

Liste des abréviations

Ac: Anticorps

ACC: Anticoagulant Circulant

aCL: Anti-cardiolipine

Ag: Antigène

aPE: Anti-phosphatidyl-éthanolamines

aPL(s): Anti-phospholipide(s)

APL+: Anti-phospholipide positif

APL -: Anti-phospholipide négatif

Anti β 2GPI: Anti-beta2-glycoprotéine I

APC: Protéine C activée

APoER2': Récepteur 2' de l'apolipoprotéine E

AVK: Anti-vitamine-K

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

CMV: Cytomegalovirus

C4bBP: C4b Binding Protéine

DRVVT: dilute Russel's Viper Venom Time /Temps Venin de Vipère Russell Dilué

EBV: Epstein BARR Virus

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

EPCR: Récepteur endothérial de la protéine C

eNOs: Isoforme endothéliale de la NO synthase

FR: Facteur de risque

GPL: isotype G PhosphoLipids

GPIb α : Glycoprotéine Ib alpha

HALD: Hôpital Aristide Le Dantec

HBPM: Héparine Bas Poids Moléculaire

IDM: Infarctus du myocarde

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule -1

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

INR: International Normalized Ratio

LA: Lupus anticoagulant

LED: Lupus Erythémateux Disséminé

MTEV: Maladie thromboembolique veineuse

MPL: isotype M PhosphoLipids

MyD88: Myeloid Différenciation factor 88

NO: monoxyde d'azote

PAI: Plasminogen Activator Inhibitor

PC: Protéine C

PLA2: Phospholipase A2

PPP2A: Phosphatase Protein Phosphatase 2A

P38MAPK: P38 mitogen –activated protein Kinase

PS : Protéine S

RR: risque relatif

uPA: Urokinase plasminogen activator

SAPL: Syndrome des anti-phospholipides

TCA: Temps de céphaline avec activateur

TF: Tissue Factor

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor

TLR: Toll like receptor

tPA: tissue Plasminogen Activator

Tm: Thrombomoduline

TMT: Tétraméthylbenzidine

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

TXA2: Thromboxane A2

VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VDRL: Venereal Desaese Research Laboratory

Liste de figures

Figure 1. Chronologie et signification des événements dans la recherche en anticorps anti-phospholipides	4
Figure 2. Inactivation du système protéine C/ protéine S par les anti β_2 GPI.....	7
Figure 3. Inhibition de l'action anticoagulante d'annexine A5	8
Figure 4. Sensibilisation des plaquettes par les anti β_2 GPI	10
Figure 5. Modèle d'activation des cellules endothéliales par les anti β_2 GPI.....	11
Figure 6. Schéma du principe du test de recherche de LA (Stago)	25
Figure 7. Automate d'hémostase STA compact TM (laboratoire Hématologie HALD).26	
Figure 8. Schéma du principe de la méthode immuno-enzymatique.....	28
Figure 9. Courbe d'interprétation et validation des résultats des aCLs	31
Figure 10. Répartition des patients selon les statuts aPLs / SAPL et la survie.....	33
Figure 11. Répartition des patients selon les tranches d'âge	34
Figure 12. Répartition des patients selon le sexe.....	34
Figure 13. Répartition des atteintes cardiaques selon le ratio du DRVVT	37
Figure 14. Répartition des patients selon le statut aPLs et SAP38L	39
Figure 15. Répartition des patients selon l'issue des patients...	40
Figure 16. Survie des patients en l'absence ou en présence des aPLs.....	41

Liste de tableaux

Tableau I. Peptides ayant une similarité avec la région GDKV de β_2 GPI	5
Tableau II. Recommandations du traitement des SAPL.....	18
Tableau III. Plan d'action correspondant à la plaque de microtitration	30
Tableau IV. Répartition des antécédents en fonction des patients	35
Tableau V. Répartition des anomalies échographiques en fonction des valves	36
Tableau VI. Répartition des patients en fonction des types d'anti-phospholipides	36
Tableau VII. Corrélation entre les anti-phospholipides et les atteintes cardiaques.....	38
Tableau VIII. Récapitulatif analytique des patients en fonction du statut SAPL	42

Sommaire

Introduction	1
Première partie : revue de la littérature	2
I. Définition	3
II. Historique	3
III. Origine des anticorps anti-phospholipides	4
IV. Physiopathologie	6
1. Action sur les inhibiteurs physiologiques de la coagulation	6
1.1. Inhibition du système protéine C- protéine S	6
1.2. Inhibition du tissue factor pathway inhibitor type I	7
1.3. Inhibition de l'effet anticoagulant de l'annexine A5	8
2. Inhibition de la fibrinolyse	8
3. Activation cellulaire par les anti-phospholipides	9
3.1. Activation des plaquettes	9
3.2. Activation des cellules endothéliales	10
3.3. Activation des monocytes	11
V. Syndrome des anti-phospholipides et les atteintes cardiaques	11
1. Diagnostic du syndrome des anti-phospholipides	11
1.1. Diagnostic positif	12
1.1.1. Critères diagnostiques révisés en 2006 à Sydney	12
1.1.2. Autres manifestations des anti-phospholipides	13
1.1.3. Syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides	16
1.2. Diagnostics différentiels des manifestations cardiaques	16
2. Prise en charge	17
2.1. Prévention primaire	17

2.2. Prévention secondaire.....	17
2.3. Traitement curatif.....	18
Deuxième partie : notre travail.....	19
I. Contexte et objectifs	20
II. Patients et méthodes	21
1. Type, durée et cadre d'étude	21
2. Critères d'inclusion	21
3. Critères de non inclusion.....	21
4. Echantillon	22
5. Variables à l'étude.....	22
6. Matériels.....	23
7. Méthodes.....	23
7.1. Collecte des données	23
7.2. Etapes pré-analytiques.....	24
7.3. Etapes analytiques	24
7.3.1. Recherche du lupus anticoagulant par le temps de venin de vipère Russell dilué (DRVVT)	24
7.3.2. Dosage des anticardiolipines et antibéta2glycoprotéine I isotypes IgM et IgG.....	27
8. Analyses statistiques	32
III. Résultats	33
1. Effectifs généraux	33
2. Caractéristiques épidémiologiques.....	34
3. Antécédents personnels	35
4. Diagnostic.....	35
5. Paramètres biologiques	36
5.1. Classification biologique des anticorps anti-phospholipides	36

5.2. Résultats de recherche du lupus anticoagulant (LA).....	37
5.3. Anticorps anti-phospholipides et atteintes cardiaques	37
6. Contrôle d'anti-phospholipides chez des patients initialement porteurs d'anti-phospholipides	38
6.1. Définition des cas de syndrome des anti-phospholipides à 3 mois	38
6.2. Patients de statut SAPL positifs	39
7. Evaluation de la survie des patients en absence ou en présence des anticorps anti-phospholipides	40
7.1. Survie des patients.....	40
7.2. Détermination de la fonction de survie des patients.....	40
IV. Discussion	43
Conclusion.....	48
Summary	49
Références	50
Annexe	59

Introduction

Les critères diagnostiques du syndrome des anti-phospholipides (SAPL) ont été révisés à Sydney en 2006. Ils comprennent : des antécédents de thromboses veineuse ou artérielle et / ou des complications obstétricales (la prématurité avant la 34^{ème} semaine de gestation en raison d'une pré-éclampsie ou d'une éclampsie ou de fausses couches répétées avant la 10^{ème} semaine de gestation ou de mort fœtale inexpliquée au-delà de la 10^{ème} semaine de gestation) en présence de la persistance des anti-phospholipides positifs pendant 12 semaines [1].

Depuis la découverte du SAPL, le spectre de manifestations s'est élargi et bien d'autres manifestations ont été décrites. Le système cardiovasculaire est effectivement l'un des organes cibles des anti-phospholipides (aPLs). En effet, les aPLs seraient responsables des atteintes coronariennes, valvulaires, et de thrombose intra-cavitaire [2]. La prévalence des anti-phospholipides dans ces atteintes serait de 40% dont 4-6% de cas de morbidité significative [2].

En outre, les mécanismes de survenue de ces atteintes cardiaques sont multiples et ne sont pas entièrement compris. L'implication de valves est un exemple typique d'une atteinte à médiation immunitaire. Par contre, une atteinte cardiovasculaire est multifactorielle et la thrombose joue un rôle important [3]. Deux nouveaux facteurs de risque (FR) ont été rapportés dans les atteintes coronariennes : l'homocystéine et les anticorps anti-phospholipides [2]. Parmi les aPLs, les anticardiolipines à des taux élevés (40 GPL/ml) sont un facteur de risque indépendant de l'infarctus du myocarde ou de l'arrêt cardiaque.

Au Sénégal, une étude publiée en 2006, portant sur la relation entre la cardiopathie lupique et les anti-phospholipides avait montré que l'insuffisance tricuspidé semble associée à un taux d'anticorps anti phospholipides positifs [4].

Enfin, les coagulopathies liées aux aPLs nécessitent l'utilisation prudente et judicieuse d'une thérapie anti-agrégante et anticoagulante [5]. C'est ainsi, que cette étude a été entreprise afin d'évaluer la place des anticorps anti-phospholipides dans les atteintes cardiaques.

Première partie

Revue de la littérature

I. Définition [1, 6]

Le syndrome des anti-phospholipides est une maladie auto-immune caractérisée par l'association des thromboses artérielle et veineuse et/ou certaines complications obstétricales en présence des anticorps anti-phospholipides circulants pendant 3 mois, notamment les anti-beta₂glycoprotéines I (antiβ₂GPI), les anti-cardiolipines (aCLs) et le lupus anticoagulant (LA). Ce syndrome peut être primaire ou secondaire à une maladie sous-jacente, le plus souvent le lupus érythémateux disséminé (LED).

II. Historique

L'histoire des anticorps anti-phospholipides remonte en 1906 (*figure 1*) lorsque August Wasserman à découvert un anticorps réagissant avec un antigène, extrait du foie d'un fœtus atteint de syphilis congénitale, appelé « réagine » [7]. Mais il a fallu que Pangborn ait démontré que la réagine est un phospholipide anionique dénommé par la suite « cardiolipine » [8].

C'est ainsi, que l'utilisation du Venerael Disease Research Laboratory (VDRL) dans le dépistage de masse de la syphilis avait révélé des individus ayant une sérologie dite « faussement positive » [9].

En 1952, l'allongement du temps de céphaline et activateur (TCA) chez deux patients lupiques avait fait introduire le terme anticoagulant circulant (ACC), devenu 20 ans plus tard, anticoagulant lupique (LA) [10].

La corrélation entre les thromboses et le LA chez les patients lupiques a été décrite par certains auteurs dont Soulier et Boffa qui, dès 1980, ont décrit les avortements répétés et des thromboses en présence d'un ACC [11].

C'est à partir de 1983 que Harris et al. ont mis au point un test radio-immunologique pour la détection des aCLs, remplacé deux ans plus tard par un test Elisa [12, 13]. Ce qui a facilité l'étude de corrélations cliniques de ces anticorps (Ac.) chez patients lupiques.

En 1987, Hugues a décrit des patients sans Ac. lupiques ni antinucléaires, classés en SAPL primaire [14]. Dès 1990, trois groupes de chercheurs ont découvert que l'aPL requiert une protéine (cofacteur) du plasma, la β₂GPI, pour lier la cardiolipine sur les plaques Elisa. Depuis lors, de nombreux cofacteurs, dont la prothrombine, ont été

décrits. Deux ans plus tard (1992), le syndrome catastrophique des aPLs fut décrit par Asherson chez des patients ayant présenté une défaillance multi-viscrale [15].

En 1999, les critères diagnostiques ont été définis et appelés « critères de Sapporo » [16], puis réactualisés en 2004 et publiés en 2006 sous la dénomination de « critères de Sydney » [17].

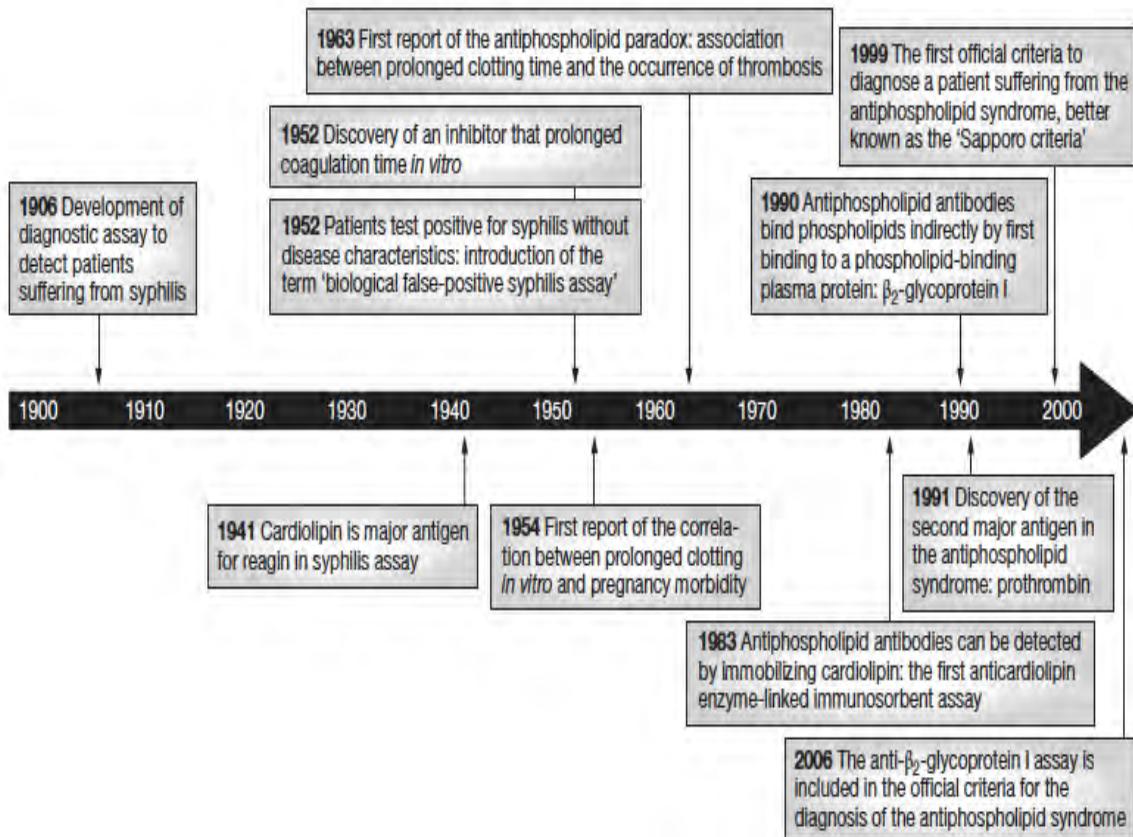


Figure 1. Chronologie et signification des événements dans la recherche en anticorps anti-phospholipides [18]

III. Origine des anticorps anti-phospholipides [19, 20]

Les résultats des expériences sur le modèle animal (souris et lapins) et l'étude de la base des données Genebank ont permis d'identifier des protéines ayant une similarité de séquence avec la région GDKV, liant la β_2 GPI au phospholipide. Toutes ces protéines contiennent une série de lysines flanquées au moins d'un côté par des résidus hydrophobes. En se fixant sur les phospholipides anioniques, les résidus hydrophobes sont appropriés d'induire les anti-phospholipides par vaccination. Quatre de ces peptides (Tableau I) ont été synthétisés et sont des peptides d'intérêt. En effet, ils font

partie des virus humains auxquels les sujets sont couramment exposés. Leur degré de liaison aux phospholipides est plus important que celui de la région GDKV de β_2 GPI.

Tableau I. Peptides ayant une similarité avec la région GDKV de β_2 GPI [19]

Peptides	Sequence	Origin
GDVK	<u>GDKV</u> SFFCK*NK*EK*K*C	β_2 GPI
TADL	<u>TADL</u> AIAASK*K*K*K*K*RPSPK*PE	AdnV
TIFI	<u>TIFI</u> LFCCSK*EK*RK*K*K*QAAT	CMV
VITT	<u>VITT</u> IYYRRK*K*K*SPSDT	CMV
SGDF	SGDD <u>F</u> EYTYK*GK*K*K*K*MAFATS	<i>Bacillus subtilis</i>

*Lysine residues, underline (—) : hydrophobic residues, AdnV= Adénovirus, CMV= cytomégalovirus, β_2 GPI= beta2-glycoprotéine I

Dans une expérience, des souris immunisées avec des peptides conjugués à l'albumine sérique d'origine bovine (BSA) dans l'adjuvant de Freud, ont synthétisé des niveaux élevés d'anti-phospholipides et anti β_2 GPI. Par contre, les souris témoins immunisées avec l'adjuvant seul, sans peptide et BSA en adjuvant de freud, n'ont pas développé les anticorps anti-phospholipides ni les anti β_2 GPI.

Par ailleurs, l'analyse des anti-phospholipides produits au cours d'une infection primaire d'Epstein BARR Virus (EBV) a montré que ces anticorps sont hétérogènes, souvent dépendant de cofacteurs protéiques, plutôt de faible affinité et parfois produits par les lymphocytes B mémoires qui préexistaient avant l'état infectieux [21]. Bien que le lien précis, qui unit ces lymphocytes B mémoires, les anticorps anti-phospholipides du sujet normal et ceux responsables du SACL, et de ses manifestations cliniques, ne soit pas encore établi, les informations dont nous disposons suggèrent la possibilité d'une filiation. En effet, l'analyse clonale des anticorps anti-phospholipides d'une patiente atteinte de SACL a permis de révéler que les anticorps anti-phospholipides avaient une affinité moyenne supérieure à celle des anticorps anti-phospholipides du sujet normal. Ils étaient davantage mutés au niveau des régions variables [22]. Ces mutations sont vraisemblablement le résultat de

stimulations antigéniques répétées dans les centres germinatifs ganglionnaires. Elles sont ensuite transmises dans les lymphocytes B mémoires.

C'est ainsi, que trois mutations somatiques apparues dans les régions variables d'un anticorps anti-phospholipide monoclonal (SAPL) étaient directement à l'origine de l'effet pathogène abortif de l'auto-anticorps [22]. Ces travaux ont soulevé plusieurs questions : y a-t-il une particularité des patients atteints de LED et de SAPL qui explique la stimulation permanente des lymphocytes B producteurs des anticorps anti-phospholipides? Il n'y a pas encore de réponse définitive à cette question. Cependant, il peut s'agir d'un lien entre le défaut de clairance des cellules et les corps apoptotiques et le risque de lupus avec la production d'anti-phospholipides. Pourquoi ces cellules potentiellement dangereuses ne sont-elles pas éliminées ? Il pourrait s'agir d'anomalies, pour l'instant méconnues.

IV. Physiopathologie

Le rôle pathogène direct des anticorps anti-phospholipides a été fortement étayé par différents modèles animaux notamment de transfert passif d'anticorps reproduisant chez l'animal les manifestations cliniques du SAPL. Ainsi, trois mécanismes principaux rendent compte de la pathogénicité de ces anticorps [23]:

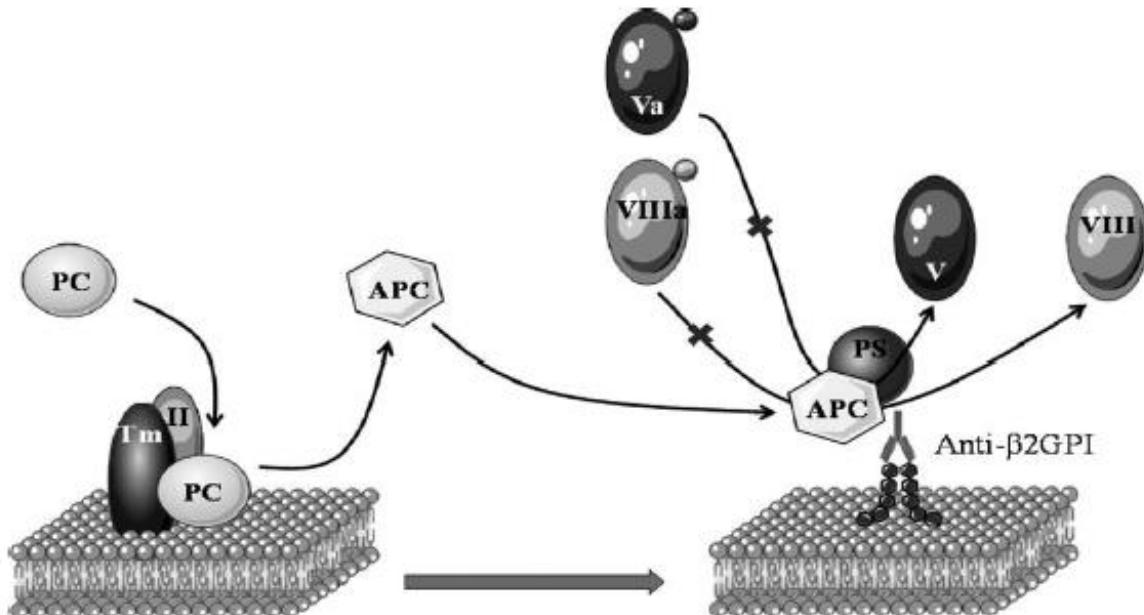
1. Action sur les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

1.1. Inhibition du système protéine C- protéine S

Au cours du processus de coagulation, une fraction de thrombine générée se lie à la thrombomoduline, à la surface des cellules endothéliales, pour activer la protéine C fixée sur le récepteur endothérial de la protéine C (EPCR). La protéine C activée (APC) interagit avec son cofacteur, la protéine S libre et exerce son effet anticoagulant en inactivant les facteurs V_a et $VIII_a$ par clivage enzymatique.

Certaines études suggéraient que les anti-phospholipides empêchaient l'activation de la protéine C [24, 25], alors que d'autres ont montré qu'ils (anti β 2GPI) perturbaient la formation du complexe protéine C activée et les FV_a et $FVIII_a$ (*figure 2*), aboutissant à une résistance acquise à la protéine C activée [24, 26].

Les anti β_2 -GPI seraient capables d'induire un déficit fonctionnel en protéine S en empêchant la β_2 -GPI de déplacer la liaison entre la protéine S et son inhibiteur plasmatique, la C4b binding protéine (C4bBP), et en diminuant ainsi le taux de protéine S libre [24].



PC= protéine C, PS= protéine S, APC= protéine C activée, Tm= thrombomoduline, II = prothrombine, VIII= facteur anti-hémophilique A, VIII a= facteur VIII activé, V= pro-accelérine, Va = facteur V activé.

Figure 2. Inactivation du système protéine C/ protéine S par les anti β_2 GPI [24]

1.2. Inhibition du tissue factor pathway inhibitor type I

Le tissue factor pathway inhibitor type I (TFPI), synthétisé par les cellules endothéliales, est un inhibiteur de l'activité catalytique du complexe Facteur tissulaire-FVIIa et diminue ainsi la génération de thrombine et la formation du caillot de fibrine. La diminution de l'activité du TFPI corrélée à une augmentation de la génération de thrombine a été rapportée chez les patients atteints de SAPL [24]. Cet effet serait lié à la présence d'anticorps dirigés directement contre le TFPI ou bien à une activité inhibitrice des anticorps anti- β_2 GPI [27].

1.3. Inhibition de l'effet anticoagulant de l'annexine A5

L'annexine A5 est une protéine capable de recouvrir les phosphatidylsérines au cours de l'activation plaquettaire, formant un bouclier protecteur qui diminue la disponibilité des phospholipides anioniques pour les enzymes de coagulation et exerce ainsi une action anticoagulante [24, 28].

La dimérisation de la β_2 -GPI par les anticorps reconnaissant le domaine I de la β_2 -GPI augmente son affinité pour les phospholipides anioniques empêchant la mise en place du bouclier protecteur d'annexine A5 (*figure 3*), inhibant ainsi ses propriétés anticoagulantes [24, 29]. Ce blocage de l'annexine A5 par les aPLs serait corrélé à des manifestations thrombotiques et obstétricales [24, 30].

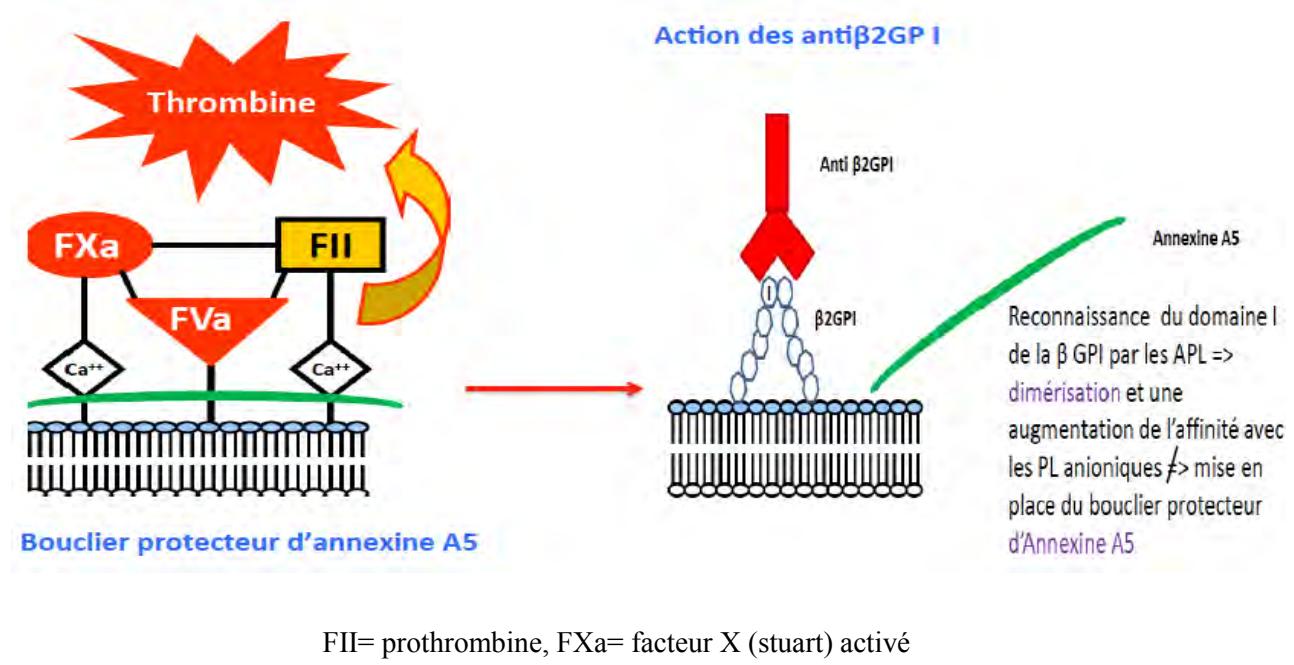


Figure 3. Inhibition de l'action anticoagulante d'annexine A5

2. Inhibition de la fibrinolyse

L'activation du plasminogène en plasmine fait intervenir des inhibiteurs dont le plasminogen activator inhibitor (PAI) et les activateurs comme le tissue plasminogen activator (t PA) et l'urokinase plasminogen activator (uPA).

En outre, la plasmine peut cliver une fraction minoritaire de β_2 GPI au niveau du domaine V. La β_2 GPI tronquée de son domaine V est appelée « nicked β_2 GPI » et peut, sous cette forme, se lier au plasminogène. En conséquence, elle peut offrir un mécanisme de régulation de la fibrinolyse en diminuant la génération de plasmine [24, 31]. La place des aPLs chez les patients atteints de SAPL contribuerait à inhiber le système fibrinolytique. Leur rôle précis dans le risque thrombotique reste encore méconnu [24, 32].

De plus, l'annexine A2 est un récepteur endothérial capable de lier la β_2 GPI et qui a une activité pro-fibrinolytique en liant également le tPA. Ce qui favorise la génération de plasmine à la surface des cellules endothéliales. Chez les patients atteints de SAPL, le complexe β_2 GPI/anti- β_2 GPI se fixe à l'annexine A2 au niveau des cellules endothéliales et empêche ainsi l'activation du plasminogène en plasmine par le tPA [24, 33]. De même, il a été montré récemment que la présence d'anticorps se fixant à l'annexine A2 était significativement corrélée à un risque accru de thromboses veineuses [24, 34].

3. Activation cellulaire par les anti-phospholipides

3.1. Activation des plaquettes

Une thrombopénie avec une numération plaquettaire inférieure à 100G/l est observée chez environ 30% des patients SAPL [24, 35]. Au cours du SAPL, l'activation des plaquettes aboutit surtout à un effet pro-thrombotique principalement dû à l'interaction du complexe β_2 GPI/anti- β_2 GPI avec deux récepteurs présents à la surface des plaquettes, le récepteur 2' de l'apolipoprotéine E (ApoER2') et la glycoprotéine Iba (GPIba) qui lie entre autre le facteur de Von Willebrand [23, 36].

Les évènements intracellulaires impliqués ne sont pas complètement élucidés. Mais, il semble que la stimulation de ces deux récepteurs partagerait les effecteurs communs intracellulaires qui aboutissent à l'activation de la p38MAPK (*figure 4*). Cette kinase est capable de phosphoryler de nombreux substrats dont la phospholipase A2 (PLA2) qui conduit à la libération d'acide arachidonique, puis de thromboxane A2 (TXA2) [24, 37]

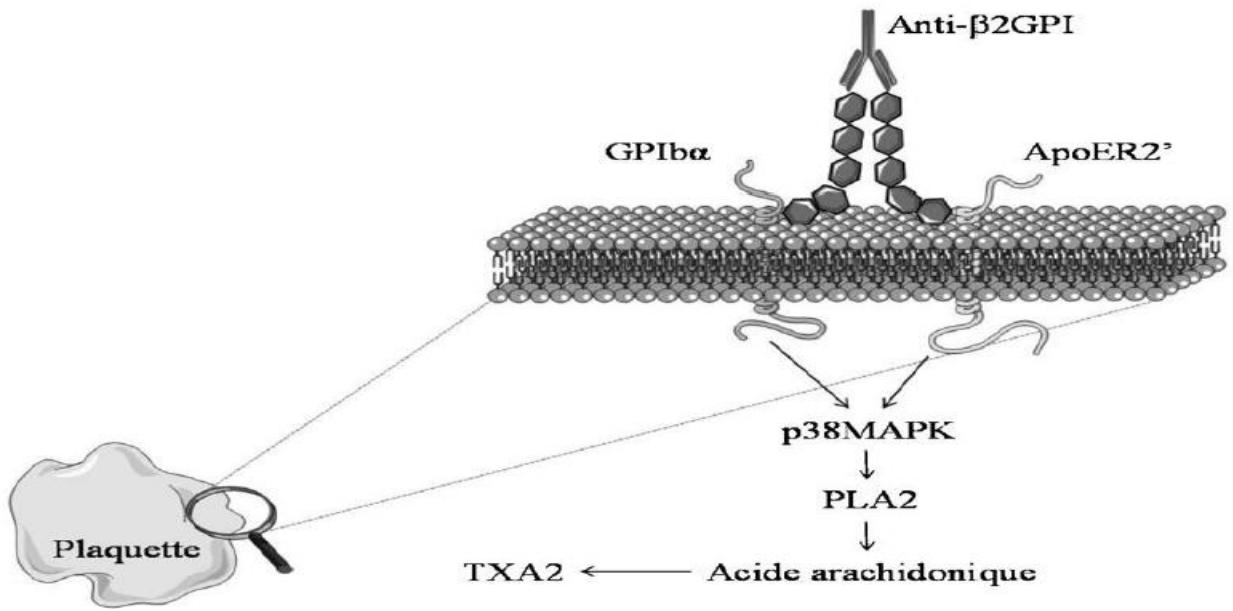


Figure 4. Sensibilisation des plaquettes par les anti β_2 GPI [24]

3.2. Activation des cellules endothéliales

A l'état physiologique, les cellules endothéliales ne sont pas thrombogènes grâce aux propriétés anticoagulantes. Par contre, plusieurs études ont montré que les aPLs étaient capables d'abolir cet effet anticoagulant en activant les cellules endothéliales [24]. Les anti β_2 GPI peuvent en effet induire une surexpression de facteur tissulaire (FT) et des molécules d'adhésion par les cellules endothéliales [24].

L'ensemble des effecteurs cellulaires en jeu dans l'activation des cellules endothéliales n'est pas identifié. Cependant, il a été montré que le complexe anti β_2 GPI-dimère de β_2 GPI interagissait avec l'annexine A2 à la surface de cellules endothéliales [24]. D'autres effecteurs semblent également intervenir, tels que les récepteurs TLR2 et TLR4 [24, 38], récepteurs des endotoxines bactériennes et le myeloid différenciation factor 88 (MyD88) [24] qui est une molécule adaptatrice des TLR. La cascade de signalisation aboutit à l'activation de la p38 MAPK [24, 39,40] qui va phosphoryler de nombreux substrats en entraînant l'augmentation de l'expression du facteur tissulaire et de molécules d'adhésion dont intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) et la selectine E (*figure 5*).

A la surface endothéliale, l'interaction entre le complexe anti β_2 GPI/ β_2 GPI et le récepteur ApoER2' serait ainsi capable d'activer la phosphatase protein phosphatase 2A (PP2A) qui inhiberait à son tour l'isoforme endothéliale de la NO synthase (eNOS). La réduction de la libération de NO altère les interactions entre l'endothélium et les leucocytes en favorisant la formation de thromboses [24].

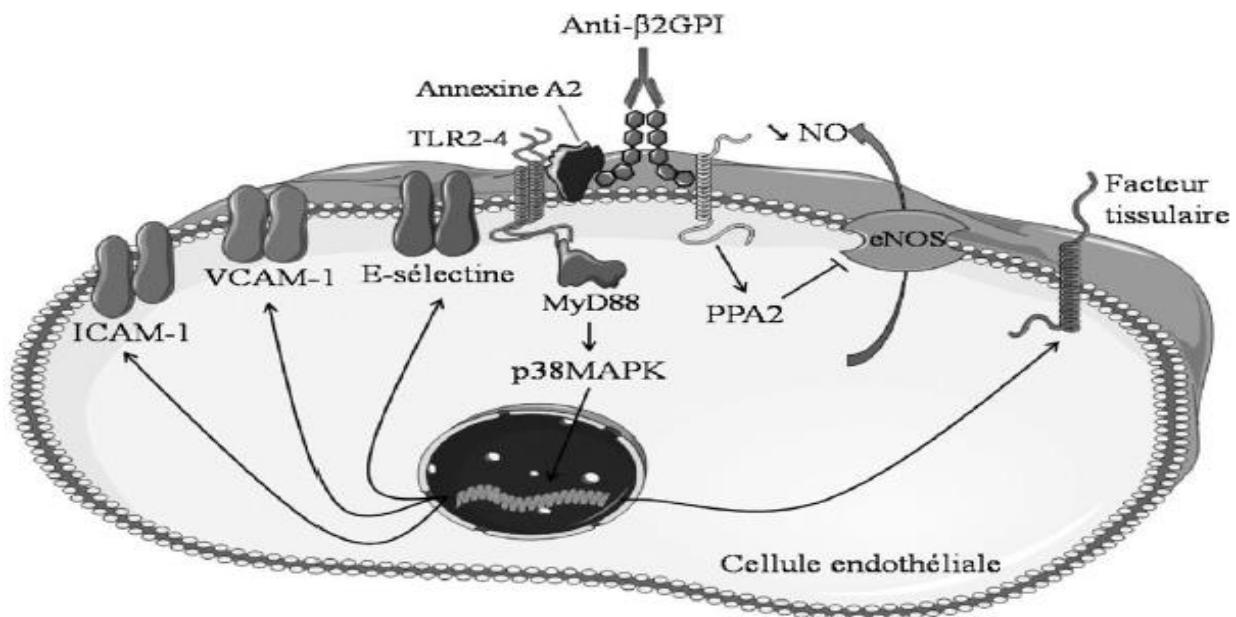


Figure 5. Modèle d'activation des cellules endothéliales par les anti β_2 GPI [24]

3.3. Activation des monocytes

Les complexes anti β_2 GPI/ β_2 GPI qui se fixent sur la surface des monocytes vont activer le complexe TLR2-4/ annexine A2. La transduction du signal va se poursuivre par l'activation de p38MAPK puis par l'expression de facteur tissulaire et de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF α [24].

V. Syndrome des anti-phospholipides et les atteintes cardiaques

1. Diagnostic du syndrome des anti-phospholipides

La stratégie diagnostique actuelle pour affirmer la présence d'un SAPL repose sur la mise en évidence d'au moins un critère clinique associé à au moins un critère biologique caractéristique du SAPL [17].

1.1. Diagnostic positif

1.1.1. Critères diagnostiques révisés en 2006 à Sydney

1.1.1.1. Critères cliniques

Il s'agit essentiellement de:

- thromboses vasculaires : au moins un épisode clinique de thrombose artérielle, veineuse ou de petits vaisseaux quel que soit le tissu ou l'organe.
- complications obstétricales notamment:
 - au moins une mort fœtale inexplicable survenue au-delà de la 10^{ème} semaine de gestation.
 - au moins une naissance prématurée avant la 34^{ème} semaine de gestation en raison d'une éclampsie, d'une pré-éclampsie sévère ou d'une insuffisance placentaire.
 - au moins trois fausses couches spontanées consécutives survenues avant la 10^{ème} semaine de gestation.

1.1.1.2. Critères biologiques

Il s'agit des paramètres établis selon les recommandations de l'ISTH ou déterminés par un test Elisa et standardisés selon les recommandations européennes. Ils sont détectés sur deux prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle :

- le lupus anticoagulant (LA) présent dans le plasma;
- les anticardiolipines (aCLs) d'isotype IgM et /ou IgG, présent dans le plasma ou le sérum à des taux moyens à élevés (supérieur ou égal à 40 MPL ou GPL, ou supérieur au 99^{ème} percentile);
- les antibéta2-glycoprotéine I (antiβ2GPI) d'isotype IgM et /ou IgG, présent dans le plasma ou le sérum à des taux supérieurs au 99^{ème} percentile ou supérieurs à 1 unité GAU/ml pour les IgG et 9 unités MAU/ml pour les IgM.

Ces critères biologiques permettent de stratifier le risque chez les patients selon le type et le nombre d'aPLs présents:

- le type I en présence d'au moins deux critères biologiques et
- le type II en présence d'un seul critère biologique, subdivisé en :
 - type IIa : en présence d'un LA isolé

- type IIb : en présence d'un aCL isolé
- type IIc : en présence d'un anti β 2GPI isolé

La triple positivité est le profil le plus prédictif des manifestations cliniques ou de récidives malgré un traitement conventionnel.

1.1.2. Autres manifestations des anti-phospholipides

Depuis la première définition du SAPL, d'autres manifestations affectant différents organes ou tissus ont été décrites :

1.1.2.1. Manifestations cliniques

1.1.2.1.1. Manifestations cardiaques

▪ Atteinte valvulaire

L'atteinte valvulaire est la plus fréquente des atteintes cardiaques. La prévalence de l'atteinte valvulaire du SAPL est estimée à environ 30 % [41, 42]. Elle touche 11,6 % des 1000 patients suivis de manière prospective dans le groupe européen-Euro-APS [42]. Inversement les aCLs étaient détectés chez 26/ 87 (30%) patients ayant une insuffisance aortique et/ou mitrale sans cause dégénérative ou congénitale trouvée.

Les deux principaux types d'atteinte valvulaire au cours de SAPL sont l'épaississement des feuillets valvulaires et les végétations [41]. Ces deux aspects échographiques peuvent entraîner un dysfonctionnement à type de fuite. L'épaississement peut être important et entraîner des complications hémodynamiques et rhéologiques. La présence de végétations valvulaires est associée à la survenue de l'épilepsie avec un OR 2,87 [IC à 95% 1-8,27] et d'accidents cérébraux [41].

Les végétations stériles sont une atteinte classique des SAPL, décrites sous le nom d'endocardite de Liebmann Sachs. Elle est aussi décrite dans le lupus érythémateux disséminé et peut se développer sur l'ensemble des tissus endocardiques. Elle transforme la valve en une plaque fibreuse contenant parfois de calcifications.

Deux autres types d'atteinte valvulaire décrites de manière ponctuelle sont : la dégénérescence myxoïde et une thrombose de valve mitrale survenue sur valve sous-jacente saine. L'atteinte valvulaire est significativement associée à la présence de livedo reticularis, atteinte cutanée caractéristique du SAPL.

▪ Atteinte coronaire

L'atteinte coronaire se traduit par une ischémie myocardique. Elle est la deuxième atteinte la fréquente parmi les atteintes cardiaques du SAPL. Elle représentait 5,5% des patients suivis dans l'*Euro-phospholipid project*. Elle relève de deux mécanismes principaux : La thrombose artérielle et l'athérosclérose accélérée. En dehors de tout SAPL défini, un titre élevé de ACL est un facteur de risque de survenue de l'IDM et de l'arrêt cardiaque, avec un risque relatif de 2. [41]. L'OR de survenue d'un IDM en présence d'un ACL a été évalué à 5,3 [1,4- 20,8] chez les femmes incluses dans l'étude prospective *RATIO* (Risque of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives) [41]. Ce risque était augmenté à 21,6 chez des femmes prenant la contraception orale et à 33,7 chez celles qui fumaient. Les anti-beta2glycoprotéines I provoquent une accélération de la survenue de l'athérosclérose notamment par leur interaction avec les LDL oxydés. Le dépistage est impératif devant un sujet jeune et /ou ayant des antécédents de thromboses veineuses et / ou artérielle ou obstétricaux. L'IDM peut révéler l'atteinte cardiaque d'un syndrome catastrophique des anti- phospholipides (CAPS). Il s'agit de la deuxième cause de mortalité au cours du CAPS. La survenue d'un IDM est responsable du décès chez 18,9% des 1000 patients suivis de manière prospective pendant cinq ans dans l'*Euro-phospholipid Project*, soit deux fois plus que la mortalité avec l'embolie pulmonaire. Les signes d'ischémie coronaire sans nécrose myocardique étaient présents chez 2,7% de patients de la même cohorte. L'atteinte cardiaque était retrouvée chez 50% des patients ayant un CAPS [41].

▪ Atteinte myocardique

Les myocardiopathies au cours du SAPL sont peu décrites et mal connues. Elles peuvent résulter d'une part d'une atteinte diffuse micro-vasculaire comme dans le CAPS et d'autre part d'une atteinte macro-vasculaire thrombotique coronaire. Tektonidou et al. ont rapporté une prévalence plus élevée de dysfonction diastolique droite dans le SAPL primaire. La présence d'ACL était associée à une dysfonction diastolique plus sévère [43]. Ces données ont été confirmées par Paran et al. qui avaient objectivé une altération de la fonction diastolique gauche au cours du SAPL [44].

▪ Thrombose intracardiaque

La thrombose intracardiaque est rare au cours du SAPL. Elle ne concernait que 4/1000 des patients de l'*Euro-phospholipid project*. Elle touche préférentiellement des cavités cardiaques gauches. Elle peut être relevée par des emboles systémiques [45]. Parfois partiellement calcifiée, elle pose un problème de diagnostic avec les tumeurs cardiaques. L'imagerie par résonance magnétique permet de distinguer, après injection de gadolinium, la masse avec prise de contraste (myxome) du thrombus non rehaussé [41].

1.1.2.1.2. Atteintes des autres systèmes

En plus de manifestations cardiaques, il est décrit d'autres manifestations pouvant être isolées ou associées:

- les manifestations neurologiques non thrombotiques associant les céphalées, la migraine, l'épilepsie, la chorée, le déficit cognitif, la démence, les convulsions, le syndrome de Guillain-Barré...
- les manifestations oculaires qui regroupent la thrombose des vaisseaux rétiniens, l'amaurose fugace, la baisse d'acuité visuelle, la diplopie, la photophobie...
- les manifestations rénales avec la thrombose ou l'embolisation vasculaire, les micro-angiopathies thrombotiques, les glomérulopathies non thrombotiques...
- les manifestations cutanées qui associent la livedo, les ulcères, gangrène

digitale, la cyanose des pieds et mains...

- les manifestations hématologiques pouvant associer des saignements (thrombopénie), une anémie hémolytique auto-immune...

1.1.2.2. Manifestations biologiques

En marge des critères biologiques établis dans le SAPL en 2006, plusieurs d'autres ont été décrits [46]. Cependant, leur intérêt clinique est encore mal établi et leurs modalités de recherche sont peu standardisées.

Les anti-phosphatidyl-éthanolamines (aPE), ont été détectés isolément chez certains patients présentant des thromboses et de pertes fœtales répétées [46].

Les anticorps anti-prothrombines, responsables de moins de 10% de cas de lupus anticoagulant associés à des hypoprothrombinémies. Leur présence n'est pas corrélée au risque thrombotique.

Enfin, d'autres anticorps comme les anti-annexine V, les anti-protéines C et les anti-protéines S ont aussi été étudiés dans le contexte du SAPL mais avec trop peu d'études et des résultats parfois contradictoires.

1.1.3. Syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides

C'est une complication grave du SAPL marquée par la survenue de thromboses multiples prédominant dans la microcirculation, responsable de défaillance multi-viscérale. Le diagnostic est certain lorsqu'il associe les critères suivants :

- une atteinte d'au moins trois organes, systèmes ou tissus,
- l'apparition des symptômes simultanément ou en moins de 7 jours,
- la confirmation biologique de la présence des anti-phospholipides,
- la confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu.

1.2. Diagnostics différentiels des manifestations cardiaques [46, 47]

Le diagnostic différentiel se pose avec d'autres atteintes orphelines d'aPLs ou dont la présence des aPLs est transitoire:

- L'endocardite infectieuse

Les anti-phospholipides transitoires, liés à l'infection, se produisent chez 14% des

patients. Les patients ayant une culture négative, présentant une fièvre, des aPLs, et les végétations valvulaires peuvent poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Les lésions d'endocardite infectieuse ont tendance à être solitaire, d'échogénicité uniforme, et très mobile. Celles de la valve aortique évitent presque toujours la surface vasculaire de la valve. Contrairement au SAPL, les végétations dues à l'endocardite peuvent se propager directement ou par voie hématogène à d'autres structures cardiaques formant un abcès.

- Les valvulopathies rhumatismales : l'épaississement des valves progresse en général des marges libres vers la base. Les valves sont aussi calcifiées et fusionnées au niveau des commissures.
- Les fibro-élastomes papillaires peuvent mimer les végétations observées dans le syndrome des anti-phospholipides (SAPL).

2. Prise en charge [48]

Le traitement du SAPL reste encore personnalisé en fonction de la nature et la gravité de l'accident thrombotique et du terrain (tableau II).

2.1. Prévention primaire

Chez un patient SAPL, de découverte récente, n'ayant jamais présenté une thrombose, la plupart des équipes proposent l'aspirine à faible dose. En outre, le patient doit recevoir une anticoagulation prophylactique par héparine de bas poids moléculaire dans les situations thrombogènes. Les estro-progestatifs sont formellement contre-indiqués. L'arrêt du tabac est indispensable de même que la prise en charge des autres facteurs de risque vasculaire.

2.2. Prévention secondaire

En cas d'accident thrombotique, la nécessité est d'utiliser durablement les anti-vitamines K (AVK) à forte dose afin de maintenir l'INR supérieur à 3. La durée du traitement par AVK n'est pas résolue. Le risque élevé de récidive voire du syndrome catastrophique des aPLs à l'arrêt des anticoagulants suggère que le SAPL est une indication à la poursuite indéfinie du traitement par AVK dès le 1^{er} accident

thrombotique. L'interruption des AVK peut cependant être discutée au cas par cas et en présence d'un facteur déclenchant temporaire [48].

Tableau II. Recommandations du traitement des SAPL [48]

<i>1^{er} épisode d'accident vasculaire cérébral, présence d'un ACC ou d'ACL : aspirine ou warfarine avec comme objectif un INR entre 2 et 3 (pas de consensus)</i>
<i>1^{er} épisode de thrombose artérielle (système cérébral exclu), présence d'un ACC ou d'un ACL : Warfarine avec INR entre 2 et 3 et aspirine à faible dose. Il est possible qu'un traitement par Warfarine à plus forte posologie soit indiqué (pas de consensus)</i>
<i>1^{er} épisode de thrombose veineuse, présence d'un ACC ou d'un ACL : Warfarine avec un INR entre 2 et 3</i>
<i>Récidive de thrombose malgré les mesures thérapeutiques précédentes :</i> <i>pas de consensus, pas d'études permettant répondre. Pour certains Warfarine avec INR supérieur à 3, ou HBPM à dose efficace. Intérêt de l'association à l'aspirine discutée</i>

HBPM:Héparine de Bas Poids Moléculaire, ACC:Anticoagulant Circulant, INR :international Normalized Ratio

2.3. Traitement curatif

Il a pour objectif d'éradiquer des anticorps anti phospholipides. Les moyens thérapeutiques utilisés peuvent être:

- L'induction de l'immunotolérance à la β_2 GPI en utilisant une molécule qui comprend certains épitopes présents sur un des domaines de la β_2 GPI et qui sont susceptibles d'être reconnus par les cellules B et d'induire ainsi leur apoptose et une anergie.
- l'antiCD20 (Rituximab) est apparu efficace dans les thrombopénies réfractaires
- les immunosuppresseurs, les échanges plasmatiques, les corticoïdes sont indiqués dans le syndrome catastrophique des anti-phospholipides.
- les statines, utilisées dans les études animales et biologiques restent à démontrer chez l'homme.
- l'hydroxy-chloroquine qui pourrait entraîner la réduction des thromboses.
- la chirurgie cardiaque trouve sa place dans le remplacement valvulaire lorsque les remaniements et la destruction valvulaires ont un retentissement hémodynamique important.
- les inhibiteurs des MAP-kinases ou du complément sont des moyens futurs.

Deuxième partie

Notre Travail

I. Contexte et objectifs

Cette étude a été menée à l'hôpital Aristide le Dantec en raison de la fréquence des patients hospitalisés souffrant d'atteintes valvulaires et/ ou de cardiomyopathies dans le service de cardiologie. En effet, l'association des atteintes cardiaques aux anticorps anti-phospholipides a été rapportée dans de nombreux travaux par plusieurs auteurs. Mais, elles font encore l'objet de nombreuses recherches, car elles restent en marge des critères de définition actualisés en 2006 à Sydney.

C'est ainsi que cette étude a été entreprise afin d'évaluer l'intérêt de la recherche des anticorps anti-phospholipides dans les atteintes cardiaques à l'Hôpital Aristide le Dantec. Les objectifs spécifiques étaient:

- d'estimer la prévalence hospitalière des anticorps anti phospholipides dans des atteintes cardiaques,
- de décrire le profil des anticorps anti-phospholipides observé dans les atteintes cardiaques,
- d'étudier les associations entre les différents anticorps anti-phospholipides mis en évidence et les différentes atteintes cardiaques observées,
- d'évaluer la survie et la mortalité des patients en l'absence ou en présence des anti-phospholipides.

II. Patients et méthodes

1. Type, durée et cadre d'étude

Il s’agissait d’une étude prospective, allant de mars à novembre 2015, soit une période de neuf (09) mois. Elle s’est déroulée à l’Hôpital Aristide Le Dantec (HALD) dans le service de Cardiologie et au Laboratoire d’Hématologie.

2. Critères d’inclusion

Etaient inclus dans cette étude, tous les patients adultes ayant présenté au moins une des pathologies suivantes :

- une atteinte valvulaire à type:
 - d’insuffisance ou de rétrécissement ou de maladie mitrale,
 - d’insuffisance ou de rétrécissement ou de maladie tricuspidé
 - d’insuffisance ou de rétrécissement ou de maladie aortique,
 - d’insuffisance ou de rétrécissement ou de maladie pulmonaire
- des cardiopathies ischémiques incluant:
 - l’angor stable
 - la myocardiopathie ischémique chronique
 - l’infarctus du Myocarde
 - l’angor instable
- une cardiomyopathie dilatée hypokinétique outre l’hypertension artérielle ou une atteinte ischémique,
- une thrombose intra-cavitaire.

3. Critères de non inclusion

N’étaient pas inclus, tous les patients:

- dont l’âge était supérieur ou égal à 70 ans,
- ou n’ayant pas été consentant à participer à l’étude
- ayant présenté une infection bactérienne ou virale sévère depuis moins de trois mois

- ayant pris des médicaments pouvant induire les anticorps anti phospholipides tels que la quinine, la quinidine, les bétabloquants, les benzodiazépines, les phénobarbitals...
- présentant une cardiopathie hypertensive
- sous traitement anticoagulant.

4. Echantillon

La population d'étude était constituée des patients adultes dont les diagnostics d'atteinte cardiaque étaient documentés par la paraclinique. Le recrutement, les prélèvements et le suivi des patients étaient réalisés dans le service de Cardiologie. Puis, les échantillons étaient acheminés vers le laboratoire d'Hématologie de l'HALD. Le consentement de chaque patient était obtenu avant d'être inclus dans l'étude.

5. Variables à l'étude

Les paramètres étudiés étaient :

- les données épidémiologiques que sont l'âge et le sexe,
- les antécédents:
- les antécédents personnels de comorbidité tels que le diabète et l'insuffisance rénale ; de drépanocytose ; de maladie systémique (L.E.D) ; de morbidité obstétricale telle que les avortements répétés, l'éclampsie, la mort fœtale; d'atteinte neurologique: la migraine, les convulsions, l'épilepsie, la paralysie de membres et l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de maladie cardiovasculaire : la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et les cardiopathies...
- les antécédents familiaux cardiovasculaires (MTEV et les cardiopathies) et d'atteinte neurologique (épilepsie, AVC...),
- les diagnostics de valvulopathies, de cardiopathies ischémiques, de cardiomyopathie dilatée hypokinétique (outre l'hypertension artérielle ou une atteinte ischémique) et de thrombus intracardiaque,
- les paramètres biologiques notamment, le lupus anticoagulant (LA) avec le ratio du test de venin de vipère Roussel dilué de dépistage (DRVV-Screen) et le ratio

normalisé, les anti-cardiolipines isotypes IgM et IgG, et les anti β 2GPI isotypes IgM et IgG,

- les paramètres de suivi tels que la survie et le décès.

6. Matériaux

Les matériaux ayant permis la prise de sang, le traitement des échantillons et la phase analytique étaient:

- un automate d'hémostase de type STA compactTM des laboratoires Diagnostica Stago (France) pour la recherche du lupus anticoagulant,
- une chaîne Elisa (un laveur automatique de plaques et un lecteur de plaques à 450 nm, PR 4100 *BIORAD*) pour le dosage des aCLs et les anti- β 2GPI
- un congélateur réglé à moins 80°C pour la conservation des échantillons.
- un réfrigérateur réglé à 4°C pour la conservation des réactifs.
- les vacutainers, les aiguilles sous vide, du coton, de l'alcool, des gants et de garrots,
- des tubes contenant du citrate trisodique à 0,109M, des tubes secs en plastiques et les tubes nuncs pour la conservation de plasma,
- la centrifugeuse réfrigérée, le vortex, le chronomètre, les papiers buvards
- de micropipettes et embouts (10 μ l, 200 μ l, et 1000 μ l) et des pipettes multicanaux de 100 μ l.

7. Méthodes

7.1. Collecte des données

Les patients étaient recrutés quotidiennement en hospitalisation dans le service de Cardiologie de l'HALD. Ce recrutement se faisait le matin, pendant les permanences et les gardes (appel en urgence, contre visite). Les patients, dont la recherche était positive, étaient revus trois mois après le recrutement soit en contrôle médical soit sur rendez-vous pris au téléphone. La collecte des données était faite à l'aide d'une fiche d'enquête (cf. annexe).

7.2. Etapes pré-analytiques

Les patients étaient de préférence à jeun. Ils étaient prélevés avant la mise sous anticoagulant. Ceux traités avec les anti-vitamines K (dérivés de 4-hydroxy-coumarine) ou avec l'héparine non fractionnée étaient prélevés au moins 14 jours après l'arrêt du traitement. L'utilisation du garrot était limitée à moins d'une minute.

La prise de sang veineux était faite de préférence au pli du coude en ponctionnant du sang dans trois (03) tubes contenant de citrate trisodique 0,109 M à raison d'un volume de citrate pour neuf volumes de sang. Les échantillons hémolysés étaient rejettés et le patient était prélevé de nouveau lorsqu'il était disponible.

Les échantillons emballés étaient acheminés vers le laboratoire d'hématologie entre 24 et 25 °C.

Les échantillons étaient traités dans l'heure qui suivait la prise de sang. Ils étaient centrifugés deux fois à 3000 tours par minute pendant 15 minutes : la première centrifugation était suivie d'une décantation en tube sec en plastique et d'une seconde centrifugation afin d'obtenir un plasma pauvre en plaquettes. Les analyses étant réalisées par série, les plasmas étaient congelés en tubes nuncs à moins 80°C. Avant l'analyse, les plasmas étaient décongelés au bain-marie pendant environ 5 minutes à 37°C.

7.3. Etapes analytiques

7.3.1. Recherche du lupus anticoagulant par le temps de venin de vipère

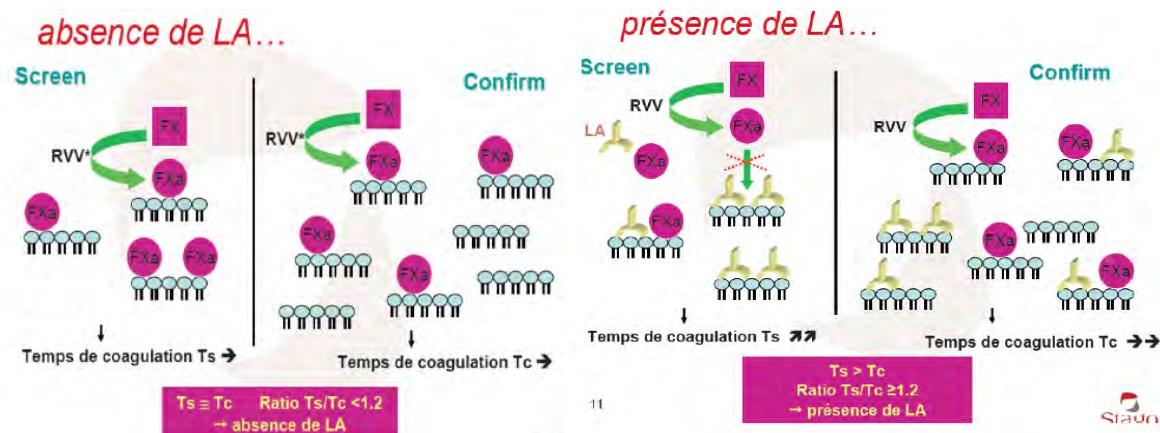
Russell dilué (DRVVT)

Le DRVVT fait intervenir un activateur du facteur X qui agit en présence de phospholipides. Il n'est influencé ni par l'héparine ni par les déficits en facteurs VII, VIII, IX ou en facteurs contact ou encore par les inhibiteurs spécifiques de ces facteurs. Etant plus spécifique que le temps de céphaline avec activateur, ce test permet d'exclure la présence d'un lupus anticoagulant.

▪ Principe

Le venin de la vipère Russell contient une enzyme qui active directement le facteur X (*figure 6*), qui à son tour active la prothrombine en présence d'ions calcium, de phospholipides et de facteur V. La dilution du venin et des phospholipides rend le test

particulièrement sensible au lupus anticoagulant (LA). Le réactif de confirmation est surchargé en phospholipides pour neutraliser l'effet du LA. Cet effet se traduit par un raccourcissement du temps de coagulation (TC).



FX= facteur stuart, TS= temps de screen, Temps de confirmation

Figure 6. Schéma du principe du test de recherche de LA (Stago).

■ Réactifs

Les réactifs de recherche du Lupus anticoagulant (LA) étaient ceux des laboratoires Diagnostica Stago :

Le STA Staclot® DRVV Screen et le STA DRVV® Confirm pour le dépistage et la confirmation de la présence du lupus anticoagulant. Ils se présentent sous forme lyophilisée et contiennent:

- le venin de vipère de Russell
- les phospholipides
- un inhibiteur de l'héparine
- le calcium

Une solution tampon avec les stabilisants, azide de sodium, colorants.

Le screen et le confirm sont dissous respectivement dans 5ml et 2ml d'eau distillée et laissés se stabiliser à température ambiante pendant 30mn.

Les réactifs de contrôle qualité étaient:

- le control LA1, constitué de plasma humain citraté, lyophilisé et négatif pour le lupus anticoagulant (LA).

- le control LA2, constitué de plasma humain citraté, lyophilisé et positif pour le lupus anticoagulant.

Ils sont reconstitués dans 1ml d'eau distillée et stabilisés dans les mêmes conditions que le screen et le confirm.

- **Mode opératoire**

Le plasma d'un pool d'au moins 20 sujets sains a été testé. Les valeurs de LA1 et de LA2 de ce plasma ont été considérées comme référence.

Les plasmas étaient utilisés d'abord purs puis mélangés à volume égal (75µl) au LA1 sur le STA compact™, ensuite le temps de coagulation était mesuré (*figure 7*).



Figure 7. Automate d'hémostase STA compact™ (laboratoire Hématologie HALD)

- **Interprétation des résultats**

Le temps de coagulation (TC) du patient (DRVVT-Screen), exprimé en secondes, était comparé au temps de coagulation du pool.

Le test était positif lorsque le rapport R1, égal au TC du patient sur le TC du pool, était supérieur à 1,2. Dans ce cas le DRVVT-Confirm® était réalisé selon les mêmes modalités afin d'obtenir le R2. Le R2 est égal au TC du patient sur TC du pool calculé.

Lorsque le ratio normalisé (R1/R2) était supérieur ou égal à 1,2; le test était positif et l'allongement du DRVVT-Screen® est dû à la présence du lupus anticoagulant (LA). Le test était négatif lorsque le ratio normalisé était inférieur à 1,2. L'allongement du DRVVT-Screen® pouvait être lié à une anomalie du fibrinogène ou à un déficit en facteur II, V et X.

7.3.2. Dosage des anticardiolipines et antibeta₂glycoprotéine I isotypes IgM et IgG

Il s'agit d'un dosage immuno-enzymatique effectué par la méthode ELISA.

- **Principe**

Le principe du dosage des anticardiolipines et des anticorps anti-β2GPI, repose sur l'utilisation des plaques de microtitration recouvertes soit d'un mélange de cardiolipine, de phosphatidylsérine et d'acide phosphatidique qui fixent les anticorps anticardiolipines, soit de β2GP I humain qui fixent les anticorps anti-β2GP I, éventuellement contenus dans le plasma à tester (figure 8). Les anticorps anticardiolipines ou les anticorps anti-β2GP I fixés sont ensuite révélés à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-IgM ou anti-IgG humains couplés à la peroxydase. Cet immuno-conjugué se fixe sur les déterminants antigéniques libres et le taux de peroxydase liée est mesuré par son activité sur le substrat, la tétraméthylbenzidine (TMB).

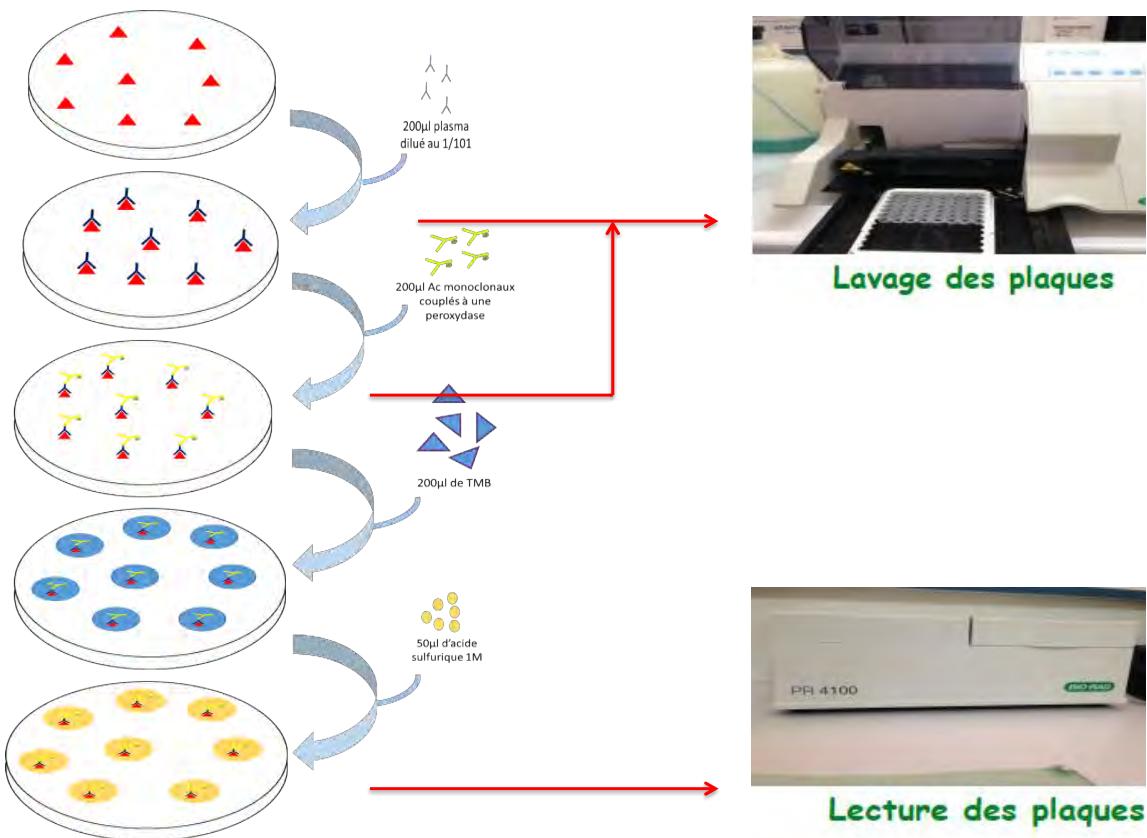


Figure 8. Schéma du principe de la méthode immuno-enzymatique

▪ Réactifs

Les réactifs de recherche des anticorps anticardiolipines étaient les coffrets Aserachrom APA des laboratoires Diagnostica Stago qui contiennent:

- barrette de 16 puits recouverte d'un mélange de cardiolipine, de phosphatidylsérine et d'acide phosphatidique
- des anticorps monoclonaux de souris anti-IgG et anti-IgM humains couplés à la peroxydase sous forme lyophilisée
- le tétraméthylbenzidine (TMB < 1%)
- une solution tampon phosphate
- une solution de lavage 20 fois concentrée
- un flacon contenant des anticorps anti-β2GPI sous forme lyophilisée
- du plasma humain normal lyophilisé utilisé comme contrôle négatif
- une solution lyophilisée contenant une quantité connue d'anticorps anti-β2GPI utilisée comme contrôle positif

- un réactif utilisé comme référence (étalon)

Les réactifs de recherche des antibeta₂glycoprotéines étaient les coffrets asserachrom anticorps anti-β2GPI de classe IgM, IgG des laboratoires Diagnostica Stago qui contiennent:

- trois (03) lots de barrettes de 8 puits recouverts de β₂GPI humain,
- les anticorps monoclonaux de souris anti-IgG et anti-IgM humains couplés à la peroxydase lyophilisée,
- le tétraméthylbenzidine (TMB inférieur à 1%),
- un tampon phosphate,
- une solution de lavage 20 fois concentrée,
- un flacon contenant une quantité connue des anticorps monoclonaux, antiβ₂GPI couplés à des IgM ou IgG sous forme lyophilisée,
- un plasma humain normal lyophilisé utilisé comme contrôle négatif,
- un flacon contenant une quantité connue d'anticorps monoclonaux antiβ2GPI couplés à des IgM ou IgG utilisée comme contrôle positif sous forme lyophilisée,
- un réactif utilisé comme référence (étalon).

L'acide sulfurique 1 M, non contenu dans les coffrets, était utilisé pour arrêter les réactions.

■ Mode opératoire

La réalisation du test était précédée par l'élaboration d'un plan d'action correspondant à la plaque de microtitration (tableau III). L'étalon pur (E₀) ou dilué (E₂ à E₁₆), les contrôles et les échantillons étaient testés soit en une cupule (Ech.1, Ech.2, etc) soit en double cupule (E₀, E₂, Ech.3, Ech.17 à 20, etc).

Tableau III. Plan d'action correspondant à la plaque de microtitration

A	E ₀	E ₀	Ech.3	Ech.3	Ech.11	Ech.12						
B	E ₂	E ₂	Ech.4	Ech.4	Ech.13	Ech.13						
C	E ₄	E ₄	Ech.5	Ech.5	Ech.14	Ech.14						
D	E ₈	E ₈	Ech.6	Ech.6	Ech.15	Ech.16						
E	E ₁₆	E ₁₆	Ech.7	Ech.7	Ech.17	Ech.17						
F	F _b	F _b	Ech.8	Ech.8	Ech.18	Ech.18						
G	F _a	F _a	Ech.9	Ech.9	Ech.19	Ech.19						
H	Ech.1	Ech.2	Ech.10	Ech.10	Ech.20	Ech.20						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

E: étalon, Fa: contrôle négatif, Fb : contrôle positif, Ech: échantillon

La recherche des anticardiolipines et des anti β 2GPI se fait comme suit:

- réaliser des dilutions de l'étalon (E₀), en cascade: au 1/2 (E₂), au 1/4 (E₄) au 1/8 (E₈) et au 1/16(E₁₆).
- diluer les plasmas à tester au 1/101 dans les tubes en plastique et en tampon phosphate.
- reconstituer le contrôle négatif (F_a) et le contrôle positif (F_b), lesquels sont testés purs.
- sortir et placer les barrettes de cupules dans les portoirs, numérotés de A à H sur la verticale et de 1 à 12 sur l'horizontale (tableau III),
- distribuer 200 μ l d'étalon pure (E0), d'étalon dilué (E2, E4, E8 et E16), des contrôles (négatif et positif) et du plasma dilué à tester en double.
- couvrir les cupules et incuber à température ambiante pendant *30 minutes* pour les anticardiolipines et *une heure* pour les anti- β 2GP I,
- laver 5 fois au laveur automatique de microplaques,
- distribuer 200 μ l de solution d'immuno-conjugué contenant les anticorps monoclonaux dans chaque cupule,
- couvrir de nouveau les cupules puis incuber à température ambiante pendant *30 minutes* pour les anticardiolipines et *une heure* pour les anti- β 2GP I,
- laver 5 fois puis ajouter 200 μ l de TMB ensuite laisser réagir pendant 5 minutes,
- ajouter 50 μ l d'acide sulfurique 1 M pour arrêter la réaction,

- lire l'absorbance à 450 nm dans 15 minutes à une heure.

- **Contrôle qualité**

Les résultats du test n'étaient validés que si le test était réalisé en suivant les instructions du mode opératoire. Tous les étalons et contrôles du kit devaient être trouvés dans les gammes acceptables indiquées dans le contrôle qualité. Les appareils de lavage et de lecture, les dates de péremption, les conditions de stockage et les pipettes étaient vérifiés au préalable.

- **Interprétation des résultats**

Une droite d'étalonnage (*figure9*) était tracée à l'aide d'un papier bi-logarithmique portant en abscisse le taux d'anticorps anticardiolipines IgG ou IgM des différentes dilutions de la gamme d'étalonnage et en ordonnée la valeur de l'absorbance correspondante (densité optique).

Le taux des anticorps anticardiolipines normal était inférieur à 10 unités GPL/ml pour les immunoglobulines G (IgG) et inférieur à 10 MPL/ml pour les immunoglobulines M (IgM).

Le taux des anticorps anti-beta2-glycoproteines I (anti- β 2GP I) normal était inférieur à la valeur seuil de 1 unité GAU/ml pour les immunoglobulines G et de 9 unités MAU/ml pour les immunoglobulines M.

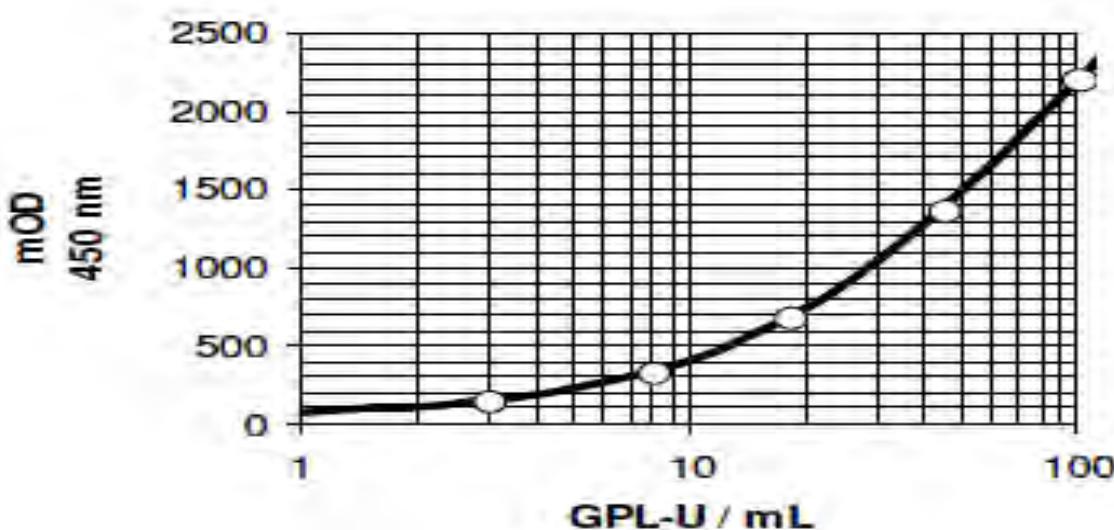


Figure 9. Courbe d'interprétation et validation des résultats des aCLs

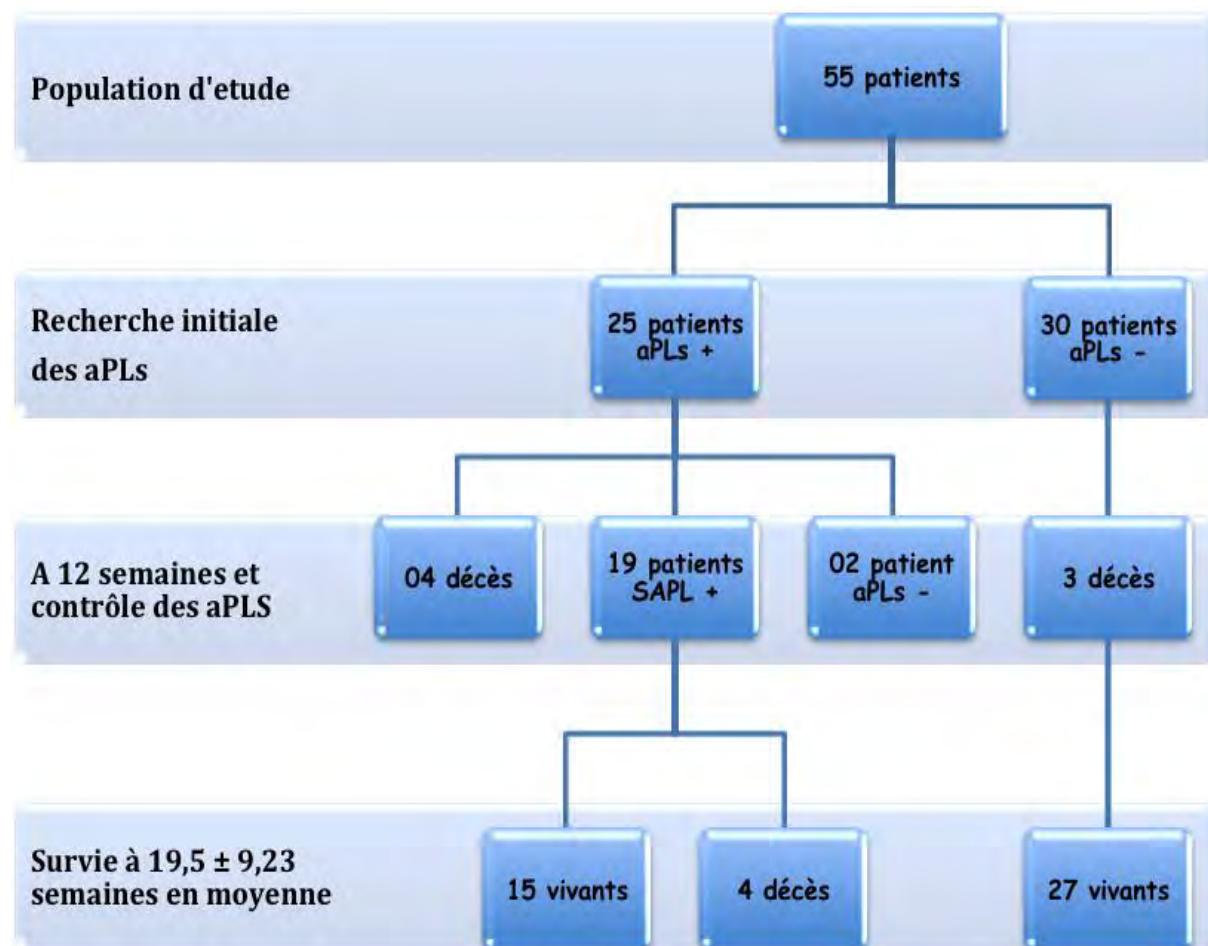
8. Analyses statistiques

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel Epi info 3. 0 et analysées avec le logiciel SPSS V22. La méthode Kaplan Meier avait permis d'évaluer la survie cumulée. Le test de Log-rank était utilisé pour comparaison des courbes de survie des patients porteurs ou non d'anti phospholipides. Le seuil de signification était fixé à un *p*-value inférieur ou égal à 0,05.

III. Résultats

1. Effectifs généraux

Durant la période d'étude, 55 patients étaient recrutés et suivis : 25/55 patients (45,4%) étaient aPLs positifs, 19/48 patients (39,6%) étaient définis SAPL et 11 patients étaient décédés, soit 20% de cas (*figure 10*).



aPLs +: anti-phospholipides positif, aPLs- : anti-phospholipides négatif, SAPL : syndrome des anti-phospholipides.

Figure 10. Répartition des patients selon les statuts aPLs / SAPL et la survie.

2. Caractéristiques épidémiologiques

2.1. Age

L'âge médian des patients était de 40 ans avec des extrêmes de 19 et 69 ans. La tranche d'âge de 19 à 34 ans était la plus représentée avec 36,4% de cas, suivie de celle de 50 à 64 ans avec 30,9% de cas (*figure11*).

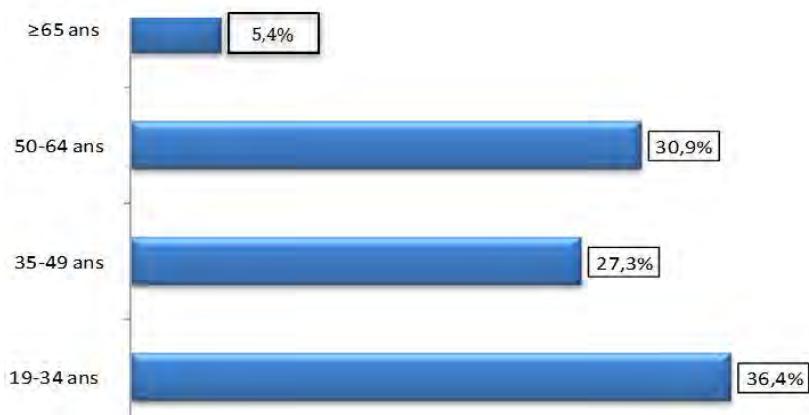


Figure 11. Répartition des patients selon les tranches d'âge

2.2. Sexe

Il a été observé une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,2 (*figure12*). La moyenne d'âge des hommes était de $46,0 \pm 14,3$ ans et celle des femmes était de $34,7 \pm 12,6$ ans (**p=0,004**).



Figure 12. Répartition des patients selon le sexe

3. Antécédents personnels

Plus de la moitié des patients, soit 32 cas (58,2%), avaient des antécédents personnels. Le tabac et la cardiopathie étaient les antécédents les plus représentés avec respectivement 28,1% et 18,8% (tableau IV).

Tableau IV. Répartition des antécédents en fonction des patients

ATCD personnels	Fréquence	Pourcentage	IC à 95%
Tabac	9	28,1	13,7 – 46,7
Cardiopathie	6	18,8	7,2 – 36,4
Diabète	4	12,5	3,5 – 29,0
FCS à répétitions	4	12,5	3,5 – 29,0
HTA gravidique	3	9,4	2,0 – 25,0
Poly-arthralgie	3	9,4	2,0 – 25,0
Mort fœtale	2	6,3	0,8 – 20,0
Angine	2	6,3	0,8 – 20,0
Autres*	1	3,1	0,1 – 16,2

ATCD: antécédents, IC: intervalle de confiance, FCS: fausse couche spontanée, HTA: hypertension artérielle, * Migraine, éclampsie, convulsion, hémiplégie, thrombose, embolie, accident vasculaire cérébral, douleurs des membres inférieurs.

4. Diagnostic

Les valvulopathies étaient 2 fois plus représentées que les cardiopathies ischémiques avec respectivement 70,9% et 34,5% de cas, suivies de cardiomyopathie dilatée hypokinétique avec 32,7% de cas.

Parmi les atteintes valvulaires, 96,8% (n=30) étaient mitrales, 51,6% (n=16) aortiques, 64,5% (n=20) tricuspides et 22,6% (n=7) pulmonaires. Les anomalies valvulaires morphologiques les plus fréquentes (tableau V) étaient: le remaniement (70,6), l'épaississement (61,8%), et la fuite (43,6%) de la valve mitrale ; l'épaississement (23,5%) et la calcification (40%) de la valve aortique.

Tableau V. Répartition des anomalies échographiques en fonction des valves

	V. mitrale N (%)	V. aortique N (%)	V. tricuspidé N (%)	V. pulmonaire N (%)
Epaississement	21 (61,8)	08 (23,5)	05 (14,7)	00
Remaniement*	12 (70,6)	03 (17,6)	01 (5,9)	01 (5,9)
Calcification	12 (48,0)	10 (40,0)	02 (8,0)	01 (4,0)
Fuite	24 (43,6)	11 (20,0)	14 (25,5)	06 (10,9)
Sténose	04 (50,0)	02 (25)	01 (12,5)	01 (12,5)

V= valve, * d'ont un cas de végétations mitrales

5. Paramètres biologiques

5.1. Classification biologique des anticorps anti-phospholipides

Parmi les 55 patients, 25 patients (45,4%) étaient porteurs d'anticorps anti phospholipides. La quasi-totalité (92%) des patients porteurs d'aPLs étaient stratifiés en type IIa (tableau VI).

Tableau VI. Répartition des patients en fonction des types d'anti-phospholipides

Types aPLs	Fréquence	Pourcentage
Type IIa	23	41,8
Type IIb	02*	3,6
Type IIc	00	00
Absence d'anti-phospholipides	30	54,6

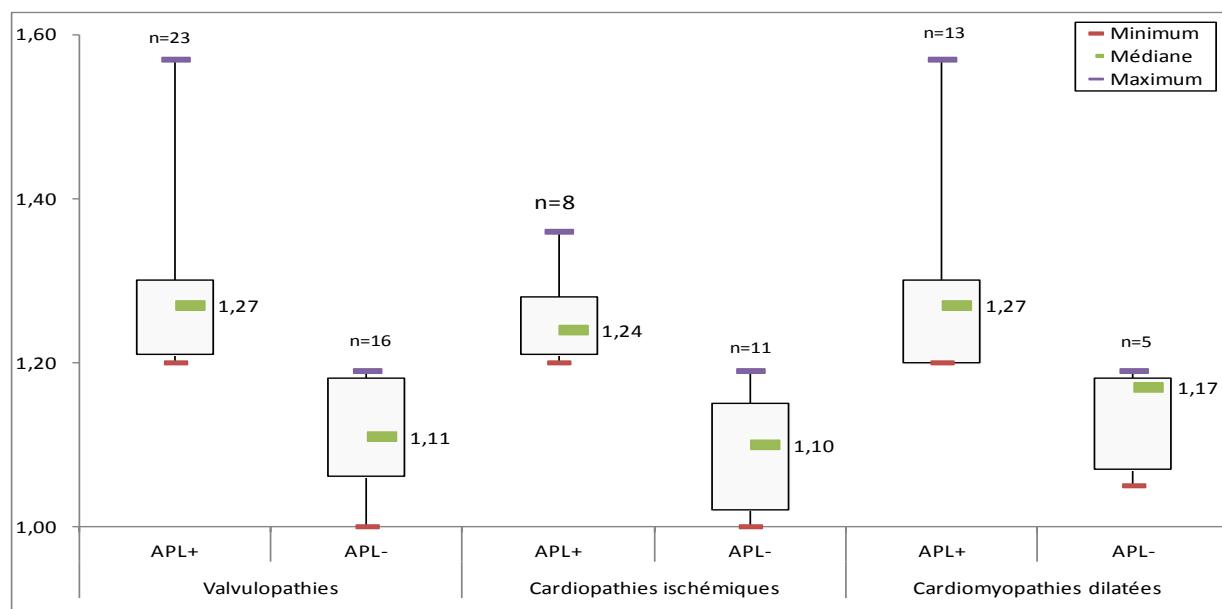
Type IIa: Lupus anticoagulant isolé, Type IIb: anti-cardiolipines (aCLs) isolés ; Type IIc: anti-β2glycoprotéines I isolés, * aCLs de type IgG dont un cas positif à 40 GPL et l'autre à 15 GPL (douteux)

5.2. Résultats de recherche du lupus anticoagulant (LA)

Le ratio moyen du DRVVT était de $1,18 \pm 0,1$ DS avec des extrêmes de 1 et 1,57.

Chez les patients ayant présenté le lupus anticoagulant (LA positif), le ratio médian était identique dans les groupes de valvulopathies et de cardiopathies ischémiques, soit $1,27 \pm 0,9$ DS. Celui du groupe de cardiomyopathie dilatée hypokinétique était de $1,24 \pm 0,6$ DS.

La majorité des ratios obtenus étaient représentés au premier quartile (*figure 13*).



APL + = anti phospholipides positifs, APL - = anti phospholipides négatifs

Figure 13. Répartition des atteintes cardiaques selon le ratio du DRVVT

5.3. Anticorps anti-phospholipides et atteintes cardiaques

Parmi les atteintes cardiaques (tableau VII), les anticorps anti-phospholipides étaient positifs dans plus de la moitié de cas (59%) de valvulopathies et dans la majorité de cas (72,2%) de cardiomyopathie dilatée hypokinétique. Les différences étaient statistiquement significatives avec des *p*-values respectivement de **0,001** et **0,005**.

Tableau VII. Corrélation entre les anti-phospholipides et les atteintes cardiaques

Diagnostic	aPLs positifs	aPLs négatifs	P value
	N (%)	N (%)	
Valvulopathies			
Oui	23 (59,0)	16 (41,0)	0,001
Non	2(12,5)	14 (87,5)	
CMI			
Oui	8(42,1)	11(57,9)	0,717
Non	17(47,2)	19 (52,8)	
CMDH			
Oui	13(72,2)	5 (27,8)	0,005
Non	12(32,4)	25(67,6)	

CMI : Cardiomyopathie ischémiques, CMDH : Cardiomyopathie dilatée hypokinétique, risque de survenue de CMDH=3,66

6. Contrôle d'anti-phospholipides chez des patients initialement porteurs d'anti-phospholipides

6.1. Définition des cas de syndrome des anti-phospholipides à 3 mois

Parmi les 55 patients recrutés (figure 9), 7 patients (12 % de cas) étaient décédés avant 3 mois dont 4 cas d'anticorps anti-phospholipides positifs (APL+) et 3 cas d'anti-phospholipides négatifs (APL-).

La recherche des anti-phospholipides chez 21/48 patients vivants, initialement porteurs d'anti-phospholipides, a permis de révéler 19 cas de syndrome d'anti phospholipides (SAPL), soit 39,6% (*figure 14*) et 2 cas d'anti-phospholipides négatifs.

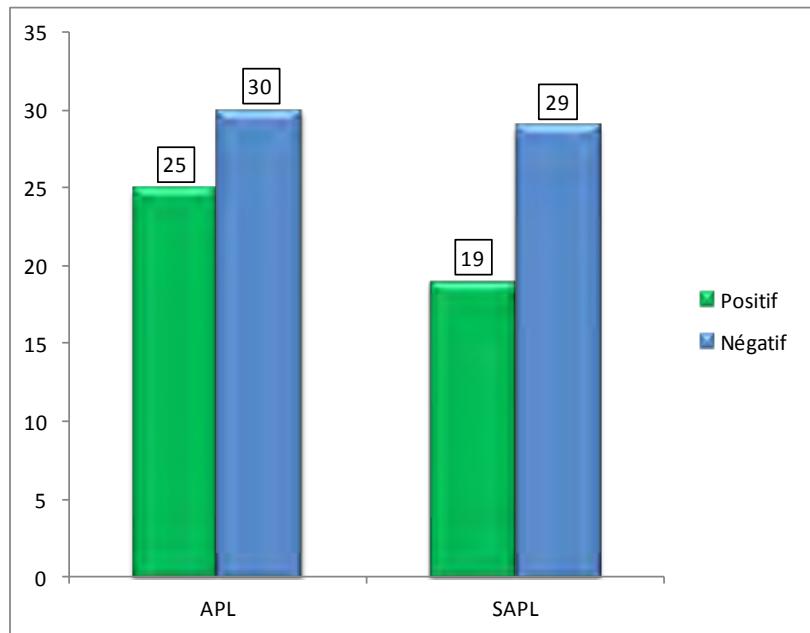


Figure 14. Répartition des patients selon le statut aPLs et SAPL

6.2. Patients de statut SAPL positifs

L’âge moyen des patients SAPL était de $44,47 \pm 13,7$ ans avec des extrêmes de 20 ans et 68 ans, et celui des patients non SAPL était de $42,34 \pm 14,5$ ans (Tableau VIII).

Plus de la moitié des hommes (51,7%) étaient SAPL positifs avec un sexe ratio de 3,7. La différence était statistiquement significative avec un *p-value* de **0,03**.

De même, 51,5 % de valvulopathies et 60% de cardiomyopathie dilatée hypokinétique étaient définies SAPL positifs. La différence était statistiquement significative avec respectivement des *p-values* de **0,012** et de **0,05**.

La fréquence des anomalies échographiques des patient SAPL était de 35,3% (6cas de SAPL positif) vs 64,7% (11 cas de SAPL négatif) d’épaississement ; 40% (8 cas de SAPL positif) vs 60% (12 cas de SAPL négatif) de fuite, de 71,4% (5cas SAPL positif) vs 28,6% (2 cas de SAPL négatif) de calcification.

La totalité de décès, 4 /48 patients (8,33% de cas), était des patients SAPL (***p=0,005***).

7. Evaluation de la survie des patients en absence ou en présence des anticorps anti-phospholipides

7.1. Survie des patients

Au total, 1/5 des patients (20%) étaient décédés (*figue15*). Le nombre de décès était de 8/11 (72,7%) chez les patients porteurs d'anti phospholipides et de 3/11 (27,3%). La différence était statistiquement significative avec un **p-value=0,04**.

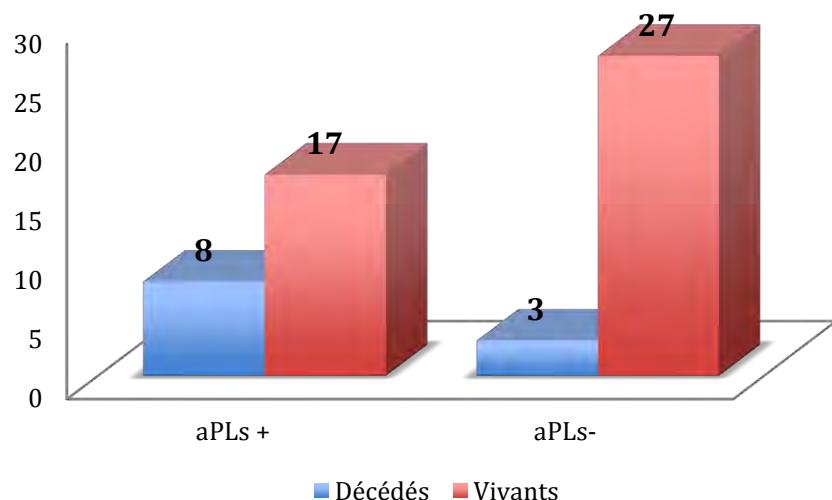


Figure 15. Répartition des patients selon l'issue des patients

La durée moyenne de suivi était de $19,5 \pm 9,23$ semaines avec des extrêmes de 0,14 et 36,8 semaines.

Le délai moyen de survenue de décès était de $9,3 \pm 5,1$ semaines [2,7 - 14,5] chez les patients porteurs des anti-phospholipides et de $0,28 \pm 0,14$ semaines [0,14 à 0,42] chez les patients non porteurs d'anti-phospholipides (**p=0,014**, Kruskal-Wallis H).

7.2. Détermination de la fonction de survie des patients

La fonction de survie est obtenue à partir :

- de la durée de suivi des patients (temps t_i)
- du nombre de patients inclus à l'étude
- de la variable anti-phospholipides (positif et négatif)
- du nombre de patients ayant survécu au temps t_i

- du nombre de patients censurés
- du nombre cumulé des patients ayant survécu
- de la probabilité de survie

Elle permet d'estimer au temps t_i , le nombre de patients pouvant survivre à partir de la population initiale. A titre d'illustration (figure 16), la survie cumulée des patients non porteurs d'anti-phospholipides (courbe en bleu) était de 90% dès la première semaine après l'admission puis elle était constante durant le reste de temps. Celle des patients porteurs d'anticorps anti-phospholipides (courbe en vert) décroissait progressivement à partir de la deuxième semaine jusqu'à la vingtième semaine avec une survie cumulée de 67%.

La comparaison des deux courbes de survie avec le test de Log-Rank a montré une corrélation positive (Test de Log-Rank = 0,05).

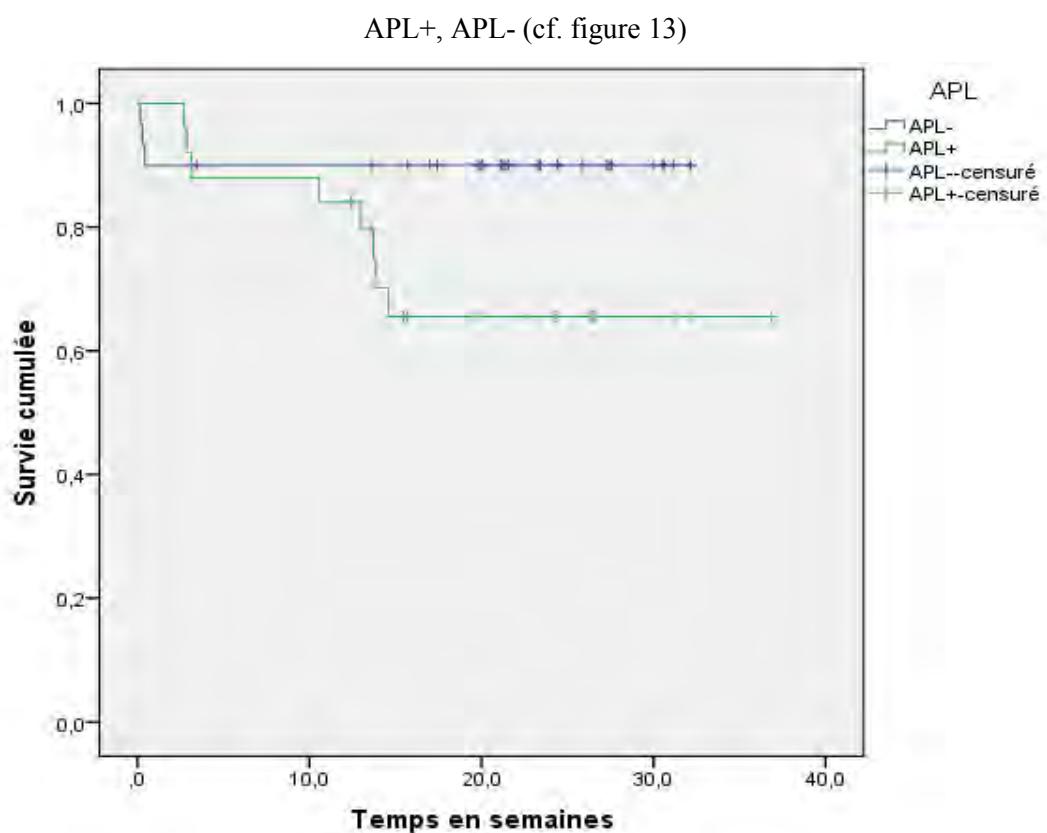


Figure 16. Survie des patients en l'absence ou en présence des aPLs

Tableau VIII. Récapitulatif analytique des patients en fonction du statut SAPL

Paramètres	Statut				Khi2	P	RR
	SAPL+		SAPL-				
	N	%	N	%			
Age moyen	44,47±13,7DS		42,34±14,5DS			0,61	
Sexe							
Masculin	15	51,7	14	48,3	4,51	0,03	2,45
Féminin	4	21,1	15	78,9			
Antécédents							
Thrombose							
Oui	1	100,0	0	0,0	1,51	0,21	2,6
Non	10	38,5	16	61,5			
Diabète							
Oui	1	25,0	3	75,0	0,48	0,48	0,57
Non	10	43,5	13	56,5			
Diagnostics							
Valvulopathies							
Oui	17	51,5	16	48,5	6,28	0,012	3,86
Non	2	13,3	13	86,7			
Cardiopathies ischémiques							
Oui	8	42,1	11	57,9	0,08	0,77	1,11
Non	11	37,9	18	62,1			
Dysfonction systolique							
Oui	9	60,0	6	40,0	3,80	0,05	1,98
Non	10	30,3	23	69,7			
Valves atteintes							
Mitrale							
Oui	10	40,0	15	60,0	1,41	0,23	0,40
Non	1	100,0	0	0,0			
Aortique							
Oui	7	53,8	6	46,2	1,41	0,23	1,75
Non	4	30,8	9	69,2			
Tricuspidie							
Oui	5	33,3	10	66,7	1,16	0,27	0,61
Non	6	54,5	5	45,5			
Pulmonaire							
Oui	3	50,0	3	50,0	0,18	0,66	1,25
Non	8	40,0	12	60,0			
Thrombus intracardiaque							
Oui	2	22,2	7	77,8	1,39	0,23	0,50
Non	17	43,6	22	56,4			
VG dilaté							
Oui	11	42,3	15	57,7	0,17	0,67	1,16
Non	8	36,4	14	63,6			
Fonction cardiaque altérée							
Oui	9	31,0	20	69,0	2,23	0,13	0,58
Non	10	52,6	9	47,4			
Thrombose vasculaire							
Oui	2	66,7	1	33,3	0,98	0,32	1,76
Non	17	37,8	28	62,2			
Thrombopénie							
Oui	07	43,8	09	56,2	0,174	0,67	
Non	12	37,5	20	62,5			
Décès							
Oui	04	100	00	00	7,62	0,005	
Non	15	34	29	66			

RR : risque relatif

IV. Discussion

Notre étude a permis d'apprécier la prévalence hospitalière du syndrome des anti-phospholipides, les profils d'anticorps anti-phospholipides concernés ainsi que la survie globale des patients porteurs d'atteintes cardiaques en l'absence ou en présence des anticorps anti-phospholipides.

Le caractère prospectif de notre méthodologie, a permis d'évaluer les corrélations entre les aspects cliniques d'atteintes cardiaques et la présence d'anti-phospholipides ainsi que la mortalité de cause cardiaque. La durée d'étude a été fixée afin d'obtenir un échantillon statistiquement exploitable.

L'observance des règles pré-analytiques était de rigueur et faite selon des recommandations internationales [49, 50]. Quant aux analyses, les techniques utilisées étaient les méthodes immuno-enzymatiques et le test de venin de vipère Roussel dilué (DRVVT), plus spécifique que le temps de céphaline avec activateur [51].

En dépit de l'absence de standardisation des méthodes immuno-enzymatiques utilisées pour la détection des anticardiolipines et les anti-beta2glycoproteines I, le dosage de ces anticorps a été fait dans le même laboratoire d'Hématologie, avec les mêmes types réactifs. Par ailleurs, la définition des cas de syndrome des anti-phospholipides (SAPL) a été faite selon les critères actualisés en 2006 à Sydney [1].

Le SAPL étant un concept en évolution, la plupart des travaux portant sur les atteintes cardiaques ont été effectués sur des petites séries [52, 53, 54]. Ainsi, durant 9 mois d'étude, nous avons recrutés 55 patients souffrant de valvulopathies et de cardiopathies. Notre effectif, comparable à celui de Turiel et al, et Cervera et al. [55, 56], était faible comparé aux effectifs du projet Euro-phospholipid (1000 patients) et de Djokovic et al. [57, 58].

L'âge moyen de nos patients SAPL positifs était de $44,47 \pm 13,7$ ans avec des extrêmes de 20 et 68 ans. Il était comparable à celui rapporté par Djokovic en Serbie et Neville au Canada [58, 59]. Cependant, il était supérieur à celui trouvé par Levesque et Erdozain [52, 54] et inférieur à celui des séries de Bulckeau et de Bouillanne en Europe [60, 61]. En effet, certains de ces auteurs ont inclus dans leurs séries des

patients de plus de 70 ans. A cet effet, il a été démontré que la pertinence d'effectuer les tests de recherche des anticorps anti-phospholipides (LA) est faible chez les sujets âgés [62]. Car l'âge constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Plus de la moitié de nos patients était de sexe masculin (sex ratio de 1,2), contrairement à d'autres auteurs [54, 58, 62].

Notons que ce résultat reste à relativiser, car de nombreux auteurs ont inclus et suivi systématiquement les patients présentant le syndrome des anti-phospholipides [58, 60, 62]. Cette affection, d'origine auto-immune, affecte le plus souvent la population féminine. Par ailleurs, la moyenne d'âge de notre population masculine était supérieure à celle des femmes. La différence était statistiquement significative avec un *p*-value de **0,004**. En effet, il a été rapporté qu'un âge avancé est un facteur de risque significatif dans le développement des manifestations cardiaques chez les patients aPLs positifs [58].

Dans notre série, la prévalence hospitalière des valvulopathies était deux fois celle des cardiopathies ischémiques avec respectivement 70,9% et 34,5% des cas, suivies de celle de cardiomyopathie dilatée hypokinétique avec 32,7% de cas. La quasi-totalité 23/25(92%) de nos patients aPLs positifs étaient classés en catégorie IIa et deux patients en catégorie IIb. Comparé à la série de Djokovic A. [58], tous les types catégorisant le risque des manifestations cliniques et/ ou des récidives ont été représentés avec, notamment, 157(60,4%) patients en catégorie I, 47(18,1%) patients en catégories IIa, 43(16,5%) en catégorie IIb et 13(5%) patients en catégorie IIc.

La prévalence des anticorps anti-phospholipides était de 45,4% (25/55) et celle du syndrome des anti-phospholipides était de 39,6% (19/48 patients vivants). La quasi-totalité de nos patients aPLs positifs, 23/25 (92%), ont présenté le lupus anticoagulant (LA), tandis que les anticardiolipines étaient présents chez deux patients (aCLs). Plus de la moitié des cas de valvulopathies étaient aPLs positifs dans 59% de cas (*p=0,001*) et SAPL positifs dans 51,5% de cas (*p=0,012*). Ces observations rejoignent celles des études américaines et européennes [58, 63, 64].

Quoique les valvulopathies soient décrites à l'autopsie chez la majorité des patients ayant souffert de lupus érythémateux systémique, l'expression clinique des

valvulopathies est beaucoup moins fréquentes [65, 66]. Ainsi, la fréquence des anomalies échographiques de nos patients SAPL était de : 35,3% (6 cas de SAPL positif) vs 64,7% (11 cas de SAPL négatif) d'épaississement ; 40% (8 cas de SAPL positif) vs 60% (12 cas de SAPL négatif) de fuite, de 71,4% (5cas SAPL positif) vs 28,6% (2 cas de SAPL négatif) de calcification. Nos observations étaient comparables à celles de la littérature [55, 67, 68].

A l'instar de Hojnik M. [68], ces lésions valvulaires nous faisaient suggérer que le lupus anticoagulant (LA) et les anti-cardiolipines joueraient un rôle dans la pathogenèse des atteintes valvulaires cardiaques. Pour appuyer cette hypothèse, citons Khamasha et al. [69] qui dans une série de 132 patients avec le lupus anticoagulant (LA) et les anticardiolipines positifs, ont rapporté : 16% de végétations mitrales et 38% de régurgitations mitrales comparé respectivement à 1,2 et 12% chez les patients sans anti phospholipides.

Dans la littérature, les myocardiopathies au cours du SAPL sont peu décrites et mal connues [62]. Dans notre série, la majorité de cas de cardiomyopathies dilatées hypokinétiques étaient initialement aPLs dans 72,2% de cas puis SAPL dans 60 % de cas. Les différences étaient statistiquement significatives avec des *p*-values respectivement de **0,005** et **0,05**. Dans le même sens, Tektonidou et al. ont rapporté une prévalence plus élevée de dysfonction diastolique du cœur droit au cours du syndrome des anti phospholipides primaire, comparé au syndrome des anti-phospholipides secondaire, avec ou sans anticardiolipines [43, 44].

Nous avons relevé le cas d'un patient ayant souffert de cardiomyopathie dilatée avec un taux des anticardiolipines à 40 GPL/ml et dont l'évolution était emmaillée par la survenue du décès après deux semaines d'hospitalisation. En effet, il est admis qu'un taux d'anticardiolipines élevée constitue un facteur de risque d'infarctus du myocarde ou d'arrêt cardiaque [2]. La difficulté est d'autant plus marquée que la dilatation et la dysfonction systolique du ventricule gauche sont peu spécifiques. Ces anomalies constituent, en effet, le stade ultime d'atteintes myocardiques diverses qu'elles soient hypertensives, ischémiques, post-myocarditiques.

Nous avons noté une forte présence de SAPL chez les patients porteurs de cardiopathies ischémiques (42,1%). Cependant, la prévalence des anti-phospholipides au cours de l’infarctus du myocarde (IDM) rapportée dans la littérature varie de 5 à 15% [62]. Notons que, sous ce vocable ont été inclus les syndromes coronaires aigus (les infarctus du myocarde et l’angor instable) et les myocardiopathies ischémiques chroniques (séquelles d’infarctus et angor stable).

Au cours d’une période moyenne de suivi de $19,5 \pm 9,3$ semaines, 1/5 (20%) de nos patients étaient décédés. La fréquence de décès chez les patients porteurs d’aPLs (72,7%) était largement supérieure à celle des patients non porteurs d’aPLs (27,3%). La différence était statistiquement significative ($p=0,04$). Nos observations étaient en accord avec celles d’autres études réalisées au Canada, en France et en Chine [59, 60, 72]. En effet, Moc et al [72], dans une série de 679 patients, ont rapporté 9 décès/44 patients porteurs d’aPLs (20%) vs 59 décès /635 patients non porteurs d’aPLs (9%) [$p=0,02$].

En outre, Neville et al [59], dans une étude prospective d’une durée moyenne de 7,4 ans, ont montré que les aPLs étaient non seulement associés mais aussi prédictifs du décès. Cependant, Bulckeal et al [60], en France, n’avaient pas observé de corrélation positive. La différence pourrait s’expliquer par diverses raisons, notamment : la faible puissance de l’échantillon, l’inclusion des patients opérés pour atteintes valvulaires et à risque de thrombose élevé et l’absence de contrôle des aPLs au moment des événements thromboemboliques.

S’agissant du délai moyen de survenue de décès, la différence était statistiquement significative entre les patients aPLs positifs et négatifs ($p=0,014$). La survie cumulée évaluée par la méthode de Kaplan Meier était à 90% (*figure 16*) dès les deux premières semaines d’hospitalisation chez les patients aPLs négatifs. Par contre, elle décroissait dès la deuxième semaine jusqu’à la 20^{ème} semaine où elle était autour de 67%. La comparaison des deux courbes de survie par le test de Log-Rank avait permis de déterminer un *p*-value de **0,05**.

Nos observations étaient quasiment similaires à celles de Neville et al. [59] qui ont rapporté une survie cumulée de 90% dans le groupe des patients aPLs négatifs et de

72% dans le groupe des patients aPLs positifs. En égard à ces observations, nous pouvons nous interroger si le renforcement de l'efficacité de la prise en charge, dès l'admission des patients non porteurs d'aPLs, améliorait la mortalité cardiovasculaire? Aussi, existerait-il des facteurs de risque biologiques associés aux anti-phospholipides dans la mortalité de cause cardiaque ? Nous n'avons pas pour l'instant des éléments de réponse à ces questions. A l'opposé, Bulckeal [60] n'avait pas trouvé de différence significative entre les patients porteurs et non porteurs d'aPLs (test Log-Rank ; $p=0,08$), bien que la mortalité soit fréquente dans le groupe aPLs positif (32%) que le groupe aPLs négatif (23%).

Conclusion

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est une entité pathologique caractérisée par un polymorphisme clinique et biologique. La recherche des anticorps anti phospholipides (aPLs) en présence d'atteintes valvulaires et/ ou du myocarde devrait se faire surtout en l'absence de cause évidente mais aussi en présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Il s'agit d'un facteur biologique de risque cardiovasculaire fréquent dans notre environnement hospitalier. En effet, la mise en évidence des anti-phospholipides, définissant le SAPL, chez un patient permettrait de mieux organiser la prise en charge. Car, elle imposerait l'instauration d'une thérapie anticoagulante définitive afin de réduire le risque de récidive des évènements thrombotiques et d'améliorer le pronostic vital.

Ainsi, ce travail nous a permis de recherche des anti-phospholipides et d'estimer la prévalence hospitalière des aPLs à 45,4% et celle du SAPL à 39,5% dans les atteintes cardiaques. Il s'agirait des patients âgés en moyenne de $44,4 \pm 13$ ans, de genre masculin le plus souvent (sex ratio=3,73), souffrant en majorité de valvulopathies, soit 59% (23/39 de cas d'aPLs ; $p=0,001$), associées ou non à une cardiomyopathie dilatée de 72,2% (13/18 de cas d'aPLs ; $p=0,005$). Par contre la cardiomyopathie ischémique était observée dans 41,1% des cas (8/19 patients) avec une différence statistiquement non significative. Tous, en catégorie IIa.

Le SAPL était défini dans 51,5% (17/33 patients) de valvulopathies ($p=0,012$), 60% (9/15 cas) de cardiomyopathie dilatée ($p=0,05$). Par ailleurs, les aPLs et le SAPL étaient corrélés au décès avec respectivement des p -values de 0,04 et 0,005. La survie cumulée des patients aPLs positifs était inférieure à celle des patients aPLs négatifs (Test de Log-Rank ; $p=0,05$).

Enfin, au terme de cette étude, nous envisageons poursuivre la recherche des aPLs dans les atteintes cardiaques. Pour cela, nos perceptives restent celles de :

- poursuivre ce travail sur une cohorte de grande taille,
- entreprendre des études immunohistochimiques sur les valves lésées ou des thrombi soit chez les patients opérés pour valvuloplastie soit en post mortem,
- rechercher d'autres facteurs biologiques de risque cardiovasculaire pouvant concourir à la mortalité de cause cardiaque chez des patients SAPL positifs.

Nos recommandations vont à l'endroit : des prescripteurs afin de systématiser la demande des aPLs dans ces atteintes cardiaques pour améliorer la prise en charge et le pronostic des patients et à la direction de l'hôpital de faciliter l'acquisition de réactifs de dosage d'autres aPLs en l'occurrence des Ac. antiphosphatidyl-éthanolamine dans les atteintes cardiaques.

Summary

Title: The anti-phospholipid syndrome and heart disease at the University hospital Aristide Le Dantec of Dakar

Introduction

The diagnostic criteria of antiphospholipid syndrome (APS) were reviewed in 2006 in Sydney and include: a history of venous thrombosis or arterials and / or obstetric morbidity in the presence of the antiphospholipid (APLS) lasting for 12 weeks. Since the discovery of APS, other events were described. Indeed, many heart disease have been reported in the association with the aPLS. The objective of that study was to assess the interest of the aPLs research concerning heart disease.

Materials and methods

It was about a prospective study, from March to November 2015, performed at the hospital Aristide Le Dantec. The study population consisted of adults patients hospitalized for valvulopathies or ischemic heart disease and systolic dysfunction. Blood samples were obtained and processed according to international recommendations. The time of diluted Russell viper venom (DRVV) was used to search for the lupus anticoagulant research with the STA-compact. Titration anti β 2GPI and anticardiolipin was done by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The (SAPL) was defined and based on the criteria of Sydney (2006). The data were entered on the EPI info 3.0 software and analyzed with SPSS 22. The Kaplan Meier test was used to evaluate the overall survival of patients. The significance level was set at 5%.

Results

In total 55 patients collected with a median age of 40+-14.6 years (19-69) and a male predominance. The average age of male 46+-14.3 years was higher than of women 34.7+-12.6 years ($p=0.004$). The valvular heart disease, ischemic heart disease and systolic dysfunction were observed respectively in 54.5%, 34.5% and 23.6%. The prevalence of APLS was 59% (23/39 cases) in valvular heart disease ($p = 0.001$), 72.2% (13/18 cases) in dilated cardiomyopathy and 41.1% (8/19 cases) in ischemic heart disease. The APS was defined in 51.5% (17 / 33cas) of valve disease ($p = 0.012$), 60% (9/15 cases) of dilated cardiomyopathy ($p = 0.05$) and 100%. The APS correlated to deaths, 1/5 (20% of cases) of patients. The cumulative survival APLS positive patients was lower than that of APLS negative patients (log-rank $p = 0.05$).

Conclusion: Anti-phospholipid, high hospital prevalence, were correlated with cardiac death. Another study on a large sample would assess the role of predictive biological risk factors for the occurrence of death.



Références

- 1.Miyakis S, Lockshin M D, Atsumi T, Branch D W, Brey R L, Cervera R and al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
- 2.Cervera R.** Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thrombosis Research* 2004; 114:501-07.
- 3.Gentian D, Seema P J, Alessia B, Giacomo Z, Vittorio P.** Antiphospholipid syndrome and the heart: A case series and literature review. *Autoimmunity Review* 2015; 14:214-22.
- 4.Touré A. O, Doupa D, Diop S, Kane A, Ka MM, Dieye T et al.** Relation lupus –antiphospholipides et cardiopathie lupique. *Ann Biol Clin* 2006; 64(3):231-5.
- 5.Vaarala O, Manttari M, Manninen V, Tenkaen L, Purunen M, Aho K and al.** Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995; 91:23-7.
- 6.Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE.** The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13:486-9.
- 7.Wasserman A, Neisser A, Bruck C.** Eine serodiagnostische reaktion bei syphilis. *Deutsche Med wochenschr* 1906; 32:745-6.
- 8.Pangbon MC.** A news serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol med* 1941; 48:484-6.
- 9.Moore JE, Mohr CF.** Biologycally false-positive tests for syphilis. *JAMA* 1952; 150:463-73.
- 10.Condey MR, Hartman RC.** A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Lab clin Invest* 1952; 31:621-22.
- 11.Soulier JP, Boffa MC.** Avortements à répétition, thromboses, anticoagulant circulant. *Nouv Presse med* 1980; 9:859-65.
- 12.Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizous.** Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in SLE. *Lancet* 1983; 2:1211-4.

- 13. Loizou S, Mc Crea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC, Harris EN.** Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa): Standardization and quantification of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 62:738-45.
- 14. Asherson R A.** A primary antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 1988; 15:1742-46.
- 15. Asherson R A.** The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19:508-12.
- 16. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al.** International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-11.
- 17. 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; 4:295-306.
- 18. Bas de Laat, Koen M, Groot PG.** Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies from clinical association to pathologic mechanism. *Nature clinical practice Rheumatology* 2008; 4:192-199.
- 19. Gharavi AE, Pierangeli SS, Colden-Stanfield et al.** GDKV-induced antiphospholipid antibodies enhance thrombosis and activate endothelial cells in vivo and vitro. *J Immunol* 1999; 163:2922.
- 20. Gharavi EE, Cururull E, Tang H et al.** Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with viral peptides. *Lupus* 1999; 8:449.
- 21. Lieby P, Soley A, Levallois H, Hugel B, Freyssinet JM, Cerutti M et al.** The clonal analysis of anticardiolipin antibodies in a single patient with primary antiphospholipid syndrome reveals an externe antibody heterogeneity. *Blood* 2001; 97:3820-8.
- 22. Lieby P, Soley A, Knapp AM, Cerutti M, Freyssinet JM, Pasquali JL et al.** Memory B cells producing somatically mutated antiphospholipids antibodies are present in healthy individuals. *Blood*. 2003; 102:2459-59.

- 23. Pasquali JL, Poindron V, Korganow A S, Martin T.** Physiopathologie du syndrome des anti-phospholipides. *Press med* 2007; 36:667-73.
- 24. Masliah-Planchon J, Darnige L.** Anticorps anti-phospholipides et hémostase. *Rev med int.* 2012; 33:181-88.
- 25. Cariou R, Tobelem G, Bellucci, Soria J, Soria C, Maclouf J et al.** Effect of lupus anticoagulant on antithrombogenic properties of endothelial cells-inhibition of thrombomodulin dependent protein C activation. *Thromb Haemost* 1988; 60:54-8.
- 26. Regnault V, Beguin S, Wahl D, Maistre E, Coenraad Hemker H, Lecompte T.** Thrombinography shows acquired resistance to activated protein C in patients with lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 2003; 89:208-12.
- 27. Salemink I, Blezer R, Willems GM, Galli M, Bevaers E, Lindhout T.** Antibodies to beta2-glycoprotein I associated with antiphospholipid syndrome suppress the inhibitory activity of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2000; 84:653-6.
- 28. Andree HA, Stuart MC, Hermens WT, Reutelingsperger CP, Hemker HC, Frederik PM et al.** Clustering of lipid-bound annexin V may explain its anticoagulant effect. *J Biol Chem* 1992; 267:17907-12.
- 29. De Loat B, Wu XX, Van-Lummel M, Derkzen RH, de Groot PG, Rand JH.** Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domainI of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood* 2007; 109:1490-4.
- 30. Rand JH, Wu XX, Andree HA Lockwood CJ, Guller S, Scher J et al.** Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337: 154-60.
- 31. Horbach DA, Van Oort E, Lisman T, Meijers JC, Derkzen RH, de Groot PG.** Beta2-glycoproteinI is proteolytically cleaved in vivo upon activation of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1999; 81:87-95.
- 32. Yang CD, Hwang KK, Yan W, Gallagher K, Fitzgerald J, Grossman JM et al.** Identification of antiplasmin antibodies in the antiphospholipid syndrome that inhibit degradation of fibrin. *J Immunol* 2004; 172:5765-73.

- 33. Cesarman-Maus G, Rios-Luna NP, Deora AB, Huang B, Villa R, Cravioto Mdel C et al.** Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin 2, in antiphospholipid syndrome. *Blood* 2006; 107:4375-82.
- 34. Cesarman-Maus G, Cantu-Brito C, Barinagarrementeria F, Villa R, Reyes E, Sanchez-Guerrero J et al.** Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexinA2, in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2011; 42:501-3.
- 35. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT et al.** Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1019-27.
- 36. Shi T, Giannakopoulos B, Yan X, Yu P, Berndt MC, Andrews RK et al.** Antibeta2glycoprotein I antibodies in complex with beta2glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2558-67.
- 37. Pennings MT, Derkx RH, Van Lummel M, Adelmeijer J, Van Hoorelbeke K, Urbanus RT et al.** Platelet adhesion to dimeric beta-glycoproteinI under conditions of flow sis mediated by at least two receptors: glycoprotein Ib alpha and apolipoprotein E receptor 2'. *J Thromb Haemost* 2007; 5:369-77.
- 38. Satta N, Kruithof EK, Fickentschen C, Dunoyer-Geindre S, Boehlen F, Reber G et al.** Toll human monocytes and endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Blood* 2011; 117(20): 5523-31.
- 39. Vega-ostertag M, Casper K, Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS.** Involvement of P38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1545-54.
- 40. Sorice M, Longo A, Capozzi A, Garofalo T, Misasi R, Alessandri C et al.** Antibeta2glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2687-97.

- 41.** Geri G, Cacoub P. Atteinte cardiaque au cours du syndrome des anti-phospholipides. *Press med*.2011; 40:758-64.
- 42.** Cervera K, Boffa MC, Kamashta MA, Hugues GR. The Europhospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*2009; 18(10): 889-93.
- 43.** Tektonidou MG, Loannidis JP, Moyssakis I, Boki KA, Vassiliou V, Vlachoyiannopoulos PG et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(1):43-8.
- 44.** Paran D, Caspi D, Levartovsky D, Elkayam O, Kaufman I, Litinsky I et al. Cardiac dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(4):506-10.
- 45.** Ciancurilli TF, Saccheri MC, Lax JA, Neme RO, Sevillano JF, Mairo ME et al. Left ventricular Thrombus mimicking primary antiphospholipid syndrome and recurrent systemic embolism. *Cardiol J* 2009; 16(6) :506-3.
- 46.** Sanmarco M. Les auto-anticorps anti phospholipides sont devenus bien hétérogènes. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2011; 26: 47-54.
- 47.** Silbiger JJ. The cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome and their echocardiographic recognition. *Journal of the american society of echographie*2005; 20:1100-08.
- 48.** Godeau B. Lupus et syndrome des anti-phospholipides: actualités thérapeutiques. *Réanimation*2006; 15:245-52.
- 49.** Alhenc-Gelas M, Aillaud M-F, Delahousse B, Freyburger G, Le Querrec A, Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2009; 21:12-39.
- 50.** Lucil J. Anticoagulant lupique : mise au point. *Option/Bio* 2011; 22(464) :20-21.
- 51.** Ellouze R, Guermazi S. Le syndrome des anti-phospholipides. *Revue Francophone des Laboratoire*2011; 2011(436): 83-88.

- 52.** Levesque H, Déruméau G, Le normand C, Borg J, Tron F, Letac B et courtois H. Atteinte cardiaque et anticoagulant circulant: intérêt de l'échographie doppler Trans-œsophagienne. A propos de 26 observations dont 10 avec un syndrome des anticorps anti phospholipides primitif. *La Revue de Médecine Interne* 1991; 12(3): S74.
- 53.** Leraki R, Bletry O, Horellou MH, de Zuttere D, Weill B, Dormond D et al. Corrélation entre anticorps anti phospholipides (APL) et lésions neurologiques centrales ou cardiaques. *La Revue de Médecine Interne* 1990; 11(3): S285.
- 54.** Erdozain J.G, Ruiz-Irastorza G, Segura M.I, Amigo M.C, Espinosa G, Pomar J.L et al. Cardiac valve replacement in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis care & Research* 2012; 64(8): 1256-60.
- 55.** Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Bonizato S, Muzzupappa S, Atzeni F. Five year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96(4): 574-9.
- 56.** Cervera R, Khamashta MA, Font J, Reyes P. A, Vianna JL, Lopez-Soto A et al. High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1991; 1(1): 43-7.
- 57.** Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hugues GR. The Euro-phospholipid project: epidemiology of antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18(10): 889-93.
- 58.** Djokovic A, Stojanovich L, Kontic M, Stanisavljevic N, Radovanovic et Marisavljevic D. Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *IMJ* 2014; 16:162-7.
- 59.** Neville C, Rauch J, Kassis J, Solymoss S, Joseph L, Belisle P et al. Antiphospholipid antibodies predict imminent vascular events independently from other risk factors in a prospective cohort. *Thromb haemost* 2009; 101(1):100-7.
- 60.** Bulckaen H, G. Puisieux F.L, Bulckaen E. D, Di Pompeo C, Bouillane O. M, Watel A. A et al. Antiphospholipid and the risk of thromboembolic events in valvular heart disease. *Mayo Clin Proc*. 2003 ; 78 :294-98.

- 61. Bouillanne O, Millaire A, de Groote P, Puisieux F, Cesbron J Y, Jude B et al.** Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in heart valve disease: A case-control study. *American Heart Journal* 1996; 132:790-95.
- 62. Geri G et Cacoub P.** Atteinte cardiaque au cours du syndrome des anti phospholipides. *Press med* 2011; 40:758-64.
- 63. Cieśla M, Wypasek et Undas A.** IgA Antiphospholipid antibodies and anti-domain1 of beta2glycoprotein1 antibodies are associated with livedo reticularis and heart valve disease in antiphospholipid syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(5):729-33.
- 64. Roldan C.A.** Valvular and coronary heart disease in heart systemic inflammatory diseases: systemic disorders in heart disease. *Heart* 2008; 96:1089-101.
- 65. Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M et Soler-Soler J.** Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome, *Ann Intern Med* 1992; 116:293-8.
- 66. Cervera R.** Recent advances in antiphospholipid antibody-related valvulopathies. *J Autoimmu* 2000; 15:123-5.
- 67. Libman E, Sacks B.** A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med* 1924; 33:701-37.
- 68. Kampolis C, Tektonidou M, Moyssakis I, Tzelepis G.E, Moutsopoulos H et Vlachoyiannopoulos P.G.** Evolution of cardiac dysfunction in patients with antiphospholipid antibodies and / or antiphospholipid syndrome: A 10 year follow-up study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2014; 43:558-65.
- 69. Pardos –Gea J, Ordis J, Cortès-Hernandez J, Balada E, Evangelista A et al.** Echography at diagnostic of antiphospholipid syndrome provides prognostic information on valvular disease evolution and identifies two subtypes of patients. *Lupus* 2010; 19:575-82.
- 70. Hojnik M, George J, Ziporen L et al.** Heart valve involvement (Libman-sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996; 93: 1579-87.

- 71. Khamashta M. A, Cervera R, Asherson R. A et al.** Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. Lancet 1990; 335:1441-4.
- 72. Mok CC, To chan P, Ho L Y, Yu K L and To C H.** Prevalence of the antiphospholipid syndrome and its effects on survival in 679 Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Medicine 2013; 92:217-22.



Annexe

FICHE D'ENQUETE

Numéro:

Date:.....

I. Etat civil

1. P. & Nom:.....

2 Age ans

3. Profession:.....

4. Sexe:

5. Adresse

6. Télo:

II. Antécédents médicaux

II.1. Antécédents personnels

- | | | | |
|-------------------|---|-------------------------|---|
| 1. Diabète: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 11. Epilepsie: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 2. DSS: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 12. Aphasie: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 3. Migraine: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 13. Paresthésie: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 4.I. Rénale: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 14. Mono,paraplégie: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 5. L.E.S: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 15. hémia/ tetraplégie: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 6 FCS répétition: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 16. Thrombose veineuse: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 7. Eclampsie | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 17. Embolie pulmonaire: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 8 Mortfœtale | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 18. Cardiopathie: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 9. Migraine | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 19. AVC | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 10. Convul | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 20. Autres: | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |

Si oui spécifier:

II.2. Antécédents familiaux

III. Signes Cliniques

- | | | |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1. Douleur thoracique | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 2. Palpitations | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 3. Dyspnée effort/repos | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |

IV. Signes physiques

- | | | |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1.S. d'insuf. Cardiaque G | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 2. S. d'insuf. Cardiaque D | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 3. S. d'insuf. mitrale | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 4. S. d'insf.tricuspidienne | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 5. S. d'insuf. aortique | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |

6. S. de rétrécissement mitral	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
7. S. de rétrécissement aortique	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
8. S. rétrécissement tricuspidien	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
9. Signes d'HTAP	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
10. Autres signes	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	Si oui	
	préciser.....

IV. Signes paracliniques

IV. 1. ECG

1. Rythme sinusal	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
2. Trouble de rythme	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	si oui préciser....
3. Trouble de la conduction	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	si oui spécifier.....
4. Hypertrophie OG	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
5. Hypertrophie VG	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
6. Hypertrophie OD	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
7. Hypertrophie VD	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
8. Trouble de répolarisation	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	si oui préciser....
9. Ondes Q de nécrose	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>

IV.2. Echocardiographie

1. Atteinte valvulaire [oui(+)/non(-)]

lésions Valves	Epaississement	remaniement	calcification	Fuite + dégré	Sténos + dégré
mitrale					
Aortique					
Tricuspidienne					
Pulmonaire					

2. Cinétique cardiaque : normale oui non
hypokinésie oui non
akinésie oui non
dyskinésie oui non

3. Fonction cardiaque altérée oui non
Si + dégré : modérée moyenne sévère

4. Thrombus intracardiaque oui non

5. VG dilaté oui non

6. Thrombose art/ veineuse oui non

7. Autre.....

V. Diagnostic retenu

A/ Valvulopathies

- | | | | |
|-------|---|--------|---|
| 1. IM | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 7. IAo | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 2. RM | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 8. RAo | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 3. MM | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 9. MAo | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 4. IT | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 10. IP | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 5. RT | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 11. RP | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 6. MT | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> | 12. MP | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |

B/ Cardiopathies ischémiques

- | | |
|------------------------------------|---|
| 13. Angor stable | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 14. Myocardiopathie isch chronique | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| 15. Infarctus du myocarde (ST+) | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |

16. Angor instable (ST-)

oui

non

C/ Dysfonction systolique (autre HTA ou atteinte ischémique)

17. Dysfonction systolique

oui

non

D/ Autre :.....

IV.6. Biologie

1/Groupesanguin Rhésus =.....

2/Numération plaquettaire

Thrombopénie

oui

non

Si oui nombre :

3/Lupus anticoagulant:...

Ratio S.....

Ratio C

Ratio normalisé :.....

4/Anticardiolipine

oui

non

Négatif

Si + titre:

→ IgM

Négatif

Si + titre:

→ IgG

oui

non

5/Anti β 2GPI

Négatif

Si + titre:

→ IgM

Négatif

Si + titre:

→ IgG

Négatif

Si + titre:

4. Autre FR de thrombose

oui

non

si oui spécifier.....

V. Traitement:

VI. SAPL à 3 mois.....

VII. Survie

Décès : oui non..... ; si oui délai de survenue.....

Durée de suivi