

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ – LILLE 2

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2012

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**SIGNIFICATION PRONOSTIQUE DES ANTICORPS
ANTI PHOSPHOLIPIDES DANS L'ARTERIOPATHIE CHRONIQUE
OBLITERANTE DES MEMBRES INFÉRIEURS**

Présentée et soutenue publiquement le 30 mai 2012

Par Adèle de GIRONDE épouse de MALHERBE

Jury

Président : Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON

Assesseurs : Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Monsieur le Professeur Stéphane HAULON

Monsieur le Docteur Sylvain DUBUCQUOI

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Cédric GAXATTE

AUTEUR : DE GIRONDE épouse DE MALHERBE Adèle

Date de soutenance : 30 mai 2012

Titre de la thèse : Signification pronostique des anticorps anti phospholipides dans l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs.

Thèse, Médecine, Lille, 2012

Cadre de classement : Médecine Interne, Cardiologie

Mots-clé : anticorps anti phospholipide, anticorps anti cardiopline, anticorps anti bêta 2 GP1, anticorps anti phosphatidyl éthanolamine, artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs

RESUME :

Contexte : La signification pronostique des anticorps anti phospholipides (APL) dans la pathologie athéromateuse et en particulier dans l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI) reste discutée.

Méthode : Etude prospective de la prévalence et de la signification pronostique des APL dans une population de patients artéritiques hospitalisés au CHRU de Lille et ayant bénéficié d'une artériographie de membres inférieurs ou d'une ARM.

Résultats : 158 patients ont été inclus entre mai 2003 et juillet 2006. La prévalence des APL « classiques » est de 8,2% (13/158) dans la population étudiée (Lupus Anticoagulant = 2 patients, AC anti bêta 2 GP1 = 5 patients, AC anti cardiopline = 9 patients). La prévalence des anticorps anti phosphatidyl éthanolamine est de 15%. Au moins un APL était retrouvé chez 32 des 158 patients (20,3%). Aucune différence n'a été observée dans les caractéristiques cliniques et biologiques entre les patients porteurs d'APL et les non porteurs d'APL. Au cours d'une durée moyenne de suivi de 5,8 ans, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes de mortalité, d'événement vasculaire, ou d'incidence de cancer entre les deux groupes.

Conclusion : Contrairement à plusieurs données publiées, la mise en évidence d'un APL chez un patient artéritique ne constitue pas un facteur pronostique dans notre travail. La mise en évidence d'un APL ne modifiant pas le pronostic du patient artéritique, il ne semble pas licite de proposer la recherche d'un APL chez le patient souffrant d'AOMI en pratique courante.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON

Assesseurs : Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Monsieur le Professeur Stephan HAULON

Monsieur le Docteur Sylvain DUBUCQUOI

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Cédric GAXATTE



I. Athérosclérose	8
1. Physiopathologie	8
2. Facteurs de risque d'athérosclérose	14
3. Les différentes localisations de l'athérosclérose	15
4. Prise en charge.....	16
II. L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs	17
1. Epidémiologie	17
2. Présentation clinique	19
3. Bilan initial	21
4. Prise en charge.....	21
III. Les anticorps anti phospholipides	23
1. Définition	23
2. Méthodes de détection	24
3. Le Syndrome des anti phospholipides ou SAPL	26
4. Les anticorps anti phosphatidyl éthanolamine	29
5. Physiopathologie des anticorps anti phospholipides	30
6. Affections associées à la présence d'anticorps anti phospholipides	31
7. Anticorps anti phospholipides et athérosclérose	32
8. Anticorps anti phospholipides et cancer	32
IV. Méthodologie de l'étude	34
1. Objectifs de l'étude	34
2. Déroulement de l'étude	34
3. Critères d'inclusion.....	35
4. Critères d'exclusion	35
5. Recueil des données.....	36
6. Détermination des Ac anti phospholipides	37
7. Classification radiologique des artériopathies	37
8. Événements étudiés	38
9. Méthodologie statistique	38
V. Résultats	39
1. Caractéristiques de la population étudiée	39
2. Prévalence des anticorps antiphospholipides.....	43
3. Descriptif de la population porteuse d'anticorps anti phospholipides.....	43
4. Suivi des patients artéritiques	46
VI. Discussion	55
1. Généralités.....	55
2. Anticorps anti phospholipides et mortalité.....	56
3. Anticorps anti phospholipides et événements cardio vasculaires	56
4. Anticorps anti phospholipides et cancer	59
VII. Conclusion	61

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : anticorps

ACC : anticoagulant circulant type lupique

aCL : anticorps anti cardiolipine

AOMI : artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs

APE : anticorps anti phosphatidyl éthanolamine

APL : anticorps anti phospholipide

ARM : angiographie par résonance magnétique

AVC : accident vasculaire cérébral

CRP_{us} : protéine C reactive ultra sensible

ECG : électrocardiogramme

EP : embolie pulmonaire

HDL : high density lipoprotein

HTA : hypertension artérielle

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IPS : index de pression systolique

LA : lupus anticoagulant

Lp(a) : lipoprotéine A

LDL : low density lipoprotein

PCA : protéine C active

TcPO₂ : pression transcutanée en oxygène

TVP : thrombose veineuse profonde

I. Athérosclérose

1. Physiopathologie

a) L'artère saine

La paroi d'une artère est composée de trois tuniques concentriques appelées intima, média et adventice.

L'intima est composée d'une monocouche de cellules endothéliales, reposant sur une lame d'élastine – la limitante élastique interne – avec entre les deux une zone sous-endothéliale très fine.

La média est constituée de cellules musculaires lisses et d'une matrice extracellulaire dense composée d'élastine, de collagène et de protéoglycanes.

L'adventice est formée d'un tissu conjonctif qui permet l'arrimage de l'artère aux organes de voisinage et assure l'innervation et, en partie, la vascularisation de sa paroi.

L'ensemble est arrangé en couches concentriques dont l'organisation varie selon le type d'artère.

Les artères élastiques transforment le flux discontinu du sang éjecté par le ventricule gauche en flux pulsé mais continu à la périphérie. Elles emmagasinent donc du sang pendant la systole qu'elles restituent durant la diastole. Les artères musculaires distribuent le sang en adaptant leur débit aux besoins des organes destinataires. L'ajustement requis du calibre artériel est assuré par la vasomotricité.

b) De la genèse de la plaque d'athérome au processus thrombotique

Stary et coll. (1, 2), ont décrit l'évolution de l'athérosclérose en six stades (tableau 1).

La première étape de l'athérosclérose est l'accumulation de lipoprotéines de basse densité (LDL, LDL-cholestérol) dans l'intima. Il s'agit d'un mécanisme passif à partir du flux sanguin circulant. Secondairement, les LDL subissent des modifications oxydatives in situ, impliquant des mécanismes enzymatiques et non enzymatiques.

A ces modifications fait suite une activation de l'endothélium vasculaire qui se traduit par :

- une augmentation de la perméabilité vasculaire aux lipoprotéines ainsi qu'à d'autres constituants plasmatiques.
- un recrutement des monocytes circulants, par le biais de molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium vasculaire.

Une fois dans l'espace sous endothélial, les monocytes se différencient en macrophages. Nombre de ces macrophages captent les LDL oxydés par l'intermédiaire de leur récepteur scavenger et se transforment alors en cellules spumeuses.

La présence de macrophages dans la paroi artérielle entraîne une réaction inflammatoire chronique favorisant l'adhésion de nouveaux monocytes, leur migration et leur différenciation en cellules spumeuses. La confluence des cellules spumeuses génère des stries lipidiques.

La mort des cellules spumeuses par nécrose ou apoptose s'accompagne du dépôt de cholestérol et d'autres lipides dans l'intima de l'artère. De véritables calcifications peuvent se constituer.

Les lipides intracellulaires et extracellulaires s'amassent dans l'intima pour former un cœur lipidique ou centre athéromateux.

Des cellules de la lignée monocyttaire macrophagique, des cellules musculaires lisses et des lymphocytes T sont également présents dans ce cœur lipidique. Celui-ci est entouré d'une chape fibro-musculaire, composée de cellules musculaires lisses provenant de la média puis proliférant sous l'influence de facteurs de croissance, et de protéines de la matrice extracellulaire

La plaque athéromateuse est ainsi constituée.

La progression de la plaque d'athérosclérose vers la sténose est un phénomène très lent, sur plusieurs années. L'infiltration de la paroi artérielle par les lipides circulants, l'accumulation des cellules spumeuses, la prolifération des cellules musculaires lisses et la production de matrice extra cellulaire sont autant d'éléments qui contribuent à la progression de la plaque. Ce n'est qu'à partir d'une réduction de 50% du diamètre artériel, qu'une plaque d'athérome peut se traduire par des manifestations ischémiques, en fonction de sa localisation.

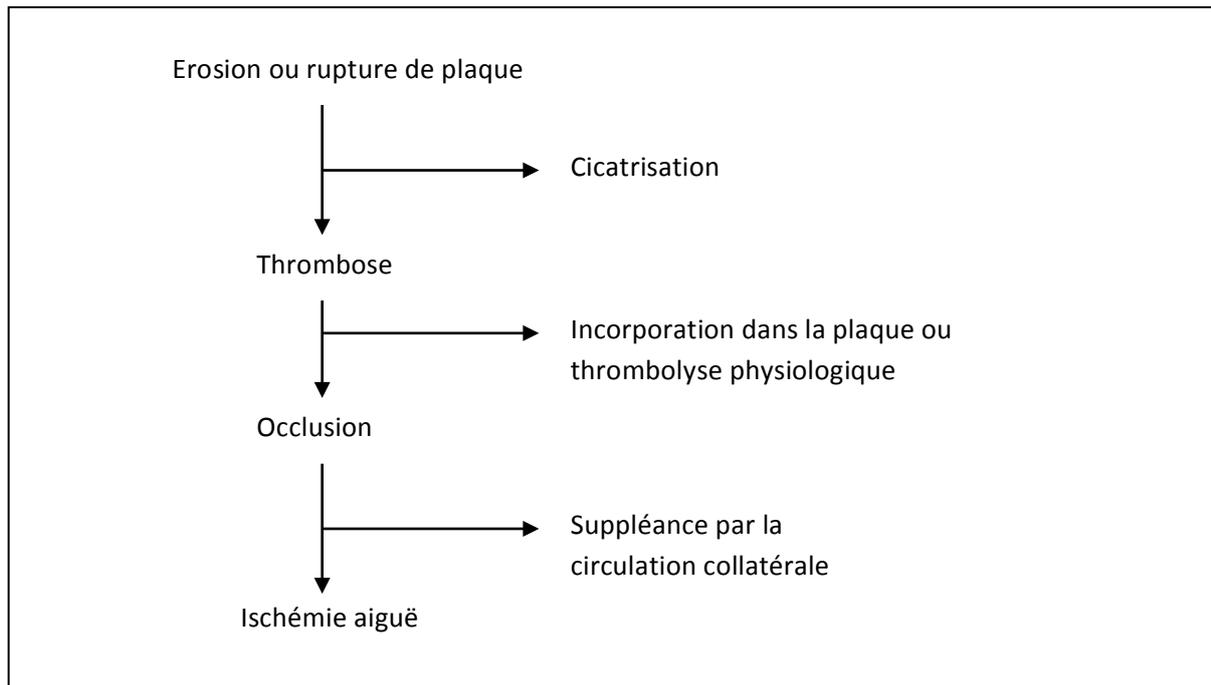
Outre l'évolution vers la sténose, la plaque athéromateuse peut évoluer selon d'autres schémas (3) :

- un remodelage artériel compensateur, qui se traduit par l'augmentation du diamètre du vaisseau, parallèlement à l'accroissement de la plaque dans la paroi de ce vaisseau,
- un remodelage constrictif, entraînant par un mécanisme de fibrose une diminution du calibre du vaisseau en regard d'une plaque,
- une évolution anévrysmale,
- la régression semble possible après plusieurs années de contrôle des facteurs de risque et sous l'effet de traitements hypocholestérolémiants comme les statines (4). Dans une étude récente explorant la plaque aortique en IRM, un traitement par statine permettait de retarder la progression de la plaque au niveau de l'aorte abdominale, et permettait la régression des plaques aortiques thoraciques (5).

Les accidents aigus sont la conséquence de la rupture ou de l'érosion d'une plaque. Ce sont eux qui font la gravité de l'athérosclérose.

La rupture ou l'érosion de la plaque mettent le sang au contact des éléments thrombogènes du centre lipidique, avec pour conséquence la survenue d'un phénomène de thrombose. Le processus thrombotique sera le plus souvent spontanément résolutif, sans traduction clinique. Parfois, le thrombus rétrécit significativement la lumière artérielle, s'accompagnant alors d'une ischémie subaiguë dans le territoire d'aval. Enfin, il peut occlure toute la lumière artérielle, se traduisant par une ischémie aiguë dans le territoire d'aval lorsqu'il n'existe pas de circulation collatérale (figure 1).

Figure 1 : Complication de la plaque d'athérome (3)



Le risque de rupture de plaque d'athérosclérose dépend essentiellement des éléments constituant la plaque. Les plaques constituées d'un centre lipidique important et d'une fine chape fibreuse sont les plus vulnérables et susceptibles d'évoluer vers un accident aigu.

D'autres facteurs comme l'apoptose des cellules de la plaque, la rupture des néo vaisseaux, les infections, peuvent également participer à la « déstabilisation » de la plaque d'athérosclérose.

Tableau 1. Les stades anatomiques de l'athérosclérose (1, 2)

<p>I : macrophages spumeux isolés</p> <p>Anomalie très fréquente de l'espace sous endothélial dès les premières semaines de la vie. Pas d'épaississement néo intimal.</p>
<p>II : strie lipidique</p> <p>Lipides intracellulaires (surtout macrophages mais aussi cellules musculaires lisses). Se voit chez l'enfant. Epaississement néo intimal minime. Aucune obstruction vasculaire.</p>
<p>III : lésion « intermédiaire »</p> <p>Apparition de dépôts lipidiques extracellulaires.</p>
<p>IV : formation du cœur lipidique</p> <p>Regroupement des lipides intra et extra cellulaires pour former le cœur lipidique ou centre athéromateux.</p>
<p>V : plaque athéromateuse</p> <p>Apparition d'une fibrose qui « isole » le centre lipidique de la lumière artérielle. Des manifestations cliniques liées à l'obstruction peuvent apparaître.</p>
<p>VI : plaque compliquée</p> <p>Conséquences des ruptures et/ou érosions de la plaque. Caractérisée par des phénomènes thrombotiques, pouvant entraîner des manifestations d'instabilité (occlusion artérielle aiguë ou subaiguë).</p>

c) Athérosclérose et immunité

Des travaux plus récents ont identifié les cellules immunitaires et les médiateurs impliqués dans les mécanismes inflammatoires de la maladie. L'avènement de la cytogénétique a permis de déterminer les rôles de molécules spécifiques dans le développement de l'athérosclérose de façon expérimentale chez la souris. Ces données explicitent la participation du système immunitaire dans la pathogenèse de l'athérosclérose.

Des cellules de l'immunité innée sont impliquées dans l'athérosclérose. L'activation des cellules endothéliales entraîne une migration des monocytes dans l'intima et une maturation de ces monocytes en macrophages. Ce recrutement des monocytes a lieu à tous les stades de l'athérosclérose. Ainsi, les macrophages produisent des cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation par le biais de leurs récepteurs de surface : RAGE, scavenger receptor et récepteurs de la famille de Toll Like récepteur notamment.

La dyslipidémie favorise une richesse importante en monocytes pro inflammatoires (marqueurs Ly6C et GR-1 chez la souris) dans la paroi artérielle, ce qui entraîne la synthèse de cytokines pro inflammatoires, de métalloprotéases.

Les mastocytes participent aussi à l'athérogenèse en libérant des substances vaso actives comme l'histamine, et les leucotriènes.

Il existe des liens entre thrombose et inflammation notamment par l'intermédiaire des prostaglandines produites par la voie des cyclooxygénases. Les plaquettes peuvent libérer des médiateurs pro inflammatoires dont le MRP-8/14, qui se lie au Toll like récepteur 4 entraînant une activation du macrophage et favorisant aussi l'apoptose des cellules endothéliales, ce qui favorise la thrombose des plaques.

Par ailleurs, la thrombine peut favoriser l'expression de cytokines pro inflammatoires par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses.

Le lien entre immunité innée et adaptative dans l'athérosclérose passe par l'intermédiaire des cellules dendritiques qui présentent des antigènes aux lymphocytes T. Ces antigènes peuvent être des protéines de choc thermique, des lipoprotéines plasmatiques ou parfois des structures microbiennes.

Parmi les cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes T Th1 synthétisent des cytokines de l'inflammation et entraînent une majoration des lésions d'athérosclérose. Les lymphocytes T Th2 synthétiseraient des cytokines qui moduleraient l'inflammation telle que l'interleukine 4 qui stimule l'immunité humorale. Ils pourraient aussi favoriser la formation de lésions anévrysmales. Les lymphocytes T régulateurs diminuent quant à eux le processus inflammatoire. Quant aux lymphocytes T CD8, ils entraînent une destruction des cellules musculaires lisses et des macrophages et majorent les lésions d'athérosclérose.

Il est donc probablement intéressant de doser la CRPus chez les patients atteints d'une maladie vasculaire car ce marqueur de l'inflammation pourrait correspondre aussi à un facteur prédictif du risque vasculaire, et pourrait être utilisé comme potentiel objectif thérapeutique.

Il s'agit en effet d'un marqueur sensible et stable dans le temps, facile à doser, peu coûteux et reproductible. La CRPus serait un élément prédictif de la survenue d'évènement vasculaire, tout comme les variables de l'équation de Framingham (6). Par ailleurs, dans l'étude PROVE IT, le devenir clinique était meilleur chez les patients traités par statine ayant atteint un taux de LDL cholestérol inférieur à 70 mg/L, mais qui avaient aussi une CRPus inférieure à 2 mg/L (7).

2. Facteurs de risque d'athérosclérose

Trois types de facteurs de risque peuvent être individualisés :

- Les déterminants constitutionnels, non modifiables : ils sont représentés par le sexe (les hommes présentent un risque de complication cardio-vasculaire plus élevé que les femmes avant la ménopause), l'âge, les antécédents personnels et familiaux de maladie vasculaire, l'origine géographique.
- Le mode de vie : les régimes hypercaloriques, les régimes riches en graisses saturées et en cholestérol sont associés à une augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires. Le tabac, la consommation excessive d'alcool, l'obésité, la sédentarité, le stress sont à classer dans cette catégorie.
- Les caractéristiques physiologiques et biochimiques : elles sont représentées par l'hypertension artérielle, les dyslipoprotéïnémies (élévation du cholestérol total, du LDL-cholestérol, de la lipoprotéine (a), des triglycérides / diminution du HDL cholestérol), le diabète, l'augmentation de la CRPus et l'hyperhomocystéinémie.

3. Les différentes localisations de l'athérosclérose

Certaines artères sont le site privilégié de l'athérosclérose :

- l'aorte ascendante et ses branches collatérales, les artères coronaires et les artères carotides,
- les branches de l'aorte abdominale à destinée viscérale,
- le carrefour aorto-iliaque et les artères proximales des membres inférieurs.

A tous ces niveaux, les lésions d'athérosclérose se développent préférentiellement au niveau des zones de bifurcation.

A ces sites privilégiés, on ajoute volontiers les artères distales des membres inférieurs chez les patients diabétiques.

A l'inverse, il existe des artères indemnes d'athérome ; c'est le cas des artères radiales et des artères mammaires internes.

La localisation coronaire est fréquente. Sa traduction clinique peut être un angor stable, un angor instable, un infarctus du myocarde. Toutefois, la maladie coronaire peut être totalement asymptomatique, révélée par des examens paracliniques.

Les artères à destinée cérébrale les plus exposées sont celles de moyen et gros calibre, avec comme localisations préférentielles: la bifurcation carotidienne, le siphon carotidien, l'origine et la terminaison de l'artère vertébrale. Les manifestations cliniques associées à cette localisation d'athérosclérose sont les accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

Les artères rénales et les artères digestives sont des localisations méconnues de l'athérosclérose. Elles seront évoquées devant une symptomatologie évocatrice – HTA mal contrôlée notamment pour les artères rénales, angor abdominal pour les artères digestives – ou recherchées dans le bilan d'extension de l'athérosclérose. Les artères des membres supérieurs peuvent aussi être touchées, soit dans leur portion proximale (artères sous-clavières, axillaires ou humérales) soit en distalité (en aval du poignet).

4. Prise en charge

Deux objectifs thérapeutiques sous-tendent la prise en charge d'un patient « vasculaire » : le contrôle de la progression de l'athérosclérose et la prévention des complications thromboemboliques de l'athérosclérose.

Le traitement médical de la maladie athérombotique associe un ensemble de mesures hygiéno-diététiques et un traitement médicamenteux. Le sevrage tabagique, une alimentation équilibrée et l'exercice physique constituent des modifications comportementales indispensables dans la réduction du risque cardio vasculaire. La prise en charge des autres facteurs de risque que sont le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie est un élément clef de la prise en charge. Enfin, le traitement médicamenteux associe idéalement un antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel) (8), une statine même en l'absence de dyslipidémie (9), un IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (10). En l'absence de contre-indication un bêtabloquant devrait compléter le traitement précédent dans la maladie coronaire.

En fonction de la symptomatologie, du caractère unique ou multiple, uni ou bilatéral, sténosant ou thrombosant des lésions, un geste de revascularisation peut être proposé. Ce geste lorsqu'il est décidé vise à limiter ou faire disparaître les manifestations ischémiques en aval d'une sténose en restaurant un flux sanguin satisfaisant, ou encore à prévenir un événement thrombotique aigu au niveau d'une lésion d'athérosclérose donnée. Un geste de revascularisation est toujours envisagé en fonction de la nature de la lésion, de son étendue, de sa localisation, de son caractère récent ou non. Pour ne citer que les moyens usités, on retiendra l'angioplastie associée ou non à la mise en place d'une prothèse endovasculaire (ou stent), le pontage, l'endartériectomie, la thrombolyse, la thromboaspiration in situ.

II. L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs

1. Epidémiologie

a. Prévalence

La prévalence de l'AOMI augmente progressivement avec l'âge. Dans l'analyse de 2147 patients de plus de 40 ans de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES) entre 1999 et 2000, la prévalence de l'AOMI (IPS < 0,9) était de 0,9% entre 40 et 49 ans, de 2,5% entre 50 et 59 ans, de 4,7% entre 60 et 69 ans et de 14,5 % chez les patients âgés de 70 ans et plus (11).

La prévalence est plus élevée (29%) dans le programme PARTNERS (Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk and Treatment: New Resources for Survival) aux Etats Unis intéressant 7000 patients de plus de 70 ans, ou âgés entre 60 et 69 ans et diabétiques ou tabagiques à plus de 10 PA. Dans cette population, 13% avait une AOMI isolée et pour 16% des patients, l'AOMI était associée à une autre localisation de la maladie vasculaire, coronarienne, cérébrale, ou abdominale, ou à une pathologie aortique anévrysmale (12).

Dans une étude prospective et épidémiologique en France (ELLIPSE dérivé de l'acronyme « Dépistage de L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs à l'aide de la mesure de L'Index de Pression Systolique en milieu hospitalier ») chez des patients asymptomatiques d'âge ≥ 55 ans (n=2146), qui présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire et qui étaient hospitalisés dans les départements de cardiologie, diabétologie, gériatrie, médecine interne, neurologie en France métropolitaine, la prévalence de l'AOMI (IPS<0,9) était de 41,1%. Cette prévalence élevée suggère que l'AOMI devrait être systématiquement dépistée chez les patients à haut risque vasculaire (13).

b. Facteurs de risque

Dans l'étude des données de la NHNES (National Health and Nutrition Examination Survey), les patients ayant un âge supérieur à 70 ans, un tabagisme, une hypertension artérielle, un diabète de type 2, une élévation de la CRP et une insuffisance rénale avaient une prévalence de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs statistiquement plus élevée (11, 14).

Les données de la Framingham Heart Study portant sur une cohorte de patients suivis pendant 38 ans montrent que l'odds ratio pour la survenue d'une claudication intermittente était de 1,2 pour chaque mmol/L d'augmentation du taux de cholestérol, de 1,4 pour chaque demi paquet de cigarette fumé par jour, de 2,2 pour l'HTA modérée, de 1,5 pour l'HTA légère, et de 2,6 pour le diabète (15).

Dans l'étude ELLIPSE, l'absence d'au moins un pouls, la présence d'une onde Q à l'ECG, le tabagisme, l'âge d'au moins 81 ans, la clairance de la créatinine <60 mL/min et l'hypertension artérielle étaient significativement associés à l'AOMI.

Le risque d'AOMI pourrait aussi être plus élevé chez les patients présentant un taux plus important de lipoprotéine a et de fibrinogène (16-18).

Le syndrome métabolique (obésité, hypercholestérolémie, hypertension artérielle, insulino-résistance) est également associé à un risque augmenté d'AOMI. Dans une étude prospective de cohorte chez 27111 femmes suivies pendant 13,3 ans, celles qui avaient un syndrome métabolique avait une augmentation de risque de 62% d'avoir une AOMI comparé aux femmes qui n'en avaient pas (19).

Il semble que la présence de facteurs de risque d'athérosclérose soit associée à la survenue plus précoce de l'AOMI. Ainsi, des patients âgés de 50 à 69 ans fumeurs ou diabétiques pourraient avoir une incidence d'AOMI équivalente à des patients de plus de 70 ans (12).

c. Recommandations nationales

Chez le patient artéritique, la HAS recommande en mars 2007 la recherche systématique des facteurs de risque suivant :

- le tabagisme
- l'hypertension artérielle permanente
- l'hypercholestérolémie
- le diabète
- l'obésité abdominale
- la sédentarité
- une consommation excessive d'alcool

2. Présentation clinique

La claudication intermittente est la présentation la plus classique d'insuffisance artérielle des membres inférieurs. Elle traduit l'ischémie de la masse musculaire à l'effort. La sensation de crampe peut être localisée à la hanche, la fesse, la cuisse, la jambe ou le pied selon le niveau artériel atteint. Sa sévérité dépend du degré de sténose, de la qualité du réseau collatéral, et de l'intensité de l'exercice physique du patient.

Les douleurs de décubitus touchent généralement les extrémités : le pied et les orteils. Elles peuvent être plus localisées en cas de troubles trophiques. Ces douleurs sont typiquement soulagées par la position jambes pendantes au bord du lit.

L'examen physique peut être normal ou mettre en évidence une diminution ou abolition de pouls, un souffle vasculaire, une extrémité froide, un temps de recoloration cutané allongé, une peau atrophiée, une modification des phanères, un retard de cicatrisation (20).

Chez les patients symptomatiques d'AOMI, les symptômes atypiques sont possiblement plus fréquents que les symptômes « classiques ». Ainsi, il existe de nombreux patients dont la claudication ne cède pas au repos ou n'entraîne pas un arrêt de la marche (12, 21).

Malheureusement, de nombreux patients s'ignorent artéritiques, étant asymptomatiques.

Plusieurs classifications ont été proposées pour déterminer le stade de l'AOMI.

La HAS retient actuellement quatre stades de l'AOMI (22) :

- l'ischémie d'effort asymptomatique : IPS < 0.9 ou abolition des pouls sans manifestation clinique d'ischémie,
- l'ischémie d'effort symptomatique : IPS < 0.9 ou abolition des pouls avec manifestations cliniques ischémiques,
- l'ischémie permanente chronique : association de douleurs de décubitus ou de troubles trophiques depuis au moins 15 jours avec une pression artérielle systolique inférieure à 50 mmHg à la cheville ou à 30 mmHg à l'orteil,
- l'ischémie aiguë d'un membre correspondant à une altération brutale de sa perfusion microcirculatoire nutritionnelle, mettant en jeu sa vitalité immédiate.

La classification de Rutherford définit 6 stades :

Stade 0 – Asymptomatique

Stade 1 – Claudication légère

Stade 2 – Claudication modérée

Stade 3 – Claudication sévère

Stade 4 – Douleur de repos

Stade 5 – Ulcération d'origine ischémique limitée aux orteils de pieds

Stade 6 – Ulcération ischémique sévère ou gangrène du pied

La classification de Leriche et Fontaine proposait :

Stade 1 – Patient asymptomatique

Stade 2 – Claudication intermittente dont on distingue :

Stade 2a – Périmètre de marche supérieur à 200 m

Stade 2b – Périmètre de marche inférieur à 200 m

Stade 3 – Douleur nocturne ou douleur de repos

Stade 4 – Nécrose ou gangrène de membre

3. Bilan initial

Les recommandations de la HAS de mars 2007 proposent de réaliser chez tout patient artéritique (22) :

- un bilan lipidique complet, une glycémie à jeûn, une numération formule sanguine, un calcul de la clairance de la créatinine, une évaluation de la protéinurie, ainsi qu'une microalbuminurie chez les patients diabétiques,
- un test de marche,
- un électrocardiogramme, ainsi qu'un bilan cardiologique complet sur avis du cardiologue,
- une échographie doppler des membres inférieurs avec mesure de l'index de pression systolique, et une exploration de l'aorte abdominale ainsi que des artères cervicales ; ainsi que des artères rénales en cas d'HTA résistante au traitement ou d'insuffisance rénale.

4. Prise en charge

La HAS recommande (22) :

- au stade d'ischémie d'effort :

Une éducation du patient à la maladie, une modification du mode de vie avec notamment activité physique régulière, contrôle du poids, et sevrage tabagique. Le patient devra bénéficier d'un entraînement supervisé à la marche, voir de réadaptation vasculaire. Sur le plan médicamenteux, un traitement antiagrégant plaquettaire par aspirine à faible dose ou Clopidorel s'associe à une statine et à un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. En cas de coronaropathie, l'AOMI au stade d'ischémie d'effort ne contre-indique pas les bêtabloquants. La revascularisation par chirurgie ou traitement endovasculaire peut être proposée en fonction des lésions identifiées, après échec d'au moins trois mois d'un traitement médical bien conduit, ou plus précocement en cas de lésion proximale ou menaçante.

- au stade d'ischémie permanente chronique :

Une hospitalisation est nécessaire pour geste de revascularisation, voir amputation en cas d'échec avec risque vital pour le patient. Si la revascularisation est impossible, ou si le résultat est insuffisant, un traitement par injection de prostaglandines pourra être proposé. Avant intervention, on réalise une mesure de la TcPO2 et une artériographie ou une ARM ou un angioscanner.

Après la phase initiale, la prise en charge est la même que pour l'ischémie d'effort.

- au stade d'ischémie aiguë :

Une hospitalisation est nécessaire avec artériographie en urgence, traitement par héparine à dose hypocoagulante, et désobstruction artérielle par thrombectomie chirurgicale, thrombolyse *in situ*, thrombo aspiration, pontage ou angioplastie. Une amputation peut être réalisée s'il existe des lésions tissulaires irréversibles. Après la phase initiale, la prise en charge est la même que pour l'ischémie permanente.

III. Les anticorps anti phospholipides

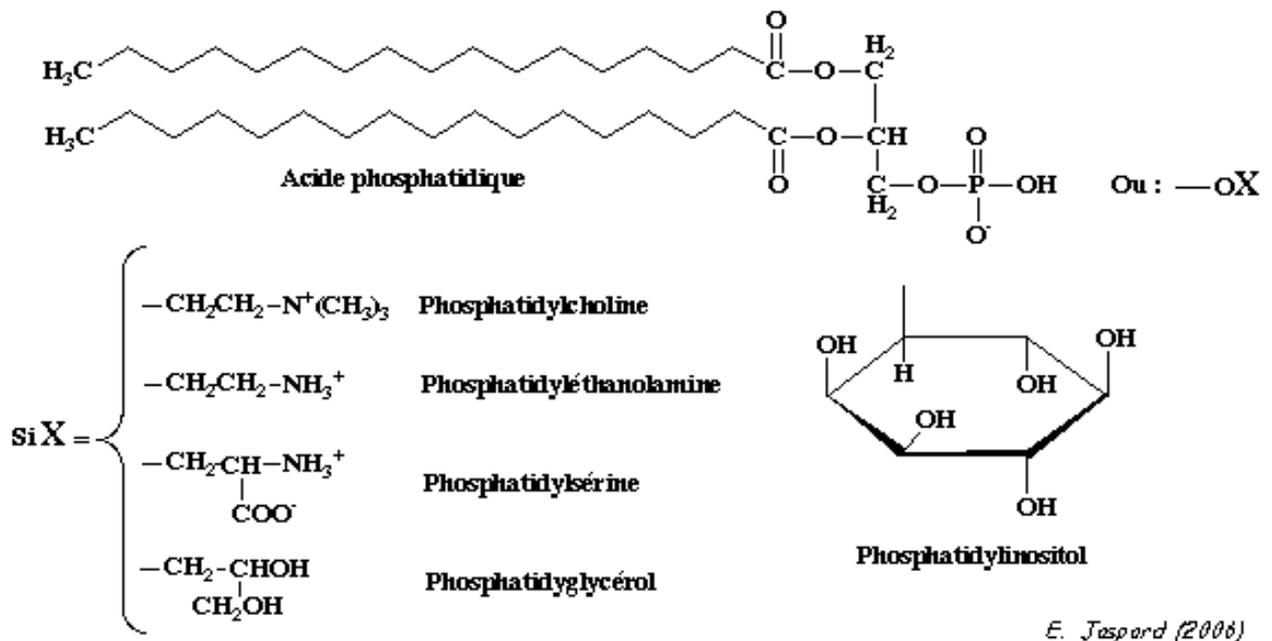
1. Définition

Les antigènes phospholipidiques sont composés d'un glycérol et de trois fonctions alcools estérifiées. Deux fonctions alcool sont estérifiées par des acides gras. La troisième fonction alcool est estérifiée par un acide phosphorique formant habituellement un pont phosphodiester avec un autre composant aminoalcool tel que la sérine, la choline (lécithines) ou l'éthanolamine (céphaline).

D'autres glycérophospholipides sont non azotés tels la cardiolipine ou diphosphatidylglycérol, molécule où deux diglycérides sont liés par une molécule d'acide phosphorique. Enfin, le phosphatidyl inositol est un glycérophospholipide non azoté dont le composant estérifié est un ose : l'inositol (Figure 2).

Les phospholipides anioniques tels que la cardiolipine, lorsqu'ils sont sous forme micellaire, se lient à un cofacteur plasmatique identifié comme étant l'apolipoprotéine H ou bêta 2 glycoprotéine I (bêta 2 GP 1).

Figure 2 : Structure des phospholipides



D'autres cofacteurs protéiques peuvent se lier aux phospholipides et sont parfois la cible d'anticorps anti phospholipides. Le plus fréquent serait la prothrombine, les anticorps correspondant rendant compte de deux tiers des anticoagulants circulant de type lupus anticoagulant (LA).

Le terme générique d'anticorps anti phospholipides regroupe donc les anticorps ayant pour cible les antigènes de protéines liées à des phospholipides anioniques et les anticorps ciblant directement les antigènes de phospholipides anioniques.

2. Méthodes de détection

La première description des anticorps anti phospholipides fut faite sur la constatation d'une discordance de la sérologie syphilitique, à savoir une réaction de Bordet Wassermann (BW) positive (utilisant une réaction de déviation du complément avec un antigène extrait du cœur de bœuf ou cardiolipide) contrastant avec un test de Nelson (utilisant un antigène tréponémique) négatif. C'est la 'fausse sérologie syphilitique'. Actuellement, le BW est remplacé par le VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), réaction d'agglutination dépistant surtout les IgM, l'antigène étant un mélange de cardiolipine de bœuf et de cholestérol sous forme micellaire. La positivité du VDRL contraste avec le TPHA (*Treponema pallidum* hemagglutination assay), et surtout avec une réaction d'immunofluorescence avec l'antigène tréponémique négative. Cette méthode de dépistage n'est plus recommandée en raison de ses faibles sensibilité et spécificité (23).

Deux types de méthode sont actuellement pratiqués pour détecter les APL.

Les méthodes biologiques d'hémostase étudient l'interaction des APL avec le complexe macromoléculaire appelé prothrombinase, capable de cliver la prothrombine en thrombine. Les anticorps antiprothrombinase allongent certains temps de coagulation, d'où leur appellation d'anticoagulants circulants (ACC) ou « lupus anticoagulant » (LA). Ces anticorps ne se fixent aux phospholipides en phase « liquide » que si ceux-ci sont associés à des cofacteurs protéiques impliqués dans la cascade de la coagulation/fibrinolyse. Le plus important est la prothrombine qui rendrait compte de 70% environ des ACC. L'autre est la bêta 2 GP1 qui rend compte de 30% des ACC.

Selon les recommandations HAS de juillet 2011 la détection d'un LA comporte 3 phases (24) :

- Test de dépistage : deux tests explorant deux segments différents de la coagulation :
 - en premier la voie finale commune : temps de venin de vipère Russell dilué (DRVVT),
 - puis la voie intrinsèque par TCA (temps de céphaline activé par la silice en présence de faibles concentrations de phospholipides).
- Etape du mélange : On s'assure ensuite de l'absence de correction de l'allongement par un plasma normal. On peut mesurer la correction par l'index de Rosner : temps du mélange (malade + témoin) – temps du témoin x 10 temps du malade. Un index de Rosner supérieur ou égal à 15 est en faveur d'un ACC.
- Etape de confirmation : On confirme ensuite le résultat en s'assurant du raccourcissement ou de la correction du temps de coagulation dans le test de dépistage par l'addition d'un excès de phospholipides.

Enfin, les méthodes immunologiques en phase solide (ELISA) permettent le dosage des Ac anti cardiolipine et d'Ac anti bêta 2 GP1.

Elles peuvent permettre aussi le dosage d'autres anticorps anti phospholipides comme les Ac anti phosphatidyl éthanolamine.

La recherche d'Ac anti cardiolipine par technique ELISA permet de mettre en évidence les Ac anti cardiolipine bêta 2 GP1 dépendants. Cependant, d'autres variétés d'Ac anti cardiolipine peuvent être détectées, et il est nécessaire de réaliser un deuxième dosage à 12 semaines d'intervalle, afin notamment d'exclure les populations d'Ac anti cardiolipine transitoires.

Les Ac anti bêta 2 GP 1 sont mis en évidence par ELISA grâce au choix de certaines plaques entraînant une conformation « favorable » de la bêta 2 GP1 ou augmentant la densité de bêta 2 GP1 fixée. Cette méthode a l'avantage de ne pas détecter les Ac anti cardiolipine non anti bêta 2 GP 1 dépendants qui n'ont habituellement pas de conséquence clinique. Les taux pathologiques d'Ac anti cardiolipine, d'Ac anti bêta 2 GP1, d'Ac anti phosphatidyl éthanolamine sont ceux supérieurs au 99^{ème} percentile de la population référence du centre de biologie locale. Il existe une imprécision d'environ 15% pour le dosage des Ac anti phosphatidyl éthanolamine.

3. Le Syndrome des anti phospholipides ou SAPL

La première description complète du syndrome, tenant compte à la fois du versant obstétrical et du versant thrombotique est due aux auteurs français Soulier et Boffa, dans un article de la Nouvelle Presse Médicale de 1980.

C'est en 1985 que Hughes a introduit le terme de syndrome des anticorps anti cardiolipine à propos de sujets présentant des thromboses veineuses et/ou artérielles récidivantes, des pertes fœtales répétées, une thrombopénie et la présence d'aCL et/ou d'un anticoagulant circulant de type lupique (25).

Le terme a ensuite été modifié en syndrome des anti phospholipides, dès qu'il est apparu que les anticorps reconnaissaient également divers phospholipides anioniques (26).

Actuellement on emploie volontiers le terme de syndrome des anti phospholipides/cofacteurs, pour tenir compte des développements récents concernant les cofacteurs protéiques liés aux phospholipides, telle la bêta 2 GP 1 et la prothrombine (27).

La définition actuelle du SAPL est donnée selon des critères dits de Sapporo, révisés en 2006 lors du congrès de Sydney, résumés dans le tableau 2 (28). L'existence de thrombose veineuse superficielle n'est pas considérée comme un critère diagnostique.

Tableau 2 : Critères actualisés de Sapporo de classification du SAPL

• Critères cliniques :

1) Thrombose vasculaire :

Au moins un épisode de thrombose veineuse ou artérielle ou des petits vaisseaux dans n'importe quel organe.

La thrombose doit être confirmée par des méthodes objectives validées (imagerie ou histologie). En cas de confirmation histologiques, la thrombose doit être présente sans signe inflammatoire de la paroi vasculaire.

2) Morbidité obstétricale :

(a) Une ou plusieurs pertes fœtales survenant à 10 semaines de grossesse ou au-delà, le fœtus étant morphologiquement normal sur les données d'ultrasons ou de l'examen direct du fœtus.

(b) Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34^{ème} semaine de grossesse suite : (i) à une éclampsie ou à une sévère éclampsie ou (ii) insuffisance placentaire documentée, ou

(c) 3 avortements spontanés ou plus survenant avant 10 semaines de grossesse après exclusion de toutes causes anatomiques ou hormonales maternelles et de toutes causes chromosomiques d'origine parentale.

• Critères biologiques :

1) Présence d'un lupus anticoagulant à au moins 2 déterminations espacées d'au moins 12 semaines.

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

3) Présence d'anticorps anti bêta 2 GP1 IgG ou IgM dans le sérum ou dans le plasma (à un titre > 99^{ème} percentile), à au moins 2 occasions espacées d'au moins 12 semaines, utilisant une méthode ELISA standardisée.

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

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

A titre indicatif, ces facteurs de risque sont : l'âge > 55 ans chez l'homme et > 65 ans chez la femme, la présence d'un facteur de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, augmentation des LDL ou taux bas d'HDL cholestérol, tabac, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce, BMI \geq 30, microalbuminurie, filtration glomérulaire < 60 mL/mn), une thrombophilie héréditaire, la prise d'oestrogénostatifs, un syndrome néphrotique, un cancer, une immobilisation, une chirurgie.

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

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

IIa : Lupus anticoagulant présent isolément

IIb : Anticorps anti cardiolipine présents isolément

IIc : Anticorps anti bêta 2 GP1 présents isolément

Initialement considéré comme un sous-groupe entièrement inclus au sein du lupus systémique, le SAPL est en fait parfois rencontré de façon totalement isolée de toute manifestation clinique ou biologique du lupus : on parle de syndrome primaire des anti phospholipides (SAPL I), par opposition au SAPL secondaire (SAPL II) à un lupus, ou plus rarement à une autre connectivite, une vascularite systémique ou une affection maligne. Il est en effet très fréquent de trouver des anticorps anti phospholipides, anti cardiolipine surtout, mais parfois aussi lupus anticoagulant, au cours de situations cliniques variées ; mais en l'absence de toute symptomatologie clinique évocatrice, on ne parlera pas de SAPL II, mais d'association avec des Ac anti phospholipides.

Les manifestations cliniques du SAPL sont variables. Dans une série de 1000 patients avec un SAPL I ou un SAPL II, les différentes manifestations cliniques étaient les suivantes : 32% de thrombose veineuse profonde, 22% de thrombopénie, 20% de livedo reticularis, 13% d'accident vasculaire cérébral, 9% de thrombose veineuse superficielle, 9% d'embolie pulmonaire, 8% de perte fœtale, 7% d'accident ischémique transitoire et 7% d'anémie hémolytique (29).

Le risque thromboembolique pourrait augmenter avec le nombre de tests de détection positifs et avec l'importance du taux de positivité (30).

Le traitement des évènements thrombotiques repose sur l'anticoagulation curative au long cours par héparine puis traitement anti vitamine K. La prévention primaire se fait par aspirine faible dose (31).

4. Les anticorps anti phosphatidyl éthanolamine

La phosphatidyl éthanolamine est un phospholipide zwitterionique qui est un composant majeur des membranes cellulaires, représentant entre 20 et 50% de la totalité des phospholipides. Par ailleurs, ce phospholipide joue un rôle important dans la coagulation puisqu'il potentialise l'activation de la protéine C (32, 33).

Dans une étude multicentrique, Sanmarco et al montrent que la prévalence des Ac anti phosphatidyl éthanolamine était de 15% chez 270 patients présentant une thrombose veineuse ou artérielle comparé à 3% dans la population contrôle ($p < 0,001$) (34).

Enfin, la présence d'un anticorps anti phosphatidyl éthanolamine semble bien corrélée aux manifestations cliniques du syndrome des anti phospholipides et son dosage présente donc un intérêt dans les situations de SAPL 'séronégatifs' (35).

5. Physiopathologie des anticorps anti phospholipides

Elle reste en grande partie méconnue. En effet, le rôle pathogène direct des APL ou des anticofacteurs est rarement démontré, malgré l'existence de modèles expérimentaux.

Il semble cependant que les manifestations cliniques du SAPL résultent d'un effet des APL sur les voies de la coagulation :

- effet procoagulant sur la protéine C, l'annexine V, les plaquettes, les protéases sériques, les Toll-like receptor, le facteur tissulaire,
- altération de la fibrinolyse.

Il est plausible que ces anticorps anti phospholipides apparaissent chez des individus présentant une susceptibilité (atteints d'une maladie de système comme par exemple le lupus érythémateux disséminé), suite à une exposition à un agent infectieux... Le SAPL apparaîtrait après un deuxième facteur déclenchant : tabagisme, immobilisation prolongée, grossesse ou post partum, contraception orale, traitement hormonal substitutif, cancer, syndrome néphrotique, hypertension artérielle ou dyslipidémie (36).

Les études in vitro suggèrent que les anticorps anti bêta 2 GP1 interfèrent avec l'activité de la protéine S (37). Elles montrent aussi que d'autres anticorps anti phospholipides pourraient avoir des effets similaires sur la protéine C et sur d'autres facteurs de la coagulation comme le facteur Va (38).

Des complexes anticorps anti bêta 2 GP1 et anti cardiolipine et des anticorps anti bêta 2 GP1 entraîneraient activation et agrégation plaquettaire (39, 40).

Les anticorps anti phospholipides pourraient aussi entraîner une activation des cellules endothéliales (41). Ils interféreraient par ailleurs avec la clairance des cellules endothéliales en apoptose, favorisant ainsi la survenue de thrombose (42).

L'activation du complément intervient possiblement, au moins dans certaines manifestations. Ainsi, chez la souris présentant des anticorps anti phospholipides, la survenue de fausse couche passe en partie par l'activation du complément (43).

Chez l'homme, les études cliniques des mécanismes favorisant la thrombose retrouvent tout d'abord le rôle possible d'une activation du complément sans que l'on puisse clairement déterminer s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de l'hypercoagulabilité (44).

Les études cliniques montrent aussi l'importance des anticorps anti bêta 2 GP1 dans la physiopathologie du SAPL. Les anticorps anti bêta 2 GP1 semblent plus corrélés au

développement d'un SAPL que les anticorps anti cardiolipine ou la présence isolée d'un lupus anticoagulant. Ainsi, dans une étude de 100 patients présentant un LA, 12 des 14 patients ayant présenté un évènement thromboembolique avaient un allongement du DRVVT, un test de coagulation très sensible aux anticorps anti bêta 2 GP1 (45).

6. Affections associées à la présence d'anticorps anti phospholipides

Si les APL sont des marqueurs sérologiques du SAPL, ils peuvent être associés à d'autres affections médicales, sans pour autant que leur rôle soit bien établi.

Les situations cliniques associées aux APL sont les suivantes (46) :

- SAPL primaire
- SAPL associé au LES
- Présence isolée d'Ac anti phospholipides
 - Sujets asymptomatiques, notamment entourage familial de SAPL
 - Maladies auto-immunes : LES sans SAPL, maladie de Horton / pseudopolyarthrite rhizomélique, sclérodermie, Gougerot-Sjögren, polychondrite, thrombopénie auto-immune, thyroïdite, sclérose en plaques
 - Traitement inducteur : procaïnamide, phénothiazines, hydantoïnes, quinidine, hydralazine, bêtabloquants, interféron alpha...
 - Infections : viroses aiguës, VIH, hépatite C, syphilis, maladie de Lyme, tuberculose, paludisme...
 - Cancers solides, hémopathies malignes, immunoglobulines monoclonales
 - Divers : sarcoïdose, maladie de Crohn, spondylarthropathies, diabète insulino-dépendant, insuffisance rénale terminale, insuffisance hépatocellulaire aiguë, éthyliisme chronique, maladie périodique, stérilité, coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD).
 - Athérosclérose précoce et accélérée

7. Anticorps anti phospholipides et athérosclérose

a) Données expérimentales

Le LDL oxydé et la bêta 2 GP1 sont présents dans la plaque d'athérome et les anticorps dirigés contre ces protéines augmentent in vitro l'accumulation de LDL dans les macrophages (47).

On note une augmentation de l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales lorsqu'on met en culture des cellules endothéliales avec des Ac anti cardiolipine ou des Ac anti bêta 2 GP 1 (41).

Par ailleurs les Ac anti phospholipides se lient aux plaquettes et les activent, entraînant une augmentation de la coagulation (48).

Enfin, les Ac anti bêta 2 GP 1 diminuerait l'activité de la paraoxonase 1, enzyme attachée au HDL dans le plasma et ayant une activité anti oxydante (49).

b) Données cliniques

Dans une étude réalisée sur une population de 64 patients présentant un LES, une augmentation du risque de maladie cardio vasculaire était trouvé chez les patients qui présentaient un taux augmenté de triglycérides et des Ac anti cardiolipine positifs. La présence d'Ac anti cardiolipine seule n'était pas significativement corrélée à une augmentation du risque cardio vasculaire (50). Ce paragraphe sera développé dans la discussion de ce travail.

8. Anticorps anti phospholipides et cancer

La thrombose est une complication fréquemment observée chez le patient atteint de cancer, et la présence d'Ac anti phospholipides semble augmenter le risque thrombotique (51). Mais l'association entre cancer et Ac anti phospholipides a été décrite dans un nombre important d'études épidémiologiques, indépendamment des événements thrombotiques (52, 53).

Différents mécanismes pourraient expliquer l'association entre anticorps anti phospholipides et cancer :

- la production d'auto anticorps par le système immunitaire en réponse à la présence d'antigènes tumoraux,
- la production d'anticorps monoclonaux à activité LA et anticorps anti cardiolipine,
- et la sécrétion par les cellules tumorales d'anticorps anti cardiolipine.

Les cancers les plus fréquemment associés aux anticorps anti phospholipides dans une revue de la littérature de Gómez-Puerta étaient pour un quart des tumeurs hématologiques (lymphome malin non hodgkinien, leucémie myéloïde chronique, lymphome B, lymphome splénique). Les tumeurs solides associées aux APL sont volontiers, le carcinome rénal à cellules claires, l'adénocarcinome pulmonaire, l'adénocarcinome mammaire, le mélanome, et le cancer primitif d'origine indéterminée. Il n'existe pas de différence entre les hommes et les femmes concernant la prévalence des APL dans la pathologie cancéreuse (54).

La relation causale entre anticorps anti phospholipides et événement thromboembolique chez les patients atteints de cancer reste discutée. Ces auto anticorps pourrait être en effet un épiphénomène du cancer comme le suggère une étude récente de Font qui ne retrouve qu'une faible prévalence d'auto anticorps persistant dans le temps chez des patients cancéreux ayant une maladie veineuse thromboembolique. Il n'y avait pas dans ce travail de différence socio démographique, dans la présentation clinique, ou en terme d'évolution chez les patients atteints de cancer ayant une maladie veineuse thromboembolique selon la présence ou l'absence d'anticorps anti phospholipides (55).

IV. Méthodologie de l'étude

1. Objectifs de l'étude

Les trois objectifs suivants ont été retenus pour cette étude :

- déterminer la prévalence des anticorps anti phospholipides chez des patients hospitalisés ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs,
- comparer les caractéristiques cliniques, biologiques, et radiologiques de l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs en fonction de la présence ou de l'absence d'anticorps anti phospholipides,
- apprécier la signification pronostique des anticorps anti phospholipides en termes de mortalité, de morbidité cardiovasculaire, et de survenue de cancer.

2. Déroulement de l'étude

Il s'agit d'une étude menée de façon prospective entre mai 2003 et janvier 2012 au CHRU de Lille, avec la collaboration du Centre d'Investigation Clinique. Le Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Lille a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude en date du 6 juin 2000.

La participation à l'étude était proposée aux patients artéritiques, hospitalisés au CHRU de Lille, et devant bénéficier d'une artériographie des membres inférieurs ou d'une ARM.

La taille de l'échantillon a été choisie à partir des données de l'étude de Puisieux et al (56) afin d'avoir une robustesse suffisante et de contourner les éventuels aléas liés à l'échantillonnage.

Le consentement du patient, les données anamnestiques et cliniques, et un prélèvement sanguin sont recueillis à J0. Une consultation et un deuxième prélèvement sanguin sont effectués à 2 mois. Le suivi est annuel jusqu'à janvier 2012 avec appel téléphonique du patient, de son médecin traitant : l'appel est orienté sur la recherche de complications

cardiovasculaires, la recherche d'événements thromboemboliques, la découverte d'une néoplasie ou toute autre modification de l'état de santé survenue dans l'intervalle.

3. Critères d'inclusion

L'ensemble des critères suivants était nécessaire à l'inclusion :

1. Présence de signes clinique d'AOMI (claudication intermittente, douleur de décubitus, ulcère artériel, nécrose digitale).
2. Franche diminution ou absence des pouls périphériques.
3. Index de pression résiduelle inférieur à 0.9 ou artériopathie oblitérante objectivée par une méthode d'imagerie.
4. Patient ayant signé le consentement informant des buts et du déroulement de l'étude.

4. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient représentés par :

1. La prise de médicaments pouvant induire des APL (phénothiazines, hydralazine, quinidiniques, acide valproïque) à l'exception des bêtabloquants.
2. Une pathologie auto-immune avérée.
3. Une pathologie cancéreuse évolutive.
4. Une maladie infectieuse évolutive.
5. Une coronaropathie instable – infarctus du myocarde, angioplastie coronaire percutanée, pontage aorto-coronaire, syndrome coronarien aigu défini par un angor de novo ou la majoration d'une symptomatologie ancienne – dans les six mois précédents.
6. Un accident vasculaire cérébral dans les six mois précédents.
7. La grossesse.
8. Les patients mineurs.
9. Les patients sous l'effet d'une mesure de protection juridique.

5. Recueil des données

Le recueil des données anamnestiques et cliniques était effectué à l'inclusion. Ont été précisés :

- les antécédents vasculaires et thromboemboliques des patients : angor ou cardiopathie ischémique documentée infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ischémie artérielle aiguë des membres, geste de revascularisation artérielle (toute localisation), thrombose de pontage ou stent, thrombose rétinienne, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, avortement spontané,
- les antécédents de néoplasie,
- les antécédents familiaux de maladie cardiaque ou vasculaire,
- les facteurs de risque cardiovasculaire : tabagisme, hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, obésité,
- les caractéristiques de l'AOMI : durée d'évolution, stade selon la classification de Leriche et Fontaine,
- la présence ou non d'ulcérations cutanées, d'une gangrène distale, d'une acrocyanose, d'un purpura, d'un livedo, d'un phénomène de Raynaud,
- les thérapeutiques reçues : antiagrégant plaquettaire, anti vitamine K, statine, IEC, bêtabloquant, vasodilatateur artériel.

Les données biologiques suivantes ont été recueillies : numération globulaire avec formule sanguine, numération plaquettaire, cholestérolémie totale, HDL et LDL cholestérol, triglycérides, créatininémie, Lp(a), homocystéine, fibrinogène, CRPus, facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires. Les données concernant les dosages de Lp(a), homocystéine, fibrinogène, CRPus, facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires ne seront pas présentées.

Dans ce travail, nous avons retenu le diagnostic d'insuffisance rénale sévère pour une clairance < 30 ml/min.

Cinq millilitres de sérum ont été prélevés pour chaque patient à M0 et M2, centrifugés, congelés puis cryopréservés à -80°C, en vue de la réalisation des dosages d'APL.

6. Détermination des Ac anti phospholipides

Un dosage du TCA (Temps de Céphaline + Activateur) et du TP (Temps de Prothrombine) a été réalisé pour chaque patient. Un anticoagulant circulant était recherché prospectivement et de manière systématique en l'absence d'héparinothérapie (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire).

La recherche d'Ac anti cardiolipine d'isotype IgG et IgM (Anti-cardiolipin Screen, Anti cardiolipin IgG/IgM, Orgentec, France) et d'anti bêta 2 GP1 d'isotype IgG et IgM (Anti-Beta-2-Glycoprotéine Screen, Anti-Beta-2-Glycoprotéine IgG/IgM, Orgentec, France) par technique ELISA, ainsi que d'anticorps anti phosphatidyl éthanolamine d'isotype Ig G et IgM par technique ELISA a été effectuée dans le laboratoire d'Immunologie du CHRU de Lille par le Dr Dubucquoi.

La valeur seuil de positivité pour les ACL IgG et IgM est fixée par le laboratoire à 10 U/mL. Pour les anticorps anti bêta 2 GP 1 d'isotype IgG et IgM, le seuil de positivité s'établit à 10U/mL. Pour les anti phosphatidyl éthanolamine à 45 U/mL.

Nous avons défini 2 sous-groupes de patients porteurs d'APL :

- APL « classique » : présence à M0 ou à M2 d'au moins un LA, un Ac anti cardiolipine de type IgG ou IgM, ou un Ac anti Bêta2 GP1 de type IgG ou IgM,
- « tous APL » : présence à M0 ou à M2 d'un APL « classique » ou d'un AC anti phosphatidyl éthanolamine de type IgG ou IgM.

7. Classification radiologique des artériopathies

Le réseau artériel des membres inférieurs a été divisé arbitrairement en 6 segments, comprenant 3 étages :

- L'étage iliaque comprenant les artères iliaques primitives, iliaques externes et iliaques internes.
- L'étage fémoro-poplité, comprenant l'artère fémorale commune, les artères fémorales superficielles et profondes et les artères poplitées.
- L'étage jambier, comprenant le tronc tibio-péronier et ses deux branches de division – artère tibiale postérieure et artère péronière – et l'artère tibiale antérieure

Et pour chaque étage, le côté atteint (droite ou gauche).

La classification a été établie pour chaque patient à partir de données artériographiques ou d'angiographie par résonance magnétique. L'atteinte d'un segment était définie par la présence d'au moins une lésion sténosante > 50% ou une occlusion à ce niveau.

8. Evénements étudiés

Nous avons analysé en fonction de la présence ou de l'absence d'APL :

- La mortalité globale (toute cause confondue).
- La survenue d'un événement cardiovasculaire au cours du suivi : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ischémie aiguë de membre inférieur, thrombose artérielle périphérique, amputation, thrombose de stent ou de pontage.
- La survenue d'un cancer au cours du suivi.

9. Méthodologie statistique

L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel SAS version 9.2 de SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

Les données sont exprimées en fréquence ou en pourcentage pour les variables qualitatives, binaires ou nominales. Pour les variables continues, les résultats sont exprimés en moyenne, écart-type ou médiane, minimum, maximum selon les effectifs.

Le test du chi-2 ou du Fisher exact est utilisé pour l'étude des relations entre les variables qualitatives. La comparaison entre les groupes pour les paramètres numériques, est réalisée par le test du U de Mann-Whitney ou par le test du Student (selon les effectifs).

La méthode de Kaplan Meyer a été utilisée pour estimer la survie cumulative. La comparaison de la survie entre les groupes a été réalisée par le test du Log-rank.

Une valeur de $p \leq 0.05$ était considérée comme significative.

V. Résultats

1. Caractéristiques de la population étudiée

190 patients porteurs d'une AOMI, hospitalisés au CHRU et ayant bénéficié d'une artériographie des membres inférieurs ou d'une ARM des membres inférieurs ont été inclus dans la période comprise entre le 01/05/2003 et le 11/07/2006.

Les services accueillant ces patients étaient les services de Chirurgie Cardio-Vasculaire (Hôpital cardiologique), Chirurgie Adulte Ouest (Hôpital Huriez), Médecine Interne et HTA (Hôpital cardiologique), Cardiologie C (Hôpital cardiologique), Médecine Interne (Hôpital Huriez).

4 patients inclus ont renoncé à poursuivre l'étude. 3 patients inclus avaient après analyse un critère d'exclusion, et pour 4 patients, les prélèvements biologiques n'ont pu être techniqués à l'inclusion. Ces patients ont été exclus des analyses.

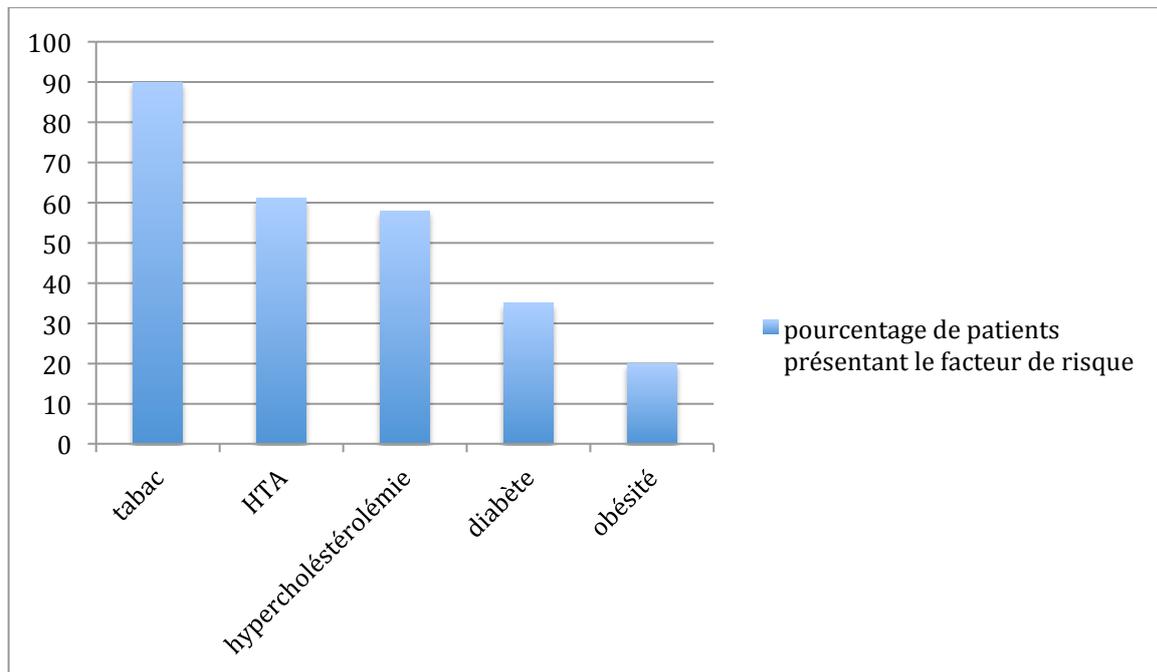
21 patients ont été exclus, les échantillons biologiques n'ayant pas été transmis au laboratoire d'immunologie.

L'analyse des données porte sur les données disponibles de 158 patients.

Il s'agissait de 134 hommes (85%) et de 24 femmes (15%). La moyenne d'âge était de 61,7 ans.

Les principaux facteurs de risque cardiovasculaires de ces patients artéritiques sont représentés dans la figure 3.

Figure 3 : Facteurs de risque cardiovasculaires de la population



Par ailleurs, on peut préciser que 28 patients (18%) avaient 1 facteur de risque cardiovasculaire, 60 patients (38%) en avaient 2, 43 patients (27%) en avaient 3 et enfin 27 artéritiques (17%) en avaient 4.

Concernant les antécédents vasculaires :

- 63 patients (40%) avaient une cardiopathie ischémique,
- 13 artéritiques (8%) avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique,
- 24 patients (15%) avaient déjà présenté une ischémie aiguë artérielle d'un membre,
- 135 (85%) avaient déjà eu un geste de revascularisation artérielle (incluant le ou les gestes de revascularisation, motivant l'hospitalisation au moment de l'inclusion),
- 62 patients (39%) avaient eu un pontage de membre inférieur,
- 13 (8%) avaient eu une thrombo-endartériectomie de membre inférieur,
- 96 (61%) avaient eu un geste de dilatation artérielle au niveau des membres inférieurs,
- 13 artéritiques (8%) avaient été amputés,
- 8 artéritiques (5%) présentaient une sténose carotidienne,
- 10 (6%) avaient bénéficié d'une endartériectomie,

- 34 patients (24%) avaient présenté une thrombose de pontage ou de stent,
- 2 patients avaient présenté une thrombose rétinienne,
- 2 patients signalaient un antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire.

Par ailleurs, 2 patientes avaient un antécédent de fausse couche spontanée.

Neuf artéritiques (6%) avaient au moins un antécédent de néoplasie considéré comme guérie. Il s'agissait pour 3 artéritiques d'un cancer de la prostate, pour un patient d'un cancer du colon, pour 5 autres de cancers ORL (1 cancer du sinus piriforme et de l'œsophage, 3 carcinomes épidermoïdes du larynx, 1 cancer du sillon amygdaloglosse) dont 1 cancer du poumon synchrone pour l'un des patients.

Les artéritiques inclus avaient une durée d'évolution de leur maladie de 6 ans en moyenne. 71% étaient au stade 2 de la classification de Leriche et Fontaine, 13% étaient en stade 3, et 16% étaient au stade 4. Le périmètre moyen de marche était de 276 mètres.

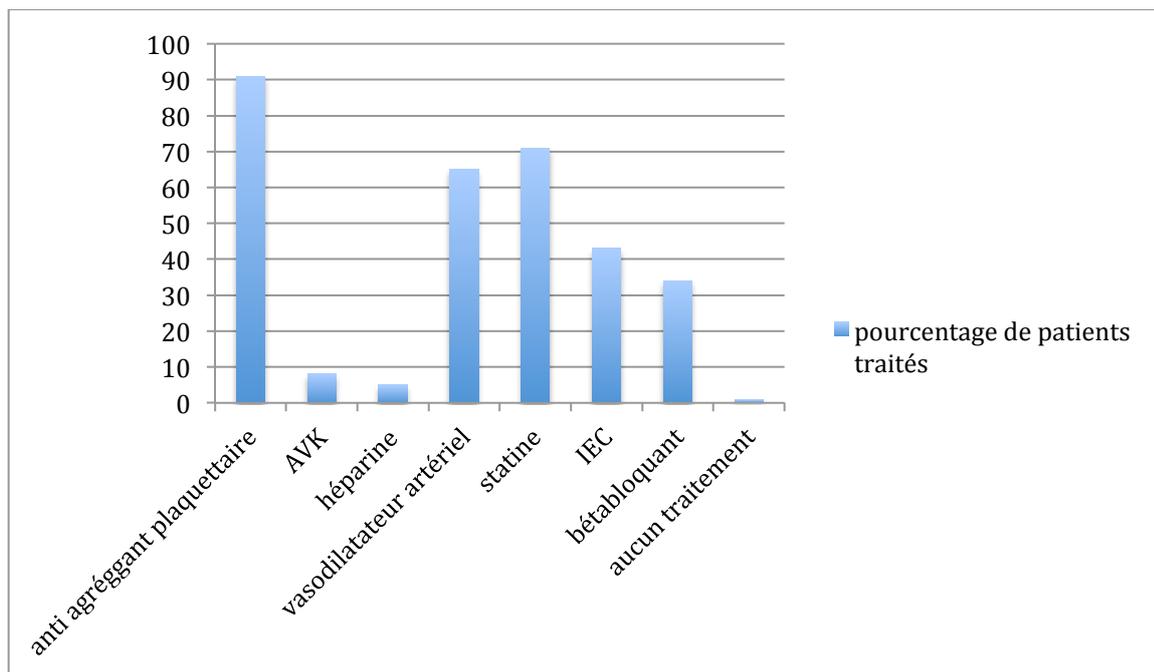
La dispersion des lésions athéromateuses en imagerie était définie par un score sur six, en fonction des étages atteints (cf Méthodologie).

- 21 patients avaient 1 segment atteint,
- 51 patients avaient 2 segments atteints,
- 35 patients avaient 3 segments atteints,
- 30 patients avaient 4 segments atteints,
- 15 patients en avaient 5 atteints et
- 6 patients en avaient 6 atteints.

Les prescriptions médicamenteuses ayant trait à l'AOMI et observées dans ce travail sont rapportées sur la figure 4.

Le traitement antiagrégant plaquettaire était prescrit chez 143 patients (91%), 12 patients étaient traités par anti vitamine K (8%), et 8 patients par héparine (5%). 102 patients étaient traités par vasodilatateur (64%), 112 patients par statine (71%), 68 artéritiques (43%) étaient traités par IEC, 54 (34%) suivaient un traitement par bêta bloquant. Un patient ne recevait aucune thérapeutique au moment de son inclusion.

Figure 4 : Prescriptions médicamenteuses dans la population



2. Prévalence des Ac anti phospholipides

La prévalence des APL « classiques » (LA, aCL, Ac anti bêta 2 GP1) était de 8,2% (13/158) dans la population étudiée.

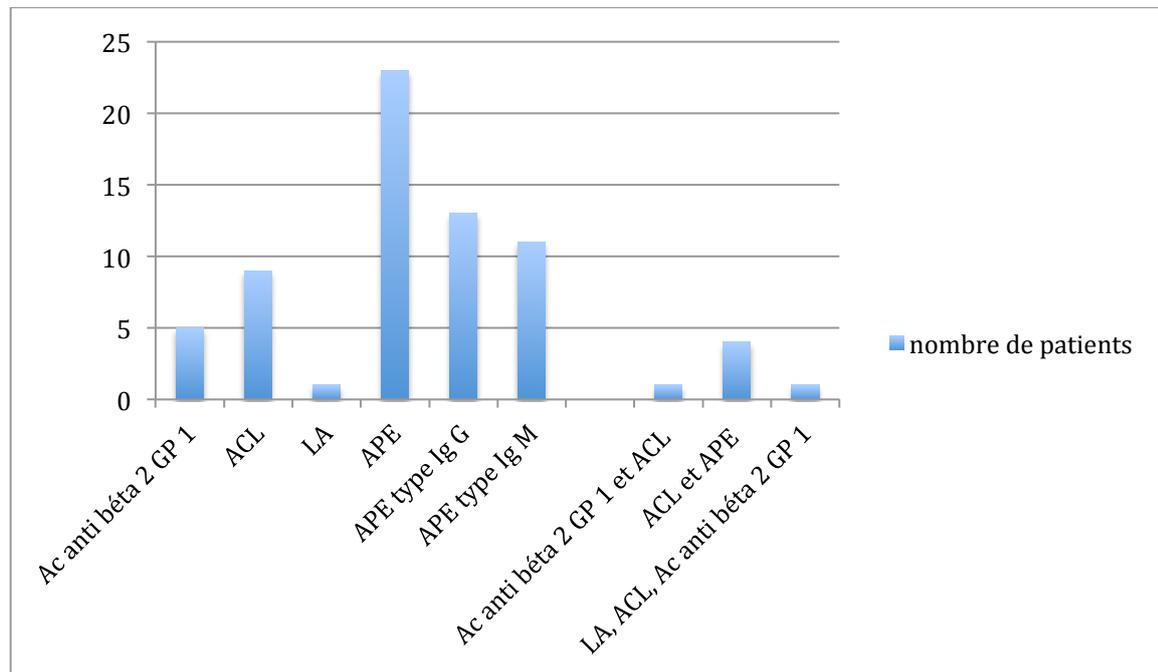
La prévalence des APL « classiques » ou Ac anti phosphatidyl éthanolamine était de 20,3% (32/158).

Les types d'APL retrouvés dans ce travail sont représentés dans la figure 5.

5 artéritiques avaient des Ac anti bêta 2 GP 1 (3%), 9 patients avaient des Ac anti cardiolipine (6%), et 1 patient un lupus anticoagulant. 23 patients avaient des Ac anti phosphatidyl éthanolamine (15%), 13 de type IgG (médiane = 82 UI/l) et 11 de type IgM (médiane= 88 UI/l) (1 patient ayant à la fois des IgG et IgM).

6 patients présentaient au moins 2 Ac anti phospholipides positifs. Il s'agissait pour 1 patient d'Ac anti bêta 2 GP 1 et d'Ac anti cardiolipine de type IgG, pour 1 autre d'Ac anti cardiolipine de type IgM et d'Ac anti phosphatidyl éthanolamine de type IgG et IgM, pour le troisième patient d'un anticoagulant circulant, d'un Ac anti cardiolipine et d'un Ac anti Bêta 2 GP 1 de type IgM. Deux patients avaient des Ac anti cardiolipine et Ac anti phosphatidyl éthanolamine de type IgG. Le dernier avait des Ac anti cardiolipine et antiphosphatidyl éthanolamine de type IgM.

Figure 5: Types d'APL retrouvés dans la population



3. Descriptif de la population porteuse d'anticorps anti phospholipides

Les groupes de patients ont été comparés en fonction de la présence ou de l'absence d'APL. L'analyse a été réalisée pour chaque sous-groupe d'APL (lupus anticoagulant, ACL, AC anti bêta 2 GP1, et APE), puis selon la présence d'un APL « classique », enfin selon la présence d'un APL « classique » ou d'un APE (cf. méthodologie).

Seuls les résultats concernant les deux derniers groupes seront exposés dans ce travail, en raison des faibles effectifs observés dans les différents sous-groupes.

a) Descriptif de la population porteuse d'APL classique

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les patients qui avaient des Ac anti phospholipides « classiques » et ceux qui n'en avaient pas en terme d'âge, de sexe, de stade d'AOMI, de facteurs de risque cardio vasculaire, d'antécédents vasculaires artériels ou veineux ou de cancer (tableau 3). La fréquence de l'insuffisance rénale sévère était plus grande chez les patients porteurs d'un APL « classique ».

Tableau 3: Descriptif de la population porteuse d'APL classiques

Caractéristiques	APL « classique » négatif	APL « classique » positif	p
	N=145	N=13	
	Nombre (%)	Nombre (%)	
Age (moyenne ± DS)	62 ± 10	62 ± 12	ns
Sexe féminin	23 (16)	1 (8)	ns
ATCD d'IDM	36 (25)	1 (8)	ns
ATCD d'AVC/AIT	11 (8)	2 (15)	ns
ATCD d'ischémie de membre inférieur	24 (17)	0 (0)	0.2
ATCD de revascularisation artérielle	123 (85)	12 (92)	ns
ATCD de TVP ou embolie pulmonaire	2 (1)	0 (0)	ns
ATCD de cancer	7 (5)	2 (15)	0.2
Hypertension artérielle	88 (61)	8 (61)	ns
Diabète	52 (36)	4 (31)	ns
Tabagisme	130 (90)	12 (92)	ns
Hypercholestérolémie	84 (58)	7 (54)	ns
IMC (moyenne ± DS)	26 ± 4	24 ± 4	0.1
Insuffisance rénale sévère	25 (19)	5 (50)	0.04
Classification de Leriche et Fontaine			
Stade 2	102 (70)	10 (77)	ns
Stade 3	19 (13)	2 (15)	ns
Stade 4	24 (17)	1 (8)	ns

b) Descriptif de la population porteuse d'au moins un APL

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes de patient en terme d'âge, de sexe, d'antécédents vasculaires artériels ou veineux, d'antécédent de cancer, de facteur de risque cardio vasculaire ou de stade d'AOMI. (Tableau 4)

Tableau 4: Descriptif de la population porteuse d'au moins un APL

Caractéristiques	Tous APL négatif	Tous APL positif	p
	N=126	N=32	
	Nombre (%)	Nombre (%)	
Age (moyenne ± DS)	62 ± 10	60 ± 11	ns
Sexe féminin	19 (15)	5 (16)	ns
ATCD d'IDM	33 (26)	4 (13)	0.2
ATCD d'AVC/AIT	10 (8)	3 (9)	ns
ATCD d'ischémie de membre inférieur	21 (17)	3 (10)	ns
ATCD de revascularisation artérielle	109 (87)	26 (81)	ns
ATCD de TVP ou EP	1 (1)	1 (3)	ns
ATCD de cancer	6 (5)	3 (9)	ns
Hypertension artérielle	78 (62)	18 (56)	ns
Diabète	46 (37)	10 (31)	ns
Tabagisme	113 (90)	29 (91)	ns
Hypercholestérolémie	73 (58)	18 (56)	ns
IMC (moyenne ± DS)	26 ± 4	25 ± 4	ns
Insuffisance rénale sévère	23 (20)	7 (26)	ns
Classification de Leriche et Fontaine			
Stade 2	87 (69)	25 (78)	ns
Stade 3	17 (13)	4 (13)	ns
Stade 4	22 (17)	3 (9)	ns

4. Suivi des patients artéritiques

Le temps de suivi moyen a été de 5,8 ans +/- 2,3 ans avec une médiane de 6 ans.

a) Descriptif des événements

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes de gestes de revascularisation artérielle ou concernant les autres événements vasculaires au cours du suivi, entre les patients porteurs d'APL et les patients non porteurs d'APL (tableau 9 et 10)

Tableau 9 : Evènements vasculaires artériels en fonction de la présence d'APL « classiques »

Évènements vasculaires	APL “classiques” négatifs N=145	APL “classiques” positifs N=13
	Nombre (%)	Nombre (%)
Décès	42 (29)	5 (38)
AVC	12 (8)	2 (15)
IDM	16 (11)	1 (8)
Thrombose artérielle périphérique	23 (16)	1 (8)
Amputation	14 (10)	0 (0)
Thrombose de pontage	17 (12)	2 (15)
Thrombose de stent	1 (1)	0 (0)
Thrombose rétinienne	0 (0)	0 (0)
TVP/EP	2 (1)	0 (0)
Dilatation artérielle	55 (38)	1 (8)
Pontage artériel	50 (34)	4 (31)
Cancer	42 (29)	2 (15)

Tableau 10 : Evènements vasculaires artériels selon le statut « tous APL »

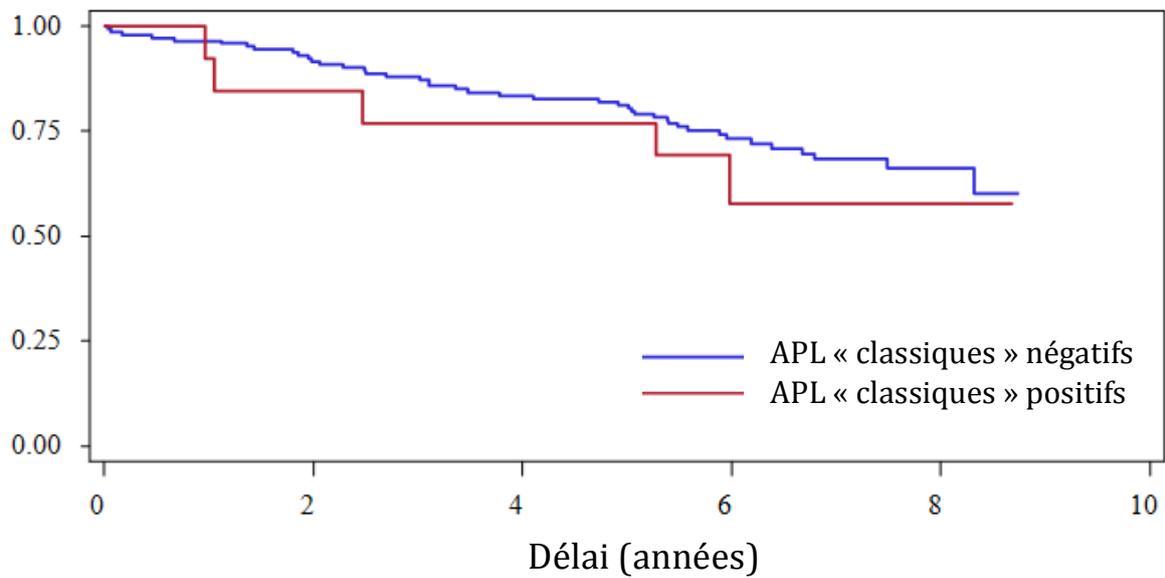
Évènements vasculaires	“Tous APL” négatifs	“Tous APL” positifs
	N=126	N=32
	Nombre (%)	Nombre (%)
Décès	35 (28)	12 (37,5)
AVC	9 (7)	5 (16)
IDM	15 (12)	2 (6)
Thrombose artérielle périphérique	18 (14)	6 (19)
Amputation	14 (11)	1 (3)
Thrombose de pontage	16 (13)	3 (9)
Thrombose de stent	0 (0)	1 (9)
Thrombose rétinienne	0 (0)	0 (0)
TVP/EP	2 (2)	0 (0)
Dilatation artérielle	48 (38)	8 (25)
Pontage artériel	45 (36)	9 (28)
Cancer	20 (16)	7 (22)

b) Mortalité globale

La survie des patients artéritiques à 2 ans était de 91%. La survie à 5 ans était de 81%.

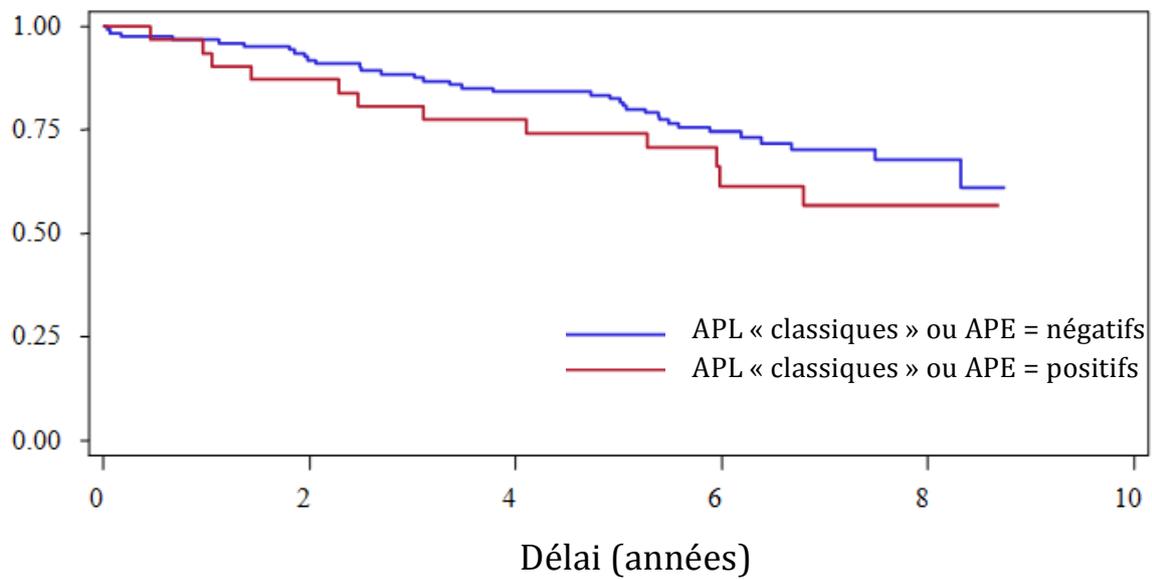
La présence d’anticorps anti phospholipides n’était pas significativement associée à une surmortalité (tableaux 5 et 6).

Tableau 5: Mortalité globale en fonction de la présence d'APL « classiques »



Suivi en années	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombre de patients encore suivis									
APL « classiques » négatifs	137	127	120	113	109	70	47	18	0
APL « classiques » positifs	12	11	10	10	10	5	4	3	0

Tableau 6: Mortalité globale selon le statut « tous APL » (APL « classique » ou APE)

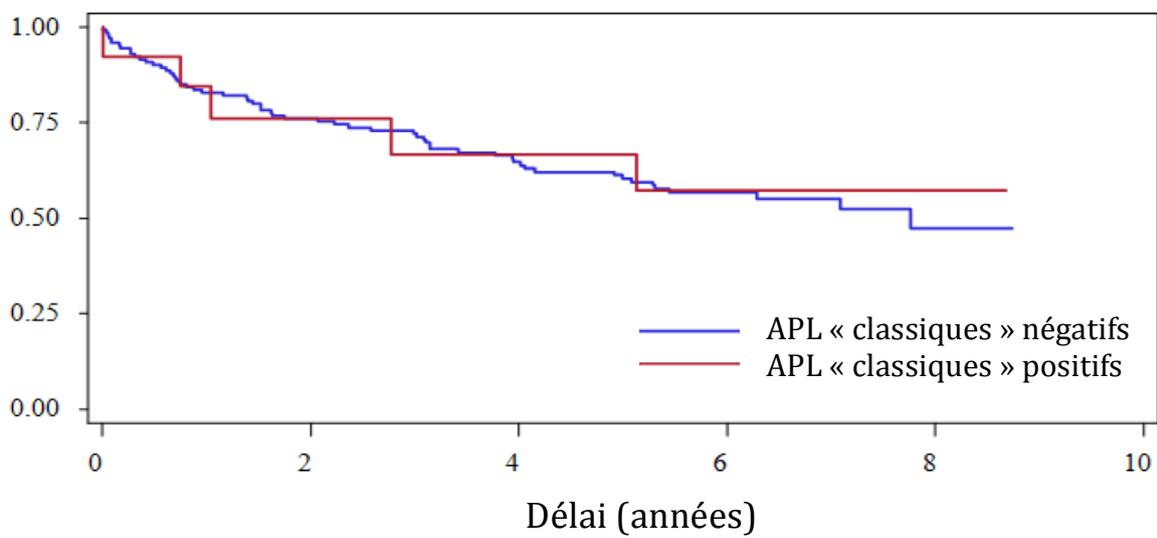


Suivi en années	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombre de patients encore suivis									
Tous APL négatifs	120	111	105	99	97	62	42	16	0
Tous APL positifs	29	27	25	24	22	13	9	5	0

c) Evènements cardio vasculaires artériels

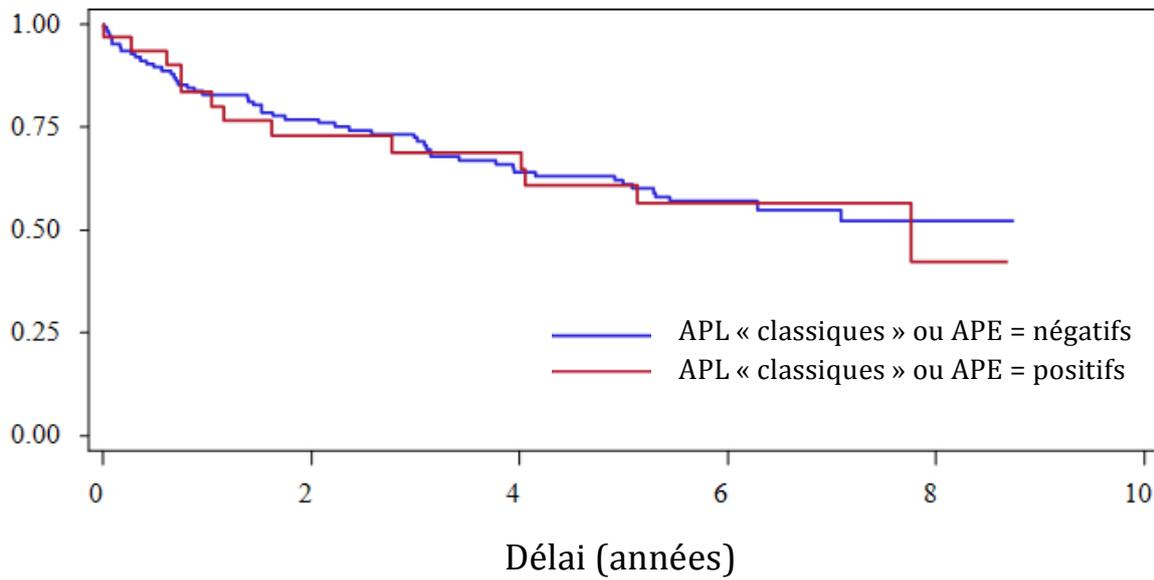
La présence d'anticorps anti phospholipides n'était pas significativement associée à la survenue d'évènements cardiovasculaires artériels. (Tableaux 7 et 8)

Tableau 7: Evènements cardio vasculaires artériels chez les patients en fonction de la présence d'APL « classiques »



Suivi en années	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombre de patients sans événement encore suivis									
APL « classiques » négatifs	114	96	89	76	70	39	22	7	0
APL « classiques » positifs	10	9	7	7	7	4	4	3	0

Tableau 8: Evènements cardio vasculaires artériels en fonction du statut « tous APL » (APL « classiques » ou APE)



Suivi en années	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombre de patients sans événement encore suivis									
Tous APL négatifs	100	85	79	66	63	35	20	7	0
Tous APL positifs	24	20	17	17	14	8	6	3	0

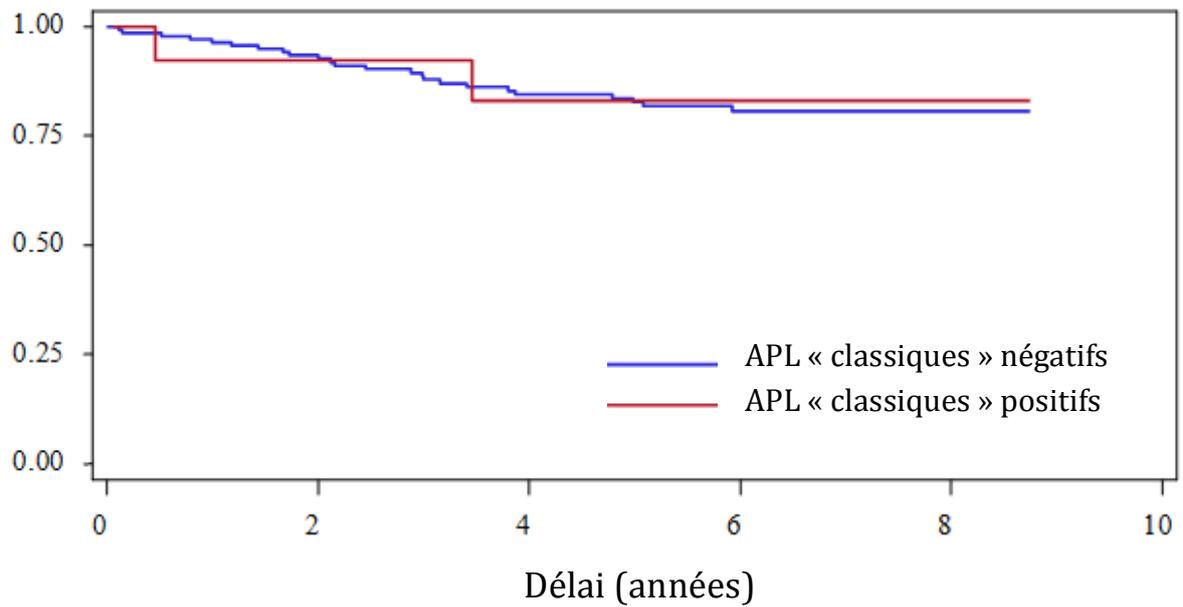
d) Cancer

27 patients se sont vus découvrir une néoplasie au cours du suivi, dont 3 patients avec 2 localisations différentes. Les localisations des cancers incidents étaient (total n=30) :

- Poumon : n= 8
- ORL : n=7
- Prostate : n= 4
- Vessie : n=2
- Primitif inconnu : n=2
- Cancer neuro-endocrine : n=1
- Rectum : n=1
- Œsophage : n=1
- Rein : n=1
- Oligodendrogliome cérébelleux : n=1
- Mélanome : n=1
- Carcinome hépato-cellulaire : n=1

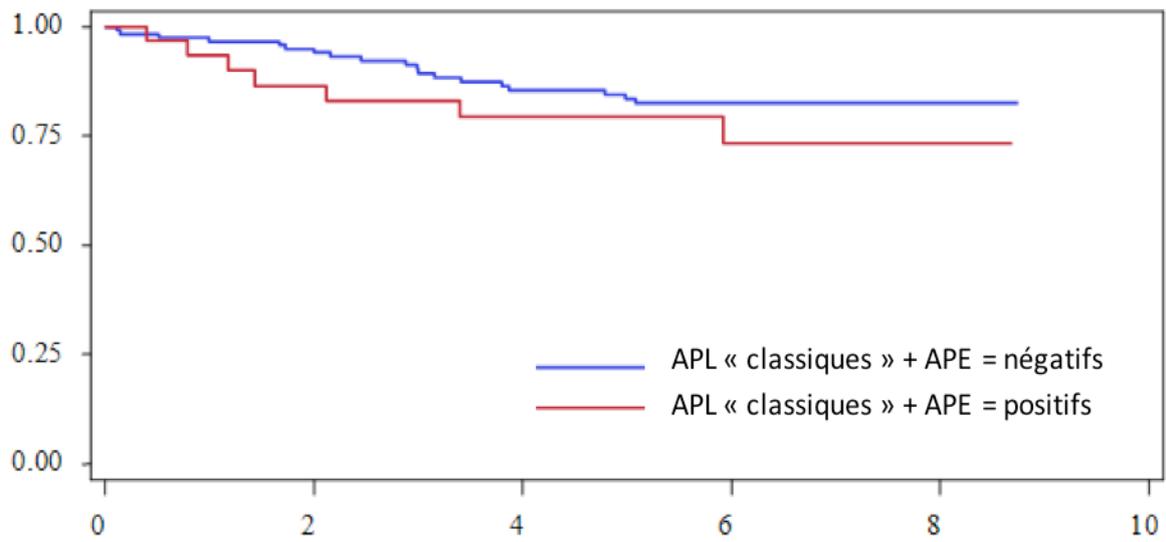
La présence d'Ac anti phospholipides n'était pas significativement associée à la survenue de cancer. (Tableaux 11 et 12)

Tableau 11: Incidence des cancers en fonction de la présence d'APL « classiques »



Suivi en années	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombre de patients sans événement encore suivis									
APL « classiques » négatifs	133	120	109	101	95	61	41	16	0
APL « classiques » positifs	12	11	10	9	9	5	4	3	0

Tableau 12: Incidence des cancers selon le statut « tous APL »



Délai (années)

Suivi en années	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombre de patients sans événement encore suivis									
Tous APL négatifs	117	106	96	88	84	55	37	15	0
Tous APL positifs	28	25	23	22	20	11	8	4	0

VI. Discussion

1. Généralités

Les patients inclus dans l'étude avaient une artérite sévère, puisque 85% d'entre eux avaient déjà eu un geste de revascularisation au moment de leur inclusion.

Au cours du suivi (5 ans en moyenne), 39% des patients ont présenté un évènement cardiovasculaire artériel et 62% des patients ont subi un geste de revascularisation artérielle des membres inférieurs. Dans la littérature, l'incidence annuelle d'évènement cardiovasculaire (IDM, AVC ischémique et décès d'étiologie cardio vasculaire) est de 5 à 7% (57).

Dans notre étude, 8% des patients présentaient au moins un anticorps anti phospholipide classique : lupus anticoagulant, Ac anti cardiolipine, Ac anti bêta 2 GP1 et 20% des artéritiques présentaient au moins un Ac anti phospholipides classique ou un Ac anti phosphatidyl éthanolamine. La prévalence des Ac anti cardiolipine était de 5,7%.

Ces chiffres sont plus faibles que ceux habituellement retrouvés dans la littérature. En effet, dans une population comparable de 232 patients artéritiques, F. Puisieux et al retrouvaient la présence d'Ac anti cardiolipine (IgG ou IgM) chez 18% d'entre eux (56). Pour Taylor et al, la prévalence de taux élevés d'ACL (IgG ou IgM) était de 18% chez 234 artéritiques hospitalisés en chirurgie vasculaire (58). Franck et al. retrouvaient chez 77 patients artéritiques symptomatiques 2,6% de patients avec IgG anti bêta 2 GP1, 6,5% d'Ac anti bêta 2 GP 1 de type IgM et 39% d'Ac anti bêta 2 GP 1 de type IgA (59). La signification des Ac anti bêta 2 GP 1 de classe IgA n'est pas précisée. La présence d'Ac anti bêta 2 GP 1 de type IgA n'était d'ailleurs pas prise en compte dans les critères actuels du SAPL.

Il n'y a pas à notre connaissance de données concernant la prévalence des Ac anti phosphatidyl éthanolamine dans l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs. Dans notre étude, 15% des patients présentaient un Ac anti phosphatidyl éthanolamine.

Aucune caractéristique socio-démographique, clinique n'est associée dans notre étude à la mise en évidence d'APL. Ainsi, le sexe, l'âge, les facteurs de risque cardiovasculaires n'étaient pas significativement différents entre les populations sans et avec anticorps anti phospholipides, à l'instar de l'étude de Puisieux et al (56).

2. Anticorps anti phospholipides et mortalité

Le taux de mortalité rapporté dans la littérature des patients ayant une AOMI au stade d'ischémie chronique est de 20% à 1 an du diagnostic. Pour ceux au stade de claudication intermittente, il est estimé à environ 20% à 5 ans (57). Ces chiffres sont comparables à ceux retrouvés dans notre étude.

Puisieux et al. trouvaient que les patients décédés d'une cause cardio vasculaire avaient comparativement aux patients toujours vivant à la fin de l'étude une plus grande probabilité d'avoir des Ac anti cardiolipine de type IgG. Cette différence était également significative pour la mortalité globale (56).

Il existe dans notre population une tendance non significative à la surmortalité chez les patients présentant des Ac anti phospholipides par rapport aux artéritiques n'en ayant pas. Nous n'avons pu analyser les causes de décès des patients.

3. Anticorps anti phospholipides et événements cardio vasculaires

La survenue au cours du suivi d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ou d'une complication vasculaire artérielle ou veineuse au niveau des membres inférieurs n'était pas plus fréquente dans notre étude chez les patients avec Ac anti phospholipides par rapport à ceux sans Ac anti phospholipides. Ces résultats sont néanmoins à interpréter avec deux limites. L'une est liée à la méthode d'analyse statistique utilisée – le décès était dans les analyses statistiques considéré comme un risque compétitif de l'événement vasculaire étudié – et l'autre à l'attente de l'analyse complète avec les données manquantes (une vingtaine de patients).

La relation entre la présence d'Ac anti phospholipides et la survenue de complications liées à l'athérosclérose reste discutée comme le résume la revue de la littérature de Artenjak et al. (60).

Ce lien a été particulièrement étudié dans la pathologie vasculaire coronarienne. Ainsi, Hamsten et al ont montré que chez 62 patients de moins de 45 ans ayant présenté un infarctus du myocarde, 21 % (13 patients) avait des Ac anti cardiolipine persistants. 8 de ces 13 patients (62%) avaient présenté pendant le suivi de 36-64 mois un nouvel évènement

vasculaire artériel ou veineux, comparativement à 25% chez les patients non porteurs d'APL ($p<0,05$)(61).

Vaarala et al. ont montré que le taux d'Ac anti prothrombinase était plus élevé dans un groupe de patients présentant une cardiopathie ischémique que dans le groupe contrôle. Des taux élevés d'Ac anti prothrombinase étaient associés à un surrisque de 2,5 de présenter un événement vasculaire coronarien (62).

Dans une étude prospective portant sur 1150 patients ayant présenté un infarctus du myocarde, les patients ayant un taux d'Ac anti cardiolipine de type IgG élevé avaient un risque plus important de récurrence d'événement cardiaque à 2 ans que les autres ($p=0,01$). En revanche, ceux qui avaient un taux bas d'Ac anti cardiolipine de type IgM étaient également à plus haut risque de récurrence d'événement cardiaque ($p=0,02$) (60).

Dans une étude prospective cas-témoins, Wu et al. retrouvaient une corrélation entre la présence d'Ac anti cardiolipine de type IgG et IgA à l'âge de 50 ans et la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un décès par infarctus du myocarde chez ces mêmes patients entre 60 et 70 ans ($p<0,05$) ; cette association n'était pas retrouvée pour les ACL de type IgM (63).

Dans une autre étude cas-témoins issue du Honolulu Heart Program, Brey et al. ont observé que les ACL dépendant des Ac anti bêta 2 GP 1 de type IgG étaient un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde au cours des 20 années de suivi (64).

Pour Guriek et al., la présence d'Ac anti cardiolipine chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde récent était un facteur prédictif de resténose angiographique ($p<0,01$). En revanche, il n'y avait pas d'association des ACL à une surmortalité, à la récurrence d'infarctus du myocarde ou à la présence d'un thrombus intra cardiaque (65).

Si le lien entre APL et événements coronariens est rapporté dans plusieurs études, il n'est en revanche pas retrouvé dans les études de Sletnes et al. (66), Tsakiris et al. (67), Phadke et al. (65), Raghavan et al. (66) , et Seijas et al. (67). Aucune de ces études intéressant des patients avec une cardiopathie ischémique n'a objectivé de lien significatif entre la présence d'un APL et la survenue de complication thrombotique artérielle ou veineuse.

Concernant la relation possible entre survenue d'accidents vasculaires cérébraux et présence d'Ac anti phospholipides, les études sont contradictoires. Une revue récente de la littérature indique que les APL sont un facteur de risque reconnu d'accident vasculaire cérébral ischémique, mais que le rôle des APL dans la récurrence des AVC n'est pas établi (69). Ainsi, dans l'étude dérivée de la cohorte Framingham, des taux élevés d'Ac anti cardiolipine de type IgG, IgA, ou IgM étaient en analyse multivariée un facteur de risque d'AVC, mais seulement chez la femme avec un risque relatif de 2,6 (70). Dans une cohorte de 132 patients, Levine et al observaient que la présence d'Ac anti cardiolipine de type IgG était un facteur de risque de survenue d'AVC récurrent avec un odds ratio de 2,6 (71). A l'inverse, l'étude APASS ne retrouvait pas ce lien entre AVC ischémique et présence d'Ac anti cardiolipine ou d'un lupus anticoagulant (72). Chez 242 patients victimes d'un AVC de plus de 60 ans, Heinzlef et al. ne retrouvaient pas de corrélation entre présence d'Ac anti phospholipide et récurrence d'un accident vasculaire cérébral (73).

Très peu de données sont disponibles dans l'AOMI. Sofi et al. ont observé que la présence d'ACC était significativement plus importante dans une population de patients artéritiques symptomatiques que dans la population contrôle, indépendamment du sexe et de l'âge (74). Lam et al. retrouvaient chez 79 patients artéritiques avec Ac anti phospholipides ayant bénéficié d'un pontage, une progression de l'artérite (majoration de sténose artérielle en imagerie) chez 73% d'entre eux contre 37% de progression chez les 68 patients artéritiques sans Ac anti phospholipides ($p < 0,001$) (75). La présence d'Ac anti phospholipides (lupus anticoagulant ou Ac anti cardiolipine de type IgG, IgA, IgM) était dans ce travail un facteur de risque de progression de l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs. Les auteurs recommandaient, à la vue de ces données, une surveillance particulièrement attentive des patients artéritiques porteurs d'APL.

Dans une étude prospective de 232 patients, Puisieux et al. ont montré que la présence d'Ac anti cardiolipine était plus fréquente chez les patients artéritiques que dans un groupe témoin (prévalence 16% versus 7%), et que la présence d'anticorps anti cardiolipine de type IgG était associé à une augmentation de la mortalité globale (Hazard ratio = 2,1 , 95% CI : [1,1-4]) et de la mortalité cardio vasculaire Hazard ratio = 2,1 , 95% CI : [1,6-12]) (56). L'étude n'objectivait pas de différence en terme d'événements cardio-vasculaires non fatals, même s'il existe une tendance à plus d'événements thromboemboliques chez les patients porteurs d'ACL de type IgG.

4. Anticorps anti phospholipides et cancer

Dans notre étude, nous observons une tendance à une plus grande fréquence de l'incidence des cancers chez les patients porteurs d'un APL (tous APL confondu), sans toutefois que la différence entre les groupes atteignent la significativité.

Il y a quelques années, une revue de la littérature de Love et Santoro retrouvait chez des patients lupiques un antécédent de cancer plus fréquent chez ceux ayant un lupus anticoagulant ou un Ac anti cardiolipine (52). Parmi 1014 patients hospitalisés dans un service de médecine interne, Schved et al. objectivaient des Ac anti phospholipides chez 72 d'entre eux (7,1%). La maladie associée la plus fréquente était le cancer (14 patients dont 9 évolutifs et 5 en rémission) (53).

Un phénomène thrombotique ou embolique peut représenter la première manifestation d'une pathologie cancéreuse. A l'inverse, chez les malades cancéreux, la présence d'APL augmente le risque thrombotique des malades (76). La question de savoir si les APL constituent un épiphénomène du cancer ou si ils contribuent directement à la thrombogénèse reste posée (77).

Dans l'étude de Puisieux et al., les patients avec Ac anti cardiolipine de type IgG avaient plus fréquemment un antécédent de cancer que les patients sans Ac anti cardiolipine. Il n'est pas précisé dans le suivi des patients artéritiques de cette étude, si l'incidence des cancers augmentait dans le groupe APL. En termes de mortalité par cancer, il n'existait pas de différence significative entre les groupes. Au vu de ces données et des données présentées, les APL ne semblent pas être un marqueur de risque de cancer chez les patients atteints d'AOMI.

Limites de notre étude

Au début de l'étude en 2003, les critères de Sapporo proposaient un intervalle de 8 semaines entre 2 prélèvements positifs pour retenir la présence d'un APL significatif (78). Le délai a été porté à 12 semaines depuis la révision des critères de définition du SAPL en 2006 (28). Malheureusement, l'éloignement géographique n'a pas permis la réalisation d'un second dosage d'APL (M2) pour tous les patients. Aussi dans notre travail, la mise en évidence d'un APL ne signifie pas une présence pérenne de celui-ci. L'objectif de ce travail n'était toutefois pas d'identifier des patients répondant à la définition d'un SAPL.

Néanmoins, un de nos objectifs était d'observer la prévalence des APL dans la population d'artéritiques ayant accepté de participer à l'étude. Nous avons retenu comme APL, ceux habituellement recherchés, qui entrent dans la définition du SAPL, à savoir les Ac anti cardiolipine, Ac anti bêta 2 GPI et lupus anticoagulant (28).

La recherche d'un lupus anticoagulant n'a pu être réalisée chez les patients hospitalisés qui recevaient une anticoagulation curative ou préventive par héparine.

Plusieurs autres APL ont été décrits (anti phosphatidyl inositol, anti phosphatidyl éthanolamine, anti phosphatidyl sérine, anti phosphatidyl choline), mais leur signification n'est pas précisément déterminée. Néanmoins, la recherche d'anticorps anti phosphatidyl éthanolamine semble intéressante dans le contexte de SAPL clinique à Ac anti phospholipides « classiques » négatifs. Aussi, nous avons souhaité les rechercher dans la population artéritique étudiée.

La faible prévalence des APL (8% pour les APL « classiques ») dans notre population par rapport à la prévalence attendue au vu des données antérieurement publiées (18 %), associée au nombre de données manquantes (une vingtaine) – indépendamment de notre fait – limitait la probabilité d'objectiver une différence significative en termes de mortalité ou d'événements cardio-vasculaires. La plus faible fréquence des APL dans notre population tient possiblement au changement de kits de dosages. En effet, dans un travail préliminaire (79) sur un échantillon de 110 patients de l'étude, la prévalence des APL « classiques » avaient été évaluée à 21,6% et à 17% pour les ACL, avec la même technique de dosage en ELISA, mais au moyen de kits différents.

VII. Conclusion

La prévalence des Ac anti phospholipides chez les patients présentant une artériopathie chronique oblitérante symptomatique des membres inférieurs est plus faible dans notre étude que celle retrouvée dans la littérature, avec seulement 3% d'Ac anti beta 2 GP 1, 6% d'Ac anti cardiolipine. La prévalence des Ac anti phosphatidyl éthanolamine dans cette population qui, à notre connaissance n'a jamais été rapportée dans la littérature, est de 15%.

Si certaines études suggèrent un lien entre Ac anti phospholipides et complications vasculaires de la maladie athéroscléreuse, notre étude n'objective pas de lien entre présence d'Ac anti phospholipides et la survenue d'un évènement vasculaire chez le patient artéritique, avec un recul de 5,8 ans. Les APL ne constituent pas un facteur pronostique du risque vasculaire et ne constituent pas non plus un marqueur de risque de cancer chez les patients atteints d'AOMI.

La mise en évidence d'un APL ne modifiant pas le pronostic du patient artéritique, il ne semble pas licite de proposer la recherche d'un APL chez le patient souffrant d'AOMI en pratique courante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995 sept;15(9):1512–31.
2. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler. Thromb.* 1994 mai;14(5):840–56.
3. Amarenco P. Athérombose. John Libbey Eurotext; 2001.
4. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002 déc 3;106(23):2884–7.
5. Yonemura A, Momiyama Y, Fayad ZA, Ayaori M, Ohmori R, Kihara T, et al. Effect of lipid-lowering therapy with atorvastatin on atherosclerotic aortic plaques: a 2-year follow-up by noninvasive MRI. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009 avr;16(2):222–8.
6. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007 mai 29;49(21):2129–38.
7. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005 mai 17;45(10):1644–8.
8. Jones L, Griffin S, Palmer S, Main C, Orton V, Sculpher M, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2004 oct;8(38):iii-iv, 1–196.
9. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004 mars 6;363(9411):757–67.
10. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril,

or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008 avr 10;358(15):1547–59.

11. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 2004 août 10;110(6):738–43.

12. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001 sept 19;286(11):1317–24.

13. Mourad J-J, Cacoub P, Collet J-P, Becker F, Pinel J-F, Huet D, et al. Screening of unrecognized peripheral arterial disease (PAD) using ankle-brachial index in high cardiovascular risk patients free from symptomatic PAD. *J. Vasc. Surg.* 2009 sept;50(3):572–80.

14. Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc.* 2007 avr;55(4):583–9.

15. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997 juill 1;96(1):44–9.

16. Cantin B, Moorjani S, Dagenais GR, Lupien PJ. Lipoprotein(a) distribution in a French Canadian population and its relation to intermittent claudication (the Québec Cardiovascular Study). *Am. J. Cardiol.* 1995 juin 15;75(17):1224–8.

17. Banerjee AK, Pearson J, Gilliland EL, Goss D, Lewis JD, Stirling Y, et al. A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb. Haemost.* 1992 sept 7;68(3):261–3.

18. Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 1993 juin;87(6):1915–20.

19. Conen D, Rexrode KM, Creager MA, Ridker PM, Pradhan AD. Metabolic syndrome, inflammation, and risk of symptomatic peripheral artery disease in women: a prospective study. *Circulation.* 2009 sept 22;120(12):1041–7.

20. McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: a critical review. *Arch. Intern. Med.* 1998 juin 22;158(12):1357–64.

21. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA.* 2001 oct 3;286(13):1599–606.

22. HAS aomi 2007 [Internet]. [cité 2012 mai 14]. Available de: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald3_aomi_guide_cardiovasc_post_corrlemire_revuenp28avril__205.pdf
23. Sammaritano LR, Gharavi AE, Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome: immunologic and clinical aspects. *Semin. Arthritis Rheum.* 1990 oct;20(2):81–96.
24. HAS 2011, détection d'un LA.pdf [Internet]. [cité 2012 mai 16]. Available de: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/biologie_anomalie_hemostase_t6_al_-_rapport_devaluation_2011-08-10_14-55-5_347.pdf
25. Hughes GR. The anticardiolipin syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1985 déc;3(4):285–6.
26. Hughes GR. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet.* 1993 août 7;342(8867):341–4.
27. Alarcón-Segovia D, Cabral AR. The antiphospholipid/cofactor syndromes. *J. Rheumatol.* 1996 août;23(8):1319–22.
28. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006 févr;4(2):295–306.
29. 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 avr;46(4):1019–27.
30. Neville C, Rauch J, Kassis J, Chang ER, Joseph L, Le Comte M, et al. Thromboembolic risk in patients with high titre anticardiolipin and multiple antiphospholipid antibodies. *Thromb. Haemost.* 2003 juill;90(1):108–15.
31. Kasthuri RS, Roubey RAS. Warfarin and the antiphospholipid syndrome: does one size fit all? *Arthritis Rheum.* 2007 déc 15;57(8):1346–7.
32. Norstrøm EA, Steen M, Tran S, Dahlbäck B. Importance of protein S and phospholipid for activated protein C-mediated cleavages in factor Va. *J. Biol. Chem.* 2003 juill 4;278(27):24904–11.
33. Baumgärtner P, Geiger M, Zieseniss S, Malleier J, Huntington JA, Hochrainer K, et al. Phosphatidylethanolamine critically supports internalization of cell-penetrating protein C inhibitor. *J. Cell Biol.* 2007 nov 19;179(4):793–804.
34. Sanmarco M, Gayet S, Alessi M-C, Audrain M, de Maistre E, Gris J-C, et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of the European Forum on

antiphospholipid antibodies. *Thromb. Haemost.* 2007 juin;97(6):949–54.

35. Sanmarco M. Is testing for antiphosphatidylethanolamine antibodies clinically useful? *Curr Rheumatol Rep.* 2011 févr;13(1):81–5.

36. Erkan D, Lockshin MD. What is antiphospholipid syndrome? *Curr Rheumatol Rep.* 2004 déc;6(6):451–7.

37. Merrill JT, Zhang HW, Shen C, Butman BT, Jeffries EP, Lahita RG, et al. Enhancement of protein S anticoagulant function by beta2-glycoprotein I, a major target antigen of antiphospholipid antibodies: beta2-glycoprotein I interferes with binding of protein S to its plasma inhibitor, C4b-binding protein. *Thromb. Haemost.* 1999 mai;81(5):748–57.

38. Galli M, Willems GM, Rosing J, Janssen RM, Govers-Riemslog JWP, Comfurius P, et al. Anti-prothrombin IgG from patients with anti-phospholipid antibodies inhibits the inactivation of factor Va by activated protein C. *Br. J. Haematol.* 2005 avr;129(2):240–7.

39. De Jong A, Ziboh V, Robbins D. Antiphospholipid antibodies and platelets. *Curr Rheumatol Rep.* 2000 juin;2(3):238–45.

40. Shi T, Giannakopoulos B, Yan X, Yu P, Berndt MC, Andrews RK, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V. *Arthritis Rheum.* 2006 août;54(8):2558–67.

41. Simantov R, LaSala JM, Lo SK, Gharavi AE, Sammaritano LR, Salmon JE, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J. Clin. Invest.* 1995 nov;96(5):2211–9.

42. Graham A, Ford I, Morrison R, Barker RN, Greaves M, Erwig L-P. Anti-endothelial antibodies interfere in apoptotic cell clearance and promote thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *J. Immunol.* 2009 févr 1;182(3):1756–62.

43. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Lupus.* 2003;12(7):535–8.

44. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 juin;68(6):1030–5.

45. Galli M, Finazzi G, Norbis F, Marziali S, Marchioli R, Barbui T. The risk of thrombosis in patients with lupus anticoagulants is predicted by their specific coagulation profile. *Thromb. Haemost.* 1999 mai;81(5):695–700.

46. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet.* 1999 avr 17;353(9161):1348–53.

47. Vaarala O. Autoantibodies to modified LDLs and other phospholipid-protein complexes as markers of cardiovascular diseases. *J. Intern. Med.* 2000 mars;247(3):381–4.
48. Chong BH, Brighton TC, Chesterman CN. Antiphospholipid antibodies and platelets. *Semin. Thromb. Hemost.* 1995;21(1):76–84.
49. Delgado Alves J, Ames PRJ, Donohue S, Stanyer L, Nourooz-Zadeh J, Ravirajan C, et al. Antibodies to high-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002 oct;46(10):2686–94.
50. MacGregor AJ, Dhillon VB, Binder A, Forte CA, Knight BC, Betteridge DJ, et al. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1992 févr;51(2):152.
51. Scrobohaci M-L. Anticorps antiphospholipides et cancer. *Pathologie Biologie.* 2008 juin;56(4):245–50.
52. 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 mai 1;112(9):682–98.
53. Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, Quère I, Janbon C. A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) Study. *Haemostasis.* 1994 juin;24(3):175–82.
54. 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 avr;35(5):322–32.
55. Font C, Vidal L, Espinosa G, Tàssies D, Monteagudo J, Farrús B, et al. Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism. *Autoimmun Rev.* 2011 févr;10(4):222–7.
56. Puisieux F, de Groot P, Masy E, Di Pompeo C, Millaire A, Bouillanne O, et al. Association between anticardiolipin antibodies and mortality in patients with peripheral arterial disease. *Am. J. Med.* 2000 déc 1;109(8):635–41.
57. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1–75.
58. Taylor LM Jr, Chitwood RW, Dalman RL, Sexton G, Goodnight SH, Porter JM. Antiphospholipid antibodies in vascular surgery patients. A cross-sectional study. *Ann. Surg.* 1994 oct;220(4):544–550; discussion 550–551.

59. Franck M, Staub HL, Petracco JB, Norman GL, Lassen AJ, Schiavo N, et al. Autoantibodies to the Atheroma Component Beta2-Glycoprotein I and Risk of Symptomatic Peripheral Artery Disease. *ANGIOLOGY*. 2007 janv 6;58(3):295–302.
60. Artenjak A, Lakota K, Frank M, Cučnik S, Rozman B, Božič B, et al. Antiphospholipid antibodies as non-traditional risk factors in atherosclerosis based cardiovascular diseases without overt autoimmunity. A critical updated review. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2012 mars 10 [cité 2012 avr 27]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22440398>
61. Hamsten A, Norberg R, Björkholm M, de Faire U, Holm G. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet*. 1986 janv 18;1(8473):113–6.
62. Vaarala O, Puurunen M, Mänttari M, Manninen V, Aho K, Palosuo T. Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb. Haemost.* 1996 mars;75(3):456–9.
63. Wu R, Nityanand S, Berglund L, Lithell H, Holm G, Lefvert AK. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997 nov;17(11):3159–63.
64. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, et al. beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the honolulu heart program. *Stroke*. 2001 août;32(8):1701–6.
65. Gürlek A, Ozdöl C, Pamir G, Dinçer I, Tutkak H, Oral D. Association between anticardiolipin antibodies and recurrent cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Int Heart J*. 2005 juill;46(4):631–8.
66. Sletnes KE, Smith P, Abdelnoor M, Arnesen H, Wisløff F. Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction, and non-haemorrhagic stroke. *Lancet*. 1992 févr 22;339(8791):451–3.
67. Tsakiris DA, Marbet GA, Burkart F, Duckert F. Anticardiolipin antibodies and coronary heart disease. *Eur. Heart J*. 1992 déc;13(12):1645–8.
68. Phadke KV, Phillips RA, Clarke DT, Jones M, Naish P, Carson P. Anticardiolipin antibodies in ischaemic heart disease: marker or myth? *Br Heart J*. 1993 mai;69(5):391–4.
69. Raghavan C, Ditchfield J, Taylor RJ, Haeney MR, Barnes PC. Influence of anticardiolipin antibodies on immediate patient outcome after myocardial infarction. *J. Clin. Pathol.* 1993 déc;46(12):1113–5.
70. Seijas M, Martínez Vázquez C, Rivera A, Rayo N, Ordi-Ros J, Nodar A, et al. [Prevalence of antiphospholipid syndrome in patients under 65 years of age with acute

myocardial infarction]. *Rev Clin Esp.* 2001 mars;201(3):118–21.

71. Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, Perry M, Spencer HJ, Winkler HJ, et al. IgG anticardiolipin antibody titer > 40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. A prospective cohort study. *Stroke.* 1997 sept;28(9):1660–5.

72. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JLP, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA.* 2004 févr 4;291(5):576–84.

73. Heinzlef O, Abuaf N, Cohen A, Amarenco P. Recurrent stroke and vascular events in elderly patients with anticardiolipin antibodies: a prospective study. *J. Neurol.* 2001 mai;248(5):373–9.

74. Sofi F, Lari B, Rogolino A, Marcucci R, Pratesi G, Dorigo W, et al. Thrombophilic risk factors for symptomatic peripheral arterial disease. *J. Vasc. Surg.* 2005 févr;41(2):255–60.

75. Lam EY, Taylor LM Jr, Landry GJ, Porter JM, Moneta GL. Relationship between antiphospholipid antibodies and progression of lower extremity arterial occlusive disease after lower extremity bypass operations. *J. Vasc. Surg.* 2001 mai;33(5):976–82.

76. Scrobahaci M-L. [Antiphospholipid antibodies and cancer]. *Pathol. Biol.* 2008 juin;56(4):245–50.

77. Miesbach W. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients with malignancies: features, incidence, identification, and treatment. *Semin. Thromb. Hemost.* 2008 avr;34(3):282–5.

78. 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 juill;42(7):1309–11.

79. Gaxatte C, Signification clinique et pronostique des anticorps antiphospholipides dans l'artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2005.