



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Devenir des patients porteurs d'un SAPL ayant négativé leurs anticorps
antiphospholipides**

Présentée et soutenue publiquement le 04 juillet 2018 à 16h00
au Pôle Formation

Par Charlotte BODDAERT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur HATRON Pierre-Yves

Assesseurs :

Monsieur le Professeur LAMBERT Marc

Monsieur le Professeur DUBUCQUOI Sylvain

Madame le Docteur YELNIK Cécile

Madame le Docteur DEBUSE Anne-Sophie

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur LAMBERT Marc

Avertissement

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

Liste des abréviations

Anti-βGP1	Anticorps anti-béta 2 glycoprotéine 1
aCL	Anticorps anticardioline
aPL	Anticorps antiphospholipides
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti-vitamine K
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
LA	Anticoagulant circulant de type lupique
SAPL	Syndrome des anticorps antiphospholipides
TVP	Thrombose veineuse profonde

Sommaire

INTRODUCTION	7
MATÉRIELS ET MÉTHODES	10
I Les données recueillies :	10
II Analyse statistique	12
RÉSULTATS	13
I Caractéristiques de la population étudiée :	13
A Données cliniques :	13
B Données biologiques	16
C Profil évolutif des anticorps antiphospholipides : les patients fluctuants	19
II Récidives thromboemboliques	19
A Après la disparition des anticorps antiphospholipides	20
B Récidives avec anticorps positifs	21
III Place du traitement anticoagulant après négativation des aPL	23
DISCUSSION	26
I Résultats Principaux	26
II Les données de la littérature	26
III La Récidive thromboembolique	28
A Selon le profil des anticorps	28
B Selon les facteurs de risque de thrombose	29
IV Evolution et significativité des anticorps antiphospholipides	30
A Stabilité	30

B	Significativité	31
C	Autres tests biologiques	31
V	Critiques et limites de l'étude	32
	CONCLUSION	33
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	34

RESUME

Contexte : Après un premier épisode thromboembolique chez les patients porteurs du syndrome des antiphospholipides (SAPL), un traitement par anticoagulant au long cours semble être recommandé. Au cours du SAPL, on peut observer une disparition des anticorps. On ne connaît pas actuellement si celle-ci pourrait être un argument pour arrêter le traitement symptomatique. Notre objectif était d'évaluer la récurrence thromboembolique et la prise en charge thérapeutique après disparition des anticorps antiphospholipides.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive et rétrospective à partir de la base de données des patients porteurs d'un SAPL du CHRU de LILLE présentant au cours de leur suivi une négativation des anticorps antiphospholipides.

Résultats : 32 patients ont négativé leurs anticorps antiphospholipides. Parmi ces patients, 9 (28,1%) patients ont pu arrêter leur traitement anticoagulant dont 2 patients sans traitement et 7 patients mis sous antiagrégant plaquettaire. 23 (71,9%) patients ont poursuivi le traitement anticoagulant. 13 (40,6%) patients ont présenté une récurrence globale après un suivi moyen de 146,4 mois, dont 9 (28,1%) patients avant négativation et 4 (12,5%) patients après négativation. Le profil de ces patients au diagnostic était majoritairement double positif à 75%, avec la prédominance d'un anticorps anticardiolipine. Ils avaient tous un SAPL veineux dont 3 avec un facteur déclenchant. Parmi les 32 patients ayant négativé leurs anticorps, 3 sur 4 ayant arrêté leur anticoagulant ont récidivé après 66,3 mois de suivi moyen.

Conclusion : Dans notre étude, nous avons observé des récurrences thromboemboliques après disparition des anticorps antiphospholipides. Cependant la fréquence des récurrences est faible. L'arrêt du traitement anticoagulant doit donc se faire avec prudence et avec une prise en compte de l'ensemble des facteurs de risque thrombotiques.

INTRODUCTION

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune caractérisée par une association de manifestations thrombotiques et la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL). L'incidence du SAPL est approximativement de 5 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an, sa prévalence est estimée à environ 20 à 50 cas pour 100 000 sujets (1). Le diagnostic s'appuie sur les critères de classification révisés de Sydney en 2006 (2). Cette classification regroupe :

Des critères cliniques associant :

- Des thromboses artérielles, veineuses, et des petits vaisseaux, dans n'importe quel tissu ou organe.
- Des manifestations obstétricales : une ou plusieurs morts inexplicables à la dixième semaine de gestation, une ou plusieurs naissances prématurées avant la 34^{ème} semaine de gestation dans un contexte d'éclampsie, de pré-éclampsie, ou secondaire à une insuffisance placentaire, ainsi qu'au moins trois fausses couches spontanées successives avant la dixième semaine de gestation.

Des critères biologiques dérivés du dosage des anticorps antiphospholipides (3)

- La présence d'un anticoagulant circulant (LA) par des tests de coagulation selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).
- La présence des anticorps anticardiolipines (aCL) (supérieur à 40 GPL ou MPL, ou >99^{ème} percentile) par un test immunologique type ELISA.

- La présence d'anticorps anti-Béta 2 glycoprotéines 1 (anti- β G2P1) (type IgG et/ou IgM dont le titre est supérieur au 99^{ème} percentile) par un test immunologique type ELISA.

Ces anticorps doivent être retrouvés à au moins deux reprises sur des bilans espacés de 12 semaines.

Le SAPL est défini par la présence d'au moins un critère clinique et d'au moins un critère biologique.

On distingue le SAPL primaire lorsqu'il est isolé. Il est dit secondaire lorsqu'il est associé à une autre maladie auto-immune.

L'anticoagulation au long cours est une des bases du traitement symptomatique des thromboses. Celle-ci devra tenir compte de deux critères : le risque de récurrence thrombotique et le risque hémorragique qui est estimé à 2 à 3% par an sous AVK (4). Il n'existe pas de durée de traitement standardisée mais les données de la littérature sont en faveur d'une utilisation des anticoagulants de façon indéfinie. Dans une étude rétrospective sur la durée du traitement anticoagulant et la récurrence thromboembolique de 147 patients porteurs d'un SAPL, Khamashta *et al.* (5) ont montré que le taux de récurrence est plus élevé (1,30 événement thrombotique par an) au cours des six premiers mois après l'arrêt d'un traitement par la warfarine.

Schulman *et al.* (6) ont réalisé une étude multicentrique randomisée et prospective sur le risque de récurrence thromboembolique chez deux groupes de patients porteurs ou non d'anticorps anticardiolipines. Parmi les 412 patients ayant eu un premier épisode thromboembolique veineux, le risque de récurrence était de 29% chez les patients présentant des anticorps anticardiolipines et 14% chez ceux sans anticorps ($p < 0,0013$). Ils ont montré que, à l'arrêt du traitement anticoagulant de 6 mois, les patients présentant un aCL, avaient des risques de récurrence et de décès supérieurs aux patients sans aCL. Pour autant, ils n'observent pas de corrélation entre la persistance des aCL et les

événements récurrents, un grand nombre de récurrences s'étant produit après que les anticorps aient disparu. Ils parlent des anticorps antiphospholipides comme d'un « épiphénomène ».

A la suite du 13^{ème} congrès international sur les anticorps antiphospholipides à Gavelston en avril 2010 (7), il a été suggéré qu'en cas de premier épisode de thrombose veineuse avec un profil d'aPL à faible risque, profil regroupant des titres intermittents d'anticorps aCL et anti-β2GP1 à taux faible ou moyen et avec un facteur déclenchant identifié et transitoire, l'anticoagulation pourrait se limiter à une durée de trois à six mois. On parle même d'un traitement anticoagulant évalué de façon individuelle (8).

Chez un certain nombre de patients, on observe au cours du suivi post thrombotique une disparition des anticorps. Dans ces circonstances, au vu de la littérature, il n'existe pas de conduite thérapeutique codifiée, validée. La disparition des anticorps antiphospholipides serait-elle le corollaire d'une diminution des récurrences et pourrait-on s'appuyer sur ce critère pour interrompre le traitement anticoagulant ? Trois études rétrospectives s'y sont intéressées, les deux premières(9)(10) suggèrent un arrêt du traitement anticoagulant devant l'absence de récurrence. En effet, sur une dizaine de patients avec négativation du taux des aPL et un arrêt du traitement anticoagulant, aucune récurrence n'a été observée, contrairement à la troisième (11), une étude portant sur 24 patients avec négativation des anticorps et poursuite du traitement anticoagulant, où il a été observé 45,8% de récurrences thrombotiques.

Ces résultats contradictoires nous ont amené à étudier les dossiers des patients porteurs d'un SAPL ayant négativé leurs anticorps et suivis dans le service de médecine interne au CHRU de Lille. Nous nous sommes intéressés aux données suivantes : les récurrences thromboemboliques, le profil évolutif des anticorps antiphospholipides et enfin la prise en charge thérapeutique, soit l'arrêt du traitement anticoagulant, le relais par un antiagrégant, ou sa poursuite.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée à partir de la base de données du service de médecine interne du CHRU de Lille. Les critères d'inclusion, après lecture de l'ensemble des courriers de consultation, parmi les 238 patients porteurs d'un SAPL, entre juillet 2000 et avril 2017, était le fait d'être porteur d'un SAPL ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant et ayant négativé ses anticorps antiphospholipides.

I Les données recueillies :

En rapport avec le terrain :

Pour chaque patient inclus, nous avons recherché :

- L'âge au moment du diagnostic
- La date du diagnostic
- Le sexe
- Le profil des anticorps au diagnostic
- Le taux des anticorps au diagnostic
- Le type de SAPL et sa manifestation
- Les facteurs de risque cardiovasculaires
- L'existence d'une thrombophilie associée
- La durée sous anticoagulant

En rapport avec le syndrome :

- Le suivi moyen depuis le diagnostic
- Le profil évolutif des anticorps antiphospholipides
- Le nombre de dosages avec un taux anticorps négatif
- Les changements thérapeutiques
- Les récurrences thromboemboliques, le type de récurrence, le délai d'apparition de la récurrence par rapport au diagnostic et au premier dosage négatif
- Le temps de suivi après disparition des anticorps antiphospholipides

Afin d'homogénéiser les données, nous avons reclassé les SAPL obstétricaux en obstétricaux et veineux, s'il existait une récurrence thromboembolique veineuse antérieure à la disparition des anticorps.

Nous avons constaté au cours du suivi, des patients avec un profil biologique fluctuant : ces patients avaient des variations de leurs taux d'anticorps passant de sérologies négatives à positives.

Nous avons exclu les patients porteurs d'un SAPL artériel et ayant eu uniquement un traitement par antiagrégant plaquettaire.

II Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne (\pm écart-type), médiane et avec les extrêmes. Les variables qualitatives ont été décrites en pourcentage. L'incidence de la récurrence a été décrite par la méthode de Kaplan Meier.

RÉSULTATS

I Caractéristiques de la population étudiée :

A Données cliniques :

Parmi les 238 patients porteurs d'un SAPL répertoriés dans la base de données, seuls 38 patients présentaient une négativation de leurs taux d'anticorps. 6 patients ont été exclus car ils ont bénéficié uniquement d'un traitement par antiagrégant au long cours. Ils possédaient tous un SAPL artériel avec comme manifestation principale un accident vasculaire cérébral. Aucun d'entre eux n'a présenté de récurrence.

Nous avons donc inclus 32 patients, 11 hommes (34,4%) et 21 femmes (65,6%). L'âge moyen au diagnostic était de 40,7 ans (Extrêmes : 12-66). 19 patients présentaient un SAPL veineux (59,4%), 2 patients un SAPL artério-veineux (6,2%), 7 patients un SAPL artériel (21,9%), 1 CAPS (syndrome catastrophique des antiphospholipides), et 3 patients sont reclassés en catégorie SAPL obstétrical et veineux en raison d'une récurrence thromboembolique veineuse précoce (avant négativation). Cinq de ces patients présentaient un SAPL secondaire associé à un lupus érythémateux systémique. Le suivi moyen depuis le diagnostic était de 146,4 mois ($\pm 65,6$).

Les données démographiques cliniques ont été résumées dans le tableau 1.

Volontairement nous n'avons pas exprimé l'analyse statistique car un groupe de patients ne comporte que 4 sujets.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population étudiée, n(%)

	Ensemble de la population	R ⁻³	R ⁺⁴
	n=32	n=28	n=4
<u>Age (ans)</u>			
Moyenne (± écart type)	40,7 (±14,8)	39,3 (±14,9)	50,5 (±9,9)
Médiane	38,5	37,5	54,5
Extrêmes	12-66	12-66	36-57
<u>Sexe n(%)</u>			
Homme	11 (34,4)	11 (39,3)	0
Femme	21 (65,6)	17 (60,7)	4 (100)
<u>FDR cardiovasculaires :</u>			
Nombre de patients	19 (59,4)	15 (53,6)	4 (100)
Tabagisme	6 (18,7)	4 (14,3)	2 (50)
HTA ¹	9 (28,1)	8 (28,6)	1 (25)
Surpoids/obésité	4 (12,5)	3 (10,7)	1 (25)
Dyslipidémie	7 (21,9)	5 (17,8)	2 (50)
Diabète	3 (9,4)	3 (10,7)	0
<u>Type SAPL :</u>			
Artériel	7 (21,9)	7 (25)	0
Veineux	19 (59,4)	15 (53,6)	4 (100)
Artériel et veineux	2 (6,2)	2 (7,1)	0
Caps	1 (3,1)	1 (3,6)	0
Reclassés ²	3 (9,4)	3 (10,7)	0
Primaire	27 (87,5)	24 (85,7)	3 (75)
Secondaire (+lupus)	5 (15,6)	4 (14,3)	1 (25)
<u>Suivi moyen de la population depuis le diagnostic (mois) :</u>			
Moyenne (±écart type)	146,4 (±65,6)	149,9 (±65,6)	121,7 (±69,3)
Extrêmes	16-276	16-276	27-193
Médiane	143	148	133,5
<u>Durée moyenne sous anticoagulant (mois) :</u>			
Moyenne (±écart type)	140,2 (±85)	147,9 (±82,9)	86,2 (±91,3)
Extrêmes	2-256	2-256	3-198
Médiane	148	150	72
Anticoagulation arrêtée	9 (28,1)	7 (28)	2 (50)

¹ HTA hypertension artérielle, ² obstétrical->veineux, ³ pas de récurrence après disparition des aPL, ⁴ récurrences après disparition des aPL

59,4% des patients avaient un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires. Le facteur prédominant était l'hypertension artérielle chez 9 de nos patients (28,1%), puis 7 patients (21,9%) avaient une dyslipidémie, 6 un tabagisme (18,7%), 4 avaient un surpoids ou une obésité (12,5%), et 3 un diabète (9,4%).

Parmi les patients porteurs d'un SAPL veineux, 89,5% avaient un facteur de risque thrombotique transitoire : 3 patients bénéficiaient d'une contraception oestroprogestative, 2 patients d'un traitement hormonal substitutif, pour 3 patients ce facteur de risque était un voyage, pour 2 patients le post-partum et pour 4 patients un contexte d'immobilisation.

Tableau 2 : Facteurs déclenchants SAPL veineux, n (%)

n=19	
<u>Facteurs de risque transitoires présents :</u>	17 (89,5)
<u>Types de facteurs de risque :</u>	
Contraception	3
THS ¹	2
Voyage	3
Postpartum	3
Immobilisation	4
Thalidomide	1

¹ traitement hormonal substitutif

B Données biologiques

Cinq patients étaient porteurs d'une thrombophilie associée au SAPL (15,6%). 3 avaient une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden (9,4%), 1 un déficit en protéine s (3,1%), et 1 une mutation hétérozygote MTHFR (3,1%).

Nos patients présentaient majoritairement un profil aPL simple positif au diagnostic dans 43,7% des cas, double positif dans 31,2% des cas, triple positif dans 25% des cas. L'anticorps antiphospholipide le plus fréquemment retrouvé était l'anticorps anticardiolipine présent à 46,8% avec l'isotype Ig G et à 43,7% avec l'isotype Ig M avec un taux majoritairement élevé ou moyen quel que soit l'isotype à 41,4% puis le LA à 46,9% et enfin l'anti- β 2GP1 Ig G à 28,1% et anti- β GP1 Ig M à 31,2%. Les patients fluctuants représentaient 21,9% des patients. (Tableau 3 et 4, annexe 1)

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques de la population étudiée, n(%)

	Ensemble de la population n=32	R- n=28	R+ n=4
<u>Bilan thrombophilie :</u>			
Dm ¹	7 (21,9)	5 (17,8)	2 (50)
Pathologique :	5 (15,6)	5 (25)	0
-mutation hétérozygote facteur V	3 (9,4)	3 (10,7)	
-mutation hétérozygote MTHFR	1 (3,1)	1 (3,6)	
-déficit protéine s	1 (3,1)	1 (3,6)	
Normal ²	20 (62,5)	18 (64,3)	2 (50)
<u>Profil aPL :</u>			
Simple positif	14 (43,7)	13 (46,4)	1 (25)
Double positif	10 (31,2)	7 (25)	3 (75)
Triple positif	8 (25)	7 (25)	0
LA	15 (46,9)	14 (50)	1 (25)
aCL Ig G	15 (46,8)	14 (50)	1 (25)
aCL Ig M	14 (43,7)	11 (39,3)	3 (75)
anti-β2GP1 Ig G	9 (28,1)	9 (32,1)	0
anti-β2GP1 Ig M	10 (31,2)	8 (28,6)	2 (50)
Fluctuants	7 (21,9)	7 (25)	0

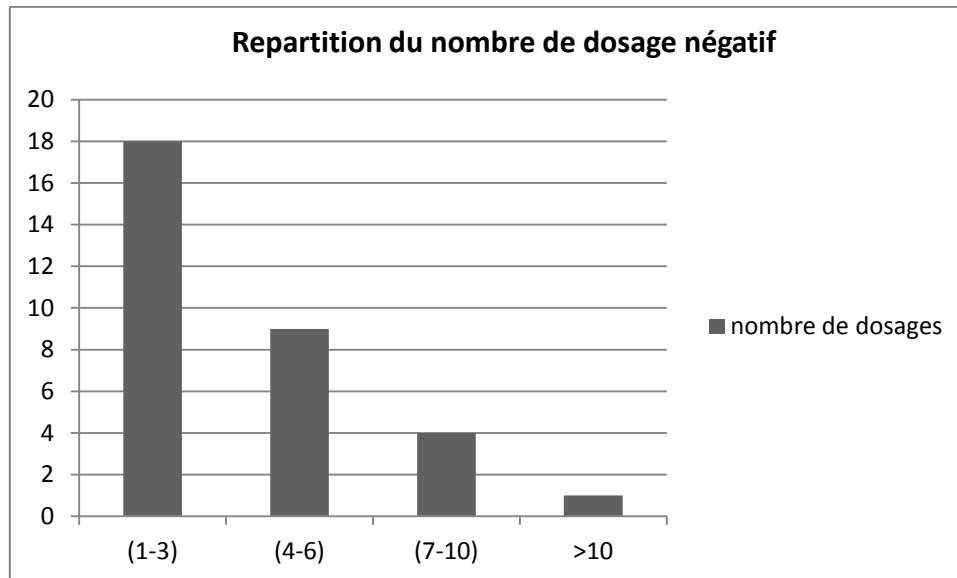
¹ donnée manquante² bilan de thrombophilie héréditaire négatif

Tableau 4 : Titres des aPL au diagnostic

	aCL R- n=25	Anti- β2GP1 R- n=17	aCL R+ n=4	Anti- β2GP1 R+ n =2	aCL n=29	Anti- β2GP1 n=19
Taux élevé ou moyen : >40 GPL ou MPL	11 (44)	5 (29,4)	1 (25)	1 (50)	12 (41,4)	6 (31,6)
Taux faible : <ou= 40 GPL ou MPL	4 (16)	5 (29,4)	3 (75)	1 (50)	7 (24,1)	6 (31,6)
Taux inconnu¹	10 (40)	7 (41,2)	0	0	10 (34,5)	7 (36,8)

¹Parmi ceux étant considérés comme porteurs d'aPL

Le nombre moyen de dosages négatifs des aPL au cours du suivi était de 3,5 dosages avec un délai moyen de 21,8 mois entre deux dosages. (Figure 1)

Figure 1 : Répartition des patients par tranche de nombre de dosage négatif

C Profil évolutif des anticorps antiphospholipides : les patients fluctuants

25 patients (78,1%) avaient un profil biologique stable. Sept patients ont eu au cours du suivi une réapparition des anticorps antiphospholipides. Pour un patient l'anticorps anticoagulant circulant redevenait positif après arrêt du traitement anticoagulant. Pour les autres patients, l'évolution s'est présentée de la façon suivante :

- 1 dosage négatif pour 2 tests positifs pour deux patients
- 1 dosage négatif pour 3 tests positifs pour un patient
- 2 dosages négatifs pour 6 tests positifs pour deux patients
- 7 dosages négatifs pour 2 tests positifs pour un patient.

II Récidives thromboemboliques

Dans notre groupe de patients ayant récidivé après la négativation des anticorps, aucun n'avait présenté de récurrence lorsque leurs anticorps étaient positifs.

A Après la disparition des anticorps antiphospholipides

Parmi les 32 patients ayant négativé leurs anticorps, 4 patients ont présenté une récurrence thromboembolique, soit 12,5%, après un suivi moyen de 66,3 mois. L'ensemble de ces patients étaient des femmes. L'âge moyen lors de la récurrence était de 60,2 ans. Le type de SAPL était d'origine veineuse (4/4). 50% des patients présentant une récurrence avaient un bilan de thrombophilie normal (évalué par le dosage des marqueurs de thrombophilie constitutionnelle). L'anticorps anticardiolipine était comme pour notre population globale, le plus représenté, présent chez tous les patients, avec majoritairement un taux faible d'aCL (\leq à 40 GPL ou MPL) à 75%.

3 patients sur 4 avaient un profil d'anticorps double positif au diagnostic. Il n'y avait pas de patient avec un profil triple positif.

Aucun patient n'avait de fluctuation de dosage.

La description de ces patients a été détaillée dans l'annexe 2

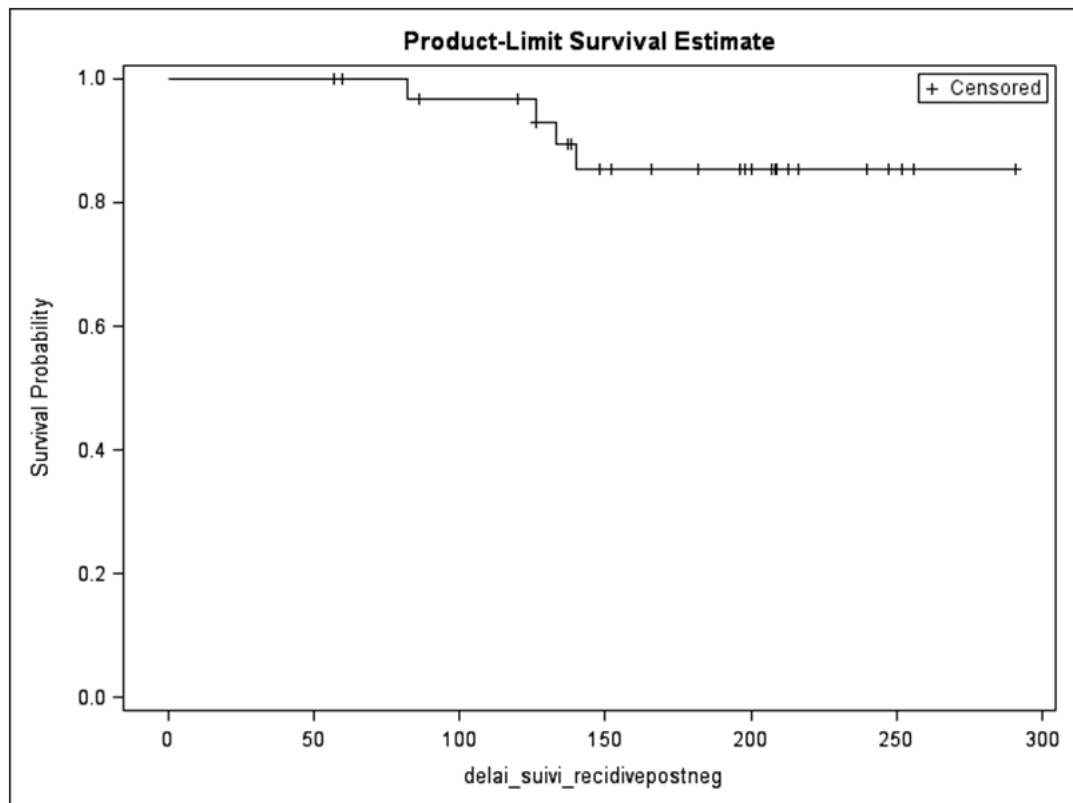
Un seul patient a présenté une récurrence thromboembolique veineuse avec un facteur déclenchant transitoire associé : un contexte de chute. Les autres patients ont présenté une récurrence d'origine artérielle ; deux AVC (un au niveau cérébelleux et un sylvien superficiel), et un infarctus du myocarde. Le délai moyen entre le diagnostic du SAPL et la récurrence thromboembolique était de 120,2 mois et celui entre le premier dosage négatif et la récurrence était de 45,7 mois.

Nous nous sommes intéressés aux traitements précédant la récurrence. Parmi les 4 patients porteurs d'un SAPL veineux préalable, deux n'avaient pas de traitement. L'un était à deux mois de l'arrêt de

l'anticoagulation post-TVP, l'autre patient avait arrêté dix ans auparavant les AVK en raison d'une diminution des aPL et la présence d'un facteur déclenchant (la prise de thalidomide).

En ce qui concerne les deux autres patients, on observe une récurrence sous anticoagulant à dose efficace pour un, et une sous antiagrégant, instauré sept ans auparavant en raison d'un évènement hémorragique.

Figure 2 : Courbe de survie des récurrences après négativation



Comme indiqué sur la figure 2, 10% des patients ont présenté après négativation une récurrence à 136 mois.

B Récurrences avec anticorps positifs

L'annexe 3 montre les données relatives aux 9 patients ayant présenté une récurrence thrombo-embolique avec des anticorps antiphospholipides à un taux significatif. 4 patients sur 9 avaient un profil d'aPL triple positif.

Trois de ces patients avaient un traitement anticoagulant par voie orale à dose efficace, 3 étaient sans traitement, 2 avaient un traitement par héparine de bas poids moléculaire à dose isocoagulante et enfin 1 était uniquement sous antiagrégant plaquettaire.

Tableau 5 : Récidives selon le profil des anticorps

	Population globale n=32	Récidives aPL positifs ¹ n=9	Récidives aPL négatifs ² n=4
<u>Traitements lors de la récurrence :</u>			
Anticoagulant		5 (55,5)	1(25)
Antiagrégant		3 (33,3)	1 (25)
Pas de traitement		3 (33,3)	2 (50)

¹ nombre de récurrences lorsque les patients avaient un taux d'anticorps positif

² nombre de récurrences après négativation

Nous nous sommes intéressés aux récurrences selon la positivité des aPL (Tableau 5). Pour 9 patients sur les 32, la récurrence survient lorsque le taux d'anticorps est significatif, soit 28,1%. Après la disparition des anticorps la récurrence est moins fréquente : 4 patients sur 32, soit 12,5%. En ce qui concerne la récurrence sous anticoagulant, elle était plus importante dans le groupe de patients avec la présence d'anticorps (5 patients sur 9), que le groupe de patients présentant une disparition des

anticorps (1 patient sur 4). Les principales récurrences après disparition des anticorps, se faisaient en l'absence de traitement (2 patients sur 4).

III Place du traitement anticoagulant après négativation des aPL

Après disparition des anticorps antiphospholipides, 9 patients avaient arrêté leur traitement anticoagulant (28,1%). 2 ont arrêté définitivement leur traitement, 7 ont été mis sous traitement antiagrégant plaquettaire (Tableau 6).

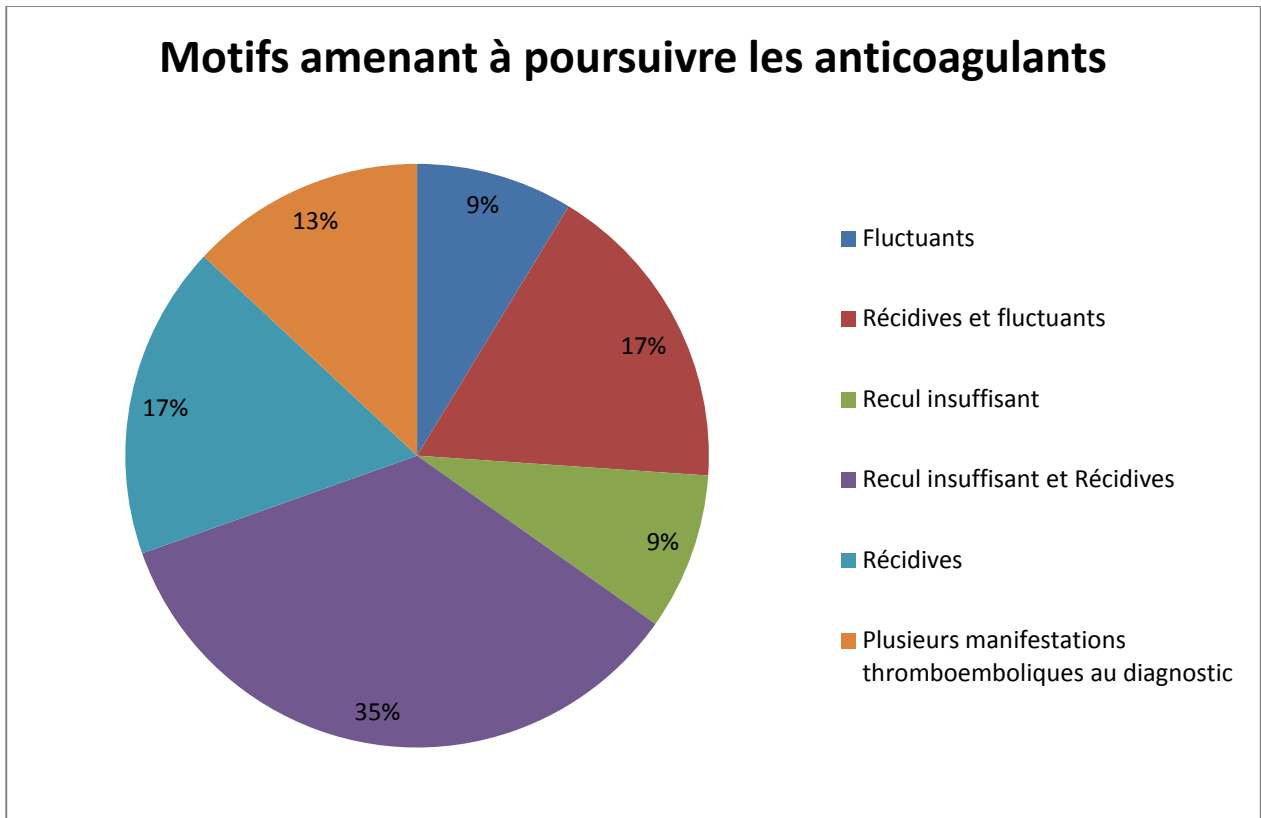
Les principales caractéristiques retrouvées dans les dossiers permettant un arrêt défini du traitement anticoagulant étaient chez deux patients : un recul suffisant et un seul épisode thromboembolique avec un facteur déclenchant.

Un relais par antiagrégant chez 7 patients en raison de :

- par choix du patient,
- pour 5 patients : un recul « suffisant » et l'absence de récurrence,
- pour un patient l'apparition de manifestations hémorragiques.

La poursuite de l'anticoagulation orale a été observée chez 71,9% des patients.

Figure 3 : Répartition des motifs de poursuite de l'anticoagulation



L'anticoagulation a été poursuivie en raison :

- D'un profil biologique instable chez 2 patients
- D'un profil biologique instable et la présence de récurrences thromboemboliques chez 4 patients
- D'un recul insuffisant par rapport à la disparition des anticorps (moins de 4 dosages négatifs) chez 2 patients
- D'un recul insuffisant et de récurrences thromboemboliques chez 8 patients
- De récurrences chez 4 patients
- De plusieurs manifestations thrombotiques au diagnostic chez 3 de nos patients.

Tableau 6 : Evolution des traitements après la disparition des anticorps, n(%)

	Ensemble de la population n=32
<u>Arrêt du traitement anticoagulant</u>	9 (28,1)
- relais par antiagrégant plaquettaire	7 (21,9)
- arrêt total	2 (6,2)
<u>Poursuite du traitement anticoagulant</u>	23 (71,9)

DISCUSSION

I Résultats principaux

Notre étude a donc montré qu'il existait un risque de récurrence thromboembolique chez les patients porteurs d'un SAPL présentant une disparition de leurs anticorps. En effet, 4 patients (12,5%) ont présenté une récurrence après un suivi moyen de 66,3 mois après disparition des aPL. La fréquence n'est cependant pas élevée. Ces quatre patients avaient tous un antécédent veineux. Le profil des anticorps antiphospholipides était majoritairement double positif avec la prédominance d'un anticorps anticardiolipine à taux faible. Parmi ces 4 patients, 3 n'étaient plus traités par anticoagulant.

Neuf patients (28,1%) ont pu arrêter leur traitement anticoagulant, dont sept ont été substitués par antiagrégant plaquettaire et deux étaient sans traitement.

II Les données de la littérature

Trois études se sont intéressées à la disparition des anticorps antiphospholipides. Criado *et al.* en 2008 (9), ont réalisé une étude rétrospective chez 10 patients porteurs d'un SAPL primaire (9 SAPL veineux, 1 SAPL artériel) ayant bénéficié de 12 mois de traitement anticoagulant, avec un sevrage thérapeutique, après deux dosages négatifs des anticorps antiphospholipides à 12 semaines d'intervalle. Six patients ont négativé leur taux d'anticorps. Parmi eux, 4 avaient des facteurs de risque transitoires (contraception oestroprogestative, grossesse, immobilisation). Après arrêt du traitement anticoagulant, aucun d'entre eux n'a présenté de récurrence après 21 mois de suivi +/- 12 mois. Ces auteurs ont conclu que dans le cadre d'un premier événement de SAPL veineux avec

facteur de risque transitoire et un dosage des aPL négatif de façon persistante, le traitement anticoagulant peut être stoppé.

Bazan *et al.*, en 2013 (10) sur une étude portant sur 11 patients porteurs d'un SAPL primaire (7 veineux, 4 obstétricaux) et traité en moyenne par 82 mois d'anticoagulation et dont le traitement est arrêté après cinq dosages négatifs des aPL, n'ont pas mis en évidence de récurrence thrombotique après un suivi de 20 mois. Ils concluent de la même façon que dans l'étude précédemment décrite.

- Notre étude retrouve des résultats opposés. Nous avons observé des récurrences thrombotiques après disparition des anticorps antiphospholipides. Notre suivi moyen après disparition des anticorps était plus long, 66,3 mois contre environ 20 mois chez Criado et Coloma. Nous avons donc pu détecter des récurrences grâce à un suivi plus important et une taille de population plus grande. Notre profil de patient avec récurrence était identique à ces études, un SAPL veineux avec un seul épisode thrombotique, avec présence de facteur de risque transitoire, et un profil négatif et stable des aPL. Par contre, de façon intéressante, la récurrence était surtout artérielle.

Les conclusions d'une étude mexicaine récente laissent à penser que la négativation des aPL n'est pas une indication à interrompre l'anticoagulation orale. Medina *et al.* (11) dans une étude sur 70 patients ayant un SAPL primaire, avec poursuite du traitement anticoagulant au long cours, malgré la négativation des anticorps chez 24 patients sur deux dosages successifs avec un suivi de au moins 5 ans, ont retrouvé 45,8 % de récurrences thrombotiques (n=11/24) (9 TVP, 1 AVC, 1 HTAP).

- Notre étude est comparable au niveau du suivi après la disparition des anticorps antiphospholipides. Pour autant, nous avons observé moins de récurrences sous

traitement anticoagulant 1/4 dans notre population de récidivistes alors que les profils biologiques de nos patients semblent similaires.

III La Récidive thromboembolique

A Selon le profil des anticorps

Saadoun *et al.* (12) proposent d'évaluer l'intérêt d'un traitement anticoagulant au long cours selon l'existence de plusieurs critères :

- La présence de facteurs de risque transitoires
- Un profil d'aPL faible
- Un risque hémorragique faible

Ils parlent de « profil à risque », un profil élevé plus à risque de thrombose, notamment s'il existe un anticoagulant circulant, une association des trois anticorps : LA, aCL et anti- β 2GP1, un aCL persistant à taux moyen ou élevé, et un profil à faible risque devant la présence d'aCL faible intermittent ou d'anticorps anti- β 2GP1 à taux faible ou moyen.

- Les principaux résultats de notre analyse montrent une prédominance de SAPL veineux 59,4%, avec présence à 89,5% de facteurs de risque transitoires, et un profil aPL majoritairement simple positif dans 43,7% et la prédominance d'un anticorps anticardiolipine. Notre profil associé à un faible risque décrit dans la littérature ne prévient

pas de la récurrence thromboembolique : en effet 13 patients ont récidivé alors qu'ils ont un profil « faible risque ».

Pour autant, nous avons remarqué qu'il existait plus de récurrences avant la disparition des anticorps antiphospholipides.

B Selon les facteurs de risque de thrombose

L'étude MAPS, cohorte prospective Canadienne (13) de 415 personnes, s'est intéressée aux facteurs favorisant les nouveaux événements thromboemboliques chez des patients porteurs d'un SAPL. Ils ont cherché si les aPL prédisaient des événements vasculaires indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires. Les principaux résultats de cette étude étaient la mise en évidence de facteurs prédictifs de nouveaux événements thrombotiques. Les facteurs prédictifs d'événements artériels étaient : un antécédent de thrombose artérielle hazard ratio=5,7 [2,7-12,0], un diabète hazard ratio=5,6 [2,4-13,2], l'âge hazard ratio=1,04 [1,01-1,07], la positivité des aPL hazard ratio=2,6 [1,2-5,9], et les facteurs prédictifs d'événements veineux : un antécédent d'événement veineux hazard ratio=6,1 [1,9-19,9], la présence d'un déficit en protéine C hazard ratio=4,1 [1,1-15,1], l'anticorps anti- β 2GP1 hazard ratio=5,8 [1,4-24,1], le sexe masculin hazard ratio=3,7 [1,1-12,9].

Bazzan *et al.* (14) ont réalisé une étude de cohorte observationnelle non randomisée multicentrique sur 177 patients porteurs d'un SAPL. Malgré un traitement anticoagulant bien conduit, le taux de récurrence était de 7,5/100 patients-années dans les cinq premières années suivant le premier événement thrombotique. L'analyse multivariée a révélé que le diabète ($p < 0,01$, Odds ratio=10), et la thrombophilie héréditaire ($p < 0,0078$, Odds ratio=4), étaient retrouvés comme facteurs de risque indépendants pour les récurrences, par contre l'arrêt du traitement anticoagulant, le profil aPL

(simple, double, triple) n'étaient pas corrélés à un risque de récurrence.

Une autre étude, transversale de Danowski *et al.* (15) chez des patients porteurs d'un SAPL a montré que l'hypertryglycémie et la thrombophilie héréditaire sont associées à la thrombose veineuse, ($p < 0,001$, $p < 0,02$). L'hypertension artérielle est un facteur de risque pour la thrombose artérielle ($p < 0,008$).

L'ensemble de ces études témoigne de l'origine multifactorielle de la récurrence thrombotique.

En effet, dans notre étude nous avons observé que plus de la moitié de nos patients avaient des facteurs de risque cardiovasculaires, pouvant contribuer à la récurrence thrombotique. Chez nos 4 patients avec récurrences après disparition des anticorps : 2 avaient une dyslipidémie, 2 un tabagisme, 1 une hypertension artérielle, et 1 patient était en surpoids.

IV Evolution et significativité des anticorps antiphospholipides

A Stabilité

Erkan *et al.* (16) ont étudié la stabilité du taux des aPL au cours du temps. Ils ont conclu que les aPL ne présentent pas de variation significative sur au moins 75% des tests quel que soit le laboratoire, au cours d'un suivi moyen de 2,4 ans pour le test LA, de 3,5 ans pour le test aCL et de un an pour le test anti- β 2GPI.

Les facteurs liés à la disparition des aPL sont mal connus. Il a été évoqué une consommation au cours de la thrombose, une disparition lors d'une prise de traitement par immunosuppresseurs ou corticostéroïdes, ou encore la présence d'un syndrome néphrotique. (17)

B Significativité

Plusieurs études ont rapporté que les aPL ne sont pas des marqueurs robustes pour le diagnostic du SAPL. En effet, ces anticorps peuvent être présents au cours d'infections, des maladies inflammatoires chroniques, des pathologies cancéreuses, d'autres maladies auto-immunes, et au cours de divers traitements tel que les bêtabloquants, la prise d'interférons (18). Ils seraient donc non spécifiques du SAPL.

Bien que les données de la littérature reconnaissent le rôle pathogène du profil biologique triple positif sur l'augmentation de risque d'événements thrombotiques (19), la disparition des anticorps n'est donc pas à ce jour un critère puissant pour décider d'arrêter le traitement anticoagulant.

C Autres tests biologiques

Le terme SAPL « séronégatif » a été proposé chez les patients présentant des signes cliniques évocateurs du syndrome des antiphospholipides avec des critères de laboratoire absents (20)(21). Parmi 24 patients classés en SAPL « séronégatif », 11 étaient porteurs d'anticorps antivimentine et anticardioline, 3 patients avaient des anticorps anti-prothrombine et un avait un anticorps antiannexine (21).

Ces études suggèrent, devant la diversité des aPL l'existence d'autres aPL responsables de manifestations thromboemboliques et obstétricales que l'on pourrait doser lorsque les anticorps de la classification du consensus international ne sont pas détectés ou disparaissent et que les données cliniques sont fortement en faveur d'un SAPL. Les anticorps qui en ressortent sont : l'anticorps contre le domaine 1 de la bêta-glycoprotéine 1, l'anticorps contre le complexe antiphosphatidylsérine/prothrombine, l'isotype Ig A des aPL, l'anticorps antiannexine A5, ainsi

que les anticorps antivimentine/cardioline, antiphosphatidylethanolamine (aPE) (17)(20)(21). Une étude multicentrique a testé les anticorps antiphosphatidyléthanolamine chez 270 patients ayant présenté un processus thrombotique et chez 236 patients dans le groupe contrôle. 63% des patients avec des anticorps antiphosphatidyléthanolamine ne possédaient pas les anticorps de la classification internationale. 15% des patients avec antécédent thrombotique avaient des aPE tandis que 3% étaient présents chez le groupe contrôle (22).

V Critiques et limites de l'étude

L'originalité de notre étude réside dans un suivi plus long de la population permettant de mettre en évidence des récurrences thrombotiques tardives mais aussi du fait de la taille de population plus importante que dans les études antérieures. En effet, le suivi de Criado et Coloma était probablement un suivi trop court pour détecter de nouvelles récurrences thromboemboliques.

Il faut nuancer nos conclusions par le fait que le profil triple positif et la présence d'un anticoagulant circulant, particulièrement à risque de récurrence, sont peu représentés dans notre étude. La méthode de notre recueil de données à partir des courriers de consultation informatisés a entraîné un biais de classement et notre analyse rétrospective un biais de sélection.

Des études prospectives et de taille supérieure sont nécessaires pour bien évaluer l'incidence de la disparition des anticorps sur la récurrence thrombotique.

CONCLUSION

Le risque de développer une récurrence thromboembolique après disparition des anticorps antiphospholipides reste présent mais sa fréquence est faible. Envisager d'arrêter les anticoagulants est possible mais doit être discuté à la lumière de la présence initiale de facteurs de risque et du profil biologique des patients au départ. Afin d'évaluer au mieux ce risque thrombotique, de nouveaux dosages biologiques sont en cours d'études.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. août 2017;17(3):257- 67.
2. Critères de classification du SAPL [Internet]. Fai2r. Disponible sur: <http://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/syndrome-des-antiphospholipides/criteres/criteres-de-classification-sapl>
3. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *The Lancet* [Internet]. 30 oct 2010;376(9751):1498- 509. Disponible sur: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60709-X/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60709-X/abstract)
4. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J ThrombHaemost JTH*. mai 2005;3(5):848- 53.
5. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The Management of Thrombosis in the Antiphospholipid-Antibody Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 13 avr 1995 332(15):993- 7. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199504133321504>
6. Schulman MD S, Svenungsson MD E, Granqvist MD S. Anticardiolipin Antibodies Predict Early Recurrence of Thromboembolism and Death Among Patients with Venous Thromboembolism Following Anticoagulant Therapy. *Am J Med* [Internet]. avr 1998;104(4):332- 8. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934398000606>
7. 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 [Internet]. Disponible sur: [http://journals.sagepub.com.doc-distant.univ-lille2.fr/doi/pdf/10.1177/0961203310395803](http://journals.sagepub.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/pdf/10.1177/0961203310395803)
8. Lim W. Prevention of thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Hematol Am SocHematolEduc Program*. 2 déc 2016;2016(1):707- 13.
9. Criado-García J, Fernández-Puebla RA, López Jiménez L, Velasco F, Santamaría M, Blanco-Molina A. Retirada de la anticoagulación en el síndrome antifosfolípido primario cuando se negativizan los anticuerpos anticardiolipina. *RevClínica Esp* [Internet]. 1 mars 2008;208(3):135- 7. Disponible sur: <http://www.revclinesp.es/es/retirada-anticoagulacion-el-sindrome-antifosfolipido/articulo/S0014256508716965/>
10. Bazán EC, López CD, Lozano PM, Cervera R, Espinosa G. Discontinuation of anticoagulation or antiaggregation treatment may be safe in patients with primary antiphospholipid syndrome when antiphospholipid antibodies became persistently negative. *ImmunolRes* [Internet]. 1 juill 2013;56(2- 3):358- 61. Disponible sur: <http://link.springer.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/10.1007/s12026-013-8407-x>
11. Medina G, Briones-García E, Cruz-Domínguez MP, Flórez-Durante OI, Jara LJ.

- Antiphospholipid antibodies disappearance in primary antiphospholipid syndrome: Thrombosis recurrence. *Autoimmun Rev* [Internet]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997217300447>
12. Traitement du syndrome des anticorps antiphospholipides - main.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/701073/main.pdf>
 13. Neville C, Rauch J, Kassis J, Solymoss S, Joseph L, Belisle P, et al. Antiphospholipid antibodies predict imminent vascular events independently from other risk factors in a prospective cohort. *ThrombHaemost* [Internet]. janv 2009;101(1):100. Disponible sur: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC3435426/>
 14. 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.
 15. 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.
 16. Erkan D, Derksen WJM, Kaplan V, Sammaritano L, Pierangeli SS, Roubey R, et al. Real world experience with antiphospholipid antibody tests: how stable are results over time? *Ann Rheum Dis*. sept 2005;64(9):1321- 5.
 17. Cervera R, Conti F, Doria A, Iaccarino L, Valesini G. Does seronegativeantiphospholipid syndrome really exist? *AutoimmunRev*. juin 2012;11(8):581- 4.
 18. Joste V, Dragon-Durey M-A, Darnige L. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. [/data/revues/02488663/unassign/S0248866317300723/](http://www.em-consulte.com/en/article/1107572) [Internet]. 16 mars 2017; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/1107572>
 19. 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 ThrombHaemost* [Internet]. 1 févr 2010 ;8(2):237- 42. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com.doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x/abstract>
 20. Conti F, Capozzi A, Truglia S, Lococo E, Longo A, Misasi R, et al. The Mosaic of “Seronegative” Antiphospholipid Syndrome.*J Immunol Res* [Internet].2014;2014:1- 7. Disponible sur: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2014/389601/>
 21. Nayfe R, Uthman I, Aoun J, Saad Aldin E, Merashli M, Khamashta MA. Seronegativeantiphospholipid syndrome.*RheumatolOxf Engl*. août 2013;52(8):1358- 67.
 22. Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of t... - PubMed - NCBI [Internet].Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17549297>

Annexe 1 : Taux des anticorps antiphospholipides, n=32

	Taux aCL Ig G	Taux aCL Ig M	Taux anti-β2GP1 Ig G	Taux anti-βGP1 Ig M
Moyenne (±écart type)	95,1 (±95,3)	63,2 (±49,3)	80,8 (±59,6)	19 (±40,8)
Données manquantes	23	22	27	5
Médiane	56	51,5	96	0
Extrêmes	21-324	16-150	15-150	0-150

Annexe 2 : Principales caractéristiques des patients porteurs d'un SAPL avec récurrences après négativation, n=4

	1	2	3	4
Age lors de la récurrence	64	62	47	68
Sexe	Femme	Femme	Femme	Femme
Evènement antérieur	Veineux	Veineux	Veineux	Veineux
Localisation	TVP membre inférieur	Thrombose poplitée	TVP jumelle et tibiale post	EP bilatérale sans TVP
Facteur déclenchant	THS		thalidomide	alitement
SAPL secondaire	non	non	oui	non
Type de traitement lors de la récurrence	Antiagrégant	Pas de traitement	Pas de traitement	Anticoagulant dose efficace
Type de récurrence	AVC cérébelleux	TVP jumelle	IDM	AVC sylvien gauche
Facteur déclenchant		chute		
Profil aPL	aCL Anti-β2GP1	aCL Anti-β2GP1	aCL LA	aCL
Délai entre l'arrêt anticoagulant et la récurrence (mois)	83	2	121	Sous anticoagulant
Délai entre la négativation et la récurrence	44	15	67	57
Nombre de dosage négatif	5	3	2	6

Annexe 3 : Principales caractéristiques des patients porteurs d'un SAPL avec récurrences avec aPL positifs, n=9

	1	2	3	4	5
Age lors de la récurrence	39	38	36	32	65
Sexe	Homme	Homme	Femme	Femme	Femme
Evènement antérieur	SAPL veineux	SAPL artériel	SAPL obstétrical	SAPL veineux	SAPL artériel et veineux
Localisation	TVP jumelle interne gauche + EP	Thrombose aorte, nécrose 1 ^{er} rayon pied droit, 2 ^{eme} rayon pied gauche	Fausse couches à répétition	TVP à répétition	TVP sous gonale droite/ AVC sylvien gauche
SAPL secondaire	non	non	non	non	oui
Type de traitement lors Récurrence	Anticoagulant à dose efficace INR cible 2-3	Anticoagulant oral et kardégic	HBPM préventif et aspégic	HBPM préventif	Anticoagulant oral à dose efficace
Type de récurrence	TVP fémoral superficielle gauche + EP	Nécrose 2 ^{eme} rayon pied droit	Thrombose veine ovarienne	TVP post-partum	AVC sylvien droit
Profil des aPL	Triple positif (fluctuant)	Triple positif	Simple positif	Simple positif	Triple positif (fluctuant)
Nouveaux traitements	INR cible : 3-4	Ajout du plavix	Anticoagulant oral	Anticoagulant oral	Ajout kardégic

	6	7	8	9
Age lors de la récurrence	32	28	21	47
Sexe	Femme	Femme	Femme	Homme
Evènement antérieur	SAPL obstétrical	SAPL obstétrical	SAPL veineux	SAPL artériel
Localisation	Pré-Eclampsie	Pré-Eclampsie	EP bilatérale, TVP ilio fémorale gauche	AVC ischémique pariétal droit
SAPL secondaire	non	non	non	non
Type de traitement lors récurrence	Pas de traitement	Pas de traitement	Pas de traitement	Antiagrégant plaquettaire
Type de récurrence	EP bilatérale	TVP post-tibial postérieure	TVP fémoro-poplitée droite	Oblitération veine temporale
Profil des aPL	Double positif (fluctuant)	Double positif	Triple positif	Simple positif (fluctuant)
Nouveaux traitements	Anticoagulant oral	Anticoagulant oral	Anticoagulant oral	Anticoagulant oral

AUTEUR : Nom : BODDAERT

Prénom : Charlotte

Date de Soutenance : 4 JUILLET 2018

Titre de la Thèse : Devenir des patients porteurs d'un SAPL ayant négativé leurs anticorps antiphospholipides

Thèse - Médecine - Lille 2018

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : syndrome des antiphospholipides, récurrences thromboemboliques, disparition des anticorps antiphospholipides, anticorps antiphospholipides, anticoagulation

Contexte : Après un premier épisode thromboembolique chez les patients porteurs du syndrome des antiphospholipides (SAPL), un traitement par anticoagulant au long cours semble être recommandé. Au cours du SAPL, on peut observer une disparition des anticorps. On ne connaît pas actuellement si celle-ci pourrait être un argument pour arrêter le traitement symptomatique. Notre objectif était d'évaluer la récurrence thromboembolique et la prise en charge thérapeutique après disparition des anticorps antiphospholipides.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive et rétrospective à partir de la base de données des patients porteurs d'un SAPL du CHRU de LILLE présentant au cours de leur suivi une négativation des anticorps antiphospholipides.

Résultats : 32 patients ont négativé leurs anticorps antiphospholipides. Parmi ces patients, 9 (28,1%) patients ont pu arrêter leur traitement anticoagulant dont 2 patients sans traitement et 7 patients mis sous antiagrégant plaquettaire. 23 (71,9%) patients ont poursuivi le traitement anticoagulant. 13 (40,6%) patients ont présenté une récurrence globale après un suivi moyen de 146,4 mois, dont 9 (28,1%) patients avant négativation et 4 (12,5%) patients après négativation. Le profil de ces patients au diagnostic était majoritairement double positif à 75%, avec la prédominance d'un anticorps anticardiolipine. Ils avaient tous un SAPL veineux dont 3 avec un facteur déclenchant. Parmi les 32 patients ayant négativé leurs anticorps, 3 sur 4 ayant arrêté leur anticoagulant ont récidivé après 66,3 mois de suivi moyen.

Conclusion : Dans notre étude, nous avons observé des récurrences thromboemboliques après disparition des anticorps antiphospholipides. Cependant la fréquence des récurrences est faible. L'arrêt du traitement anticoagulant doit donc se faire avec prudence et avec une prise en compte de l'ensemble des facteurs de risque thrombotiques.

Composition du Jury :

Président : Pr Hatron

Assesseurs : Pr Lambert, Pr Dubucquoi, Dr Debuse, Dr Yelnik