



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée
par

Clémence CUVELIER

Le 26 septembre 2014

**Quelle pertinence pour la recherche des anticorps antiphospholipides
chez le sujet âgé de plus de 65 ans ?**

A propos d'une étude épidémiologique de cohorte

Examineurs de la thèse :

Madame la Professeure C. PERRET-GUILLAUME
Monsieur le Professeur A. BENETOS
Monsieur le Professeur D. WAHL
Monsieur le Professeur P. KAMINSKY
Monsieur le Docteur J. DEVIGNES
Monsieur le Docteur S. ZUILY

Président de thèse
Juge
Juge
Juge
Juge
Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances »	:	Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente »	:	Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante »	:	M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
« DES Spécialité Médecine Générale »	
« Gestion DU – DIU »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François
 CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
 DESCHAMPS Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre
 LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel
 MERLE Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis
 PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques
 POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard
 VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel
STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel
VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René
ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY –

Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Présidente du jury,

A Madame la Professeure Christine PERRET-GUILLAUME,

Professeure de Gériatrie et de Biologie du Vieillissement

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la direction et la présidence de notre thèse. Nous vous remercions pour votre aide précieuse au long de sa réalisation. Nous espérons être à la hauteur de votre confiance. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A nos Juges,

A Monsieur le Professeur Athanase BENETOS

Professeur de Gériatrie et de Biologie du Vieillissement,

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre aide au long de notre cursus. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Denis WAHL

Professeur de Chirurgie Vasculaire, Médecine Vasculaire,

Nous souhaitons vous remercier d'avoir accepté de juger ce travail. Nous avons apprécié votre enseignement et votre disponibilité. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre KAMINSKY,

Professeur de Médecine Interne,

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous vous sommes reconnaissant pour le savoir que vous nous avez transmis. Nous sommes honorés de votre présence. Veuillez trouver ici nos respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur Jean DEVIGNES,

Docteur en Médecine,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir nos sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Stéphane ZUILY,

Maitre de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier

Nous vous sommes particulièrement reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail. Nous tenons vous remercier pour votre écoute et vos conseils avisés. Que ce travail vous exprime notre gratitude et notre reconnaissance.

A ma famille,

A mes parents, je leur dédie ce travail. Merci pour votre écoute, votre soutien et vos encouragements quotidiens. Merci pour la confiance que vous m'accordez, vous me permettez chaque jour d'avancer un peu plus.

A mes sœurs, Lucie et Lise, dont je suis si fière et qui m'apportent tant. Merci d'être vous, ne changez surtout rien.

A Manie et Georges, qui me sont si chers,

A mes amis,

Aux Buressoises, Soline, Claire, Marion Elise et Caro, toujours présentes et disponibles ! Quel plaisir à chaque fois de se retrouver, les années et la distance ne nous changeront pas ! Merci pour votre amitié infaillible et votre affection, vous comptez tant pour moi.

A Caroline et Marie, les inséparables, grâce à qui je suis arrivée jusqu'à là. Je suis ravie de partager tous ces moments avec vous, de KB à Mumbai, puis entre Lyon et Angers. Je ne me lasserai jamais de nos discussions sans fin sur tout et rien, et surtout rien ! Merci pour votre force, votre soutien et votre présence pendant toutes ces années.

A Manal, merci pour tes fous rires, ton accueil et tes si bons repas à la casa, ta joie de vivre, ta présence, ton soutien, ton accent espagnol, tes coups de gueule et encore tes fous rires, je ne sais pas comment j'aurai fait sans toi.

A Johnny et Ramus, mes chers petits nancéens, merci pour vos sourires, ces verres et ces soirées partagées, merci d'être là, ne partez pas...

A ma petite Delph, merci pour ta confiance et ton écoute, pour ces soirées du dimanche, ces vacances enneigées ET ensoleillées, ces repas déséquilibrés, ton humour et ta spontanéité, merci pour tout ça.

A Sarrah, tu sais à quel point je t'admire et tout ce que je te souhaite,

A Thomas, merci pour l'aide précieuse que tu m'as apportée dans ce travail, et ton accueil toujours chaleureux lors de mes soirées parisiennes,

A Eliette, Racha, Virginie, Dorothée, aux Claires grandes et petites,

Merci aux KBsiens, Anne Laure, Claire, Samah, Capu, Maud et François pour ces superbes années,

A Shirine (et ta patience le matin), Alex, Sabine, Rostane, Elisabeth, Julien, Fatima, Mathieu, Thomas, et Caroline, pour égayer Marseille et Annecy, et les repas à l'internat,

A Solène, Estelle, et Alice, les 3 petites parisiennes,

Merci aux équipes médicales et paramédicales que j'ai croisées au cours de mon internat, et tout particulièrement merci à l'équipe des soins et celle de HPM, qui m'ont accompagnée au tout début et plus à la fin. Merci pour votre enseignement, vos sourires et votre bonne humeur, c'est un plaisir de travailler avec vous.

Serment

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	18
2	ETAT DES CONNAISSANCES.....	19
2.1	DEFINITION ET GENERALITES.....	19
2.1.1	Les anticorps antiphospholipides	19
2.1.2	Le syndrome des antiphospholipides:.....	20
2.1.3	Immunosénescence et sujet âgé.....	21
2.2	EPIDEMIOLOGIE.....	21
2.2.1	Anticorps antiphospholipides.....	21
2.2.2	Syndrome des antiphospholipides.....	22
2.3	PATHOGENIE.....	23
2.4	DETECTION DES PRINCIPAUX ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES	24
2.4.1	Anticorps anticoagulant circulant lupique	24
2.4.2	Anticorps anticardiolipides.....	26
2.4.3	Anticorps anti- β 2-glycoprotéine 1.....	27
2.4.4	Caractère permanent ou transitoire.....	28
2.4.5	Indications des tests antiphospholipides.....	28
2.5	MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SAPL.....	30
2.5.1	Manifestations vasculaires	30
2.5.2	Manifestations associées.....	31
2.6	THROMBOSES ET SUJET AGE.....	31
2.6.1	Thromboses artérielles.....	31
2.6.2	Thromboses veineuses	32
2.7	RISQUE THROMBOTIQUE	33
2.7.1	Facteurs de risque de thrombose chez les patients avec anticorps antiphospholipides	33
2.7.2	Le profil immunologique intervient dans le risque thrombotique.....	34
2.7.3	Profil immunologique et risque thrombotique chez le sujet âgé	36
2.7.4	Théorie du second Hit	36
2.7.5	Score de risque	37
2.8	MORBI-MORTALITE.....	37
2.8.1	Syndrome des antiphospholipides.....	37
2.8.2	Antiphospholipides et risque cardiovasculaire	37
2.9	THERAPEUTIQUE.....	39
2.9.1	Prévention secondaire	39
2.9.2	Prévention primaire.....	40
3	OBJECTIFS DE L'ETUDE ET HYPOTHESES.....	41
3.1	OBJECTIFS	41
3.2	HYPOTHESES.....	41
4	MATERIELS ET METHODES	42
4.1	DESIGN DE L'ETUDE.....	42
4.1.1	Prévalence des anticorps antiphospholipides chez les patients de 65 ans et plus...42	
4.1.2	Description de la population avec anticorps antiphospholipides persistants.....43	
4.1.3	Etude d'incidence des événements thromboemboliques au sein de la population avec anticorps antiphospholipides persistants	44
4.1.4	Description de la population SAPL âgée	45
4.1.5	Etude comparative des patients avec anticorps antiphospholipides persistants selon leur âge	45

4.2	ANALYSE BIOLOGIQUE.....	46
4.3	ANALYSE STATISTIQUE.....	47
5	RESULTATS.....	48
5.1	ETUDE DE PREVALENCE.....	48
5.1.1	Répartition des tests.....	48
5.1.2	Identification du groupe «aPL persistants».....	49
5.2	DESCRIPTION DU GROUPE « APL PERSISTANTS ».....	51
5.2.1	Description de la population.....	51
5.2.2	Description immunologique.....	53
5.2.3	Antécédents thromboemboliques à l'inclusion.....	55
5.3	ETUDE D'INCIDENCE.....	56
5.3.1	Survenue d'événement thromboembolique.....	57
5.3.2	Facteurs de risque de survenue de thromboses.....	57
5.3.3	Morbi-mortalité.....	59
5.4	DESCRIPTION DE LA POPULATION SAPL AGE.....	60
5.4.1	Caractéristiques cliniques à l'inclusion.....	60
5.4.2	Profils immunologiques.....	60
5.4.3	Evénements thrombotiques.....	61
5.4.4	Autres évènements.....	61
5.5	COMPARAISON DES GROUPES «APL PERSISTANTS» JEUNE ET AGE.....	63
5.5.1	Caractéristiques cliniques.....	63
5.5.2	Immunologie.....	63
5.5.3	Survenue d'évènements thromboemboliques.....	64
5.5.4	Autres événements.....	64
6	DISCUSSION.....	67
6.1	DISCUSSION DES PRINCIPAUX RESULTATS.....	67
6.1.1	Rappel des résultats.....	67
6.1.2	Pertinence des tests aPL chez le sujet de plus de 65 ans.....	67
6.1.3	Risque thrombotique et risque cardiovasculaire.....	69
6.1.4	Morbi-mortalité.....	71
6.2	LIMITES DE L'ETUDE.....	72
6.3	PERSPECTIVES.....	73
6.3.1	Quelle place pour les aPL chez le sujet âgés?.....	73
6.3.2	Réalité du SAPL chez le sujet âgé ?.....	74
6.3.3	Quelles conséquences thérapeutiques ?.....	75
7	CONCLUSION.....	76
8	BIBLIOGRAPHIE.....	77
9	ANNEXES.....	87
10	LISTE DES ABREVIATIONS.....	92

TABLE DES ILLUSTRATIONS : FIGURES

Figure 1 : Mécanismes impliqués dans la formation de thrombose au cours du syndrome des antiphospholipides.....	24
Figure 2 : Antiphospholipides et athérosclérose.	38
Figure 3 : Répartition des tests antiphospholipides réalisés au CHU de Nancy entre le 01/01/2005 et le 01/01/2012, selon l'âge et le type immunologique.....	49
Figure 4 : Flow chart des patients. Identification du groupe aPL persistants chez les patients ≥ 65 ans.	50
Figure 5 : Répartition et devenir des tests antiphospholipides positifs chez les patients ≥ 65 ans.....	50
Figure 6 : Distribution des âges des patients aPL persistants à l'inclusion.	51
Figure 7 : Répartition des tests antiphospholipides dans le groupe aPL persistants.....	54
Figure 8 : Distribution des temps de positivité du groupe aPL persistants.	55
Figure 9 : Courbe de survie sans événement thromboembolique de Kaplan-Meier selon la présence ou l'absence d'antécédent de thrombose veineuse profonde.	58
Figure 10 : Courbe de survie sans événement thromboembolique de Kaplan-Meier selon la présence ou l'absence d'antécédent de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.....	58
Figure 11 : Courbe de survie sans événement thromboembolique de Kaplan-Meier selon la présence ou l'absence d'antécédent d'embolie pulmonaire.....	59
Figure 12 : Courbe de survie sans événement thromboembolique de Kaplan-Meier selon l'âge.....	66

TABLE DES ILLUSTRATIONS : TABLEAUX ET ANNEXES

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et immunologiques du groupe aPL persistants à l'inclusion.	53
Tableau 2 : Description des patients SAPL âgés de 65 ans ou plus.....	62
Tableau 3 : Comparaison des patients aPL persistants selon l'âge.....	65
Annexe 1 : Critères révisés de la classification du syndrome des antiphospholipides.....	87
Annexe 2 : Situations cliniques associées aux anticorps antiphospholipides	88
Annexe 3 : Critères de classification du syndrome catastrophique des antiphospholipides.....	88
Annexe 4 : Manifestations associées au syndrome des antiphospholipides	89
Annexe 5 : Facteurs de risque de thrombose	90
Annexe 6 : Caractéristiques des patients SAPL.....	91

1 INTRODUCTION

Ce travail porte sur les anticorps antiphospholipides et le syndrome des antiphospholipides chez le sujet de plus de 65 ans.

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini comme une maladie auto-immune caractérisée par la survenue d'évènements thromboemboliques veineux, artériels, ou obstétricaux, en présence d'anticorps dits antiphospholipides (aPL). Cette thrombophilie acquise est une pathologie du sujet jeune. Alors que les anticorps antiphospholipides sont fréquemment retrouvés dans les populations gériatriques, l'existence du syndrome des antiphospholipides chez le sujet âgé reste débattue.

Ce travail se propose d'évaluer la significativité clinique des antiphospholipides et la pertinence de leur recherche chez les sujets âgés, par la description immunologique et clinique d'une population âgée de 65 ans et plus porteuse de ces anticorps.

Après un état des connaissances sur les anticorps antiphospholipides et le syndrome des antiphospholipides, nous décrirons la méthodologie et les résultats de notre étude.

2 ETAT DES CONNAISSANCES

2.1 DEFINITION ET GENERALITES

2.1.1 Les anticorps antiphospholipides

Les anticorps antiphospholipides (aPL) sont un groupe hétérogène d'anticorps dirigés contre des antigènes variés. Ils sont à la fois des marqueurs diagnostiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) et des acteurs dans la pathogénèse de ce syndrome.

Les aPL sont en fait faussement nommés car dans la majorité des cas ils ne reconnaissent pas les phospholipides seuls, mais des complexes composés de protéines (ou cofacteurs) et de phospholipides anioniques. Ces phospholipides sont essentiellement des cardiolipides, les phosphatidyl sérines et les phosphatidyl éthanolamines. Les cofacteurs comprennent entre autre la bêta2-glycoprotéine1 (β 2GP1), la prothrombine (facteur II de la coagulation), la protéine C, la protéine S, l'annexine V et la thrombomoduline.

Les 3 principaux aPL, c'est à dire ceux retenus comme critères biologiques dans la définition du SAPL selon la classification de Sydney[1], sont:

- les anticoagulants circulants de type lupique ou lupus anticoagulant (LAC)
- les anticorps anticardiolipides (aCL) d'isotype IgG et/ou IgM
- les anticorps anti bêta-2-glycoprotéine-1 ($\alpha\beta$ 2GP1) d'isotype IgG et/ou IgM.

Au cours des 20 dernières années, la meilleure compréhension des mécanismes pathogéniques des antiphospholipides a permis d'identifier de nouveaux aPL: les anticorps anti-prothrombine (aPT), les anticorps anti-phosphatidylsérine (aPS) et les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE). Leur signification clinique reste débattue, comme celle des isotypes IgA des aCL et des $\alpha\beta$ 2GP1.

Les nombreux cofacteurs expliquent la grande hétérogénéité des aPL et de ce fait la difficulté de standardisation des tests disponibles.

2.1.2 Le syndrome des antiphospholipides:

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est un syndrome clinico-biologique défini selon les critères de la classification de Sydney[1] par la présence d'au moins un critère clinique et d'au moins un critère biologique (*Annexe 1*).

Les critères cliniques comportent:

- des thromboses vasculaires : un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle, ou veineuse ou de vaisseaux de petit calibre.
- des critères obstétricaux : une ou plusieurs fausses couches spontanées à moins de 10 SA, ou plus de deux fausses couches à plus de 10 SA, ou une naissance prématurée de moins de 34 SA secondaire à une insuffisance placentaire.

Les thromboses vasculaires doivent être confirmées par une imagerie ou une échographie Doppler, ou par une preuve histopathologique, excepté les thromboses veineuses superficielles.

Les critères biologiques doivent être présents à 2 reprises, à au moins 12 semaines d'intervalle, et comportent:

- aCL d'isotype IgG et/ou IgM à un titre moyen ou élevé
- LAC détecté selon les recommandations de l'ISTH
- a β 2GP1 d'isotype IgG et/ou IgM à un titre moyen ou élevé.

La révision des critères de Sapporo, au cours de la conférence de Sydney en 2006, ajoute les a β 2GP1 comme critères biologiques, et allonge le délai de contrôle des anticorps de 6 à 12 semaines. Ces modifications ont été établies afin d'éviter un sur-diagnostic de SAPL. Soulignons que le diagnostic de SAPL n'est pas retenu s'il existe un délai de plus de 5 ans entre un test biologique positif et une manifestation clinique.

Le SAPL est dit « associé » ou « primaire » selon qu'il soit, ou non, associé à une maladie auto-immune, la plus fréquente étant le lupus érythémateux systémique (LES).

2.1.3 Immunosénescence et sujet âgé

La population âgée est une population hétérogène définie classiquement par un âge de plus de 75 ans, ou de plus de 65 ans avec polypathologies. La sommation des effets du vieillissement physiologique et des maladies liées à l'âge entraîne un risque élevé de décompensation fonctionnelle, avec pathologies en cascade, et un risque de dépendance. Au cours du vieillissement, il existe une diminution des capacités d'adaptation de l'organisme, et l'expression clinique des maladies est souvent modifiée.

Il est admis que la fréquence de détection des anticorps augmente avec l'âge. Cette fréquence accrue contraste avec la faible prévalence des maladies auto-immunes chez le sujet âgé. Le vieillissement immunologique, ou immunosénescence, correspond à une dysrégulation du système immunitaire[2]. Certaines fonctions, comme l'immunité adaptative cellulaire, sont altérées alors que d'autres, comme l'immunité innée, paraissent augmentées. Il en résulte une augmentation de la susceptibilité aux phénomènes auto-immuns, aux infections et aux pathologies cancéreuses. A ce remodelage du système immunitaire s'ajoutent une exposition antigénique chronique au cours de la vie et une plus forte exposition aux corps apoptotiques (par diminution de leur clairance avec l'âge), le tout favorisant la production d'auto-anticorps[3]. Parallèlement, une production plus importante d'auto-anticorps d'isotype IgM et une augmentation de certains Treg périphériques (Treg CD4+CD25+FoxP3+) préviendraient la survenue de maladies auto-immunes.

2.2 EPIDEMIOLOGIE

2.2.1 Anticorps antiphospholipides

La prévalence des aPL (aCL et LAC) dans la population générale varie de 1 à 5%[4] selon les études. Elle est estimée à 13%, 11% et 9,5% chez les patients avec antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde et de thrombose veineuse profonde respectivement[5]. Environ 40% des patients lupiques sont porteurs d'aPL[6]; la prévalence des LAC est estimée entre 11 et 30%, et celle des aCL entre 17 et 39% dans cette population [7].

La prévalence des aCL augmente avec l'âge pour atteindre 12 à 51,6% [8]–[10] chez des sujets âgés sains (âge moyen de 70 à 86 ans), selon les séries et le seuil de positivité considéré. Ces chiffres peuvent être expliqués par une fréquence plus importante chez le sujet âgé des situations qui s'accompagnent d'une positivité, souvent transitoire, des aPL, comme les cancers solides, les hémopathies malignes, et les infections. Ces pathologies doivent être recherchées activement devant la découverte d'aPL chez le sujet âgé[11]. Plusieurs études comparant la prévalence de ces anticorps dans différentes populations gériatriques, constatent une prévalence augmentée uniquement dans les groupes avec comorbidités telles qu'une démence vasculaire[12], un AVC[13], des pathologies chroniques articulaires[10] et avec dépendance[14]. D'autres suggèrent que la présence d'aPL, dont les a β 2GP1, chez le sujet âgé doit être considérée comme un élément normal du vieillissement du système immunitaire[15], voire pourrait contribuer à un « vieillissement réussi » et être un « marqueur de longévité ». Cependant, le seuil de positivité et le caractère transitoire ou persistant ne sont pas toujours précisés et sont susceptibles de faire surestimer cette forte prévalence.

2.2.2 Syndrome des antiphospholipides

Le SAPL est une pathologie rare. Dans la population générale, sa prévalence est estimée à 50 cas pour 100 000 personnes et son incidence à 5 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an[4]. Les caractéristiques des patients SAPL de la cohorte de Cervera et al[16], [17] sont les suivantes :

- âge moyen : 42 ans
- majorité de femme : 82%
- SAPL primaire : 53%
- SAPL associé à un LES : 36%
- SAPL associé à une autre maladie : 11%.

Du fait de la prise en compte d'aPL à un titre faible et/ou transitoires dans la majorité des études s'intéressant aux sujets de plus de 65 ans, l'existence du SAPL dans cette population reste débattue. Pourtant, dans l'étude rétrospective de Quéménéur, 22% des patients de plus de 65 ans porteurs d'aPL persistants ont un SAPL justifiant un traitement spécifique[18]. (Notons que cette étude est antérieure aux révisions des

critères de Sapporo et que les aPL sont définis comme persistants s'ils sont contrôlés positifs après un délai de 6 semaines.)

Le SAPL du sujet âgé se distingue du SAPL du sujet jeune par:

- une prédominance masculine[19], [20],[21]
- une forte prévalence du LAC[19]
- un plus faible risque thrombotique[14][22][19]
- plus de manifestations artérielles à type de douleur angineuse et d'AVC[21]
- moins de livedo reticularis[21].

L'anticoagulant circulant lupique, exceptionnel chez le sujet âgé sain, serait le meilleur marqueur biologique du SAPL du sujet âgé[19]. Avant de conclure à un SAPL du sujet âgé, une pathologie néoplasique sous jacente doit être systématiquement recherchée[11], la plus haute prévalence des aPL et l'augmentation du risque thrombotique dans les néoplasies ne devant pas faire porter à tort ce diagnostic.

2.3 PATHOGENIE

Les mécanismes pathogènes des aPL sont probablement nombreux. Les auto-anticorps interfèrent avec les voies physiologiques de la coagulation par leur réactivité avec la β 2GP1, la protéine C, protéine S, la prothrombine, et déréguleraient la balance de l'hémostase dans le sens prothrombotique.

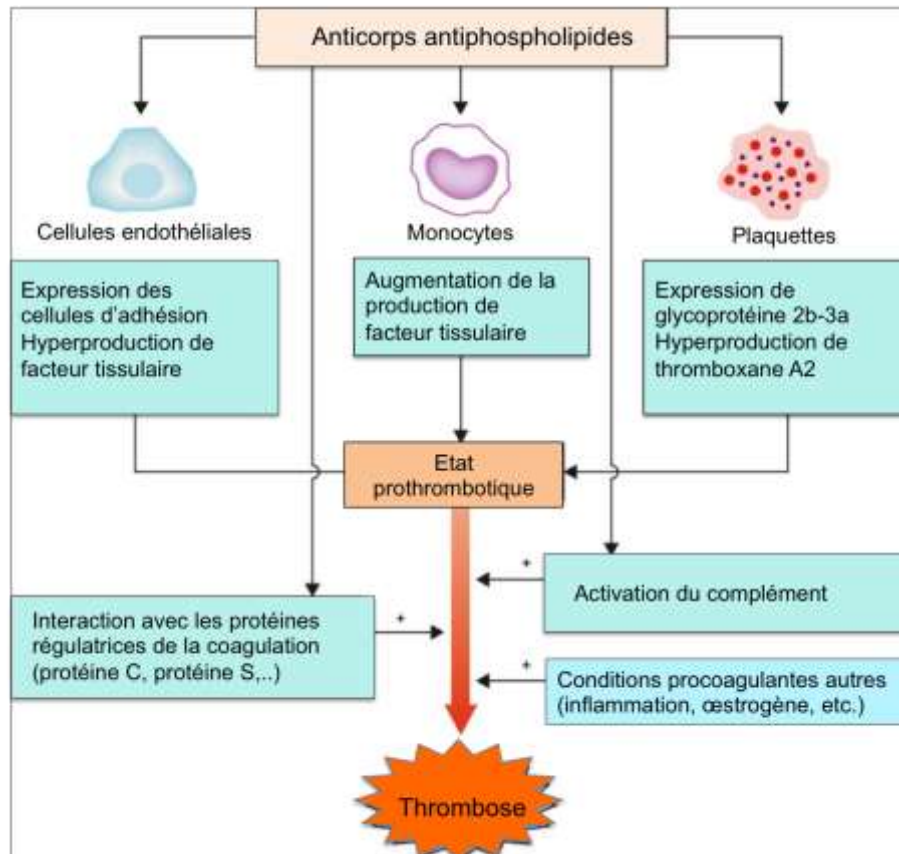
Le rôle de la β 2GP1 semble être central. La formation initiale d'un complexe β 2GP1-a β 2GP1 est une étape essentielle à la genèse des mécanismes prothrombotiques[23]. Il permet aux aPL β 2GP1-dépendants d'interagir avec certains récepteurs membranaires des plaquettes ou des cellules endothéliales, induisant un phénomène inflammatoire procoagulant. D'autre part, il interfère dans la liaison entre les phospholipides et les systèmes d'anticoagulation physiologique comme la protéine C et la protéine S [24].

Plusieurs mécanismes sont impliqués[25] dans la formation d'un thrombus : activation des cellules endothéliales, production de cytokines pro-inflammatoires, accélération de

la formation de thrombine, inhibition de la fibrinolyse, activation du complément...
(figure 1)

Figure 1 : Mécanismes impliqués dans la formation de thrombose au cours du syndrome des antiphospholipides.

D'après Ruiz-Irastorza et al, Lancet 2010.



Si plusieurs hypothèses ont été proposées, le mécanisme par lequel les aPL augmentent le risque thrombotique n'est à ce jour toujours pas complètement élucidé.

2.4 DETECTION DES PRINCIPAUX ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Les aPL sont détectés par des tests de laboratoire qualitatifs (LAC) ou semi-quantitatifs (anti-β2GP1 et aCL).

2.4.1 Anticorps anticoagulant circulant lupique

L'anticoagulant circulant de type lupique ou lupus anticoagulant (LAC) reconnaît le complexe prothrombinase constitué des facteurs Xa, Va, II (prothrombine) liés à des

phospholipides anioniques. Il est caractérisé par son action anticoagulante *in vitro*, c'est à dire par sa capacité à allonger le temps des tests de la coagulation dépendants de la présence de phospholipides. Paradoxalement, il favorise les thromboses *in vivo*.

Sa détection repose classiquement sur une démarche en 4 étapes selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)[26]:

- test de dépistage ou « screening » : identifie un allongement du temps des tests de coagulation phospholipides dépendant
- mise en évidence d'une activité inhibitrice ou « mixing » : exclue un déficit en facteur de coagulation,
- test de confirmation ou « confirm » : neutralisation de l'inhibiteur de la coagulation en présence d'une concentration élevée en phospholipides
- exclusion d'une autre coagulopathie.

Du fait de l'hétérogénéité des LAC, le test de dépistage doit inclure au moins deux tests explorant différentes voies de la coagulation parmi les suivants :

- le temps de céphaline activée (TCA) (ou *activated partial thromboplastine time* : aPTT) (voie intrinsèque) : dépiste 50 à 70% des LAC.
- le temps de thromboplastine diluée (TTD) (voie extrinsèque) : peu spécifique, il est perturbé en présence d'héparine et d'un syndrome inflammatoire.
- le temps de venin de vipère Russel diluée (dRVVT) (voie commune) : le plus spécifique, il permet d'exclure la présence d'un LAC.

La persistance de l'anomalie après mélange à part égale de plasma du malade et du témoin confirme l'activité inhibitrice. Pour le TCA, elle est exprimée par l'indice de Rosner qui est normalement inférieur à 15. Pour le dRVVT, elle est exprimée par le rapport temps du témoin/ temps du malade. Un rapport > 1,2 confirme la présence d'un inhibiteur de la coagulation. Enfin, la neutralisation de l'effet prothrombinase par l'adjonction de phospholipides ou d'extraits plaquettaires activés confirme que l'inhibiteur est dirigé contre les phospholipides et non contre des facteurs de la coagulation.

Toute autre cause pouvant allonger le TCA doit être éliminée : déficit en facteurs de la voie endogène (VIII, IX, XI, XII), déficit en facteur du complexe prothrombinique (II, VII, V, X), et plus rarement déficit acquis en prothrombine.

Au cours du 14^{ème} congrès international des antiphospholipides, les experts proposent un algorithme de détection des LAC en deux étapes, l'étape de « mixing » ne pouvant être proposé qu'en cas de forte de suspicion clinique de SAPL et de test de screening négatif[27].

2.4.2 Anticorps anticardiolipides

Les aCL reconnaissent le complexe cardiolipide-cofacteur, la β 2GP1 étant le principal cofacteur. Ils sont les premiers à avoir été décrits dans le SAPL et sont les anticorps les plus sensibles. Historiquement, la présence d'aCL était suspectée par la dissociation de la sérologie syphilitique : TPHA négatif et VDRL positif. Depuis plus de 20 ans, les anticorps anti-cardiolipides sont détectés par des tests ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) et, selon les recommandations de la conférence de consensus de Sydney[1], un test ne peut être retenu positif que si son titre est moyen ou élevé, c'est à dire supérieur à 40 unité GPL (unités isotype G phospholipid) pour les aCL de type IgG ou 40 unité MPL (Unités isotype M PhosphoLipid) pour les aCL de types IgM, ou supérieur au 99^{ème} percentile d'une population de référence. Chaque laboratoire devrait établir sa propre valeur seuil selon sa population de référence.

Les aCL reconnaissant un complexe cardiolipide-cofacteur, les tests ELISA doivent utiliser des solutions de saturation contenant du plasma, d'origine humaine de préférence, afin d'apporter les cofacteurs nécessaires à la réactivité de ces anticorps, permettant ainsi d'éviter les faux négatifs. Cependant ils ne permettent pas de distinguer les aCL dépendants en cofacteur, des aCL non dépendant des cofacteurs mais réagissant avec le cardiolipide seul, comme les aCL induits par certains médicaments ou au cours de pathologies infectieuses[28]. Cela souligne l'intérêt de la recherche des a β 2GP1, introduits dans la révision des critères de classification de Sapporo[29]. La spécificité des aCL pour le SAPL augmente avec le titre des aCL et est plus importante pour les aCL IgG que les IgM[30].

Considérant la faible valeur prédictive du risque de thrombose des aCL et les limites méthodologiques des tests, la place des aCL dans les critères de classification du SAPL a été remise en cause par l'ISTH SSC à Boston en 2002. Certains ont proposé une classification de SAPL biologique écartant les aCL en première intention. Cependant une étude a démontré que leur suppression sous-estimerait le diagnostic de SAPL dans 25 cas sur 96[31]. Cette étude confirme la forte spécificité des a β 2GP1 mais leur manque de sensibilité.

2.4.3 Anticorps anti- β 2-glycoprotéine 1

La β 2GP1 est une protéine plasmatique abondante qui participe au contrôle de la cascade du complément sérique tout en ayant une faible activité anticoagulante. Les a β 2GP1 appartiennent à un groupe hétérogène d'anticorps dirigés contre différents domaines de la protéine. Seuls les a β 2GP1 reconnaissant le premier domaine protéique auraient une activité de type anticoagulant circulant et pourraient provoquer des thromboses[28].

La β 2GP1 se lie aux phospholipides par son domaine 5, qui peut être clivé par la plasmine. Elle modifie alors sa conformation exposant les domaines 1 et 5. Les anticorps pathogènes reconnaissent une séquence peptidique située sur le domaine 1[32]et induisent par leur fragment Fab une dimérisation de la molécule, ce qui augmente l'affinité de la β 2GP1 pour les phospholipides anioniques procoagulants. Il en résulte in vitro une activité LAC et in vivo une résistance acquise à la protéine C activée[33].

Les a β 2GP1sont également détectés par des tests ELISA et leur seuil de positivité selon les recommandations de l'ISTH correspond, comme pour les aCL, à une valeur supérieure à 40 UGPL ou 40 UMPL ou supérieure au 99^{ème} percentile des valeurs obtenues dans une population de sujets sains. Bien que les tests ELISA pour les a β 2GP1 sont plus spécifiques que ceux des aCL, ils ne distinguent pas les a β 2GP1 de faible affinité, et les non phospholipides dépendants. Des tests identifiant seulement les a β 2GP1 dirigés contre le domaine 1 seraient plus spécifiques et sont en cours de validation[34].

2.4.4 Caractère permanent ou transitoire

La positivité d'un de ces anticorps impose un contrôle après un intervalle minimum de 12 semaines afin d'en préciser le caractère transitoire ou persistant[1]. Les aPL peuvent apparaître dans de nombreuses situations, notamment lors d'infections (syphilis, VIH, brucellose, EBV[35].), le plus souvent de façon transitoire, à un faible taux[36], et sans manifestations thrombotiques associées [37] (*Annexe 2*).

Ces tests n'étant pas standardisés il est préférable de les contrôler dans un même laboratoire. L'utilisation de β 2GP1 purifiée d'origine humaine, comme cofacteur pour les tests aCL-ELISA ou comme antigène dans les tests a β 2GP1-ELISA, et la détermination locale d'une valeur seuil correspondant au 99^{ème} percentile de la distribution des valeurs obtenues chez des sujets sains, sont recommandées afin de limiter la variabilité des dosages.

Wahl et al montrent que Lorsque les aCL sont persistants, c'est à dire contrôlés positifs à 12 semaines, à un taux moyen ou élevé, ils restent positifs par la suite[36], en comparaison aux aCL persistants à un faible taux. En d'autres termes un taux initial élevé d'aCL est un indicateur de positivité prolongée de ces anticorps. Le profil immunologique des aPL prédirait aussi de leur caractère transitoire ou permanent: 98% des sujets « triple positifs » (LAC+ aCL+ a β 2GP1) au premier test sont confirmés positifs à 12 semaines, contre 84% et 40% des sujets « double positifs » (aCL+ a β 2GP1) et « simple positifs » respectivement[38].

2.4.5 Indications des tests antiphospholipides

La recherche d'aPL a pour finalité de poser ou d'infirmier un diagnostic de SAPL dans un contexte clinique évocateur. La recherche des aPL doit être limitée à certaines situations afin d'éviter la détection de « faux positifs », et de porter par excès le diagnostic de SAPL dont la conséquence thérapeutique peut être lourde.

La recherche de LAC, et a fortiori d'aPL, est considérée comme plus ou moins appropriée selon les caractéristiques cliniques du patient[39] :

- *low* ou non appropriée : thrombose veineuse ou artérielle chez un patient âgé
- *moderate* ou appropriée : découverte fortuite d'un TCA allongé chez un sujet asymptomatique, perte fœtale précoce récurrente, événement thromboembolique avec facteur favorisant chez un sujet jeune
- *high* ou fortement recommandée : événement thromboembolique artériel ou veineux sans facteur favorisant chez un sujet jeune (<50 ans), thrombose de localisation inhabituelle, perte fœtale tardive, événement thromboembolique ou morbidité obstétricale chez des patientes avec maladies auto-immunes.

La conférence de consensus de 2005[40], recommande de réaliser un bilan de thrombophilie, incluant la recherche d'aPL, dans les situations suivantes :

- premier épisode thromboembolique veineux spontané
- événement thromboembolique veineux chez les moins de 50 ans avec facteur prédisposant transitoire
- événement thromboembolique veineux avec comme seul facteur favorisant un traitement par œstrogène ou la grossesse
- événements thromboemboliques veineux récidivants indépendamment de la présence de facteurs de risque.

Un TCA spontanément allongé en l'absence de tout traitement anticoagulant ou un allongement du TCA plus important que le voudrait l'allongement du Temps de Quick (TQ) au cours d'un traitement par AVK peut faire suspecter la présence d'aPL, mais ces anomalies biologiques doivent s'intégrer dans un contexte clinique.

Les aPL sont parfois détectés en l'absence d'antécédents thrombotiques, identifiant une population dite « aPL asymptomatique ».

2.5 MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SAPL

2.5.1 Manifestations vasculaires

Les thromboses sont les manifestations les plus fréquentes du SAPL[20]. Elles concernent les territoires artériels et veineux ; tous les calibres des vaisseaux et toutes les localisations sont possibles. Toutes les combinaisons d'évènements de thromboses vasculaires peuvent survenir chez un même individu et l'intervalle entre les évènements peut varier de quelques semaines à plusieurs années.

Les manifestations thromboemboliques veineuses affectant les gros vaisseaux, thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs et embolie pulmonaire (EP) principalement, sont les manifestations les plus fréquentes du SAPL[20]. D'autres territoires comme les membres supérieurs, les veines cérébrales, ou le réseau veineux porte peuvent être concernés. Une thrombose veineuse superficielle isolée ne fait pas partie des critères de classification. Toutefois un antécédent de thrombose veineuse superficielle (TVS) pourrait prédire la survenue d'évènements thrombotiques chez les patients porteurs d'aPL[41].

Les manifestations artérielles peuvent être en rapport avec une thrombose artérielle in situ ou avec un processus embolique d'origine cardiaque (végétations des valves mitrales ou aortiques principalement). Le cerveau est le territoire le plus concerné[20], suivi des coronaires ; les autres localisations pouvant être rénales, rétinienues, artères périphériques, etc...

L'atteinte microcirculatoire donne lieu à des manifestations variées, touchant la peau[42] (nécrose cutanée), le rein (microangiopathie rénale)[43], qui ne font actuellement pas partie des critères de classification du SAPL. Nous ne détaillerons pas ici les manifestations obstétricales.

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) est une forme grave, rare (<1% des SAPL) définie par l'atteinte de 3 organes ou plus, simultanément (en moins d'une semaine), en présence d'aPL (LAC et/ou aCL), confirmée histologiquement par la

mise en évidence d'une occlusion des petits vaisseaux d'un tissu ou organe[44] (*Annexe 3*).

2.5.2 Manifestations associées

Bien qu'elles n'aient pas été incluses comme nouveaux critères dans la classification, les manifestations cliniques ou biologiques suivantes sont reconnues comme associées au SAPL (*Annexe 4*) :

- valvulopathie cardiaque (épaississement valvulaire ou végétation, touchant plus fréquemment les valves aortique et mitrale)[45],
- livedo reticularis[42],
- atteinte rénale microangiopathique[43], [46],
- atteinte neurologique (chorée, épilepsie, accident ischémique transitoire (AIT), démence vasculaire, migraine)[47]
- cytopénie (thrombopénie, anémie hémolytique auto immune).

Ces manifestations sont souvent associées au phénotype artériel et peuvent être distante de plusieurs années de l'événement thrombotique initial[6].

2.6 THROMBOSES ET SUJET AGE

Le risque thrombotique chez le sujet âgé avec aPL est relativement faible[14] en comparaison aux sujets jeunes. Pourtant, l'incidence des thromboses artérielles et veineuses augmente avec l'âge.

2.6.1 Thromboses artérielles

Les thromboses artérielles sont les complications des pathologies athéromateuses et de la fibrillation auriculaire principalement chez le sujet âgé. Les facteurs de risque cardiovasculaire du sujet jeune persistent chez le sujet âgé et leur prévalence augmente avec l'âge. L'âge en soi est un facteur de risque majeur de cardiopathie ischémique et d'AVC, d'après l'étude de Framingham[48], [49]. Ceci est expliqué par une augmentation du nombre et de la sévérité des facteurs de risque avec l'âge, et une exposition prolongée à ces facteurs[50]. L'incidence de la fibrillation auriculaire augmente avec

l'âge ; elle est estimée à 10% chez les sujets de plus de 80 ans[51], [52]. Elle est la première cause d'AIC chez le sujet de plus de 75 ans.

2.6.2 Thromboses veineuses

La maladie thromboembolique veineuse est une maladie multifactorielle. L'âge est le facteur de risque le plus fort et le plus prévalent[53]. L'incidence des TVP et EP augmente avec l'âge et l'incidence d'un premier événement thromboembolique veineux est estimée à environ 1% par an après 80 ans[53]. Soixante-dix pour cent des événements thromboemboliques veineux surviennent après 60 ans[54]. L'âge de plus de 75 ans est un facteur de risque indépendant de thromboses veineuses, au même titre que une infection aigüe, un cancer, un antécédent thromboembolique. De plus, les situations à fort risque de thrombose, comme le cancer[55], l'AVC et le post IDM récent, augmentent avec l'âge. L'alitement n'est pas considéré comme un facteur de risque indépendant de thrombose chez le sujet âgé, mais il est difficile d'évaluer ses conséquences directes du fait de son interaction avec la pathologie aigue. L'élévation des facteurs de coagulation avec l'âge, dont le facteur VIII, en dehors des pathologies cancéreuses et inflammatoires, pourrait contribuer à l'augmentation du risque thromboembolique veineux[54]. Parallèlement, la prévalence des thrombophilies, et principalement des thrombophilies héréditaires (mutation du facteur V Leiden, mutation G20210A, déficit en protéine C, S et en antithrombine), diminue avec l'âge[54].

L'augmentation d'incidence des thromboses veineuses provoquées mais aussi des thromboses non provoquées (absence de facteurs favorisants ou de situations à risque) suggère que le risque est lié à l'accumulation des facteurs de risque avec l'âge, mais aussi à la physiopathologie du sujet âgé[55]. Des facteurs de risque spécifiques du sujet âgé, tels que la faiblesse musculaire, la dysfonction endothéliale, l'insuffisance veineuse, l'institutionnalisation et la « fragilité » ont été proposés[53].

2.7 RISQUE THROMBOTIQUE

2.7.1 Facteurs de risque de thrombose chez les patients avec anticorps antiphospholipides

Trente à quarante pour cent des patients avec aPL ont un antécédent de thrombose[56]. Le risque thrombotique annuel chez les patients porteurs d'aPL est estimé entre 0 et 3,8% [56] selon des études incluant principalement des patients avec LES. Ce risque est augmenté à 5,3% par an chez les patients à « haut risque thrombotique »[57]. Même si la quantification du risque est difficile, certaines situations sont plus à risque de thromboses. L'incidence de thrombose chez les patients aPL positifs est plus élevée en cas de :

- maladie auto-immune sous jacente[58] : par le biais d'une inflammation chronique des vaisseaux
- triple positivité[57] : présence simultanée des LAC, des aCL et des a β 2GP1
- facteurs de risque de thrombose associés[1] :
 - facteurs de risque veineux : trajet prolongé de plus de 6 heures, intervention chirurgicale dans les 4 semaines, alitement de plus de 3 jours, infection aigüe récente (≤ 3 mois), néoplasie active, syndrome néphrotique, traitement hormonal oestroprogestatif, obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), antécédent familial de maladie tromboembolique au premier degré ou thrombophilie héréditaire (résistance à la protéine C activée, déficit en protéine C ou protéine S, mutation du gène G20210A, hyperhomocystéinémie, déficit en antithrombine)
 - facteurs de risque artériel : diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, obésité, tabagisme, et antécédent familiaux de maladies cardiovasculaires
 - âge : >55 ans chez les hommes et >65 ans chez les femmes.

Le risque thrombotique des porteurs asymptomatiques reste cependant faible[57], estimé à 1% par an, tout cas confondus. Ce risque augmente avec le premier épisode thrombotique veineux, un antécédent de thrombose veineuse étant en soi un facteur de risque de TVP ultérieure ($\text{RR} = 1,41$)[59].

2.7.2 Le profil immunologique intervient dans le risque thrombotique

2.7.2.1 Anticorps anticoagulant circulant lupique

L'anticoagulant circulant lupique est l'aPL associé au plus fort risque thrombotique[60]. En présence de LAC, le risque relatif de thrombose veineuse, chez des patients lupiques, est de 5,61 pour un premier épisode et de 11,6 pour une récurrence. Ce risque relatif n'est que de 2,5 et 3,91 respectivement, en présence d'aCL isolé[61]. La forte association du LAC au risque thrombotique veineux est aussi retrouvée chez des patients non lupiques (LAC :OR=11,6 vs aCL : OR=1,6)[62]. Plus récemment, la méta-analyse de Raynaud[59] confirme ces données chez des patients non lupiques pour les thromboses artérielles (OR =3,58 ;IC [1,29-9,92], p=0,01) et veineuses (OR=6,14 ; IC [2,74-13,8], p<0,001). Dans une méta-analyse compilant 25 études avec plus de 7000 patients SAPL, le risque de thrombose moyen est de 1,6 en présence d'aCL et de 11 en cas de LAC[63]. La présence de LAC est plus spécifique du risque thrombotique artériel : elle multiplie par 48 le risque d'accident ischémique cérébral et par 11 le risque d'infarctus du myocarde, chez des jeunes patientes SAPL[64].

2.7.2.2 Anticorps anticardiolipides

Le risque thrombotique associé à la présence d'aCL isolé est actuellement remis en cause par certaines études[64]–[66]. Les risques thrombotiques veineux et artériels varient d'une étude à l'autre du fait de la variabilité des méthodes de mesure des aCL d'une part et de la prise en compte d'aCL transitoire dans certaines études d'autre part. Notons que dans le travail de Galli[60], la moitié seulement des études montraient une association significative entre thrombose et aCL IgG, pour des valeurs supérieures à 33 voire 40 GPL.

Lorsqu'il est mis en évidence, le sur-risque attribué aux aCL IgG reste modéré avec une majoration du risque évaluée entre 4,7 et 5,5 fois pour les événements veineux (TVP et EP) et entre 1,4 et 15 fois pour les événements artériels (AVC et IDM)[67]. Une méta-analyse récente[59] ne retrouve pas d'association significative entre la présence d'aCL et le risque de thrombose veineuse (12 études, 5375 patients : OR =1,46 ; IC [1,06-2,03], p=0,02). Le risque de thrombose artérielle en présence d'aCL est par contre lui confirmé, avec une association restant significative statistiquement en analysant uniquement les études à faible risque de biais (OR : 2,28 ; IC [1,38-3,77], p<0,0001)[59].

Des taux d'aCL élevés[62] (titre élevé : OR =3,21 vs titre moyen : OR=1,6), et la persistance dans le temps de tests positifs[68] au cours du temps augmentent le risque de thrombose.

2.7.2.3 Anticorps anti- β 2 glycoprotéine 1

Alors que le rôle pathogène des anticorps a β 2GP1 est bien démontré in vitro, peu d'études montrent une association entre risque thrombotique et anticorps a β 2GP1. Ce risque est modéré pour les thromboses veineuses profondes (OR entre 1,6 et 2,4)[67], l'infarctus du myocarde (OR : 2,5)[64] et les accidents ischémiques transitoires (OR : 2,3) [69]. La présence d'anticorps a β 2GP1 dirigé contre le domaine 1 serait corrélée à un plus fort risque thrombotique, par le biais d'une activité anticoagulant lupique[70].

Si le risque thrombotique de l'a β 2GP1seul est discuté, l'association LAC-a β 2GP1 est à haut risque de thrombose et ce d'autant plus que les LAC sont plus souvent persistants lorsque les a β 2GP1 sont présents[71]. La présence d'anticorps a β 2GP1 d'isotype IgG chez des patients aPL persistants (LAC et/ou aCL) augmente le risque de thrombose avec une incidence annuelle mesurée à 8% versus 3% en l'absence d'a β 2GP1[71].

2.7.2.4 Double et triple positivité

La présence simultanée de 2 anticorps, quelque soit la combinaison (LAC et aCL, ou aCL et a β GP1, ou LAC et a β GP1), définit la double positivité. La coexistence des 3 anticorps définit la triple positivité.

Les patients avec double ou triple positivité sont à très haut risque thrombotique et à haut risque de récurrence de thrombose malgré un traitement anticoagulant[57], [72], [73]. Dans l'étude prospective de Pengo, l'incidence cumulative d'évènements (veineux et artériels) est de 37% à 10 ans, soit une incidence annuelle de 5,3%, chez des patients asymptomatiques avec triple positivité (âge moyen de 45 ans, 47% avaient une maladie auto-immune associée)[57].

La classification de Sydney[1] prend en compte ce risque thrombotique et distingue :

- catégorie I : plus d'un critère biologique présent, quelque soit la combinaison
- catégorie IIa : LAC isolé
- catégorie IIb : aCL isolé
- catégorie IIc : a β 2GP1 isolé.

Les SAPL à haut risque thrombotique sont donc ceux ayant un LAC, une association de plusieurs aPL, des titres persistants d'aCL IgG à un taux moyen ou élevé, et les SAPL associés au LES[27]. De plus, des tests positifs multiples semblent être corrélés avec le risque thrombotique[73].

2.7.3 Profil immunologique et risque thrombotique chez le sujet âgé

Peu d'études caractérisent les aPL du sujet âgé. Une étude s'intéressant aux aPL chez le sujet âgé sain, retrouve une prévalence significativement plus élevée des aCL d'isotype IgG chez des centaines sains sans manifestation clinique de SAPL, que chez des sujets âgés volontaires sains d'un âge moyen de 70 ans[22]. Il en est de même pour la prévalence des a β 2GP1. Cette étude suggère donc une activité a β 2GP1 dépendante des aCL chez le sujet très âgé. Les auteurs expliquent l'absence d'événement thrombotique par l'absence de LAC. Cependant, compte tenu du rôle pathogène de l'a β 2GP1 et de sa forte prévalence dans cette population dans cette étude, à un taux élevé chez certains patients, l'hypothèse d'un mécanisme protecteur de ces anticorps chez le sujet âgé vis à vis du risque de thrombose est posée.

2.7.4 Théorie du second Hit

Pour certains auteurs, la présence d'aPL est nécessaire mais non suffisante pour induire un événement thrombotique : c'est la théorie du second hit[58]. Jusqu'à un tiers des patients ont un autre facteur de risque de thrombose au moment de l'événement[74]. Les facteurs de risque indépendants de survenue d'un premier événement thrombotique chez les porteurs asymptomatiques sont, selon les études, l'HTA[75], le tabac[64], le diabète, et le sexe masculin[57].

2.7.5 Score de risque

L'enjeu actuel est de caractériser au mieux les patients afin de déterminer leur risque thrombotique le plus tôt possible. Un score de risque nommé GAPSS (Global APS Score) est en cours de validation. Il combine 6 facteurs cliniques et biologiques, incluant des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (dyslipidémie, HTA), et le profil aPL (aCL, a β 2GP1, LAC, complexe aPS- aPT) du patient[76].

2.8 MORBI-MORTALITE

2.8.1 Syndrome des antiphospholipides

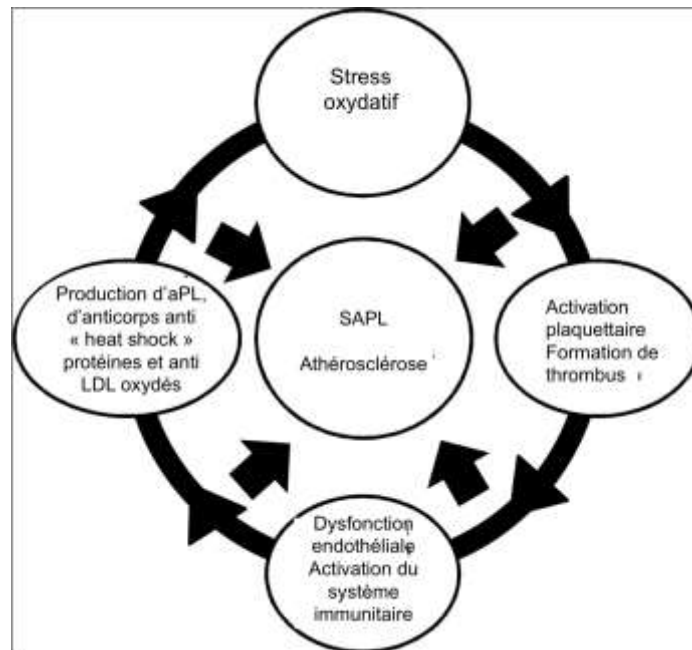
Concernant essentiellement des sujets jeunes, la morbi-mortalité du SAPL est peu étudiée. Dans la cohorte « Euro-Phospholipid Project » la survie à 10 ans est de 90,7%[17]. Les causes principales de décès sont des thromboses sévères (36,5%), des infections (26,9%) et des hémorragies (10%). Les principales morbidités sont rattachées aux séquelles des atteintes neurologiques, atteinte initiale la plus fréquente chez les patients avec phénotype artériel.

2.8.2 Antiphospholipides et risque cardiovasculaire

L'athérosclérose, remaniement de la paroi artérielle par accumulation de dépôts lipidiques, peut être considérée comme une maladie inflammatoire[77], en partie auto-immune. Les protéines « heat-shock protein », « oxidized low density lipoprotein » (LDL) et la β 2GP1 sont retrouvées dans les lésions athéromateuses. Il a été montré qu'elles peuvent induire une réponse immune, par le biais de l'immunité innée et adaptative, chez des modèles expérimentaux humains et animaux[78]. L'immunisation par ces antigènes entraîne une progression des lésions d'athérosclérose. Les aPL et les anticorps anti LDL oxydés pourraient jouer un rôle dans l'athérosclérose par le biais d'une enzyme, la paraoxonase (PON1), en diminuant son activité anti-oxydante. De plus, les seuls facteurs de risques traditionnels ne peuvent expliquer les athéroscléroses accélérées constatées chez certains patients avec SAPL associé à un LES[79] (*figure 2*).

Figure 2 : Antiphospholipides et athérosclérose.

D'après Broder et al, Clin Immunol 2013[80].



Ainsi les aPL sont depuis peu considérés comme un facteur de risque non traditionnel d'athérosclérose chez des patients sans maladie auto-immune sous jacente[81]. Les aCL seraient les anticorps les plus associés à la survenue de maladie coronaire, de pathologie artérielle périphérique et d'accident ischémique cérébral[81], bien que l'a β 2GP1 semble avoir le rôle pathogénique le plus fort dans les modèles cellulaires et études in vivo. Cependant, si la présence d'aCL est considérée comme un facteur de risque indépendant de survenue ou de récurrence d'infarctus du myocarde au même titre que le tabac ou le diabète dans plusieurs études [44],[45], l'association coronaropathie-aCL n'est pas encore clairement établie[81]. La rigidité artérielle, reconnue comme un facteur de risque d'athérosclérose et de manifestation cardiovasculaire, est augmentée en présence d'aPL (au cours du SAPL, avec une augmentation plus importante au cours du SAPL artériel que veineux) [84].

Les aPL ne sont plus de simples marqueurs biologiques du SAPL mais d'authentiques facteurs de risque thrombotiques et cardiovasculaires[27].

2.9 THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement est de réduire le risque de survenue et de récurrence de thromboses.

2.9.1 Prévention secondaire

La présence d'aPL ne justifie classiquement un traitement que s'il existe des manifestations cliniques imputables à ces aPL, c'est à dire les manifestations définissant le SAPL. La prévention secondaire des thromboses repose sur un traitement anticoagulant efficace au long cours, dont le rapport bénéfice risque devra être évalué régulièrement, prenant en compte le risque thrombotique mais aussi le risque hémorragique.

Le risque hémorragique sous traitement anticoagulant oral est augmenté dans les situations suivantes[85] :

- âge > 70 ans[11],
- maladie artérielle (thrombose artérielle périphérique, AVC) comme indication de traitement par AVK,
- initiation de traitement (trois premiers mois de traitement),
- INR $\geq$ 4,5 [85].

Les autres facteurs de risque hémorragique reconnus sont une HTA non contrôlée, et certaines associations médicamenteuses comme AVK-aspirine[86], AVK-méthylprednisolone[87], et AVK-métronidazole[88].

Le risque thrombotique est susceptible de se modifier en fonction de la prise en charge et de la correction de certains facteurs de risque de thrombose (obésité, tabagisme,...), de l'âge, des situations à risque (grossesse, oestroprogestatif) et de l'évolution du profil immunologique (diminution du titre voire négativation des aPL au cours du temps). Il n'existe pas de recommandations pour les patients dont la biologie se négative secondairement et de façon durable [89].

Enfin, la prise en charge des autres facteurs de risque de thrombose et des facteurs de risque cardiovasculaire, ne doit pas être oubliée. Près de 50% des patients SAPL ont des facteur de risque de thrombose associés[6].

2.9.2 Prévention primaire

L'intérêt d'un traitement par aspirine en prévention primaire reste controversé. La métaanalyse de Arnaud et al [90] incluant 11 études et 1208 patients aPL positifs, révèle qu'un traitement par faible dose d'aspirine entraîne une réduction du risque de survenue d'un premier évènement thrombotique artériel de 50%, chez les patients lupiques mais aussi chez les porteurs asymptomatiques. Cependant l'efficacité de ce traitement n'est pas retrouvée dans les études prospectives[57], [74], [75]. L'effet protecteur de l'aspirine n'est pas mis en évidence pour les thromboses veineuses. Seuls certains patients (triple positivité, LAC, HTA) bénéficieraient d'une thromboprophylaxie (faible dose d'aspirine et/ou HBPM) dans les situations à risque, sans efficacité démontrée d'une thromboprophylaxie au long cours[75], [91].

L'hydroxychloroquine pourrait être aussi efficace que l'aspirine en prévention primaire chez les patients lupiques d'après la revue de la littérature de Qushmaq [92]. Une étude randomisée sur l'intérêt de l'hydroxychloroquine en prophylaxie chez les porteurs asymptomatiques d'aPL sans maladie auto-immune sous jacente est en cours [93].

Ces deux traitements ont également l'avantage de ralentir la formation des plaques d'athérome par l'effet antiagrégant et anti inflammatoire de l'aspirine et par l'effet hypocholestérolémiant de l'hydroxychloroquine[94].

L'utilisation des statines semble elle aussi intéressante chez les patients avec aPL. Elles diminueraient l'hyper expression du facteur tissulaire induite par les aPL via la voie du NFkB[95]. Le facteur tissulaire étant un des principaux initiateurs de la coagulation in vivo, les statines amélioreraient ainsi le profil proinflammatoire et l'état pro-thrombotique des patients SAPL. Leur place dans la prise en charge des patients avec aPL ou SAPL reste à définir[96].

3 OBJECTIFS DE L'ETUDE ET HYPOTHESES

3.1 OBJECTIFS

En considérant le fort risque de thrombose et la forte prévalence des aPL chez le sujet âgé, nous avons voulu caractériser au mieux la population âgée porteuse de ces anticorps, afin d'évaluer la significativité clinique et la pertinence de leur recherche dans cette population.

L'objectif principal de ce travail était de confirmer la fréquence élevée des aPL chez le sujet âgé et de décrire les caractéristiques cliniques et immunologiques de la population âgée avec aPL persistants. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'incidence des événements thromboemboliques dans une population âgée avec aPL persistants, et d'identifier les facteurs de risque de thrombose dans cette population. Enfin, nous avons voulu mettre en évidence les différences cliniques et immunologiques des patients aPL persistants selon leur âge.

3.2 HYPOTHESES

D'après les données de la littérature actuelle, nos hypothèses étaient les suivantes :

- Il existe une forte prévalence des aPL dans la population âgée.
- Le profil immunologique des patients âgés est à faible risque thrombotique.
- L'incidence thromboembolique et la prévalence du SAPL sont faibles dans cette population.
- Les profils immunologiques aPL diffèrent selon l'âge des patients.

4 MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle de cohorte rétrolective monocentrique.

4.1 DESIGN DE L'ETUDE

- Etude de prévalence : identification des patients de 65 ans ou plus, testés pour les aPL au CHU de Nancy entre le 01/01/2005 et le 01/01/2012, et sélection des patients avec aPL persistants.
- Etude descriptive : description de la population avec aPL persistants.
- Etude d'incidence : analyse des évènements thromboemboliques survenus au sein de la population « aPL persistants » et identification des facteurs de risque de thromboses.
- Etude descriptive : identification et description des patients avec SAPL.
- Etude comparative : comparaison des patients avec aPL persistants selon leur âge (plus ou moins de 65 ans).

4.1.1 Prévalence des anticorps antiphospholipides chez les patients de 65 ans et plus.

A partir de la database des prélèvements du CHU de Nancy, nous avons identifié les patients âgés de 65 ans et plus chez qui une ou plusieurs recherches d'aPL ont été effectuées au CHU de Nancy entre le 01/01/2005 et le 01/01/2012. Parmi eux, ceux dont le premier test effectué pendant la période d'inclusion était positif étaient dits « aPL positifs ». Ceux dont le premier test effectué pendant la période d'inclusion était négatif étaient dits « aPL négatifs » quelque soit les résultats des éventuels tests suivants.

Les patients inclus dans le groupe « aPL persistants » devaient répondre aux critères suivants :

- âge $\geq$ 65 ans à la première recherche d'aPL pendant la période d'inclusion
- premier test aPL positif

- aPL contrôlé positif à au moins 12 semaines d'intervalle, à un titre significatif, pour le même anticorps et le même isotype.

Les patients étaient exclus si le premier test réalisé pendant la période d'inclusion était négatif. La présence d'aPL détectés avant la période d'inclusion était recherchée systématiquement, mais elle n'excluait pas les patients concernés.

4.1.2 Description de la population avec anticorps antiphospholipides persistants

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients « aPL persistants » étaient obtenues à partir des comptes rendus d'hospitalisation et sur consultation des dossiers médicaux.

Les critères cliniques relevés étaient :

- date de naissance, âge à l'inclusion
- sexe
- service hospitalier d'origine
- motif de la recherche d'aPL
- facteurs de risque de thrombose artérielle et facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, obésité, tabagisme actif ou sevré,
- facteurs de risque de thrombose veineuse : traitement hormonal substitutif, cancer actif, alitement de plus de 3 jours, chirurgie récente datant de moins de 4 semaines, infection aiguë ou récente (≤ 3 mois).
- traitement en cours à l'inclusion : anticoagulation efficace/prophylactique par héparine/AVK /nouvel anticoagulant oral, antiagrégant plaquettaire, corticothérapie, immunosuppresseurs, statines.
- maladies associées : lupus, autre maladie auto-immune, polyarthrite rhumatoïde, gammapathie monoclonale, autres.
- antécédents thromboemboliques : veineux/artériels, type d'événement (thrombose veineuse superficielle ou profonde/AVC, IDM, thrombose artérielle périphérique), site et date de la thrombose.

- manifestations associées : atteinte microcirculatoire (syndrome de Raynaud, nécrose bilatérale des surrénales...), livedo, valvulopathie cardiaque, dysfonction ventriculaire, atteinte rénale de type néphropathie vasculaire ou glomérulopathie, atteinte neurologique (épilepsie, chorée, accident ischémique transitoire), cytopénie auto-immune (anémie, thrombopénie).

Les critères biologiques relevés étaient :

- nombre de tests réalisés pendant la période d'inclusion (en identifiant les tests négatifs)
- date des tests
- type d'anticorps positifs (LAC et/ou aCL et/ou aB2GP1) et leur isotype (IgG et/ou IgM)
- leur titre, pour les tests quantitatifs

Les patients étaient classés SAPL à l'inclusion s'ils répondaient aux critères de la classification de Sydney de 2006. Un délai de plus de 5 ans entre les manifestations cliniques et une immunologie positive ne permettait pas de retenir le diagnostic de SAPL[1].

4.1.3 Etude d'incidence des évènements thromboemboliques au sein de la population avec anticorps antiphospholipides persistants

La date d'inclusion correspondait à la date du premier dosage d'aPL au cours de la période d'inclusion. La date de fin de suivi ou *end point* correspondait à la date des dernières données disponibles (date de la dernière consultation, date de décès). Les évènements thromboemboliques pendant cette période de suivi étaient obtenus par recueil téléphonique auprès des médecins généralistes et/ou médecins référents, et sur consultation des dossiers médicaux. Le recueil téléphonique comprenait les items suivants :

- date de la dernière consultation, ou date de décès,
- survenue d'évènements thromboemboliques, artériels ou veineux, avec précision du site, de la date et des circonstances de survenue de chaque événement,

- survenue d'événements cardiovasculaires (tels que décompensation cardiaque, valvulopathie, ...)
- diagnostic de cancer, en précisant sa nature, son traitement et son évolution.

Dans la mesure du possible, les examens paracliniques confirmant l'événement thrombotique étaient obtenus. Les pathologies intercurrentes, les facteurs de risque de thrombose et les modifications thérapeutiques au cours du suivi étaient recherchés.

4.1.4 Description de la population SAPL âgée

Le diagnostic de SAPL était défini selon les critères de Sydney de 2006[1]. Nous distinguons les patients SAPL selon la date de diagnostic du SAPL:

- SAPL à l'inclusion: les critères de SAPL étaient présents à la date d'inclusion
- SAPL au cours du suivi: la survenue d'événements thrombotiques pendant la période de suivi posait le diagnostic de SAPL, chez un patient présentant jusque là seulement les critères biologiques.
- SAPL vieilli: les critères cliniques et biologiques étaient déjà présents avant la date d'inclusion.

Les caractéristiques cliniques et biologiques suivantes étaient décrites : âge, sexe, maladies associées, facteurs de risque cardiovasculaire, profil immunologique, survenue d'événements thromboemboliques veineux et artériels, néoplasie, décès, et évolution du profil immunologique au cours du temps.

4.1.5 Etude comparative des patients avec anticorps antiphospholipides persistants selon leur âge

Nous avons comparé notre groupe « aPL persistants » âgé défini ci-dessus à un échantillon de patients de la database du CHU de Nancy, testés entre le 01/01/2005 et le 01/01/2012 pour les antiphospholipides, et présentant les caractéristiques suivantes :

- âge supérieur à 18 ans et strictement inférieur à 65 ans au premier dosage
- aPL positifs persistants
- absence de maladie lupique.

Ces patients définissaient le groupe « aPL persistants » jeune.

Les variables comparées étaient les suivantes :

- âge
- sexe
- facteurs de risque de thrombose artériel et veineux
- maladie sous jacente
- traitement à l'inclusion
- profil immunologique
- antécédents thromboemboliques artériels et veineux
- événements thrombotiques au cours du suivi
- décès au cours du suivi
- nombre de patients avec SAPL.

4.2 ANALYSE BIOLOGIQUE

La recherche d'aPL suivait les recommandations de l'ISTH. Toutes les recherches d'aPL étaient réalisées au laboratoire d'hémostase du CHU de Nancy. La recherche d'anticoagulant circulant était réalisée selon les recommandations de l'ISTH, utilisant une combinaison de deux tests pour le screening : dRVVT (Sysmex CS 2000i Siemens Method) et aPTT (technique PTTLA (DS)/aCL-Top). Les anticorps aCL et aβ2GP1 étaient mesurés par un test ELISA au laboratoire du CHU de Nancy selon les recommandations d'experts (Standardization Group of the european Forum on antiPL antibodies). Il s'agissait de tests ELISA INOVA (Quanta Lite IgG III ou IgM III) ou de tests ELISA type Forum European, selon disponibilité. Les tests ELISA étaient considérés positifs si leurs valeurs étaient supérieures au 99^{ème} percentile de la distribution des résultats obtenus avec 40 sujets contrôles (donneurs volontaires sains). Les isotypes IgG et/ou IgM étaient précisés. La recherche des aβGP1 n'était pas systématique mais réalisée à la demande du clinicien en cas de forte suspicion de SAPL (Orgenta, ELISA).

Les patients étaient retenus positifs pour les aPL si au moins un test sur les trois était positif. Les patients étaient considérés aPL persistants si au moins 2 tests réalisés à au moins 12 semaines d'intervalle étaient positifs, avec le même isotype pour les aCL et les aβ2GP1. La double positivité était définie par la présence de deux types d'aPL positifs parmi les trois sous types d'anticorps, quelque soit la combinaison (LAC+ aβ2GP1 ou

LAC+ aCL ou aβ2GP1+ aCL). La triple positivité était définie par la présence simultanée des 3 types d'anticorps (LAC+ aCL+ aβ2GP1).

4.3 ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses descriptives étaient exprimées en pourcentage pour les variables catégorielles ou qualitatives, et en moyenne ou médiane et interquartile pour les variables continues. Les courbes de survie Kaplan Meier étaient utilisées pour calculer l'incidence cumulative des événements thromboemboliques selon les variables. La détection des facteurs de risque associés aux événements thromboemboliques utilisait un modèle de Cox univarié pour les variables quantitatives et un test du log-rank pour les variables qualitatives et les variables quantitatives dichotomisées. Pour la comparaison des groupes sujets jeunes et sujets âgés le test de Rang de Mann et Whitney, le test du Chi² de Pearson et le test exact de Fischer étaient utilisés (logiciel R version 3.1.0 [97]et package « survival »[98], [99]).

5 RESULTATS

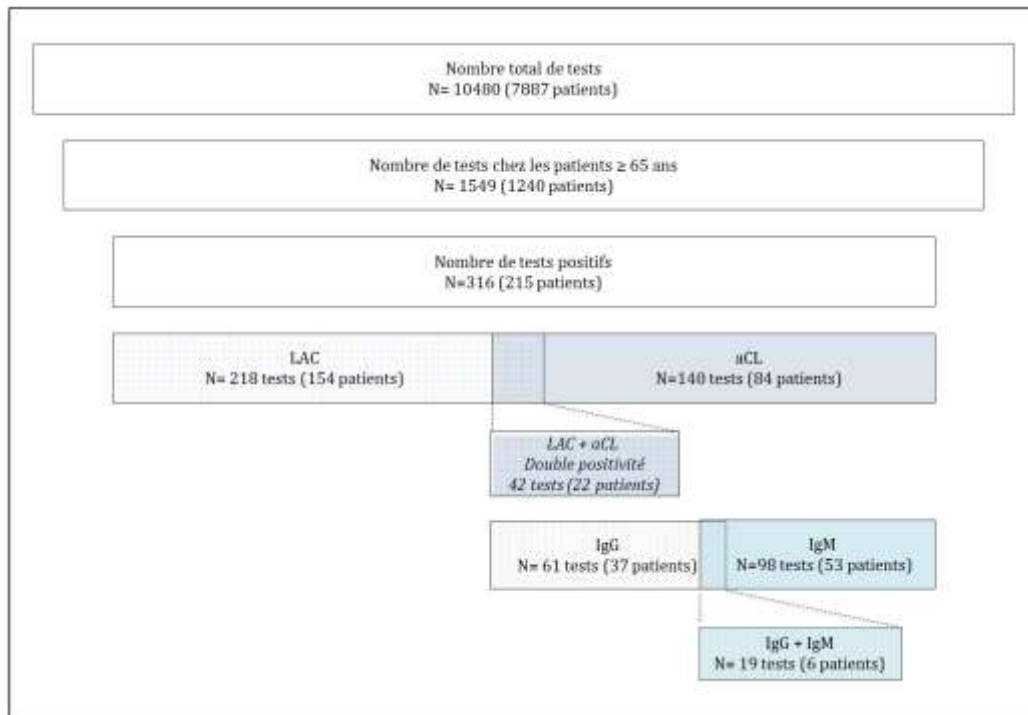
5.1 ETUDE DE PREVALENCE

5.1.1 Répartition des tests

Entre le 01/01/2005 et le 01/01/2012, 10480 tests (7887 patients) à la recherche d'aPL ont été réalisés au CHU de Nancy. Parmi eux, 1549 (14,7%) (1240 patients) concernaient des patients âgés de 65 ans ou plus (âge moyen : 74,38 ans). Trois cent seize tests (20%) (215 patients) réalisés chez les plus de 65 ans étaient positifs de la façon suivante (*figure 3*):

- LAC positif : 218 tests (154 patients)
- aCL positifs : 140 tests (84 patients),
 - de type IgG dans 61 cas (37 patients)
 - de type IgM dans 98 cas (53 patients)
 - positivité double en IgG et IgM dans 19 cas (6 patients)
- double positivité LAC+aCL : 42 tests (22 patients).

Figure 3 : Répartition des tests antiphospholipides réalisés au CHU de Nancy entre le 01/01/2005 et le 01/01/2012, selon l'âge et le type immunologique.



5.1.2 Identification du groupe «aPL persistants»

Mille deux cent quarante patients (15,7%) avaient 65 ans ou plus au premier test réalisé pendant la période d'inclusion. Deux cent quinze patients avaient au moins un test positif pendant la période d'inclusion et 6 patients étaient exclus, le premier test réalisé étant négatif. Le premier test était positif chez 209 patients (16,8%) (groupe « aPL positif »), et parmi eux 78 (37%) ont été testés une deuxième fois. La positivité était confirmée par un deuxième test dans 66% des cas (52 patients). Tous les tests de contrôles positifs étaient réalisés après un délai d'au moins six semaines. Huit patients étaient exclus du groupe « aPL persistants » le deuxième test ayant été réalisé avant un délai de 12 semaines. Parmi eux, 3 patients avaient un test négatif à 12 semaines et 5 patients n'avaient pas de test à plus de 6 semaines. La positivité du premier test était confirmée après un délai d'au moins 12 semaines chez 44 patients (21%) définissant le groupe « aPL persistants ». Un patient était exclu de l'analyse par la suite par manque de données (absence de renseignements cliniques) (*figure 4 et 5*).

Figure 4 : Flow shart des patients. Identification du groupe aPL persistants chez les patients ≥ 65 ans.

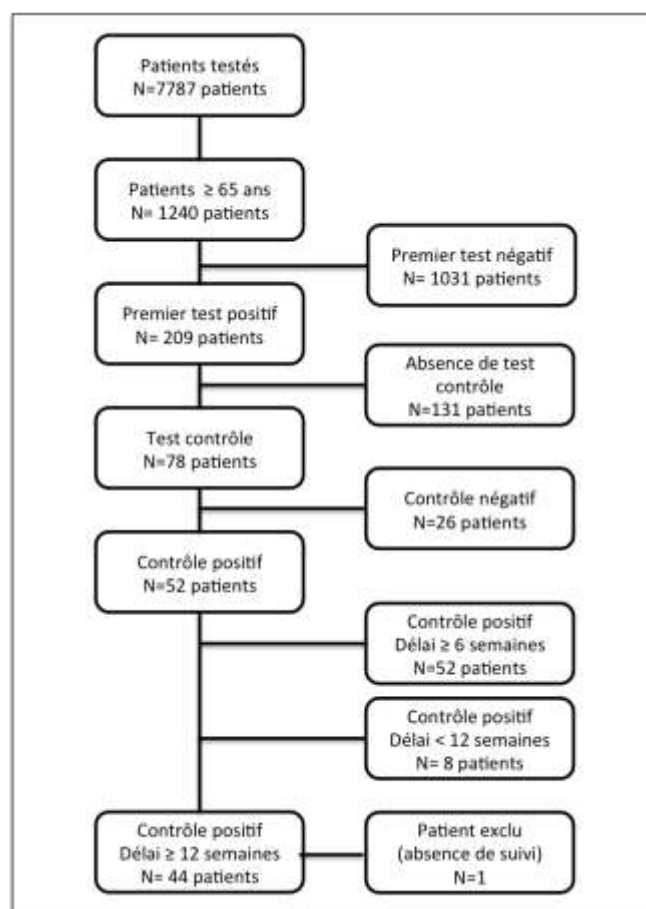
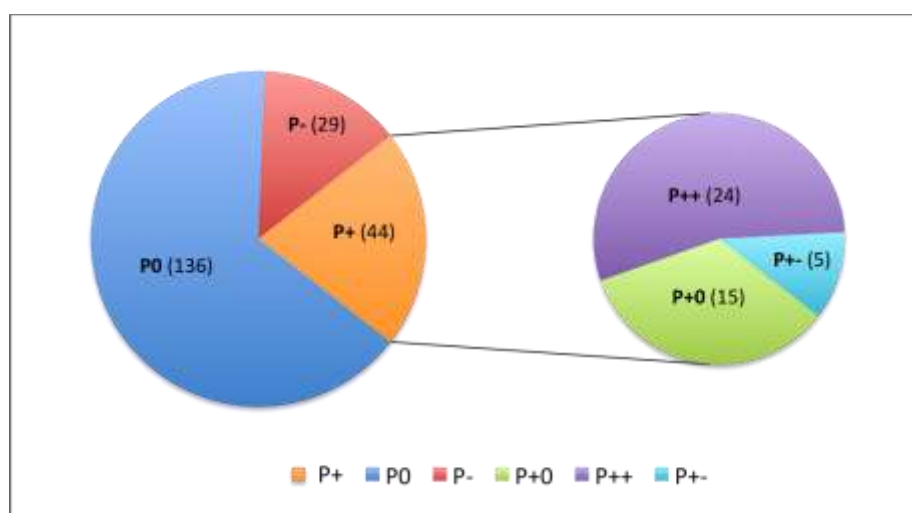


Figure 5 : Répartition et devenir des tests antiphospholipides positifs chez les patients ≥ 65 ans.



ND : non déterminé, **pos** : positif, **neg** : négatif, **T0** : premier test, **T+12s** : deuxième test réalisé à au moins 12 semaines d'intervalle du premier test, **T+12s+t** : test(s) réalisé(s) après le deuxième test

P0 (T0 : pos, T+12s : ND), **P-** (P0 : pos, T+12s : neg), **P+** (T0 : pos, T+12s : pos ; « aPL persistants »),

P+0 (P+, T+12s+t : ND), **P+-** (P+, T+12s+t : neg), **P++** (P+, T+12s+t : pos), (n) : nombre de patients.

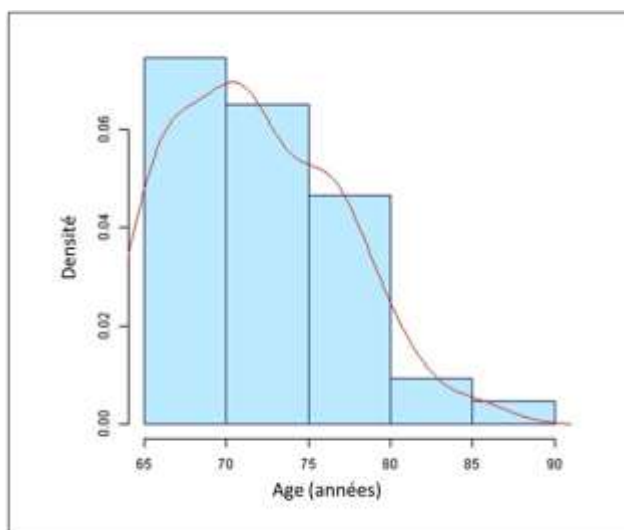
5.2 DESCRIPTION DU GROUPE « APL PERSISTANTS »

5.2.1 Description de la population

(Tableau 1)

L'âge moyen à l'inclusion des 43 patients « aPL persistants » était de 71,9 ans [$71,4 \pm 5$; 65,1-85,1 ans] (figure 6); 62,8% étaient des femmes.

Figure 6 : Distribution des âges des patients aPL persistants à l'inclusion.



La recherche d'aPL était demandée par les services de médecine vasculaire (n=20), d'hématologie biologique (n=7) et des services autres (rhumatologie, gériatrie, dermatologie, neurologie et chirurgie vasculaire) (n=16). Les motifs de recherche d'aPL étaient la survenue de thromboses idiopathiques (sans facteurs favorisants identifiés), récidivantes, ou survenues malgré un traitement par AVK dans 13 cas, la découverte fortuite d'un TCA allongé dans 8 cas, un contexte de maladie inflammatoire dans 14 cas, la survenue d'une thrombose sans précision dans 5 cas, et le motif n'était pas connu dans 3 cas.

Dix sept patients (39,5%) avaient une maladie auto immune ou inflammatoire sous jacente : lupus (n=4), polyarthrite rhumatoïde (n=2) et autres (sclérodermie, artérite à cellules géantes, pseudo polyarthrite rhizomélisque, rectocolite hémorragique, périartérite noueuse, purpura thrombopénique idiopathique, fibrose rétropéritonéale) (n=11).

Des facteurs de risque de thrombose veineuse et cardiovasculaires ont été identifiés chez 37 patients (86%). Le nombre moyen de facteur de risque par patient à l'inclusion était de 1,9 [0-4 facteurs de risque/personne]. Huit patients (18,6%) avaient des facteurs de risque de thrombose veineuse parmi les suivants :

- cancer non guéri (n=2)
- chirurgie récente (n=2)
- infection récente (n=4).

Aucun patient ne présentait un alitement ou un traitement hormonal substitutif comme facteur de risque de thrombose.

Trente cinq (81,4%) avaient des facteurs de risque cardiovasculaire parmi les suivants :

- diabète (n=7)
- hypertension artérielle (n=29)
- hypercholestérolémie (n=17)
- obésité (n=5)
- tabagisme (n=16), actif (n=5) ou sevré depuis moins de 10 ans (n=11).

Trente et un patients étaient traités par AVK (n=20) et/ou antiagrégant plaquettaire (n=16) à l'inclusion. Cinq patients avaient les 2 traitements. Le traitement à l'inclusion n'était pas connu chez 2 patients. Les autres traitements notables étaient une corticothérapie (n=10), un traitement immunosuppresseur (n=2) et une statine (n=12). Le traitement par AVK à l'inclusion était justifié par un antécédent thromboembolique dans 13 cas, une pathologie cardiaque (fibrillation auriculaire ou valve mécanique) dans 3 cas, un antécédent thromboembolique et une pathologie cardiaque dans 2 cas, une hypertension artérielle pulmonaire dans 1 cas, et la cause n'était pas connue dans 1 cas.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et immunologiques du groupe aPL persistants à l'inclusion.

	Total
Nombre de patients	43
Âge à l'inclusion (années)	71,4 ±5
Sexe	
homme	16 (37,2)
femme	27 (62,8)
Maladie sous-jacente	
aucune	26 (14,6)
lupus	4 (9,3)
polyarthrite rhumatoïde	2 (4,7)
autre	11 (25,6)
AVK	20 (46,5)
Facteurs de risque de thrombose	8 (18,6)
Facteurs de risque cardiovasculaire	35 (81,4)
HTA	29 (67,4)
Antécédent de thrombose artérielle	13 (30,2)
AVC	4 (9,3)
IDM	7 (16,3)
Antécédent de thrombose veineuse profonde	21 (48,8)
EP	3 (14,3)
TVP membre inférieur	11(52,4)
TVP membre sup	2 (9,5)
EP+ TVP	5 (23,8)
LAC	26 (60,5)
aCL	24 (55,8)
aCL IgG	10 (23,3)
aCL IgM	18 (41,9)
aβ2GP1 (N=13)	5 (38,5)
Simple positivité	32 (74,4)
Double positivité	10 (23,3)
Triple positivité	1 (2,3)

Nombre de patients (%) ; médiane (écart type) pour la variable âge.

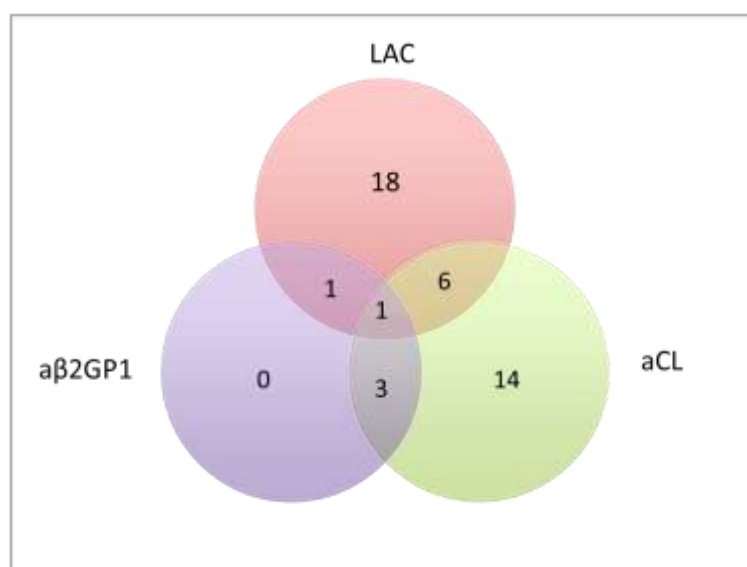
5.2.2 Description immunologique

Le LAC était présent chez 26 patients (60,5%). Vingt quatre patients (55,8%) avaient un aCL. Il s'agissait d'un isotype IgM dans 14 cas (58%), d'un IgG dans 6 cas (25%) et d'une association des 2 isotypes dans 4 cas (17%). Treize patients avaient été testés pour les aβ2GP1 et cinq tests étaient positifs (38%).

Les profils immunologiques des patients étaient répartis ainsi (*figure 7*) :

- Un seul aPL présent : n = 32 (74%)
 - LAC isolé : n=18 (42%)
 - aCL isolé : n=14 (33%)
 - a β 2GP1 isolé : n=0
- Double positivité n = 10 (23%)
 - double positivité LAC+ aCL : n=6 (14%)
 - double positivité LAC+ a β 2GP1 : n=1 (2%)
 - double positivité aCL+ a β 2GP1 : n=3 (7%)
- Triple positivité LAC+ aCL+ a β 2GP1: n=1 (2%)

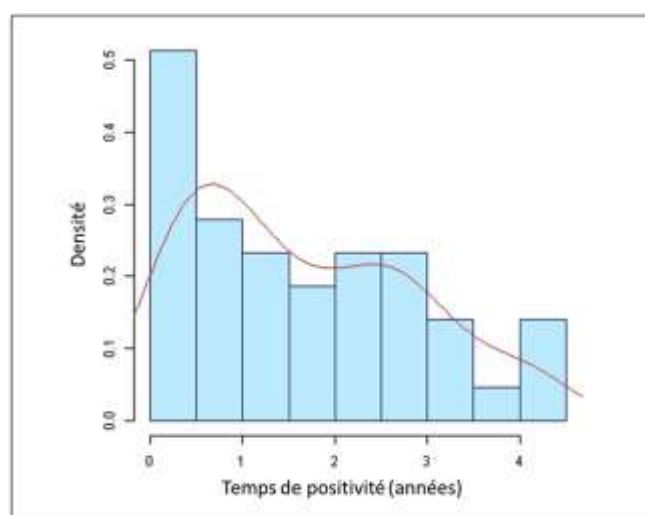
Figure 7 : Répartition des tests antiphospholipides dans le groupe aPL persistants.



Nombre de test, LAC : anticoagulant circulant, aCL : anticardiolipide, a β 2GP1 : anti β 2 glycoprotéine 1.

Le délai moyen entre les 2 premiers tests étaient de 9 mois. La durée de positivité moyenne était de 1,7 ans [1,3 ans ; 0,3-4,2 ans] (*figure 7*). Le nombre moyen de tests positifs par patient était de 3,53 [2-7 tests/patient]. Trente trois (76,7%) patients avaient des aPL positifs sur une durée supérieure ou égale à 1 an, et parmi eux 3 patients se négativaient secondairement. Quatorze patients (31,8%) n'avaient que deux tests réalisés et dix huit patients (41%) n'avaient que 2 tests positifs consécutifs. Les tests aPL étaient secondairement négatifs de façon durable chez 4 patients (1%), et un patient avait un test négatif de façon transitoire (*figure 5 et 8*).

Figure 8 : Distribution des temps de positivité du groupe aPL persistants.



Sept patients (16%) étaient en fait des « aPL vieilliss » (premier dosage positif avant 65 ans). Un patient avait eu un test avant la période d'inclusion à un âge supérieur à 65 ans.

Les titres moyens des aCL étaient de 87 GPL [7-432] pour les aCL IgG et de 24 MPL [7-149] pour les aCL IgM.

5.2.3 Antécédents thromboemboliques et manifestations associées à l'inclusion

Trente et un patients (72%) avaient un antécédent de thrombose (thrombose veineuse profonde et/ou superficielle et/ou thrombose artérielle). Treize patients (30%) avaient un antécédent de thrombose(s) artérielle(s) : AVC (n=4), infarctus du myocarde (n=7), thrombose artérielle périphérique (n=2), autres thromboses (ischémie caecale, thrombus intracardiaque) (n=2). Le nombre moyen de thromboses artérielles par personne était de 0,37 (0 à 2 thromboses artérielles par personne). Vingt et un patients (48,8%) avaient un antécédent de thrombose(s) veineuse(s) profonde(s)(TVP) : TVP du membre inférieur (n=11), embolie pulmonaire (n=3), TVP du membre inférieur et embolie pulmonaire (n=5), TVP du membre supérieur (n=2). Le nombre moyen de thrombose veineuse profonde par personne était de 0,81 [0-6 TVP/personne]. Huit patients avaient un antécédent de thrombose(s) veineuse(s) superficielle(s) (TVS) [0-4 TVS/personne]. Seul un patient présentait un antécédent de TVP et TVS et thrombose

artérielle. On relevait un antécédent obstétrical (fausses couches précoces ou tardives) chez 3 femmes.

Des manifestations associées étaient présentes chez 21 patients (48,8%) (nombre moyen de manifestations associées par personne = 0,72). Elles étaient les suivantes :

- valvulopathie cardiaque : n=13 (insuffisance : n=9, rétrécissement : n=3)
 - valve aortique : n=10
 - valve mitrale : n=8
 - aucune atteinte des valves tricuspide et pulmonaire
- dysfonction ventriculaire gauche : n=2
- manifestations neurologiques : n= 1
 - accident ischémique transitoire : n=1
- atteinte rénale : n=1
- livedo : n=3
- cytopénie : n=4
- autres manifestations : n=7 (syndrome de Raynaud, hypersignaux flairs de la substance blanche anormalement nombreux pour l'âge)

Cinq patients (11,6%) présentaient une atteinte microcirculatoire (nécrose cutanée, thrombose des surrénales). Aucun syndrome catastrophique des antiphospholipides n'était identifié.

Au final, 26 patients (60,4%) remplissaient les critères clinico-biologique du SAPL selon la classification de Sydney[1] à l'inclusion. Parmi eux, 4 patients avaient eu une recherche positive d'aPL à un âge inférieur à 65 ans (SAPL vieilli) (*Annexe 5*).

5.3 ETUDE D'INCIDENCE

La durée moyenne de suivi était de 3,8 ans [3,6 ans ; 0,4-7 ans]. Au cours du suivi 28 patients (65,1%) ont présenté au moins un événement (34 événements au total). Il s'agissait d'un événement thromboembolique dans 15 cas et d'un événement autre dans 19 cas.

5.3.1 Survenue d'événement thromboembolique

Au total 7 patients (16%) ont présenté un événement thrombotique artériel au cours du suivi (9 événements au total). Il s'agissait d'un accident ischémique cérébral dans 2 cas, d'un infarctus du myocarde dans 2 cas, d'une thrombose artérielle périphérique dans 5 cas. Le nombre moyen d'événement artériel par personne était de 0,20 [0-3 thromboses artérielles par personne]. Un seul patient a présenté plusieurs événements artériels (2 accidents ischémiques cérébraux et 1 infarctus du myocarde).

Les événements thrombotiques veineux superficiels et profond concernaient 9 patients (21%). Six patients ont présenté un événement thrombotique veineux profond au cours du suivi (7 événements au total). Le nombre moyen de thromboses veineuses profondes par patient était de 0,16 (de 0 à 2 événements par personne). Il s'agissait d'une thrombose veineuse profonde du membre inférieur dans 4 cas, d'une embolie pulmonaire dans un cas et d'une thrombose veineuse profonde du membre inférieur avec embolie pulmonaire dans 1 cas. Aucune thrombose veineuse du membre supérieur ou de localisation autre n'est survenue au cours du suivi. Une ou plusieurs thromboses veineuses superficielles étaient diagnostiquées chez cinq patient (7 TVS au total, nombre moyen : 0,16 TVS/personne [0-3 TVS/personne]). Deux patients ont présenté 1 thrombose veineuse profonde et 1 thrombose veineuse superficielle au cours du suivi. La médiane de survie sans événement thromboembolique était de 6 ans.

Deux patients ont présenté une atteinte microcirculatoire au cours du suivi et 3 avaient une manifestation associée.

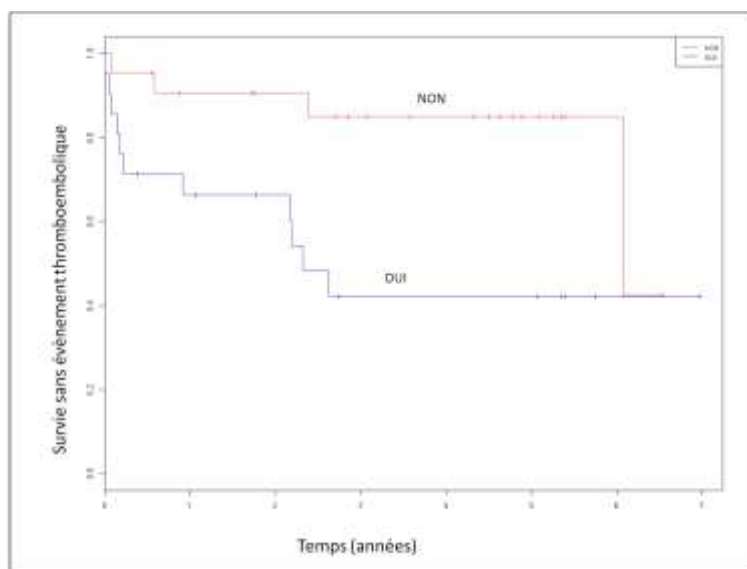
La survenue d'évènements thrombotiques au cours du suivi classait deux patients supplémentaires dans le groupe SAPL.

5.3.2 Facteurs de risque de survenue de thromboses

Un antécédent de thrombose veineuse profonde était associé à la survenue d'une thrombose au cours du suivi de façon significative ($p=0,01$). Les antécédents de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ($p=0,003$) et les antécédents d'embolie pulmonaire ($p=0,009$) étaient des facteurs de risque de récurrence de

thrombose. Un antécédent de thrombose veineuse des membres supérieurs ne prédisait pas du risque de récidence thromboembolique ($p=0,4$). (figures 9, 10 et 11)

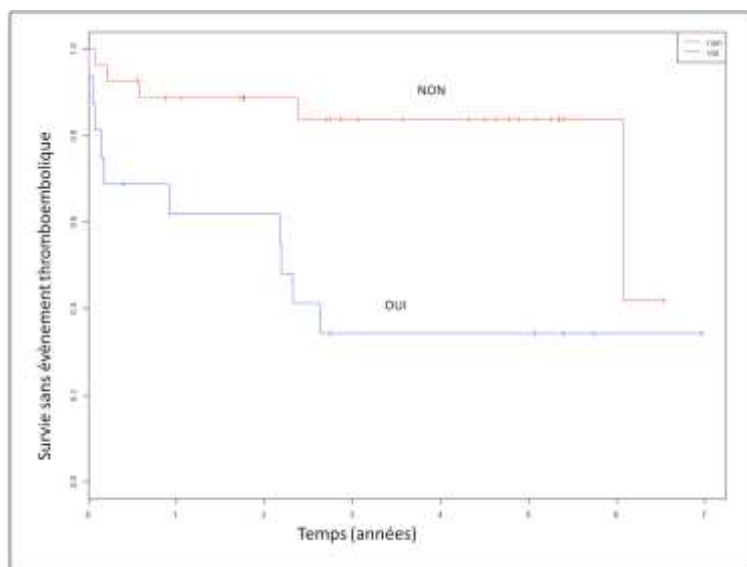
Figure 9 : Courbe de survie sans événement thromboembolique de Kaplan-Meier selon la présence ou l'absence d'antécédent de thrombose veineuse profonde.



Courbe rouge (non) : absence d'antécédent de thrombose veineuse profonde

Courbe bleue (oui) : antécédent de thrombose veineuse profonde

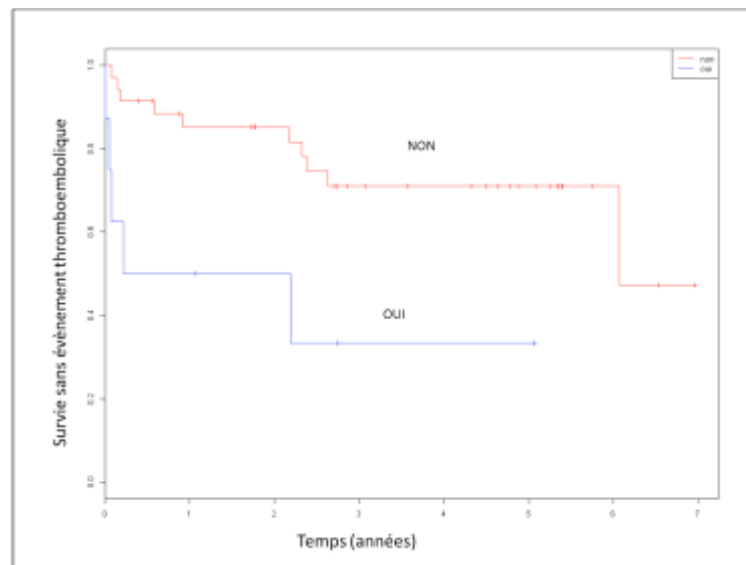
Figure 10 : Courbe de survie sans événement thromboembolique de Kaplan-Meier selon la présence ou l'absence d'antécédent de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.



Courbe rouge (non) : absence d'antécédent de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs

Courbe bleue (oui) : antécédent de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs

Figure 11 : Courbe de survie sans événement thromboembolique de Kaplan-Meier selon la présence ou l'absence d'antécédent d'embolie pulmonaire.



Courbe rouge (non) : absence d'antécédent d'embolie pulmonaire

Courbe bleue (oui) : antécédent d'embolie pulmonaire

Aucun autre facteur de risque de thrombose n'était retrouvé. La triple ($p=0,365$) ou double positivité ($p=0,627$), la présence de LAC ($p=0,282$), le sexe masculin ($p=0,618$), les facteurs de risque cardiovasculaire ($p=0,536$) et les facteurs de risque de thrombose habituels ($p=0,66$), un antécédent de cancer ($p=0,74$) ou la survenue d'un cancer ($p=0,51$) n'étaient pas significativement associés à la survenue de thromboses. Le risque de thrombose n'était pas associé à un âge plus avancé ($HR=1,021$, IC 95% [0,93 ; 1,12], $p=0,40$). La persistance dans le temps des aPL n'augmentait pas le risque de thrombose ($HR=1,039$ IC 95% [0,69 ; 1,56], $p=0,854$), ni même les antécédents d'aPL positifs avant 65 ans ($p=0,77$). Il n'y avait pas de différence significative en terme de risque thrombotique entre les patients ayant plus ou moins de 4 tests positifs consécutifs ($p=0,0812$) (Annexe 5).

5.3.3 Morbi-mortalité

5.3.3.1 Événements cardiovasculaires

Des événements cardiovasculaires graves (chirurgie valvulaire, œdème aigu pulmonaire, décompensation cardiaque hospitalisée) (IDM exclus) sont survenus chez 7 patients (16,3%).

5.3.3.2 Cancers

Un cancer a été diagnostiqué chez 6 patients (14%) (5 hommes, 1 femme) avec un délai diagnostique moyen de 2 ans après la date d'inclusion (de 6 mois à 3 ans). Il s'agissait de cancers solides uniquement (prostate: n=4, colon: n=2).

5.3.3.3 Décès

Neufs patients sont décédés (20,9%) pendant la période de suivi. Les causes de décès retenues étaient imputables à une cause cardiovasculaire dans 2 cas, à un cancer dans 1 cas, et des causes autres dans 6 cas (complication post chirurgie, insuffisance rénale terminale, infection (n=2), hématomène, insuffisance respiratoire). Aucun événement thrombotique n'était retenu comme cause de décès.

5.4 DESCRIPTION DE LA POPULATION SAPL AGEE

5.4.1 Caractéristiques cliniques à l'inclusion

Vingt-six patients (60%), 12 hommes et 14 femmes, remplissaient les critères de classification du SAPL de Sydney[1] à l'inclusion. Leur âge moyen était de 70,7 ans. Six patients n'avaient aucun facteur de risque cardiovasculaire. Un antécédent de cancer était relevé chez 4 patients ; il était considéré comme guéri à l'inclusion chez deux patients. Douze patients (46%) avaient un antécédent de thrombose artérielle avant la date d'inclusion, soit quatorze événements dont 8 infarctus du myocarde (IDM). L'IDM était le seul antécédent thrombotique chez 4 patients, les classant SAPL. Dix huit patients (69%) avaient un antécédent de thrombose veineuse. Quinze patients (57%) étaient traités par AVK à l'inclusion (Tableau 2) (*Annexe 5*).

5.4.2 Profils immunologiques

Les profils immunologiques des patients SAPL se répartissaient ainsi :

- type I (plusieurs aPL présents) : n=3
- type IIa (LAC isolé) : n=14
- type IIb (aCL isolé) : n=9 (IgG : n=4, IgM : n=5)
- type IIc (aβ2GP1) : n=0

Au total le LAC était détecté chez 15 patients SAPL (57,6%). Les trois patients du type I avaient une double positivité ; aucun n'avait trois tests positifs. Quatre patients avaient des tests positifs pour les aPL avant la date d'inclusion (« SAPL vieilliss »).

Dix sept patients avaient des tests positifs de façon prolongée (durée supérieure à un an). Cinq patients n'avaient pas plus de 2 tests réalisés. Les aPL étaient négatifs secondairement chez 3 patients et transitoirement chez 1 patient.

5.4.3 Evénements thrombotiques

Sur une durée moyenne de suivi de 3,8 ans [$3,6 \pm 1,8$; 0,33-7 ans], 11 patients (42,3%) présentaient au moins un nouvel événement thrombotique au cours du suivi. Il s'agissait de thromboses veineuses profondes chez 6 patients et de thromboses artérielles chez 5 patients. Au total, 7 événements thrombotiques artériels (AVC : n=2, IDM : n=1, TAP : n=4) et 8 événements thrombotiques veineux (TVP MI : n=5, EP : n=2, TVS : n=1) étaient relevés. Les patients répondant aux critères de classification du SAPL[1] à l'inclusion présentaient significativement plus de thromboses au cours du suivi que les patients aPL persistants ne remplissant ces critères ($p=0,0346$). Aucun des patients avec aPL négatifs, dans un second temps ou de façon transitoire, ne présentait de nouvel événement thromboembolique.

5.4.4 Autres évènements

Cinq patients avec SAPL ont présenté un événement cardiovasculaire pendant le suivi. Un cancer était diagnostiqué chez 3 patients (11,5%) au cours du suivi (cancer prostatique n=2, cancer du caecum n=1). Dans un cas il s'agissait d'une récurrence de cancer (adénocarcinome prostatique avec métastases). Sept décès survenaient et les causes de décès retenues étaient un cancer dans un cas, un événement cardiovasculaire dans un cas et des causes diverses autres dans 4 cas.

Tableau 2 : Description des patients SAPL âgés de 65 ans ou plus

Patients	Age/Sexe	FDRCV	aPL	ATCD TA	ATCD TV	Traitement	Evt TV	Evt TA
1	71/H	HTA,Tabac	LAC	IDM	TVP+EP	AVK, AAG	/	/
2	65/F	aucun	aCL IgM	/	TVP	NC	/	/
3	76/H	aucun	LAC	/	TVP MS	AVK	/	/
4	73/H	HTA, Chol, Tabac	aCL IgG	IDM	TVP+EP	AVK, AAG	/	TAP
5	66/F	HTA, Diabète, Chol,Tabac	LAC	/	2 TVP	AVK	/	/
6	79/F	Chol	aCL IgG	IDM	/	AAG	/	/
7	65/H	HTA, Chol, Obésité, Tabac	aCL IgG	/	TVP	AAG	/	/
8	65/F	aucun	LAC	AVC	/	AVK, AAG	/	/
9	72/H	aucun	aCL IgG	/	TVP+EP+TVP autre	AVK	TVP MI	/
10	69/F	HTA, Obésité	LAC	/	TVP	AAG	/	/
11	71/H	Tabac	LAC	TAP	/	aucun	/	/
12	66/F	HTA,Diabète, Obésité	LAC	TA	/	AVK, AAG	/	/
13	65/F	HTA,Obésité	LAC+aCL (IgG +IgM)	/	3 TVP	AVK	/	TAP
14	70/F	HTA,Chol, Tabac	aCL IgM	IDM	/	AAG	TVP MI	/
15	77/F	aucun	LAC	/	TVP	AVK	TVP MI	/
16	72/H	HTA,Chol,Tabac	aCL IgM	/	EP	aucun	/	/
17	70/H	HTA,Tabac	LAC	/	TVP MS	AVK	/	/
18	66/F	HTA,Chol	aCL IgM + aβ2GP1	/	2 TVP	AVK	/	/
19	74/F	HTA	LAC	AVC	TVP	AVK	/	2 AVC + 1 IDM
20	76/H	Diabète,Chol	LAC	AVC+IDM	/	aucun	/	/
21	69/F	Tabac	aCL IgM	/	TVP + 3 EP	AVK	TVP MI+EP	/
22	71/H	HTA,Tabac	LAC	/	2 EP	AVK	EP	/
23	80/F	HTA,Diabète	LAC	2 IDM	/	AAG	/	TAP
24	76/H	Diabète	LAC	IDM	/	AVK, AAG	/	/
25	71/H	HTA,Diabète, Chol, Tabac	aCL IgM	TAP	TVP	AAG	/	TAP
26	65/F	aucun	aCL+aβ2GP1	/	TVS multiples	aucun	TVP MI +TVS	/
Total	71/12 H	20 FDRCV+	15 LAC +	12	18	15 AVK	6	5

5.5 COMPARAISON DES GROUPES «APL PERSISTANTS» JEUNE ET AGE

(Tableau 3)

5.5.1 Caractéristiques cliniques

Notre population « aPL persistants » âgée était comparée à une population « aPL persistants » jeune, âgée de moins de 65 ans, sans lupus érythémateux systémique, et ayant des aPL positifs persistants testés entre le 01/01/2005 et le 01/01/2012 au CHU de Nancy. Un échantillon de 47 patients répondait aux critères du groupe jeune et leur âge moyen était de 39,6 ans [$38,4 \pm 12,9$; 18,8-64,9 ans].

Les 2 groupes étaient comparables en terme de répartition hommes-femmes ($p=0,33$) et de présence ou absence de maladie sous jacente ($p=0,057$). Ils ne différaient pas pour les facteurs de risque de thrombose ($p=0,12$). Le groupe âgé présentait significativement plus de facteurs de risque cardiovasculaires que le groupe jeune ($p=0,00035$). Cette différence était due à une plus forte prévalence de l'HTA ($p=3,4.10^{-7}$) et du diabète ($p=0,025$).

Plus de sujets âgés avaient un ou plusieurs antécédents de thromboses artérielles (30,3% vs 8,5%, $p=0,016$), et en particulier un antécédent d'infarctus du myocarde ($p=0,003$). Les 2 groupes étaient comparables pour les antécédents de thromboses veineuses superficielles ($p=0,20$) et profondes ($p=0,41$). Les traitements à l'inclusion des 2 groupes ne pouvaient être comparés par manque d'information dans le groupe jeune.

Le nombre de patients avec SAPL était similaire dans les 2 groupes (61,7% dans le groupe jeune vs 60,5% dans le groupe âgé, $p=1,00$).

5.5.2 Immunologie

Le nombre de patients avec LAC positif était comparable entre les 2 groupes (44,7% < 65 ans vs 60,5% $\geq$ 65 ans, $p=0,20$). Les sujets jeunes étaient significativement plus nombreux que les sujets âgés à être positifs pour les aCL (80,9% vs 55,8%, $p=0,002$), du fait d'une plus forte prévalence des aCL IgG chez les jeunes (51% vs 23,3%, $p=0,012$). Les sujets âgés étaient plus souvent positifs en aCL IgM sans différence significative

entre les 2 groupes (41,9% vs 38%, $p=0,9$). Il n'y avait pas plus de patients double ou triple positif chez les sujets jeunes ($p=0,29$ et $p=0,9$ respectivement).

5.5.3 Survenue d'évènements thromboemboliques

La durée moyenne de suivi ne différait pas entre les 2 groupes ($p=0,058$). Le nombre de patients présentant un événement thromboembolique au cours du suivi était significativement plus important dans le groupe âgé que dans le groupe jeune (34,9% vs 10,6%, $p=0,012$). Cette différence était significative pour les thromboses artérielles uniquement ($p=0,012$) ; les sujets âgés présentaient autant de thromboses veineuses profondes (toutes localisations confondues) que les sujets jeunes au cours du suivi ($p=0,18$).

L'analyse des événements thrombotiques selon leur localisation mettait en évidence une différence entre les 2 groupes, de façon significative, pour les thromboses artérielles périphériques ($p=0,022$) et les thromboses veineuses des membres inférieurs ($p=0,022$), plus fréquentes chez les sujets de 65 ans ou plus. Le nombre de patients avec survenue d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, et d'embolie pulmonaire était similaire entre les 2 groupes ($p=0,23$, $p=0,48$ et $p=1,00$ respectivement).

La survie brute sans événement thromboembolique était significativement différente entre les 2 groupes ($p=0,00167$) (*figure 12*).

5.5.4 Autres événements

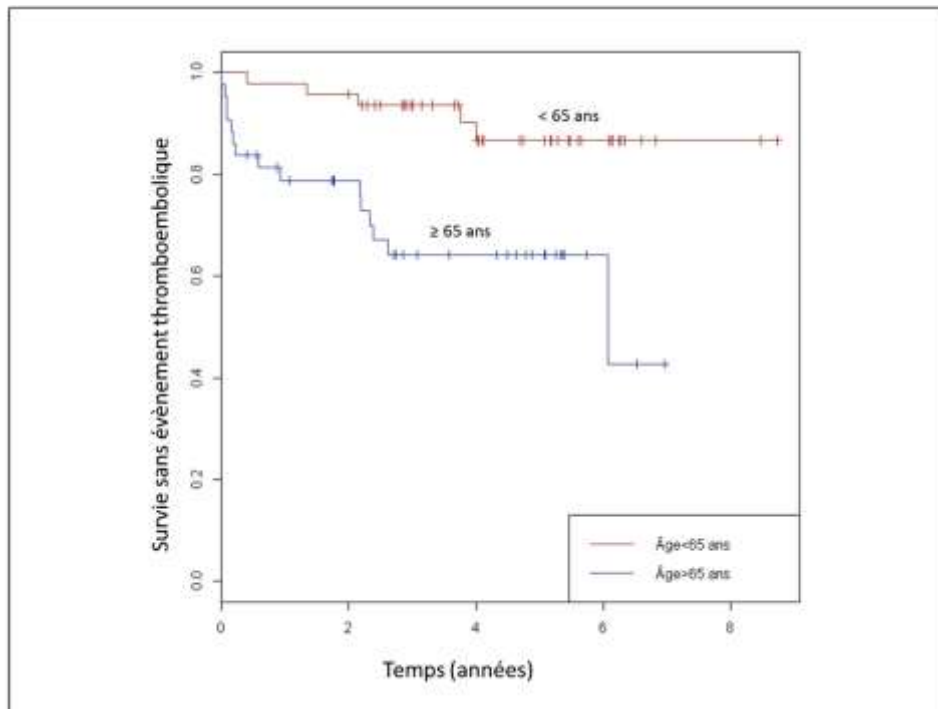
La survenue d'évènements cardiovasculaires et de cancer ne pouvait être comparée entre les 2 groupes par manque d'information chez les sujets jeunes. Il y avait significativement plus de décès dans le groupe âgé, aucun n'étant survenu dans le groupe jeune ($p=8.10^{-4}$).

Tableau 3 : Comparaison des patients aPL persistants selon l'âge.

	Age < 65 ans n=47	Age ≥ 65 ans n=43	p
Âge médian à l'inclusion	38,4±12,9	71,9±5	
Sexe, masculin	12 (25,5)	16 (37,2)	0,33 ²
Maladie sous-jacente			0,057 ³
aucune	38 (80,9)	26 (60,5)	
lupus	0 (0)	4 (9,3)	
polyarthrite rhumatoïde	1 (2,1)	2 (4,7)	
autre	8 (17)	11 (25,6)	
Facteurs de risque thromboembolique	18 (38,3)	8 (18,6)	0,12 ³
OEstrogènes	14 (40)	0 (0)	1,9e-05* ²
Facteurs de risque cardiovasculaire	33 (70,2)	35 (81,4)	0,00035* ³
Diabète	1 (2,1)	7 (16,3)	0,025* ³
HTA	6 (12,8)	29 (67,4)	3,4e-07* ²
Antécédents			
Antécédent de thrombose artérielle	4 (8,5)	13 (30,2)	0,016* ³
AVC	2 (4,3)	4 (9,3)	0,42 ³
IDM	1 (2,1)	7 (16,3)	0,03* ³
TAP	0 (0)	2 (4,7)	0,23 ³
Antécédent de TVP	19 (40,4)	21 (48,8)	0,41 ³
EP	4 (21,1)	3 (14,3)	0,37 ³
TVP membre inférieur	11(57,9)	11 (52,4)	0,53 ³
TVP membre sup	2 (10,5)	2 (9,5)	1,00 ³
EP+ TVP	1 (5,3)	5 (23,8)	
OVCR	1 (5,3)	0 (0)	
Antécédent de thrombose veineuse superficielle	5 (10,6)	8 (18,6)	0,20 ³
Immunologie			
LAC	21(44,7)	26 (60,5)	0,20 ²
aCL	38 (80,9)	24 (55,8)	0,02* ²
aCL IgG	24 (51,1)	10 (23,3)	0,012* ²
aCL IgM	18 (38,3)	18 (41,9)	0,90 ²
aβ2GP1	11 (32,4)	5 (38,5)	0,74 ³
Double positivité	18 (38,3)	11 (25,6)	0,29 ²
Triple positivité	5 (14,7)	1 (7,7)	1,00 ³
SAPL à l'inclusion	29 (61,7)	26 (60,5)	1,00 ²
Événements au cours du suivi			
Thromboses artérielles	0 (0)	7 (16,3)	0,0043* ³
AVC	0 (0)	1 (2,3)	0,48 ³
IDM	0 (0)	2 (4,7)	0,23 ³
TAP	0 (0)	5 (11,6)	0,022* ³
TVP	2 (4,3)	6 (14)	0,18 ³
EP	2 (100)	1 (16,7)	1,00 ³
TVP membre inférieur	0 (0)	4 (66,7)	0,022* ³
TVP membre sup	0 (0)	0 (0)	
EP+ TVP	0 (0)	1 (16,7)	
OVCR	0 (0)	0 (0)	
Thrombose veineuse superficielle	3 (6,4)	5 (11,6)	0,56 ³
Événement cardio-vasculaire	NC	7 (16,3)	NA
Décès	0 (0)	9 (20,9)	8e-04* ³

* : test significatif au seuil de 0,005 ; ² : test χ^2 ; ³ : test de Fischer

Figure 12 : Courbe de survie sans évènement thromboembolique de Kaplan-Meier selon l'âge.



6 DISCUSSION

6.1 DISCUSSION DES PRINCIPAUX RESULTATS

6.1.1 Rappel des résultats

Vingt pour cent des tests à la recherche d'aPL chez les sujets âgés de 65 ans ou plus étaient positifs, avec la mise en évidence de LAC dans la majorité des cas. Un test de confirmation était réalisé chez 37% des patients ayant eu un premier test positif. Parmi eux, les aPL étaient persistants dans plus de la moitié des cas (56%, 43 patients), sur une durée prolongée (> 1 an) dans plus de 75 % des cas, avec un profil immunologique à faible risque thrombotique: LAC ou aCL IgM isolé. La majorité (80%) des patients avec aPL persistants avaient des facteurs de risque cardiovasculaire autre que l'âge, ainsi que des antécédents de thromboses veineuses (48%) et/ou artérielles (30%), classant les patients en SAPL dans plus de la moitié des cas (60%). Un antécédent de thrombose veineuse profonde était un facteur de risque indépendant de thrombose ultérieure ($p=0,001$). Les sujets de plus de 65 ans avaient plus de facteurs de risque cardiovasculaire et d'antécédents de thromboses artérielles que les sujets jeunes, et l'âge de plus de 65 ans augmentait le risque de thromboses ($p=0,0016$). Le profil immunologique n'intervenait pas dans le risque thrombotique dans notre étude.

6.1.2 Pertinence des tests aPL chez le sujet de plus de 65 ans

Dans notre étude, 15% des tests réalisés concernaient des patients de 65 ans et plus, avec une moyenne d'âge de 74 ans. La recherche d'aPL n'est pourtant pas recommandée chez le sujet âgé, l'âge moyen de survenue d'un premier épisode thrombotique étant inférieur à 60 ans chez les porteurs d'aPL. Il est de 45 ans dans la série de Pengo [57]. Le motif de recherche d'aPL était justifié ici dans la plupart des cas, par l'absence de facteurs favorisants (et en particulier l'absence de néoplasie) ou par la récurrence de thrombose sous traitement anticoagulant.

Vingt pour cent des patients âgés de 65 ans ou plus avec un premier test aPL positif, était « aPL persistants ». Ce chiffre est non négligeable, et peut être sous estimé étant donné un nombre important de sujets (62%) non contrôlés malgré un premier test positif, et donc exclus d'emblée du groupe « aPL persistants ». De plus, l'allongement du délai de 6 à 12 semaines entre 2 tests avec la révision des critères de Sapporo en 2006,

au cours de la période d'inclusion, a entraîné l'exclusion de 8 patients, ayant par ailleurs un test positif à 6 semaines. On remarque que 2 patients positifs à 6 semaines, étaient contrôlés positifs à plus de 12 semaines. Finalement, le caractère persistant des aPL était confirmé chez 56,4% des patients ayant eu au moins 2 tests.

Les groupes « aPL persistants » et « SAPL âgés » se caractérisaient par un nombre important d'hommes (16/43 et 12/26), comme l'avait déjà décrit Cervera et al[21]. D'un point de vue immunologique on retrouvait une forte prévalence des LAC (60%) chez les sujets âgés aPL persistants, comparable à celle rapportée dans la série de Quéméneur[19]. Le profil immunologique des sujets de plus de 65 ans aPL persistants était finalement proche de celui des sujets plus jeunes sans lupus érythémateux systémique. Cependant, on remarquait que les aCL étaient plus souvent d'isotype IgM chez les sujets âgés, comme le constatait Pengo[73]. La persistance prolongée à un titre moyen ou fort des aPL nous laisse supposer que les aPL chez les sujets âgés ne sont pas seulement des épiphénomènes de certaines situations. En effet, la persistance d'aCL dans le temps est inhabituelle chez les sujets sains : moins de 2% ont des taux élevés et persistants à 9 mois[100].

Plus de la moitié (59%) des patients « aPL persistants » présentaient les critères de SAPL selon la classification de Sydney[1]. Ce taux est important en comparaison avec l'étude de Quéméneur qui identifie 23,4% de SAPL parmi 64 patients aPL persistants (contrôlés à 6 semaines) de plus de 65 ans[19]. La forte prévalence de SAPL dans notre population peut être probablement expliquée en partie par un biais de recrutement (CHU, service de médecine vasculaire). D'autre part, les patients ayant eu un infarctus du myocarde en présence d'aPL répondaient aux critères de classification de Sydney, bien que celui ci puisse être expliqué par la seule présence des facteurs de risque cardiovasculaire habituels; 81% des patients avec aPL persistants avaient en effet au moins un facteur de risque cardiovasculaire. L'infarctus du myocarde est considéré comme une manifestation « mineure » dans la cohorte Europhospholipid Project avec une prévalence estimée à 5,5%[21]. Elle était de 30,7% dans notre groupe « SAPL âgé ». De fait, la prévalence de SAPL était similaire dans les groupes « aPL persistants » de plus ou de moins de 65 ans (60%). Comme la population avec aPL persistants, la population âgée SAPL se caractérisait par un profil immunologique de faible risque thrombotique

d'une part, et la coexistence de facteurs de risque de thrombose d'autre part. En effet la majorité des patients étaient « simple positif », et plus de la moitié des SAPL étaient primaires. Le LAC était l'aPL le plus fréquent (57%) mais sa prévalence était néanmoins nettement plus faible que dans la série des sujets âgés de Quémeneur[19] (93%), et comparable à celle du groupe « Euro-Phospholipid Project » (53,6%)[21]. Certains patients SAPL avaient comme seul marqueur immunologique un aCL IgM isolé. Tous étaient considérés comme SAPL avec facteurs de risque de thrombose associés selon la classification de Sydney[1], par leur âge par définition, et par la présence de facteurs de risque cardiovasculaire dans 77% des cas. Ces données soulignent la difficulté du diagnostic de SAPL chez les patients âgés avec aPL persistants et facteurs de risque cardiovasculaire multiples.

6.1.3 Risque thrombotique et risque cardiovasculaire

Le nombre d'événements thromboemboliques au cours du suivi dans la population « aPL persistants » était non négligeable dans notre étude : 35 % des patients étaient concernés. Dans son étude, Quémeneur n'identifiait aucun événement thromboembolique au cours du suivi de 49 patients « aPL persistants » de plus de 65 ans (âge moyen de 71 ans), dont 15 SAPL (âge moyen 69 ans, durée moyenne de suivi de 32 mois). Soulignons que dans cette étude la définition du SAPL était celle des critères de Sapporo et que la date d'inclusion était la date du deuxième test aPL. En considérant la date de confirmation des aPL comme date d'inclusion dans notre étude, le nombre de patients présentant un événement thrombotique au cours du suivi diminue de plus de la moitié (15 vs 7 événements, soit une diminution de 35% à 16% des patients). Huit événements sur 15 survenaient entre les 2 premiers tests. Ceci peut être interprété de deux façons. On peut considérer que les aPL sont des épiphénomènes d'une situation à haut risque thrombotique, ou alors que la découverte d'aPL au décours d'un premier épisode thrombotique conduit à une prise en charge thérapeutique efficace (anticoagulation, contrôle des facteurs de risque) diminuant le risque de récurrence. La persistance des aPL au cours du temps conforte la seconde hypothèse. Il faut aussi prendre en compte que le risque de récurrence diminue à mesure que l'on s'éloigne de l'événement initial, comme l'a montré une méta-analyse (8 études randomisées, 2994

patients) s'intéressant au risque de récurrence à l'arrêt d'un traitement anticoagulant chez des patients non porteurs d'aPL [101].

En comparaison au groupe de sujets jeunes, la population âgée avec aPL persistants présentait significativement plus d'événements thromboemboliques, lié à une plus forte incidence de thromboses artérielles périphériques d'une part et une plus forte incidence de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs d'autre part. Le faible nombre d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde au cours du suivi contrastait avec la fréquence des thromboses artérielles périphériques. Les patients semblaient être contrôlés sur le plan des facteurs de risque cardiovasculaire et la cause embolique ne pouvait être exclue chez ces sujets âgés. Quant aux thromboses veineuses profondes des membres inférieurs, une plus forte incidence était attendue du fait de l'âge, facteur de risque majeur. De façon non surprenante, la survie sans événement thromboembolique était significativement plus courte dans le groupe « âgé » que dans le groupe jeune ($p=0,0016$).

En analyse univariée, un antécédent de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ou d'embolie pulmonaire était un facteur de risque indépendant prédisposant à la survenue de thrombose. Ce résultat est concordant avec les études prospectives de Finazzi[102] et Forastiero[71], étudiant des populations aCL et/ou LAC persistant d'âge moyen de 39 et 42 ans. Le risque de thrombose était multiplié par 4,9 après un premier épisode thrombotique selon l'étude de Finazzi[102]. Aucun profil immunologique n'a été mis en évidence comme facteur de risque de thrombose dans notre population probablement du fait d'un manque de puissance : un seul patient présentait une triple positivité et 10 patients une double positivité. Bien que le LAC soit considéré comme l'aPL ayant le plus fort risque thrombotique[60], Pengo[103] rappelle qu'un LAC isolé est fréquemment observé en l'absence de symptômes cliniques, en particulier chez le sujet âgé, et doit toujours être interprété avec les résultats des autres aPL. Il était présent chez 60% des patients âgés avec aPL persistants, et isolé dans la majorité des cas (70%) dans notre étude. La persistance dans le temps et le nombre de tests positifs n'étaient pas associés de façon significative avec la survenue de thrombose, comme cela a été montré chez des patients plus jeunes [57], [73], [104]. De même, les patients avec antécédents d'aPL ou de SAPL à un âge inférieur à 65 ans ne présentaient pas plus de

thromboses. On notait cependant que un des huit patients « aPL vieilliss » présentait une thrombose sous AVK et que 6 sur 8 étaient anticoagulés efficacement à l'inclusion.

Alors que dans 50% des cas un facteur de risque de thrombose est retrouvé au moment de l'épisode thrombotique[58], aucune des comorbidités observées dans le groupe des patients âgés de notre étude n'était identifiée comme facteur de risque indépendant de thrombose. Mais il est difficile de mettre en évidence un facteur de risque si tous les sujets y sont exposés (ex : HTA). Dans l'étude transversale de Danowski[105], l'hypertriglycéridémie et l'hypertension artérielle sont respectivement associées à la survenue de thromboses veineuses (OR=6,4) et artérielles (OR=2,5). L'identification de ces facteurs de risque est d'autant plus intéressante qu'ils sont modifiables.

A l'inverse des événements thrombotiques, le nombre d'événements cardiovasculaires au cours du suivi était relativement faible pour une population « âgée » polyvasculaire. De même la mortalité cardiovasculaire était faible, alors qu'elle reste la première cause de décès dans les pays industrialisés. Dans Euro Phospholipid Study, les patients les plus âgés étaient plus souvent des hommes, et présentaient plus de manifestations artérielles telles que des AVC (30% vs 18%, $p < 0,005$) et des douleurs coronariennes (9% vs 2%, $p < 0,001$) que le reste de la cohorte[21]. La prévalence plus importante des événements artériels chez les plus âgés est rattachée à la plus forte prévalence du sexe masculin et à la présence de facteurs de risque cardiovasculaire concomitants dans cette population[1].

6.1.4 Morbi-mortalité

Le faible nombre de cancers dans notre série (13,6%) peut être expliquée par la sélection d'une population avec aPL persistants. En effet beaucoup de séries ont montré une plus forte prévalence des aPL chez les patients avec un cancer solide ou une hémopathie maligne mais la persistance des aPL n'était pas prise en compte[106]. Gomez-Puerta souligne qu'il est important de garder à l'esprit qu'une thrombose en présence d'aPL peut être une manifestation initiale d'un cancer, en particulier chez le sujet âgé[107]. L'étude prospective de Cervera et al (1000 patients SAPL suivi sur 5 ans), confirme que les cancers sont l'une des principales causes de décès chez ces

patients[16]. Dans notre étude, 23% des patients SAPL avaient un antécédent de cancer et/ou développaient un cancer au cours du suivi. La prévalence de décès était trop faible pour tirer des conclusions sur les causes de mortalité et la durée de suivi trop courte pour évaluer l'incidence des cancers et leur mortalité. Notons cependant qu'aucun décès n'était directement rapporté à un événement thrombotique. La faible incidence d'embolie pulmonaire dans notre série peut en être une explication possible.

6.2 LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude présente plusieurs biais et limites. Les biais de sélection de la population et d'échantillonnage étaient limités par l'exclusion des patients dont le premier test au cours de la période d'inclusion était négatif. La population âgée aPL persistants incluait cependant des patients avec antécédents d'aPL, dépistés à un âge inférieur à 65 ans (« aPL vieilliss »), présentant un sur-risque d'antécédent de thrombose, et donc plus à risque de récurrence. Ces patients auraient pu être exclus afin d'obtenir une population âgée plus homogène. Un antécédent d'aPL n'était cependant pas identifié comme facteur de risque indépendant de thrombose. La population « âgée » étudiée ne correspond pas à une vraie population gériatrique, du fait de son âge d'une part, et de ses comorbidités d'autre part. En effet la faible prévalence du SAPL dans la population générale nous a conduit à définir notre population âgée par un âge supérieur ou égal à 65 ans afin d'obtenir un nombre de patients suffisant pour l'étude. Ainsi l'âge moyen du groupe aPL persistants (71,59 ans) était nettement inférieur à celui des populations gériatriques habituelles. L'absence de renseignements sur les comorbidités des patients, en particulier en terme de dépendance, de polypathologie, et d'évaluation cognitive ne nous permet pas de définir cette population comme gériatrique. Il est probable que cette évaluation aurait conclu à une population non ou très peu dépendante.

Les facteurs confondants sont multiples et probablement sous estimés par les biais du recueil rétrospectif. Les facteurs de risque intercurrents de thrombose (situations à risque, sous dosage en AVK, arrêt ou modifications thérapeutique) n'ont pu être recueillis de façon exhaustive au cours du suivi. Nous en avons relevé chez deux patients. Il s'agissait d'une récurrence de thrombose veineuse profonde du membre inférieur à l'arrêt d'un traitement par AVK et d'une 4^{ème} récurrence de thrombose veineuse

profonde du membre inférieur avec embolie pulmonaire au décours d'une chirurgie lourde. De plus, trois patients avaient une thrombophilie héréditaire associée: une mutation hétérozygote G20210A, une mutation hétérozygote du facteur V Leiden et une mutation homozygote du facteur V Leiden.

Enfin, les fortes prévalences de patients SAPL et d'événements thrombotiques au cours du suivi peuvent être expliquées par les biais méthodologiques suivants: le choix de la date d'inclusion comme date du premier test aPL positif, et l'absence de comptes rendus disponibles objectivant chaque événement (seulement 6 comptes rendus objectivant un événement thrombotique au cours du suivi ont pu être recueillis).

6.3 PERSPECTIVES

6.3.1 Quelle place pour les aPL chez le sujet âgés?

Cette étude confirme la forte prévalence des aPL chez le sujet âgés, y compris des aPL persistants à un titre significatif. Cependant, elle ne permet pas d'identifier un profil immunologique à haut risque de thrombose comme chez les sujets jeunes ou d'âge moyen. Les facteurs de risque de thrombose sont multiples chez le sujet âgé, et l'âge en soi contribue à la majoration de ce risque. Il est donc difficile de mettre en cause les aPL dans ce risque thrombotique et leur recherche doit rester limitée à certaines situations. Sur le plan veineux, la recherche d'aPL nous semble justifiée en cas de thrombose veineuse profonde survenant en dehors des situations à risque (chirurgie, sepsis,...) et en l'absence de facteurs prédisposants autre que l'âge (obésité, traitement oestroprogestatif,...), après avoir recherché une néoplasie. Sur le plan artériel, la survenue de thrombose en l'absence de maladie athéromateuse et de cause cardio-embolique, ou au contraire un athérome diffus en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire pourraient être, à notre sens, des situations justifiant la recherche d'aPL chez le sujet âgé. La comparaison d'une population âgée avec aPL persistants à une population âgée sans aPL, en terme de facteurs de risque de thrombose, facteurs de risque cardiovasculaire et événements thrombotiques artériels et veineux, permettrait d'identifier au mieux les situations dans lesquelles la recherche d'aPL pourrait contribuer à l'estimation du risque thrombotique chez les sujets âgés.

Afin de mieux identifier les patients à sur risque thrombotique, une adaptation des seuils de positivité selon l'âge pourrait être proposée. En effet, selon les recommandations des groupes d'experts, les taux moyen et forts des aPL sont définis par rapport aux valeurs obtenues dans une population de sujets sains. Au CHU de Nancy, ces valeurs de « référence » sont celles de 40 bénévoles. Leur âge moyen et la répartition des âges au sein de cette population de référence ne sont pas connus. Une valeur seuil établie à partir d'une population de référence appariée pour l'âge pourrait permettre de dégager un seuil de positivité spécifique pour les sujets âgés et limiter le risque de sur diagnostic de SAPL.

6.3.2 Réalité du SAPL chez le sujet âgé ?

La forte prévalence du SAPL dans notre étude laisse penser que les critères de la classification de Sydney ne sont pas adaptés à une population âgée, bien que la révision des critères de Sapporo prend en compte la présence ou l'absence de facteurs de risque additionnels de thrombose. Du fait de leurs antécédents multiples, on pourrait en effet supposer que les sujets de plus de 65 ans répondent aux critères de classification, sans présenter un réel sur-risque thrombotique en rentrant dans cette définition. Nous mettons en évidence une différence significative en terme de survie sans événement thrombotique entre les patients âgés SAPL et les porteurs d'aPL asymptomatiques, mais sans distinction entre les événements thrombotiques veineux et artériels. Les patients présentant les critères de classification du SAPL sont donc à plus haut risque thrombotique, imposant une recherche et un contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires et des situations à risques de thromboses veineuses. Des niveaux de probabilité de SAPL, établis selon le profil immunologique, le sexe, l'âge, l'existence d'une maladie systémique ou inflammatoire sous jacente et les antécédents thrombotiques, pourraient être proposés afin de guider l'attitude thérapeutique. En s'appuyant sur les études portant chez les sujets plus jeunes, on peut essayer de distinguer les patients avec une forte probabilité de SAPL et un haut risque thrombotique devant faire discuter l'indication d'un traitement anticoagulant, des patients répondant aux critères de SAPL mais avec un risque thrombotique moindre ne justifiant pas une anticoagulation.

Par exemple:

- SAPL probable et haut risque thrombotique : double ou triple positivité (avec présence de LAC), sexe masculin, facteurs de risque cardiovasculaire, maladie systémique.
- SAPL peu probable et faible risque thrombotique attribuable aux aPL : simple positivité et isotype IgM, sexe féminin, facteurs prédisposants (obésité, tabagisme, hormothérapie), situation à risque identifiée au moment de l'épisode thrombotique, thrombose artérielle en présence de facteurs de risques cardiovasculaire non contrôlés.

La comparaison du groupe SAPL âgé au groupe aPL persistants asymptomatique dans un premier temps et de sous groupe SAPL selon des niveaux de probabilité définis nous permettrait de préciser ces suggestions et de détecter les spécificités du SAPL du sujet âgé.

6.3.3 Quelles conséquences thérapeutiques ?

La forte prévalence de SAPL ne doit pas conduire à un sur-traitement des sujets âgés, d'autant plus que le risque hémorragique se majore avec l'âge. Le manque de données sur les traitements pendant la période de suivi ne nous a pas permis d'évaluer l'impact des aPL sur l'attitude thérapeutique, et inversement le rapport bénéfice/risque d'un traitement anticoagulant. En pratique, les thromboses veineuses et artérielles partagent des facteurs de risque communs (âge, tabac, obésité, dyslipidémie,...), dont les aPL. Ces facteurs de risque sont peut être plus les marqueurs d'un état procoagulant et d'athérosclérose que les véritables facteurs déclenchants d'un événement thrombotique. Leur prise en charge est primordiale, de même que l'identification des situations à risque thrombotique afin d'optimiser la mise en place de mesures prophylactiques.

7 CONCLUSION

Les anticorps antiphospholipides peuvent être présents à des taux significatifs et de façon persistante chez les sujets de plus de 65 ans. La mise en évidence d'anticorps sur un premier test est insuffisamment contrôlée par une deuxième mesure. Or, le caractère transitoire ou permanent est essentiel dans l'estimation du risque thrombotique. Si la présence d'aPL persistants n'est pas identifiée comme un facteur de risque indépendant de thrombose dans notre étude, les patients âgés répondants aux critères du SAPL sont à plus haut risque thrombotique. Nous n'avons pas identifié de profil immunologique à plus haut risque thrombotique dans cette population. Le sur risque de thrombose est difficile à mettre en évidence du fait de la coexistence de facteurs de risque de thrombose multiples. Cette étude rappelle que les patients avec antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire sont plus à risque de récurrence d'événement thrombotique. Par ailleurs, elle confirme que, comme dans la population générale, les patients âgés avec aPL persistants sont à haut risque d'événements thromboemboliques veineux et artériels, du fait de la présence, entre autre, de facteurs de risque cardiovasculaire multiples. Leur dépistage et leur prise en charge ne doivent pas être négligés dans la prévention des événements thrombotiques. Nous ne pouvons répondre à la question principale qui est celle de l'indication ou de l'intérêt de la recherche des aPL en gériatrie. Cette recherche est licite si la mise en évidence d'aPL peut modifier l'attitude thérapeutique du clinicien. Seule une étude prospective cas témoin nous permettrait de répondre à cette question.

8 BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Miyakis, M. D. Lockshin, T. Atsumi, D. W. Branch, R. L. Brey, R. Cervera, R. H. W. M. Derksen, P. G. De Groot, T. Koike, P. L. Meroni, G. Reber, Y. Shoenfeld, A. Tincani, P. G. Vlachoyiannopoulos, and S. A. Krilis, "International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 4, no. 2, pp. 295–306, 2006.
- [2] D. Weiskopf, B. Weinberger, and B. Grubeck-Loebenstein, "The aging of the immune system," *Transpl. Int.*, vol. 22, no. 11, pp. 1041–1050, Nov. 2009.
- [3] P. O. Lang, S. Govind, and R. Aspinall, "L'immunosénescence," *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie*, vol. 12, no. 70, pp. 171–181, août 2012.
- [4] T. Mehrani and M. Petri, "Chapter 2 Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome," in *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*, vol. Volume 10, J. C. R. and M. K. Ricard Cervera, Ed. Elsevier, 2009, pp. 13–34.
- [5] L. Andreoli, C. B. Chighizola, A. Banzato, G. J. Pons-Estel, G. R. de Jesus, D. Erkan, and on behalf of APS ACTION, "The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis," *Arthritis Care Res.*, Jul. 2013.
- [6] G. Ruiz-Irastorza, M. Crowther, W. Branch, and M. A. Khamashta, "Antiphospholipid syndrome," *The Lancet*, vol. 376, no. 9751, pp. 1498–1509, Nov. 2010.
- [7] P. H. Reitsma, H. H. Versteeg, and S. Middeldorp, "Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 32, no. 3, pp. 563–568, Mar. 2012.
- [8] M. N. Manoussakis, A. G. Tzioufas, M. P. Silis, P. J. Pange, J. Goudevenos, and H. M. Moutsopoulos, "High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population," *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 69, no. 3, pp. 557–565, Sep. 1987.
- [9] R. A. Fields, H. Toubbeh, R. P. Searles, and A. D. Bankhurst, "The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies," *J. Rheumatol.*, vol. 16, no. 5, pp. 623–625, May 1989.
- [10] A. G. Juby, P. Davis, J. E. McElhaney, and S. Gravenstein, "Prevalence of selected autoantibodies in different elderly subpopulations," *Br. J. Rheumatol.*, vol. 33, no. 12, pp. 1121–1124, Dec. 1994.
- [11] J. C. Piette and P. Cacoub, "Antiphospholipid syndrome in the elderly: caution," *Circulation*, vol. 97, no. 22, pp. 2195–2196, Jun. 1998.
- [12] A. G. Juby and P. Davis, "Prevalence and disease associations of certain autoantibodies in elderly patients," *Clin. Investig. Med. Médecine Clin. Exp.*, vol. 21, no. 1, pp. 4–11, Feb. 1998.

- [13] A. Juby, P. Davis, T. Genge, and J. McElhaney, "Anticardiolipin antibodies in two elderly subpopulations," *Lupus*, vol. 4, no. 6, pp. 482–485, Dec. 1995.
- [14] J. Y. Cesbron, P. Amouyel, and E. Masy, "Anticardiolipin antibodies and physical disability in the elderly," *Ann. Intern. Med.*, vol. 126, no. 12, p. 1003, Jun. 1997.
- [15] Y. Richaud-Patin, J. Cabiedes, J. Jakez-Ocampo, A. Vidaller, and L. Llorente, "High prevalence of protein-dependent and protein-independent antiphospholipid and other autoantibodies in healthy elders," *Thromb. Res.*, vol. 99, no. 2, pp. 129–133, Jul. 2000.
- [16] R. Cervera, M. A. Khamashta, Y. Shoenfeld, M. T. Camps, S. Jacobsen, E. Kiss, M. M. Zeher, A. Tincani, I. Kontopoulou-Griva, M. Galeazzi, F. Bellisai, P. L. Meroni, R. H. W. M. Derksen, P. G. de Groot, E. Gromnica-Ihle, M. Baleva, M. Mosca, S. Bombardieri, F. Houssiau, J.-C. Gris, I. Quéré, E. Hachulla, C. Vasconcelos, B. Roch, A. Fernández-Nebro, J.-C. Piette, G. Espinosa, S. Bucciarelli, C. N. Pisoni, M. L. Bertolaccini, M.-C. Boffa, and G. R. V. Hughes, "Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 68, no. 9, pp. 1428–1432, Sep. 2009.
- [17] R. Cervera, R. Serrano, G. J. Pons-Estel, L. Ceberio-Hualde, Y. Shoenfeld, E. de Ramón, V. Buonaiuto, S. Jacobsen, M. M. Zeher, T. Tarr, A. Tincani, M. Taglietti, G. Theodossiades, E. Nomikou, M. Galeazzi, F. Bellisai, P. L. Meroni, R. H. W. M. Derksen, P. G. D. de Groot, M. Baleva, M. Mosca, S. Bombardieri, F. Houssiau, J.-C. Gris, I. Quéré, E. Hachulla, C. Vasconcelos, A. Fernández-Nebro, M. Haro, Z. Amoura, M. Miyara, M. Tektonidou, G. Espinosa, M. L. Bertolaccini, M. A. Khamashta, and on behalf of the Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies), "Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients," *Ann. Rheum. Dis.*, Jan. 2014.
- [18] T. Quéméneur, M. Lambert, P. Y. Hatron, A. L. Fauchais, V. Queyrel, U. Michon-Pasturel, E. Hachulla, and B. Devulder, "Y-a-t-il un syndrome des antiphospholipides du sujet âgé ?," *Httpwwwem-Premiumcomdatarevues039804990027SUP11S38*, Mar. 2008.
- [19] T. Quéméneur, M. Lambert, E. Hachulla, S. Dubucquoi, C. Caron, A.-L. Fauchais, B. Devulder, and P.-Y. Hatron, "Significance of persistent antiphospholipid antibodies in the elderly," *J. Rheumatol.*, vol. 33, no. 8, pp. 1559–1562, Aug. 2006.
- [20] R. Cervera, J.-C. Piette, J. Font, M. A. Khamashta, Y. Shoenfeld, M. T. Camps, S. Jacobsen, G. Lakos, A. Tincani, I. Kontopoulou-Griva, M. Galeazzi, P. L. Meroni, R. H. W. M. Derksen, P. G. de Groot, E. Gromnica-Ihle, M. Baleva, M. Mosca, S. Bombardieri, F. Houssiau, J.-C. Gris, I. Quéré, E. Hachulla, C. Vasconcelos, B. Roch, A. Fernández-Nebro, M.-C. Boffa, G. R. V. Hughes, M. Ingelmo, and Euro-Phospholipid Project Group, "Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients," *Arthritis Rheum.*, vol. 46, no. 4, pp. 1019–1027, Apr. 2002.
- [21] R. Cervera, "Lessons from the 'Euro-Phospholipid' project," *Autoimmun. Rev.*, vol. 7, no. 3, pp. 174–178, Jan. 2008.

- [22] P. L. Meroni, D. Mari, D. Monti, R. Coppola, M. Capri, S. Salvioli, A. Tincani, R. Gerli, and C. Franceschi, "Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in centenarians," *Exp. Gerontol.*, vol. 39, no. 10, pp. 1459–1465, Oct. 2004.
- [23] B. Giannakopoulos, F. Passam, S. Rahgozar, and S. A. Krilis, "Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome," *Blood*, vol. 109, no. 2, pp. 422–430, Jan. 2007.
- [24] P. L. Meroni, M. O. Borghi, E. Raschi, and F. Tedesco, "Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies," *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 7, no. 6, pp. 330–339, Jun. 2011.
- [25] A. Tripodi, P. G. de Groot, and V. Pengo, "Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment," *J. Intern. Med.*, vol. 270, no. 2, pp. 110–122, août 2011.
- [26] J. T. Brandt, D. A. Triplett, B. Alving, and I. Scharrer, "Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH," *Thromb. Haemost.*, vol. 74, no. 4, pp. 1185–1190, Oct. 1995.
- [27] M. L. Bertolaccini, O. Amengual, L. Andreoli, T. Atsumi, C. B. Chighizola, R. Forastiero, P. de Groot, G. Lakos, M. Lambert, P. Meroni, T. L. Ortel, M. Petri, A. Rahman, R. Roubey, S. Sciascia, M. Snyder, A. E. Tebo, A. Tincani, and R. Willis, "14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends," *Autoimmun. Rev.*
- [28] J. E. Hunt, H. P. McNeil, G. J. Morgan, R. M. Cramer, and S. A. Krilis, "A phospholipid-beta 2-glycoprotein I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection," *Lupus*, vol. 1, no. 2, pp. 75–81, Feb. 1992.
- [29] W. A. Wilson, A. E. Gharavi, T. Koike, M. D. Lockshin, D. W. Branch, J.-C. Piette, R. Brey, R. Derksen, E. N. Harris, G. R. V. Hughes, D. A. Triplett, and M. A. Khamashta, "International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International workshop," *Arthritis Rheum.*, vol. 42, no. 7, pp. 1309–1311, 1999.
- [30] J. S. Levine, D. W. Branch, and J. Rauch, "The antiphospholipid syndrome," *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, no. 10, pp. 752–763, Mar. 2002.
- [31] M. J. Nash, R. S. Camilleri, S. Kunka, I. J. Mackie, S. J. Machin, and H. Cohen, "The anticardiolipin assay is required for sensitive screening for antiphospholipid antibodies," *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 2, no. 7, pp. 1077–1081, Jul. 2004.
- [32] G. M. Iverson, S. Reddel, E. J. Victoria, K. A. Cockerill, Y.-X. Wang, M. A. Martin-Renom, A. Sali, D. M. Marquis, S. A. Krilis, and M. D. Linnik, "Use of single point mutations in domain I of beta 2-glycoprotein I to determine fine antigenic specificity of antiphospholipid autoantibodies," *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 169, no. 12, pp. 7097–7103, Dec. 2002.

- [33] J. Arnout and J. Vermynen, "Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic disease," *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 1, no. 5, pp. 931–942, May 2003.
- [34] M. Mahler, G. L. Norman, P. L. Meroni, and M. Khamashta, "Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein 1: A promising candidate biomarker for risk management in antiphospholipid syndrome," *Autoimmun. Rev.*, vol. 12, no. 2, pp. 313–317, décembre 2012.
- [35] E. Ben-Chetrit, Y. Wiener-Well, A. Fadeela, and D. G. Wolf, "Antiphospholipid antibodies during infectious mononucleosis and their long term clinical significance," *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.*, vol. 56, no. 4, pp. 312–315, Apr. 2013.
- [36] D. Wahl, J. Devignes, S. Mohamed, S. Zuily, and T. Lecompte, "Definition and significance of high positivity aCL ELISA," *Lupus*, vol. 21, no. 7, pp. 725–726, Jun. 2012.
- [37] R. A. Asherson and R. Cervera, "Antiphospholipid antibodies and infections," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 62, no. 5, pp. 388–393, May 2003.
- [38] V. Pengo, A. Ruffatti, T. Del Ross, M. Tonello, S. Cuffaro, A. Hoxha, A. Banzato, E. Bison, G. Denas, A. Bracco, and S. Padayattil Jose, "Confirmation of initial antiphospholipid antibody positivity depends on the antiphospholipid antibody profile," *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 11, no. 8, pp. 1527–1531, Aug. 2013.
- [39] V. Pengo, A. Tripodi, G. Reber, J. H. Rand, T. L. Ortel, M. Galli, P. G. De Groot, and Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, "Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis," *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 7, no. 10, pp. 1737–1740, Oct. 2009.
- [40] European Genetics Foundation, Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, International Union of Angiology, Mediterranean League on Thromboembolism, A. N. Nicolaides, H. K. Breddin, P. Carpenter, S. Coccheri, J. Conard, V. De Stefano, N. Elkoofy, G. Gerotziafas, S. Guermazi, S. Haas, R. Hull, E. kalodiki, V. Kristof, J. J. Michiels, K. Myers, G. Pineo, P. Prandoni, G. Romeo, M. M. Samama, S. Simonian, and S. Xenophonstos, "Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence," *Int. Angiol. J. Int. Union Angiol.*, vol. 24, no. 1, pp. 1–26, Mar. 2005.
- [41] S. Zuily, V. Regnault, F. Guillemin, P. Kaminsky, T. Lecompte, and D. Wahl, "Un antécédent de thrombose veineuse superficielle est prédictif du risque de récurrence thrombotique chez les patients lupiques et/ou porteurs d'anticorps antiphospholipides," *J. Mal. Vasc.*, vol. 36, no. 2, pp. 110–111, Mar. 2011.
- [42] C. Francès, S. Barete, and A. Soria, "[Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome]," *Rev. Médecine Interne Fondée Par Société Natl. Française Médecine Interne*, vol. 33, no. 4, pp. 200–205, Apr. 2012.

- [43] M. C. Amigo, R. Garcia-Torres, M. Robles, T. Boichicchio, and P. A. Reyes, "Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome," *J. Rheumatol.*, vol. 19, no. 8, pp. 1181–1185, Aug. 1992.
- [44] R. A. Asherson, R. Cervera, P. G. de Groot, D. Erkan, M. C. Boffa, J. C. Piette, M. A. Khamashta, Y. Shoenfeld, and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group, "Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines," *Lupus*, vol. 12, no. 7, pp. 530–534, 2003.
- [45] S. Zuily, O. Huttin, S. Mohamed, P.-Y. Marie, C. Selton-Suty, and D. Wahl, "Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome," *Curr. Rheumatol. Rep.*, vol. 15, no. 4, p. 320, Apr. 2013.
- [46] S. Sciascia, M. J. Cuadrado, M. Khamashta, and D. Roccatello, "Renal involvement in antiphospholipid syndrome," *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 10, no. 5, pp. 279–289, May 2014.
- [47] G. Sanna, M. L. Bertolaccini, M. J. Cuadrado, M. A. Khamashta, and G. R. V. Hughes, "Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome," *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 42, no. 2, pp. 200–213, Feb. 2003.
- [48] K. K. Ho, J. L. Pinsky, W. B. Kannel, and D. Levy, "The epidemiology of heart failure: the Framingham Study," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 22, no. 4 Suppl A, p. 6A–13A, Oct. 1993.
- [49] P. A. Wolf, R. B. D'Agostino, A. J. Belanger, and W. B. Kannel, "Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study," *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 22, no. 3, pp. 312–318, Mar. 1991.
- [50] E. G. Lakatta and D. Levy, "Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a 'set up' for vascular disease," *Circulation*, vol. 107, no. 1, pp. 139–146, Jan. 2003.
- [51] C. D. Furberg, B. M. Psaty, T. A. Manolio, J. M. Gardin, V. E. Smith, and P. M. Rautaharju, "Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study)," *Am. J. Cardiol.*, vol. 74, no. 3, pp. 236–241, Aug. 1994.
- [52] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, and et al, "Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study," *JAMA*, vol. 285, no. 18, pp. 2370–2375, mai 2001.
- [53] M. J. Engbers, A. van Hylckama Vlieg, and F. R. Rosendaal, "Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups," *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 8, no. 10, pp. 2105–2112, Oct. 2010.
- [54] L. Weingarz, J. Schwonberg, M. Schindewolf, C. Hecking, Z. Wolf, M. Erbe, A. Weber, E. Lindhoff-Last, and B. Linnemann, "Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry," *Br. J. Haematol.*, vol. 163, no. 5, pp. 655–665, Dec. 2013.

- [55] B. Linnemann, L. Weingarz, M. Schindewolf, J. Schwonberg, A. Weber, E. Herrmann, and E. Lindhoff-Last, "Prevalence of established risk factors for venous thromboembolism according to age," *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, vol. 2, no. 2, pp. 131–139, avril 2014.
- [56] G. Finazzi, "The epidemiology of the antiphospholipid syndrome: who is at risk?," *Curr. Rheumatol. Rep.*, vol. 3, no. 4, pp. 271–276, Aug. 2001.
- [57] V. Pengo, A. Ruffatti, C. Legnani, S. Testa, T. Fierro, F. Marongiu, V. De Micheli, P. Gresele, M. Tonello, A. Ghirarduzzi, E. Bison, G. Denas, A. Banzato, S. Padayattil Jose, and S. Iliceto, "Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study," *Blood*, vol. 118, no. 17, pp. 4714–4718, Oct. 2011.
- [58] F. Ceccarelli, C. Chighizola, G. Finazzi, P. L. Meroni, and G. Valesini, "Thromboprophylaxis in carriers of antiphospholipid antibodies (APL) without previous thrombosis: 'Pros' and 'Cons,'" *Autoimmun. Rev.*, vol. 11, no. 8, pp. 568–571, juin 2012.
- [59] Q. Reynaud, J.-C. Lega, P. Mismetti, C. Chapelle, D. Wahl, P. Cathébras, and S. Laporte, "Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis," *Autoimmun. Rev.*, vol. 13, no. 6, pp. 595–608, juin 2014.
- [60] M. Galli, D. Luciani, G. Bertolini, and T. Barbui, "Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature," *Blood*, vol. 101, no. 5, pp. 1827–1832, Mar. 2003.
- [61] D. G. Wahl, F. Guillemin, E. de Maistre, C. Perret, T. Lecompte, and G. Thibaut, "Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus--a meta-analysis," *Lupus*, vol. 6, no. 5, pp. 467–473, 1997.
- [62] D. G. Wahl, F. Guillemin, E. de Maistre, C. Perret-Guillaume, T. Lecompte, and G. Thibaut, "Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis," *Lupus*, vol. 7, no. 1, pp. 15–22, Jan. 1998.
- [63] M. Galli, D. Luciani, G. Bertolini, and T. Barbui, "Anti- β 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome," *Blood*, vol. 102, no. 8, pp. 2717–2723, Oct. 2003.
- [64] R. T. Urbanus, B. Siegerink, M. Roest, F. R. Rosendaal, P. G. de Groot, and A. Algra, "Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study," *Lancet Neurol.*, vol. 8, no. 11, pp. 998–1005, Nov. 2009.
- [65] S. S. Runchey, A. R. Folsom, M. Y. Tsai, M. Cushman, and P. D. McGovern, "Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study," *Br. J. Haematol.*, vol. 119, no. 4, pp. 1005–1010, Dec. 2002.

- [66] I. A. Naess, S. C. Christiansen, S. C. Cannegieter, F. R. Rosendaal, and J. Hammerstroem, "A prospective study of anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thrombosis in a general population (the HUNT study)," *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 4, no. 1, pp. 44–49, Jan. 2006.
- [67] R. T. Urbanus and P. G. de Groot, "Antiphospholipid antibodies — We are not quite there yet," *Blood Rev.*, vol. 25, no. 2, pp. 97–106, Mar. 2011.
- [68] K. Devreese, K. Peerlinck, and M. F. Hoylaerts, "Diagnostic test combinations associated with thrombosis in lupus anticoagulant positive patients," *Thromb. Haemost.*, vol. 105, no. 4, pp. 736–738, Apr. 2011.
- [69] R. L. Brey, R. D. Abbott, J. D. Curb, D. S. Sharp, G. W. Ross, C. L. Stallworth, and S. J. Kittner, "beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the honolulu heart program," *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 32, no. 8, pp. 1701–1706, Aug. 2001.
- [70] B. de Laat, V. Pengo, I. Pabinger, J. Musial, A. E. Voskuyl, I. E. M. Bultink, A. Ruffatti, B. Rozman, T. Kveder, P. de Moerloose, F. Boehlen, J. Rand, Z. Ulcova-Gallova, K. Mertens, and P. G. de Groot, "The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study," *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 7, no. 11, pp. 1767–1773, Nov. 2009.
- [71] R. Forastiero, M. Martinuzzo, G. Pombo, D. Puente, A. Rossi, L. Celebrin, S. Bonaccorso, and L. Aversa, "A prospective study of antibodies to β 2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 3, no. 6, pp. 1231–1238, juin 2005.
- [72] C. Zoghalmi-Rintelen, R. Vormittag, T. Sailer, S. Lehr, P. Quehenberger, H. Rumpold, C. Male, and I. Pabinger, "The presence of IgG antibodies against β 2-glycoprotein I predicts the risk of thrombosis in patients with the lupus anticoagulant," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 3, no. 6, pp. 1160–1165, juin 2005.
- [73] V. Pengo, A. Ruffatti, C. Legnani, P. Gresele, D. Barcellona, N. Erba, S. Testa, F. Marongiu, E. Bison, G. Denas, A. Banzato, S. Padayattil Jose, and S. Iliceto, "Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome," *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 8, no. 2, pp. 237–242, Feb. 2010.
- [74] D. Erkan, M. J. Harrison, R. Levy, M. Peterson, M. Petri, L. Sammaritano, A. Unalp-Arida, V. Vilela, Y. Yazici, and M. D. Lockshin, "Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals," *Arthritis Rheum.*, vol. 56, no. 7, pp. 2382–2391, Jul. 2007.
- [75] A. Ruffatti, T. Del Ross, M. Ciprian, M. T. Bertero, S. Sciascia, S. Salvatore, S. Scarpato, C. Montecucco, S. Rossi, P. Caramaschi, D. Biasi, A. Doria, M. Rampudda, N. Monica, F. Fischetti, U. Picillo, A. Brucato, E. Salvan, P. Vittorio, P. Meroni, A. Tincani, and Antiphospholipid Syndrome Study Group of Italian Society of Rheumatology, "Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 70, no. 6, pp. 1083–1086, Jun. 2011.

- [76] S. Sciascia, G. Sanna, V. Murru, D. Roccatello, M. A. Khamashta, and M. L. Bertolaccini, "GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score," *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 52, no. 8, pp. 1397–1403, Aug. 2013.
- [77] R. Ross, "Atherosclerosis--an inflammatory disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no. 2, pp. 115–126, Jan. 1999.
- [78] G. K. Hansson and P. Libby, "The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 6, no. 7, pp. 508–519, Jul. 2006.
- [79] J. M. Esdaile, M. Abrahamowicz, T. Grodzicky, Y. Li, C. Panaritis, R. du Berger, R. Côte, S. A. Grover, P. R. Fortin, A. E. Clarke, and J. L. Senécal, "Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus," *Arthritis Rheum.*, vol. 44, no. 10, pp. 2331–2337, Oct. 2001.
- [80] A. Broder, J. J. Chan, and C. Putterman, "Dendritic cells: An important link between antiphospholipid antibodies, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in autoimmune and non-autoimmune diseases," *Clin. Immunol. Orlando Fla*, vol. 146, no. 3, pp. 197–206, Mar. 2013.
- [81] A. Artenjak, K. Lakota, M. Frank, S. Čučnik, B. Rozman, B. Božič, Y. Shoenfeld, and S. Sodin-Semrl, "Antiphospholipid antibodies as non-traditional risk factors in atherosclerosis based cardiovascular diseases without overt autoimmunity. A critical updated review," *Autoimmun. Rev.*, vol. 11, no. 12, pp. 873–882, Oct. 2012.
- [82] O. Vaarala, M. Mänttari, V. Manninen, L. Tenkanen, M. Puurunen, K. Aho, and T. Palosuo, "Anti-Cardiolipin Antibodies and Risk of Myocardial Infarction in a Prospective Cohort of Middle-Aged Men," *Circulation*, vol. 91, no. 1, pp. 23–27, Jan. 1995.
- [83] A. Bili, A. J. Moss, C. W. Francis, W. Zareba, L. F. M. Watelet, I. Sanz, for the T. Factors, and R. C. E. Investigators, "Anticardiolipin Antibodies and Recurrent Coronary Events A Prospective Study of 1150 Patients," *Circulation*, vol. 102, no. 11, pp. 1258–1263, Sep. 2000.
- [84] D. Wahl, V. Bravetti, A. Kearney-Schwartz, P. Salvi, M. Valla, V. Regnault, C. Perret-Guillaume, P. Lacolley, T. Lecompte, and A. Benetos, "A005 Augmentation de la rigidité artérielle associée aux anticorps antiphospholipides," *Arch. Cardiovasc. Dis.*, vol. 102, p. S8, Mar. 2009.
- [85] G. Palareti, N. Leali, S. Coccheri, M. Poggi, C. Manotti, A. D'Angelo, V. Pengo, N. Erba, M. Moia, N. Ciavarella, G. Devoto, M. Berretini, and S. Musolesi, "[Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of a prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy)]," *G. Ital. Cardiol.*, vol. 27, no. 3, pp. 231–243, Mar. 1997.
- [86] G. Castellino, M. J. Cuadrado, T. Godfrey, M. A. Khamashta, and G. R. Hughes, "Characteristics of patients with antiphospholipid syndrome with major bleeding after oral anticoagulant treatment," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 60, no. 5, pp. 527–530, May 2001.

- [87] N. Costedoat-Chalumeau, Z. Amoura, G. Aymard, O. Sevin, B. Wechsler, P. Cacoub, L. T. Du, B. Diquet, A. Ankri, and J. C. Piette, "Potentiation of vitamin K antagonists by high-dose intravenous methylprednisolone," *Ann. Intern. Med.*, vol. 132, no. 8, pp. 631–635, Apr. 2000.
- [88] N. Costedoat-Chalumeau, D. Saadoun, and J.-C. Piette, "Le syndrome des antiphospholipides en 2012 : son hétérogénéité impose une prise en charge personnalisée," *Rev. Médecine Interne*, vol. 33, no. 4, pp. 173–175, Apr. 2012.
- [89] E. Coloma Bazán, C. Donate López, P. Moreno Lozano, R. Cervera, and G. Espinosa, "Discontinuation of anticoagulation or antiaggregation treatment may be safe in patients with primary antiphospholipid syndrome when antiphospholipid antibodies became persistently negative," *Immunol. Res.*, vol. 56, no. 2–3, pp. 358–361, Jul. 2013.
- [90] L. Arnaud, A. Mathian, A. Ruffatti, D. Erkan, M. Tektonidou, R. Cervera, R. Forastiero, V. Pengo, M. Lambert, M. A. Martinez-Zamora, J. Balasch, S. Zuily, D. Wahl, and Z. Amoura, "Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis," *Autoimmun. Rev.*, vol. 13, no. 3, pp. 281–291, Mar. 2014.
- [91] J. A. Girón-González, E. García del Río, C. Rodríguez, J. Rodríguez-Martorell, and A. Serrano, "Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals," *J. Rheumatol.*, vol. 31, no. 8, pp. 1560–1567, Aug. 2004.
- [92] N. A. Qushmaq and S. A. Al-Emadi, "Review on Effectiveness of Primary Prophylaxis in aPLs with and without Risk Factors for Thrombosis: Efficacy and Safety," *ISRN Rheumatol.*, vol. 2014, p. 348726, 2014.
- [93] D. Erkan, M. D. Lockshin, and APS ACTION members, "APS ACTION--AntiPhospholipid Syndrome Alliance For Clinical Trials and InternatiOnal Networking," *Lupus*, vol. 21, no. 7, pp. 695–698, Jun. 2012.
- [94] G. Stojan and M. Petri, "Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus," *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 62, no. 3, pp. 255–262, Sep. 2013.
- [95] C. Lopez-Pedreria, P. Ruiz-Limon, M. A. Aguirre, A. Rodriguez-Ariza, and M. J. Cuadrado, "Potential use of statins in the treatment of antiphospholipid syndrome," *Curr. Rheumatol. Rep.*, vol. 14, no. 1, pp. 87–94, Feb. 2012.
- [96] D. Erkan, C. L. Aguiar, D. Andrade, H. Cohen, M. J. Cuadrado, A. Danowski, R. A. Levy, T. L. Ortel, A. Rahman, J. E. Salmon, M. G. Tektonidou, R. Willis, and M. D. Lockshin, "14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends," *Autoimmun. Rev.*
- [97] R Core Team, *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria, 2014.
- [98] T. Therneau, *A Package for Survival Analysis in S*. 2014.

- [99] Ø. Borgan, "Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Terry M. Therneau and Patricia M. Grambsch, Springer-Verlag, New York, 2000. No. of pages: xiii + 350. Price: \$69.95. ISBN 0-387-98784-3," *Stat. Med.*, vol. 20, no. 13, pp. 2053–2054, juillet 2001.
- [100] C. J. Lockwood, R. Romero, R. F. Feinberg, L. P. Clyne, B. Coster, and J. C. Hobbins, "The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 161, no. 2, pp. 369–373, Aug. 1989.
- [101] C. Kearon, M. Gent, J. Hirsh, J. Weitz, M. J. Kovacs, D. R. Anderson, A. G. Turpie, D. Green, J. S. Ginsberg, P. Wells, B. MacKinnon, and J. A. Julian, "A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism," *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no. 12, pp. 901–907, Mar. 1999.
- [102] G. Finazzi, V. Brancaccio, M. Moia, N. Ciaverella, M. G. Mazzucconi, P. C. Schinco, M. Ruggeri, E. M. Pogliani, G. Gamba, E. Rossi, F. Baudo, C. Manotti, A. D'Angelo, G. Palareti, V. De Stefano, M. Berrettini, and T. Barbui, "Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry," *Am. J. Med.*, vol. 100, no. 5, pp. 530–536, May 1996.
- [103] V. Pengo, A. Biasiolo, P. Gresele, F. Marongiu, N. Erba, F. Veschi, A. Ghirarduzzi, E. de Candia, B. Montaruli, S. Testa, D. Barcellona, A. Tripodi, and Participating Centres of Italian Federation of Thrombosis Centres (FCSA), "Survey of lupus anticoagulant diagnosis by central evaluation of positive plasma samples," *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 5, no. 5, pp. 925–930, May 2007.
- [104] K. M. J. Devreese, "Antiphospholipid antibodies: evaluation of the thrombotic risk," *Thromb. Res.*, vol. 130 Suppl 1, pp. S37–40, Oct. 2012.
- [105] A. Danowski, M. N. L. de Azevedo, J. A. de S. Papi, and M. Petri, "Determinants of Risk for Venous and Arterial Thrombosis in Primary Antiphospholipid Syndrome and in Antiphospholipid Syndrome with Systemic Lupus Erythematosus," *J. Rheumatol.*, vol. 36, no. 6, pp. 1195–1199, Jun. 2009.
- [106] C. Font, L. Vidal, G. Espinosa, D. Tàssies, J. Monteagudo, B. Farrús, L. Visa, R. Cervera, P. Gascon, and J. C. Reverter, "Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism," *Autoimmun. Rev.*, vol. 10, no. 4, pp. 222–227, Feb. 2011.
- [107] J. A. Gómez-Puerta, R. Cervera, G. Espinosa, S. Aguiló, S. Bucciarelli, M. Ramos-Casals, M. Ingelmo, R. A. Asherson, and J. Font, "Antiphospholipid Antibodies Associated with Malignancies: Clinical and Pathological Characteristics of 120 Patients," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 35, no. 5, pp. 322–332, avril 2006.
- [108] J. A. Gómez-Puerta and R. Cervera, "Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome," *J. Autoimmun.*

9 ANNEXES

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

Extrait de Miyakis[1]

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

Clinical criteria

1. Vascular thrombosis[†]

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

2. Pregnancy morbidity

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

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

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

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

Laboratory criteria**

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

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

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

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

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

Annexe 2 : Situations cliniques associées aux anticorps antiphospholipides

D'après Gomez-Puerta et Cervera[108]

maladies systémiques et autoimmunes
lupus érythémateux systémique
polyarthrite rhumatoïde
sclérodermie systémique
syndrome de Gougerot Sjorgen
polymyosite et dermatomyosite
vascularites (périartérite noueuse, polyangéite microscopique, artérite à cellule géante, maladie de Behcet, ..)
Infections
virales (VIH, mononucléose, rubéole, VHA, VHB, VHC)
bactériennes (syphilis, Lyme, tuberculose, lèpre, endocardite infectieuse, fièvre Q, Klebsielle)
parasitaires (paludisme, toxoplasmose)
Tumeurs
solides (poumons, colon, foie, prostate, rein, œsophage, seins, ovaires, ..)
hématologiques (leucémie myéloïde et lymphoïde, myélofibrose, lymphome Hodgkinien et non Hodgkinien, lymphome T, gammapathie monoclonale, maladie de Waldenström, myélome)
Pathologies hématologiques bénignes
purpura thrombopénique idiopathique, maladie de Biermer, drépanocytose
Médicaments
phenothizines, procainamide, chlorothiazide, quinine, contraception orale, anti TNF α
Autres situations
diabète, thyroïdite autoimmune, maladie inflammatoire chronique des intestins, syndrome d'Ehlers Danlos, dialyse

Annexe 3 : Critères de classification du syndrome catastrophique des antiphospholipides

Critères de classification de 2003[44]

Critères
1- atteinte d'au moins 3 organes, systèmes ou tissus
2- symptômes développés en moins d'une semaine
3- confirmation anatomopathologique d'occlusion des petits vaisseaux dans au moins 1 organe
4-présence confirmée d'antiphospholipides (à au moins 6 semaines d'intervalle)
CAPS certain : les 4 critères sont présents
CAPS probable
4 critères présents mais seulement 2 organes atteints
4 critères présents mais absence du 2ème test de confirmation
critères 1,2 et 4
critères 1, 3 et 4 et 3 ^{ème} évènement survenu entre une semaine et un mois malgré un traitement anticoagulant

Annexe 4 : Manifestations associées au syndrome des antiphospholipides

Selon la cohorte Euro Phospholipid Project[21]

Manifestations associées
Manifestations neurologiques
migraine
accident ischémique transitoire
épilepsie
démence vasculaire
chorée
encéphalopathie aigue
Manifestations pulmonaires
hypertension artérielle pulmonaire
alvéolite fibrosante
hémorragie intra alvéolaire
Manifestations cardiaques
épaississement valvulaire
dysfonction valvulaire
végétations, endocardite non infectieuse
mycardiopathie
douleur angineuse
Manifestations rénales
glomérulonéphrite
Manifestations cutanées
livedo reticularis
ulcère
lésions pseudovascularitiques
nécrose cutanée
Manifestations ostéo-articulaires
arthralgie, arthrite
ostéonécrose aseptique
Manifestations ophtalmologiques
amaurose fugace
thrombose de l'artère de la rétine
Manifestations ORL
perforation de la cloison nasale
Manifestations hématologiques
thrombopénie
anémie hémolytique

Annexe 5 : Facteurs de risque de thrombose

Nombre d'événement thrombotique au cours du suivi selon l'absence ou la présence de facteur de risque de thrombose.

n : nombre de patients, test de Log Rank

	<i>n</i>	Événement thrombotique	<i>p</i>
Age, supérieur à 71,5 ans			0,403
Oui	21	8	
Non	22	7	
Sexe, masculin			0,618
Oui	16	4	
Non	27	11	
Facteur de risque cardiovasculaire			0,536
Oui	35	12	
Non	8	3	
Facteur de risque de thrombose			0,664
Oui	8	3	
Non	35	12	
Antécédents de thrombose artérielle			0,568
Oui	13	5	
Non	30	10	
Antécédents de thrombose veineuse profonde (TVP)			0,0126
Oui	21	11	
Non	22	4	
Antécédents de TVP membre inférieur			0,00339
Oui	16	10	
Non	27	5	
Antécédents de TVP membre supérieur			0,4
Oui	2	0	
Non	41	15	
Antécédents d'embolie pulmonaire			0,00886
Oui	8	5	
Non	35	10	
SAPL à l'inclusion			0,0346
Oui	26	12	
Non	17	3	
Recherche d'aPL positive avant 65 ans			0,0776
Oui	7	3	
Non	36	12	
LAC			0,282
positif	26	8	
négatif	17	7	
aCL			0,324
positif	24	10	
négatif	19	5	
Double positif			0,627
Oui	11	5	
Non	32	10	
Triple positif (N=13)			0,365
Oui	1	0	
Non	12	7	
Temps de positivité, supérieur à 1,42 ans			0,775
Oui	21	8	
Non	22	7	
Nombre de tests positifs consécutifs, supérieur à 4			0,0812
Oui	11	6	
Non	32	9	

Annexe 6 : Caractéristiques des patients SAPL

Patient	Age/Sexe	FDRCV	SAPL associé	profil aPL	ATCD aPL	ATCD TA	ATCD TV	Traitement	suit Immune	EvT TV	EvT TA	Suivi (mois)
1	71/H	HTA, Tabac	non	LAC	non	IDM	TVP+EP	AVK, AAG	Pos	0	0	61
2	65/F	aucun	oui	aCL, IgM	non	0	TVP	NC	Neg	0	0	4
3	76/H	aucun	non	LAC	non	0	TVP MS	AVK	NC	0	0	21
4	73/H	HTA, Chol, Tabac	non	aCL, IgG	non	IDM	TVP+EP	AVK, AAG	Pos	0	TAP	14
5	66/F	HTA, Diabète, Chol, Tabac	non	LAC	non	0	2 TVP	AVK	Neg	0	0	84
6	79/F	Chol	oui	aCL, IgG	non	IDM	0	AAG	Neg	0	0	43
7	65/H	HTA, Chol, Obésité, Tabac	oui	aCL, IgG	OUI	0	TVP	AAG	Pos	0	0	33
8	65/F	aucun	oui (LES)	LAC	non	AVC	0	AVK, AAG	Pos	0	0	32
9	72/H	aucun	non	aCL, IgG	non	0	TVP+EP+TVP autre	AVK	Pos	TVP MI	0	33
10	69/F	HTA, Obésité	non	LAC	non	0	TVP	AAG	Pos	0	0	65
11	71/H	Tabac	oui	LAC	non	TAP	0	aucun	Pos	0	0	21
12	66/F	HTA, Diabète, Obésité	non	LAC	non	TA	0	AVK, AAG	NC	0	0	56
13	65/F	HTA, Obésité	oui	LAC+aCL (IgG+IgM)	non	0	3 TVP	AVK	Pos	0	TAP	39
14	70/F	HTA, Chol, Tabac	non	aCL, IgM	non	IDM	0	AAG	Pos	TVP MI	0	41
15	77/F	aucun	non	LAC	non	0	TVP	AVK	Pos	TVP MI	0	38
16	72/H	HTA, Chol, Tabac	oui	aCL, IgM	non	0	EP	aucun	Pos	0	0	33
17	70/H	HTA, Tabac	non	LAC	non	0	2 TVP	AVK	Pos	0	0	65
18	66/F	HTA, Chol	non	aCL, IgM + aB2GP1	OUI	0	2 TVP	AVK	Neg Transitoire	0	0	42
19	74/F	HTA	oui	LAC	OUI	AVC	TVP	AVK	Pos	0	2 AVC + 1 IDM	83
20	76/H	Diabète, Chol	non	LAC	non	AVC+IDM	0	aucun	Pos	0	0	63
21	69/F	Tabac	non	aCL, IgM	non	0	TVP + 3 EP	AVK	NC	TVP MI+EP	0	37
22	71/H	HTA, Tabac	non	LAC	non	0	2 EP	AVK	NC	EP	0	31
23	80/F	HTA, Diabète	oui	LAC	non	2 IDM	0	AAG	Pos	0	TAP	42
24	76/H	Diabète	non	LAC	non	IDM	0	AVK, AAG	NC	0	0	10
25	71/H	HTA, Diabète, Chol, Tabac	non	aCL, IgM	non	TAP	TVP	AAG	Pos	0	TAP	85
26	65/F	aucun	non	aCL+aB2GP1	OUI	0	TVP multiples	aucun	Pos	TVP MI+TVS	0	48
Total	71/12 H	20 FDRCV+	12 SAPL primaire	15 LAC +	4	12	18	15 AVK	17 Pos	6	5	43

10 LISTE DES ABREVIATIONS

AAN : anticorps anti-nucléaires
aCL : anticorps anticardiolipide
AIT : accident ischémique transitoire
Anti-DNA : anticorps anti-ADN natif
aPE : anticorps anti-phosphatidyléthanolamine
aPL : anticorps antiphospholipides
aPS : anticorps anti-phosphatidylsérine
aPT : anticorps anti-prothrombine
APTT : activated partial thromboplastin time (étudie la voie intrinsèque de la coagulation : XII, XI, IX, VIII, X, V, PT)
AVC : accident vasculaire cérébral
AVK : anti-vitamine K
aβ2GP1 : anticorps anti-bêtaglycoprotéine-1
CAPS : syndrome catastrophique des antiphospholipides
dRVVT : dilute Russell's Viper Venom Time (active directement le facteur X et étudie la voie commune de la coagulation : FX, FV, PT)
EBV : Epstein Barr Virus
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay
ENA : anticorps anti-antigènes nucléaires solubles
EP : embolie pulmonaire
FDRCV : facteurs de risque cardiovasculaire
HTA : hypertension artérielle
IC : intervalle de confiance
IDM : infarctus du myocarde
IgG : immunoglobuline G
IgM : immunoglobuline M
IMC : indice de masse corporelle
INR : International Normalized Ratio
ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis
LAC : anticoagulant circulant lupique
LDL : low density lipoprotein
LES : lupus érythémateux systémique
OR : Odds Ratio
PON1 : paraoxonase 1
SA : semaines d'aménorrhée
SAPL : syndrome des antiphospholipides
TA : thrombose artérielle
TCA : temps de céphaline activée
TQ : temps de Quick
TTD : temps de thromboplastine diluée
TVP : thrombose veineuse profonde
TVS : thrombose veineuse superficielle
UGPL : unité isotype G phospholipid
UMPL : unité isotype M phospholipid
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VU

NANCY, le **2 septembre 2014**

Le Président de Thèse

NANCY, le **3 septembre 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Ch. PERRET-GUILLAUME

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6648

NANCY, le **12 septembre 2014**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME

Les sujets âgés sont à haut risque de thrombose et la significativité clinique des anticorps antiphospholipides (aPL), fréquents dans cette population, n'est pas connue. Notre étude rétrospective concernait des patients âgés de 65 ans et plus testés pour les aPL entre le 01/01/2005 et le 01/01/2012 au CHU de Nancy. Elle avait pour but de confirmer la fréquence élevée des aPL chez le sujet âgé et de décrire les caractéristiques cliniques et immunologiques de la population âgée avec aPL persistants. Mille deux cent quarante patients (15,7%) de 65 ans et plus ont été testés pour les aPL pendant la période d'inclusion. Vingt pour cent des tests étaient positifs avec la mise en évidence d'un anticoagulant circulant dans la majorité des cas. Quarante trois patients (âge médian 71,9± 5 ans) avaient des aPL persistants à 12 semaines et étaient suivis sur une durée moyenne de 3,8 ans, avec une positivité persistante prolongée des aPL (≥ 1 an) dans 75% des cas. Le profil immunologique était à faible risque thrombotique. Un antécédent de thrombose veineuse (48%) et/ou artérielle (30%) classait les patients en syndrome des antiphospholipides dans 60% des cas. Un antécédent de thrombose veineuse profonde était un facteur de risque indépendant de thrombose ultérieure ($p=0,001$). Les patients de 65 et plus avaient plus de facteurs de risque cardiovasculaire et d'antécédents thrombotiques que les sujets plus jeunes et ils présentaient plus de thromboses au cours du suivi ($p=0,0016$). Le profil immunologique n'intervenait pas dans le risque thrombotique chez les sujets âgés dans cette étude. Ces résultats confirment l'existence d'aPL persistants chez la personne âgée, mais leur significativité et la pertinence de leur recherche reste incertaine.

TITRE EN ANGLAIS

What relevance to research for antiphospholipids antibodies in subjects over 65 years old ? About an epidemiological cohort study.

THESE MEDECINE SPECIALISEE –ANNEE 2014

MOTS CLEFS

Anticorps antiphospholipides, syndrome des antiphospholipides, sujets âgés, thromboses

INTITULE ET ADRESSE

UNIVERSITE DE LORRAINE, Faculté de médecine Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY
