



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*Les anticorps antiphosphatidyléthanolamine isolés, marqueurs d'une forme de
syndrome des antiphospholipides ?
A propos de 36 patients.*

**Présentée et soutenue publiquement le 26 Septembre 2012
Par Chloé Stavrīs**

Jury

Président : Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON
Assesseurs : Monsieur le Professeur Eric HACHULLA
Monsieur le Professeur David LAUNAY
Monsieur le Docteur Sylvain DUBUCQUOI

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Marc LAMBERT

TABLE DES MATIERES

1. Introduction	- 16 -
2. Matériel et méthode	- 21 -
2.1 Patients.....	- 21 -
2.2 Méthode de dosage	- 23 -
2.3 Analyses statistiques	- 26 -
3. Résultats	- 27 -
3.1 Patients aPE positifs exclus de la population finale d'étude	- 27 -
3.1.1 Patients avec pathologie thrombogène autre.....	- 27 -
3.1.2 Patients sans évènement thrombotique.....	- 27 -
3.1.3 Patients porteurs simultanément d'aPL conventionnels et d'aPE.....	- 28 -
3.1.4 Patients ayant présenté des aPL conventionnels avant les aPE isolés.....	- 28 -
3.2 Population finale d'étude.....	- 29 -
3.2.1 Présentation clinique et facteurs de risque thrombotique associés.....	- 29 -
3.2.1.1 Premier évènement veineux.....	- 31 -
3.2.1.2 Premier évènement artériel.....	- 32 -
3.2.1.3 Premier évènement obstétrical	- 34 -
3.2.2 Données biologiques	- 34 -
3.2.2.1 Premier dosage d'aPE positif	- 34 -
3.2.2.2 Hypergammaglobulinémie et titre d'aPE.....	- 35 -
3.2.3 Prise en charge thérapeutique suite au dosage des aPE.....	- 36 -

3.2.4	Récidives	- 38 -
3.2.4.1	Type de récurrence	- 38 -
3.2.4.2	Facteurs liés à l'incidence de la récurrence	- 40 -
3.2.4.2.1	Population d'étude globale (n = 36).....	- 40 -
3.2.4.2.1.1	Variables cliniques	- 40 -
3.2.4.2.1.2	Variables biologiques	- 42 -
3.2.4.2.2	Patientes avec premier évènement obstétrical	- 43 -
3.2.4.2.3	Patients avec premier évènement thrombotique.....	- 43 -
4.	Discussion	- 47 -
4.1	Prévalence des aPE	- 47 -
4.2	Maladies auto-immunes et aPE	- 48 -
4.3	Présentation clinique des patients aPE positifs isolés	- 49 -
4.4	Apports de notre étude concernant le dosage des aPE.....	- 51 -
4.5	Prise en charge thérapeutique.....	- 52 -
4.6	Taux élevé de récurrence.....	- 53 -
4.7	Facteurs liés à l'incidence de la récurrence	- 54 -
4.8	Proposition d'indication de traitement et perspectives.....	- 55 -
5.	Conclusion	- 56 -
	Références bibliographiques	- 57 -
	Annexe 1 : Caractéristiques cliniques des patients récidivants.....	- 62 -

1. INTRODUCTION

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une pathologie auto-immune thrombogène dont le diagnostic repose sur des critères cliniques et biologiques. Ces critères, établis dans la classification de Sapporo en 1999, ont été révisés en 2006 [1]. Les évènements thrombotiques artériels ou veineux et les évènements obstétricaux, tels qu'une perte fœtale inexpliquée après 10 semaines de gestation, un accouchement prématuré avant 34 semaines de gestation (dans le cadre d'une insuffisance placentaire) ou la survenue d'au moins 3 fausses couches spontanées (FCS) précoces (avant 10 semaines de gestation) inexpliquées constituent les critères cliniques retenus [1].

Les critères biologiques comprennent la présence d'un *lupus anticoagulant* (LA), d'anticorps anticardiolipine (aCL) de sérotype IgG et/ou IgM, ou d'anticorps anti- β 2-glycoprotéine 1 (a β 2GP1) de sérotype IgG et/ou IgM, confirmée à 12 semaines. Les aCL et les a β 2GP1 doivent être dosés par technique ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) et il est admis que leur taux doit être supérieur au 99^{ème} percentile [1].

Le diagnostic de SAPL est posé lorsqu'il existe au moins un critère clinique associé à au moins un critère biologique. Il a été établi par consensus que le délai maximal acceptable entre l'évènement clinique et un test biologique positif devait être de 5 ans pour pouvoir les considérer comme liés [1].

Le SAPL peut être isolé (SAPL primaire) ou associé à une autre maladie auto-immune (SAPL secondaire), le plus souvent un Lupus Erythémateux Systémique (LES) [2,3].

Le traitement des manifestations thrombotiques veineuses du SAPL repose sur une anticoagulation au long cours par anti-vitamine K (AVK) avec un *International Normalized Ratio* (INR) cible entre 2 et 3. Les recommandations de traitement des

manifestations thrombotiques artérielles du SAPL ne sont pas standardisées : anticoagulation au long cours par AVK avec un INR cible supérieur à 3 ou association d'un AVK avec un INR cible entre 2 et 3 et d'un antiagrégant plaquettaire au long cours [4-6].

Le traitement des manifestations obstétricales du SAPL consiste en l'association, durant la grossesse, d'aspirine à faible dose et d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose iso ou hypocoagulante [7,8].

En pratique clinique, va se poser le problème des patients présentant un tableau clinique très évocateur de SAPL, avec cependant une recherche répétée dans le temps de LA, d'aCL, et d'a β 2GP1 négative. Hughes, en 2003, parle de SAPL « séronégatif ». Et bien que selon lui, il soit nécessaire en premier lieu, dans une telle situation, de remettre en cause le diagnostic ou la fiabilité des tests biologiques, il évoque l'hypothèse d'une négativation des anticorps antiphospholipides (aPL) conventionnels, soit par consommation durant le processus aigu thrombotique, soit dans le cadre d'une disparition progressive les années passant [9]. Outre cette hypothèse, de nombreux auteurs vont se pencher sur la possible implication d'autres aPL que le LA, les aCL et les a β 2GP1, dans les manifestations cliniques du SAPL.

On compte en effet de nombreux aPL constituant un groupe hétérogène d'anticorps dirigés contre les phospholipides anioniques (cardiolipine (CL), acide lyso(bis)phosphatidique, phosphatidylglycérol, phosphatidylinositol, *etc.*) ou neutres comme la phosphatidyléthanolamine (PE), les protéines plasmatiques de liaison (β 2-glycoprotéine1 (β 2GP1), prothrombine, vimentine, *etc.*), ou les complexes phospholipides-protéines (complexe phosphatidylsérine-prothrombine, PE et kininogène, *etc.*) [10].

En raison du coût, du manque de standardisation des méthodes de dosage et de la difficulté à attribuer une pertinence clinique à tous ces résultats biologiques, il ne paraît

pas justifié, dans un contexte de SAPL « séronégatif », de tester un large panel d'aPL. Les anticorps antiphosphatidyléthanolamine (aPE) semblent présenter à de multiples égards, un intérêt tout particulier dans ce contexte.

Dans les années quatre-vingt, des études ont montré que la présence d'un LA pouvait être révélée par un effet neutralisateur d'un excès de PE. Ainsi, le Staclot LA® est un test basé sur ce principe, utilisé pour confirmer la présence d'un LA. L'hypothèse que le LA peut reconnaître la PE et être par conséquent le reflet de la présence d'aPE est alors soulevée [11]. Les aPE ont donc ensuite été recherchés par technique ELISA et mis en évidence dans des sérums avec présence d'un LA puis dans des sérums de patients lupiques avec ou sans LA [12].

En 1992, il est montré que les aPE peuvent être les seuls aPL mis en évidence dans des sérums de patients lupiques sans LA, ayant présenté une thrombose [13].

Ainsi, plusieurs publications vont attester d'un lien entre la présence d'aPE et les manifestations cliniques de SAPL.

Sugi *et al.* mettent en évidence en 1999 une présence d'aPE plus fréquente chez des femmes avec FCS précoces à répétition que chez des femmes en bonne santé, l'association avec l'évènement obstétrical étant plus forte qu'avec les aCL, le LA et les anticorps antiphosphatidylsérine [14]. Cinq ans plus tard, la même équipe confirme que les aPE sont un facteur de risque plus important de FCS récurrentes précoces et tardives que les aCL et les a β 2GP1 [15]. Il est également démontré par Gris *et al.* que les aPE de type IgM sont un facteur de risque indépendant de FCS à répétition inexplicables (entre 10 et 24 semaines de grossesse) et que les aPE sont les seuls anticorps retrouvés dans 73 % des cas [16].

Sanmarco *et al.* montrent en 2001 que la prévalence d'aPE est significativement plus élevée chez les patients présentant un SAPL avéré (43 %) ou un LES sans antécédent thrombotique ou obstétrical (40 %) que chez les sujets contrôles donneurs de sang

(4 %). On remarque également l'absence de différence significative entre la prévalence des aPE dans le SAPL primaire et les thromboses inexpliquées [17].

La même étude montre que 18 % des patients qui ont une thrombose artérielle ou veineuse inexpliquée (sans SAPL, thrombophilie héréditaire ou cancer) en dehors de toute maladie auto-immune associée, sont porteurs d'aPE, ce qui est significativement plus élevé que dans le groupe des sujets contrôles. L'aPE est donc le seul marqueur de thrombophilie retrouvé chez ces patients présentant une thrombose inexpliquée [17].

Une étude multicentrique de 2007, menée avec la participation du Forum Européen sur les aPL, montre que 15 % des patients ayant présenté au moins un épisode thrombotique ont des aPE, contre 3 % pour le groupe contrôle, avec une prévalence plus importante que pour le LA ou les aCL. Les aPE sont retrouvés isolés (sans LA ni aCL ni a β 2GP1) chez 63 % des patients aPE positifs. La relation entre aPE et thrombose est plus forte qu'avec les aPL conventionnels (*odds ratio* = 4,2 ; intervalle de confiance à 95 % [1,9-9,6]). Il n'a pas été mis en évidence d'association entre aPE et principaux facteurs de risque de thrombose cliniques et biologiques [18].

D'un point de vue physiopathologique, les aPE semblent se rapprocher des aPL conventionnels. On sait que la β 2GP1 est une protéine qui joue un rôle central de cofacteur dans le SAPL. Durant l'apoptose cellulaire, on observe un mouvement des phospholipides dans la cellule : la CL, chargée négativement, est expulsée des mitochondries pour être exposée à la surface cellulaire, ce qui permet *via* son interaction avec la β 2GP1, chargée positivement et ayant subi une modification conformationnelle, d'être reconnue par les aPL. Cette interaction va entraîner une perturbation du système fibrinolytique et une activation des monocytes, des cellules endothéliales et des plaquettes permettant la production de facteur tissulaire et de thromboxane, responsables des manifestations cliniques du SAPL [11,19]. La PE,

phospholipide neutre, est un des principaux constituants de la membrane plasmique. Elle potentialise l'effet de la protéine C activée d'où une inactivation du facteur Va et une diminution de sa fonction procoagulante. Les aPE, en empêchant cette action de la protéine C sur le facteur Va au niveau des cellules endothéliales, ont donc un rôle thrombogène. Un modèle murin confirme le rôle des aPE dans les pertes fœtales. En effet, l'injection d'aPE provoque chez les souris thromboses et hémorragies placentaires [20].

Au vu de ces études, il est légitime de supposer que les aPE pourraient être un marqueur d'une variante de SAPL. Or, la notion de récurrence d'évènement, inhérente à la définition du SAPL, et imposant un traitement antithrombotique prophylactique secondaire, est très peu abordée dans la littérature chez les patients présentant des aPE associés à des manifestations thrombotiques ou obstétricales.

C'est pourquoi, à partir des 4 022 demandes de dosage d'aPL faites par les médecins du service de Médecine Interne du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille de Décembre 2007 à Septembre 2011, nous avons analysé les données cliniques et paracliniques des patients présentant des aPE, et en particulier, d'un sous-groupe de 36 patients porteurs d'aPE isolés (sans autre aPL), chez lesquels survenaient des évènements thrombotiques ou obstétricaux. Nous nous sommes attachés à décrire l'attitude diagnostique et thérapeutique des médecins internistes amenés à prendre en charge ces patients en l'absence de tout consensus disponible à l'heure actuelle. Nous avons également étudié le caractère récidivant ou non des manifestations cliniques et les déterminants corrélés à la survenue d'une récurrence.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1 Patients

On compte 4 022 demandes de dosage d'aPL émanant du service de Médecine Interne du CHRU de Lille entre Décembre 2007 et Septembre 2011. Parmi ces demandes, la présence d'aPE a été recherchée 1 087 fois. Il y a au total 106 patients qui ont présenté au moins une fois des aPE d'isotype IgG et/ou IgM à un titre supérieur ou égal à 60 UA/mL durant cette période. Cela représente 9,7 % des dosages d'aPE.

Notre population finale d'étude a été définie selon le diagramme de flux suivant (figure 1) :

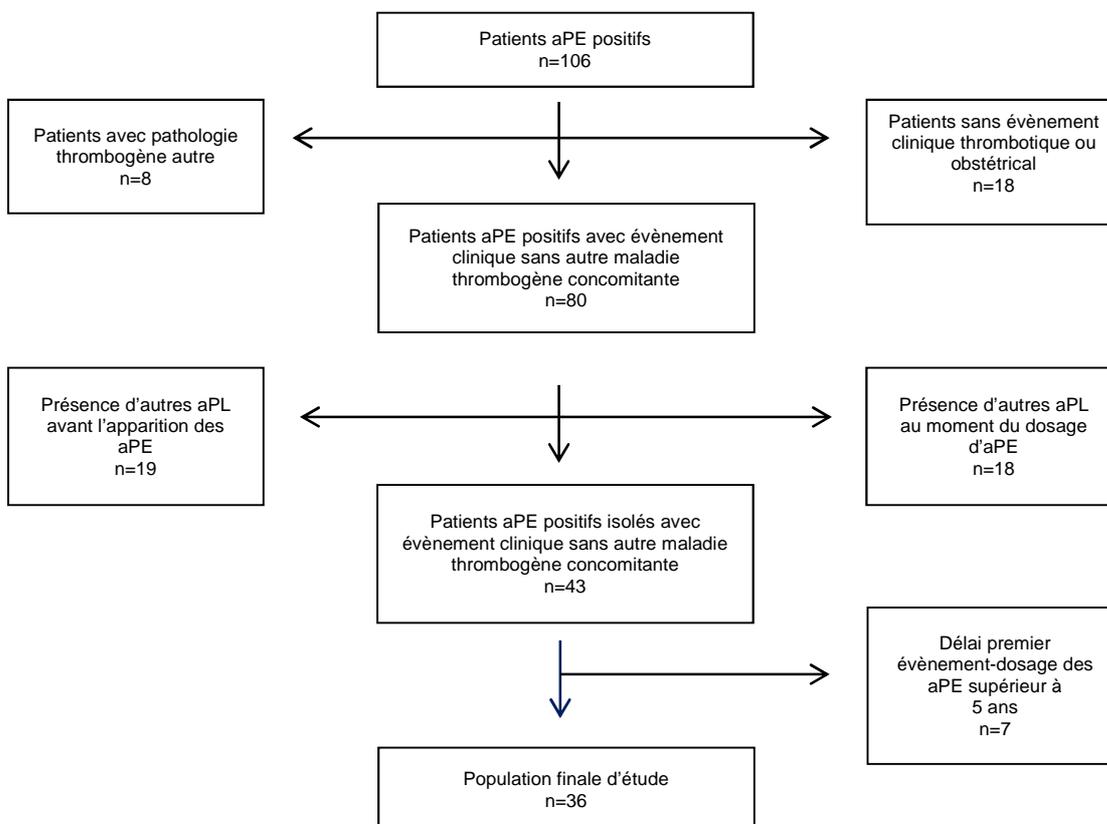


Figure 1: Diagramme illustrant la construction de la population finale d'étude.

Par extrapolation aux critères diagnostiques du SAPL de 2006, les patients pour lesquels le délai entre le premier évènement clinique et le premier dosage d'aPE positif était supérieur à 5 ans ont été exclus. Pour ces patients, le délai médian entre l'évènement et le dosage était de 11,9 ans (5,8-18).

Les 36 patients restants, soit 34% des patients porteurs d'aPE, constituaient la population que nous avons étudiée plus en détail. Ils représentaient 3,3 % des demandes d'aPE du service de Médecine Interne.

Il s'agissait de 6 hommes et 30 femmes (sexe ratio hommes/femmes = 0,2). L'âge médian au premier évènement était de 32,5 ans (18-74). L'âge médian au premier dosage des aPE était de 33 ans (18-79).

Un suivi de cette cohorte a été effectué sur la base du recueil rétrospectif des données cliniques et paracliniques.

Les thromboses veineuses profondes (TVP) et superficielles (TVS) étaient diagnostiquées par écho-doppler veineux et les embolies pulmonaires par scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion ou par angioscanner thoracique. La thrombophlébite cérébrale était visualisée sur une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale avec séquence de flux veineux, la thrombose porte sur un angioscanner abdominal. Le diagnostic d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) était posé grâce à une angiographie à la fluorescéine. Le thrombus du ventricule droit était visualisé sur une échographie cardiaque par voie transthoracique. Le diagnostic d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique était effectué sur un scanner ou une IRM cérébrale. Un accident ischémique transitoire (AIT) était défini par un épisode de dysfonction cérébrale focal et non convulsivant d'une durée inférieure à 24 heures causée par une sténose ou un embolie artériel. Les thromboses artérielles de membres ou de l'aorte étaient mises en évidence par un écho-doppler artériel ou un angioscanner.

Les FCS précoces étaient définies par une perte fœtale avant 10 semaines de grossesse. Au-delà de 10 semaines de grossesse, on parlait de FCS tardive. Étaient exclues de l'étude les pertes fœtales dues à une anomalie utérine maternelle, une dysfonction hormonale, une anomalie chromosomique ou une dysmorphie fœtale.

Un tabagisme sevré depuis plus de 10 ans n'était pas pris en compte. L'obésité était définie par un Indice de Masse Corporelle supérieur à 30 kg/m².

Une homocystéinémie supérieure à 14 µmol/L correspondait à une hyperhomocystéinémie. L'hypergammaglobulinémie (HG) était définie par un taux de gammaglobulines supérieur à 13,5 g/L sur l'électrophorèse des protéines sériques (le dosage pondéral des immunoglobulines étant rarement renseigné, celui-ci n'a pas été pris en compte).

En ce qui concerne le traitement antithrombotique par AVK, lorsque l'INR était inférieur à 2 au moment de l'évènement, le patient était considéré comme non traité.

2.2 Méthode de dosage

Tous les échantillons de sérums ont été testés au Laboratoire d'Immunologie (CHRU Lille, France) pour la recherche d'aCL et d'aβ2GP1 (Orgentec, Plaisir, France) en se référant aux instructions et aux valeurs seuils du fournisseur (10 UGPL et 10 UI/mL respectivement).

Le diagnostic biologique de LA était effectué selon les critères révisés proposés par le Sous-Comité de Standardisation du LA de la Société Internationale de la Thrombose et de l'Hémostase, en utilisant un dépistage par un index de Rosner, complété par un test en thromboplastine diluée et un index de Rosove, et une confirmation par un test au venin de vipère Russel [21].

Le dosage quantitatif des aPE d'isotypes IgG et IgM était effectué selon une méthode ELISA « maison » inspirée de la méthode de Sanmarco *et al.*, dont les principales étapes sont détaillées ci-après [18].

Les puits de microplaques de titration (Maxisorp Nunc, Thermo Scientific, Fontaine-sous-Bois, France) sont recouverts, soit d'une solution de PE extraite de jaune d'œuf (Coger, Paris, France) diluée dans l'éthanol pour une concentration de 200 µg/mL, soit d'éthanol seul (blanc échantillon). Les plaques sont rapidement traitées sous un flux d'azote et séchées par évaporation à 18°C dans un extracteur. Les puits sont ensuite saturés par incubation une heure à température ambiante avec 10 % de Sérum de Veau Foetal (SVF, GIBCO) dans du tampon phosphate salin (PBS) afin d'éviter les réactions non spécifiques. Les échantillons de sérums sont dilués au 1/100 dans un tampon de SVF à 10 % en PBS et déposés dans tous les puits (recouverts de PE et non recouverts de PE) pour une heure à température ambiante. Après lavage par du PBS, les microplaques sont incubées une heure à température ambiante avec les conjugués que sont des IgG de chèvre couplées à la phosphatase alcaline anti-IgG humaine (Sigma, Saint Quentin Fallavier, France) ou anti-IgM humaine (Interchim, Montluçon, France). Les conjugués sont préalablement dilués dans un tampon de SVF à 10 % en PBS au 1/2000 (IgG) et 1/500 (IgM). On procède à une incubation de 45 minutes à température ambiante à l'obscurité. Afin d'éliminer le conjugué non lié, on réalise 4 lavages successifs en PBS. La révélation est effectuée par mise en contact avec du *p*-nitrophényl phosphate (Sigma). On procède de nouveau à une incubation d'une heure à 37°C. L'activité enzymatique résiduelle est mesurée à l'aide d'un lecteur de plaques et exprimée sous la forme d'un delta de densité optique (ΔDO). Le ΔDO est la différence entre la densité optique du puits recouvert de PE et celle du blanc échantillon.

Les valeurs seuils pour les aPE de type IgG et IgM ont été établies en 2009 à partir d'échantillons de sérums d'une cohorte de 170 patients contrôles et correspondent au 99^{ème} percentile des valeurs de ce groupe. Les résultats sont exprimés en unités arbitraires (UA/mL) et les valeurs seuils sont établies à 60 UA/mL tant pour les aPE d'isotype IgG que d'isotype IgM.

La variabilité de chaque test ELISA est contrôlée par le biais d'un sérum contrôle positif proche de 60 UA/mL et d'un sérum contrôle négatif proche de 15 UA/mL.

Les patients de notre cohorte ont été sélectionnés sur la base d'un titre d'aPE au moins une fois supérieur à 60 UA/mL durant une période arbitrairement définie allant de Décembre 2007 à Septembre 2011.

Chez ces patients, nous avons étudié les caractéristiques associées au premier dosage d'aPE positif. La réalisation de ce dosage pouvait être antérieure à Décembre 2007. La technique de dosage ou la valeur seuil pouvaient différer de celles utilisées actuellement.

En effet, avant 2007, les dosages d'aPE étaient effectués au Centre Hospitalier de Grenoble selon une technique ELISA sensiblement différente de la nôtre : la valeur seuil était alors fixée à 8 U. Puis, durant les premières années de réalisation du dosage d'aPE au CHRU de Lille avec la technique actuelle, la valeur seuil retenue était de 30 UA/mL. Depuis 2009, les valeurs seuils sont désormais supérieures au 99^{ème} percentile, soit 60 UA/mL.

Etait pris en compte dans notre étude, le caractère persistant ou non à 12 semaines de la présence d'aPE. Etaient considérés comme persistants les aPE avec un taux au moins égal à 45 UA/mL. On rappelle que la technique de dosage est un test ELISA « maison » faisant considérer une « zone grise » pour des titres d'aPE entre 45 et 59 UA/mL.

2.3 Analyses statistiques

Les paramètres numériques ont été décrits par la médiane et l'intervalle interquartile, les paramètres qualitatifs par la fréquence et le pourcentage. Le lien entre 2 paramètres qualitatifs a été étudié par un test du Fisher Exact. La comparaison d'un paramètre numérique selon une variable binaire a été réalisée par un test U de Mann-Withney.

L'incidence de la récurrence a été décrite par la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons ont été réalisées par le test du Log-rank pour les paramètres qualitatifs et par un modèle de Cox pour les paramètres numériques. Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel SAS. Les $p < 0,05$ sont considérés comme significatifs.

Pour les analyses statistiques ayant pour objet l'incidence de la récurrence, la durée de suivi correspondait, pour les patients n'ayant pas présenté de récurrence durant la période d'étude, au délai entre le premier événement clinique et la dernière consultation, et pour les patients ayant présenté au moins une récurrence, au délai entre le premier événement et la première récurrence. En raison de données chronologiques manquantes pour 2 patients, ces dernières analyses ont été effectuées sur 34 patients.

Pour les analyses statistiques portant sur le titre d'aPE, les 3 patients ayant eu un premier dosage d'aPE réalisé au Centre Hospitalier de Grenoble ont été exclus.

Pour les analyses statistiques concernant l'isotype d'aPE, lorsque les aPE étaient à la fois positifs en IgG et en IgM, c'est l'isotype correspondant au titre le plus élevé qui a été pris en compte.

Dans un souci de clarté et de concision, certains résultats seront présentés sous forme de tableaux ou de figures.

3. RESULTATS

3.1 Patients aPE positifs exclus de la population finale d'étude

3.1.1 Patients avec pathologie thrombogène autre

Huit patients, soit 7,5 % des patients porteurs d'aPE, présentaient une autre cause avérée de thrombose en dehors de la présence d'aPL : maladie de Behçet (n = 3), syndrome de Susac (n = 1), syndrome de Cockett (n = 2), endocardite infectieuse avec emboles septiques multiples (n = 1) et malformation veineuse du mollet (n = 1).

3.1.2 Patients sans évènement thrombotique

Dix-huit patients (16 femmes et 2 hommes) porteurs d'aPE (17 %) n'ont présenté aucun évènement thrombotique ou obstétrical avec une durée médiane de suivi de 28,5 mois (5-155). L'âge médian au dosage des aPE était de 31,5 ans.

Onze de ces patients présentaient une pathologie auto-immune associée (61,1 %) : LES (n = 8), purpura thrombopénique auto-immun (n = 1), syndrome de Goujerot-Sjögren (n = 1), diabète de type 1 (n = 1). La recherche d'aPE chez les 7 patients sans maladie auto-immune associée était réalisée dans 5 cas pour explorer la découverte d'un LA et dans 2 cas pour un motif autre.

Parmi ces 18 patients, 7 (38,9 %) ne recevaient aucun traitement antithrombotique, 10 (55,6 %) étaient sous aspirine au long cours et un (5,6 %) était sous AVK au long cours pour une fibrillation auriculaire. Parmi les 8 patients lupiques, 4 étaient sous aspirine au long cours (50 %).

On trouvait des aPE de type IgG chez 8 patients avec un titre médian de 107 UA/mL (61-163) et des aPE de type IgM chez 12 patients avec un titre médian de 85 UA/mL

(61-300). Deux patients présentaient des aPE à la fois de type IgG et IgM. Chez 3 patients sur 15 (3 données manquantes), soit 20 %, il existait une HG.

3.1.3 Patients porteurs simultanément d'aPL conventionnels et d'aPE

Dix-huit patients (17 %) présentaient d'autres aPL au moment du dosage d'aPE. Parmi eux, 3 patients ne présentaient qu'un LA associé aux aPE (sans aCL ni a β 2GP1).

3.1.4 Patients ayant présenté des aPL conventionnels avant les aPE isolés

Quinze femmes et 4 hommes ont présenté d'autres aPL (LA et/ou aCL et/ou a β 2GP1) avant de ne présenter que des aPE, soit 17,9 % des patients aPE positifs. L'âge médian au dosage des aPE était de 47 ans.

Les évènements initiaux étaient de type artériel dans 8 cas, veineux dans 4 cas et obstétrical dans 6 cas. Un patient a présenté un syndrome catastrophique des aPL comme premier évènement.

Cinq patients présentaient une maladie auto-immune associée ; pour 4 d'entre eux il s'agissait d'un LES.

Cinq patients présentaient des aPE de type IgG avec un titre médian de 86 UA/mL (62-102). Quinze patients présentaient des aPE de type IgM avec un titre médian de 100 UA/mL (60-199). Parmi eux, un patient était porteur d'aPE à la fois de type IgG et IgM.

3.2 Population finale d'étude

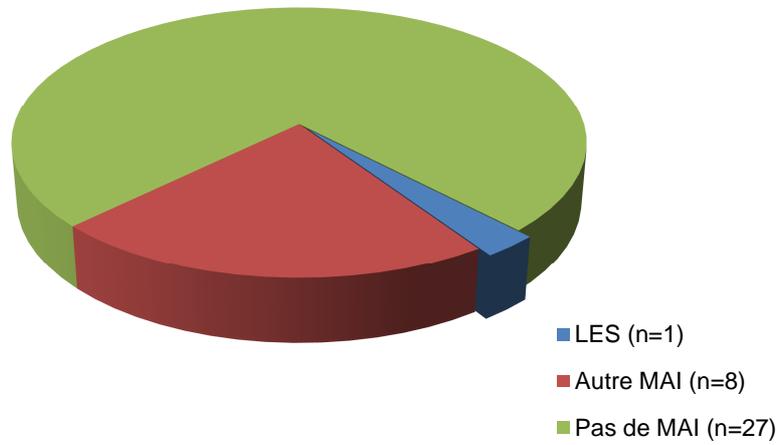
3.2.1 Présentation clinique et facteurs de risque thrombotique associés

Trente-six patients porteurs d'aPE isolés ont présenté un évènement clinique évocateur de SAPL, sans autre pathologie thrombogène concomitante, avec un délai entre le premier évènement et le dosage d'aPE inférieur à 5 ans. Ils constituaient notre population finale d'étude.

Le premier évènement présenté par les 36 patients de cette cohorte était, pour 15 d'entre eux une thrombose veineuse (41,7 %), pour 13 d'entre eux une thrombose artérielle (36,1 %) et pour 8 autres un évènement obstétrical (22,2 % des évènements totaux, et 26,7 % des évènements survenant chez les femmes). L'âge médian au premier évènement était de 32,5 ans (18-74).

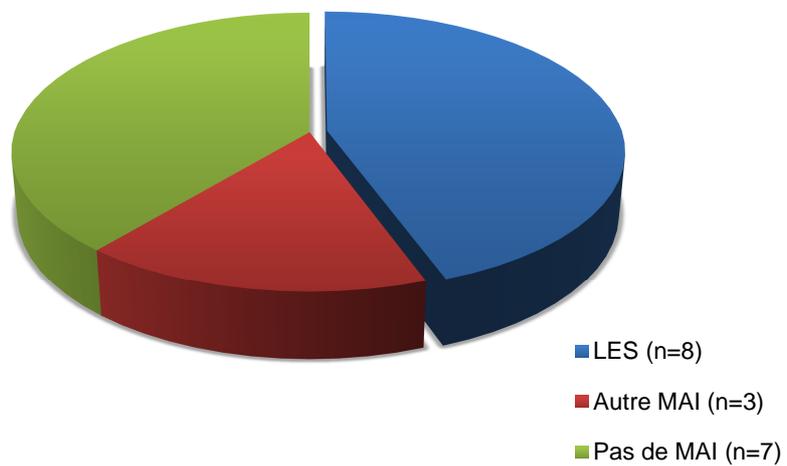
Neuf patients présentaient une pathologie auto-immune associée (25 %) : syndrome de Goujerot-Sjögren (n = 3), syndrome de Sharp (n = 1), LES (n = 1), syndrome des anti-synthétases (n = 1), maladie de Crohn (n = 1), hépatite auto-immune (n = 1) et purpura thrombopénique auto-immun (n = 1). La proportion de pathologie auto-immune associée dans cette population (25 %) était 2,4 fois moindre que dans le groupe de patients présentant des aPE isolés sans évènement clinique (61,1 %). On remarque que 44,4 % de ces derniers étaient lupiques contre 2,8 % des patients de notre population finale d'étude (figures 2 et 3).

Figure 2 : Patients aPE positifs isolés avec évènement clinique (n=36).



LES : Lupus érythémateux systémique ; MAI : Maladie auto-immune

Figure 3 : Patients aPE positifs isolés sans évènement clinique (n=18).



LES : Lupus érythémateux systémique ; MAI : Maladie auto-immune

3.2.1.1 Premier évènement veineux

Le premier évènement était une thrombose veineuse pour 6 hommes et 9 femmes. L'âge médian lors de la survenue de la thrombose était de 38 ans (21-66). Les évènements veineux sont renseignés dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Evènements veineux inauguraux.

Premier évènement	Nombre de patients	%
TVP MI	4	26,7
TVP MS ¹	2	13,3
Embolie pulmonaire	5	33,3
Thrombose porte	2	13,3
Thrombophlébite cérébrale	1	6,7
OVCR	1	6,7
TVS MI	1	6,7
Thrombus du ventricule droit	1	6,7

TVP : thrombose veineuse profonde ; MI : membres inférieurs ; MS : membres supérieurs ; TVS : thrombose veineuse superficielle ; OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine.

¹ : Défilé thoraco-brachial éliminé

Deux patients présentaient une TVP de membre et une embolie pulmonaire simultanées.

Huit patients (53,3 %) présentaient au moins un facteur de risque thrombotique veineux (au maximum 3 par patient). Ces facteurs de risque sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Facteurs de risque veineux.

Facteurs de risque veineux	Nombre de patients	%
Immobilisation	4	26,7
Contraception œstro-progestative	2	13,3
Néoplasie ¹	1	6,7
Tabac	1	6,7
Obésité	3	20
Maladie de Crohn	1	6,7
Aucun	7	46,7

1: Dysplasie rectale de haut grade.

Un patient présentait des marqueurs de thrombophilie héréditaire avec à la fois un déficit en protéine S et en antithrombine III.

En ce qui concerne le traitement de la thrombose veineuse, 8 patients recevaient une anticoagulation orale maintenue au long cours, 5 patients recevaient une anticoagulation orale en cure courte (durée inférieure à un an), un patient n'était pas traité (TVS) et un patient recevait de l'aspirine au long cours et une cure courte d'HBPM à dose hypocoagulante.

3.2.1.2 Premier évènement artériel

L'évènement inaugural était une thrombose artérielle pour 13 femmes. Aucun homme ne présentait de premier évènement de ce type. L'âge médian lors de l'évènement était de 32 ans (18-74). Les évènements artériels sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Evènements artériels inauguraux.

Premier évènement	Nombre de patients	%
Nécrose digitale	5	38,5
AVC ischémique	3	23
AIT	2	15,4
Thrombus de l'aorte	1	7,7
Thrombose artérielle MS	1	7,7
Thrombose artérielle MI	1	7,7

AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; MI : membres inférieurs ; MS : membres supérieurs.

Neuf patientes (69,2 %) présentaient au moins un facteur de risque thrombotique artériel. Le nombre de facteurs de risque par patiente était au maximum de 5. Ils sont détaillés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Facteurs de risque artériel.

Facteurs de risque artériel	Nombre de patients	%
HTA	5	38,5
Tabac	5	38,5
Diabète	1	7,7
Dyslipidémie	2	15,4
Obésité	5	38,5
Fibrillation auriculaire	1	7,7
Hyperhomocystéinémie	2	15,4
Aucun	4	30,8

HTA : Hypertension artérielle.

On trouvait chez une patiente une mutation du facteur II G20210A hétérozygote et chez une patiente un déficit en protéine C.

Le traitement reposait sur des antiagrégants plaquettaires au long cours pour 6 patientes (aspirine pour 4 patientes, clopidogrel pour une patiente, association aspirine et clopidogrel pour une patiente). Deux patientes recevaient une anticoagulation orale au long cours. Cinq patientes ne recevaient aucun traitement antithrombotique (4 des 5 patientes présentant une nécrose digitale et une patiente avec une thrombose artérielle du membre supérieur d'allure ancienne).

3.2.1.3 Premier évènement obstétrical

Huit patientes présentaient un premier évènement de type obstétrical. L'âge médian de survenue de l'évènement était de 30 ans (26-41).

Quatre patientes présentaient une FCS précoce et 4 une FCS tardive.

Une patiente présentait des facteurs de risque artériel, au nombre de 3 (HTA, dyslipidémie, hyperhomocystéinémie).

On trouvait chez une patiente une mutation du facteur II G20210A hétérozygote et chez une patiente un déficit en protéine S.

3.2.2 Données biologiques

3.2.2.1 Premier dosage d'aPE positif

Dix patients (30,3 %) présentaient des aPE de type IgG avec un titre médian de 107 UA/mL (67-271). Vingt-trois patients (69,7 %) présentaient des aPE de type IgM avec un titre médian de 64 UA/mL (49-178). Parmi eux, 3 patients présentaient des aPE à la fois de type IgG et IgM. Pour les 3 patients dont le premier dosage d'aPE

avait été effectué au Centre Hospitalier de Grenoble, il s'agissait dans 2 cas d'aPE de type IgM, et dans un cas l'isotype n'était pas renseigné.

Pour 28 patients documentés sur 32 (87,5 %), on notait une persistance des aPE à 12 semaines au moins, dans tous les cas de même isotype que lors du dosage initial. Pour 4 patients (12,5 %), le contrôle était négatif. Pour 4 patients, aucun contrôle n'a été effectué.

Le délai médian entre le premier évènement clinique et le premier dosage des aPE était de 7,5 mois (0-60).

Le motif de ce dosage était pour 26 patients (72,2 %) le premier évènement et pour 6 patients (16,7 %) la première récurrence d'évènement. Pour 4 patients (11,1 %), le dosage d'aPE était demandé après au moins 2 récurrences.

3.2.2.2 Hypergammaglobulinémie et titre d'aPE

Il existait une HG chez 12 patients sur les 30 ayant bénéficié d'une électrophorèse des protéines sériques, soit 40 % (6 données non renseignées). Pour 10 de ces patients, les aPE étaient d'isotype IgM et pour 2 d'isotype IgG.

Le titre d'aPE en fonction de la présence d'une HG est renseigné dans le tableau 5 (pour mémoire, les 3 patients dont le premier dosage d'aPE a été effectué au Centre Hospitalier de Grenoble n'étaient pas pris en compte pour l'analyse statistique ; pour 2 d'entre eux, l'HG n'était pas documentée).

Tableau 5 : Influence de l'HG sur le titre d'aPE.

	Titre d'aPE (UA/mL)		
	Quartile inférieur	Médiane	Quartile supérieur
HG (n = 12)	58	64	150
Absence d'HG (n= 17*)	65	73	107

HG : hypergammaglobulinémie.

* : un patient avec premier dosage effectué au CH de Grenoble ayant été exclu.

On remarque que les titres d'aPE dans le quartile supérieur avaient tendance à être plus élevés en présence d'une HG mais la différence n'était pas statistiquement significative.

3.2.3 Prise en charge thérapeutique suite au dosage des aPE

La présence d'aPE était à l'origine d'une modification thérapeutique chez 18 patients (64,3 %) avec premier évènement thrombotique sur 28 (10 patients avec premier évènement veineux soit 66,7 %, et 8 patients avec premier évènement artériel soit 61,5 %).

Chez les 8 patientes (100 %) avec un évènement initial obstétrical, la présence isolée d'aPE favorisait une modification de traitement.

Le délai médian entre le premier évènement et la modification thérapeutique était de 11 mois (3-80).

La modification de traitement consistait, chez les patients avec évènement inaugural thrombotique, en la mise en place d'un traitement ponctuel en situation à risque thrombotique pour 2 patients (11,1 %), l'introduction ou la réintroduction au long cours

d'un traitement antithrombotique pour 5 patients (27,8 %) et le maintien au long cours d'un traitement déjà en place pour 11 patients (61,1 %). Six des patients avec premier évènement thrombotique recevaient déjà un traitement antithrombotique au long cours avant la découverte des aPE (pas de modification thérapeutique) et un a interrompu de lui-même son traitement par AVK initialement prévu au long cours. Par conséquent, à terme, 21 patients (75 %) avec premier évènement thrombotique recevaient un traitement antithrombotique au long cours dont 14 par AVK (50 %). Chez 10 patients (35,7 %), ce traitement par AVK au long cours était instauré dès le premier évènement.

Parmi les patientes avec premier évènement obstétrical, la modification de traitement reposait sur l'introduction, au minimum, d'un traitement préventif pour les grossesses ultérieures pour 7 patientes (87,5 %). Il était décidé d'instaurer un traitement par aspirine-HBPM à dose isocoagulante pour 6 patientes (75 %), et par aspirine-HBPM à dose hypocoagulante pour une patiente (12,5 %). Cette dernière était traitée en dehors des grossesses par AVK au long cours pour une thrombose porte (première récurrence). Une patiente (12,5 %) était traitée par AVK au long cours suite à un AVC ischémique (première récurrence) et n'a pas présenté de nouvelle grossesse par la suite.

On notait, durant notre étude, la survenue d'un accident hémorragique. Il s'agissait d'un hématome sous-dural chronique ayant nécessité une prise en charge chirurgicale chez une patiente sous AVK au long cours. Celui-ci est survenu probablement dans un contexte de surdosage en AVK : l'INR n'était pas renseigné, mais la patiente présentait une maladie de Crohn avec hypoalbuminémie profonde ayant pu favoriser un surdosage.

3.2.4 Récidives

Dans notre population, 14 patients sur 36 (38,9 %) présentaient au moins une récurrence d'évènement clinique. Il s'agissait uniquement de femmes. L'âge médian lors de la première récurrence était de 35,5 ans (18-78).

La durée médiane de suivi des patients était, pour les patients sans récurrence de 26,5 mois (7-78) et pour les patients avec récurrence (délai entre le premier évènement et la première récurrence) de 7,5 mois (0-57).

Les caractéristiques cliniques de ces 14 patientes sont renseignées dans le tableau en annexe (annexe 1).

On comptait au total 20 récurrences (au maximum 3 par patiente) : 5 évènements artériels, 3 veineux et 12 obstétricaux.

3.2.4.1 Type de récurrence

Une récurrence survenait chez 7 patientes avec premier évènement thrombotique sur 28 (25 %). L'âge médian à la récurrence était de 41 ans (18-78). On ne notait qu'une récurrence par patiente.

Sept des 8 patientes (87,5 %) ayant présenté un premier évènement obstétrical présentaient au moins une récurrence. L'âge médian était de 30 ans (26-44). Quatre patientes présentaient des récurrences multiples (au maximum 3 par patiente).

Le type de récurrence en fonction du premier évènement est renseigné dans la figure 4.

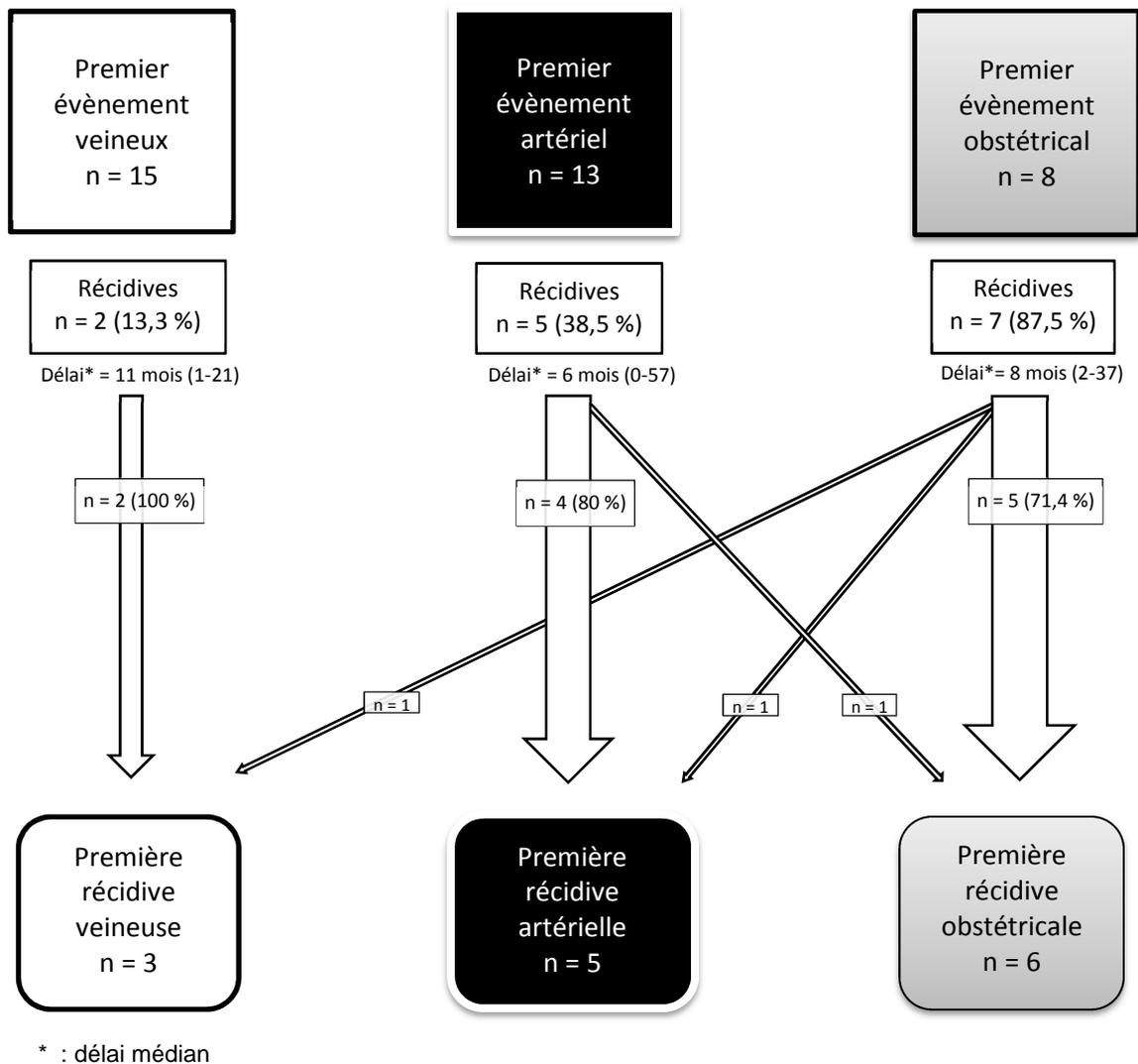


Figure 4 : Type de la première récurrence en fonction du type du premier évènement.

A la survenue de la première récurrence veineuse, aucune patiente n'était sous traitement.

Lors de la première récurrence de type artériel, 4 patientes sur 5 (80 %) étaient traitées (3 par antiagrégants plaquettaires, une par AVK).

Lors de la première récurrence de type obstétrical, 2 patientes sur 6 (33,3 %) étaient sous traitement associant aspirine et HBPM à dose isocoagulante.

3.2.4.2 Facteurs liés à l'incidence de la récurrence

3.2.4.2.1 Population d'étude globale (n = 36)

Pour mémoire, en raison de données manquantes, 2 patientes ont été exclues de ces analyses statistiques : toutes 2 avaient présenté un premier événement obstétrical et avaient récidivé.

3.2.4.2.1.1 Variables cliniques

On ne notait pas de différence de l'incidence de la récurrence en fonction de l'âge au premier événement et de la présence ou non d'une maladie auto-immune associée.

Concernant le sexe des patients, aucun homme ne présentait de récurrence à 8 mois, contre 25,2 % des femmes (figure 5). Cette différence n'était cependant pas significative ($p = 0,13$).

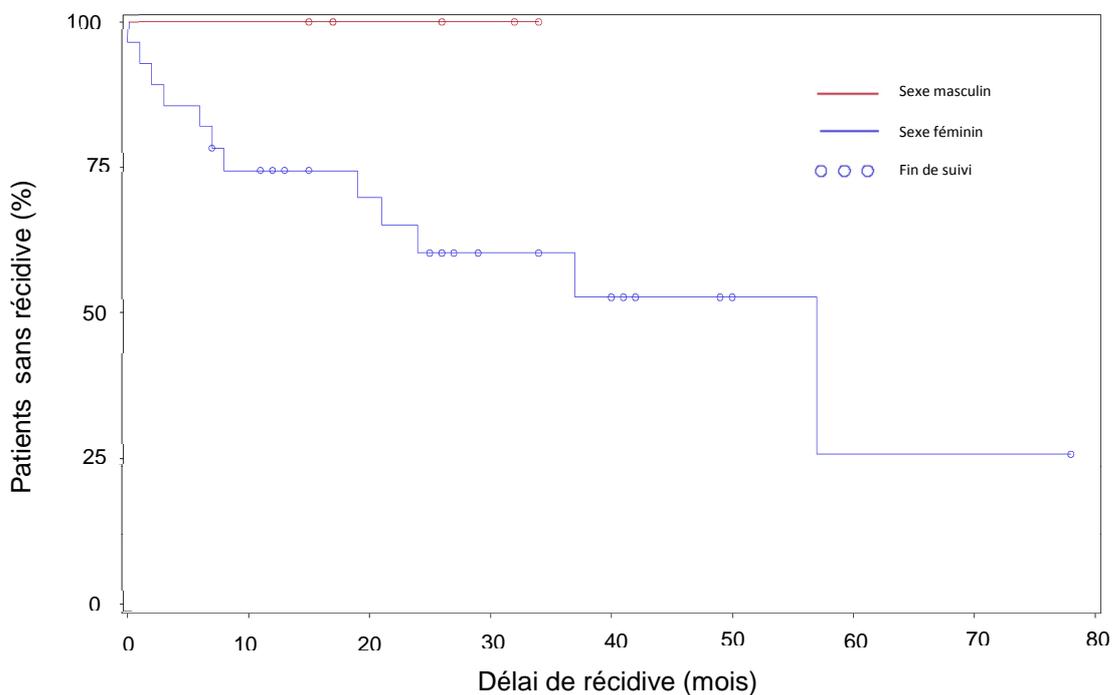


Figure 5 : Incidence de la première récurrence en fonction du sexe.

Les 6 hommes présentait tous un premier évènement de type veineux. En ce qui concerne les 12 femmes ayant présenté une récurrence, le premier évènement était artériel dans 5 cas, veineux dans 2 cas et obstétrical dans 5 cas.

L'incidence de la récurrence variait également en fonction du type du premier évènement (figure 6) :

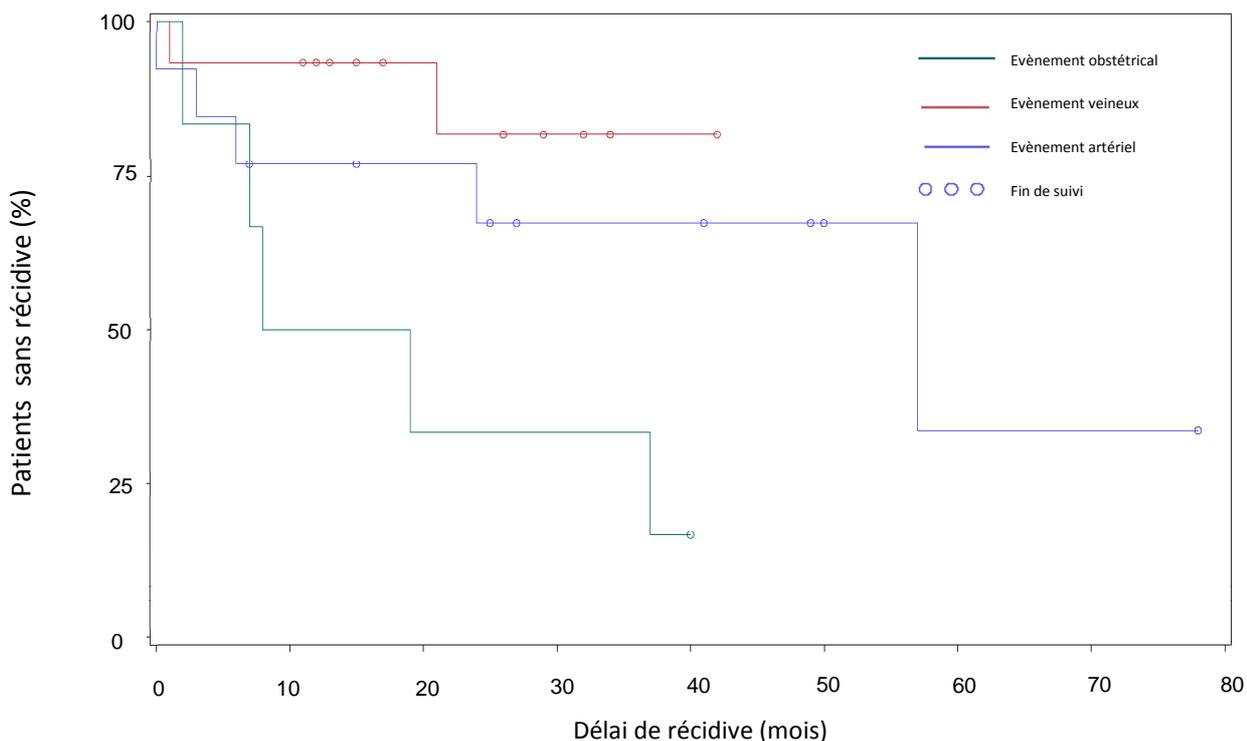


Figure 6 : Incidence de la première récurrence en fonction du type d'évènement initial.

On ne notait pas de différence significative entre les patients avec premier évènement artériel et ceux avec premier évènement veineux. Chez les patientes avec premier évènement obstétrical, on notait une incidence de récurrence plus élevée (66,7 % à 21 mois) que chez les patients avec premier évènement veineux (18,3 % à 21 mois) avec une différence statistiquement significative ($p = 0,05$). On remarquait une tendance similaire entre les patientes avec premier évènement obstétrical et les patients avec premier évènement artériel mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,25$).

3.2.4.2.1.2 Variables biologiques

On ne notait pas de différence de l'incidence de récurrence en fonction du titre d'aPE, du caractère persistant ou non des aPE à 12 semaines, et de la présence ou non d'une HG.

On remarquait par contre, que les patients présentant des aPE de type IgM avaient tendance à avoir une incidence de récurrence supérieure (37 % à 24 mois) à ceux présentant des aPE de type IgG (20,5 % à 24 mois). La différence n'était cependant pas statistiquement significative ($p = 0,19$) (figure 7).

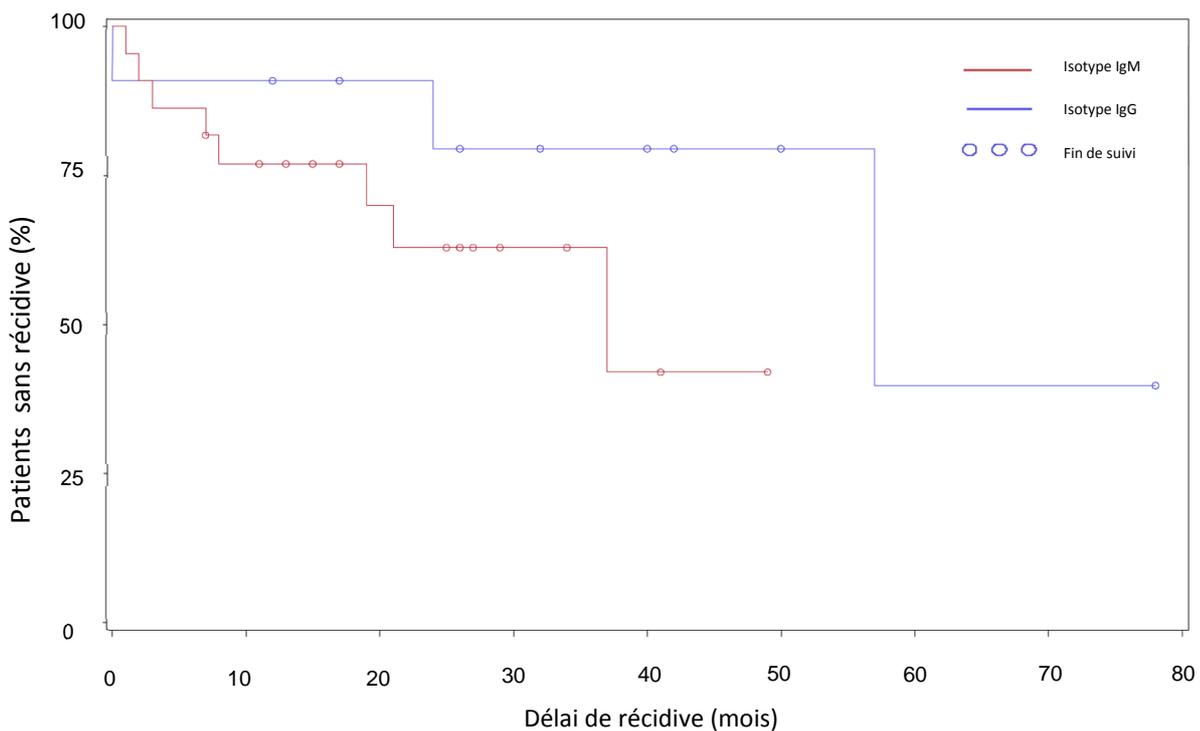


Figure 7 : Incidence de la première récurrence en fonction du type d'aPE.

3.2.4.2.2 Patientes avec premier évènement obstétrical

En raison du faible effectif de cette population (n = 8), nous n'avons pas réalisé d'analyses statistiques concernant l'incidence de la récurrence. Toutefois, nous avons étudié la prévalence des pertes fœtales en fonction de la présence ou de l'absence d'un traitement antithrombotique pendant les grossesses survenues durant l'étude. On notait, sans traitement, la survenue de 16 FCS sur 21 grossesses (76,2 %), et avec traitement, la survenue de 2 FCS sur 9 grossesses (22,2 %) (figure 8).

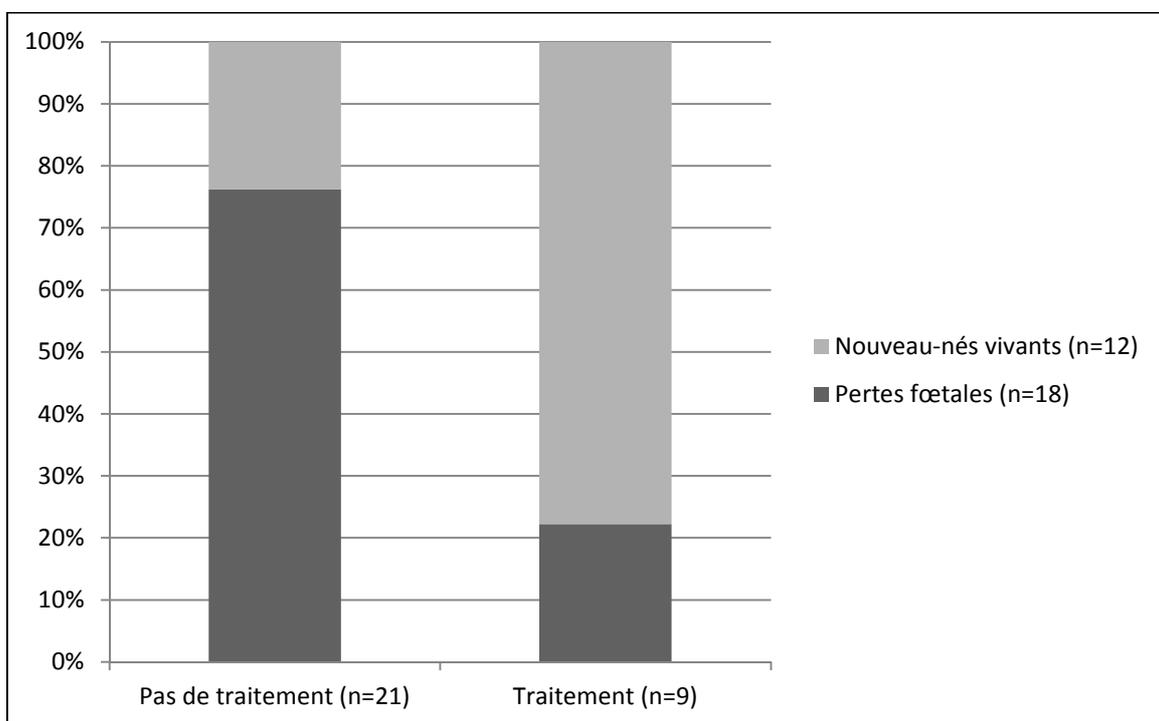


Figure 8 : Devenir des grossesses en fonction de la mise sous traitement

Le traitement mis en place associait dans 6 cas aspirine et HBPM à dose isocoagulante, et dans 3 cas aspirine et HBPM à dose hypocoagulante.

3.2.4.2.3 Patients avec premier évènement thrombotique

Comme indiqué sur la figure 9, 25 % des patients avec premier évènement thrombotique ont présenté une récurrence à 24 mois.

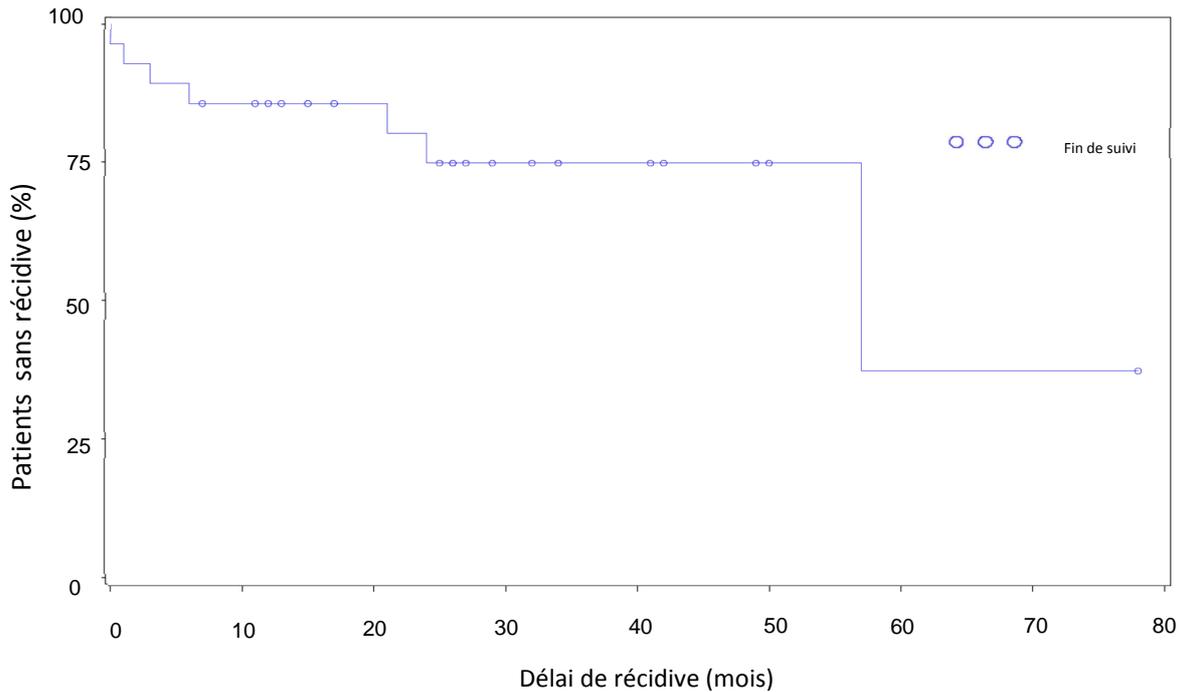
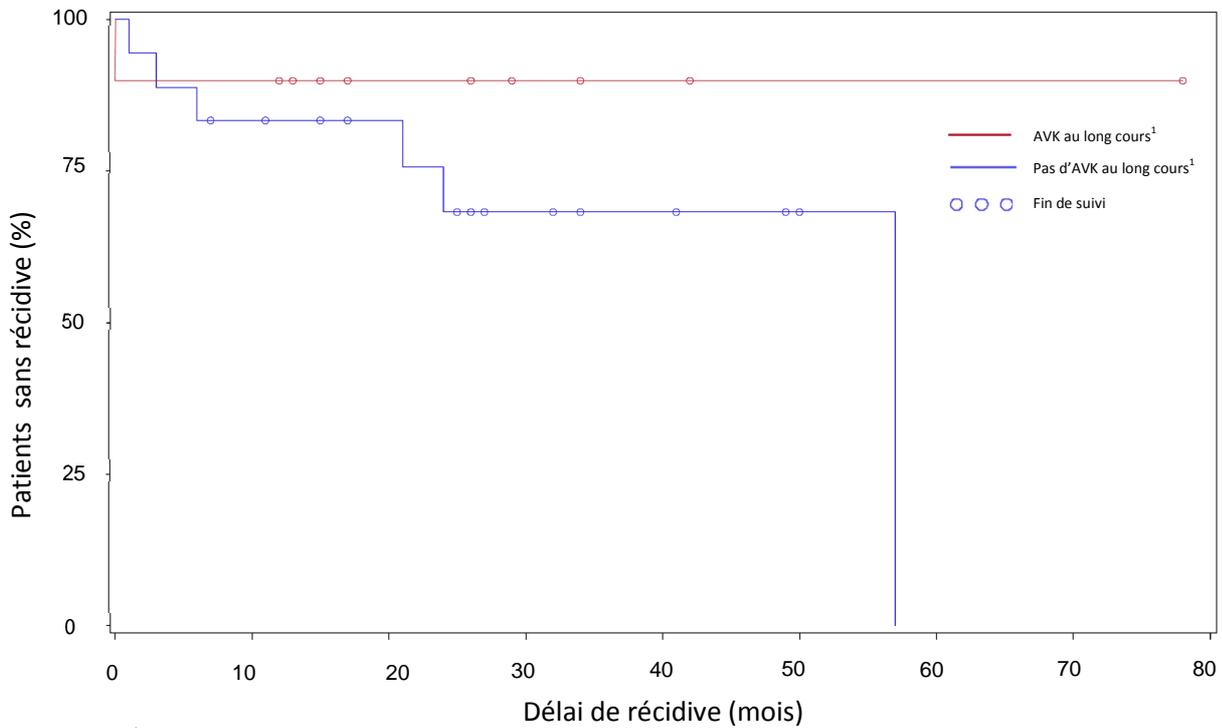


Figure 9 : Incidence de la première récurrence chez les patients avec premier événement thrombotique.

Par ailleurs, on ne mettait pas en évidence de différence significative d'incidence de la récurrence en fonction de la présence de facteurs de risque artériel ou veineux chez les patients avec premier événement artériel et veineux respectivement. Si, au vu du faible effectif de chaque sous-population, on ne prend pas en compte la notion de délai de récurrence, on remarque que chez les 5 patients avec premier événement artériel ayant présenté une récurrence, un n'avait aucun facteur de risque artériel (25 % des patients sans facteur de risque artériel) et 4 (44,4 % des patients avec facteurs de risque artériel) avaient au moins un facteur de risque artériel. Cette différence n'était cependant pas significative.

Enfin, pour les patients qui étaient sous AVK au long cours dès le premier événement, l'incidence de la récurrence était moins élevée (10 % à 24 mois) que pour les autres (31,8 % à 24 mois). Cependant, la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,22$) (Figure 10).



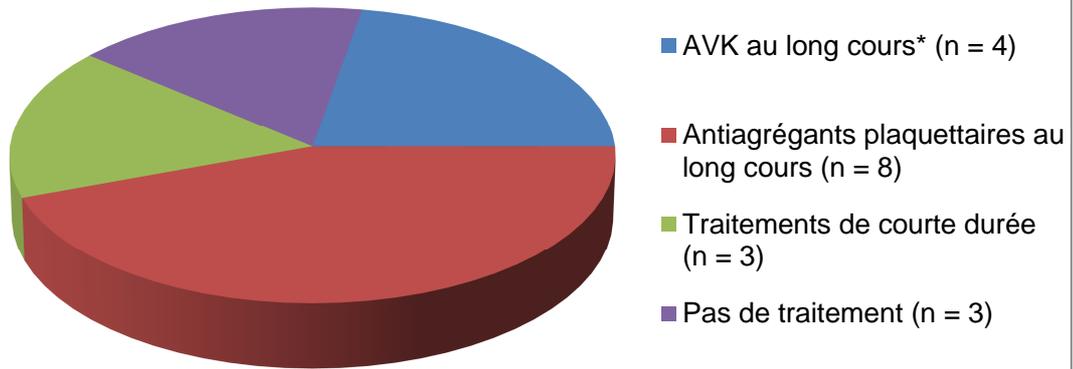
¹ : dès le premier évènement

Figure 10 : Incidence de la première récurrence en fonction de la mise sous AVK au long cours dès le premier évènement.

L'unique patient sur les 10 traités par AVK au long cours dès le premier évènement ayant récidivé, faisait état d'une présentation clinique atypique : il s'agissait d'une récurrence à une semaine d'un geste de revascularisation d'une ischémie subaiguë de membre inférieur sur un thrombus aortique.

La distribution des traitements des patients qui n'étaient pas sous AVK au long cours dès le premier évènement est renseignée dans la figure 11.

Figure 11 : Distribution des traitements chez les patients sans AVK au long cours dès le premier évènement (n = 18).



* : Introduits à distance du premier évènement.

4. DISCUSSION

Notre étude s'est principalement intéressée à la population de 36 patients porteurs d'aPE répondant à la définition de SAPL « séronégatif ». L'originalité de notre travail réside dans l'analyse et le suivi rétrospectifs de cette cohorte de patients sélectionnés sur un critère biologique (présence d'aPE) recherché, entre autres, du fait d'un évènement clinique évocateur de SAPL, aussi bien thrombotique qu'obstétrical, sans que le clinicien n'ait été influencé. En effet, dans la littérature dédiée à la signification clinique des aPE, les patients étaient recrutés sur la présence d'un évènement, soit thrombotique soit obstétrical, et il était recherché de manière systématique la présence d'aPE et d'autres aPL afin de comparer les profils biologiques de ces patients à ceux de groupes témoins asymptomatiques [14-18].

Notre étude permet d'apporter des éléments de réponse quant à la signification clinique des aPE :

4.1 Prévalence des aPE

Nos 36 patients répondant à la définition de « SAPL séronégatif » représentaient 3,3 % des recherches d'aPE. Cette faible rentabilité du dosage peut s'expliquer par des indications de dosage posées par les médecins du service de Médecine Interne du CHRU de Lille, dépassant le cadre d'un tableau évocateur de SAPL (recherche chez les patients lupiques par exemple). En effet, lorsque Sanmarco *et al.* recherchent la présence d'aPE en cas de thrombose inexpliquée, ceux-ci sont retrouvés de manière isolée dans 18 % des cas [17].

Ces 36 patients représentaient 34 % des patients porteurs d'aPE. Nous avons en effet pris le parti d'appliquer des critères stricts de sélection aux patients aPE positifs par

extrapolation aux critères diagnostiques du SAPL de Sapporo révisés. Dans cette optique, nous avons notamment exclu 17,9 % des patients aPE positifs qui avaient présenté des aPL conventionnels avant de ne présenter que des aPE. Ce profil particulier soulève la question de la labilité des aPL dans le temps, comme cela a déjà été suggéré dans la littérature [9, 22].

En effet, il était nécessaire de ne pas poser le diagnostic de SAPL « séronégatif » par excès afin de cerner au mieux la signification clinique des aPE isolés.

Néanmoins, le faible effectif de notre population constituait une des limites de notre étude pour la pertinence des analyses statistiques.

4.2 Maladies auto-immunes et aPE

Dans notre étude, la présence d'aPE semblait être associée aux maladies auto-immunes. En effet, on notait, chez les patients avec aPE isolés, une maladie auto-immune associée dans 25 % des cas en présence d'un évènement clinique, et dans 61,1 % des cas en l'absence d'évènement clinique.

Toutefois, on peut se poser la question de l'intérêt d'un dosage des aPE en cas de maladie auto-immune et en particulier de LES, en l'absence d'évènement thrombotique ou obstétrical. En effet, Sanmarco *et al.* ont montré que 40 % des patients lupiques sans antécédent thrombotique ou obstétrical, présentaient des aPE [17]. Dans notre population de patients porteurs d'aPE, 17 % n'ont présenté aucun évènement thrombotique ou obstétrical avec une durée médiane de suivi de 28,5 mois ; 44,4 % d'entre eux présentaient un LES. La moitié de ces patients lupiques recevaient de l'aspirine au long cours. On sait qu'il est recommandé d'effectuer une recherche des aPL conventionnels à titre systématique chez les patients lupiques [23]. Nos résultats encourageraient à ne pas élargir cette démarche aux aPE. Mais ces

conclusions sont à nuancer par le fait qu'une grande majorité des patients lupiques sont des femmes en âge de procréer, parfois nullipares, chez lesquelles la recherche d'aPE peut avoir son importance.

4.3 Présentation clinique des patients aPE positifs isolés

Notre population de 36 patients présente de nombreuses similitudes démographiques et cliniques avec les populations de patients atteints d'un SAPL décrites dans la littérature (tableau 6, [24]).

Tableau 6 : Comparaison des données démographiques et cliniques de la population de notre étude aux données de patients SAPL.

	Notre étude	Khamashta <i>et al.</i> [25]	Muñoz-Rodriguez <i>et al.</i> [26]	Girón- González <i>et al.</i> [22]	Cervera <i>et al.</i> [27]
Année de l'étude	2012	1995	1999	2004	2009
Nombre de patients de l'étude	36	147	100	226	1000
Sexe ratio (H/F)	0,17	0,19	0,16	1	0,22
Age (ans)	33* (18-79)	32* (14-66)	36** (13-79)	44** (29-59)	31*(0-81)
MAI associée (%)	25	58	NR	28	46
LES associé (%)	2,8	45	38	16	36
Premier évènement veineux (%)	41,7‡	54‡	20‡	47‡	NR
Premier évènement artériel (%)	36,1‡	46‡	22‡	31‡	NR
Premier évènement obstétrical (%)	26,7 [♠]	#	34 [♠]	52 [♠]	NR

H/F : hommes/femmes ; MAI : maladie auto-immune ; LES : Lupus érythémateux systémique ; # : étude ne portant que sur les thromboses ; *médian ; **moyen ; ‡ du nombre total de patients ; [♠] du nombre de patientes en âge de procréer ; NR : non renseigné.

Toutefois, la présence d'une maladie auto-immune associée, et en particulier d'un LES, semble plus fréquente pour les patients avec SAPL (16 à 45 % selon les études), que pour notre population (2,8 %). Néanmoins, l'effectif de notre population est bien inférieur à celui des cohortes prises en compte [22,25-27].

Les évènements thrombotiques les plus fréquemment retrouvés dans la littérature sont, sur le plan veineux, la TVP des membres inférieurs et l'embolie pulmonaire, et sur le plan artériel, les AVC ischémiques et les AIT, tout comme dans notre étude [22,25,26]. Chez nos patients, le premier évènement était le plus souvent de type veineux (41,7 %), et les résultats de la littérature vont dans ce sens. On note toutefois une proportion plus importante de premier évènement obstétrical chez les patients présentant un SAPL dans la littérature que dans notre étude. Ceci peut s'expliquer par le fait que certaines des équipes citées sont des centres de référence pour la prise en charge des grossesses pathologiques. Par ailleurs, dans notre étude, les patients étaient sélectionnés sur un critère biologique (présence d'aPE) recherché par un praticien du service de Médecine Interne du CHRU de Lille. Or, les médecins du service de Gynécologie-Obstétrique du CHRU de Lille, sensibilisés à la recherche des aPE, l'effectuent en première intention dans un contexte évocateur de SAPL obstétrical et ont tendance à adresser les patients après contrôle à 12 semaines aux médecins internistes pour poursuite de la prise en charge, ce qui peut occasionner un biais de sélection dans notre étude.

En ce qui concerne la présence de facteurs de risque artériel ou veineux, Girón-González *et al.* montrent qu'à la survenue du premier évènement, 24 et 27 % des patients avec une thrombose artérielle présentent respectivement une HTA et une dyslipidémie, et que chez 32 % des patients avec une thrombose veineuse, celle-ci survient dans un contexte d'immobilisation [22]. Nos résultats sont comparables.

La comparaison de nos résultats avec ceux d'autres études traitant de la signification clinique des aPE est délicate en raison des différences dans les méthodologies d'étude et dans les critères d'inclusion des patients. Seuls Sanmarco *et al.* présentent des données démographiques et cliniques concernant 25 patients porteurs d'aPE isolés ayant présenté une thrombose artérielle ou veineuse [18]. Ces données sont comparables avec celles de notre cohorte de patients avec premier évènement thrombotique : âge médian de 36,7 ans (36 ans dans notre étude), sexe ratio hommes/femmes de 0,25 (0,27 dans notre étude), et proportion plus faible de de LES associé (4 % contre 2,8 % dans notre étude) que dans les populations de SAPL. On note également que 40 % des patients présentent au moins une récurrence (25 % dans notre étude).

4.4 Apports de notre étude concernant le dosage des aPE

Dans 72,2 % des cas, le dosage des aPE était effectué suite au premier évènement clinique, avec un délai médian de 7,5 mois.

Notre étude souligne le caractère persistant des aPE, puisque 87,5 % des patients aPE positifs présentaient encore des aPE au moins 12 semaines après le premier dosage. Cette notion est peu abordée dans la littérature et sur des effectifs très faibles [17,18]. Or, il s'agit d'un élément central dans la définition du SAPL. De plus, les aPE persistant à 12 semaines étaient toujours de même isotype que lors du premier dosage, ce qui est un argument majeur en faveur de la validité de la méthode de dosage.

Nous nous sommes également attachés à relever la présence d'une HG, anomalie biologique fréquemment rencontrée dans les maladies auto-immunes, dans notre cohorte de patients présentant des aPE, car il s'agit d'un facteur connu d'interférence dans le dosage des aPL, à l'origine de faux positifs. On remarque qu'il existait une HG

chez 20 % des patients présentant des aPE isolés sans évènement clinique associé, contre 40 % des patients répondant à la définition de SAPL « séronégatif ». De plus, dans notre étude, il n'y avait pas d'augmentation significative des titres d'aPE en présence d'une HG. Les données de la littérature montrent que les titres d'aCL et d'aβ2GP1-IgM sont plus élevés en présence d'une HG chez des patients sans SAPL [28] et que les titres d'aPE-IgM augmentent lorsque les taux d'IgM sériques augmentent, sans pour autant qu'un lien ne soit mis en évidence entre la présence d'une HG et la survenue d'évènements thrombotiques ou obstétricaux chez les sujets aPE positifs [29]. Nos résultats tendent à nuancer les conclusions de ces études, en incitant à ne pas négliger par excès les implications cliniques de la présence d'aPE associée à une HG chez un patient. Néanmoins, les effectifs de nos populations étaient plus faibles que dans les 2 études citées plus haut et dans notre étude, on ne savait pas au dépend de quel isotype d'immunoglobuline était constituée l'HG.

4.5 Prise en charge thérapeutique

Le design de notre d'étude a permis d'examiner la démarche diagnostique et thérapeutique des médecins internistes en l'absence de consensus.

Chez les patients avec premier évènement thrombotique, la découverte d'aPE isolés était à l'origine de la mise en place ou du maintien d'un traitement antithrombotique au long cours dans 57,1 % des cas. A terme, 35,7 % des patients avec premier évènement thrombotique étaient sous AVK au long cours dès le premier évènement.

Pour les patientes avec premier évènement obstétrical, il était décidé de mettre en place un traitement lors des grossesses ultérieures dans 87,5 % des cas, reposant le plus souvent sur une association d'aspirine et d'HBPM à dose isocoagulante. On remarque donc une tendance chez les médecins internistes du CHRU de Lille, à

adopter une prise en charge similaire à celle des patients présentant un SAPL avéré, et ce de manière plus marquée pour les patientes avec premier évènement obstétrical. L'impact de cette prise en charge semblait favorable puisque chez les patients avec premier évènement thrombotique mis sous AVK au long cours dès le premier évènement, on notait une tendance franche à la diminution de l'incidence de la récurrence et chez les patientes avec premier évènement obstétrical, la mise sous aspirine associée à une HBPM à dose iso ou hypocoagulante, le taux de FCS diminuait drastiquement (à 22,2 % des grossesses contre 76,2 % sans traitement). De plus, on ne notait qu'un accident hémorragique (non létal) durant notre étude.

4.6 Taux élevé de récurrence

Cette prise en charge « agressive » peut se justifier par le taux élevé de récurrences et par leur caractère précoce. En effet, 25 % des patients avec premier évènement thrombotique présentaient une récurrence à 24 mois. Ainsi, 13,3 % des patients avec un premier évènement veineux et 38,5 % des patients avec premier évènement artériel présentaient une récurrence, avec un délai médian de 11 et 6 mois respectivement. Parmi les patientes avec premier évènement obstétrical, 87,5 % présentaient une récurrence avec un délai médian de 8 mois. Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature concernant les patients avec SAPL [25,26].

La première récurrence était de même type que le premier évènement dans 78,6 % des cas, tout comme chez les patients présentant un SAPL avéré [25,26].

Dans la méta-analyse menée par Ruiz-Irastorza *et al.*, il est montré que le traitement par AVK avec un INR cible entre 2 et 3 permet une diminution du taux de récurrence chez les patients porteurs d'aPL conventionnels ayant présenté un évènement veineux [6].

Dans notre population, la première récurrence veineuse survenait toujours en l'absence de traitement.

Cette méta-analyse montre également que, chez les patients présentant un SAPL, le taux de récurrence est moins élevé en cas d'évènement veineux qu'en cas d'évènement artériel, avec ou sans traitement [6]. Nos résultats vont dans ce sens : on rappelle qu'aucun patient avec premier évènement veineux n'était traité lors de la première récurrence contre 80 % des patients avec premier évènement artériel (dont 20 % par AVK).

Par ailleurs, les taux d'accidents hémorragiques chez les patients avec SAPL varient fortement dans la littérature ; on note néanmoins qu'ils surviennent le plus souvent lorsque l'INR est supérieur ou égal à 3. La mortalité liée aux accidents hémorragiques reste toutefois inférieure à celle liée aux évènements thrombotiques [6].

Dans la littérature, chez les patientes présentant un SAPL obstétrical, le traitement par aspirine seule ou associée à une HBPM à dose isocoagulante permet une diminution du taux de FCS à 26 % des grossesses contre 62 % sans traitement [26]. Nos résultats sont comparables.

4.7 Facteurs liés à l'incidence de la récurrence

Notre étude a permis de repérer des facteurs associés à une augmentation de l'incidence de la récurrence. Ainsi, chez les femmes, l'incidence de la récurrence avait tendance à être plus élevée que chez les hommes, ce qui peut s'expliquer par le fait que tous les hommes ont présenté un premier évènement de type veineux, dont l'incidence de la récurrence était plus faible. Un autre biais est dû au faible effectif de notre population et à l'hétérogénéité des traitements instaurés, qui n'autorisaient pas la réalisation d'analyses statistiques multivariées qui auraient permis de prendre en compte le traitement comme facteur de pondération.

Par ailleurs, chez les patients avec aPE d'isotype IgM, l'incidence de la récurrence avait tendance à être plus élevée que chez ceux avec aPE d'isotype IgG. Gris *et al.*

démontrent que les aPE de type IgM sont un facteur de risque indépendant de FCS précoces récurrentes [16]. Ces résultats s'avèrent concordants et ce malgré l'absence de standardisation des méthodes de dosage des aPE [30].

Le faible effectif de notre population et le caractère rétrospectif de notre étude constituent une limite importante aux analyses statistiques par la méthode de Kaplan-Meier. En effet, on note un nombre important de patients arrivés en fin de suivi sans avoir présenté de récurrence et donc considérés comme « perdus de vue », rendant difficilement interprétables les résultats en fin de période d'observation.

4.8 Proposition d'indication de traitement et perspectives

Au vu de nos résultats, on peut considérer comme particulièrement à risque de récurrence les patients porteurs d'aPE d'isotype IgM, de sexe féminin, avec premier événement obstétrical. Il semble intéressant de mettre en place un traitement associant aspirine et HBPM à dose isocoagulante chez les patientes porteuses d'aPE isolés présentant un profil clinique évocateur de SAPL obstétrical. Néanmoins, les patients avec premier événement thrombotique ont également un taux élevé de récurrence avec une tendance à la récurrence précoce. Le manque de puissance de notre étude ne permet pas de tirer de conclusions définitives sur les thérapeutiques à mettre en œuvre au long cours en cas de thrombose artérielle ou veineuse. Nos résultats justifient pleinement d'évaluer de façon prospective, d'une part, le risque de récurrence thrombotique lié à la présence d'aPE, et d'autre part, l'impact d'un traitement antithrombotique prophylactique secondaire, à une plus grande échelle.

5. CONCLUSION

Parmi les nombreux aPL non retenus à l'heure actuelle dans les critères diagnostiques du SAPL, les aPE font l'objet d'une attention particulière en raison de leur mécanisme physiopathologique et de leur lien avec le LES et les manifestations cliniques de SAPL, que sont les FCS et les thromboses artérielles et veineuses. Notre étude apporte des arguments supplémentaires pour inciter à rechercher les aPE en cas de tableau de SAPL « séronégatif » et pour considérer la présence d'aPE isolés comme un marqueur d'une forme de SAPL. En effet, les patients de notre cohorte présentaient un taux de récurrence élevé avec une tendance à la récurrence précoce. Au vu de nos résultats, il semble intéressant de mettre en place un traitement antithrombotique prophylactique secondaire, particulièrement chez les patientes avec premier événement obstétrical, ce d'autant que les accidents hémorragiques étaient rares. Néanmoins, le manque de puissance de notre étude, lié à son caractère rétrospectif et au faible effectif de notre population, ne permet pas de tirer des conclusions définitives sur les prises en charge à adopter. Nos résultats justifient pleinement d'évaluer de façon prospective le risque de récurrence thrombotique et l'impact d'un traitement antithrombotique prophylactique chez ces patients, à une plus grande échelle.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006 févr;4(2):295-306.
2. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The « primary » antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*. 1989 nov;68(6):366-74.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993 mars;72(2):113-24.
4. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KWM, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010;340:c2541.
5. Derksen RHWM, de Groot PG. Towards evidence-based treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010 avr;19(4):470-4.
6. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2007 déc 15;57(8):1487-95.

7. Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 févr;26(1):65-76.
8. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD002859.
9. Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2003 déc;62(12):1127.
10. Alessandri C, Conti F, Pendolino M, Mancini R, Valesini G. New autoantigens in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2011 août;10(10):609-16.
11. McIntyre JA, Wagenknecht DR, Faulk WP. Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease. *Prog. Lipid Res.* 2003 mai;42(3):176-237.
12. Staub HL, Harris EN, Khamashta MA, Savidge G, Chahade WH, Hughes GR. Antibody to phosphatidylethanolamine in a patient with lupus anticoagulant and thrombosis. *Ann. Rheum. Dis.* 1989 févr;48(2):166-9.
13. Karmochkine M, Cacoub P, Piette JC, Godeau P, Boffa MC. Antiphosphatidylethanolamine antibody as the sole antiphospholipid antibody in systemic lupus erythematosus with thrombosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1992 déc;10(6):603-5.
14. Sugi T, Katsunuma J, Izumi S, McIntyre JA, Makino T. Prevalence and heterogeneity of antiphosphatidylethanolamine antibodies in patients with recurrent early pregnancy losses. *Fertil. Steril.* 1999 juin;71(6):1060-5.

15. Sugi T, Matsubayashi H, Inomo A, Dan L, Makino T. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2004 août;30(4):326-32.
16. Gris JC, Quéré I, Sanmarco M, Boutiere B, Mercier E, Amiral J, et al. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss. The Nîmes Obstetricians and Haematologists Study--NOHA. *Thromb. Haemost.* 2000 août;84(2):228-36.
17. Sanmarco M, Alessi MC, Harle JR, Sapin C, Aillaud MF, Gentile S, et al. Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses. *Thromb. Haemost.* 2001 mai;85(5):800-5.
18. 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.
19. Masliah-Planchon J, Darnige L. Antiphospholipid antibodies and haemostasis. *Rev Med Interne.* 2012 avr;33(4):181-8.
20. Sanmarco M, Boffa M-C. Antiphosphatidylethanolamine antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2009 sept;18(10):920-3.

21. Brandt JT, Barna LK, Triplett DA. Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for Identification of Lupus Anticoagulants. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Antiphospholipid Antibodies of the ISTH. *Thromb. Haemost.* 1995 déc;74(6):1597-603.
22. Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J. Rheumatol.* 2004 août;31(8):1560-7.
23. Bertias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann. Rheum. Dis.* 2008 févr;67(2):195-205.
24. Le Gouellec N. Isolated antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with a high risk of recurrence in patients with seronegative antiphospholipid syndrome, 22p. Mémoire de DES, Médecine Interne, Lille, 2011.
25. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995 avr 13;332(15):993-7.
26. Muñoz-Rodríguez FJ, Font J, Cervera R, Reverter JC, Tàssies D, Espinosa G, et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.* 1999 déc;29(3):182-90.

27. Cervera R, Boffa M-C, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009 sept;18(10):889-93.
28. Lambert M, Fauchais A-L, Dubucquoi S, Launay D, Caron C, Prin L, et al. [Influence of hypergammaglobulinemia on antiphospholipid antibodies titres]. *Rev Med Interne*. 2004 févr;25(2):111-4.
29. Granel B, Serratrice J, Hubert AM, Volot F, Pache X, Swiader L, et al. [IgM hyperimmunoglobulinemia anti-phosphatidylethanolamine antibodies of the IgM isotype: clinical and biological study of 72 patients with immune disorders]. *Rev Med Interne*. 2000 juill;21(7):595-8.
30. Sanmarco M. ELISA for antiphosphatidylethanolamine antibody detection: high impact of assay buffer on results. *J. Immunol. Methods*. 2010 juin 30;358(1-2):9-16.

ANNEXE 1 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS RECIDIVANTS.

	Age ¹ (ans)	Sexe	Evènement initial	Facteurs de risque (artériel ² ou veineux ³)	Marqueurs de thrombophilie héréditaire	Première récidive	Délai première récidive (mois)	Première récidive sous traitement	Type de traitement	Nombre de récidives
Patient 1	24	F	Nécrose digitale	OUI	NON	FCS précoce	3	NON	_	1
Patient 2	18	F	AIT	NON	NON	AIT	6	OUI	Aspirine	1
Patient 3	26	F	FCS tardive	NON	NON	FCS tardive	7	OUI	Aspirine + HBPM iso	1
Patient 4	34	F	Thrombophlébite cérébrale	OUI	NON	Syndrome cave supérieur	21	NON	_	1
Patient 5	43	F	Thrombose artérielle MI bilatérale	OUI	NON	Infarctus rénal	24	OUI	Aspirine + Clopidogrel	1
Patient 6	33	F	FCS tardive	NON	NON	FCS précoce	19	OUI	Aspirine + HBPM iso	1
Patient 7	NR	F	FCS précoce	NON	NON	FCS précoce	NR	NON	_	3
Patient 8	41	F	FCS tardive	OUI	NON	AVC isch	37	NON	_	1
Patient 9	43	F	TVS MI	NON	NON	TVS MI	1	NON	_	1
Patient 10	30	F	FCS précoce	NON	NON	FCS précoce	8	NON	_	3
Patient 11	41	F	Ischémie MI sur thrombus aortique	OUI	OUI	Ischémie MI	0	OUI	AVK	1
Patient 12	74	F	Nécrose digitale	OUI	NON	AVC isch	57	OUI	Aspirine	1
Patient 13	NR	F	FCS précoce	NON	NON	FCS précoce	NR	NON	_	2
Patient 14	30	F	FCS précoce	NON	OUI	Thrombose porte	2	NON	_	2

M : masculin ; F : féminin ; AIT : accident ischémique transitoire ; AVC isch : accident vasculaire cérébral ischémique ; FCS : fausse couche spontanée ; TVS : thrombose veineuse superficielle ; MI : membres inférieurs ; HBPM iso : héparine de bas poids moléculaire à dose isocoagulante ; AVK : anti-vitamine K

¹ : lors du premier évènement

² : en cas de premier évènement artériel ou obstétrical

³ : en cas de premier évènement veineux

AUTEUR : STAVRIS Chloé

Date de Soutenance : 26 Septembre 2012.

Titre de la Thèse : *Les anticorps antiphosphatidyléthanolamine isolés, marqueurs d'une forme de syndrome des antiphospholipides ? A propos de 36 patients.*

Thèse, Médecine, Lille.

Cadre de classement : DES de Médecine Interne.

Mots-clés : syndrome des antiphospholipides, anticorps antiphosphatidyléthanolamine, thrombose veineuse, thrombose artérielle, fausse couche, récurrence thrombotique.

Résumé :

Titre : *Les anticorps antiphosphatidyléthanolamine isolés, marqueurs d'une forme de syndrome des antiphospholipides ? A propos de 36 patients.*

Contexte : Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une pathologie auto-immune responsable de thromboses artérielles et veineuses et d'évènements obstétricaux récidivants nécessitant un traitement antithrombotique prophylactique secondaire. Lorsqu'il existe un tableau clinique évocateur de SAPL, mais que la recherche répétée dans le temps d'anticorps antiphospholipides conventionnels revient négative, on parle de SAPL « séronégatif ». Parmi les patients répondant à cette définition, certains sont porteurs d'anticorps antiphosphatidyléthanolamine (aPE).

Méthode : Afin de déterminer si les aPE sont un marqueur d'une forme de SAPL, nous avons étudié rétrospectivement les données démographiques, cliniques et biologiques, ainsi que l'évolution, de 36 patients présentant des évènements thrombotiques ou obstétricaux et des aPE isolés.

Résultats : La population de notre étude était constituée de 30 femmes et 6 hommes. L'âge médian au premier évènement clinique était de 32,5 ans. Le premier évènement était une thrombose pour 28 patients (veineuse pour 15 patients et artérielle pour 13). Huit patientes présentaient un premier évènement de type obstétrical. On notait une persistance des aPE à 12 semaines dans 87,5 % des cas, toujours de même isotype que lors du premier dosage. Le taux de récurrence était élevé et la récurrence était précoce : 87,5 % des patientes avec premier évènement obstétrical présentaient une récurrence avec un délai médian de 8 mois, et 25 % des patients avec premier évènement thrombotique avaient récidivé à 24 mois. La récurrence était de même type que le premier évènement dans 78,6 % des cas. Chez les patients sous anti-vitamine K au long cours dès le premier évènement (thrombotique), l'incidence de la récurrence était de 10 % à 24 mois contre 31,8 % pour les autres traitements. Sous traitement par aspirine et héparine de bas poids moléculaire, les fausses couches représentaient 22,2 % des grossesses contre 76,2 % sans traitement.

Conclusion : Les patients avec évènement thrombotique ou obstétrical porteurs d'aPE isolés présentent des caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et évolutives similaires aux patients avec SAPL.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON

Assesseurs : Monsieur le Professeur Eric HACHULLA

Monsieur le Professeur David LAUNAY

Monsieur le Docteur Marc LAMBERT (Directeur de Thèse)

Monsieur le Docteur Sylvain DUBUCQUOI