAPL non criteria (NC), avaient une maladie auto-immune pouvant expliquer la présence de ces APL, parmi lesquels 18 patients avec LES (26,5%). En comparaison, dans le groupe de patients avec SAPL confirmé, on retrouvait également des patients avec syndrome lupique, mais de façon significativement plus importante (64,3%, $p = 0,0001$).

Les vascularites sont également pourvoyeuses d'APL, comme le montre l'étude de Hocevar, menée sur 125 patients ayant une vascularite à IgA et dont 64 (51.2%) avaient des APL (68) ou l'étude d'Espinosa montrant la prévalence importante d'APL chez des patients ayant une artérite giganto-cellulaire sans manifestation ischémique associée (43). Dans notre étude, 11,8% des patients avec SAPL NC avaient une vascularite.

Les APL peuvent apparaître par ailleurs lors d'infections chroniques ou aiguës, dont la complication rare mais redoutée est la survenue d'un syndrome catastrophique des APL (40). Dans notre étude, 22,1% des SAPL NC avaient une infection, sans complication grave.

Egalement, 8,8% des patients avaient un traitement potentiellement inducteur d'APL.

Ainsi, 89,7% des patients ayant un SAPL NC présentaient des circonstances « confondantes » pouvant expliquer la présence d'APL, sans manifestations thrombotiques associées.

Seuls 7 patients (10,3%) avaient des APL (dont deux avec double positivité) sans circonstance inductrice connue.

IV.2 MOTIF DE DOSAGE DES APL

La recherche d'APL est préconisée dans certaines situations faisant suspecter un SAPL dont la confirmation nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique. En dehors des manifestations thrombotiques, il existe donc certaines circonstances méritant la recherche d'APL, décrites dans l'Annexe 4. Dans notre étude, les recherches d'APL étaient majoritairement justifiées par une ou plusieurs de ces situations, sans demande « abusive ».

Ainsi, 26,5% des patients avec SAPL NC avaient un dosage dans le cadre d'un lupus érythémateux systémique (LES). 10,3% avaient un dosage devant la constatation de lésions dermatologiques appartenant aux « manifestations non criteria ». Six patients avaient un allongement anormal du TCA, avec pour certains, également une anomalie clinique.

Egalement, 22% des patients étudiés avaient une recherche d'APL devant des anomalies neurologiques appartenant au groupe des « manifestations non criteria », et deux patients avaient eu le dosage devant une thrombopénie durable avec découverte de PTI.

Enfin, 22% des patients ayant le SAPL NC avaient un dosage d'APL devant une anomalie rénale : protéinurie ou insuffisance rénale. Ce motif de dosage peut être délicat car la prévalence des APL est élevée au cours de l'insuffisance rénale terminale, quelle que soit la néphropathie sous-jacente. La présence d'APL peut donc être soit secondaire à l'altération de la fonction rénale soit témoigner d'un SAPL avec atteinte rénale. Dans tous les cas, cette présence d'APL semblent être associée à la survenue de thrombose vasculaire (69,70) et mérite donc sa recherche.

Ainsi, nous avons pu mettre en évidence que malgré la rareté de cette maladie, le SAPL et ses manifestations non criteria sont mieux reconnus par les différents spécialistes en médecine, qui n'hésitent pas à rechercher la présence des APL lors de manifestations clinico-biologiques suspectes, même en l'absence d'évènement thrombotique.

IV.3 MANIFESTATIONS CLINIQUES NON CRITERIA

Les critères de classification de Sydney ne comprennent pas les manifestations cliniques non thrombotiques, pourtant associées à la présence d'APL(2,71). Ces manifestations non criteria sont ainsi retrouvées chez les patients ayant un SAPL confirmé, mais également chez des patients lors de situations inductrices d'APL en dehors d'un SAPL, telles que des hémopathies, des infections (41,72,73). Pourtant, parmi ces manifestations non criteria, certaines peuvent parfois être satellites d'une thrombose, telles que le livedo reticularis (16), la migraine ou la chorée (18). Il est donc essentiel de rechercher ces particularités cliniques chez les patients porteurs d'APL afin de ne pas méconnaître une potentielle thrombose vasculaire associée. Dans notre étude, les patients ayant un SAPL NC présentaient bien des manifestations non criteria, parmi lesquelles un livedo chez 7,4% des patients, une migraine chez 13,2%, une myélite chez 5,9% mais sans thrombose satellite. Aucun patient ne présentait de chorée. En comparant la fréquence de ces manifestations non criteria entre le groupe SAPL et le groupe indemne de thrombose, aucune différence significative n'apparaissait. Bien que le livedo (20,4% des patients de la cohorte « Europhospholipide ») et la migraine (20,2% de la cohorte) soient considérés comme des manifestations « fréquentes » (>20%) lors du SAPL, on notait dans notre étude que cette prévalence était moindre aussi bien chez les SAPL NC que chez les SAPL confirmés (19,0% de livedo et 11,9% de migraine chez ces derniers). Nous avons cependant remarqué que la myélite, considérée comme rare lors d'un SAPL confirmé (0,4% de la cohorte « Europhospholipide »), avait une prévalence plus importante dans notre groupe de SAPL NC, concernant 4 patients (5,9%). Parmi eux, 1 patiente avait une maladie de Devic, et 3 patients avaient une découverte de SEP.

Notre étude confirmait donc la présence des manifestations non criteria chez les patients porteurs d'APL, qu'ils soient indemnes ou non de thrombose, sans différence significative entre les deux groupes. Cet état des faits confirme que les manifestations non criteria sont associées à la présence d'APL, mais ne peuvent, du fait de leur prévalence prédire le risque de survenue d'un évènement thrombotique chez les patients concernés.

IV.4 MANIFESTATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES DEPENDANTES DU PROFIL IMMUNOLOGIQUE, DU SEXE ET DE LA PRESENCE OU NON D'UNE MAI ASSOCIEE CHEZ LES PATIENTS AVEC SAPL NC

Après avoir mis en évidence que les patients avec SAPL NC présentaient bien les manifestations non criteria retrouvées également chez les patients avec SAPL confirmé, il nous a paru intéressant de chercher les différences clinico-biologiques au sein du groupe indemne de thromboses en fonction des caractéristiques générales des patients.

-Dans notre étude, il ressortait que les patients ayant plus d'un APL présentaient plus souvent de manifestations neurologiques non criteria que ceux n'ayant qu'un seul APL.

Dans l'étude de Pengo et al. incluant 106 patients asymptomatiques au plan vasculaire mais présentant une triple positivité d'APL, il ressort que le risque thrombotique est majoré en présence d'une triple positivité (66). Ainsi, tout comme le risque de survenue d'évènement neurologique secondaire à une thrombose est plus important en présence de plusieurs APL, il semblerait que les évènements neurologiques non criteria le soient aussi. La présence de manifestations neurologiques non criteria pourrait donc témoigner d'un profil immunologique à risque de thromboses motivant le médecin prenant en charge le patient à être plus vigilant quant au risque thrombotique.

-Dans la cohorte « Europhospholipide », la comparaison hommes/femmes montraient que les femmes avec SAPL avaient plus souvent un livedo (26% vs 16% ; $p < 0,005$) et des migraines (23% vs 12% ; $p < 0,005$) que les hommes avec SAPL tandis que ceux-ci présentaient plus souvent une épilepsie que les femmes (12% vs 6% ; $p < 0,01$). Dans notre étude, nous ne retrouvions pas ces résultats, mais les hommes avec SAPL NC présentaient plus souvent une atteinte pulmonaire que les femmes avec SAPL NC (39,1% vs 15,6% ; $p = 0,03$).

-Les patients avec SAPL NC se distinguant entre autre par la présence d'une MAI associée (55,9% des patients SAPL NC) ou son absence (44,1%), il était intéressant de comparer les différences clinico-biologiques dans les deux sous-groupes. Ainsi, comme on pouvait s'y attendre, la présence de FAN et d'ENA était significativement plus fréquente chez les patients avec MAI (77,1% et 32,4%) que chez les autres (34,8% et 4,3% ; $p < 0,05$). Nous n'avions cependant pas d'étude de référence pour comparaison.

De même, il y avait de façon significative plus de syndrome sec, d'anomalies dermatologiques et rhumatologiques chez les patients avec MAI que chez les patients sans MAI. Ces données se

rapprochaient de celles du registre « Europhospholipide » qui relève une plus grande fréquence du livedo reticularis (36% vs 16% ; $p < 0.001$) et des poussées d'arthrite (56% vs 3% ; $p < 0.001$) en cas de LES associé au SAPL, en comparaison au SAPL primaire.

Ces éléments ne sont pourtant pas discriminants dans notre étude s'il l'on détaille les différentes atteintes. En effet, les atteintes cutanées comprenaient les manifestations lupiques, les aphtes, un syndrome de Raynaud qui sont des manifestations fréquemment trouvées chez les patients avec MAI d'autant plus s'il existe un LES ; il en va de même pour les atteintes articulaires fréquemment relevées chez les patients ayant une MAI.

IV.5 MANIFESTATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES DES SOUS-GROUPES

Afin de se soustraire du biais potentiellement provoqué par la présence ou non d'une MAI, nous avons comparé les patients des groupes SAPL confirmé et SAPL NC suivant la présence ou non d'une MAI associée.

La comparaison des patients n'ayant pas de MAI montrait une insuffisance rénale significativement plus fréquente chez les patients avec SAPL NC sans MAI associée que chez les patients ayant un SAPL primaire (48,3% vs 14,3% ; $p = 0,031$). Ceci pouvait s'expliquer par l'insuffisance rénale terminale caractérisant certains patients du premier groupe, reconnue comme situation confondante inductrice. Il y avait également plus d'AEG dans ce groupe.

En comparant cette fois-ci les sous-groupes SAPL NC avec MAI associée et SAPL secondaire, nous mettions en évidence qu'une atteinte pulmonaire était plus fréquente chez les patients présentant un SAPL secondaire (44,4% vs 21,1% ; $p = 0,044$).

IV.6 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS AVEC SAPL NC

La découverte d'APL chez un patient asymptomatique génère la crainte de survenue d'une thrombose vasculaire ultérieure. La prophylaxie primaire des thromboses repose actuellement sur l'antiagrégation plaquettaire et reste un sujet de controverse pour lequel de nombreuses études ont été réalisées. Cette prophylaxie doit s'appuyer sur les données de la littérature et les éventuelles pathologies associées aux APL.

A/ Attitude thérapeutique dans le cadre d'une MAI associée

Dans notre étude, parmi les 42 patients (61,8%) non traités par antiagrégant plaquettaire, 23 patients avaient une MAI dont 10 LES.

Pourtant, la présence d'un APL constitue un facteur de risque indiscutable de thrombose au cours des MAI et plus particulièrement du LES.

En effet, l'incidence de la thrombose chez les patients lupiques porteurs d'un APL était de l'ordre de 3 à 4 % par an dans une étude rétrospective (74), et de 2 pour 100 patients-années dans une étude de cohorte prospective regroupant 551 patients lupiques, dont 49 % étaient porteurs d'un ACC et/ou d'aCL (75). Ces données soulignent le fait qu'au cours du LES (76) le risque thrombotique associé à la présence d'un APL n'est pas négligeable. Plusieurs études observationnelles suggèrent ainsi un effet protecteur de l'aspirine chez les patients lupiques porteurs d'APL asymptomatiques (77–79).

En l'absence de MAI associée et plus particulièrement de LES, le risque de survenue de thrombose est moins évident.

Une étude prospective (10) portant sur 552 donneurs de sang sélectionnés au hasard a montré qu'aucun événement thrombotique n'était enregistré chez les sujets sains porteurs d'aCL. De même, dans un essai prospectif randomisé (80), et dans l'étude prospective portant sur 404 patients dont 178 porteurs asymptomatiques (76), l'incidence de la thrombose était nulle chez les patients porteurs d'un APL asymptomatique. Cependant, dans l'étude de cohorte Framingham (81), la présence d'aCL isolé était associée à un risque accru d'événements cérébraux vasculaires chez les femmes, mais pas chez les hommes.

Il est donc actuellement recommandé d'introduire une prophylaxie primaire de la thrombose par antiagrégant plaquettaire chez les patients lupiques porteurs d'un APL asymptomatique, mais pas devant la découverte fortuite d'un APL dans la population générale, d'autant qu'il existe un risque de complications hémorragiques graves (≈ 1 % par an) sous aspirine au long cours (82). Pour autant, les 23 patients de notre étude avec MAI n'avaient pas présenté de thrombose durant toute la période de suivi.

B/ Attitude thérapeutique en fonction du profil immunologique

Des études ont montré une majoration du risque thrombotique dépendant en partie du statut sérologique des patients asymptomatiques mais porteurs d'APL (83). Un profil à risque thrombotique a ainsi été défini en fonction de la positivité des APL (84) lors de la conférence d'experts d'Avril 2010 (Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies) et la proposition a été faite d'introduire une prophylaxie par aspirine à dose antiagrégante pour les patients ayant un profil immunologique à haut risque sans antécédent thrombotique, surtout s'il existe d'autres facteurs de risque thrombotiques (84). Bien que des méta-analyses récentes aient été publiées dans ce sens (85), cette proposition s'appuie sur un niveau de preuve faible ; elle mérite donc la réalisation d'études supplémentaires, prospectives, incluant de grandes cohortes de patients asymptomatiques afin d'avoir plus de force (86).

Dans notre étude, 19 patients (27,9%) à haut risque thrombotique, parmi lesquels 4 présentaient également un LES, n'avaient pas de prophylaxie primaire. Pour autant, ils étaient restés indemnes d'évènement thrombotique durant toute la période de suivi. Cette constatation renforce la remise en question d'un traitement par aspirine qui peut être excessif chez les patients avec SAPL NC.

C/ Attitude thérapeutique dans le cadre des différentes situations inductrices d'APL

La question se pose également d'une prise en charge prophylactique différente selon la situation inductrice d'APL chez les patients indemnes de thromboses. Cependant, les études sont discordantes quant à la survenue de thromboses dans ces situations confondantes. En ce qui concerne les hémopathies, l'étude de Pusterla démontrait que dans une population atteinte de lymphome, le taux de thromboses vasculaires était significativement plus important chez ceux ayant des APL que chez les autres (5.1% par an vs 0.75%) (87). A l'inverse, 2 études ne montraient pas les mêmes résultats chez des patients ayant une hémopathie et des taux élevés d'APL mais aucun évènement thrombotique durant le suivi (46,47).

Il en va de même pour les infections responsables d'une production d'APL, la plupart non pourvoyeuses de thromboses mais parfois associées à la survenue d'un syndrome catastrophique des APL(40).

Grâce à ces différentes études, il ressort que les APL sont nécessaires mais non suffisants dans la survenue d'une thrombose vasculaire. La présence d'un deuxième « trigger » est responsable du phénomène thrombotique (88). Ce trigger peut aussi bien être un facteur de risque vasculaire modifiable tel que le tabac, la contraception orale, l'immobilisation prolongée en contexte chirurgical, le diabète, l'HTA (76,89), mais également l'apparition d'une hémopathie ou d'une infection (40).

La prise en charge prophylactique lors de ces situations inductrices ne comporte donc pas d'antiagrégant plaquettaire (sauf en cas de LES voire de profil sérologique à haut risque) mais consiste dans le traitement rapide et agressif des triggers afin d'éviter des complications parfois fatales (49). Elle repose également sur l'introduction systématique d'un anticoagulant préventif en contexte péri-opératoire ou lors d'immobilisation prolongée.

Dans notre étude, les 7 patients présentant une affection maligne et les 15 patients présentant une infection chronique ou aigüe avaient été traités pour leur pathologie et/ou étaient surveillés de façon rapprochée, sans survenue de thrombose vasculaire sur la période concernée.

Au final, la prise en charge thérapeutique doit donc tenir compte du profil sérologique du patient, de la présence ou non d'une MAI associée, mais également des facteurs de risque vasculaires contrôlables.

D/ Autres traitements dans la prophylaxie primaire

Dans notre étude, à part quelques exceptions, et en l'absence d'évènements thrombotiques/obstétricaux, les patients avec un SAPL NC n'étaient pas traités par anticoagulation curative, en accord avec les recommandations actuelles.

Vingt-deux patients (32,4%), dont 18 patients ayant un LES, étaient concernés par un traitement par hydroxychloroquine. Ce traitement, utilisé pour le LES depuis une cinquantaine d'année, est un élément essentiel dans la prise en charge thérapeutique du lupus, sans lequel le risque de poussée lupique est majeur (90). L'hydroxychloroquine présente un bénéfice vasculaire de plus en plus reconnu et depuis peu, il est proposé en prévention primaire grâce à ses propriétés antithrombotiques établies, surtout chez les patients lupiques (91–93). Une étude rétrospective menée récemment a montré par ailleurs que ce traitement réduisait de façon significative la récurrence des thromboses artérielles, ainsi que le titre des APL, chez des patients ayant un

SAPL confirmé et traités par hydroxychloroquine (94). Devant ces résultats engageants, une étude internationale visant à évaluer l'efficacité de ce traitement chez des patients porteurs d'APL, asymptomatiques et sans MAI, a été débutée en Mars 2013 mais arrêtée précocement en Avril 2015 à cause du faible taux de recrutement et de l'augmentation du prix de l'hydroxychloroquine (95). Le suivi trop court de ces patients n'a donc pas permis d'évaluer l'efficacité d'une prophylaxie primaire par hydroxychloroquine chez les patients porteurs d'APL asymptomatiques. De nouvelles études prospectives internationales semblent donc nécessaires, mais difficiles à mener, afin d'évaluer l'intérêt d'une prophylaxie primaire par hydroxychloroquine chez des patients présentant un SAPL NC. Dans notre étude, les 46 patients avec SAPL NC étaient restés indemnes d'évènement thrombotique malgré l'absence de traitement par hydroxychloroquine.

IV.7 LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude présentait plusieurs limites et biais. En effet, du fait de son faible effectif, elle a probablement manqué de puissance, expliquant certains résultats non similaires à ceux trouvés dans la cohorte « Europhospholipide ». Par ailleurs, seuls 57,4% de nos patients avec SAPL NC avaient une persistance objectivée des Ac à 12 semaines, pouvant rendre moins significatifs nos résultats. Un biais de sélection peut également être évoqué, lié au fait que l'étude a concerné des patients suivis à l'hôpital, par des médecins connaissant le SAPL et ses manifestations « non-criteria ».

Par ailleurs, il s'agissait d'une étude rétrospective, exposant à un biais d'information lors du recueil de données. Le travail mené avait pour objectif de comparer les patients indemnes de thrombose/évènement obstétrical, aux patients ayant déjà un SAPL confirmé. Aucune thrombose ni complication obstétricale n'étant survenue chez nos patients, la nécessité de traitement préventif et les modalités dans cette catégorie de patients ne peuvent être déterminées dans notre étude. Afin de déterminer la prise en charge, un suivi est nécessaire pour déterminer le risque de thrombose et de complications obstétricales chez cette catégorie de patients, afin d'envisager des modalités de prévention par la suite.

V. CONCLUSION

Dans notre étude, la majorité (89,7%) des patients porteurs d'APL, mais indemnes de thrombose vasculaire ou d'évènement obstétrical présentaient des circonstances « confondantes » pouvant expliquer la présence d'APL. Ces patients montraient la même fréquence de manifestations « non criteria » que les patients avec un SAPL confirmé. Il n'existait pas d'éléments « non criteria » particuliers permettant de distinguer les deux groupes. Les manifestations neurologiques semblaient plus fréquentes en présence de plusieurs APL. Malgré un profil sérologique à haut risque thrombotique, aucun évènement thrombotique n'était noté en l'absence de prophylaxie primaire. La poursuite de l'étude clinico-biologique et thérapeutique des patients classés « SAPL NC » semble nécessaire afin de déterminer les éléments présageant la survenue d'évènement thrombotique.

VI ANNEXES

Annexe 1: Critères révisés de la classification du syndrome des antiphospholipides

Extrait de S. MIYAKIS (2)

Revised classification criteria for the antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria that follow are met*

Clinical criteria

1. Vascular thrombosis[†]

One or more clinical episodes[‡] of arterial, venous, or small vessel thrombosis[§], in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria (i.e. unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.

2. Pregnancy morbidity

(a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus, or

(b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of: (i) eclampsia or severe pre-eclampsia defined according to standard definitions [11], or (ii) recognized features of placental insufficiency[¶], or

(c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

In studies of populations of patients who have more than one type of pregnancy morbidity, investigators are strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

Laboratory criteria**

1. Lupus anticoagulant (LA) present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies) [82,83].

2. Anticardiolipin (aCL) antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (i.e. > 40 GPL or MPL, or > the 99th percentile), on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA [100,129,130].

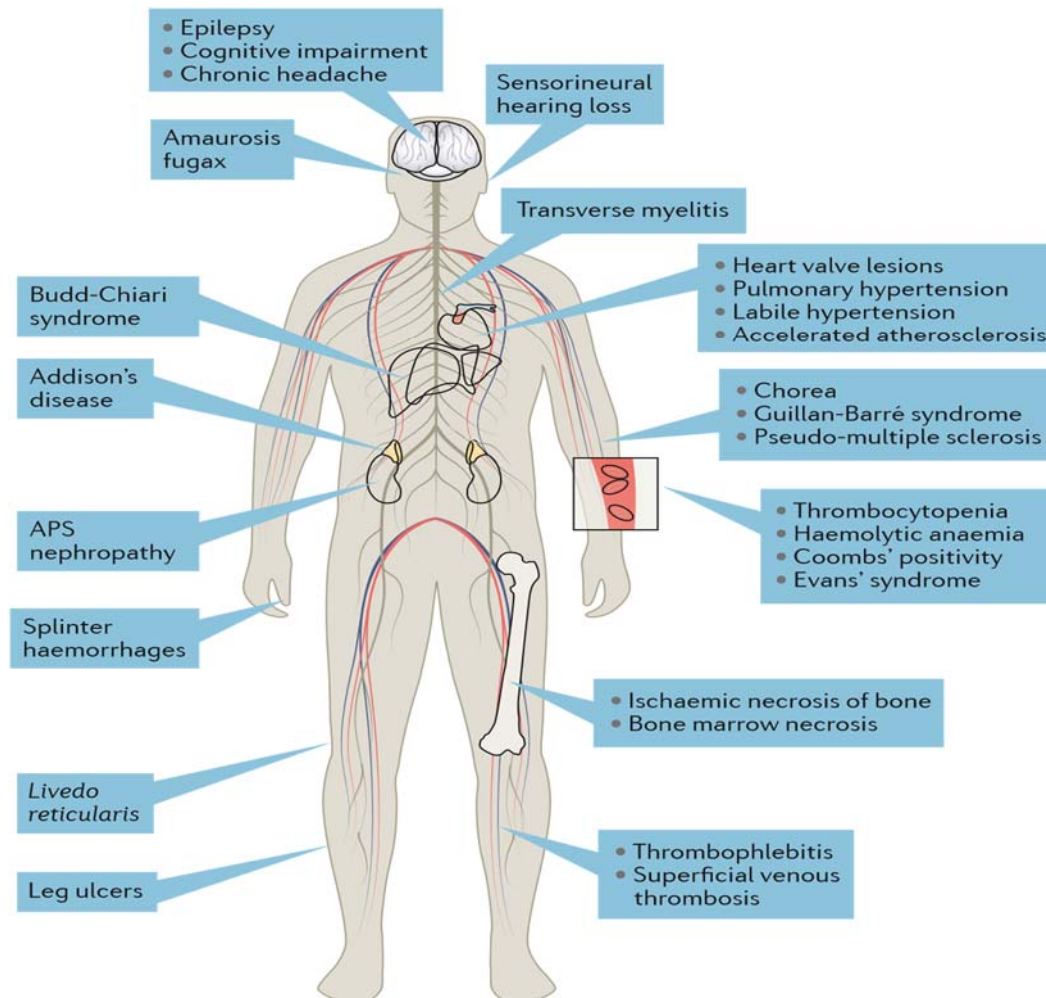
3. Anti- β_2 glycoprotein-I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer > the 99th percentile), present on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA, according to recommended procedures [112].

*Classification of APS should be avoided if less than 12 weeks or more than 5 years separate the positive aPL test and the clinical manifestation.

[†]Coexisting inherited or acquired factors for thrombosis are not reasons for excluding patients from APS trials. However, two subgroups of APS patients should be recognized, according to: (a) the presence, and (b) the absence of additional risk factors for thrombosis. Indicative (but not exhaustive) such cases include: age (> 55 in men, and > 65 in women), and the presence of any of the established risk factors for cardiovascular disease (hypertension, diabetes mellitus, elevated LDL or low HDL cholesterol, cigarette smoking, family history of premature cardiovascular disease, body mass index $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$, microalbuminuria, estimated GFR < 60 mL min⁻¹), inherited thrombophilias, oral contraceptives, nephrotic syndrome, malignancy, immobilization, and surgery. Thus, patients who fulfil criteria should be stratified according to contributing causes of thrombosis. [‡]A thrombotic episode in the past could be considered as a clinical criterion, provided that thrombosis is proved by appropriate diagnostic means and that no alternative diagnosis or cause of thrombosis is found. [§]Superficial venous thrombosis is not included in the clinical criteria. [¶]Generally accepted features of placental insufficiency include: (i) abnormal or non-reassuring fetal surveillance test(s), e.g. a non-reactive non-stress test, suggestive of fetal hypoxemia, (ii) abnormal Doppler flow velocimetry waveform analysis suggestive of fetal hypoxemia, e.g. absent end-diastolic flow in the umbilical artery, (iii) oligohydramnios, e.g. an amniotic fluid index of 5 cm or less, or (iv) a postnatal birth weight less than the 10th percentile for the gestational age. **Investigators are strongly advised to classify APS patients in studies into one of the following categories: I, more than one laboratory criteria present (any combination); IIa, LA present alone; IIb, aCL antibody present alone; IIc, anti- β_2 glycoprotein-I antibody present alone.

Annexe 2 : Manifestations non criteria du syndrome des antiphospholipides

Extrait de S. Sciascia (17)



Extra-criteria clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. The clinical spectrum of antiphospholipid syndrome (APS) is not limited to vascular thrombosis and miscarriages, but includes additional manifestations that cannot be explained solely by a thrombophilic state. Since the disease was first defined, the clinical spectrum of APS has been extended to include many other manifestations. Thrombocytopenia, valvular heart disease (valve thickening, vegetations and regurgitation), antiphospholipid antibody-related nephropathy, livedo reticularis and skin ulcers are relatively common features of APS, but are not included in the classification criteria for the syndrome.

Annexe 3: Tests à effectuer lors d'un bilan de Thrombophilie

Extrait de Rev Med (96)

Thrombophilie: quels tests effectuer et quand? Un bilan de thrombophilie s'accompagne habituellement d'une mesure du TP et de l'aPTT ainsi que d'une analyse de la formule sanguine complète. AVK: anti-vitamines K; PTT-LA: PTT lupus sensible; dRVVT: temps de Russel dilué; TP: temps de prothrombine; aPTT: temps de thromboplastine partielle activé.			
Facteurs de risque	Tests de dépistage	Tests de confirmation	Ne pas effectuer dans les conditions suivantes
Déficit en antithrombine	Activité de l'antithrombine	Antithrombine antigénique	Héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, insuffisance hépatique, coagulation intravasculaire disséminée, syndrome néphrotique
Déficit en protéine C	Activité de la protéine C	Protéine C chromogénique et antigénique	AVK, carence en vitamine K, insuffisance hépatique, coagulation intravasculaire disséminée
Déficit en protéine S	Protéine S libre	Protéine S totale et coagulante	AVK, carence en vitamine K, insuffisance hépatique, coagulation intravasculaire disséminée, grossesse, contraception orale, substitution hormonale
Facteur V Leiden	Résistance à la protéine C activée (RAPC)	Facteur V Leiden (PCR)	
Mutation de la prothrombine	Recherche de la mutation de la prothrombine (PCR)		
Lupus anticoagulant	Deux tests coagulants: par exemple: PTT-LA et dRVVT. Un anticoagulant lupique est présent lorsqu'un des deux tests est positif		Anticoagulants: l'héparine affecte le PTT-LA et les AVK prolongent le dRVVT; avant 12 semaines suivant un événement thromboembolique aigu
Anticorps anticardiolipine	ELISA pour les isotypes IgG et IgM		Avant 12 semaines suivant un événement thromboembolique aigu
Anticorps anti-β2-glycoprotéine I	ELISA pour les isotypes IgG et IgM		Avant 12 semaines suivant un événement thromboembolique aigu
Hyperhomocystéinémie	Dosage de l'homocystéine à jeun		

Annexe 4 : Situations dans lesquelles la recherche d'antiphospholipides est indiquée

Situations justifiant la recherche d'aPL (Boffa MC. Ann Med Interne (Paris) 1996 ;147 :54

- Antécédents de thromboses artérielles et veineuses
- Thromboses veineuses ou embolies pulmonaires récidivantes
- Premier épisode de thrombose veineuse de siège inhabituel : cave inférieur, sus-hépatique, rénal...
- Première manifestation artérielle systémique si âge inférieur à 45 ans : accident ischémique cérébral transitoire ou constitué, infarctus myocardique, autre thrombose artérielle ou infarctus viscéral
- Manifestations artérielles systémiques répétées, entre 45 et 65 ans, hors athérome
- Mort foetale (décès d'au moins un fœtus en vie à 10 semaines révolues de gestation)
- Récidives (≥ 3) d'avortements spontanés précoces
- Thrombopénie durable inexpliquée
- Divers
 - sérologie syphilitique dissociée
 - lupus systémique
 - éclampsie ou prééclampsie surtout si atypique, retard de croissance in utero, décollement placentaire
 - livedo racemosa, manifestations dermatologiques liées à un processus thrombotique non inflammatoire
 - végétation ou épaississement valvulaire de cause inconnue survenant avant 45 ans, thrombose intracardiaque
 - indications rares : chorée non familiale, hémorragie surrénalienne bilatérale, microangiopathie thrombotique

Diseases where aPL have been described.

Systemic autoimmune diseases: Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, primary Sjogren's syndrome, dermatomyositis, vasculitis (polyarteritis nodosa, microscopic polyarteritis, giant cell arteritis, Behçet's disease, relapsing polychondritis, leucocytoclastic vasculitis).

Infections: Viral (HIV infection, mononucleosis, rubella, parvovirus, hepatitis A, B, C, mumps), bacterial (syphilis, Lyme disease, tuberculosis, leprosy, infective endocarditis, rheumatic fever, *Klebsiella*), protozoal (malaria, toxoplasmosis).

Malignancies: Solid tumors (lung, colon, cervix, prostate, liver, kidney, thymus, esophagus, maxilla, ovary, breast), hematologic (myeloid and lymphatic leukemias, polycythemia vera, myelofibrosis), lymphoproliferative diseases (Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, lymphosarcoma, cutaneous T-cell lymphoma/Sezary syndrome), paraproteinemias (monoclonal gammopathies, Waldenström macroglobulinemia, myeloma).

Non-malignant hematologic conditions: Idiopathic thrombocytopenic purpura, sickle cell disease, pernicious anemia.

Drugs: Procainamide, phenothiazines, ethosuximide, chlorothiazide, quinine, oral contraceptives, anti-TNF α therapies.

Other conditions: Diabetes mellitus, autoimmune thyroid disease, inflammatory bowel diseases, dialysis, Klinefelter's syndrome, Ehlers–Danlos syndrome.

Annexe 6 : Profil immunologique à faible et haut risque thrombotique chez les patients porteurs d'anticorps antiphospholipides

Extrait de G Ruiz-Irastorza (84)

Risque élevé :

Présence d'un ACC

Triple positivité APL (ACC + aCL + aβ2GPI)

Titres persistants d'APL à un taux modéré ou élevé

Risque faible :

Titres intermittents et isolés d'aCL ou d'aβ2GPI à un taux faible ou moyen.

APL : anticorps antiphospholipides ; ACC : anticoagulant circulant ; aCL : anticorps anticardiolipine ; aβ2GPI : anticorps anti-β2-glycoprotéine I

VII BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. 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.
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. Rodrigues CEM, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2010 Apr;40(4):350–9.
5. Panichpisal K, Rozner E, Levine SR. The management of stroke in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Feb;14(1):99–106.
6. Asherson RA, Cervera R. “Primary”, “secondary” and other variants of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 1994 Aug;3(4):293–8.
7. Watanabe I, Sagawa A, Yasuda I, Tanimura K, Mukai M, Shimizu M, et al. [The 1982 revised criteria of American Rheumatism Association for the classification of systemic lupus erythematosus: a review of 126 patients]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi J Jpn Soc Intern Med.* 1985 Nov;74(11):1529–34.
8. Weber M, Hayem G, De Bandt M, Seifert B, Palazzo E, Roux S, et al. Classification of an intermediate group of patients with antiphospholipid syndrome and lupus-like disease: primary or secondary antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol.* 1999 Oct;26(10):2131–6.
9. Cervera R, Boffa M-C, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus.* 2009 Sep;18(10):889–93.
10. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost.* 1994 Aug;72(2):209–13.
11. 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.
12. Shi W, Krilis SA, Chong BH, Gordon S, Chesterman CN. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med.* 1990 Jun;20(3):231–6.
13. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014 Mar;48–49:20–5.
14. 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 Sep;69(3):557–65.

15. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med.* 1990 May 1;112(9):682–98.
16. Toubi E, Shoenfeld Y. Livedo reticularis as a criterion for antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007 Apr;32(2):138–44.
17. Sciascia S, Amigo M-C, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: “extra-criteria” manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Sep;13(9):548–60.
18. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo M-C, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of “non-criteria” clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev.* 2015 May;14(5):401–14.
19. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Non-stroke Central Neurologic Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2016 Feb;18(2):11.
20. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2018 Aug;27(9):1404–14.
21. Godeau B. Syndrome des antiphospholipides. 2006;12:10.
22. Francès C, Barete S, Soria A. [Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome]. *Rev Med Interne.* 2012 Apr;33(4):200–5.
23. Francès C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F le, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1785–93.
24. Nochy D, Daugas E, Huong DL, Piette JC, Hill G. Kidney involvement in the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2000 Sep;15(2):127–32.
25. Asherson RA, Cervera R, Wells AU. Diffuse alveolar hemorrhage: a nonthrombotic antiphospholipid lung syndrome? *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Dec;35(3):138–42.
26. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2003;12(7):569–72.
27. Le Bot A, Jégo P, Donal E, Flécher E, Revest M, Tattevin P. [Non-infective endocarditis]. *Rev Med Interne.* 2018 Jun 11;
28. Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thromb Res.* 2004;114(5–6):501–7.
29. Tektonidou MG, Moutsopoulos HM. Osteoarticular manifestations of antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006 Aug;32(3):523–35.
30. Atsumi T, Furukawa S, Amengual O, Koike T. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus.* 2005;14(7):499–504.
31. Yavasoglu I, Kadikoylu G, Bolaman Z. Splenic infarction, warm autoimmune hemolytic anemia and antiphospholipid antibodies associated with systemic lupus erythematosus. *Int J Hematol.* 2012 Jul;96(1):141.

32. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2010 Oct 30;376(9751):1498–509.
33. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Bertero MT, Sciascia S, Salvatore S, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1083–6.
34. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Aguiló S, Bucciarelli S, Ramos-Casals M, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Apr;35(5):322–32.
35. Pham C, Shen Y-M. Antiphospholipid antibodies and malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008 Feb;22(1):121–30, vii.
36. Ostrowski RA, Robinson JA. Antiphospholipid antibody syndrome and autoimmune diseases. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008 Feb;22(1):53–65, vi.
37. Versini M. Thyroid Autoimmunity and Antiphospholipid Syndrome: Not Such a Trivial Association. *Front Endocrinol*. 2017;8:175.
38. Promberger R, Walch K, Seemann R, Pils S, Ott J. A Retrospective Study on the Association between Thyroid Autoantibodies with β 2-glycoprotein and Cardiolipin Antibodies in Recurrent Miscarriage. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2017 Feb;16(1):72–6.
39. Ambrosino P, Lupoli R, Spadarella G, Tarantino P, Di Minno A, Tarantino L, et al. Autoimmune liver diseases and antiphospholipid antibodies positivity: a meta-analysis of literature studies. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2015 Mar;24(1):25–34, 3 p following 34.
40. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, Gómez-Puerta JA, Espinosa G, De La Red G, et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1312–7.
41. Amin NM. Antiphospholipid syndromes in infectious diseases. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008 Feb;22(1):131–43, vii–viii.
42. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis*. 2003 May;62(5):388–93.
43. Espinosa G, Tàssies D, Font J, Muñoz-Rodríguez FJ, Cervera R, Ordinas A, et al. Antiphospholipid antibodies and thrombophilic factors in giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2001 Aug;31(1):12–20.
44. McHugh NJ, James IE, Plant GT. Anticardiolipin and antineutrophil antibodies in giant cell arteritis. *J Rheumatol*. 1990 Jul;17(7):916–22.
45. Sène D, Piette J-C, Cacoub P. [Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and viral infections]. *Rev Med Interne*. 2009 Feb;30(2):135–41.
46. Genvresse I, Lüftner D, Späth-Schwalbe E, Buttgereit F. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2002 Feb;68(2):84–90.
47. Miesbach W, Scharrer I, Asherson RA. High titres of IgM-antiphospholipid antibodies are unrelated to pathogenicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Rheumatol*. 2007 Jan;26(1):95–7.

48. Petri M. Management of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001 Aug;27(3):633–42, viii.
49. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995 Apr 13;332(15):993–7.
50. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Rossi E, Atzeni F, Parsons W, et al. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1490–4.
51. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 2010 Feb;8(2):237–42.
52. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1487–95.
53. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. 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 JTH*. 2005 May;3(5):848–53.
54. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. 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 Sep 18;349(12):1133–8.
55. 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.
56. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, Puente D, Rossi A, Celebrin L, et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost JTH*. 2005 Jun;3(6):1231–8.
57. 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.
58. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, Cavazzana A, Grava C, Noventa F, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost*. 2006 Sep;96(3):337–41.
59. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999 Mar 25;340(12):901–7.
60. Piette JC, Wechsler B. [Antiphospholipid syndrome. A better codified treatment]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 1997 Feb 8;26(3):108–9.
61. Mekinian A, Lachassinne E, Nicaise-Roland P, Carbillon L, Motta M, Vicaud E, et al. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):217–22.

62. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Marchetti T, Balducchi J-P, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):404–13.
63. Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Morel N, Vauthier D, Tsatsaris V, Pannier E, et al. [Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: How to manage pregnancy?]. *Rev Med Interne*. 2015 Mar;36(3):173–81.
64. Mekinian A, Vicaut E, Cohen J, Bornes M, Kayem G, Fain O. [Hydroxychloroquine to obtain pregnancy without adverse obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome: French phase II multicenter randomized trial, HYDROSAPL]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018 Aug;46(7–8):598–604.
65. McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, et al. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1226–32.
66. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4714–8.
67. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017 Mar;151 Suppl 1:S43–7.
68. Hočevár A, Rotar Ž, Žigon P, Čučnik S, Ostrovršnik J, Tomšič M. Antiphospholipid antibodies in adult IgA vasculitis: observational study. *Clin Rheumatol*. 2018 Aug 2;
69. Gigante A, Gasperini ML, Cianci R, Barbano B, Giannakakis K, Di Donato D, et al. Antiphospholipid antibodies and renal involvement. *Am J Nephrol*. 2009;30(5):405–12.
70. Tektonidou MG. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 Jun;36(2–3):131–40.
71. Islam MA, Alam F, Kamal MA, Wong KK, Sasongko TH, Gan SH. “Non-Criteria” Neurologic Manifestations of Antiphospholipid Syndrome: A Hidden Kingdom to be Discovered. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15(10):1253–65.
72. Andrejevic S, Bonaci-Nikolic B, Bukilica M, Milivojevic G, Basanovic J, Nikolic MM. Purpura and leg ulcers in a patient with cryoglobulinaemia, non-Hodgkin’s lymphoma, and antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Mar;28(2):151–3.
73. Carter D, Olchovsky D, Yonath H, Langevitz P, Ezra D. Simultaneous deep vein thrombosis and transverse myelitis with negative serology as a first sign of antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2006 Sep;25(5):756–8.
74. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciaverella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med*. 1996 May;100(5):530–6.
75. Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective. *Scand J Rheumatol*. 1996;25(4):191–3.
76. 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 Aug;31(8):1560–7.

77. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Oxf Engl*. 2002 Aug;41(8):924–9.
78. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus*. 2007;16(1):39–45.
79. Hereng T, Lambert M, Hachulla E, Samor M, Dubucquoi S, Caron C, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus*. 2008 Jan;17(1):11–5.
80. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2382–91.
81. Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):736–41.
82. Usman MHU, Notaro LA, Nagarakanti R, Brahini E, Dessain S, Gracely E, et al. Combination antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: enhanced efficacy or double trouble? *Am J Cardiol*. 2009 Apr 15;103(8):1107–12.
83. Mustonen P, Lehtonen KV, Javela K, Puurunen M. Persistent antiphospholipid antibody (aPL) in asymptomatic carriers as a risk factor for future thrombotic events: a nationwide prospective study. *Lupus*. 2014 Dec;23(14):1468–76.
84. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):206–18.
85. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. 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 Mar;14(3):192–200.
86. Arnaud L, Conti F, Massaro L, Denas G, Chasset F, Pengo V. Primary thromboprophylaxis with low-dose aspirin and antiphospholipid antibodies: Pro's and Con's. *Autoimmun Rev*. 2017 Nov;16(11):1103–8.
87. Pusterla S, Previtali S, Marziali S, Cortelazzo S, Rossi A, Barbui T, et al. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: prevalence and clinical significance. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc*. 2004;5(4):341–6.
88. Ceccarelli F, Chighizola C, Finazzi G, Meroni PL, Valesini G. Thromboprophylaxis in carriers of antiphospholipid antibodies (APL) without previous thrombosis: “Pros” and “Cons.” *Autoimmun Rev*. 2012 Jun;11(8):568–71.
89. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):927–30.

90. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):20–8.
91. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan 15;61(1):29–36.
92. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):238–41.
93. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577–83.
94. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, Tonello M, Gerosa M, Calligaro A, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res*. 2017;65(1):17–24.
95. Erkan D, Unlu O, Sciascia S, Belmont HM, Branch DW, Cuadrado MJ, et al. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease. *Lupus*. 2018 Mar;27(3):399–406.
96. Netgen. Thrombophilie : quand y penser ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cited 2018 Sep 23]. Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-429/Thrombophilie-quand-y-penser>

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

DERIAZ Sophie

75 pages – 11 tableaux – 1 figure – 6 illustrations en annexe

Résumé :

Introduction : Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) se caractérise par la présence d'anticorps anti-phospholipides (APL) associés à des événements thrombotiques et/ou obstétricaux. Les patients atteints de SAPL présentent également des manifestations « non criteria ». D'autres patients sont porteurs d'APL en l'absence de thrombose ou événement obstétrical. L'objectif de cette étude était de décrire ce groupe de patients porteurs d'APL asymptomatiques et de décrire les manifestations « non criteria ».

Matériel et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective, bi-centrique, menée au CHRU de Tours et à l'hôpital Saint-Antoine de l'APHP entre janvier 2012 et décembre 2017. Les patients inclus avaient eu au moins une recherche positive d'APL. On distinguait deux groupes selon la présence d'événement thrombotique ou obstétrical : le groupe « SAPL confirmé » et le groupe « APL asymptomatiques ».

Résultats : Cent dix patients ont été inclus, dont 42 patients avec un « SAPL confirmé » et 68 avec les « APL asymptomatiques ». La fréquence des manifestations « non criteria » était similaire dans les groupes « APL asymptomatiques » et « SAPL confirmé ». Au sein du groupe « APL asymptomatiques », les patients avec une maladie auto-immune avaient plus souvent de manifestations dermatologiques ($p=0,015$) et rhumatologiques ($p=0,003$). Les patients « APL asymptomatiques » ayant plus d'un APL présentaient plus souvent de manifestations neurologiques que ceux n'ayant qu'un seul APL ($p=0,008$). Dix-neuf patients (27,9%) ayant un profil sérologique à haut risque thrombotique n'avaient pas de prophylaxie primaire, mais aucun n'a présenté d'événement thrombotique ou obstétrical au cours du suivi.

Conclusion : Les patients « APL asymptomatiques » présentent la même fréquence de manifestations « non criteria » que les patients « SAPL confirmé ». Les manifestations neurologiques semblent plus fréquentes en présence de plusieurs APL. Malgré un profil sérologique à haut risque thrombotique, aucun événement thrombotique n'était noté en l'absence de prophylaxie primaire.

Mots-clés : syndrome des anti-phospholipides - APL asymptomatiques - manifestations « non criteria » - maladies auto-immunes - prophylaxie primaire

Jury :

Président du Jury :	Professeur François MAILLOT
Directeur de thèse :	Docteur Arsène MEKINIAN
Membres du Jury :	Professeur Olivier FAIN
	Claire POUPLARD
	Docteur Nicole FERREIRA-MALDENT

Date de soutenance : le 9 octobre 2018