



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

SAPL veineux :

**Le caractère non provoqué de la thrombose influence-t-il la
présentation et l'évolution?**

Présentée et soutenue publiquement le 22/06/2016 à 18h00
au Pôle Recherche

Par Mohamed-Amine OUKILI

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON

Assesseurs :

Madame le Professeur Claire MOUNIER-VEHIER

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Monsieur le Docteur Thomas QUEMENEUR

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Thomas QUEMENEUR

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AA : antiagrégant plaquettaire

Anti β 2GPI : anticorps antiBeta2Glycoprotéine I

ACC : anticoagulant circulant de type lupique

aCL : anticorps anticardioline

AOD : anticoagulants oraux directs

aPE : anticorps antiphosphatidyléthanolamine

aPL : anticorps antiphospholipide

AVK : antivitamine K

CAPS : syndrome catastrophique des antiphospholipides

EP : Embolie pulmonaire

FRCV : Facteur de risque cardio-vasculaire

HTA : hypertension artérielle

INR : International Normalized Ratio

LES : lupus érythémateux disséminé

MTEV : Maladie thrombo-embolique veineuse

SAPL : Syndrome des antiphospholipides

TVP : Thrombose veineuse profonde

TVS : Thrombose veineuse superficielle

VIH : Virus d'immunodéficience humaine.

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Matériels et méthodes.....	4
I. Méthodes :.....	4
II. Patients :.....	4
III. Données :	5
A. Données générales :	5
B. Au diagnostic du premier évènement thrombotique :	5
C. Au diagnostic du SAPL :.....	5
D. Au cours du suivi :	6
IV. Analyse statistique :	6
Résultats	7
I. Données au diagnostic du SAPL et de la MTEV:.....	8
A. Analyse descriptive :	8
B. Analyse selon le caractère provoqué ou non de la MTEV :.....	8
II. Suivi :.....	10
A. Analyse descriptive :	10
B. Analyse selon le caractère provoqué ou non de la MTEV :.....	11
Discussion	13
Conclusion.....	16
Références bibliographiques	17

RESUME

Contexte : Après un premier épisode de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), le risque de récurrence est fortement corrélé aux caractéristiques de la MTEV. Les anticoagulants au long cours sont recommandés en cas de MTEV non provoquée.

La MTEV est la manifestation la plus fréquente du syndrome des antiphospholipides (SAPL). Toutefois, après une thrombose provoquée, la recherche d'aPL n'est pas systématique. Bien que le traitement anticoagulant prolongé soit généralement conseillé, certains auteurs ont suggéré son arrêt en cas de MTEV provoquée. Nous avons cherché à déterminer les caractéristiques des patients atteints de SAPL veineux en fonction du caractère provoqué ou non du premier événement thrombotique.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective, incluant des patients qui répondent aux critères de Sidney du SAPL, révélée par une MTEV. Le facteur déclenchant a été défini comme majeur si la MTEV est survenue < 12 semaines après une chirurgie ou une fracture de membres inférieurs, ou ≥ 3 jours après une immobilisation stricte, et comme mineur si elle est survenue au cours d'un voyage prolongé, immobilisation, sepsis, traitement par œstrogènes ou d'une grossesse. Les autres MTEV étaient considérées comme non provoquées.

Résultats : Nous avons examiné les dossiers de 57 femmes et 30 hommes, avec un âge moyen de 36,2 +/- 16,1 ans. La MTEV s'est présentée comme : une thrombose veineuse profonde (TVP) n = 46/87, une embolie pulmonaire (EP) avec TVP n = 31/87. Les analyses au laboratoire ont retrouvé : anticoagulant circulant (ACC) n = 67/87, triple positif n = 38/87. La MTEV a été provoquée par des facteurs majeurs chez 9/87 et mineurs chez 36/87 patients. La grossesse et le traitement par œstrogènes étaient impliqués dans 29 cas.

Le suivi moyen était de 121,7 +/- 73,1 mois : 27 patients ont présenté une ou plusieurs récurrences de thrombose ; La première récurrence était veineuse chez 22 et artérielle chez 5/27 patients ; 11/27 sont survenues sous anticoagulant. Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre les caractéristiques cliniques et la 1ère récurrence.

Nous avons noté un décès lié au syndrome catastrophique des aPL, et six hémorragies majeures.

En analyse bivariée, le caractère non provoqué de la MTEV s'associe à un âge plus important, au sexe masculin, à la dyslipidémie et aux antécédents de MTEV. En analyse multivariée, nous n'objectivons aucune association entre la nature de la MTEV et les caractéristiques cliniques ou biologiques au diagnostic ou au suivi.

Conclusion : Les facteurs déclenchants de MTEV sont fréquents au cours du SAPL veineux. Dans cette cohorte de SAPL veineux, avec une majorité de patients ayant un profil à haut risque, nous n'avons pas objectivé d'association entre le caractère provoqué de la MTEV, et les caractéristiques cliniques et immunologiques. La recherche d'aPL devrait être proposée aux jeunes patients en cas de MTEV, même provoquée. Cette étude ne permet pas de vérifier l'hypothèse d'un profil à faible risque de patients porteurs de SAPL veineux.

INTRODUCTION

Le diagnostic de syndrome des antiphospholipides (SAPL) repose sur l'association de manifestations thrombotiques et/ou obstétricales, et d'anticorps persistants dirigés contre les phospholipides (aPL) (1). Des critères internationaux de classification du SAPL ont été proposés en 1999 à Sapporo et actualisés en 2006 lors du consensus international à Sidney (2,3). Les thromboses peuvent toucher les veines, les artères ou les petits vaisseaux. La présentation de la thrombose pourrait déterminer des phénotypes différents de patients. A titre d'exemple, il a été montré que les récurrences thrombotiques surviennent dans le même territoire dans 66 à 100% des cas (4,5). La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) touche 31.7% des patients atteints de SAPL (6).

La prise en charge du SAPL veineux repose habituellement sur un traitement anticoagulant par anti-vitamine K (AVK) pour un INR cible entre 2 et 3 (7–9). Il est habituellement conseillé de maintenir ce traitement pour une durée non limitée compte-tenu du risque de récurrence thrombotique (9,10). Ce risque a été évalué par des études rétrospectives publiées dans les années 1990, chez des patients atteints de SAPL ayant présenté des thromboses artérielles (136/278 patients) et veineuses (142/278 patients) (4,5,11). Il a également été montré que la présence d'aPL multiplie le risque de récurrence par 2 à 16 au décours d'une première MTEV (12,13).

Au cours de la MTEV, en dehors du SAPL, la détermination du caractère « provoqué » ou « non provoqué » de l'épisode de thrombose est une étape majeure dans la prise en charge. Il s'agit du principal facteur qui influence le risque de récurrence et par conséquent la durée du traitement anticoagulant (14–16). Chez les patients porteurs d'un SAPL, en cas de thrombose veineuse provoquée, certains auteurs discutent une durée d'anticoagulation limitée (7–9,17). D'autres proposent de ne pas doser les aPL en présence d'un facteur déclenchant (7).

A notre connaissance, il n'existe cependant pas d'étude dédiée au rôle des facteurs déclenchants au cours du SAPL veineux. Nous nous sommes donc intéressés à déterminer si le caractère provoqué ou non d'une MTEV s'associe à des caractéristiques particulières au diagnostic de SAPL ou au cours du suivi.

MATERIELS ET METHODES

I. Méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective dans le service de médecine interne du CHRU de Lille, centre de référence national des maladies auto-immunes rares, et le service de néphrologie, médecine interne et médecine vasculaire du centre hospitalier général de Valenciennes (CHV), participant au centre de référence national des maladies auto-immunes rares du CHRU de Lille.

Les patients ont été sélectionnés de la manière suivante :

- ❖ Service de médecine interne du CHRU de Lille : nous avons exploité une base de données de patients avec SAPL (n = 218) : un registre rétrospectif a été réalisé entre 1999 et 2014, puis un recueil prospectif des patients vus en consultation de cette date à avril 2016.
- ❖ Service de néphrologie, médecine interne et médecine vasculaire du CHV : nous avons interrogé le serveur informatique du laboratoire de biologie de l'hôpital de Valenciennes pour identifier tout patient chez qui il a été mis en évidence la présence d'aPL au dessus de la norme entre 2007 et 2016 (n = 347).

Dans les deux centres, les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients. Les informations manquantes ont été obtenues par appel téléphonique des patients.

II. Patients :

L'ensemble des patients répond aux critères actuels de classification du SAPL (3). Nous avons retenu les dossiers des patients de plus de 15 ans et 3 mois dont le SAPL s'est révélé par une MTEV de site habituel : thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs et embolie pulmonaire (EP), confirmées selon les méthodes usuelles (écho-Doppler pour les TVP, angioscanner ou scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion pour les EP). Le premier événement thrombotique lié au SAPL est le premier épisode de thrombose survenu dans les 5 ans précédant la découverte des aPL.

Les patients avec les caractéristiques suivantes étaient exclus :

- SAPL révélé par une thrombose artérielle, une MTEV de site inhabituel (TVP des membres supérieurs, thrombose veineuse cérébrale ou digestive), ou par une thrombose veineuse superficielle isolée. SAPL obstétrical ou microcirculatoire.
- Patients atteints de cancer, hémopathie ou infectés par le VIH.

III. Données :

Les éléments recueillis dans notre étude étaient les suivants :

A. Données générales :

- Sexe, âge au diagnostic de SAPL.

B. Au diagnostic du premier évènement thrombotique :

- Age lors de la thrombose.
- Type : TVP proximale (poplitée, fémorale ou iliaque), distale (sous-poplitée), EP.
 - Thrombose « provoquée » ou « non provoquée » par un facteur déclenchant majeur (chirurgie ou fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois, ou immobilisation prolongée supérieure ou égale à 3 jours) ou mineur (traitement oestrogénique, grossesse, voyage, immobilisation, épisode infectieux aigu).
 - Traitement anticoagulant (AVK, héparine à visée curative, anticoagulants oraux directs [AOD]) et antiagrégant plaquettaire (AA). Durée du traitement anticoagulant.

C. Au diagnostic du SAPL :

- Clinique : facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle [HTA], tabac, dyslipidémie, diabète), caractère primaire ou secondaire du SAPL, antécédent de MTEV survenue au-delà de 5 ans par rapport au diagnostic de SAPL.
- Biologique : nous avons retenu les patients ayant un dosage d'aPL positif à 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle. La recherche de l'anticoagulant circulant (ACC) a été faite selon les critères de détection définis par la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase (18,19), celle des anticorps anticardioline (aCL) et des anticorps antiBeta2Glycoprotéine I (antiβ2GPI) par une technique ELISA

(Enzyme-linked immunosorbent assay) standardisée, avec différents Kits de dosage (INOVA et ORGENTEC au CHRU de LILLE, BIORAD et PHADIA/THERMO au CHV). Pour les aCL (IgG et IgM), nous avons retenu comme positif un titre ≥ 40 unités ou \geq au 99^{ème} percentile. Pour les anti β 2GPI, nous avons retenu comme positif un titre \geq au 99^{ème} percentile. La triple positivité est définie par la présence des trois types d'aPL à la même date.

D. Au cours du suivi :

- Durée de suivi correspondant à l'intervalle entre le premier évènement thrombotique veineux et la dernière consultation de suivi.
- Récidive (thrombose artérielle, veineuse ou évènement microcirculatoire), caractère provoqué ou non, traitement au cours et traitement de la récidive.
- Evolution du profil immunologique.
- Complication du traitement anticoagulant : hémorragie majeure définie par un saignement ayant entraîné une hospitalisation, une baisse d'hémoglobine supérieur à 2 g/dl ou ayant justifié une transfusion d'au moins 2 culots érythrocytaires, hémorragie mineure.

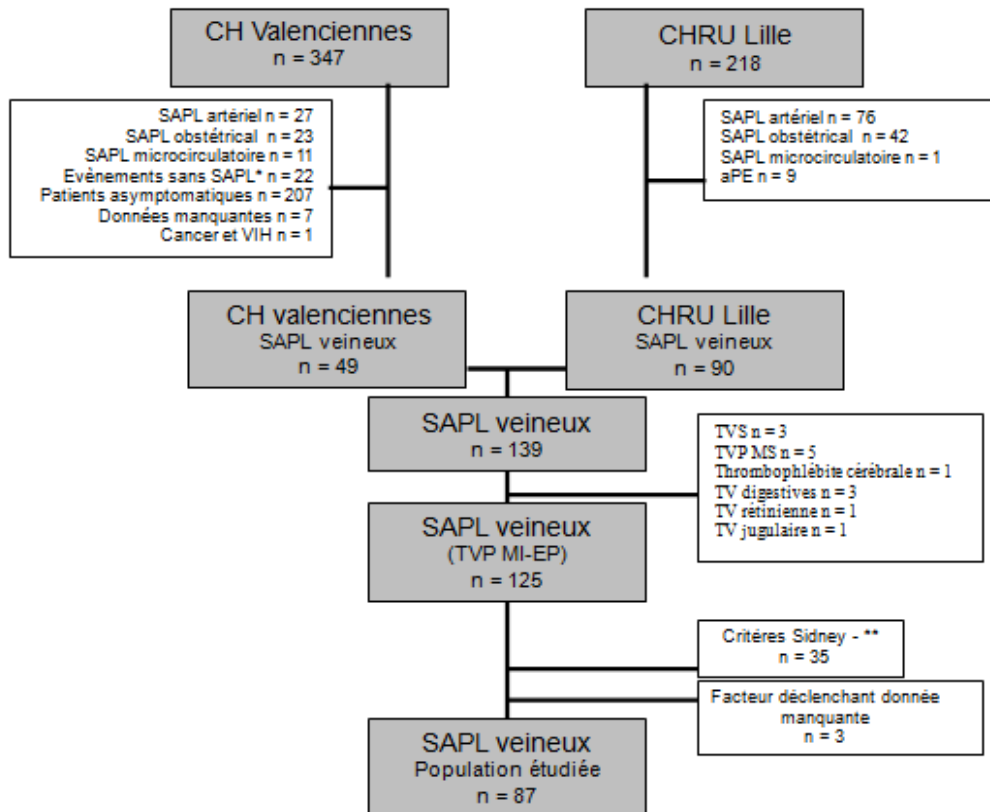
IV. Analyse statistique :

La saisie informatique des données du recueil a été faite à partir du logiciel Microsoft Excel. L'analyse statistique a d'abord consisté en une description de toutes les variables en analyse univariée. Les éléments qualitatifs ont été décrits par la fréquence et le pourcentage correspondant, les éléments quantitatifs par la moyenne avec son écart-type. Puis une analyse bivariée a permis la comparaison des variables décrivant la population d'étude selon la présence ou non d'un facteur déclenchant. Les variables qualitatives ont été comparées par un test du Chi2 lorsque les conditions de validité le permettaient, un test de Fisher exact lorsqu'elles ne l'étaient pas. Les variables quantitatives étaient comparées par un test de Wilcoxon. Le risque alpha a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CH de Valenciennes avec le logiciel R.

RESULTATS

Nous avons retenu 139 dossiers de SAPL veineux. Nous avons exclu 14 patients qui présentaient une thrombose autre qu'une TVP des membres inférieurs, et 35 patients qui ne répondaient pas strictement aux critères de Sidney (26/35 ont un titre d'aCL positif selon le fabricant mais < 40 U/ml et sans précision du 99^{ème} percentile et/ou un d'antiβ2GPI positif selon le fabricant mais sans précision du 99ème percentile, 9/35 ont un délai entre la MTEV et la recherche d'aPL supérieur à 5 ans). Le caractère provoqué ou non de la thrombose était renseigné dans 81/87 dossiers. Cette donnée a été récupérée après appel téléphonique de 3 patients et n'a pu être documentée chez les 3 autres (figure 1).

Figure 1 : Flow-chart



aPE : anticorps antiphosphatidyléthanolamine ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; TV : thrombose veineuse ; TVS : thrombose veineuse superficielle ; TVP MS : thrombose veineuse profonde des membres supérieurs ; TVP MI : thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ; EP : embolie pulmonaire.* : Evènement thrombo-embolique veineux avec critère biologique non significatif. ** : aPL positifs selon fabricant mais sans précision du 99^{ème} percentile (n = 26), ou un délai entre l'évènement clinique et le dosage positif des

aPL au-delà de 5 ans (n = 9).

I. Données au diagnostic du SAPL et de la MTEV (Tableau 1) :

A. Analyse descriptive :

Chez nos 87 patients, nous retrouvons 57 femmes (65,5%) et 30 hommes (34,5%). L'âge moyen au diagnostic du SAPL est de 36,2 +/- 16,1 ans (16-75). Quarante sept patients ont au moins un facteur de risque cardio-vasculaire. Le SAPL est primaire dans 73 cas (84%). L'ACC est présent chez 67 patients (77%). Trente-huit patients (43,7%) sont « triple positifs ».

La MTEV survient dans un intervalle moyen de 8,8 +/- 12,5 mois (0-48) avant le diagnostic du SAPL. Les diagnostics de MTEV et de SAPL sont synchrones dans 48 cas. Cet évènement est une TVP seule dans 45 cas (51,8%) et une TVP avec EP dans 31 cas (35,6%). La thrombose est proximale chez 43 patients et distale chez 20 patients. Elle est provoquée chez 45 patients (51,7%). Le facteur déclenchant est majeur chez 9/45 patients et mineur chez 36/45 patients. Un traitement oestrogénique est présent dans 22/36 cas et une grossesse dans 7/36 cas. Les antécédents de MTEV sont notés chez 17 patients (19,5%).

B. Analyse selon le caractère provoqué ou non de la MTEV :

En analyse bivariée, la MTEV non provoquée est associée à un âge plus important (41,6 +/- 17,3 vs. 31,3 +/- 13,4 ans, $p=0,00333$), au sexe masculin (41 vs. 87 %, $p = 8,34e-06$) et aux antécédents de MTEV (76,5 vs. 23,5%, $p=0,00689$).

Les caractéristiques de la MTEV ne s'associent pas de manière significative à la présence d'un facteur déclenchant. Il en est de même pour le profil immunologique (triple positif : MTEV provoquée 55% vs. MTEV non provoquée 45%, $p=0,694$; ACC : MTEV provoquée 51% vs. MTEV non provoquée 49%, $p=0,467$)

L'analyse multivariée (régression logistique), en incluant le type de facteur déclenchant comme variable d'ajustement, ne retrouve plus de facteur significativement associée au caractère provoquée ou non de la MTEV.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population et analyse bivariée selon le caractère provoqué de la thrombose

	Population globale	Thrombose non provoquée	Thrombose provoquée	p
n	87	42 (48.3%)	45 (51.7%)	-
Caractéristiques générales				
Âge moyen	36.2 +/- 16.1	41.6 +/- 17.3	31.3 +/- 13.4	<0,05
Sexe : hommes/femmes	30/57	24/18	6/39	<0,05
FRCV				
HTA	11 (13%)	8 (20%)	3 (7%)	NS
Dyslipidémie	12 (14%)	9 (22%)	3 (7%)	<0,05
Diabète	4 (5%)	3 (8%)	1 (2%)	NS
Tabac	14 (16%)	7 (18%)	7 (15%)	NS
Hérédité	2 (2%)	0 (0%)	2 (4%)	NS
Traitement à visée CV :				
Statines	6 (7%)	5 (12%)	1 (2%)	NS
Antihypertenseurs	8 (9%)	5 (12%)	3 (7%)	NS
Antiagrégants	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
SAPL primaire/secondaire	73/14	35/6	38/7	NS
Caractéristiques de la thrombose				
Site de la Thrombose				
TVP	45 (51.7%)	19 (46.3%)	26 (56.5%)	NS
EP	10 (11.5%)	5 (12.2%)	5 (10.8%)	NS
TVP et EP	31 (35.6%)	18 (43.9%)	13 (28.3%)	NS
TVP et TVS	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (2.2%)	NS
Type TVP : proximale/distale	43/20	20/8	23/12	NS
Facteur déclenchant : oui/non	45 /42			
Majeur :	9 (10.3%)			
Mineur :	36 (41.4%)	-----	-----	-----
Grossesse	7 (8.05%)			
Traitement hormonal	22 (25.3%)			
Autres	7 (8.05%)			
Profil immunologique				
Simple positif	26 (29.9%)	13 (32%)	13 (28%)	NS
Double positif	23 (26.4%)	11 (27%)	12 (26%)	NS
Triple positif	38 (43.7%)	17 (41%)	21 (46%)	NS
ACC	67 (77%)	33 (80%)	34 (74%)	NS
aCL	66 (76%)	29 (71%)	37 (80%)	NS
Antiβ2GPI	53 (61%)	24 (59%)	29 (63%)	NS

FRCV : facteurs de risque cardio-vasculaire ; CV : cardiovasculaire ; HTA : hypertension artérielle ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TVS : thrombose veineuse superficielle ; EP : embolie pulmonaire ; ACC : anticoagulant circulant de type lupique ; aCL : anticorps anticardiolipine ; Antiβ2GPI : anticorps antiBeta2Glycoprotéine 1, NS : non significatif.

II. Suivi :

A. Analyse descriptive :

La durée moyenne de suivi à partir de la première thrombose veineuse est de 121,7 +/- 73,1 mois (12-336). La durée moyenne sous traitement anticoagulant est de 102,3 +/- 69,4 mois. Trente-cinq patients ont eu au moins une interruption du traitement anticoagulant. La durée moyenne d'arrêt des anticoagulants est de 19,4 +/- 51,6 mois. A partir du diagnostic de SAPL, 82/87 patients sont sous anticoagulant et 5/87 sous AA seuls.

La première récurrence se présente sous la forme suivante :

- Vingt deux récurrences veineuses : 17 TVP des membres inférieurs, 2 TVP avec EP, une EP isolée, une TVS et une thrombophlébite cérébrale. 3/22 sont favorisées par un facteur déclenchant mineur. Sur le plan thérapeutique, 12/22 patients n'avaient aucun traitement au moment de la récurrence, 3/22 étaient sous antiagrégants plaquettaires et 7/22 sous anticoagulant dont 5 avaient un INR<2.

- Cinq récurrences sont artérielles : 2 accidents vasculaires cérébraux, une thrombose de l'artère radiale, une ischémie digitale et une ischémie d'orteils. Un événement est favorisé par un facteur déclenchant mineur. Quatre des cinq patients étaient sous anticoagulant lors de la récurrence et un patient sous AA.

En comparant les patients qui récidivent et ceux qui ne récidivent pas, il n'est pas retrouvé de différence de caractéristiques cliniques et biologiques.

Au cours du suivi, on observe au total 38 épisodes de récurrence chez 27 patients, dont 19 sous anticoagulants. Le nombre cumulé de récurrences est de 1 chez 17 patients, de 2 chez 9 patients et de 3 chez un patient. Sur les 38 récurrences, 28 sont veineuses, 7 sont artérielles et 3 sont microcirculatoires (syndrome catastrophique des aPL [CAPS] : n = 2, microangiopathie thrombotique rénale : n = 1).

Trois patients décèdent (CAPS : n=1, accident de la voie publique : n=1, et cause non précisée).

Huit patients (9%) présentent une hémorragie (7/8 sous anticoagulant et 1/8 sous AA) dont 6 majeures.

Sur le plan immunologique, la négativation des aPL concerne 21 patients (24.1%). Il n'y a pas de nouveau cas de lupus diagnostiqué.

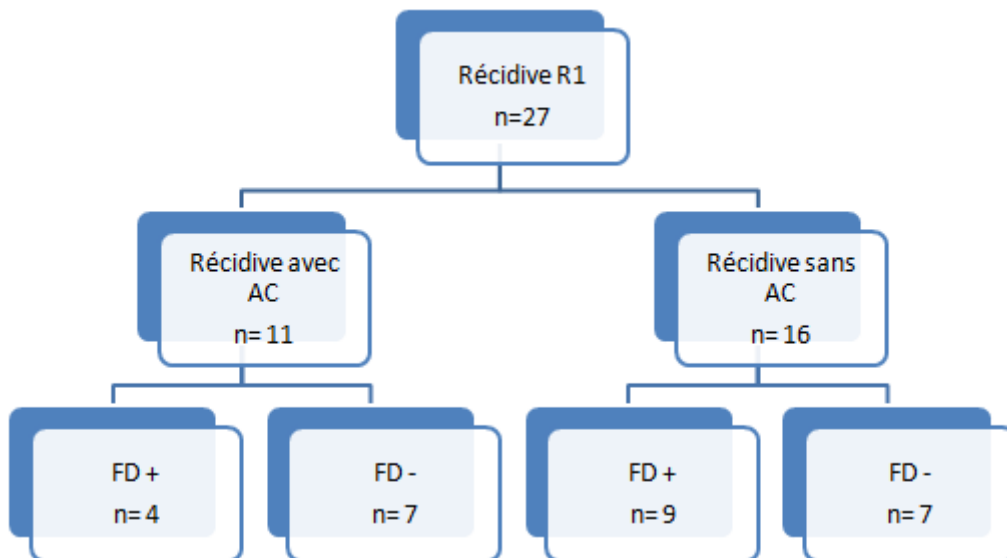
B. Analyse selon le caractère provoqué ou non de la MTEV

(Figure 2 et 3) :

Parmi les 45 patients dont le premier épisode thrombotique était provoqué, 13 ont présenté au moins une récurrence contre 14 des 41 patients dont le premier épisode thrombotique n'était pas provoqué par un facteur déclenchant. La survenue d'une récurrence n'était donc pas corrélée à la présence d'un facteur déclenchant lors du premier événement thrombotique ($p=0,554$)

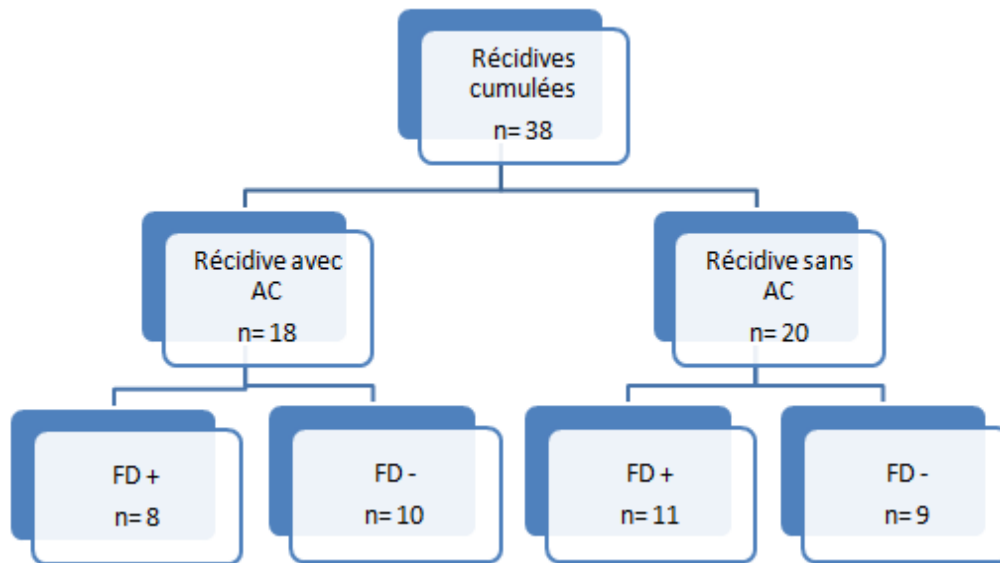
Sur les 38 épisodes de récurrence cumulée, 20 sont survenus sans anticoagulant dont 11 ont fait suite à une MTEV provoquée et 9 à une MTEV non provoquée.

Figure 2 : répartition de la 1^{ère} récurrence avec ou sans anticoagulant et selon la présence d'un facteur déclenchant lors de la 1^{ère} thrombose



R1 : 1^{ère} récurrence ; AC : traitement anticoagulant ; FD + : en présence d'un facteur déclenchant ; FD - : en l'absence d'un facteur déclenchant.

Figure 3 : répartition des récurrences cumulées avec ou sans anticoagulant et selon la présence d'un facteur déclenchant lors de la 1^{ère} thrombose



AC : traitement anticoagulant ; FD + : en présence d'un facteur déclenchant ; FD - : en l'absence d'un facteur déclenchant.

DISCUSSION

Cette étude rétrospective portant sur des patients atteints de SAPL veineux ne permet pas de mettre en évidence d'association significative entre l'existence d'un facteur déclenchant au premier épisode de thrombose veineuse et la présentation ou le devenir des patients.

La présence d'un facteur de risque de thrombose est souvent nécessaire au développement de la thrombose chez les patients porteurs d'aPL. Ce deuxième « hit » est présent dans 30 à 76% des cas (4,20–22). L'hypertension artérielle, la dyslipidémie sont volontiers retrouvées dans ces cohortes de SAPL artériels et veineux (4,23). Dans ces mêmes cohortes, l'hypertriglycéridémie serait associée à une augmentation du risque de MTEV (23). Parmi les facteurs déclenchants usuels de MTEV, la contraception, le traitement hormonal substitutif sont présents dans 15% (20). Seuls Kaul et *al.* rapportent la place de la chirurgie, présente dans 6% des cas de SAPL dans leur étude (20). Dans notre population, la MTEV est provoquée dans 51 % des cas, par un facteur majeur dans 10% et mineur dans 41%. Ces résultats soulignent la fréquence des facteurs déclenchants dans le SAPL veineux, comparable à celle observée chez les patients présentant une MTEV hors SAPL (24,25). Ils rappellent également l'importance de la prévention primaire de la MTEV en particulier chez les patientes en âge de procréer porteuses d'aPL.

Les dernières recommandations de classification du SAPL cherchent à individualiser différents profils de risque de SAPL (3). Dans ce but, nous avons émis l'hypothèse que la MTEV non provoquée soit associée à un profil de patients de type « risque élevé ». Notre étude en analyse bvariée retrouve une association entre caractère non provoqué et sexe masculin, âge plus important et dyslipidémie. Ces associations sont probablement liées à l'importance des œstrogènes et de la grossesse comme facteurs déclenchant mineurs. En dehors du SAPL, les antécédents de MTEV sont connus comme facteur de risque de récurrence. Cependant, ces corrélations n'apparaissent pas significatives en analyse multivariée. Plus important, les profils immunologiques dits à risque élevé, (anticoagulant circulant,

classe I et IIa de Myakis et triple positifs) ne sont pas associés au caractère non provoqué de la thrombose (3,13,21).

La récurrence de thrombose, au cours de la MTEV et en dehors du SAPL, est principalement influencée par le caractère provoqué ou non de la thrombose, par le caractère mineur ou majeur du facteur déclenchant (14,15). La durée de traitement dépend de cette donnée, les anticoagulants étant volontiers poursuivis pour une durée non limitée en l'absence de facteur déclenchant (16,26). Au cours du SAPL, il est conseillé de maintenir les anticoagulants de manière prolongée (27). Ce n'est qu'au décours d'un épisode de MTEV provoquée, que la possibilité d'interrompre le traitement est évoquée, en particulier chez des patients avec un profil risque faible (7–9). Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'association significative entre le caractère provoqué ou non de la MTEV et la 1^{ère} récurrence de la thrombose au cours du SAPL. Si on observe les 38 récurrences cumulées selon la présence ou non d'un traitement anticoagulant, le facteur déclenchant ne semble pas influencer le risque : sur les 20 récurrences survenues en l'absence de traitement anticoagulant, onze surviennent chez des patients avec une première MTEV provoquée (figure 3).

Dans notre cohorte, avec un suivi moyen de près de 10 ans, les récurrences restent fréquentes. Comme cela a été déjà observé, les récurrences surviennent volontiers dans le même territoire (4,5). Une 1^{ère} récurrence survient chez un tiers des patients, dont 59% sont survenues sous aucun traitement. Ceci est tout à fait superposable avec l'étude réalisée par Bazzan et al. (22).

Sur les 38 récurrences observées tout au long du suivi, 28 sont veineuses. Aucune EP fatale n'est à déplorer. En revanche, 7/38 récurrences sont artérielles (accidents vasculaires cérébraux : n=2, thrombose des artères du membre supérieur : n=2, ischémie digitale : n=1, ischémie d'orteils : n=2), et une patiente décède des suites d'un syndrome catastrophique des aPL.

Le caractère rétrospectif de notre étude est probablement sa principale limite. Les caractéristiques démographiques de notre population sont cependant assez proches de celles de la littérature : majorité de patients de sexe féminin, âge proche de 35 ans au diagnostic, et prédominance de SAPL primaire. Les FRCV sont fréquents, retrouvés chez près d'un patient sur 2. L'HTA est peut-être moins fréquente que dans d'autres cohortes de SAPL (4,28). En revanche, bien que notre

population soit comparable à d'autres cohortes de SAPL, le profil immunologique de nos patients est évocateur d'un profil à haut risque. En effet, l'ACC est présent dans 77% des cas, les profils I et IIa selon Miyakis dans 90% et les « triple positifs » dans près de 44% des cas. Cette présentation semble plus sévère que dans la cohorte « EuroPhospholipid » (ACC dans 53% des cas) (6). Seules des cohortes de plus petites tailles mais plus récentes, prenant en compte les critères de Sidney, retrouvent un ACC dans 46%, des « triple positifs » dans 26%, mais des profils I et IIa de Miyakis à 93% (29). Notre profil immunologique de patients est probablement favorisé par un biais de sélection. Nous avons souhaité inclure les patients répondants de manière stricte aux critères de classification de Sidney (3). En l'absence de précision sur le 99^{ème} percentile des aCL et anti β 2GPI pour l'ensemble des dossiers étudiés, nous avons été amenés à exclure 26 patients avec un possible profil IIb et IIc selon Miyakis.

Par ailleurs, la plupart de nos patients ont reçu un traitement anticoagulant au long cours avec de brèves périodes d'arrêt. Ceci complique l'analyse des récurrences.

Enfin, nous n'avons pas pu étudier de manière séparée les facteurs de risque majeurs et mineurs compte tenu des effectifs.

Dans l'intention de mieux préciser le profil des patients atteints de SAPL, nous décrivons cependant la première étude dédiée au SAPL veineux depuis le travail de Derksen et *al.* (30). De plus, notre étude compte 87 patients, qui répondent de manière stricte aux critères actuels de classification du SAPL, avec un suivi moyen de 10 ans. Bien que notre étude soit rétrospective, le recueil de l'information sur le facteur déclenchant, était prospectif dans 84/87 dossiers.

CONCLUSION

La survenue d'une MTEV en présence d'un facteur déclenchant est fréquente au cours du SAPL veineux.

Dans notre cohorte, nous ne retrouvons pas d'association entre le caractère provoqué ou non de la thrombose, et les caractéristiques cliniques et immunologiques des patients.

Le dépistage des aPL doit probablement être proposé en cas de MTEV chez des patients jeunes, même si la thrombose est provoquée. Sous réserve d'un profil à haut risque de nos patients et du caractère rétrospectif de notre étude, nos résultats ne soutiennent pas l'idée d'une durée limitée du traitement anticoagulant en cas de survenue d'une thrombose provoquée en présence d'aPL.

Des études prospectives seraient nécessaires pour évaluer la possibilité d'interruption des anticoagulants chez les patients atteints de SAPL veineux avec MTEV provoquée et profil immunologique à faible risque.

La prise en charge du SAPL veineux s'oriente vers un traitement prolongé, probablement en ayant recours aux AOD. Trois essais thérapeutiques sont en cours comparant la warfarine aux AOD, rivaroxaban et apixaban, aux doses usuelles ou à posologie réduite (31–33).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 29 janv 2009;113(5):985-94.
2. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J-C, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International workshop. *Arthritis Rheum*. 1 juill 1999;42(7):1309-11.
3. 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*. 1 févr 2006;4(2):295-306.
4. 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;332(15):993-997.
5. Michael H. Rosove. antiphospholipid thrombosis : clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med*. 15 août 1992;117(4):303-8.
6. 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*. 1 avr 2002;46(4):1019-27.
7. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 1 avr 2012;157(1):47-58.
8. Giannakopoulos B, Krilis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 3 sept 2009;114(10):2020-30.
9. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus*. 1 févr 2011;20(2):206-18.
10. Meroni PL, Moia M, Derksen RH, Tincani A, McIntyre JA, Arnout JM, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus*. 7 janv 2003;12(7):504-7.
11. Krnic-Barrie S, O'Connor C, Looney SW, Pierangeli SS, Harris E. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome: Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med*. 13 oct 1997;157(18):2101-8.

12. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med.* avr 1998;104(4):332-8.
13. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood.* 2003;101(5):1827–1832.
14. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *The Lancet.* 2003;362(9383):523–526.
15. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon W, Melton L, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 27 mars 2000;160(6):809-15.
16. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* févr 2016;149(2):315-52.
17. Punnialingam S, Khamashta MA. Duration of Anticoagulation Treatment for Thrombosis in APS: Is It Ever Safe to Stop? *Curr Rheumatol Rep.* 14 mars 2013;15(4):1-8.
18. 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.* déc 1995;74(6):1597-603.
19. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 1 oct 2009;7(10):1737-40.
20. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* juill 2007;66(7):927-30.
21. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost JTH.* févr 2010;8(2):237-42.
22. Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, Sciascia S, Montaruli B, Bertero MT, et al. Patients with antiphospholipid syndrome and thrombotic recurrences: A real world observation (the Piedmont cohort study). *Lupus.* avr 2016;25(5):479-85.
23. Danowski A, de Azevedo MNL, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* juin 2009;36(6):1195-9.
24. Heit JA, O’Fallon W, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study. *Arch Intern Med.* 10

- juin 2002;162(11):1245-8.
25. Ageno W, Agnelli G, Imberti D, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. Prevalence of risk factors for venous thromboembolism in the Italian population: results of a cross-sectional study from the Master Registry. *Intern Emerg Med*. 10 juin 2011;8(7):575-80.
 26. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for vte disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 1 févr 2012;141(2_suppl):e419S-e494S.
 27. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Care Res*. 15 déc 2007;57(8):1487-95.
 28. Tan BE, Thong BYH, Shivananda S, Han WW, Chng HH. Clinical manifestations and outcomes of antithrombotic treatment of the Tan Tock Seng Hospital Singapore antiphospholipid syndrome cohort. *Lupus*. 7 janv 2009;18(8):752-8.
 29. Bertero MT, Bazzan M, Carignola R, Montaruli B, Silvestro E, Sciascia S, et al. Antiphospholipid syndrome in northwest Italy (APS Piedmont Cohort): demographic features, risk factors, clinical and laboratory profile. *Lupus*. 1 juin 2012;21(7):806-9.
 30. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis*. sept 1993;52(9):689-92.
 31. Pengo V, Banzato A, Bison E, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Denas G. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus*. mars 2016;25(3):301-6.
 32. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, Branch DW, Aston VT, Wilson EL, et al. Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome: Study Rationale and Design (ASTRO-APS). *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. avr 2016;22(3):239-47.
 33. Cohen H, Doré CJ, Clawson S, Hunt BJ, Isenberg D, Khamashta M, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus*. sept 2015;24(10):1087-94.

AUTEUR : Nom : OUKILI

Prénom : Mohamed-Amine

Date de Soutenance : 22 Juin 2016

Titre de la Thèse : SAPL veineux : Le caractère non provoqué de la thrombose influence-t-il la présentation et l'évolution?

Thèse - Médecine - Lille 2016

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : Syndrome des antiphospholipides veineux, maladie thrombo-embolique veineuse, facteur déclenchant, récidive.

Résumé :

Contexte : Après un premier épisode de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), le risque de récidive est fortement corrélé aux caractéristiques de la MTEV. Les anticoagulants au long cours sont recommandés en cas de MTEV non provoquée. La MTEV est la manifestation la plus fréquente du syndrome des antiphospholipides (SAPL). Toutefois, après une thrombose provoquée, la recherche d'aPL n'est pas systématique. Bien que le traitement anticoagulant prolongé soit généralement conseillé, certains auteurs ont suggéré son arrêt en cas de MTEV provoquée. Nous avons cherché à déterminer les caractéristiques des patients atteints de SAPL veineux en fonction du caractère provoqué ou non du premier événement thrombotique.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective, incluant des patients qui répondent aux critères de Sidney du SAPL, révélé par une MTEV. Le facteur déclenchant a été défini comme majeur si la MTEV est survenue < 12 semaines après une chirurgie ou une fracture de membres inférieurs, ou ≥ 3 jours après une immobilisation stricte, et comme mineur si elle est survenue au cours d'un voyage prolongé, immobilisation, sepsis, traitement par œstrogènes ou d'une grossesse. Les autres MTEV étaient considérées comme non provoquées.

Résultats : Nous avons examiné les dossiers de 57 femmes et 30 hommes, avec un âge moyen de 36.2 +/- 16.1 ans. La MTEV s'est présentée comme : une thrombose veineuse profonde (TVP) n = 46/87, une embolie pulmonaire (EP) avec TVP n = 31/87. Les analyses au laboratoire ont retrouvé : anticoagulant circulant (ACC) n = 67/87, triple positif n = 38/87. La MTEV a été provoquée par des facteurs majeurs chez 9/87 et mineurs chez 36/87 patients. La grossesse et le traitement par œstrogènes étaient impliqués dans 29 cas. Le suivi moyen était de 121.7 +/- 73.1 mois : 27 patients ont présenté une ou plusieurs récurrences de thrombose ; La première récurrence était veineuse chez 22 et artérielle chez 5/27 patients ; 11/27 sont survenues sous anticoagulant. Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre les caractéristiques cliniques et la 1^{ère} récurrence. Nous avons noté un décès lié au syndrome catastrophique des aPL, et six hémorragies majeures.

En analyse bivariée, le caractère non provoqué de la MTEV s'associe à un âge plus important, au sexe masculin, à la dyslipidémie et aux antécédents de MTEV. En analyse multivariée, nous n'objectivons aucune association entre la nature de la MTEV et les caractéristiques cliniques ou biologiques au diagnostic ou au suivi.

Conclusion : Les facteurs déclenchants de MTEV sont fréquents au cours du SAPL veineux. Dans cette cohorte de SAPL veineux, avec une majorité de patients ayant un profil à haut risque, nous n'avons pas objectivé d'association entre le caractère provoqué de la MTEV, et les caractéristiques cliniques et immunologiques. La recherche d'aPL devrait être proposée aux jeunes patients en cas de MTEV, même provoquée. Cette étude ne permet pas de vérifier l'hypothèse d'un profil à faible risque de patients porteurs de SAPL veineux.

Composition du Jury :

Président : Pr Pierre-Yves HATRON

Asseseurs : Pr Claire MOUNIER-VEHIER, Pr Marc LAMBERT, Dr Thomas QUEMENEUR