



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-theses-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>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présenté et soutenue publiquement dans le cadre du

Troisième cycle de médecine générale

Par

Thibault MOLINÉ

Le 17 novembre 2009

**ÉVALUATION DE LA RIGIDITÉ ARTERIELLE
CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT
DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le professeur Denis Wahl
Monsieur le professeur Thomas Lecompte
Monsieur le professeur Athanase Bénétos
Monsieur le professeur Paolo Salvi

Président
Juge
Juge
Juge

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présenté et soutenue publiquement dans le cadre du
Troisième cycle de médecine générale

Par

Thibault MOLINÉ

Le 17 novembre 2009

**ÉVALUATION DE LA RIGIDITÉ ARTERIELLE
CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT
DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le professeur Denis Wahl
Monsieur le professeur Thomas Lecompte
Monsieur le professeur Athanase Bénétos
Monsieur le professeur Paolo Salvi

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT
Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :
du 1^{er} Cycle : M. Christophe NEMOS
du 2^{ème} Cycle : M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
du 3^{ème} Cycle : M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
Filières professionnalisées : M. le Professeur Christophe CHOSEROT
Prospective : M. le Professeur Laurent BRESLER
FMC/EPP : M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
- Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET –
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE –
Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE –
Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD –
Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET –
Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE –
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ –
Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - 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
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL -
Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT –
Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF -
Michel WEBER

**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 Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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 médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

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

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

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

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

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

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 – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Jean-François STOLTZ – 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 Marie-Christine BENE
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 et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT
2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; 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 Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)
Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT
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*)
Professeur 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 – Professeur Annick BARBAUD
4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)
Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE 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
3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ
4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : **MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**
1ère sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)
Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)
3ème sous-section : (*Néphrologie*)
Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : (*Urologie*)
Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : **MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**
1ère sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY
2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)
Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : **DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**
1ère sous-section : (*Pédiatrie*)
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)
Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)
Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO
4ème sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : **PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**
1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)
Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI
2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ
3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : **BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

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

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

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

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

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

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

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 Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

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

Docteur Lina BOLOTINE

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

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas
GAMBIER
4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)
Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE
1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)
Docteur Anne-Christine RAT

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

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie
GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy
PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A) Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique) Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A) Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Pierre-Marie GALET'II (1982)
Brown University, Providence (U.S.A) Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A) Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A) Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A) *Professionnels de Santé 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)

À mon maître et président de thèse :

Monsieur le professeur Denis Wahl :

Professeur de chirurgie vasculaire et de médecine vasculaire.

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Je vous remercie de m'avoir admis dans le DESC de médecine vasculaire, de m'avoir enseigné la médecine vasculaire de m'avoir guidé dans ce travail.

Je vous remercie de votre patience de votre disponibilité de vos conseils et de votre soutien.

Je tiens à vous exprimer mon respect le plus sincère.

À mon juge :

Monsieur le professeur Athanase Bénéto :

Professeur de médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement :

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger mon travail.

Je vous remercie de m'avoir consacré votre temps précieux.

Je vous remercie de vos travaux sur la rigidité artérielle qui m'ont permis de m'initier dans ce domaine.

À mon juge :

Monsieur le professeur Thomas Lecompte :

Professeur d'hématologie

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail

Je vous remercie de votre enseignement sur l'hémostase dès les premières années de faculté et tout au long de mon internat.

Je vous remercie de votre aide pour la compréhension de dossiers d'hémostase complexes, et de votre grande disponibilité.

À mon juge :

Monsieur le professeur Paolo Salvi :

Professeur de médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement :

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger mon travail.

Je vous remercie de votre appui dans la réalisation de ce travail, de votre disponibilité, de votre bienveillance permanente.

Je tiens à vous exprimer mon respect profond.

À ma fiancée Jennifer, qui m'a toujours soutenue pendant mes études.

À mon fils Augustin, qui a su me divertir pendant de longues heures.

À mes parents, qui m'ont permis de réaliser mes études de médecine et qui m'ont toujours encouragé à aller de l'avant.

À mon grand frère Raphaël **et ma grande sœur** Stéphanie qui m'ont guidé pendant mon enfance et qui m'ont toujours soutenu.

Aux différents médecins qui m'ont formé et aidé pendant mon cursus universitaire, avec une pensée particulière pour le Dr Velcker qui m'a donné le goût de la médecine vasculaire, le Dr Allam qui m'a soutenu et encouragé dans mes démarches pour accéder au DESC de médecine vasculaire, au Dr Khalifé qui m'a permis de réaliser un semestre en cardiologie au CHR de Metz, à Mme le Dr Schaffer qui m'a permis d'apprendre les techniques échographiques, à Mme le Dr Martin Bertaux et au Dr Popovic qui m'ont grandement aidé pour me perfectionner à l'échographie vasculaire. Au Dr Eid qui a accepté de me former à l'échographie vasculaire et notamment à la pathologie veineuse. Au Dr Valla qui a initié ce projet, au Dr Zuily qui m'a grandement aidé pour la réalisation de cette thèse.

À tous mes amis, d'Epinal Guillaume, Julien, Edouard, Benoit, David, Vincent... de Nancy Matthieu W, Rémy, Mathieu V, Benoit, Stéphane...

SERMENT

"Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 dés honoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

<u>I. INTRODUCTION</u>	19
<u>II. CHAMPS THÉMATIQUES</u>	21
<u>II.1 Le syndrome des antiphospholipides</u>	21
A. Epidémiologie	21
B. Définition	21
C. Critères de Sydney	21
D. Manifestations cliniques détaillées	23
1. Thromboses veineuses	23
2. Thromboses artérielles	23
3. Événements obstétricaux	24
4. Manifestations cliniques ne faisant pas partie des critères	25
a. Atteinte valvulaire cardiaque	25
b. Livedo	25
c. Thrombopénie	26
d. Atteinte rénale, néphropathies aux APL	26
e. Atteintes neurologiques non ischémiques	26
f. Thromboses <i>in-utero</i> , thromboses néonatales	26
<u>II.2 Vieillissement artériel</u>	27
A. Histologie de l'arbre artériel	27
B. Vieillissement artériel	27
1. L'athérosclérose	27
2. L'artériosclérose	28
3. Le vieillissement accéléré	28
4. Exploration du vieillissement artériel	28
C. Détection d'un vieillissement artériel précoce	28
a. Introduction	28
b. La rigidité artérielle	29
b.1 La rigidité artérielle est un marqueur indépendant de la morbidité cardio-vasculaire	30
b.2 Déterminants de la rigidité artérielle	31
c. Arguments pathogéniques	31
d. Épaisseur intima-média	32
d.1 Définition de l'épaisseur intima média notion échographique	33
d.2 Épaisseur intima média et facteurs de risque cardio-vasculaires	34
d.3 Épaisseur intima média et lésions cardio-vasculaires	35
d.4 Signification pathogénique de l'épaississement intima-média	35
e. Épaisseur intima média et rigidité artérielle	36
f. Évaluation des résistances périphériques	36
<u>II.3 Le vieillissement artériel précoce dans le lupus et le SAPL</u>	37
A. Rigidité artérielle et lupus	37
B. Rigidité artérielle et SAPL	37
C. EIM et SAPL	38
D. Plaque d'athérosclérose et SAPL	38
<u>III. HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE :</u>	39
<u>III.1 Hypothèses</u>	39
<u>III.2 Objectif principal</u>	39
<u>III.3 Objectifs secondaires</u>	39
<u>IV. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE</u>	41
<u>IV.1 Type d'étude</u>	41

<u>IV.2 Population étudiée.....</u>	41
<u>IV.3 Critères d'inclusion.....</u>	42
<u>IV.4 Critères de non inclusion.....</u>	42
<u>V. MATÉRIEL ET MÉTHODE.....</u>	43
<u>V.1 Mesure de la rigidité artérielle</u>	43
1. Méthodologie de la mesure de la VOP	43
2. Autres paramètres de la rigidité artérielle étudiés.....	45
a. Paramètres hémodynamiques.....	45
b. Paramètres clinicobiologiques pouvant influencer la rigidité artérielle	46
<u>V.2 Méthode de mesure de l'EIM</u>	46
1. Consensus de Mannheim et standardisation de la mesure	46
2. Choix du site de mesure de l'EIM	47
<u>V.3 Tests biologiques pour les APL</u>	48
<u>VI. ANALYSE STATISTIQUE.....</u>	49
<u>VII. RÉSULTATS.....</u>	50
<u>Description de la population.....</u>	50
<u>Description des résultats.....</u>	52
<u>VII. DISCUSSION.....</u>	62
<u>VIII. CONCLUSION.....</u>	69
<u>IX. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</u>	70

Abréviation :

SAPL : Syndrome des AntiPhosphoLipides

APL : Anticorps AntiPhosphoLipides

ACC : AntiCoagulant Circulant

ACL : AntiCardioLipides

ACL IgG : Anticorps antiCardioLipides de type ImmunoGlobuline G

ACL IgM : Anticorps antiCardioLipides de type ImmunoGlobuline M

β 2GPI :Beta 2 GlycoProtéine I

DRVVT : Dilute Russel's Viper Venom Time

PTTLA : Partial Thromboplastin Time Lupus Anticoagulant

EIM :Épaisseur Intima Média

IMT :Intima Media Thickness

VOP : Vitesse d'Onde de Pouls

HTA : Hypertension Artérielle

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

ECG :ÉlectroCardioGramme

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

FC : Fréquence Cardiaque

Qc : Débit Cardiaque

FE : Fraction d'Éjection

PP : Pression Pulsée

PPp :Pression Pulsée périphérique

PPc : Pression Pulsée centrale

PA : Pression d'augmentation

Aix : Augmentation index

I. INTRODUCTION

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est un syndrome clinico-biologique auto-immun caractérisé par la persistance biologique d'anticorps antiphospholipides (APL) associée à des manifestations cliniques, isolées ou associées : thromboses artérielles, veineuses, microcirculatoires et des complications obstétricales.

Le SAPL peut être primaire lorsqu'il n'est pas associé à une autre maladie ou secondaire lorsqu'il est associé à un lupus ou une autre maladie auto-immune. Les APL peuvent également être présents sans manifestation clinique caractérisant le SAPL.

La mortalité du SAPL est due aux événements thromboemboliques artériels et veineux, la mise en place de traitement anticoagulant et antiagrégant permet de diminuer ces événements, mais l'on constate tout de même une augmentation des accidents cardio-vasculaires chez les patients traités. L'hypothèse proposée est une augmentation du risque cardio-vasculaire global. Il peut être exploré en partie par la recherche d'un vieillissement artériel accéléré.

Le vieillissement artériel peut être appréhendé par la mesure de la rigidité artérielle avec la mesure de la vitesse d'onde de pouls, par la mesure de l'épaisseur intima média (EIM) carotidienne qui caractérise le remodelage de la paroi artérielle, et par la recherche d'athérosclérose avec la mise en évidence de plaques sur les parois artérielles.

La notion de vieillissement artériel accélérée dans le SAPL n'est pas admise par tous les auteurs car il existe des divergences sur ce sujet.

Dans ce cadre l'objectif de notre étude était d'évaluer la rigidité artérielle chez des patients porteurs d'APL pour confirmer l'hypothèse d'une rigidité artérielle augmentée chez les patients présentant un SAPL.

II. CHAMPS THÉMATIQUES

II.1 Le syndrome des antiphospholipides

A. Epidémiologie

La prévalence d'APL est faible dans la population générale, mais elle peut atteindre 40% dans la population des patients lupiques [1].

B. Définition

Le SAPL est une thrombophilie acquise. Il est caractérisé par des manifestations clinico-biologiques, à savoir un risque augmenté de thrombose et de complications obstétricales et la persistance d'anomalies biologiques, les APL.

C. Critères de Sydney

Les critères de classification, actualisés à la conférence de Sydney [2] ont été publiés en 2006.

Critères cliniques

1. Thrombose vasculaire

Au moins un épisode de thrombose veineuse ou artérielle ou des petits vaisseaux dans n'importe quel organe. La thrombose doit être confirmée par des méthodes objectives validées (imagerie ou histologie). En cas de confirmation histologique, la thrombose doit être présente sans signe inflammatoire de la paroi vasculaire.

2. Morbidité obstétricale

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

ou

b. Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 37^e semaine de grossesse, suite :

à une éclampsie ou à une pré-éclampsie grave ou à une insuffisance placentaire documentée.

ou

c. 3 avortements spontanés ou plus survenant avant 10 semaines de grossesse après exclusion de toutes causes anatomiques

ou hormonales maternelles et de toutes causes chromosomiques d'origine parentale.

Critères biologiques

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

ou

2. Présence d'anticorps anticardiolipide (aCL) de type IgG ou de type IgM dans le sérum ou dans le plasma à des titres intermédiaires

ou élevés (c'est-à-dire > 40 U GPL ou MPL, ou > 99^e percentile), à 2 occasions au moins espacées d'au moins 12 semaines, utilisant une méthode Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) standardisée.

ou

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

D. Manifestations cliniques détaillées

1. Thromboses veineuses

Ce sont de loin les plus fréquentes [3], les territoires profonds veineux des membres inférieurs sont les plus souvent concernés, mais tous les sites sont possibles. L'attention doit être attirée vers un SAPL d'autant que le territoire est inhabituel : veine cave supérieure ou inférieure, veines rénales ou surrénales, veines mésentériques, veine porte ou sus-hépatiques, veines rétiniennes, ou veines des sinus veineux cérébraux.

Il a été démontré qu'un ACC était le test biologique de détection des APL le plus fortement associé aux thromboses [3] . Le risque de thrombose veineuse associé à ce type d'anticorps est multiplié par 6, alors que le risque de thrombose veineuse associé aux ACL est nettement moins élevé, multiplié par 2 [4].

2. Thromboses artérielles

Ces thromboses ont la particularité de survenir dans des contextes différents. Les APL sont prothrombogènes et peuvent provoquer des thromboses sur des artères saines. Il est également suspecté un vieillissement artériel chez les patients présentant un SAPL, ce qui provoque des plaques d'athérosclérose, un épaissement de l'EIM, une rigidité artérielle et une dysfonction endothéliale. Dans le cadre des patients présentant un SAPL secondaire à un lupus il existe aussi une composante inflammatoire.

Parmi les manifestations artérielles, seules les thromboses artérielles font partie des critères de classification, quels que soient leurs sites et leurs mécanismes (thrombose *in situ*, embolies d'origine cardiaque valvulaire ou intracavitaire).

La thrombose peut toucher tous les territoires artériels quel que soit le calibre vasculaire, des gros vaisseaux à la microcirculation. Le système nerveux central est plus fréquemment concerné, avec une atteinte du territoire carotidien plus souvent que le système vertébro-basilaire. Le risque de récurrence est important en l'absence de traitement.

Les APL sont reconnus comme un véritable facteur de risque indépendant d'accident ischémique cérébral [5], avec un risque de récurrence important après un premier épisode en l'absence de traitement. Ce risque est 8 fois plus élevé lorsque les APL sont présents [6].

Le risque de thrombose artérielle associé aux anticorps est très hétérogène et c'est l'ACC qui est associé au plus fort risque de thrombose artérielle [7].

3. Événements obstétricaux

La forme obstétricale du SAPL est en général la conséquence d'une ischémie placentaire, elle se caractérise par des pertes fœtales et embryonnaires, mais peut aussi donner des tableaux cliniques d'éclampsie. L'ischémie est liée à des infarctus localisés. Les femmes porteuses d' APL qui ont fait une première perte fœtale, ont moins de 10% de chance de mener spontanément une grossesse ultérieure à terme, en revanche avec l'association aspirine et héparine, les chances de succès de mener à bien une grossesse atteignent 80% [8]. Parmi les femmes qui ont eu des fausses couches à répétition, environ 15% ont des APL. Leur rattachement au SAPL paraît discutable, surtout s'il n'existe que des ACL

isolés à taux faibles. La relation avec le SAPL paraît plus probable si l'interruption de grossesse survient au deuxième trimestre, si les APL persistent à un titre élevé, si l'analyse du placenta montre des lésions de vasculopathies thrombotiques avec infarctus [9].

Le risque relatif de prééclampsie chez la femme atteinte de SAPL est de 9,7. Le doppler utéroplacentaire est un bon outil prédictif de ce risque. La persistance de résistance élevée dans le réseau vasculaire utérin est fortement corrélée au risque de prééclampsie, ainsi que la présence en doppler d'incisure protodiastolique (ou notch).

4. Manifestations cliniques ne faisant pas partie des critères

a. Atteinte valvulaire cardiaque

La présence de lésions valvulaires cardiaques est fréquente dans le SAPL indépendamment du lupus : végétations, épaississement valvulaire, dysfonction valvulaire. Celles-ci peuvent être présentes en l'absence de manifestations cardinales du syndrome et ne sont pas considérées comme des critères de classification. Les végétations de type endocardite de Libman-Sachs sont considérées comme très évocatrices du SAPL mais la part respective du lupus systémique associé aux APL reste à discuter.

b. Livedo

Il est fréquent dans le SAPL, mais n'est pas spécifique de ce syndrome. Il peut prendre plusieurs aspects cliniques, *reticularis* ou *racemosa*. La présence de thrombose microvasculaire cutanée est souvent observée dans le SAPL, en l'absence d'inflammation de la paroi artérielle, mais elle n'est pas nécessaire au diagnostic.

c. Thrombopénie

Deux types sont décrits, un premier autoimmun par destruction plaquettaire accélérée, associée à un risque hémorragique, un second dû à l'activation de la coagulation associé à un risque de thrombose.

d. Atteinte rénale, néphropathies aux APL

Une atteinte rénale spécifique a été décrite au cours du SAPL, elle est caractérisée par une microangiopathie thrombotique, des artériolles, et des capillaires glomérulaires. Ces lésions sont décrites au cours du SAPL primaire ou associées à un lupus. Il est nécessaire d'exclure d'autres causes d'ischémie rénale chroniques pour retenir ce diagnostic (vascularite, purpura thrombocytopénique...)

e. Atteintes neurologiques non ischémiques

D'autres manifestations neurologiques que les ischémies ont été décrites comme, des épilepsies, des migraines ainsi que la survenue de troubles cognitifs.

f. Thromboses *in-utero*, thromboses néonatales

Quelques cas de thrombose *in utero* ou néonatales ont été décrits, leur association au SAPL reste hypothétique.

II.2 Vieillissement artériel

A. Histologie de l'arbre artériel

On décrit classiquement trois couches successives dans la paroi artérielle : l'adventice, la média et l'intima. On retrouve principalement dans l'intima des cellules endothéliales, dans la média des cellules musculaires lisses et dans l'adventice des péricytes et des fibroblastes. La présence de macrophages est plutôt liée à des situations inflammatoires pathologiques. Cette répartition cellulaire par couches n'est pas figée, on observe au cours de certaines pathologies des migrations cellulaires et des changements phénotypiques [10].

B. Vieillissement artériel

Il se traduit par un épaissement et une rigidification des parois artérielles [10], ce qui correspond à la définition de l'artériosclérose. La dégradation de l'arbre vasculaire au cours du vieillissement aboutit à des événements cliniques cardio et / ou cérébro-vasculaires (IDM ou AVC).

1. L'athérosclérose

Elle est définie par l'organisation mondiale de la santé comme « une association de remaniement de l'intima des artères de gros et de moyen calibre consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires ». Elle est formée de lésions localisées, qui s'accompagnent d'une diminution du calibre artériel et qui siègent principalement au niveau des artères élastiques [10].

2. L'artériosclérose

Elle est définie comme « l'épaississement et la perte d'élasticité de la paroi des artères de toutes tailles ». Elle est le résultat de lésion tout le long de l'arbre artériel. Elles se traduisent par une perte d'élasticité liée à des modifications structurales de l'intima et de la média. Il en résulte une diminution de la compliance des artères élastiques et une perte de la fonction endothéliale [10].

3. Le vieillissement accéléré

Il est caractérisé par une évolution plus rapide de l'altération vasculaire chez un sujet donné par rapport à la population d'âge identique [10].

4. Exploration du vieillissement artériel

On dispose de marqueurs structuraux et fonctionnels de l'artère, qui permettent de définir de nouvelles populations à risque artériel. En effet les études épidémiologiques ont permis de définir des facteurs de risque cardio-vasculaire classique, mais la majorité des événements cardiovasculaires surviennent chez des patients considérés à faible risque [11]. Deux éléments principaux de morphologie vasculaire, sont considérés comme des marqueurs intermédiaires : la rigidité artérielle et l'épaisseur intima-média.

C. Détection d'un vieillissement artériel précoce

a. Introduction

Le vieillissement artériel peut être évalué par :

- la mesure de la rigidité artérielle, qui traduit une diminution de la compliance de la paroi artérielle.

- La mesure de l'EIM qui traduit un remodelage de l'intima et de la média.
- La recherche de plaques d'athéroscléroses.

La majorité des maladies cardio-vasculaires ont comme lésion sous-jacente un vieillissement artériel global, qui constitue le lit de ces affections. Ce vieillissement artériel est muet pendant de nombreuses années.

L'intérêt de détecter ces lésions précoces d'athérosclérose est de fournir une évaluation précise de l'état cardio-vasculaire, avant l'apparition de symptômes cliniques.

b. La rigidité artérielle

Elle est un marqueur fonctionnel du système artériel, la mesure de la VOP aortique permet d'évaluer la compliance artérielle et fournit une estimation globale de la charge athérosclérotique [12].

Avec l'âge ou en présence d'athérosclérose ou d'HTA, les caractéristiques anatomiques, structurales et fonctionnelles des artères se modifient. Le vieillissement artériel est caractérisé par une augmentation de la rigidité pariétale due à des modifications structurales : raréfaction et altération des fibres élastiques, augmentation du collagène, calcification du mur artériel.

L'HTA entraîne des altérations fonctionnelles avec une hypertrophie des cellules musculaires lisses et diminution de la fonction endothéliale.

Ces modifications des propriétés visco-élastiques des grandes artères, engendrent une rigidité artérielle et une diminution de la compliance.

b.1 La rigidité artérielle est un marqueur indépendant de la morbidité cardio-vasculaire

De nombreuses études internationales longitudinales ont rapporté la valeur prédictive de la rigidité artérielle en termes de mortalité cardio-vasculaire [13-21], ou d'événements cardio-vasculaires (coronaropathies [22] ou AVC fatals [23]), ceci indépendamment des facteurs de risque classiques.

Ces travaux sont basés sur l'étude de la rigidité régionale aortique. L'aorte a un intérêt majeur dans la mesure de la rigidité artérielle puisque c'est elle qui contribue en grande partie à la fonction d'amortissement des gros vaisseaux.

La valeur prédictive de la rigidité artérielle aortique a été démontrée après ajustement aux principaux facteurs de risques y compris la pression artérielle brachiale. Elle aurait donc une valeur prédictive plus importante que chacun des facteurs de risque cardio-vasculaires principaux.

Dans l'étude sur la corrélation entre la rigidité artérielle aortique et la survenue d'événements coronariens de Darné et al [22], la rigidité conserve une valeur prédictive même après ajustement aux facteurs de risque de Framingham et apporte un élément supplémentaire à l'évaluation du risque cardio-vasculaire.

Une des raisons serait que la rigidité aortique est le reflet des dommages vasculaires dus à l'exposition dans la durée aux différents facteurs de risque cardio-vasculaires, alors que la mesure de la pression artérielle, des dosages glycémiques et lipidiques varient au cours du temps et pourraient ne pas refléter la réalité des lésions vasculaires [24].

La rigidité artérielle est reconnue comme marqueur indépendant de la morbi-mortalité cardio-vasculaire, sa mesure fait partie des recommandations de la société européenne de cardiologie.

b.2 Déterminants de la rigidité artérielle

De nombreuses études rapportent les différents éléments pathogéniques qui déterminent la rigidité artérielle. L'élément prépondérant est l'âge [25]. Il existe une part génétique significative [24, 26-29]. De nombreux autres facteurs sont identifiés comme le faible poids de naissance [30], le cycle menstruel [31], la ménopause [32], le manque d'activité physique [33], les facteurs de risques cardio-vasculaires majeurs comme le tabagisme [34], l'hypercholestérolémie [35-42], l'HTA [43], le diabète [44], l'insuffisance rénale terminale [45].

L'analyse multivariée de ces différents facteurs montre que ceux dont la contribution doit être prise en compte de façon significative sont l'âge la pression artérielle et dans une moindre mesure le sexe et les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires [44].

c. Arguments pathogéniques

La rigidité artérielle n'est pas un marqueur d'athérome comme l'EIM mais d'artériosclérose.

Il s'agit d'une sclérose diffuse et globale puisqu'elle concerne l'intima et la média des artères, en opposition à l'athérosclérose qui est focale est exclusivement intinale [46].

Il s'agit d'un marqueur vasculaire de lésions particulièrement précoce, car elle est présente chez de jeunes sujets porteurs de facteurs de risque cardio-vasculaires habituels [47]. On trouve également une augmentation de la rigidité artérielle chez des sujets jeunes, sains, mais susceptibles de développer une maladie cardio-vasculaire compte tenu de leur terrain familial [48].

Les facteurs de risque cardio-vasculaire habituels sont étroitement corrélés à la rigidité artérielle, comme l'âge, l'HTA, le tabagisme, l'hypercholestérolémie, le diabète.

Il est retrouvé une augmentation de la rigidité artérielle après la survenue de complications cardio-vasculaires comme l'insuffisance coronarienne [49], l'insuffisance cardiaque [50], ou les AVC [13].

Une augmentation de 1m/s de la vitesse d'onde de pouls est associée à une augmentation significative de la mortalité [51].

La société européenne de cardiologie recommande de considérer comme normale une VOP aortique inférieure à 10 m/sec, limite entre 10 et 12 m/sec et pathologique au delà de 12 m/sec [52].

Dans l'étude PARATGE (équipe du Pr Bénétos et Salvi) en cours de parution, il a été démontré chez des sujets âgés que les patients présentant des défaillances cardiaques (insuffisance cardiaque, ischémie coronarienne, et fibrillation atriale) ont une amplification de la pression artérielle moins importante que les sujets ne présentant pas de défaillance cardiaque.

d. Epaisseur intima-média

L'augmentation de l'EIM permet de préciser la composante athéroscléreuse [53] des lésions artérielles, il s'agit d'un épaissement fibreux et lipidique, avec augmentation de l'élastine et du collagène de la matrice et hyperplasie des cellules musculaires lisses sous endothéliales. Ces dépôts aboutissent lorsqu'ils sont installés en foyer à la formation de plaques d'athéromes [46].

L'EIM est un marqueur précoce de l'athérome, comme l'a montré une étude portant sur des enfants sains, nés de parents aux antécédents cardiovasculaires, qui retrouvait une augmentation de l'EIM [54].

La relation entre l'EIM et les autres facteurs de risque classiques a été démontrée dans de nombreuses études [55-60], ainsi que la relation entre EIM et les événements cardiaques. L'EIM est également prédictive du risque de développer des plaques d'athérosclérose [61].

d.1 Définition de l'épaisseur intima média notion échographique

La paroi artérielle apparaît sur les images échographiques, sous forme de trois couches bien distinctes :

- une couche interne, de tonalité grise d'échogénicité moyenne
- une couche intermédiaire, anéchogène ou très hypoéchogène
- une couche externe, hyperéchogène.

Si, dans le vocabulaire courant, ces couches échographiques sont assimilées à tort respectivement à l'intima, la média, et l'adventice, il n'existe pas de concordance stricte entre couches échographiques et histologiques, car l'échographie ne montre pas les structures histologiques elles-mêmes, mais les interfaces qui les séparent.

Ainsi, par exemple, l'intima est délimitée sur l'image échographique par deux interfaces (l'interface sang-intima et l'interface intima-média).

Habituellement déterminées avec une grande précision, les interfaces peuvent être difficiles à distinguer du fait des limites échographiques de la résolution spatiale.

L'épaisseur propre de l'intima est donc trop faible pour que les deux interfaces qui la délimitent puissent être clairement distinguées, d'autant que la deuxième interface est constituée par le passage d'un milieu hyper-échogène (intima) à un milieu hypo-échogène (média) donc de représentation échographique moins précise.

En revanche les interfaces sang-intima et média-adventice, déterminées l'une et l'autre par le passage d'un milieu hypoéchogène à un milieu plus échogène, donnent naissance à des échos précis, de sorte que l'épaisseur formée par l'intima plus la media peut être très précisément mesurée. Ce paramètre est communément désigné épaisseur intima média (EIM).

La mesure de l'épaisseur du complexe intima média est très largement utilisée dans les études prospectives destinées à déterminer la progression de l'athérosclérose dans les populations à risque et à mettre en évidence l'effet éventuel des thérapeutiques.

d.2 Epaisseur intima média et facteurs de risque cardio-vasculaires

Il existe une corrélation entre les valeurs de l'EIM et les facteurs de risque cardio-vasculaire. L'âge [62, 63] est celui qui est le plus corrélé à l'EIM avec le plus de puissance, entre 45 et 65 ans, l'EIM augmente de 0,01 mm par an [63]. Le sexe [62, 64], l'EIM est plus élevé chez l'homme avec une progression de l'épaississement plus rapide que chez la femme. L'HTA [62, 65, 66], les dyslipidémies [62, 67], le tabac [62, 68], la résistance à l'insuline et le diabète [69] le sont également. Cette relation entre EIM et diabète est faible mais elle semble renforcée par

l'association d'une dyslipidémie [70]. L'IMC [64] et l'insuffisance rénale chronique le sont également.

d.3 Epaisseur intima média et lésions cardio-vasculaires

La plupart des études transversales ont dans le même temps étudié la relation existant entre l'EIM et diverses altérations cardio-vasculaires. Des corrélations ont ainsi été retrouvées entre l'EIM et l'hypertrophie du ventricule gauche, l'altération de la substance blanche cérébrale, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et surtout la maladie coronarienne sténosante diagnostiquée par coronarographie [71, 72]. L'élévation de l'EIM est corrélée à une élévation du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral [72].

d.4 Signification pathogénique de l'épaississement intima-média

L'épaississement de l'EIM observé chez certains sujets présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire, atteints de lésions cardio-vasculaires cliniques ou infra-cliniques n'est pas synonyme d'athérosclérose.

L'épaississement intima-média que l'on observe fréquemment chez les patients hypertendus au niveau des artères carotides et fémorales, peut être dû à une augmentation de l'épaisseur de la média artérielle par hypertrophie fibromusculaire non athéromateuse.

Les techniques échographiques actuelles ne permettent malheureusement pas de différencier au sein d'un épaississement intima-média la part liée à l'épaississement médial non athéromateux et celle liée à l'épaississement intimal plus souvent athéromateux.

La signification physiologique, non univoque de l'épaississement intima-média, peut être considérée comme un obstacle à l'utilisation de ce

paramètre comme marqueur d'athérosclérose précoce, mais les études prospectives ont montré que l'épaississement de l'intima-média mesuré au niveau des artères carotidiennes était associé de façon très significative avec la plupart des facteurs de risque cardio-vasculaires traditionnels ou non.

On considère donc que l'épaississement de l'intima-média est le reflet intégré des facteurs de risque d'athérosclérose au cours du temps, et qu'elle est un indicateur d'athérosclérose généralisée et de la maladie coronaire.

On rejoint ici la notion de phénotype artériel intermédiaire étant donné que le stade de la prévention primaire est dépassé, mais l'absence de symptomatologie n'autorise pas à parler de prévention secondaire.

e. Épaisseur intima média et rigidité artérielle

La Rotterdam Study de Van Popele et al [12] a démontré qu'il existe qu'il existe une forte corrélation positive entre la VOP et l'EIM.

f. Évaluation des résistances périphériques

On considère que la loi d'Ohm s'applique au système cardio-vasculaire.

Ainsi la PAM = débit cardiaque x résistances périphériques

Le débit cardiaque est fonction du volume d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque.

Pour une fréquence cardiaque et un volume d'éjection systolique donnés, la PAM ne peut être augmentée que par une augmentation des résistances vasculaires périphériques.

II.3 Le vieillissement artériel précoce dans le lupus et le SAPL

A. Rigidité artérielle et lupus

Roman et al [73] ont mis en évidence une rigidité artérielle augmentée dans une population de patients lupiques par rapport à une population non lupique, ce qui peut traduire un vieillissement artériel accéléré. Dans la population lupique un lien a été décrit entre les APL et une athérosclérose précoce (Svenungsson [74] et al ; Manzi [75] et al)

B. Rigidité artérielle et SAPL

Belizna et al [76] et Charakida et al [77] ont trouvé une rigidité artérielle plus augmentée chez les patients présentant des APL par rapport à des sujets sans APL. Farnazeh-far et al [78] n'ont pas trouvé de rigidité artérielle augmentée chez des patients lupiques présentant des APL par rapport à des sujets lupiques sans APL.

Farzaneh-far et al [78] ont comparé des patients lupiques à des patients présentant un SAPL secondaire à un lupus, chez qui ont été exclus les patients présentant des manifestations coronariennes ischémiques. Il est possible que cette absence de différence significative soit due à l'exclusion des patients coronariens et du manque de puissance de l'étude puisque les patients lupiques présentaient déjà une rigidité artérielle augmentée

C. EIM et SAPL

Medina et al [79], Ames et al [80], Der et al [81], Bélizna et al [76], Charakida et al [77], Svenungsson et al [74] ont trouvé une EIM augmentée chez les patients présentant des APL par rapport à des sujets ne présentant pas d'APL. Au contraire Jimenez et al [82], Farnazeh et al [78], Bilora et al [83] n'ont pas retrouvé d'augmentation de l'EIM chez les patients présentant des APL par rapport à des sujets sans APL.

La différence entre ces résultats peut provenir du fait que la définition de l'EIM varie en fonction des études, et que la différence retrouvée entre les patients avec APL et les sujets sans APL se majore avec l'âge.

D. Plaque d'athérosclérose et SAPL

Belizna et al [76] ont trouvé plus de plaques d'athérosclérose chez les patients présentant des APL par rapport à des sujets sans APL.

Jimenez et al [82], Farnazeh-far et al [78], Medina et al [79], et Manzi et al [75] n'ont pas trouvé plus de plaques d'athéroscléroses chez les patients APL que chez les témoins.

La différence entre ces résultats peut provenir du fait que la définition de la plaque d'athérosclérose varie d'une étude à l'autre, et que la fréquence des plaques augmente avec l'âge.

III. HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE :

III.1 Hypothèses

- La rigidité artérielle est augmentée chez les patients présentant des APL.
- La rigidité artérielle chez les patients présentant des APL est influencée par d'autres facteurs (facteur de risque cardio-vasculaire, inflammation)

III.2 Objectif principal

Démontrer que la rigidité artérielle est augmentée chez les patients présentant des APL, par rapport à des sujets ne présentant pas d'APL, par la mesure de la VOP.

III.3 Objectifs secondaires

Rechercher s'il existe une corrélation entre la présence d'ACC ou le taux d'ACL et la VOP.

Rechercher une différence de rigidité artérielle (VOP) entre les groupes SAPL primaire, SAPL secondaires, et APL.

Rechercher une différence de rigidité artérielle (VOP) entre les patients avec des manifestations artérielles, veineuses ou obstétricales du SAPL.

Rechercher des corrélations entre la rigidité artérielle (VOP) et les facteurs de risque cardio-vasculaire (HTA, dyslipidémie, tabagisme, antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire, âge)

- Rechercher une corrélation entre la rigidité artérielle (VOP) et les paramètres hémodynamiques (PAS, PAM, PAD, PPp, PPc, amplification, Aix)
- Rechercher s'il existe une augmentation des résistances périphériques chez les patients présentant des APL.
- Rechercher s'il existe une différence d'amplification chez les patients présentant des APL en fonction de leur appartenance aux groupes APL asymptomatiques, SAPL primaire, et SAPL secondaire.
- Rechercher une corrélation entre la rigidité artérielle (VOP) et la clairance de la créatinine, et les paramètres inflammatoires (fibrinogène et PCR)
- Rechercher une corrélation entre la rigidité artérielle (VOP) et les valeurs de l'EIM.

IV. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

IV.1 Type d'étude

Étude épidémiologique transversale.

IV.2 Population étudiée

Nous avons étudié des patients présentant des APL :

Soit dans le cadre d'un SAPL, primaire ou secondaire, avec des manifestations cliniques permettant de définir un SAPL selon les critères de Sydney [2] (thromboses artérielles, veineuses, microcirculatoires ou complications obstétricales).

Soit sans manifestation clinique permettant de définir des patients porteurs d'APL asymptomatiques.

Cette population a pu être cloisonnée en sous groupes :

SAPL primaire

SAPL secondaire

APL asymptomatiques

Thromboses veineuses

Thromboses artérielles

Complications obstétricales

Nous avons également étudié les facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels que sont : l'âge, le sexe, l'HTA, le diabète, les dyslipidémies ou les antécédents familiaux précoces de maladies cardio-vasculaires.

Nous avons également étudié la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault, la protéine C réactive (PCR) et le Fibrinogène.

Nous avons étudié l'EIM chez 33 de nos patients.

IV.3 Critères d'inclusion

Patients : présence d'APL (ACC ou ACL) définie par les critères biologiques de Sydney [2].

Parmi les patients porteurs d'APL asymptomatiques et atteint d'une maladie auto-immune, un patient est atteint de sclérodermie, un patient est atteint d'un syndrome d'Evans et un patient est atteint d'un rhumatisme psoriasique. Parmi les patients atteints d'un SAPL secondaire, un patient est atteint d'une myasthénie (associée à un lupus), un patient est atteint d'une thyroidite auto-immune, un patient est atteint d'une pseudo-polyarthrite rhizomélisque et un patient est atteint d'une sclérose en plaque associée à une maladie de Basedow.

Sujets sains : sujets sans antécédent connu d'APL.

IV.4 Critères de non inclusion

âge inférieur à 18 ans

grossesse

refus de consentement

V. MATÉRIEL ET MÉTHODE

V.1 Mesure de la rigidité artérielle

1. Méthodologie de la mesure de la VOP

Le système utilisé, **PulsePen®**, validé en décembre 2004 [84] permet d'évaluer la pression artérielle centrale et la rigidité artérielle.

Il permet la mesure par un seul examinateur, de façon consécutive rapide, des ondes de pouls carotidienne commune et fémorale commune, de façon synchrone avec l'enregistrement d'électrocardiogramme par trois électrodes (au niveau des deux bras et de la cuisse gauche).

Ainsi a été d'abord enregistré le temps de retard de l'onde de pouls carotidien (Rcw, exprimé en ms), moyenne des différences temporelles entre le pic de l'onde R de l'électrocardiogramme (ECG) et le début de la pente d'ascension de l'onde de pouls carotidienne, pour cinq à dix complexes environ. Dans un second temps a été enregistré le temps de retard de l'onde de pouls fémorale (Rfw, exprimé en ms), moyenne de cinq à dix mesures des temps entre l'onde R et le début de la pente d'ascension de l'onde de pouls fémorale.

Le temps de propagation de l'onde de pouls aorto-fémorale (Taf, exprimé en ms), a été calculé de façon automatique, comme la différence des deux moyennes, sa formule est :

$$\text{Taf} = \text{Rfw} - \text{Rcw}$$

Il est à noter que ce calcul est basé sur une approximation : en supposant que la distance entre la valve aortique et un point quelconque situé sur l'aorte descendante est approximativement égale à la distance cardio-carotidienne, et que la structure de la paroi peut être considérée comme similaire pour toutes les artères centrales, on substitue le temps carotidien de mesure au temps aortique (idéale, mais inaccessible pour un test non invasif).

La distance aorto-fémorale (Daf exprimée en mm) a été approximée comme la différence entre les distances mesurées fourchette sternale - site de mesure fémorale (arcade inguinale) et site de mesure carotidien - fourchette sternale.

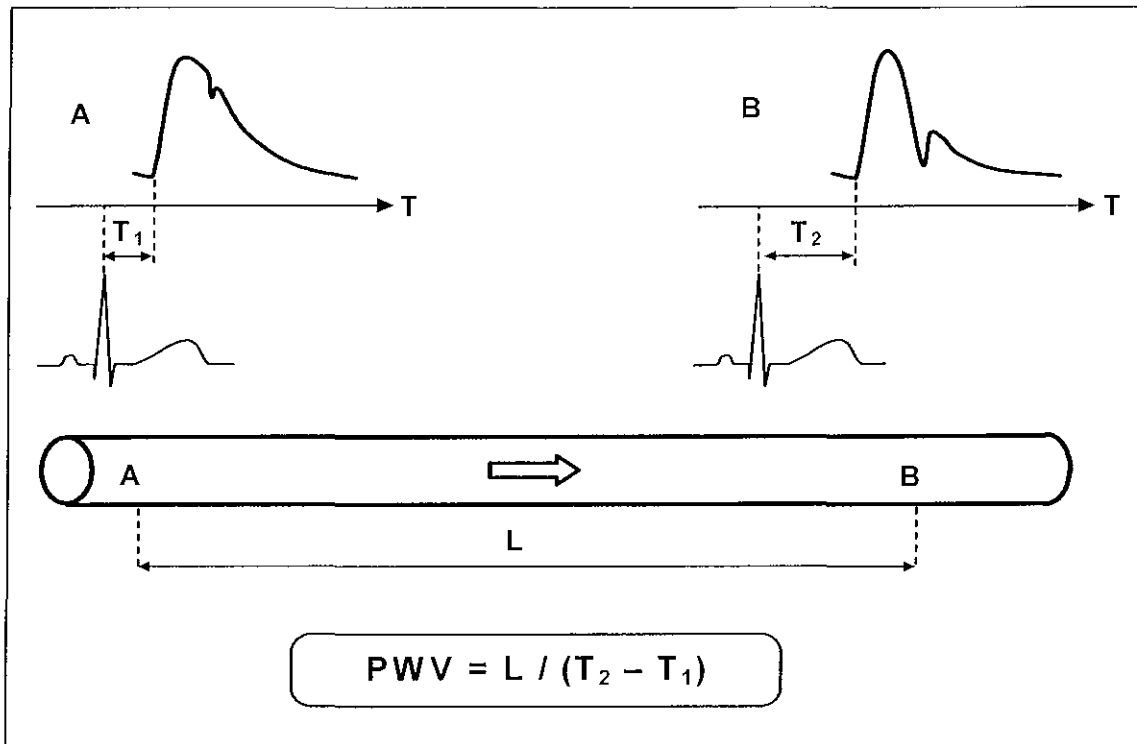
Il est à noter que la fourchette sternale est considérée comme le siège de la crosse aortique.

La vitesse de l'onde de pouls aorto-fémorale, exprimée en m/s, a été calculée comme le rapport entre la distance aorto-fémorale et le temps de propagation aorto-fémorale, sa formule est :

$$VOP = D_{af} / (R_{fw} - R_{cw})$$

La formule de la VOP est représentée dans la figure 1.

Figure 1: Représentation de la mesure de la vitesse d'onde de pouls



légende : le point A correspond à la partie proximale de l'aorte et le point B à la partie distale, la distance entre les deux points est représentée par L, T1 correspond au décalage entre le passage de l'onde de pouls et l'onde R au point A et T2 au point B.

2. Autres paramètres de la rigidité artérielle étudiés

a. Paramètres hémodynamiques

Nous avons mesuré en position allongée, après 20 minutes de repos la PAS, la PAD et la PAM, ainsi que la fréquence cardiaque, grâce à un système dynamap.

Nous avons mesuré grâce au système pulsepen® les paramètres hémodynamiques centraux et périphériques que sont : la pression pulsée

périphérique (PPp) et centrale (PPc), l'amplification, l'index d'augmentation (Aix) , et la pression d'augmentation (PA).

b. Paramètres clinicobiologiques pouvant influencer la rigidité artérielle

Nous avons calculé l'âge des patients au moment de la mesure. Nous avons calculé leur IMC (Indice de masse corporelle). Pour apprécier l'inflammation nous avons dosé le taux de fibrinogène, et de la PCR. Nous avons mesuré la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault.

V.2 Méthode de mesure de l'EIM

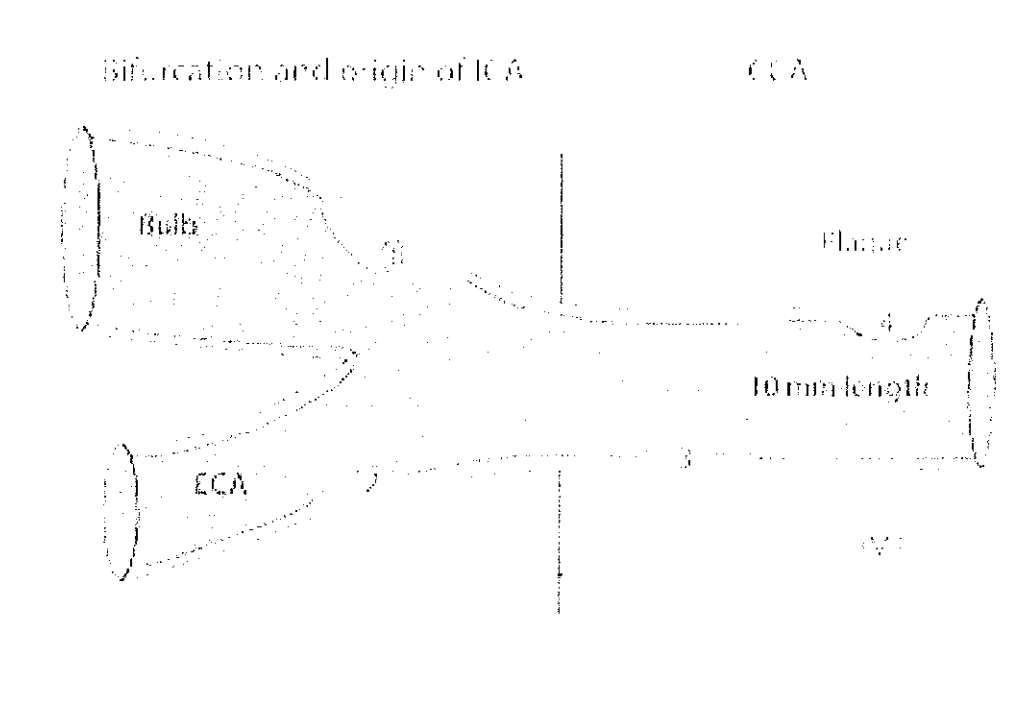
L'EIM chez l'adulte varie en fonction du site de mesure, de l'âge, et de différents facteurs de risque. Elle est comprise entre 0,35 et 1,2 mm. Elle est donc très petite devant la résolution spatiale des échographes actuels [85]. Pourtant grâce à un choix précis des sites de mesure, d'une procédure d'approche systématique, d'un enregistrement des mesures en fin de diastole et de l'utilisation de logiciels adaptés, elle répond à deux conditions indispensables : la fiabilité et la reproductibilité

1. Consensus de Mannheim et standardisation de la mesure

L'EIM n'est pas la même tout le long de l'arbre artériel. Sur les carotides, elle est plus importante à droite qu'à gauche, elle est rarement identique en vue antéro-postérieure et latérale, et sa valeur augmente au niveau des bifurcations et des courbures.

Il en découle que pour la cohérence des études, les mêmes sites doivent être étudiés, de ce concept découle le consensus de Mannheim[86] sur la standardisation des mesures.

Figure 2 : Représentation dessinée de l'arbre carotidien, avec des plaques et des mesures de l'EIM en accord avec le consensus de Mannheim :



légende : 1 : épaisseur supérieure à 1,5 mm ; 2 décrochement de la lumière > à 0,5 mm ; 3 et 4 >à 50% de l'épaisseur environnante. La zone de 10 mm correspond au site de mesure.

2. Choix du site de mesure de l'EIM

L'épaisseur intima-média n'est pas identique en fonction du site de mesure, les artères carotidiennes ont une composante élastique plus importante que les artères fémorales, ainsi la structure des artères carotidiennes est proche de celle des gros troncs artériels. La composante musculaire plus importante sur les artères fémorales fait qu'elle est plus sensible aux variations de la tension artérielle.

On constate également que l'EIM de l'artère carotidienne primitive droite est plus élevée que celle de l'artère carotidienne primitive gauche.

Le site de prédilection pour réaliser des mesures reproductibles est la partie terminale de l'artère carotidienne primitive 2cm avant la bifurcation, sur le mur postérieur de cette artère. En effet cette zone est superficielle, facile d'accès, rectiligne et se prête donc facilement à la mesure.

V.3 Tests biologiques pour les APL

Les anticorps APL (ACC et ACL) ont été mesurés selon des tests bien établis :

Les ACL ont été mesurés par une méthode immunologique de type ELISA standardisée, avec une technique recommandée par le forum européen sur les antiphospholipides [87, 88] . Seuls les anticardiolipides d'isotype IgG et/ ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre élevé (>99° percentile) ont été retenus comme validant pour définir le SAPL selon les critères de Sydney [2].

Les ACC ont été mis en évidence par deux type de réactifs : PTT-LA et / ou DRVVT [88].

Les anticorps anti β 2 GP1 non disponible en routine dans notre laboratoire, ont été réalisés dans le laboratoire du Dr San Marco à Marseille APM, lorsqu'il existait une forte suspicion de SAPL, mais que la recherche d'APL était négative dans notre laboratoire.

Les anticorps antiphospholipides ont été considérés comme positifs s'ils étaient positifs à 12 semaines d'intervalle minimum, identifiés par la même méthode selon les critères de Sydney [2].

VI. ANALYSE STATISTIQUE

Variables qualitatives : comparaison par un test t de Student, avec une signification statistique si $p < 0,05$

Variables quantitatives : corrélation si $R > 0,3$ et signification statistique si $p < 0,05$.

Analyses faites avec le programme Statview ®

VII. RÉSULTATS

Description de la population

Nous avons étudié 53 patients présentant des APL, l'âge moyen des sujets est $46 \pm 2,3$ ans comparé aux sujets sains $43,2 \pm 1,4$ ans ($p=0,37$), parmi eux une majorité de femmes qui représentent 75 % des sujets (tableau 1).

Les patients atteints d'un SAPL primaire sont majoritaires (49%), les patients atteints d'un SAPL secondaire représentent 30% et les patients présentant des APL asymptomatiques 21 % (tableau 1).

Les manifestations cliniques sont majoritairement des thromboses veineuses avec 52,8 % des sujets, les thromboses artérielles représentent 26,5 % des sujets et les complications obstétricales 16,9 % des sujets (tableau 1).

Les facteurs de risque cardio-vasculaire sont majoritairement l'HTA avec 41,5 % de sujets, les dyslipidémies sont présentes chez 30 % des sujets, 22 % sont fumeurs, 5,6 % des sujets ont des antécédents de maladies cardio-vasculaires précoces et 3,7 % sont diabétiques (tableau 2).

Tableau 1. Répartition des sujets en fonction de leur classification SAPL, des critères biologiques, des manifestations cliniques du SAPL, et du sexe.

	Nombre de sujets	%
APL		
SAPL primaire	26	49
SAPL secondaire	16	30
APL asymptomatiques	11	21
Critères biologiques		
ACC	49	79,2
ACL IgG	27	50,9
ACL IgM	22	41,5
Manifestations cliniques		
Thromboses artérielles	14	26,5
Thromboses veineuses	28	52,8
Complications obstétricales	9	16,9
Sexe		
Hommes	13	25
Femmes	40	75

Abréviations ; SAPL, syndrome des antiphospholipides ; APL, anticorps antiphospholipides ; ACC, anticoagulant circulant ; ACL, anticorps anticardiolipides ; IgG, immunoglobuline G ; IgM, immunoglobuline M

Tableau 2. Répartition des facteurs de risque cardio-vasculaire chez les patients.

	Nombre de sujets	%
Critères		
HTA	22	41,5
Dyslipidémie	16	30
Tabagisme actif	12	22
ATCD familiaux de maladie cardio-vasculaire	3	5,6
Diabète	2	3,7

Abréviation : HTA, hypertension artérielle

Description des résultats

Il existe une augmentation significative de la VOP chez les patients présentant des APL (VOP = $8,14 \pm 0,4$) comparée à la VOP des sujets ne présentant pas d'APL (VOP = $7,24 \pm 0,2$) ($p = 0,036$), (tableau3).

Tableau 3. Caractéristiques et mesures vasculaires chez les patients présentant des APL et le groupe de sujets sains sans APL.

Caractéristiques	patients porteurs d'APL (n = 53)	sujets non porteurs d'APL (n = 109)	p
AGE	46 ± 2,3	43,6 ± 1,4	0,37
Mesures vasculaires			
PAS	126,2 ± 2,84	115,6 ± 1,56	0,0005
PAM	91,4 ± 1,78	85,4 ± 1,02	0,0023
PAD	74 ± 1,45	70,3 ± 0,83	0,0250
FC	69,9 ± 1,65	67,29 ± 0,9	0,13
VOP	8,14 ± 0,4	7,24 ± 0,2	0,036
PASc	113 ± 2,5	105 ± 1,4	0,0013
PPp	52,18 ± 2,04	45,29 ± 1,22	0,0016
PPc	39,78 ± 1,73	34,64 ± 0,95	0,0056
Amplification (mmHg)	12,4 ± 0,5	10,65 ± 0,41	0,013
Amplification %	33 ± 0,1	32 ± 0,1	0,36
Aix	18,2 ± 2,7	11,18 ± 1,72	0,026
AP	9,82 ± 1	6,79 ± 0,59	0,007

Abréviations :PAS, pression artérielle systolique ; PAM, pression artérielle moyenne ; PAD, pression artérielle diastolique ;VOP, vitesse d'onde de pouls ; PASc, pression artérielle centrale; PPp , pression pulsée périphérique ; PPc, pression pulsée centrale ; Aix, index d'augmentation ; AP, pression d'augmentation ; FC, fréquence cardiaque ;

Chez les patients présentant des APL de façon persistante, la VOP n'est pas augmentée par la présence d'ACC (tableau 4).

Chez les patients présentant des ACL, il n'existe pas de corrélation entre la valeur de la VOP et le taux des ACL IgG et IgM (tableau 5).

Tableau 4. Comparaison de la VOP chez les patients porteurs d'APL en fonction de la positivité des critères suivants : ACC, thromboses artérielles, veineuses, pertes fœtales, HTA, dyslipidémie, tabagisme

VOP	Présence du critère	Absence du critère	p
ACC	7,95 ± 0,5	8,62 ± 0,8	0,51
Thromboses artérielles	9,58 ± 1,2	7,26 ± 0,4	0,051
Thromboses veineuses	8,42 ± 0,7	7,83 ± 0,4	0,513
Complications obstétricales	6,66 ± 0,3	8,44 ± 0,5	0,134
HTA	9,88 ± 0,8	6,9 ± 0,3	0,0006
Dyslipidémie	9,34 ± 0,6	7,6 ± 0,5	0,075
Tabagisme	6,9 ± 0,4	8,4 ± 0,5	0,15
Diabète	11,5 ± 3,9	8 ± 0,43	0,13
ATCDf MCV	6,58 ± 0,28	8,2 ± 0,46	0,37

Abréviations : ACC, anticoagulant circulant ; VOP, vitesse d'onde de pouls ; HTA, hypertension ; ATCDf MCV, antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire.
Comparaison des valeurs de VOP avec un test t, signification statistique pour $p < 0,05$.

Tableau 5. Corrélation entre le taux des ACL IgG et ACL IgM et les valeurs de la VOP.

VOP	R	p
ACL IgG	0,081	0,56
ACL IgM	0,045	0,75

VOP, vitesse d'onde de pouls ; ACL, anticorps anticardiolipides ; IgG immunoglobuline de type G ; IgM, immunoglobuline de type M.

Parmi les patients présentant des APL il n'existe pas de différence significative dans les sous groupes SAPL primaire, secondaire et APL asymptomatiques, (tableau 6 et 7).

Tableau 6. Valeurs de la VOP en fonction de l'appartenance aux groupes : SAPL 1, SAPL 2, et APL asymptomatiques.

Groupe	VOP
SAPL 1	8,732
SAPL 2	7,292
APLa	7,98

Abréviation : APLa, antiphospholipides asymptomatiques.

Tableau 7. Comparaison par un test T des valeurs de VOP entre les groupes SAPL1, SAPL2, et APLa.

Groupes comparés	p
SAPL1/SAPL2	0,19
SAPL1/APLa	0,57
SAPL2/APLa	0,42

Abréviations : APLa, antiphospholipides asymptomatiques.

Parmi les patients présentant des **APL** il existe une augmentation de la VOP chez les patients ayant présenté une thrombose artérielle par rapport aux patients APL sans thromboses artérielles (tableau 4), à la limite de la signification statistique.

Parmi les patients présentant des **APL** la VOP n'est pas augmentée chez les patients ayant présenté des thromboses veineuses par rapport à ceux n'ayant pas présenté de thrombose veineuse et chez les patientes ayant présenté des complications obstétricales par rapport à celles n'ayant pas présenté de complication obstétricales (tableau 4).

Parmi les patients présentant un **SAPL**, il existe une augmentation significative de la VOP plus augmentée dans le groupe de patients ayant présenté une thrombose artérielle, par rapport aux patients SAPL sans thrombose artérielle ($VOP = 10 \pm 1$ et $VOP = 7,5 \pm 0,4$; $p = 0,0207$) (tableau 8).

Tableau 8. VOP chez les patients ayant présenté des thromboses artérielles en excluant les patients avec des APL asymptomatiques :

VOP	Critère présent	Critère absent	p
Thrombose artérielle	10 ± 1	$7,5 \pm 0,4$	0,0207

Il existe une différence significative entre la VOP des patients ayant présenté une thrombose artérielle et les témoins, entre la VOP des patients ayant présenté une thrombose veineuse et les témoins, par contre il n'existe pas de différence entre la VOP des patientes ayant présenté des complications obstétricales et les témoins (tableau 9).

Tableau 9. comparaison de la VOP des patients en fonction de leurs manifestations cliniques (thromboses artérielles, veineuses et pertes fœtales) à la VOP de témoins.

VOP	Patients SAPL	sujets sains	p
Thromboses artérielles	9,54 ± 1,2	7,23 ± 0,2	0,0011
Thromboses veineuses	8,42 ± 0,7	7,23 ± 0,2	0,0281
Complications obstétricales	6,66 ± 0,3	7,23 ± 0,2	0,43

Abréviations : VOP, vitesse d'onde de pouls.

Comparaison des valeurs de la VOP par un test t, la signification statistique est atteinte si $p < 0,05$.

Il existe une VOP plus élevée avec une signification statistique chez les patients présentant des APL avec une HTA, par rapport aux patients présentant des APL sans HTA. Il existe une VOP plus élevée chez les patients présentant des APL avec une dyslipidémie ou un diabète, mais sans signification statistique, par rapport aux patients présentant des APL sans dyslipidémie ou sans diabète. Par contre nous avons retrouvé une VOP plus basse, mais non significative, chez les patients porteurs d'APL et fumeurs ou présentant une histoire familiale de maladie cardio-vasculaire par rapport aux patients présentant des APL non fumeurs ou sans antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire (tableau 4).

Il existe une forte corrélation entre les valeurs de la VOP et celles de l'âge et de la pression artérielle ($R=0,74$; $p<0,0001$), (tableau 10).

Tableau 10. Corrélation entre les valeurs de la VOP et l'âge, la pression artérielle et les paramètres hémodynamiques.

VOP	R	p
Age	0,748	< 0,0001
PAS	0,626	<0,0001
PAM	0,571	<0,0001
PAD	0,436	0,0011
PPp	0,457	<0,0001
PPc	0,47	<0,0001
Amplification	0,185	0,0183

VOP, vitesse d'onde de pouls ; PAS, pression artérielle systolique ; PAM, pression artérielle moyenne ; PAD, pression artérielle diastolique ; PPp, pression pulsée périphérique ; PPc, pression pulsée centrale.

Il existe une corrélation entre les valeurs de la VOP et les valeurs de la PAS ($R = 0,6$; $p = 0,0001$), de la PAD ($R = 0,43$; $p = 0,001$), de la PAM ($R = 0,57$; $p < 0,0001$), de la PPp ($R = 0,45$; $p < 0,0001$) et de la PPc ($R = 0,47$; $p < 0,0001$).

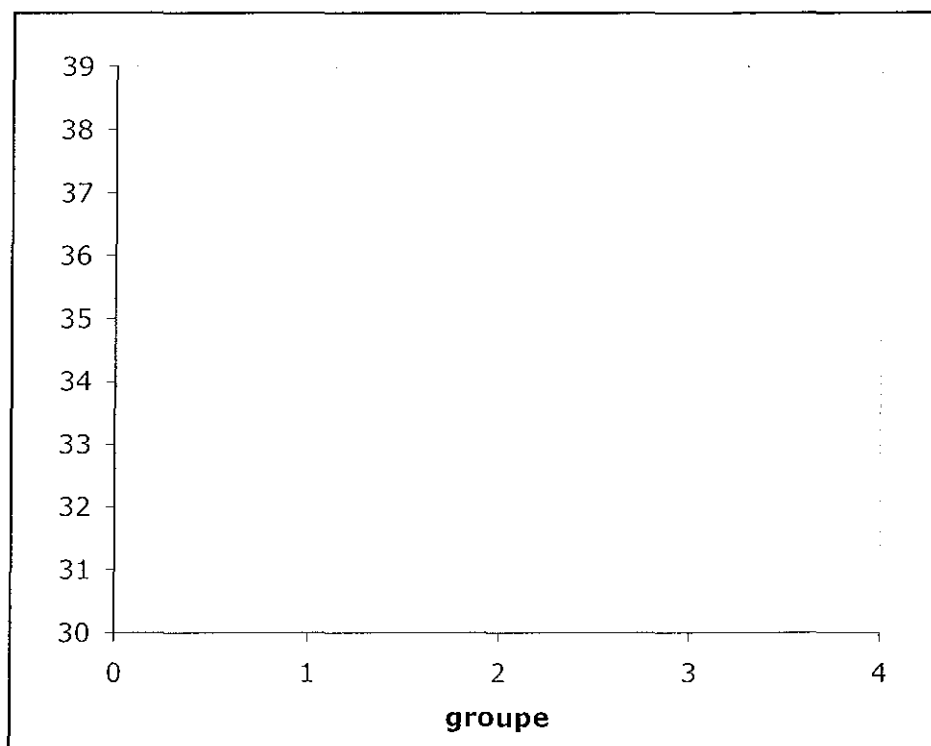
Il n'existe pas de corrélation significative entre les valeurs de la VOP et celles de l'amplification ($R = 0,185$).

Il existe une augmentation des résistances vasculaires périphériques chez les patients présentant des APL par rapport aux sujets sans APL (tableau 4), en effet on retrouve une augmentation significative de la PAM ($91,4 \pm 1,78$ chez les patients présentant des APL et $85,4 \pm 1$ chez les sujets sans APL $p = 0,002$), de plus il n'existe pas de différence significative entre la fréquence cardiaque chez les sujets présentant des APL par rapport aux sujets ne présentant pas d'APL, d'après la loi d'Ohm, si l'on considère

qu'il n'y a pas de différence de volume d'éjection systolique du cœur, entre les patients présentant des APL et les sujets sans APL, l'augmentation de la PAM ne peut provenir que d'une augmentation des résistances périphériques.

Après ajustement sur la fréquence cardiaque, l'âge et le sexe, il existe une amplification significativement plus importante dans le groupe de patients avec des APL que dans le groupe de patients avec un SAPL primaire, et une amplification plus importante mais non significative entre le groupe de patients présentant des APL que dans le groupe de patients présentant un SAPL secondaire. (figure 3) Il n'existe pas de différence d'amplification entre le groupe de patient SAPL primaire et SAPL secondaire.

Figure 3: Représentation de l'amplification aorto-brachiale de la pression pulsée (%) selon les groupes de patients présentant des APL asymptomatiques ou associés à un SAPL.



Le groupe 1 représente les patients avec des APL asymptomatiques, le groupe 2 les patients avec un SAPL primaire et le groupe 3 les patients avec un SAPL secondaire.

En réalisant un test de Fischer, après avoir effectué un ajustement sur l'âge la fréquence cardiaque et le sexe, on trouve une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe 1 et 2.

Il existe une corrélation entre la clairance de la créatinine et la VOP ($R=0,5$ et $p = 0,0001$), mais pas entre la VOP et les paramètres inflammatoires (tableau 11).

Tableau 11. Corrélation entre la VOP et les paramètres biologiques d'inflammation et de clairance de la créatinine.

VOP	R=	p=
Clairance	0,502	0,0001
Fibrinogène	0,247	0,074
PCR	0,27	0,0506

Abréviations : PCR, protéine C réactive.

On considère qu'il existe une corrélation si $R > 0,3$, et qu'il existe une signification statistique si $p < 0,05$.

Il existe une corrélation entre les valeurs de la VOP et celles de l'EIM ($R=0,49$; $p=0,0046$), tableau 12.

Tableau 12. Corrélation entre les valeurs de la VOP et celles de l'EIM chez 33 patients.

VOP	R=	p=
EIM	0,495	0,0046

Abréviations : VOP, vitesse d'onde de pouls ; EIM, épaisseur intima média.

On considère qu'il existe une corrélation si $R > 0,3$, avec une signification statistique si $p < 0,05$.

VII. DISCUSSION

Vitesse d'onde de pouls et APL :

Nous avons mis en évidence, dans cette étude prospective une rigidité artérielle augmentée chez les patients présentant des APL par la mesure de la VOP. La VOP moyenne dans le groupe APL est de $8,14 \pm 0,4$ et dans le groupe contrôle de $7,24 \pm 0,2$.

Charakida [77] et al, et Bélizna et al [76] ont mis en évidence chez des patients présentant des APL une vitesse d'onde de pouls augmentée par rapport à des sujets ne présentant pas d'APL. Par contre Farzaneh-Far et al [78] n'ont pas trouvé d'augmentation de la vitesse d'onde de pouls chez des patients APL par rapport à des sujets sans APL.

Charakida et al [77] ont comparé une population de 77 SAPL primaire (âge moyen de 49,4 ans), à 77 témoins ajustés sur l'âge et les facteurs de risque cardio-vasculaire.

Bélizna et al [76] ont étudié une population de 58 SAPL dont 28 primaires et 36 secondaires avec une sexe ratio de 1 homme pour 4 femmes. L'âge moyen était de 29 ± 10 ans.

Farzaneh-far et al [78] ont comparé dans une population lupique la rigidité artérielle entre les patients avec APL (âge moyen de $44 \text{ ans} \pm 13$) et ceux sans (âge moyen 44 ± 13). Comme les patients lupiques présentent déjà une rigidité artérielle augmentée, il possible qu'il n'y ait pas de différence entre ces deux groupes, de plus les patients avec des accidents coronariens avaient été exclus.

Parmi les patients présentant des APL, nous n'avons pas mis en évidence de différence de la VOP selon le type d'APL (ACC ou APL) ni de corrélation entre le taux des ACL IgG et la VOP.

Bélizna et al [76] ont trouvé une corrélation entre le taux des ACL IgG et la rigidité artérielle. Mais Farzaneh-Far et al [78] et Cyprien et al [89] ne retrouvent pas de corrélation entre la rigidité artérielle et le taux des ACL chez des patients lupiques. Charakida et al [77] ne l'ont pas cherché.

Il est possible qu'il y ait un effet seuil des APL, qui soit franchi dès le diagnostic de SAPL selon les critères biologiques de Sydney [2].

Vitesse d'onde de pouls et manifestations cliniques.

Dans le groupe APL, nous avons mis en évidence une augmentation de la VOP à la limite de la significativité chez les patients ayant présenté une thrombose artérielle avec une VOP à $9,58 \pm 1,2$ et une VOP à $7,26 \pm 0,4$ chez ceux qui n'ont pas présenté de thrombose artérielle.

Dans le sous groupe des patients ayant un SAPL, (exclusion des APL asymptomatiques), défini par les critères de Sydney [2], nous avons trouvé une VOP augmentée chez les patients ayant présenté une thrombose artérielle par rapport aux patients présentant un SAPL sans thrombose artérielle (10 ± 1 contre $7,5 \pm 0,4$; $p=0,02$).

Nous avons mis en évidence une VOP plus élevée dans le groupe de patients ayant présenté une thrombose artérielle ou veineuse par rapport aux témoins, mais il n'y a pas de différence entre le groupe de patientes ayant présenté des complications obstétricales (âge moyen de 38 ans) et les témoins.

Dans les études sur la rigidité artérielle chez les SAPL, Belizna et al [76] n'ont pas trouvé de différence entre les groupes selon leurs manifestations cliniques (thromboses artérielles ou veineuse ou complications obstétricales), Charakida et al [77] n'ont pas mis en évidence de rigidité artérielle différente selon les manifestations cliniques du SAPL (thromboses ou complications obstétricales).

Charakida et al [77] ont comparé dans un groupe de SAPL primaire des patientes avec des thromboses (âge moyen de 49,4 ans), sans distinctions entre les thromboses artérielles et veineuses, et des patientes avec des complications obstétricales (âge moyen de 44,6 ans). Les patientes ne devaient pas prendre de traitement antiagrégant plaquettaire pendant les 48 heures précédant les mesures, ce qui peut sous-entendre que les patientes avec des récives de thromboses artérielles n'étaient pas incluses dans leur série, puisqu'il aurait été dangereux d'interrompre leur traitement antiagrégant plaquettaire.

Bélizna et al [76] ont étudié une population de 58 SAPL dont 28 primaires et 36 secondaires avec une sexe ratio de 1 homme pour 4 femmes. L'âge moyen était de 29 ± 10 ans. Dans la population 47% avait au moins un événement thrombotique, avec 26% thrombose veineuse et 21% de thrombose artérielle et 53% de la population avait des pertes fœtales.

Ces discordances de résultats peuvent en partie être expliquées du fait de la sélection des patients dans l'étude de Charakida et al [77] et du fait de la différence d'âge, de l'absence de séparation en sous groupe thromboses veineuses et artérielles dans l'étude de Bélizna et al [76].

VOP dans les groupes SAPL primaire, secondaire, APL asymptomatique.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les valeurs de la VOP dans les groupes SAPL primaire, secondaire et APL asymptomatique.

Farzaneh-far et al [78] n'ont pas trouvé de différence significative de la rigidité artérielle entre des patients lupiques et des patients lupiques présentant des APL. Bélizna et al [76] n'ont pas trouvé de différence significative de la rigidité artérielle entre des patients présentant un SAPL primaire et un SAPL secondaire, Charakida et al [77] ont étudié des patientes présentant un SAPL primaire et des patientes présentant des APL asymptomatiques, il n'y avait pas de différence significative de VOP entre ces deux groupes.

Nous avons confirmé l'hypothèse que les APL augmentent la rigidité artérielle, indépendamment de leur rattachement aux groupes SAPL primaire ou secondaire, et au groupe APL asymptomatiques.

VOP et EIM.

Nous avons trouvé une corrélation entre les valeurs de la VOP et de l'EIM.

Il existe une corrélation entre les valeurs de la VOP et celles de l'EIM [12]. Charakida et al [77], Bélizna et al [76] et Farzaneh-far et al [78] n'ont pas étudié la corrélation entre la VOP et l'EIM.

Notre résultat confirme qu'il existe chez les patients porteurs d'APL une corrélation entre la VOP et l'EIM.

VOP et autres paramètres :

VOP et facteur de risque cardio-vasculaire.

Dans notre population d'APL, il existe une fréquence importante de patients hypertendus (41,5%), de dyslipidémiques (30%) et de tabagiques (22%). La VOP chez les hypertendus est plus élevée que chez les non hypertendus avec un degré de significativité statistique, et il existe une corrélation significative entre la TAS et la VOP ($R = 0,6$ et $p < 0,0001$).

Charakida et al [77] ont dans leur étude 20% de patientes hypertendues, 36 % de patientes dyslipidémiques, 17 % de patientes fumeuses, et 1% de femmes diabétiques.

Bélizna et al [76] ne précisent pas le nombre de sujets hypertendus, dyslipidémiques, et diabétiques, mais il existe 48% de sujets fumeurs.

Farzaneh-far et al [78] ont trouvé dans leur étude 27% de patients hypertendus, 42 % de patients fumeurs, et 4% de patients diabétiques, ils ne précisent pas le nombre de patients dyslipidémiques.

Au total il existe une grande disparité de la répartition des facteurs de risque cardio-vasculaire dont l'hypertension dans ces études, cela peut expliquer en partie les divergences de résultats constatés.

VOP et hémodynamique

Il existe une corrélation entre la VOP et la PAS la PAD la PAM la FC la PP périphérique et centrale.

La PAM est augmentée chez les patients présentant des APL par rapport aux témoins ce qui peut être expliqué par une augmentation de résistances vasculaires périphériques.

APL et résistances périphériques

Il existe des résistances vasculaires périphériques augmentées chez les patients présentant des APL par rapport aux sujets ne présentant pas d'APL.

Ce paramètre n'a pas été étudié par Charakida et al [77] ni par Farzanehfar et al [78] ni par Bélizna et al [76].

APL et amplification

Il existe une amplification moins importante dans le groupe de patients présentant un SAPL primaire que dans le groupe de patients présentant des APL asymptomatiques, cette différence n'est pas significative entre le groupe de patients présentant un SAPL secondaire par rapport aux patients présentant des APL asymptomatiques, probablement du fait d'un effectif réduit.

À ce jour nous n'avons pas connaissance d'études sur l'amplification chez les patients présentant des APL.

L'étude PARATGE en cours de publication par l'équipe de Bénétos et Salvi est la première à avoir prouvé qu'une amplification faible était associée à une forte prévalence de défaillance cardiaque.

Nous avons mis en évidence une amplification moins importante chez les patients présentant des APL avec des manifestations cliniques que chez les patients présentant des APL sans manifestation clinique.

VOP et inflammation :

Il n'existe pas de corrélation entre les valeurs de la PCR et de la VOP ($R < 0,3$ et $p = 0,0506$), et entre les valeurs du fibrinogène et de la VOP ($R < 0,3$ et $p = 0,07$).

L'inflammation est associée chez les patients lupiques à la présence de plaque d'athérosclérose dans l'étude de Jimenez [82]. Dans l'étude de Farzaneh [78] il n'y avait pas de différence des paramètres inflammatoires entre le groupe de patients lupiques et SAPL secondaire.

Bélizna et al [76] n'ont pas mis en évidence de corrélation entre la rigidité artérielle et l'inflammation.

L'inflammation n'explique pas l'augmentation de la rigidité artérielle chez les patients présentant des APL.

VOP et clairance de la créatinine.

Nous avons trouvé une corrélation entre la VOP et la clairance de la créatinine ($R = 0,5$ et $p = 0,0001$).

Belizna et al [76] n'ont pas trouvé de corrélation entre la créatinine et la VOP,

Farzaneh-far et al [78] et Charakida et al [77] n'ont pas comparé la VOP à la clairance de la créatinine.

Belizna et al [76] ont étudié des patients jeunes avec un âge moyen inférieur à 30 ans ce qui explique pourquoi les valeurs de la créatinine ne sont pas pathologiques, de plus la clairance de la créatinine n'était pas calculée.

L'insuffisance rénale est associée à une rigidité artérielle augmentée [44]. La clairance de la créatinine diminue avec l'âge, des patients, il existe donc un facteur confondant entre ces deux paramètres.

VIII. CONCLUSION

La rigidité artérielle est augmentée chez les patients présentant des APL de façon persistante. Cette augmentation est plus importante chez les patients ayant présenté une thrombose artérielle. Il existe une corrélation significative entre la rigidité artérielle et l'hypertension artérielle. Il existe également une corrélation entre l'âge et la VOP. La VOP est indépendante de l'appartenance aux groupes SAPL primaire, secondaire et APL asymptomatiques. Chez les patients APL, nous n'avons pas mis en évidence de différence de VOP entre les patients présentant des ACC ou des ACL. Il existe une plus faible amplification dans le groupe de patients présentant un SAPL primaire que dans le groupe de patients présentant des APL asymptomatiques. Enfin nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les paramètres inflammatoires et la rigidité artérielle.

La rigidité artérielle chez les patients APL est donc probablement augmentée, par la majoration des facteurs de risque cardio-vasculaire. Il est donc primordial d'équilibrer les facteurs de risque cardio-vasculaire chez les patients présentant des APL. La recherche d'une faible amplification chez les patients présentant des APL, pourrait permettre d'identifier des patients présentant un risque cardio-vasculaire plus élevé.

IX. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Wahl D, Guillemain F, De Maistre E, Perret-guillaume C, Lecompte T, Thibault G. Thromboses veineuses au cours du lupus érythémateux systémique. *Ann Med Nancy*. 1998;27:21-3.
- [2] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306.
- [3] E. Hachulla LD, J. Arvieux. Syndrome des antiphospholipides EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). 2007;Hématologie, 13-022-C-10, 2007.
- [4] Wahl D, Saadi L, Perret-guillaume C, Membre A, Frederic M, Devignes J, et al. Syndrome des antiphospholipides. Classification actuelle et indications thérapeutiques. 2007.
- [5] Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology*. 1993 Oct;43(10):2069-73.
- [6] Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *The New England journal of medicine*. 1995 Apr 13;332(15):993-7.
- [7] Wahl DG, De Maistre E, Guillemain F, Regnault V, Perret-Guillaume C, Lecompte T. Antibodies against phospholipids and beta 2-glycoprotein I increase the risk of recurrent venous thromboembolism in patients without systemic lupus erythematosus. *Qjm*. 1998 Feb;91(2):125-30.
- [8] Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ (Clinical research ed)*. 1997 Jan 25;314(7076):253-7.
- [9] Lockshin MD. Pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Thrombosis and haemostasis*. 1999 Aug;82(2):641-8.
- [10] Cottart. Biologie du vieillissement artériel et artériosclérose. *C R biologies* 322. 2009.
- [11] Boutouyrie. Marqueurs structuraux et fonctionnels de l'artère. 2005.
- [12] van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001 Feb;32(2):454-60.
- [13] Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003 May;34(5):1203-6.
- [14] Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 10-16;366(9489):895-906.

- [15] Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Jul;15(7):1014-21.
- [16] Khaw KT, Warcham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Annals of internal medicine*. 2004 Sep 21;141(6):413-20.
- [17] Kizer JR, Dahlöf B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005 Jan;45(1):46-52.
- [18] Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension*. 1994 Mar;23(3):395-401.
- [19] Miller JP, Perry HM, Jr., Rossiter JE, Baty JD, Carmody SE, Sambhi MP. Regional differences in mortality during 15-year follow-up of 11,936 hypertensive veterans. *Hypertension*. 1994 Apr;23(4):431-8.
- [20] Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension*. 2001 Apr;37(4):1075-82.
- [21] Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1527-35.
- [22] Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension*. 1989 Apr;13(4):392-400.
- [23] Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997 Dec;30(6):1410-5.
- [24] Sato Y, Shiraishi S, Oshida Y, Ishiguro T, Sakamoto N. Experimental atherosclerosis-like lesions induced by hyperinsulinism in Wistar rats. *Diabetes*. 1989 Jan;38(1):91-6.
- [25] Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999 Jul 27;100(4):354-60.
- [26] Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999 May 11;99(18):2434-9.
- [27] Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41.
- [28] Safar ME. Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications. *Journal of hypertension*. 1989 Oct;7(10):769-76.
- [29] Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *Journal of internal medicine*. 1991 Mar;229(3):225-31.
- [30] Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2085-90.

- [31] Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Oct;12(10):2117-24.
- [32] Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001 Dec;21(12):2046-50.
- [33] Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3384-90.
- [34] Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):657-63.
- [35] Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J*. 2005 Mar;69(3):259-64.
- [36] Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000 Sep;20(9):2070-5.
- [37] Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *Journal of hypertension*. 2001 Mar;19(3):381-7.
- [38] Kool MJ, Hocks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993 Dec;22(7):1881-6.
- [39] Nicolo D, Monestier M. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2004 Aug;112(2):183-9.
- [40] Reneman RS, van Merode T, Hick P, Muytjens AM, Hocks AP. Age-related changes in carotid artery wall properties in men. *Ultrasound in medicine & biology*. 1986 Jun;12(6):465-71.
- [41] Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004 Feb;43(2):176-81.
- [42] Simon AC, Levenson J, Bouthier J, Safar ME, Avolio AP. Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension*. 1985 Sep-Oct;7(5):675-80.
- [43] Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):664-70.
- [44] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006 Nov;27(21):2588-605.
- [45] Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, Stratos C, Diamantopoulos L, Michaelides A, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *European heart journal*. 2000 Mar;21(5):390-6.
- [46] Capron L. [Mechanisms of macrovascular involvement in diabetic subjects]. *Diabete & metabolisme*. 1994 Nov;20(3 Pt 2):357-61.

- [47] Bhuiyan AR, Srinivasan SR, Chen W, Paul TK, Berenson GS. Correlates of vascular structure and function measures in asymptomatic young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):1-7.
- [48] Hopkins KD, Lehmann ED, Jones RL, Turay RC, Gosling RG. A family history of NIDDM is associated with decreased aortic distensibility in normal healthy young adult subjects. *Diabetes care*. 1996 May;19(5):501-3.
- [49] Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002 Jan;39(1):10-5.
- [50] Giannattasio C, Failla M, Stella ML, Mangoni AA, Turrini D, Carugo S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension*. 1995 Sep;26(3):491-6.
- [51] Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001 Feb 20;103(7):987-92.
- [52] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2007 Jun;25(6):1105-87.
- [53] Dauzat M RY LM, Gariépy J, Simon A, Rouvière R, Raczka V, Laroche JP, Janbon C, de Bray JM et Lopez FM. étude ultrasonographique de la paroi artérielle. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)*. 1999;angiologie,19-1150.
- [54] Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, Guarini P, Foglia MC, Bond MG, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2000 Sep 21;343(12):840-6.
- [55] Bots ML, Breslau PJ, Briet E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA, et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension*. 1992 Jun;19(6 Pt 2):717-20.
- [56] Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *American journal of epidemiology*. 1991 Aug 1;134(3):250-6.
- [57] Kong C, Elatrozy T, Anyaoku V, Robinson S, Richmond W, Elkeles RS. Insulin resistance, cardiovascular risk factors and ultrasonically measured early arterial disease in normotensive Type 2 diabetic subjects. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2000 Nov-Dec;16(6):448-53.
- [58] Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997 Mar;28(3):518-25.
- [59] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Jr., et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1992 Dec;23(12):1752-60.
- [60] O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK, Jr., Bond MG, Bommer W, Sheth S, et al. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1991 Sep;22(9):1155-63.

- [61] Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, et al. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000 Jun;20(6):1622-9.
- [62] Garipey J, Salomon J, Denarie N, Laskri F, Megnien JL, Levenson J, et al. Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998 Apr;18(4):584-90.
- [63] Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993 Sep;24(9):1297-304.
- [64] Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *Journal of hypertension*. 1998 Nov;16(11):1593-602.
- [65] Garipey J, Massonneau M, Levenson J, Heudes D, Simon A. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. *Groupe de Prevention Cardio-vasculaire en Medecine du Travail. Hypertension*. 1993 Jul;22(1):111-8.
- [66] Bots ML, Hofman A, de Bruyn AM, de Jong PT, Grobbee DE. Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam Elderly Study. *Arterioscler Thromb*. 1993 Jan;13(1):64-9.
- [67] Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991 Sep-Oct;11(5):1245-9.
- [68] Garipey J, Denarie N, Chironi G, Salomon J, Levenson J, Simon A. Gender difference in the influence of smoking on arterial wall thickness. *Atherosclerosis*. 2000 Nov;153(1):139-45.
- [69] Wagenknecht LE, D'Agostino R, Jr., Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997 May;28(5):999-1005.
- [70] Niskanen L, Rauramaa R, Miettinen H, Haffner SM, Mercuri M, Uusitupa M. Carotid artery intima-media thickness in elderly patients with NIDDM and in nondiabetic subjects. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996 Nov;27(11):1986-92.
- [71] Blankenhorn DH, Hodis HN. George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler Thromb*. 1994 Feb;14(2):177-92.
- [72] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4):459-67.
- [73] Roman MJ, Salmon JE, Sobel R, Lockshin MD, Sammaritano L, Schwartz JE, et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *The American journal of cardiology*. 2001 Mar 1;87(5):663-6, A11.
- [74] Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimburger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 2001 Oct 16;104(16):1887-93.

- [75] Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1999 Jan;42(1):51-60.
- [76] Belizna CC, Richard V, Primard E, Kerleau JM, Cailleux N, Louvel JP, et al. Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome: an intrinsic finding. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008 Jun;37(6):373-80.
- [77] Charakida M, Besler C, Batuca JR, Sangle S, Marques S, Sousa M, et al. Vascular abnormalities, paraoxonase activity, and dysfunctional HDL in primary antiphospholipid syndrome. *Jama*. 2009 Sep 16;302(11):1210-7.
- [78] Farzanch-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2006 Dec;54(12):3918-25.
- [79] Medina G, Casaos D, Jara LJ, Vera-Lastra O, Fuentes M, Barile L, et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003 Jul;62(7):607-10.
- [80] Ames PR, Antinolfi I, Scenna G, Gaeta G, Margaglione M, Margarita A. Atherosclerosis in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2009 Apr;7(4):537-42.
- [81] Der H, Kerekes G, Veres K, Szodoray P, Toth J, Lakos G, et al. Impaired endothelial function and increased carotid intima-media thickness in association with elevated von Willebrand antigen level in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2007;16(7):497-503.
- [82] Jimenez S, Garcia-Criado MA, Tassies D, Reverter JC, Cervera R, Gilabert MR, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2005 Jun;44(6):756-61.
- [83] Bilora F, Boccioletti V, Girolami B, Zanon E, Armani M, Petrobelli F, et al. Are antiphospholipid antibodies an independent risk factor for atherosclerosis? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002 Apr;8(2):103-13.
- [84] Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *Journal of hypertension*. 2004 Dec;22(12):2285-93.
- [85] Wendelhag I, Gustavsson T, Suurkula M, Berglund G, Wikstrand J. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system. *Clinical physiology (Oxford, England)*. 1991 Nov;11(6):565-77.
- [86] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2007;23(1):75-80.
- [87] Tincani A, Allegri F, Sanmarco M, Cinquini M, Taglietti M, Balestrieri G, et al. Anticardiolipin antibody assay: a methodological analysis for a better consensus in routine determinations--a cooperative project of the European Antiphospholipid Forum. *Thrombosis and haemostasis*. 2001 Aug;86(2):575-83.
- [88] Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. 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. *Thrombosis and haemostasis*. 1995 Oct;74(4):1185-90.

[89] Cypiene A, Kovaite M, Venalis A, Dadoniene J, Rugiene R, Petrulioniene Z, et al. Arterial wall dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009 May;18(6):522-9.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Nous avons mesuré la Vitesse d'Onde de Pouls (VOP), et l'Amplification de la Pression Pulsée (APP) (grâce au système Pulsepen®) chez 53 patients porteurs d'APL (anticorps AntiPhosphoLipides), d'âge moyen $46 \pm 2,3$ ans, dont une majorité de femmes ($n=40$, 75%). Les patients étaient soit asymptomatiques ($n=11$, 21%) soit symptomatiques sous la forme d'un SAPL (Syndrome des AntiPhosphoLipides) primaire ($n=26$, 49%) ou secondaire ($n=16$, 30%) à une maladie auto-immune. Parmi les patients, 41% étaient hypertendus, 30% dyslipidémiques et 22% tabagiques. Un groupe témoin de 109 sujets sains a été constitué. Il existe une augmentation significative de la VOP ($8,14 \pm 0,4$ m/s vs $7,24 \pm 0,2$ m/s $p=0,036$) et des résistances vasculaires périphériques chez les patients porteurs d'APL comparés aux sujets sains. Parmi les patients présentant un SAPL, la VOP est augmentée chez ceux ayant présenté une thrombose artérielle (10 ± 1 m/s vs $7,5 \pm 0,4$ m/s $p=0,02$). L'APP est plus faible chez patients présentant un SAPL primaire chez les patients présentant des APL asymptomatiques. Nous n'avons pas trouvé de différence de la VOP en fonction du type et du taux des APL. Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre les paramètres inflammatoires et la VOP. Il n'existe pas de différence significative de la VOP entre les patients présentant des APL asymptomatiques, un SAPL primaire ou secondaire. L'augmentation de la rigidité artérielle associée aux APL est en relation avec les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques. L'étude de la rigidité artérielle pourrait permettre d'individualiser les patients porteurs d'APL à haut risque cardio-vasculaire.

ABSTRACT

We studied pulsewave velocity (PWV) and the Pulse Pressure Amplification (PPA) with the Pulsepen system® in 53 patients with APL (AntiphosphoLipid antibodies), aged 46 ± 2.3 years, with a majority of women ($n=40$, 75 %). The patients were asymptomatic ($n=11$, 21 %) or symptomatic with a primary APS (AntiphospholipidSyndrome) ($n=26$, 49 %) or secondary APS ($n=16$, 30 %) to an auto-immune disease. Among the patients, 41 % presented with hypertension, 30 % with a dyslipidemia and 22 % did smoke. A control group of 109 healthy subjects was selected. There was a significant increase of the PWV ($8,14 \pm 0,4$ m/s vs $7,24 \pm 0,2$ m/s; $p=0,036$) and peripheral vascular resistances in patients with APL compared with the healthy subjects. Among the patients presenting an APS, the PWV was increased in those having presented an arterial thrombosis (10 ± 1 m/s vs $7,5 \pm 0,4$ m/s $p=0,02$). The PPA was significantly decreased in patients with a primary APS compared to the patients with asymptomatic APL. We didn't find a significant difference of the PWV according to the type of APL. The inflammatory parameters do not influence directly the PWV. There was no significant difference of the PWV between the patients presenting asymptomatic APL, primary or secondary APS.

The increase of the arterial stiffness is associated with classical cardio-vascular risk factors. The study of the arterial stiffness could identify a higher cardio-vascular risk profile in patients with APL.

TITRE EN ANGLAIS

ASSESSMENT OF THE ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

THÈSE MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2009

MOTS CLEFS

Rigidité artérielle, anticorps antiphospholipides, syndrome des antiphospholipides
Arterial stiffness, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

VU

NANCY, le 30 octobre 2009
Le Président de Thèse

NANCY, le 30 octobre 2009
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation,

Professeur D. WAHL

Mme le Professeur K. ANGIOI

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 5 novembre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Nous avons mesuré la Vitesse d'Onde de Pouls (VOP), et l'Amplification de la Pression Pulsée (APP) (grâce au système Pulsepen®) chez 53 patients porteurs d'APL (anticorps AntiPhosphoLipides), d'âge moyen $46 \pm 2,3$ ans, dont une majorité de femmes ($n=40$, 75%). Les patients étaient soit asymptomatiques ($n=11$, 21%) soit symptomatiques sous la forme d'un SAPL (Syndrome des AntiPhosphoLipides) primaire ($n=26$, 49%) ou secondaire ($n=16$, 30%) à une maladie auto-immune. Parmi les patients, 41% étaient hypertendus, 30% dyslipidémiques et 22% tabagiques. Un groupe témoin de 109 sujets sains a été constitué. Il existe une augmentation significative de la VOP ($8,14 \pm 0,4$ m/s vs $7,24 \pm 0,2$ m/s $p=0,036$) et des résistances vasculaires périphériques chez les patients porteurs d'APL comparés aux sujets sains. Parmi les patients présentant un SAPL, la VOP est augmentée chez ceux ayant présenté une thrombose artérielle (10 ± 1 m/s vs $7,5 \pm 0,4$ m/s $p=0,02$). L'APP est plus faible chez patients présentant un SAPL primaire chez les patients présentant des APL asymptomatiques. Nous n'avons pas trouvé de différence de la VOP en fonction du type et du taux des APL. Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre les paramètres inflammatoires et la VOP. Il n'existe pas de différence significative de la VOP entre les patients présentant des APL asymptomatiques, un SAPL primaire ou secondaire.

L'augmentation de la rigidité artérielle associée aux APL est en relation avec les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques. L'étude de la rigidité artérielle pourrait permettre d'individualiser les patients porteurs d'APL à haut risque cardio-vasculaire.

ABSTRACT

We studied pulsewave velocity (PWV) and the Pulse Pressure Amplification (PPA) with the Pulsepen system® in 53 patients with APL (AntiphosphoLipid antibodies), aged 46 ± 2.3 years, with a majority of women ($n=40$, 75 %). The patients were asymptomatic ($n=11$, 21 %) or symptomatic with a primary APS (AntiphospholipidSyndrome) ($n=26$, 49 %) or secondary APS ($n=16$, 30 %) to an auto-immune disease. Among the patients, 41 % presented with hypertension, 30 % with a dyslipidemia and 22 % did smoke. A control group of 109 healthy subjects was selected. There was a significant increase of the PWV ($8,14 \pm 0,4$ m/s vs $7,24 \pm 0,2$ m/s; $p=0,036$) and peripheral vascular resistances in patients with APL compared with the healthy subjects. Among the patients presenting an APS, the PWV was increased in those having presented an arterial thrombosis (10 ± 1 m/s vs $7,5 \pm 0,4$ m/s $p=0,02$). The PPA was significantly decreased in patients with a primary APS compared to the patients with asymptomatic APL. We didn't find a significant difference of the PWV according to the type of APL. The inflammatory parameters do not influence directly the PWV. There was no significant difference of the PWV between the patients presenting asymptomatic APL, primary or secondary APS.

The increase of the arterial stiffness is associated with classical cardio-vascular risk factors. The study of the arterial stiffness could identify a higher cardio-vascular risk profile in patients with APL.

TITRE EN ANGLAIS

ASSESSMENT OF THE ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

THÈSE MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2009

MOTS CLEFS

Rigidité artérielle, anticorps antiphospholipides, syndrome des antiphospholipides
Arterial stiffness, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
