

Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 mai 2020

Par Magalie ROLLAND

Née le 5 février 1988 à Compiègne

Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives de patients atteints d'un Syndrome des Antiphospholipides primaire en fonction du genre.

Thèse dirigée par le Dr. Holy BEZANAHARY

Examineurs :

Mme le Docteur Holy BEZANAHARY, Directeur de thèse

Mme le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS, Présidente de Jury

M. le Professeur Jean François FAUCHER, Membre du jury

M. le Professeur Arnaud JACCARD, Membre du jury

M. le Professeur Kim Heang LY, Membre du jury



Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 mai 2020

Par Magalie ROLLAND

Née le 5 février 1988 à Compiègne

Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives de patients atteints d'un Syndrome des Antiphospholipides primaire en fonction du genre.

Thèse dirigée par le Docteur Holy BEZANAHARY

Examineurs :

Mme le Docteur Holy BEZANAHARY, Directeur de thèse

Mme le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS, Présidente de Jury

M. le Professeur Jean François FAUCHER, Membre du jury

M. le Professeur Arnaud JACCARD, Membre du jury

M. le Professeur Kim Heang LY, Membre du jury



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 01 octobre 2019

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VERNEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL

DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BEN AHMED Sabrina	CHIRURGIE VASCULAIRE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE PATHOLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LERAT Justine	O.R.L.
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2019 au 31 août 2022)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2018 au 31 août 2021)

PROFESSEURS EMERITES

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2018 au 31.08.2020

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2020

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2021

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2020

TREVES Richard du 01-09-2019 au 31-08-2021

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2020

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2019 au 31.08.2020

VIROT Patrice du 01.09.2019 au 31.08.2020

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2019

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIAHI Edouard	MEDECINE NUCLEAIRE
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE
BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE

BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhou	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE

LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LEHMANN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
ORLIAC Hélène	RADIOTHERAPIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MATHIEU Pierre-Alain CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE

A ma mère et mon père qui m'ont transmis le goût pour les sciences.

La force qui est en chacun de nous est notre plus grand médecin
Hippocrate

Remerciements

A la Présidente du jury,

Mme le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS

Professeur des Université de Médecine Interne - Praticien Hospitalier – Chef de Service

Tu me fais le plaisir et l'honneur de présider ce travail et je t'en remercie.

Merci Anne-Laure pour ces cinq dernières années. Merci de m'avoir accueillie, encadrée, encouragée, guidée et soutenue tout au long de l'internat. Merci de m'avoir aidée à trouver progressivement une voie et un équilibre à travers ce long fleuve turbulent qu'est l'internat.

J'ai eu la chance d'observer et d'apprendre à tes côtés : ton exercice de la médecine au lit des malades, ton immense savoir clinique et fondamental, mais surtout tes grandes qualités humaines et ton professionnalisme exemplaire qui t'on rendue populaire et respectée pas tes collègues et tes étudiants. Je suis très reconnaissante d'avoir appris la médecine interne au sein de ton service et ravie d'avoir découvert cette spécialité transversale grâce à ton approche méthodique transmise avec habilité et finesse. Ton enseignement de qualité et ta justesse m'ont touchée.

Je salue ta force et ta manière moderne et bienveillante de diriger le service. J'admire ta disponibilité ainsi que de ton engagement professionnel dans les très nombreuses missions universitaires, administratives et de recherche auxquelles tu te consacres.

J'espère pouvoir garder le contact avec toi et échanger sur nos expériences futures. Je quitte ce service avec le sentiment de quitter « ma maison limougeaude » tant je m'y bien sens sentie.

Aux Membres du Jury,

Mr. Le Professeur Kim Heang LY

Professeur des Universités de Médecine Interne – Praticien Hospitalier

Tu me fais l'honneur de juger ce travail et je t'en remercie.

Merci Kim pour ta sagesse inépuisable, ta tranquillité d'esprit rassurante, ta curiosité énergisante, ton imagination inspirante. Merci pour ton intégrité et ton exemplarité. J'ai eu la chance de te voir exercer la médecine au lit du malade et de m'imprégner de ton sens clinique. Je suis profondément reconnaissante d'avoir bénéficié de ton enseignement de grande qualité et de t'avoir eu comme modèle pendant ces cinq dernières années. J'ai été très profondément touchée par ta gentillesse et ton humanisme. Avec toi, j'ai eu la chance de discuter de carrière en partageant un croissant, de discuter immunologie autour d'un burger, et tout le monde ne peut peut-être pas en dire autant.

M. le Professeur Arnaud JACCARD

Professeur des Université d'Hématologie – Praticien Hospitalier – Chef de Service

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

Professeur Jaccard, j'ai eu l'immense chance de passer six mois dans votre service, cette expérience aura été une véritable révélation sur la passionnante spécialité que représente l'hématologie, tant pour sa complexité clinique et immunologique que pour l'intensité de la relation médecin/malade qui en découle. J'ai eu la chance et l'honneur de recevoir votre enseignement théorique et pratique extrêmement précis et rigoureux. Je salue votre pertinence médicale dont j'espère pouvoir m'inspirer dans ma pratique future.

M. le Professeur Jean-François FAUCHER

Professeur des Universités de Médecine Interne – Praticien Hospitalier – Chef de Service

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

Professeur Faucher, je tiens particulièrement à vous remercier pour votre accueil dans le Service de Maladies Infectieuses et Tropicales. Ce stage a été extrêmement formateur du fait de sa diversité tant sur l'activité médicale que clinique. J'y ai découvert une spécialité passionnante que je suis impatiente d'approfondir à travers l'enseignement de DESC. Je salue votre rigueur, votre professionnalisme et la qualité de vos enseignements qui ont grandement contribué à l'excellence de ce stage.

A ma Directrice de thèse et Membre du Jury,

Mme le Docteur Holy BEZANAHARY

Praticien Hospitalier

Tu me fais l'honneur de m'avoir confié ce travail et de le juger, et je t'en remercie.

Holy, ton travail et ta personne auront été un véritable coup de cœur professionnel, dès mon arrivée dans le service de médecine interne. Je ne saluerai jamais assez ta compétence, ta gentillesse, ta rigueur, et ton humanisme. Tu as représenté une véritable source d'inspiration et je suis consciente de l'immense chance que j'ai eu d'avoir pu apprendre la clinique et la recherche avec toi. Merci de m'avoir guidée dans mes travaux et soutenue dans mon parcours. J'espère que nous pourrions garder le contact et continuer à travailler ensemble.

Merci à chacun des membres du jury d'avoir grandement contribué à faire de moi un médecin.
Si un tour au pays du « *hygge* » s'offre à vous un jour, c'est avec plaisir que je vous accueillerai au Danemark.

Aux médecins du Service de médecine Interne :

À vous tous pour l'énergie et le temps que vous avez consacré à la transmission et au compagnonnage.

À monsieur le Dr. Éric LIOZON, pour votre culture médicale, votre expérience et votre enseignement remarquables.

À monsieur le Dr. Sylvain PALAT, pour ton esprit de synthèse, ton efficacité, et ton intégrité.

À monsieur le Dr. Guillaume GONDRAN, pour ton talent diagnostique, ta précision, tes tours de prestidigitation.

À madame le Dr. Sylvie NADALON, pour tes compétences, ta disponibilité et ta sincérité.

Aux chefs de cliniques, anciens ou actuels :

Au Dr. Simon PARREAU, pour ta sympathie, ton sens de l'enseignement et ton investissement.

Au Dr. Blandine GUTIERREZ, pour ton humour, ta fiabilité et ta disponibilité.

Au Dr. Marie LACOSTE, pour ta perspicacité et ta force de caractère.

À Madame Stéphanie DUMONTEIL, attachée de recherche clinique du service de Médecine Interne, qui m'a beaucoup aidée et sauvée plusieurs fois devant la complexité des statistiques et de bien d'autres aspects techniques de la recherche.

Aux médecins du service de Réanimation Polyvalente

À monsieur le Pr. Philippe VIGNON, pour votre accueil dans un service remarquablement bien organisé, pour ces 6 mois très formateurs et dont je garderai une grande nostalgie. Merci pour vos explications échocardiographiques de haute volée.

À monsieur le Dr. Bruno FRANCOIS, pour la finesse de votre sens clinique et l'extrême précision de votre technique. Pour votre pertinence infaillible et vos qualités d'orateur qui sont à envier. Merci infiniment de m'avoir permis d'être en contact avec vos confrères danois.

À monsieur le Dr. Thomas DAIX, merci pour ton énergie hors pair, ton pragmatisme épatant et ta disponibilité rassurante. J'ai été flattée de travailler à tes côtés, merci pour ces 6 mois !

À madame le Dr. Anne-Laure FEYDOU, merci pour tes ressources débordantes et ton épatante sérénité.

À monsieur le Dr. Arnaud de SACHY, merci pour ton enseignement de la physiologie et pour ton humour.

À monsieur le Dr. Bruno EVRARD, merci pour ta pédagogie de qualité et ta patience infinie avec une novice.

À madame le Dr. Marine GOUDELIN, pour ta rapidité neuronale, ta franchise et ton goût pour la fête.

À monsieur le Dr. Julien VAIDIE, merci pour ces gardes animées et formatrices, pour ton raisonnement médical inspirant.

À toute l'équipe du service de Réanimation Polyvalente.

Les médecins du service de maladie infectieuse :

À madame le Dr. Anne CYIERRE, pour tes compétences époustouflantes, ta gentillesse, ton dévouement. Merci pour tes conseils en maroquinerie infantile ! J'espère vivement pouvoir garder ton modèle comme source d'inspiration.

A madame le Dr. Hélène DUROX pour ton expertise, à Madame le Dr. Claire GENET pour ton humanisme, à madame le Dr. Sophie DUCROIX-ROUBERTOU pour son empathie, et pour le Dr. Pauline PINET pour ta sympathie.

A monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK pour l'accueil dans votre ancien service, pour vos enseignements très formateurs.

A toute l'équipe du service de Maladie Infectieuses et Tropicales

Les médecins du service d'Hématologie du centre Hospitalo-Universitaire d'Aarhus au Danemark :

À monsieur le Pr. Jan Maxwell NORGAARD pour votre grande disponibilité et la confiance que vous m'avez faite.

À madame le Dr. Trine SILKÆR pour votre accueil sympathique et vos encouragements.

Merci à la formidable équipe d'hématologie avec qui j'ai tant appris.

À tout le personnel rencontré au cours de mon internat :

À monsieur Cyril KAHFUJIAN pour m'avoir reçu dans son bureau et renseignée avec attention, autant de fois qu'il était nécessaire.

À l'ensemble du personnel du service de Médecine Interne A : je tiens particulièrement à vous remercier pour votre travail et votre dévouement au quotidien auprès des patients. Je salue votre investissement pour soigner avec rigueur et vos efforts pour passer du temps au lit du malade.

Merci à Nolga et Alicia pour votre travail d'organisation et de programmation qui est un véritable art !

Merci au Dr. Julie ABRAHAM, au Dr. Céline QUENNEL, au Dr. Stéphane GIRAULT, au Dr. Pascal TURLURE et à l'ensemble du personnel du service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire de m'avoir accueilli et encadré lors de mon début d'internat.

Merci au Dr. Guillaume VIGNAUD, au Dr. Bruno ABRAHAM, au Dr. Grégoire LAMBERT DE CURSAY, au Dr. Adel BELAZZOUG, et au Dr. Patricia DA SILVA pour tous vos enseignements. Au service de Médecine Interne, Rhumatologie et Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier de Brive La Guillaarde.

Au Dr. Marie-Agnès PICAT et au Dr. Thai Binh NGUYEN pour vos enseignements de la Médecine Gériatrique.

Au Dr. POMPON pour son initiation à l'échographie doppler et sa sympathie.

À mes co-internes (dont beaucoup sont devenus chefs) :

Édouard et Josselin, mes co-internes de promotion, avec qui tout a commencé autour d'un plat de pâtes à la bolognaise à Toulouse.

À Amandine, Louise, et Amélie, pour ce semestre mémorable tulliste et pour nos retrouvailles autour de brunchs, cours de yoga, jogging, cafés, brocantes et soirées.

Remy, Bastien, Jean-Guillaume et Maxime, merci d'avoir rendu ce semestre agréable et sympathique, merci de m'avoir supporté pendant ces 6 mois !

À mes co-internes de Médecine Interne : Xavier, Claire, Nina, Natella, Florence, Romain et les plus jeunes avec qui je n'ai malheureusement pas eu l'occasion de travailler.

À Julie, Camille, Tiffany et Nono pour tous les moments passés ensemble à l'hôpital, ou autour d'un café !!

A Cécilia et Matthieu, pour tous les déménagements que nous avons eus en communs, les nombreux moments passés ensemble et la joie d'être toujours en contact avec vous !

À mes co-internes de réa et nos débats enflammés dans le bureau : Sertac, Pauline, Florence, Platek, Alex et Sido.

À mes anciens co-internes brivistes : Philippe-Olivier, Marie-Mathilde, Romain et Vincent.

À tous mes anciens co-internes danois, que j'admire pour leur maturité, leur sens pratique et leur sympathie.

À mes amis :

Merci à mes copines de toujours, pour le meilleur et pour le pire : Anna, Betty, Céc, Hélo, Laura, Pau et Vava. Je suis infiniment admirative de vos talents respectifs et de votre fidélité !

Merci à mes copines de faculté : Alex, Hélo, Joséphine, Sam, So, merci pour les innombrables moments passés avec vous aux quatre coins de la planète que je n'échangerai pour rien au monde !

À mes grandes copines Sophia et Isaure, merci pour votre présence malgré la distance !

À d'autres copains de fac que j'espère pouvoir revoir un jour : Matthieu, Amine, Elena, Claire, Clémentine, Rebecca.

À Amélie, ma copine d'enfance avec qui échanger reste autant de plaisir.

À Nouha, pour tous nos échanges et nos débats sur le monde à travers le parc des tuileries et bien d'autres.

À Eliza pour son énergie, son imagination, sa cuisine, son coaching dans la course à pied, sa visite au Danemark.

À Marianne pour ses aventures porcelainières.

À Victor et Marianne pour leur courage et leur très grande sympathie.

À ma famille :

A ma mère, mon père, ma sœur mon frère pour m'avoir autant inspirée, apporté du courage et la sécurité.

À ma grand-mère Maya, à mes autres grands-parents décédés : Jean, Alice et Aimé.

À Robin pour ses conseils, à Olivier pour son aide, et à mes autres tantes et oncles Fabienne, Bertrand, Pascale, Clarisse, Françoise, Hélène, Anne, Emmanuelle et Pierre-François.

À Claire pour sa gentillesse, et à tous mes autres cousins et cousines, à qui je souhaite de réussir !

À Édith et ma demi-sœur Lisa, pour votre bonne humeur.

À ma famille danoise Kamma, Anni, Per, Sidsel, Kasper, William, Alfred et Gustav que je suis contente de retrouver bientôt.

À Anders, de te découvrir un peu plus chaque jour, ce qui représente un immense bonheur.

À Hugo.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. Introduction.....	25
I.1. Définitions.....	26
I.2. Les critères de classification du SAPL :.....	26
I.2.1. Les critères cliniques.....	27
I.2.2. Les critères biologiques.....	27
I.3. Genre et thromboses vasculaires.....	28
I.4. Genre et maladies auto-immunes.....	30
I.5. Facteurs pronostics au cours du SAPL.....	32
II. Hypothèse de l'étude.....	34
III. Article.....	35
IV. Complément de résultats.....	44
IV.1. Démographie, critères de classification.....	44
IV.2. Analyse descriptive des manifestations au diagnostic.....	45
IV.3. Analyse descriptive des manifestations au suivi.....	49
IV.4. Comparaison en fonction du genre.....	51
IV.5. Résultats concernant le traitement.....	53
V. Discussion.....	54
VI. Conclusion.....	61
Références bibliographiques.....	62
Annexes.....	69
Serment d'Hippocrate.....	74

Table des illustrations

Figure 1: Proportion de patients ayant présenté chaque type d'évènement thrombotique, au diagnostic	46
Figure 2: Incidence des thromboses vasculaires selon leur site, au diagnostic.....	46

Table des tableaux

Tableau 1: Comparaison des caractéristiques sociodémographiques et des manifestations du SAPL en fonction du genre, au diagnostic	38
Tableau 2: Comparaison des facteurs de risque de thrombose en fonction du genre, au diagnostic	39
Tableau 3: Comparaison des facteurs de risque modifiables non-contrôlés au suivi, en fonction du genre.....	39
Tableau 4: Caractéristiques des critères biologiques au diagnostic	47
Tableau 5: Manifestations « non-critères » au diagnostic.....	47
Tableau 6: Facteurs de risques de thrombose au diagnostic	48
Tableau 7: Manifestations thrombotiques au suivi	49
Tableau 8: Manifestations « non-critères » au suivi	49
Tableau 9: Évolution des facteurs de risque de thrombose.....	50
Tableau 10: Comparaison des caractéristiques biologiques du SAPL au diagnostic, en fonction du genre.....	51
Tableau 11: comparaison des manifestations thrombotiques et des manifestations « non-critères » liées au SAPL en fonction du genre, au suivi.....	52
Tableau 12: Comparaison du traitement et des complications hémorragiques en fonction du genre	53

I. Introduction

Le sexe biologique et le genre social influencent conjointement la santé. En France, l'espérance de vie à la naissance des femmes est de 85,6 années et celle des hommes de 79,7 années en 2019, selon les données de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE). Mais si l'on regarde l'espérance de vie en bonne santé en 2019, l'écart se réduit nettement. Elle passe à 64,9 ans pour les femmes et à 62,5 ans pour les hommes en France selon l'INSEE. Un chiffre globalement stable pour les femmes depuis 2004 alors qu'il a augmenté de deux ans pour les hommes depuis cette date selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Le Dr Hiroshi Nakajima, ancien directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclarait en 1997 que « sans qualité de vie, une longévité accrue ne présente guère d'intérêt (...), l'espérance de vie en bonne santé est plus importante que l'espérance de vie ».

Le domaine des sciences médicales a récemment pris conscience de l'importance du genre (1,2). Ce n'est qu'à la fin des années 1980, d'abord aux États-Unis, qu'il a été question de repenser la médecine et la recherche en fonction du genre. En 1995, l'OMS crée le département « Genre et santé de la femme » qui se consacre au genre et à la santé et joue un rôle particulier en tant que défenseur de la santé des femmes.

Puis, au début des années 2000, l'Allemagne, la Suède, les Pays-Bas, l'Irlande mettent en place des structures qui travaillent sur le genre en médecine. En France, une mission pour promouvoir les femmes dans les sciences est d'abord lancée par le Centre National de Recherche Scientifique (CNRS) en 2001. Ce n'est qu'en 2013 que le Comité d'éthique de l'Inserm se dote du groupe de travail « Genre et recherche en santé » et en parallèle, l'Agence nationale de santé publique (aujourd'hui Santé Publique France) et la Haute Autorité de Santé (HAS) s'engagent à lutter contre les inégalités liées au genre.

Désormais, les instances réglementaires de recherche, que ce soit le National Institute of Health (NIH) ou la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis depuis 1993 ou encore la Commission Européenne depuis 2000, requièrent officiellement que toute recherche financée inclut des sujets femmes et prenne en compte les influences du sexe et du genre.

Les termes « genre » et « sexe » sont souvent utilisés comme synonymes en médecine ont été clarifié dans les années 2000 (3) :

- Le terme « sexe » est utilisé lorsque l'on veut souligner **une différence biologique**, aussi bien génétique que phénotypique (chromosomes, organes génitaux, hormones, fonctions reproductives) entre les mâles et les femelles, y compris dans l'espèce humaine.
- Le terme « genre » est utilisé pour désigner des différences non biologiques qui distinguent les individus : c'est un concept qui regroupe les processus de **construction sociale et culturelle** des identités féminine et masculine.

« Les déterminants de la santé lié au genre » sont définis par l'OMS comme l'ensemble des facteurs biologiques et socio-culturels qui influencent un état de santé. D'après Verdonc *et al.* (1) les problèmes de santé liés au genre peuvent être définis par la présence de maladies ou d'affections propre au genre, ou par la prévalence ou la sévérité des manifestations en lien avec une maladie. Ces différences peuvent être influencées par des mécanismes biologiques, l'ethnie ou les phénomènes socio-économiques (4).

l'OMS promeut l'analyse des spécificités de chaque sexe dans le domaine de la santé, pour une démarche soucieuse d'équité entre les sexes basée sur des preuves scientifiques et essentielle à la réalisation de l'ensemble des objectifs du millénaire pour le développement durable (1).

Dans la mesure où notre étude s'intéresse à l'état de santé des individus dans leur globalité sans soustraction de l'environnement, nous utiliserons le terme « genre » dans cette étude sauf si cela n'est pas approprié.

L'étude présentée ici porte sur le Syndrome des anti-phospholipides (SAPL), avec une recherche de l'influence du genre masculin/féminin sur les manifestations cliniques des patients atteints de SAPL primaire.

Après un rappel de définitions et des critères de classifications du SAPL, une synthèse est faite concernant les données sur le genre masculin/féminin et son influence sur les thromboses vasculaires ainsi que sur les maladies auto-immunes (partie I), les objectifs de l'étude sont indiqués dans la partie II. L'article constitue la partie III, et les compléments de résultats la partie IV. Ils sont discutés dans la partie V. Des éléments conclusifs constituent la partie VI.

I.1. Définitions

L'hémostase représente l'ensemble des processus physiologiques qui concourent à interrompre les hémorragies causées par des traumatismes vasculaires. Il s'agit d'un système finement régulé, et en l'absence de brèches vasculaires, la balance entre effets procoagulants et anticoagulants doit prévenir les saignements spontanés et la formation de thromboses

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL), décrit pour la première fois par Hughes (5), représente un état thrombophilique acquis. Ce syndrome peut-être secondaire lorsqu'il se développe au dépend d'une connectivite – le plus souvent le Lupus Erythémateux Systémique (LES)- ou primaire dans le cas inverse (6). Il s'agit d'une maladie auto-immune qui regroupe des manifestations cliniques en lien avec la présence durable d'anticorps antiphospholipides (aPL). Ces anticorps sont dirigés contre les phospholipides membranaires ou leur co-facteurs. Le diagnostic repose sur l'association de critères cliniques et biologiques. Afin d'harmoniser les études cliniques, épidémiologiques ou à visée thérapeutique, des critères de classification ont été définis lors du 8^{ème} symposium international sur les anticorps anti-phospholipides (ISAPA) qui s'est tenu à Sapporo en 1998 (7) et ont été révisés en 2006 lors du 11^{ème} ISAPA qui s'est tenu à Sydney (8). Si les critères cliniques n'ont subi qu'une modification de détail concernant les complications obstétricales, deux modifications importantes ont été apportées sur les critères biologiques : l'ajout de l'anticorps anti-bêta-2-GP-1 ($\alpha\beta 2\text{GP1}$) et l'allongement du délai de persistance des anomalies biologiques à 12 semaines, ceci dans le but d'augmenter la spécificité des tests.

I.2. Les critères de classification du SAPL :

L'association d'au moins un critère clinique vasculaire et/ou obstétrical à au moins un critère biologique persistant à 12 semaines permet de définir un cas de SAPL. Afin de les considérer liés, le délai maximal entre la survenue de l'évènement clinique et la mise en évidence d'une biologie antiphospholipide positive est de 5 ans (8).

La présence de facteurs de risque de thrombose acquis ou innés ne doit pas constituer un critère d'exclusion pour le diagnostic de SAPL. Cependant, il est important de reconnaître deux groupes de patients en fonction de la présence ou non d'autres facteurs de risque de thrombose. En cas de présence d'autres facteurs de risque de thrombose, le patient doit être stratifié en fonction de son profil de risque.

I.2.1. Les critères cliniques

Critères vasculaires

Les critères vasculaires correspondent à un ou plusieurs épisodes de thrombose. Les thromboses observées au cours du SAPL surviennent sur une paroi vasculaire saine et touchent tous les territoires vasculaires quelques soient leurs types ou leurs calibres (artères, artérioles, capillaires, veinules, veines profondes ou veines superficielles). Tous les tissus ou organes peuvent être atteints. Seule la thrombose veineuse superficielle n'est pas retenue dans les critères de classification. L'épisode thrombotique ancien était considéré comme critère clinique à condition d'être confirmé par un moyen diagnostique approprié et après exclusion d'autres causes de thrombose. La thrombose doit être confirmée par un test diagnostique validé et sans équivoque, tel que l'imagerie ou l'anatomopathologie. Lorsque l'examen confirmant la thrombose est l'étude anatomopathologique du tissu biopsié, il ne doit pas y avoir d'inflammation de façon significative au sein des parois des petits vaisseaux.

Critères obstétricaux

Les critères obstétricaux correspondent à une perte fœtale inexplicée survenant après 10 semaines de gestation, ou 3 fausses couches spontanées (FCS) consécutives précoces (avant 10 semaines de gestations) ou d'un accouchement prématuré d'un nouveau-né de morphologie normale, en lien avec une insuffisance placentaire (8).

I.2.2. Les critères biologiques

Ils comprennent la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique également appelé *lupus anticoagulant* (LA), ou la présence d'anticorps anticardioplipines (aCL) de sérotype IgG et/ou IgM, ou la présence d'a β 2GP1 de sérotype IgG et/ou IgM.

- a- **La recherche d'aCL et d'a β 2GP1** doit être réalisée par une technique enzymatique appelée *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (9) selon les recommandations de *l'International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) (9) et il est admis que leur titre doit être supérieur au 99ème percentile (8).
- b- **La recherche de LA** doit être réalisée selon les recommandations du *Scientific and Standardization Committee* (SSC) de l'ISTH (10) mises à jour en 2009 (11).

Plusieurs études ont montré que les thromboses vasculaires, éléments piliers du diagnostic du SAPL, sont influencées par le genre à travers différents mécanismes physiologiques et physiopathologiques.

I.3. Genre et thromboses vasculaires

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) représentent la première cause de mortalité aux États-Unis (12) et en Europe (13), et la deuxième cause de mortalité en France (14) à l'origine de près d'un quart des décès. La morbi-mortalité en rapport avec les MCV est deux fois plus importante chez l'homme que chez la femme avant l'âge de 65 ans puis cette différence s'inverse (13). Il existe ainsi des différences entre les femmes et les hommes, aussi bien sur l'incidence des événements thrombotiques que sur leur présentation clinique (15).

Thromboses artérielles

Les coronaropathies représentent près de la moitié des MCV et la morbi-mortalité qui leur ait attribuée suit la même tendance : elle est nettement supérieure chez l'homme puis s'inverse après la ménopause (16). Ainsi, le risque de présenter un événement coronarien est globalement supérieur chez l'homme (34,9% versus 24,2%) (17) et la morbi-mortalité rattachée à ces événements l'est également sur l'échelle d'une vie (18).

Une autre manifestation fréquente en rapport avec les MCV est l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. Les hommes ont plus de risque que les femmes de présenter un AVC et cette tendance s'inverse après 85 ans (19). Les femmes ayant une espérance de vie plus longue que les hommes, elles sont habituellement plus âgées lors de la survenue de l'AVC et donc plus à risque de développer une invalidité (20). De plus, la grossesse (21) et la ménopause (22) sont deux périodes propres aux femmes et associées à un sur-risque d'AVC.

L'influence hormonale semble corrélée au niveau d'œstrogène. En effet, dans une étude analysant une population de femmes non parturientes et traitée par pilule œstro-progestative (23), le risque de développer un AVC ou un infarctus du myocarde est significativement augmenté par rapport aux femmes non traitées. Une autre raison pouvant expliquer cette différence entre les genres est la forte prévalence des maladies inflammatoires systémiques chez la femme (24) comme la polyarthrite rhumatoïde, dont le risque cardio-vasculaire a bien été mis en évidence (25). Enfin, il a été montré que l'incidence des facteurs de risque majeurs cardio-vasculaires varie entre les genres. Ainsi, le risque de présenter un diabète sucré ou un tabagisme actif est plus important chez la femme que chez l'homme au cours des 10 premières années de suivi médical d'une population américaine (26). Ces données incitent à renforcer les mesures de prévention plus précocement chez les femmes. Cependant une large étude finlandaise prospective (27) a montré que l'incidence de la coronaropathie était 3 fois supérieur chez l'homme et le risque de mortalité était 5 fois supérieur chez l'homme comparativement aux femmes de même âge; le profil de risque des femmes était moins important que celui des hommes et le niveau de HDL-cholesterol ainsi que le tabagisme expliquaient près de la moitié de cette différence de morbi-mortalité. Enfin, le genre masculin est un facteur de risque indépendant de MCV dans la population générale et apparaît ainsi dans le calcul pondéré par le score de Framingham (28).

Il existe également une différence de réponse thérapeutique en fonction du genre. L'aspirine, pierre angulaire du traitement des maladies vasculaires, a montré une efficacité sur la diminution du risque d'événement cardiovasculaire seulement chez les femmes de plus de 65 ans (29). De plus, la comparaison entre les genres de l'efficacité du Clopidogrel dans une population à risque montre une différence de réponse : ce traitement diminue le risque d'AVC, le risque d'IDM et la mortalité toute cause chez les patients du genre masculin et diminue seulement le risque d'IDM chez les patientes (30). En effet, de plus en plus d'études suggèrent que l'activité plaquettaire peut être influencée par les hormones sexuelles (31).

Thromboses veineuses

La triade de Virchow est un modèle de la physiopathologie de la thrombose veineuse associant un état d'hypercoagulabilité, une stase et une brèche vasculaire. L'intérêt porté au genre comme facteur de risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est apparu au début des années 2000.

Dans une étude d'une population de jumeaux (32), le sexe masculin constitue un facteur de risque de thrombose veineuse avec une part attribuable à l'effet génétique de l'ordre de 55%. Si le risque de récurrence d'un épisode thrombotique veineux (ETV) est majoré de 50% chez l'homme après l'arrêt de l'anticoagulation (33), la différence de risque d'un premier ETV en fonction du genre est plus fine (34) mais réapparaît lorsque ce risque est comparé à une population de femme non surexposée aux hormones sexuelles endogène ou exogènes (grossesse et post-partum, pilule oestro-progestative, traitement hormonal substitutif) (35). Le genre masculin représente donc un surrisque de premier ETV et surtout de récurrence d'ETV.

Concernant la MTEV chez la femme, la grossesse et le post-partum représente une période particulièrement à risque. En France, une grossesse sur 1000 se complique d'un événement thromboembolique veineux (ETV) (36), il s'agit de la deuxième cause directe de mortalité maternelle en France (37,38) après l'hémorragie de la délivrance. Les différentes composantes de la triade de Virchow sont retrouvées : les effractions endothéliales vasculaires sont prépondérantes au moment de l'accouchement, l'hypercoagulabilité est un phénomène physiologique au cours de la grossesse, enfin la stase veineuse est la conséquence de la gêne au retour veineux des membres inférieurs occasionnée par la compression utérine qui se manifeste par une réduction du flux d'environ 50 % dès la 25ème semaine de la grossesse (39). Ainsi, pendant la grossesse, le risque est augmenté de 5 à 10 fois par rapport aux femmes non enceintes de même âge (40-44). En post-partum, ce risque est augmenté jusqu'à 84 fois dans les 6 premières semaines (45), puis décroît progressivement parallèlement à la normalisation des différents paramètres de la coagulation, entre les 6ème et 12ème semaines en post-partum (46). Les facteurs de risques (FR) sont nombreux. Au premier rang se place la thrombophilie constitutionnelle dont l'OR est variable selon les études et selon le type d'anomalie du bilan de thrombophilie (47), il peut monter jusqu'à 51,8 ; et le syndrome des anti-phospholipides avec un OR à 15,8 (48). La persistance d'aCL et d'anticoagulants circulants de type lupique est également associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse au cours de la grossesse et du post-partum (49,50). La surcharge pondérale combinée à l'immobilisation a un OR estimé à 62,3 (51). L'antécédent personnel de thrombose veineuse profonde augmente significativement le risque avec un OR à 24,8 (48). Les maladies systémiques inflammatoires constituent également un sur-risque de thrombose veineuse notamment le Lupus Érythémateux Systémique (LES) dont l'OR est évalué à 8,7 (48). Les autres facteurs de risques (FR) usuels sont retrouvés, tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'âge > 35 ans, l'épisode infectieux intercurrent et l'antécédent de néoplasie. Concernant la grossesse, le recours à la PMA, la multiparité, l'*hyperemesis gravidarium*, le retard de croissance intra-utérin, la pré-éclampsie, la césarienne surtout lorsqu'elle est réalisée en urgence, l'hémorragie de la délivrance, le recours à la transfusion sanguine sont autant de facteurs de risques.

I.4. Genre et maladies auto-immunes

Le SAPL appartient à la grande famille des maladies auto-immunes (MAI), décrites pour la première fois en 1963 par Ian Mackay et Macfarlane Burnet. Il en existe près d'une centaine et leur prévalence est de l'ordre de 3% à 5% dans la population générale (52,53).

Effet du genre sur la fréquence des maladies auto-immunes

Comme la Thyroïdite d'Hashimoto, prototype des MAI dont le sexe ratio (SR) femme : homme culmine à 50 :1 (54), la grande majorité des MAI, en particuliers les connectivites, prédomine chez la femme (55–57). Ainsi, au cours du Lupus Érythémateux Systémique (LES), modèle de connectivite, le SR femme : homme avoisine 10 :1 (58), et celui observé au cours du SAPL est de l'ordre de 5 :1(59). De plus, les femmes ont globalement 2,7 fois plus de risque que les hommes de développer une MAI (52). Par exemple le risque relatif est de 8,0 pour le syndrome de Gougerot-Sjögren, de 4,7 pour le LES, de 3,2 pour la sclérodermie cutanée systémique et de 2,2 pour la polyarthrite rhumatoïde (56). Inversement, certaines maladies auto-immunes prédominent chez l'homme comme la Granulomatose avec polyangéite, la sarcoïdose, ou la rectocolite hémorragique (56). Pour d'autres maladies auto-immunes hématologiques ou neurologiques tels que l'anémie hémolytique auto-immune, le purpura immunologique, la myasthénie et le syndrome de Guillain-Barré, la prévalence semble équivalente entre les genres (56,60).

Le sexe-ratio varie également selon le critère géographique, mais la tendance reste similaire (55,57).

Les mécanismes physiopathologiques qui concourent à la prévalence de maladies auto-immunes chez la femme ont été largement étudiés mais ne sont pas complètement élucidés (54,55,57). Beaucoup d'études se sont tournées vers le rôle des hormones sexuelles (61) et ont montré que les œstrogènes peuvent être liées à la production d'anticorps activant la voie de signalisation Th2, et augmentent ainsi le risque de réponse immunitaire aberrante. D'autres études ont montré que les femmes étaient génétiquement prédisposées à ces maladies par le biais du chromosome X (24). De plus les mécanismes immunologiques qui permettent la tolérance d'un fœtus au cours de la grossesse pourraient également participer à cette prédisposition (54). La susceptibilité biologique au développement d'un défaut de tolérance immunitaire chez la femme est vraisemblablement influencée par des facteurs extrinsèques épigénétiques et environnementaux (55).

Effet du genre sur la sévérité des maladies auto-immunes.

De la même façon que la prévalence varie en fonction du genre, la sévérité des maladie auto-immunes, c'est à dire la gravité des symptômes et le risque de retentissement fonctionnel, varie entre l'homme et la femme. Mais contrairement à la prévalence, la définition de la sévérité n'est pas aussi consensuelle et constante entre les différentes maladies.

Bien que moins fréquent chez l'homme, le LES est plus sévère dans cette population (62). En effet les signes d'activité et les atteintes d'organe notamment rénales (63) sont significativement plus importantes chez l'homme (64–67). De plus, les hommes atteints de LES présentent d'avantages de comorbidités rénales et cardiovasculaires (68) tandis que les femmes présentent d'autres comorbidités tels que les infections urinaires, l'hypothyroïdie, la dépression, le reflux gastro-œsophagien, l'asthme et la fibromyalgie (62). De la même façon, les manifestations du psoriasis sont plus sévères chez l'homme (69), et le risque d'invalidité en rapport avec l'évolution de la sclérose en plaque est plus important chez l'homme (70). Les hépatites auto-immunes surviennent plus tôt et sont plus à risque de rechute mais restent de meilleur pronostic chez l'homme que chez la femme (71). Inversement, l'évolution clinique de la maladie de

Crohn apparait plus sévère chez la femme (72) et le genre ne semble pas être un facteur pronostic au cours de la polyarthrite rhumatoïde (73).

Effet du genre sur la survie au cours des maladies auto-immunes

Il a été montré une diminution de la survie au cours de nombreuses maladies auto-immunes, comparativement à la population générale. Grace aux progrès diagnostiques et thérapeutiques notamment, la mortalité liée au LES diminue depuis les années 2000 aux États-Unis (74) et en Espagne chez les hommes (75). Une étude multicentrique parue en 2006 montre que le taux de mortalité standardisé lié au LES est plus important chez l'homme que chez la femme (respectivement 3,6 décès pour 1000 personnes-année versus 2,5 décès pour 1000 personnes-années) (76). Cette surmortalité liée au genre masculin est retrouvée dans une vaste étude américaine (OR ajusté = 5,33; $p < 0,001$) (74). De la même façon, les hommes atteints de sclérodémie cutanée systémique (SSc) présentent un taux de mortalité standardisé précoce plus important que les femmes atteintes de SSc, comparativement à la population générale.

I.5. Facteurs pronostics au cours du SAPL

Le syndrome des anti-phospholipides est caractérisé par une grande variabilité clinique en lien avec la présence durable d'une famille d'anticorps tout à fait hétérogène. Bien que la présence d'aPL ait été significativement associée à un sur-risque de thrombose et de perte fœtale, la stratification de ce risque demeure un défi. Le rôle du praticien en charge de patients atteints de SAPL étant la prévention primaire et secondaire d'un événement thrombotique ou obstétrical (77), l'identification de la présence de facteurs de risque de ces événements est essentielle. Le profil biologique des aPL, la présence d'une connectivité associée et l'évaluation des facteurs de risques cardio-vasculaires (FRCV) usuels et de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) sont autant d'éléments primordiaux pour l'évaluation du risque thrombotique, comme le rappellent les dernières recommandations publiées par l'EULAR (78). Ainsi, le **profil aPL à haut risque** est défini dans ces recommandations par la présence de LA, d'une double ou d'une triple positivité, ou bien la présence d'aCL ou d'a β 2GP1 à des titres élevés. De plus, des scores pronostiques de thromboses ont été proposés afin de guider le praticien dans la prise en charge du SAPL (79,80).

En 2012, Otomo *et al* (79) proposèrent un score biologique pronostique de thrombose appelé **Antiphospholipid Score** (APL-S) (Annexe 1). Ce score a été établi à partir de l'étude d'une population japonaise atteinte de maladies auto-immunes. Cinq tests de coagulation pour la recherche de LA et 6 tests ELISA pour la recherche d'aPL ont été analysés rétrospectivement chez les patients ayant présenté un événement clinique définis par les critères de Sydney (8), et pondérés en fonction des Odd Ratio (OR); le score maximal possible était de 117. Le score partiel APL-S étaient défini par l'utilisation sélective des critères biologiques énoncés par le 11^{ème} ISAP (8) et définis selon les recommandations de l'ISTH (11). L'étude de la courbe ROC (*receiver operating characteristic*) de ces deux scores a permis de valider leur efficacité pour l'aide au diagnostic de SAPL. Ces scores ont ensuite été étudiés de façon prospective chez 296 patients atteints de maladies auto-immunes suivis pendant au moins 2 ans, et dont 43 étaient connus avec un SAPL. Un APL-S > 30 était un facteur de risque indépendant de présenter une manifestation thrombotique, avec un OR à 3,1 ($p < 0,006$). Cependant, le score APL-S partiel n'était pas associé à un sur-risque de thrombose dans cette population.

Bien qu'utile pour l'aide au diagnostic de SAPL, et validé indépendamment comme outil diagnostique dans une population anglaise de patients atteints de LES (81), le score APL-S ne prend pas en compte les autres facteurs de risque de thrombose et n'évalue pas le risque de perte fœtale, une manifestation pourtant fréquente au cours du SAPL. Depuis 2011, les sociétés savantes soulignent le fait que la présence d'aPL doit être considérée comme un facteur de risque dont le score de risque final est modulé par d'autres facteurs de risques de thrombose (82–84).

Un an plus tard, Sciascia *et al* (80) ont proposé un score pronostique global, le **Global Antiphospholipid Syndrome Score** (GAPSS) qui tient compte du profil des aPL, des facteurs de risques majeurs cardio-vasculaire et des auto-anticorps. Ce score a été élaboré à partir de l'étude d'une population anglaise atteinte de LES selon les critères de l'ARA (85). En analyse multivariée, six items étaient indépendamment associés à un risque de thrombose et/ou de perte fœtale dont deux facteurs de risque cardio-vasculaires : l'HTA et l'hypercholestérolémie et 4 items concernant le profil biologique des aPL en IgG ou en IgM : les aCL, les a β 2GP1, les anticorps antiphosphatidylsérine/ prothrombinase (aPS/PT), ainsi que le LA. Ce score a secondairement été validé chez d'autres populations, notamment les patients atteints de SAPL primaire (86).

A partir de ce score GAPSS, d'autres scores pronostiques ont été proposés: le score GAPSS ajusté (aGAPSS) qui n'inclue pas l'item aPS/PT (87), et le score aGAPSScvd qui inclue d'autres facteurs de risques cardio-vasculaires tels que l'obésité, le tabagisme, et le diabète (88).

A ce jour, le genre n'est inclus dans aucun score pour le calcul pondéré du risque de thrombose artérielle ou veineuse au cours du SAPL.

II. Hypothèse de l'étude

La question posée est de savoir si le genre masculin/féminin influence les manifestations cliniques des patients atteints de SAPL primaire :

- si le profil des manifestations thrombotiques artérielles et veineuses est différent au diagnostic en fonction du genre,
- et si le risque de récurrence au cours du suivi est plus important chez l'homme que chez la femme.

III. Article

Mots : 2034

Tableaux : 3

Références : 26

Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives de patients atteints d'un Syndrome des Antiphospholipides primaire en fonction du genre.

Introduction

En France, l'espérance de vie en bonne santé à la naissance est de 64,9 ans pour les femmes et de 62,5 pour les hommes en 2019. Le genre est un déterminant de l'état de santé. L'organisation mondiale de la santé (OMS) promeut l'analyse des spécificités de chaque sexe dans le domaine de la santé, pour une démarche soucieuse d'équité, essentielle à la réalisation de l'ensemble des objectifs du millénaire pour le développement durable (1).

Les femmes ont globalement 2,7 fois plus de risques que les hommes de développer une maladie auto-immune (MAI) aux États-Unis (2). Le Syndrome des Antiphospholipides (SAPL) est une MAI rare caractérisé par un état thrombophilique acquis en lien avec la présence durable d'anticorps anti-phospholipides (aPL) et se manifeste principalement par la survenue de comorbidités obstétricales et de thromboses (3). Plusieurs études ont montré que le genre a également une influence sur l'expression de certaines MAI comme le lupus érythémateux systémique (LES) dont l'atteinte rénale est plus fréquente chez l'homme (4). Dans la population générale, la thrombose vasculaire, élément clé du diagnostic du SAPL, se manifeste différemment selon le genre. Ainsi, le risque de présenter un infarctus du myocarde (IDM) (5) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) (6) est plus important chez l'homme. De la même façon, le genre masculin est associé à un sur-risque de thrombose veineuse en particulier lorsqu'il s'agit de récurrence (7).

Au cours du SAPL, des scores pronostiques de thromboses ont été proposés (8,9). Ceux-ci ne tiennent pas compte du genre. L'étude présentée ici porte sur le SAPL primaire, avec une recherche de l'influence du genre sur les manifestations cliniques. L'objectif principal de l'étude était de décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques et évolutives, de patients atteints d'un SAPL primaire vasculaire, et les comparer en fonction du genre. L'objectif secondaire était l'étude des facteurs de risque usuels de thrombose artérielle et veineuse et leur évolution au cours du suivi chez ces patients.

Matériel et méthode

Design et patients

Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle, rétrospective et monocentrique se déroulant du 1^{er} janvier 1999 au 31 octobre 2016 au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Limoges en France, centre de compétence maladies rares.

Tous les patients atteints d'un SAPL primaire vasculaire et dont le diagnostic a été porté entre 1999 et 2016 ont été inclus, excepté les patientes atteintes d'un SAPL primaire obstétrical ou d'un SAPL secondaire manifesté au diagnostic ou au cours du suivi.

Variabes

Les critères de classification du SAPL étaient vérifiés selon les recommandations en vigueur, c'est-à-dire selon les critères de Sapporo (10) pour un diagnostic établi en 1999 et 2005, et selon les critères de Sydney (3) pour un diagnostic établi entre 2006 et 2016. La recherche d'aPL par

la mesure de l'activité *Lupus Anticoagulant* (LA) (11) et par l'utilisation du test *Enzyme-linked Immunosorbent assay* (ELISA) (12) était réalisée selon les recommandations en vigueur.

Les données sociodémographiques, le site de thrombose vasculaire, les manifestations « non-critères » du SAPL, le profil aPL à haut risque selon la définition de l'EULAR (13), le traitement entrepris, les facteurs de risque cardio-vasculaires avec leurs objectifs (14) et les facteurs de risque usuels de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (15) ont été exploitées. Le caractère contrôlé des facteurs de risque modifiables, c'est-à-dire l'atteinte ou non de la cible recommandée pour chaque facteur de risque, était évalué lors de la récurrence d'un événement thrombotique ou lors du dernier suivi médical.

Objectifs

L'objectif principal de l'étude était de décrire, au diagnostic et au suivi, les patients atteints d'un SAPL primaire vasculaire en fonction du genre. L'objectif secondaire était l'étude des facteurs de risque usuels de thrombose artérielle et veineuse et leur évolution au cours du suivi chez ces patients.

Analyse statistique

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R (version 3.2.2). La valeur $p < 0,05$ a été jugée significative. Les variables quantitatives étaient décrites selon la moyenne \pm écart type, et les variables qualitatives selon les effectifs et les pourcentages.

Les comparaisons entre le genre et les variables qualitatives étaient conduites à l'aide du test χ^2 de Pearson si les conditions d'application étaient respectées, ou d'un test exact de Fisher dans le cas contraire. Les comparaisons entre les différents groupes et les variables quantitatives étaient conduites à l'aide du test t de Student ou du test de Mann-Whitney (genre), en fonction de la distribution des variables. Les variables au diagnostic et au suivi ont été comparées à l'aide du test de McNemar ou du test de Spearman en fonction de la distribution.

Cette étude a été menée conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux principes de la Déclaration d'Helsinki. Conformément à la loi française, l'approbation formelle d'un comité d'éthique n'est pas requise pour ce type d'étude rétrospective, réalisée avant novembre 2016. La base de données, anonymisée, a été hébergée sur un serveur sécurisé, conformément à la réglementation en vigueur.

Résultats

Trente-deux patients ont été inclus. Ils ont présenté 46 événements thrombotiques au cours de l'étude. Il y avait 19 femmes et 13 hommes, le sexe ratio femmes : hommes était de 1,5 : 1. L'âge moyen au diagnostic était de 47,3 ans (SD \pm 18,0).

Les caractéristiques sociodémographiques et les manifestations du SAPL

Ils sont présentés dans le tableau 1. Il y a eu 42 événements thrombotiques au diagnostic : 26 (61,9%) veineux, 13 (31,0%) artériels et 3 (7,1%) des petits vaisseaux. Il n'y avait pas de différence significative entre les genres concernant l'incidence des manifestations thrombotiques et leur site. Les femmes présentaient plus de manifestations cliniques « non-critères » au diagnostic. Et 84,4% des patients avaient un profil aPL à haut risque, il n'y avait pas de différence entre les genres.

Tableau 1: Comparaison des caractéristiques sociodémographiques et des manifestations du SAPL en fonction du genre, au diagnostic

	Homme N=13	Femme N=19	Total N=32	p-value			
	Nombre (%) ou moyenne (écart-type)						
Critères sociodémographiques							
Age début des symptômes	46,8	17,7	45,2	19,2	45,8	18,3	0,8173
Age au diagnostic	48,6	16,7	46,4	19,2	47,3	18,0	0,7824
Poids	81,7	22,9	72,8	20,0	76,2	21,2	0,2773
Taille	174,9	6,0	161,6	4,4	165,7	7,9	<0,0001
Critères de classification							
Critères de Sapporo 1999	4	30,8%	5	26,3%	9	28,1%	0,9999
Critères de Sydney 2006	9	69,2%	14	73,7%	23	71,9%	0,9999
Thrombose artérielle	6	46,2%	7	36,8%	13	40,6%	0,5934
AVC/AIT	3	23,0%	2	10,5%	5	15,6%	0,6422
Non AVC/AIT :	3	23,0%	5	26,3%	8	25,0%	0,9999
IDM	2	15,3%	1	5,2%	3	9,3%	0,5518
Ischémie digitale/orteil	1	7,7%	3	15,8%	4	12,5%	0,6291
Artère sous clavière	0	0,0%	1	5,3%	1	3,1%	0,9999
Thrombose veineuse	9	69,2%	12	63,2%	21	65,6%	0,9999
Embolie pulmonaire	1	7,7%	5	26,3%	6	18,8%	0,3873
TVP	6	46,2%	10	52,6%	16	50,0%	0,9999
TVS	1	7,7%	0	0,0%	1	3,1%	0,8462
Autre site	2	15,4%	1	5,3%	3	9,4%	0,7284
Thrombose des petits vaisseaux	1	7,6%	2	10,5%	3	9,4%	0,6422
CAPS	0	0,0%	1	5,2%	1	3,1%	0,9999
Non-CAPS	1	7,6%	1	5,2%	2	6,2%	0,9999
Manifestations cliniques « non-critères »	2	15,4%	11	57,9%	13	40,6%	0,0415
Livédo réticulaire	2	15,4%	9	47,4%	11	34,4%	0,1279
Acrosyndrome	1	7,7%	3	15,8%	4	12,5%	0,5020
Ulcérations digitales	0	0,0%	1	5,3%	1	3,1%	0,9999
Troubles cognitifs	0	0,0%	1	5,3%	1	3,1%	0,9999
Épilepsie	1	7,7%	0	0,0%	1	3,1%	0,4062
Manifestations biologiques « non-critères »	3	23,1%	4	21,1%	7	21,9%	ns
Thrombopénie	1	7,7%	0	0,0%	1	3,1%	0,7877
Test de Coombs direct	1	7,7%	5	26,3%	6	18,7%	0,1473

AVC : accident vasculaire cérébral, AIT : accident ischémique transitoire, IDM : infarctus du myocarde, TVP : thrombose veineuse profonde, TVS : thrombose veineuse superficielle, CAPS : *catastrophic antiphospholipid syndrom*

Au suivi, nous avons noté 4 événements thrombotiques chez 4 patientes (12,5%) : une embolie pulmonaire (EP), un AVC, une occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine et des micro-thromboses cérébrales. Il n'y avait pas de différence significative concernant les manifestations thrombotiques et « non-critères » du SAPL entre les hommes et les femmes. Il existait une baisse significative de l'incidence des événements thrombotiques dans notre population au cours du suivi (p=0,0134).

Les facteurs de risque de thrombose

Les profils de risque de thrombose artérielle et veineuse au diagnostic étaient comparables entre les hommes et les femmes (tableau 2). Un événement est survenu au cours du post-partum et 3 événements sont survenus chez des patientes sous pilule œstro-progestative.

Tableau 2: Comparaison des facteurs de risque de thrombose en fonction du genre, au diagnostic

	Homme N=13		Femme N=19		Total N=32	p-value	
	Nombre (%) ou moyenne (écart-type)						
Facteurs de risque de la MTEV							
Néoplasie	1	7,7%	0	0,0%	1	3,1%	0,8462
Thrombophilie	2	15,4%	1	5,3%	3	9,3%	0,6351
ATCD personnel d'ETV	3	23,1%	7	36,8%	10	31,2%	0,6623
Facteurs de risque CV							
Dyslipidémie	3/9	33,3%	8/16	50,0%	11/25	44,0%	0,9999
LDL-cholestérol (g/L)	1,1	0,5	1,1	0,4	1,1	0,4	0,5150
HDL-cholestérol (g/L)	0,4	0,1	0,6	0,3	0,5	0,2	0,2821
Triglycérides (g/L)	1,8	0,7	1,7	1,0	1,7	0,9	0,6104
Cholestérol total (g/L)	1,8	0,5	2,1	0,6	2,0	0,5	0,3802
Diabète	1	7,7%	1	5,3%	2	6,3%	0,9999
Insuline	1	7,7%	1	5,3%	2	6,3%	0,9999
HBA1c (%)	8,8	-	8,4	-	8,6	0,1	0,8496
IMC (kg/m ²)	28,8	3,0	27,4	7,1	27,9	5,9	0,4338
HTA	5	38,5%	5	26,3%	10	31,3%	0,4666
Tabagisme actif	4	33,3%	5	26,3%	9	29,0%	0,9791
ATCD personnel de TA	2	15,4%	0	0,0%	2	6,3%	0,3066
ATCD familial	2	15,4%	4	21,1%	6	18,8%	0,9999
IRC modérée ou sévère	0	0,0%	2	10,5%	2	6,3%	0,6422

MTEV : maladie thromboembolique veineuse, ATCD : antécédent, ETV : évènement thromboembolique veineux, CV : cardio-vasculaire, LDL : *low-density lipoproteins*, HDL : *high density lipoproteins*, HBA1c : hémoglobine glyquée, IMC : indice de masse corporelle, HTA : hypertension artérielle, TA : thrombose artérielle, IRC : insuffisance rénale chronique

Nous avons recueilli les facteurs de risque modifiables dont les cibles n'étaient pas atteintes au suivi (tableau 3), il n'y avait pas de différence entre les genres.

Tableau 3: Comparaison des facteurs de risque modifiables non-contrôlés au suivi, en fonction du genre

	Homme N=13		Femme N=19		Total N=32	p-value	
	Nombre (%) ou moyenne (écart-type)						
Dyslipidémie	7/10	70,0%	11/15	73,3%	18/25	72,0%	0,9999
HTA	2	15,4%	1	5,3%	3	9,4%	0,9999
Diabète	1	7,7%	1	5,3%	2	6,25%	0,9999
Tabagisme actif	1	7,7%	4	21,1%	5	16,7%	0,7347
IMC kg/m ²	33,0	13,2	29,4	11,4	30,6	11,9	0,5977

HTA : hypertension artérielle, IMC : indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle (IMC) (kg/m²) était stable au suivi (27,9 versus 28,0 ; p=0,0002) aussi bien chez les femmes (27,4 versus 27,4 ; p=0,0047) que chez les hommes (28,8 versus 29,1 ; p=0,0370). Il n'y avait pas de corrélation concernant l'évolution des autres facteurs de risques modifiables.

Tous les patients étaient traités par anti-vitamine K (AVK) à la suite du diagnostic de SAPL. Moins d'un tiers des patients étaient également traités par aspirine à faible dose (AFD).

Discussion

Dans notre étude, les femmes et les hommes atteints de SAPL primaire avaient les mêmes manifestations thrombotiques et le même profil de risque de thrombose. L'IMC moyen reflétait celui d'une population en surcharge pondérale et était significativement stable au cours du suivi.

L'un des points forts de notre étude est le caractère homogène de notre cohorte. Nous avons inclus les patients atteints de SAPL primaire afin de soustraire le biais de confusion lié à la coexistence d'une connectivite. De plus, tous les patients inclus dans l'étude répondaient aux critères de classification du SAPL selon les recommandations en vigueur au moment du diagnostic (3,10). Un autre point fort de notre étude est la prise en compte de nombreux facteurs de risque de thrombose et leur comparaison entre les genres.

Notre étude n'a pas retrouvé de différence significative entre les genres concernant l'incidence des événements thrombotiques dans notre population. Ces résultats sont similaires à ceux de deux études précédentes réalisées chez des patients atteints de SAPL primaire (16,17). Nous n'avons pas non plus retrouvé de différence significative concernant les sites de thromboses artérielles ou veineuses. *A contrario*, dans ces deux études, il était retrouvé des différences selon le genre : dans la première étude (16) les femmes développaient significativement plus d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) que les hommes (31,5% versus 10% ; $P=0,030$) et les hommes développaient significativement plus de thromboses intestinales que les femmes (24% versus 2,6% ; $p=0,007$). La seconde étude (17) montrait que la prévalence de l'embolie pulmonaire était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (34.2% versus 0.0%, $p=0,024$). Cependant, l'ensemble des facteurs de risques de thrombose connus au cours du SAPL, et leur évolution n'ont pas été étudiés. Or il a été montré que la présence d'au moins un facteur de risque de thrombose est significativement associé à un sur-risque cours du SAPL primaire ($p<0,05$) (18).

Plusieurs études ont analysé les facteurs de risque de thrombose au cours du SAPL comparativement aux patients asymptomatiques porteurs d'aPL. Ils peuvent être classés en 3 groupes : les facteurs de risques usuels cardio-vasculaire et de la MTEV, la coexistence d'une MAI et le profil biologique des aPL. Les principaux sont l'hypertension artérielle, le tabagisme, la dyslipidémie, l'antécédent personnel de thrombose, la chirurgie, le traumatisme ou l'immobilisation prolongée, la présence durable d'aCL de sérotype IgG à un titre > 40 GPL, et la présence de lupus anticoagulant (LA) (18,19). Les patients obèses présentaient significativement plus de risque de présenter une morbidité fœtale et des épisodes d'embolie pulmonaire dans une cohorte de patients atteints de SAPL primaire, comparativement aux patients non obèses (20).

La « European League Against Rheumatism » (EULAR) a publié en 2019 (13) des principes et des recommandations sur la prise en charge des adultes atteints de SAPL. Les trois grands principes énoncés étaient : L'identification et la prise en charge des facteurs de risque de thrombose artérielle et veineuse, la stratification du risque thrombotique des patients porteurs d'aPL pour proposer une prévention primaire ou secondaire adaptée tel que l'adjonction d'un traitement par AVK et l'éducation thérapeutique.

Au cours du suivi, 4 patientes ont présenté une récurrence d'évènement thrombotique. Trois d'entre-elles avaient un traitement anticoagulant dont l'INR était dans la cible thérapeutique. Trois parmi 4 patientes présentaient des facteurs de risques modifiables non contrôlés et l'évolution de leur SAPL n'a pas été qualifié de réfractaire. En effet, l'HTA et la dyslipidémie constituent des facteurs de risque de récurrence artérielle au cours du SAPL (21) (respectivement $p=0,01$ et $p=0,03$).

Le réseau international OMERACT (22) (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) recommande que les critères de jugements dans les études concernant les maladies rhumatismales s'intéressent à cinq points dont la qualité de vie (QDV). La mesure de la QDV est un outils important dans l'évaluation du SAPL car les différents paramètres mis en jeux ont plus de sens pour les patients (23) que les paramètres cliniques et biologiques actuellement utilisés pour guider le traitement (13). Les études qui se sont intéressées à la qualité de vie (QDV) des patients atteints de SAPL ont montré que celle-ci était altérée par le poids de la maladie (24) et la prise d'un traitement anticoagulant (24). Inversement, elle est améliorée par le renforcement du soutien social à travers une éducation sur la maladie (25). Comme le montre une étude récente sur le LES (26) la qualité de vie peut être influencée par la qualité des soins.

La principale limite de l'étude est essentiellement liée à la faible taille de notre échantillon. Ceci est expliqué par le caractère monocentrique de notre étude, la rareté de la maladie et le choix de n'inclure que des patients atteints de SAPL primaire répondant aux critères de classification validés. Cette limite peut se traduire par un biais d'échantillonnage. Une autre limite importante dans notre étude, est le manque de données concernant les facteurs de risque de thrombose, ces données manquantes sont le pendant du caractère rétrospectif, et peuvent donner lieu à des biais de confusion.

Conclusion

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les femmes et les hommes chez les patients atteints de SAPL primaire. Avec la mise en place d'un traitement anticoagulant, la recherche et le contrôle des facteurs de risques de thrombose constitue un axe incontournable de la prévention primaire et secondaire. Dans notre étude, l'IMC reflétait celui d'une population en surcharge pondérale et était significativement stable au cours du suivi. Nous encourageons la réalisation d'études de plus large ampleur comparant les manifestations du SAPL primaire et les comorbidités associées en fonction du genre, afin d'améliorer la qualité des soins de ces patients et peut-être à terme leur qualité de vie.

Bibliographie

1. The Millennium Development Goals Report 2013. United Nations Pubns; 2013.
2. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States. *Clinical Immunology and Immunopathology*. sept 1997;84(3):223-43.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. févr 2006;4(2):295-306.
4. Crosslin KL, Wiginton KL. Sex Differences in Disease Severity Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Gender Medicine*. déc 2011;8(6):365-71.
5. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *The Lancet*. janv 1999;353(9147):89-92.
6. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender Differences in Stroke Incidence and Poststroke Disability in the Framingham Heart Study. *Stroke*. avr 2009;40(4):1032-7.
7. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *The Lancet*. juill 2006;368(9533):371-8.
8. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis & Rheumatism*. févr 2012;64(2):504-12.
9. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology*. 1 août 2013;52(8):1397-403.
10. 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*. juill 1999;42(7):1309-11.
11. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. oct 2009;7(10):1737-40.
12. Devreese KMJ, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL, et al. Testing for Antiphospholipid antibodies with Solid Phase Assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. mai 2014;12(5):792-5.
13. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. oct 2019;78(10):1296-304.
14. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 24 mai 2018;378(21):2010-21.
15. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. janv 2016;41(1):3-14.
16. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Barile L. The impact of gender on clinical manifestations of primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. août 2005;14(8):607-12.
17. de Carvalho JF. Influence of gender on the clinical and laboratory spectra of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int*. mai 2011;31(5):647-50.
18. Girón-González JA, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. 2004;9.

19. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Bertero MT, Salvatore S, Scarpato S, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis*. juin 2011;70(6):1083-6.
20. Caldas CA, da Mota LMH, de Carvalho JF. Obesity in primary antiphospholipid syndrome is associated with worse outcome. *Joint Bone Spine*. mai 2011;78(3):324-5.
21. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med*. 13 oct 1997;157(18):2101-8.
22. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatol*. févr 1998;25(2):198-9.
23. Zuily S, Rat A-C, Regnault V, Kaminsky P, Mismetti P, Ninet J, et al. Impairment of quality of life in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. oct 2015;24(11):1161-8.
24. Hernández-Molina G, González-Pérez I, Pacheco-Molina C, Cabral AR. Quality of life in patients with antiphospholipid syndrome is related to disease burden and anticoagulant therapy. *Int J Rheum Dis*. juin 2017;20(6):755-9.
25. Georgopoulou S, Efraimidou S, MacLennan SJ, Ibrahim F, Cox T. The relationship between social support and health-related quality of life in patients with antiphospholipid (hughes) syndrome. *Modern Rheumatology*. 2 janv 2018;28(1):147-55.
26. Kernder A, Richter JG, Fischer-Betz R, Winkler-Rohlfing B, Brinks R, Schneider M, et al. Quality of care predicts outcome in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional analysis of a German long-term study (LuLa cohort). *Lupus*. févr 2020;29(2):136-43.

IV. Complément de résultats

IV.1. Démographie, critères de classification

Trente-deux patients présentant un SAPL primaire vasculaire de la file active du service de médecine interne du CHRU de Limoges ont été inclus. Ils ont présenté 46 événements thrombotiques au cours de l'étude.

Chez 9 patients (28,1%), les critères de classification du SAPL répondaient aux critères de Sapporo et chez 23 patients (71,9%) aux critères de Sydney.

Il y avait 19 femmes (59,4%) et 13 hommes (40,6%). Le SR femmes : hommes était de 1,5 :1.

L'âge moyen du début des symptômes était de 45,8 ans (SD±18,3 ans) et l'âge moyen au diagnostic était de 47,3 ans (SD±18,0 ans).

IV.2. Analyse descriptive des manifestations au diagnostic

Les manifestations liées au SAPL sont les manifestations thrombotiques et les manifestations « non-critères ».

Les manifestations thrombotiques

Les 32 patients ont présenté 42 évènements thrombotiques au diagnostic : 26 (61,9%) veineux, 13 (31,0%) artériels et 3 (7,1%) des petits vaisseaux. Dix patients (31,2%) ont présenté deux évènements thrombotiques au diagnostic : 5 patients ont présenté une embolie pulmonaire (EP) associée à une thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs et 5 patients ont présenté de façon concomitante une thrombose veineuse et une thrombose artérielle ou des petits vaisseaux. La figure 1 représente la proportion de patients ayant présenté les différents types de thrombose. La figure 2 représente l'incidence de chaque évènement thrombotique.

Vingt et un patients (65,6%) ont présenté 26 épisodes de thrombose veineuse au diagnostic. Il était recensé 16 épisodes de TVP, 6 épisodes d'EP, 1 épisode de thrombose veineuse superficielle (TVS) et 3 épisodes thrombotique d'un autre site. Les trois patients (9,4%) qui avaient présenté une thrombose veineuse profonde d'une autre localisation correspondaient à une obstruction totale des trois veines sus hépatiques diagnostiquée par une IRM hépatique, une thrombose veineuse spontanée du membre supérieur gauche diagnostiquée par la réalisation d'une échographie avec doppler veineux, et une thrombose veineuse porte diagnostiquée par la réalisation d'un scanner abdomino-pelvien injecté. Un seul évènement de TVS était retrouvé chez un patient qui avait également présenté un infarctus du myocarde.

Treize patients (37,5 %) ont présenté 13 évènements thrombotiques artériels au diagnostic. Parmi ces évènements, il y avait 5 atteintes du système nerveux central (SNC) matérialisées par des épisodes d'accident ischémique transitoire (AIT) ou des épisodes d'accident vasculaires cérébraux (AVC). Il y avait également 3 épisodes d'infarctus du myocarde (IDM), 2 manifestations ischémiques digitales, 2 manifestations ischémiques des orteils, et une thrombose de l'artère sous clavière post-vertébrale.

Trois patients (9,3%) ont présenté une ou plusieurs thromboses des petits vaisseaux comme symptôme initial.

Une patiente a présenté un tableau compatible avec un syndrome catastrophique des anti-phospholipid ou *catastrophic antiphospholipid syndrom* (CAPS) en octobre 2010 associant des micro-thromboses de l'épiderme et du derme confirmé par biopsie, des micro-thromboses de la muqueuse gastrique, également confirmées par biopsie, des micro-thromboses hépatiques et spléniques révélées par l'apparition rapide d'une cholestase anictérique et d'une insuffisance hépato-cellulaire, des micro-thromboses cérébrales révélées à l'IRM cérébrale retrouvant des petites séquelles ischémiques péri-ventriculaires bilatérales, ainsi que des micro-thromboses rénales fortement suspectée devant l'évolution rapide d'insuffisance rénale aigüe compliquée secondairement d'insuffisance rénale chronique terminale et de calcifylaxie ayant nécessité la mise en place d'hémodialyse.

Un autre patient a présenté un épisode neurologique aigüe classé AIT ainsi que plusieurs épisodes de microthromboses révélées sur une période de 16 mois : une épilepsie réfractaire de révélation tardive sans lésions cérébrales à l'IRM, des épisodes de thrombose de la microcirculations pulmonaires compliquées d'hémorragie intra- alvéolaire révélées par des épistaxis, des signes d'HTA secondaire à un syndrome hémolytique et urémique, la biopsie rénale a mis en évidence des lésions de micro-angiopathie thrombotique.

La troisième patiente âgée de 25 ans et présentant une asthénie marquée évoluant depuis 1 an a présenté une endocardite de Liebman Sacks suspectée à l'échographie cardiaque transthoracique et confirmée par la suite sur l'examen anatomo-pathologique de la valve native aortique remplacée par une bioprothèse.

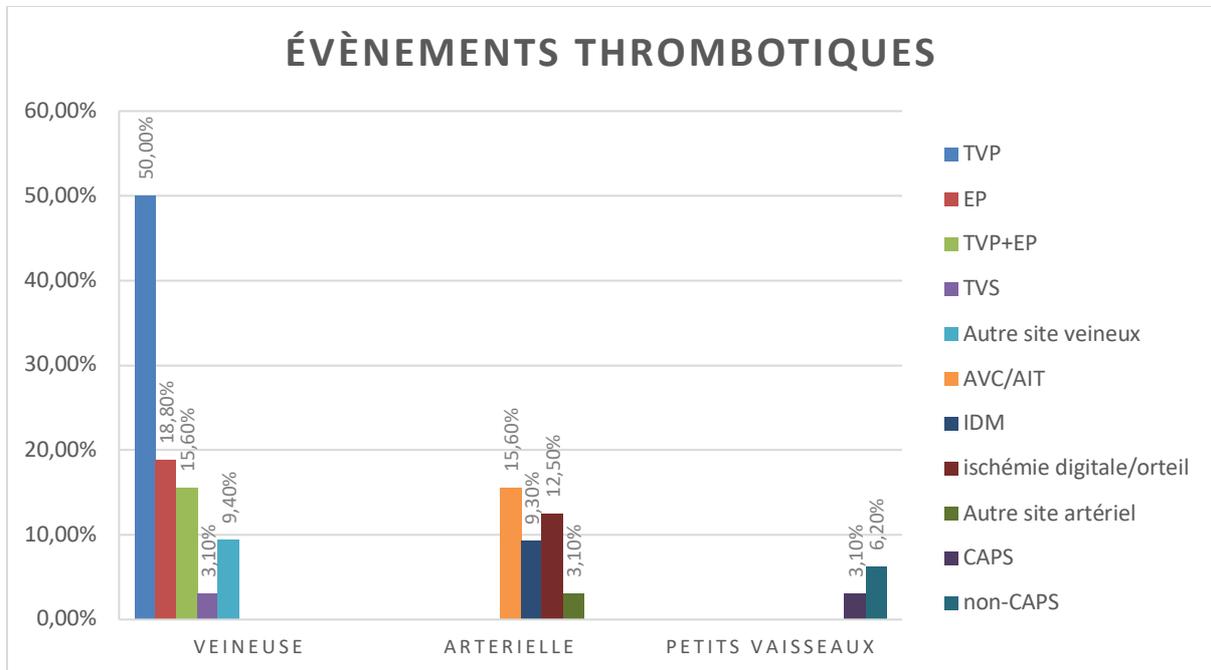


Figure 1: Proportion de patients ayant présenté chaque type d'évènement thrombotique, au diagnostic

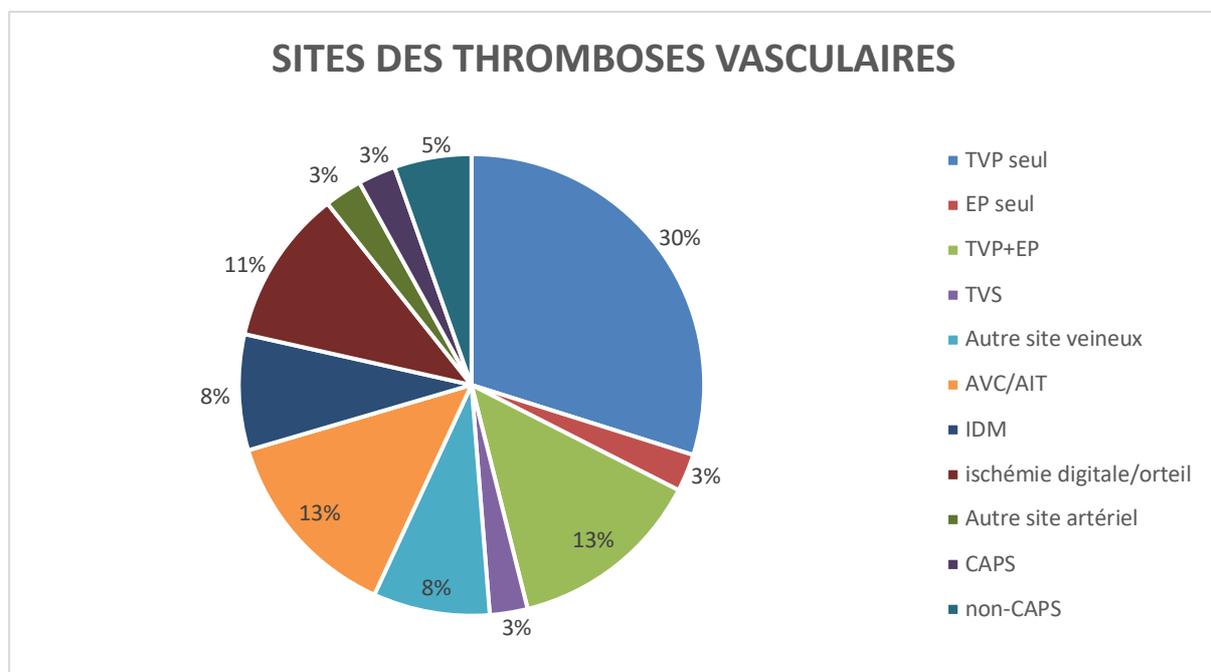


Figure 2: Incidence des thromboses vasculaires selon leur site, au diagnostic

Dans notre population, le test le plus fréquent était la présence d'a β 2GP1 de sérotype IgG (tableau 4). Plus de 80% des malades avaient un profil biologique à haut risque.

Tableau 4: Caractéristiques des critères biologiques au diagnostic

	Total N=32
	Nombre (%) ou moyenne (écart-type)
Lupus Anticoagulant	18 60,0%
Anticardiolipines	23 74,2%
Taux du 1 ^{er} titre	47,4 39,1
Isotype	
IgG	13/23 56,5%
IgG et IgM	1/23 4,3%
IgM	9/23 39,1%
Anti-bêta-2-GP-1	25 80,6%
Taux 1 ^{er} titre	48,6 37,1
Isotype	
IgG	14/25 56,0%
IgG et IgM	1/25 4,0%
IgM	9/25 36,0%
Profil aPL à haut risque	27 84,4%

aPL : anticorps antiphospholipides

Les manifestations « non-critères »

Elles sont présentées dans le tableau 5. La manifestation clinique la plus fréquente était la présence d'un livédo réticulaire chez plus d'un tiers des patients.

Tableau 5: Manifestations « non-critères » au diagnostic

	Total N=32
	Nombre (%)
Manifestations cliniques	12 37,5%
Livédo réticulaire	11 34,3%
Acrosyndrome	3 9,3%
Ulcérations digitales	1 3,1%
Troubles cognitifs	1 3,1%
Épilepsie	1 3,1%
Manifestations biologiques	7 21,8%
Thrombopénie	1 3,1%
Test de Coombs direct	6 54,5%

Les facteurs de risque de thrombose artérielle et veineuse

Quatorze facteurs de risques de thrombose ont été analysés (tableau 6).

Concernant les facteurs de risque de la MTEV : un patient présentait un antécédent de cancer qui correspondait à un syndrome myélodysplasique de faible score IPSS en abstention thérapeutique et en surveillance. Il y avait 13 données manquantes concernant le bilan de thrombophilie. Les anomalies du bilan de thrombophilie étaient présentes chez 3 patients (9,3%) et concernaient une mutation du facteur V Leiden chez 2 patients (homozygote ou hétérozygote), et un déficit en protéine S à 63% chez un autre patient. Aucun patient n'avait présenté d'antécédent de maladie auto-inflammatoire ou auto-immune active au diagnostic.

Concernant les facteurs de risque cardio-vasculaire : 11 patients (44%) présentaient une ou plusieurs anomalies du bilan lipidique. Deux patients présentaient un diabète de type 2 au stade insulino-requérant. Il y avait 7 données manquantes pour l'IMC et 1 donnée manquante pour l'antécédent de tabagisme. Deux patients présentaient une insuffisance rénale chronique modérée liée à une néphroangiosclérose et/ou néphropathie diabétique.

Tableau 6: Facteurs de risques de thrombose au diagnostic

	Total N=32	
	Nombre (%) ou moyenne (écart-type)	
Facteurs de risque de MTEV		
Néoplasie	1	3,1%
Thrombophilie	3	9,3%
Chirurgie/ traumatisme/ immobilisation	2	6,2%
Grossesse et post-partum	1	3,1%
Contraception orale œstro-progestative	3	9,4%
ATCD personnel de thrombose veineuse	10	31,2%
Facteurs de risque CV		
Dyslipidémie	11/25	44,0%
LDL-cholestérol (en g/L)	1,1	0,4
HDL-cholestérol (en g/L)	0,5	0,2
Triglycérides (en g/L)	1,7	0,9
Cholestérol-total (en g/L)	2,0	0,5
Diabète	2	6,3%
Insuline	2/2	100%
HBA1c (%)	8,6	0,1
IMC (kg/m ²)	28,0	6,0
HTA	10	31,3%
Tabagisme actif	9	29,0%
ATCD personnel de thrombose artérielle	2	6,3%
ATCD familial	6	18,8%
IRC modérée	2	6,3%

MTEV : maladie thromboembolique veineuse, ATCD : antécédent, CV : cardio-vasculaire, LDL : *low-density lipoproteins*, HDL : *high density lipoproteins*, HBA1c : hémoglobine glyquée, IMC : indice de masse corporelle, HTA : hypertension artérielle, IRC : insuffisance rénale chronique

IV.3. Analyse descriptive des manifestations au suivi

Les manifestations thrombotiques

Quatres patientes (12,5%) ont présenté 4 épisodes thrombotiques artériels, veineux ou de la microcirculation (tableau 7). Les micro-thromboses cérébrales ont été recherchées à la suite d'un bilan de schizophrénie paranoïde évolutive, confirmées à l'IRM cérébrale ainsi qu'au SPECT (*single photon emission computed tomography*) cérébral, et ont motivé une modification thérapeutique du SAPL.

Tableau 7: Manifestations thrombotiques au suivi

	Total
	N=32
	Nombre (%)
EP	1 3,1%
AVC	1 6,2%
OBACR	1 3,1%
Micro-thromboses cérébrales	1 3,1%
Total	4 12,5%

EP : embolie pulmonaire, AVC : accident vasculaire cérébral, OBACR : occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine

Les manifestations « non-critères »

Elles sont présentées dans le tableau 8. La principale était l'apparition d'une thrombopénie (plaquettes < 100 G/L) retrouvée chez 4 patients. Une patiente a présenté un syndrome d'Evans d'évolution favorable après traitement par immunoglobulines polyvalentes. Une autre patiente a présenté une thrombopénie immunologique d'évolution spontanément favorable en quelques mois.

Une patiente a présenté des manifestations obstétricales à 3 reprises au cours du suivi : 1 première grossesse compliquée d'un HELLP syndrome (*hemolysis, elevated liver enzymes and a low platelet count*) et d'un épisode de pré-éclampsie suivi d'une mort foetale *in utero* à 26 semaines d'aménorrhée, une seconde grossesse compliquée d'un HELLP syndrome et d'un hématome rétro-placentaire, et une troisième grossesse compliquée d'un HELLP syndrome et d'une pré-éclampsie. Un patient a présenté au cours du suivi des céphalées de type migraineuses et d'évolution favorable sous anticoagulants. Un autre patient a présenté une épilepsie réfractaire attribuée à une difficulté de l'équilibre de l'INR (*international normalized ratio*).

Tableau 8: Manifestations « non-critères » au suivi

	Total
	N=32
	Nombre (%)
Manifestations cliniques	5 15,6%
Manifestations obstétricales	1 3,1%
Acrosyndrome	2 6,2%
Céphalées	1 3,1%
Épilepsie	1 3,1%
Manifestations biologiques	5 15,6%
Thrombopénie	4 12,5%
Anémie hémolytique auto-immune	1 3,1%

Les facteurs de risques de thrombose

L'évolution des facteurs de risque modifiables de thrombose est présentée dans le tableau 9.

Au cours du suivi, deux patients ont présenté des nouveaux cas de cancer (carcinome basocellulaire de la joue droite, carcinome épidermoïde de la tempe droite) et le patient suivi avec un syndrome myélodysplasique présentait des caractéristiques stables. Deux patients ont présenté un diagnostic de maladie auto-inflammatoire : une vascularite digestive et une spondylarthrite ankylosante. Dix-huit malades présentaient une ou plusieurs anomalies du bilan lipidique, 7 données étaient manquantes. Deux nouveaux cas de diabète ont été diagnostiqués et pris en charge. Parmi les 4 patients suivi avec un diabète, 2 présentaient un diabète déséquilibré au suivi. Nous avons 4 données manquantes concernant l'IMC au suivi. Il y avait 10 patients traités pour une HTA, 3 d'entre eux présentaient une HTA non équilibrée au suivi. Parmi les 9 patients tabagiques, 4 d'entre eux ont débutés un sevrage tabagique et 5 ont poursuivi leur consommation, 2 données étaient manquantes. Enfin, un patient connu avec une atteinte rénale de type micro-angiopathie thrombotique liée au SAPL a présenté des complications rénales tardives avec apparition d'une insuffisance rénale chronique associée à une protéinurie de rang glomérulaire sans syndrome néphrotique.

Tableau 9: Évolution des facteurs de risque de thrombose

	Total
	N=32
	Nombre (%) ou moyenne (écart-type)
Facteurs de risque de la MTEV	
Néoplasie	3 9,4%
Maladie auto-inflammatoire	2 6,2%
Facteurs de risque cardio-vasculaire	
Dyslipidémie (en g/L)	18/25 72,0%
Diabète	2 6,2%
IMC (kg/m ²)	30,6 11,9
HTA	3 9,4%
Tabagisme actif	5 16,7%
IRC modérée	3 9,3%

MTEV : maladie thromboembolique veineuse, IMC : indice de masse corporelle, HTA : hypertension artérielle, IRC : insuffisance rénale chronique

IV.4. Comparaison en fonction du genre

Analyse comparative au diagnostic

Il n'y avait pas de différence significative entre les genres concernant les caractéristiques sociodémographiques, sauf la taille, les manifestations thrombotiques et les manifestations biologiques (tableau 10) du SAPL. Les femmes présentaient plus de manifestations cliniques « non-critères » au diagnostic.

Tableau 10: Comparaison des caractéristiques biologiques du SAPL au diagnostic, en fonction du genre

	Homme		Femme		Total		p-value
	N=13		N=19		N=32		
	Nombre (%) ou moyenne (écart-type)						
Lupus Anticoagulant	7	53,8%	11	64,7%	18	60,0%	0,5474
Anticardiolipines	11	84,6%	12	66,7%	23	74,2%	0,4688
1er titre	50,6	35,8	45,5	41,8	47,4	39,1	0,7517
Isotype							0,3457
IgG	6/11	54,5%	7/12	58,3%	13/23	56,5%	
IgG et IgM	0/11	0,0%	1/12	8,3%	1/23	4,3%	
IgM	5/11	45,5%	4/12	33,3%	9/23	39,1%	
Anti-bêta-2-Glycoprotéine-1	12	92,3%	13	72,2%	25	80,6%	0,3416
1er titre	56,3	37,1	44,1	37,5	48,6	37,1	0,4821
Isotype							0,4396
IgG	6/12	50,0%	8/13	61,5%	14/25	56,0%	
IgG et IgM	0/12	0,0%	1/13	7,7%	1/25	4,0%	
IgM	5/12	41,7%	4/13	21,1%	9/25	36,0%	
Profil aPL à haut risque	11	84,6%	16	84,2%	27	84,4%	0,9999

aPL : anticorps antiphospholipides

Les profils de risque de thrombose étaient comparables entre les hommes et les femmes au diagnostic.

Analyse comparative au suivi

Au cours du suivi, il n'y avait pas de différence significative concernant les manifestations thrombotiques et les manifestations « non-critères » liées au SAPL entre les hommes et les femmes (tableau 11).

Tableau 11: comparaison des manifestations thrombotiques et des manifestations « non-critères » liées au SAPL en fonction du genre, au suivi

	Homme N=13	Femme N=19	Total N=32	p-value
	Nombre (%)			
Thromboses vasculaires	0 0,0%	4 21,1%	4 12,5%	0,3185
EP	0 0,0%	1 5,3%	1 3,1%	0,9999
AVC	0 0,0%	1 5,3%	1 3,1%	0,9999
OBACR	0 0,0%	1 5,3%	1 3,1%	0,9999
Micro-thromboses cérébrales	0 0,0%	1 5,3%	1 3,1%	0,9999
Manifestations cliniques « non-critères »	2 15,4%	3 15,8%	5 15,6%	0,9999
Manifestations obstétricales	0 0,0%	1 5,3%	1 3,1%	0,9999
Acrosyndrome	0 0,0%	2 10,5%	2 6,3%	0,6422
Céphalées	1 7,6%	0 0,0%	1 3,1%	0,8462
Épilepsie	1 7,6%	0 0,0%	1 3,1%	0,8462
Manifestations biologiques « non-critères »				
Thrombopénie	2 15,4%	2 10,5%	4 12,5%	0,9999
AHAI	0 0,0%	1 5,3%	1 3,1%	0,9999

EP : embolie pulmonaire, AVC : accident vasculaire cérébral, OBACR : occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine, AHAI : anémie hémolytique auto-immune

Il existait une baisse significative de l'incidence des événements thrombotiques dans notre population au cours du suivi ($p=0,0134$) notamment chez les hommes ($p=0,0187$), cette corrélation n'est pas retrouvée chez les femmes ($p=0,1361$).

IV.5. Résultats concernant le traitement

Tous les patients étaient traités par anti-vitamine K (AVK) à la suite du diagnostic de SAPL, avec un objectif d'INR situé entre 2 et 3. Moins d'un tiers des patients étaient également traités par aspirine à faible dose (AFD) : Kardégic 75 milligrammes par jour ou Aspégic 100 milligrammes par jour. Deux patients ont présenté un syndrome hémorragique grave. Il n'y avait pas de différence significative entre les genres concernant le traitement et les complications hémorragiques (tableau 12).

Tableau 12: Comparaison du traitement et des complications hémorragiques en fonction du genre

	Homme N=13	Femme N=19	Total N=32	p-value
	Nombre (%)			
AAP	6 46,2%	4 21,1%	10 31,3%	0,1324
Syndrome Hémorragique grave	0 0,0%	2 10,5%	2 6,3%	-

V. Discussion

Dans notre étude, les femmes et les hommes atteints de SAPL primaire avaient les mêmes manifestations thrombotiques au diagnostic et au suivi. L'ensemble des patients ($p=0,0134$), notamment les hommes ($p=0,0187$) évoluait favorablement. Les manifestations « non-critères » du SAPL étaient plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes ($p=0,0415$) au diagnostic. Les femmes et les hommes avaient le même profil de risque de thrombose au diagnostic. L'IMC moyen reflétait une population en surcharge pondérale et était significativement stable au cours du suivi, aussi bien chez les femmes (27,4 vs 27,4 ; $p=0,0047$) que chez les hommes (28,8 vs 29,1 ; $p=0,0370$). L'évolution des autres facteurs de risques modifiables n'était pas significative.

L'un des points forts de notre étude est le caractère homogène de notre cohorte. Nous avons inclus les patients atteints de SAPL primaire afin qu'il n'y ait pas de biais de confusion lié à la coexistence d'une connectivite. De plus, tous les patients inclus dans l'étude répondaient aux critères de classification du SAPL selon les recommandations en vigueur au moment du diagnostic (7,8). Ainsi, les kits utilisés répondaient précisément aux recommandations de l'ISTH (9,11). Chez tous les patients de l'étude, excepté chez 2 patientes, au moins deux titres d'aPL étaient mesurés à un taux modéré ou élevé. Chez une patiente de 25 ans fumeuse, traitée par pilule œstro-progestative, présentant un IMC à 31 kg/m² et un livedo réticulaire, le diagnostic a été porté devant un tableau de TVP et EP survenu à J10 après la prise en charge d'une entorse de cheville sous anticoagulation préventive ; le bilan retrouvait une simple positivité des aPL avec la persistance d'aCL de type IgG à un taux de 21 GPL. Bien que l'association entre aPL, tabac et pilule œstro-progestative soit plutôt corrélée aux événements artériels au cours du SAPL (90,91), cette association a également été décrite au cours d'évènements thrombotiques veineux (90). Chez une autre patiente de 65 ans ayant un antécédent de dyslipidémie, le diagnostic a été porté lors d'un premier épisode d'AVC ischémique associé à un livédo réticulaire ; le bilan retrouvait une double positivité des aPL avec la persistance d'aCL de type IgM à 23 MPL et la persistance d'aβ2GP1 de type IgM à un titre compris entre 19 et 28 MPL. Pour ces deux patientes, le diagnostic de SAPL a été retenu devant la présentation clinique évocatrice.

Un autre point fort de notre étude est la prise en compte de nombreux facteurs de risque de thrombose et leur comparaison entre les genres aussi bien au diagnostic qu'au cours du suivi, notamment lors d'un nouvel épisode de thrombose artérielle ou veineuse.

Le SR femmes : hommes de notre cohorte était de 1,5:1. Ce taux relativement bas se rapproche de celui d'une autre étude de patients atteints de SAPL primaire (92) qui trouvaient un SR de 1,2:1. La plus vaste étude connue à ce jour (93) retrouvait un sexe ratio de 3,5 :1 chez 531 patients issue d'une population européenne ; une autre étude (94) publiée en 2005 retrouvait un SR à 3,1:1 dans une population de 128 malades issue du Royaume-Unis, du Mexique et d'Espagne. D'autres études plus anciennes (95–97) ou issues de plus petites cohortes retrouvaient des SR entre 9,0 :1 et 11,5 :1 dans des populations londonniennes ou latines américaines.

Le SR au cours du SAPL demeure inférieur à celui observé au cours du LES dans la plupart des études. Outre les prédispositions liées au genre féminin à développer des maladies auto-immunes (24), il est possible que les femmes étaient davantage testées pour la recherche d'aPL étant données la plus large variété de présentations cliniques dues aux manifestations obstétricales. Enfin, un biais d'échantillonnage peut avoir un impact sur le SR de notre cohorte de petite taille.

Concernant des résultats principaux de l'étude et les données de la littérature

Notre étude n'a pas retrouvé de différence significative entre les genres concernant l'incidence des événements thrombotiques artériels et veineux au diagnostic et au suivi chez les patients atteints de SAPL primaire. Ces résultats sont similaires à ceux des deux études précédentes (92,98). Nous n'avons pas non plus retrouvé de différence significative concernant les sites de thromboses artérielles ou veineuses au diagnostic et au suivi. *A contrario*, dans ces deux études, il était retrouvé des différences de sites de thromboses selon le genre : dans la première étude réalisée chez 68 patients mexicains (92) les femmes développaient significativement plus d'AVC ou d'AIT que les hommes (31,5% vs 10% ; $P=0,030$) et les hommes développaient significativement plus de thromboses intestinales que les femmes (24% vs 2,6% ; $p=0,007$). Ces différences étaient retrouvées au diagnostic et persistaient au cours du suivi. Cependant, aucun facteur de risque de thrombose artérielle ou veineuse n'était étudié. La seconde étude (98) montrait que la prévalence de l'embolie pulmonaire était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (34.2% vs. 0.0%, $p=0,024$). L'étude des facteurs de risques de thromboses (âge, IMC, activité physique, tabagisme, HTA, dyslipidémie, ethnique) et du traitement, ne retrouvait pas de différence significative entre les genres. Cependant, ces facteurs de risque modifiables n'ont pas été analysés au cours du suivi. Les autres facteurs de risques usuels de thrombose connus au cours du SAPL tels que l'antécédent personnel de thrombose, ou la coexistence d'anomalie du bilan de thrombophilie n'ont pas été étudiés. Or il a été montré que la présence d'au moins un facteur de risque de thrombose est significativement associé à un sur-risque de thrombose artérielle ou veineuse au cours du SAPL primaire ($p<0,05$) (99). De plus, dans ces deux études, les critères de classification choisis étaient les critères de Sapporo, indépendamment de la date de diagnostic pour l'une d'entre elle (98) et sans précision sur la validité des kits utilisés pour la recherche d'aPL, ce qui ne permettait pas de vérifier l'homogénéité de la cohorte.

D'autres études ont cherché à analyser l'influence du genre masculin/féminin sur l'expression clinique du SAPL.

Une analyse démographique de 404 patients publiée en 2004 (99) a montré que le SR hommes : femmes était significativement différent ($p<0,001$) entre les patients porteurs d'aPL asymptomatiques (SR 1:1,9) et les patients atteints de SAPL primaire (SR 1,0:1) ou secondaire (SR 1,1:1) avec une prévalence du genre masculin pour les formes symptomatiques.

Une seconde étude (100) a montré que la répartition des genres chez des patients atteints de SAPL était significativement différente en fonction du site de thrombose. Le genre masculin était plus représenté dans le sous-groupe de patients ayant présenté un événement artériel que dans le sous-groupe de patients n'ayant pas présenté d'événement artériel : soit 30,3% contre 17,6% ($p=0,03$). Cependant, les manifestations thrombotiques non-artérielles comprenaient les manifestations obstétricales. Enfin, le genre masculin était significativement associé à un sur-risque d'événement artériel coronarien ($p<0,001$) et de thrombose artérielle des membres inférieurs ($p<0,001$) dans une étude de 1000 patients atteints de SAPL (59).

Concernant la maladie thromboembolique veineuse, une étude américaine a montré que le genre masculin était significativement associé à un sur-risque de récurrence thrombotique au cours du SAPL ($p=0,01$) (101). Une autre étude (102) a montré que chez les hommes porteurs d'aPL, l'appartenance au groupe sanguin non-O augmente le risque de thrombose veineuse (102).

Ces études analysaient, sans les distinguer, les données de patients atteints de SAPL primaire ou secondaire, le plus souvent dans un contexte de LES.

Concernant l'incidence des manifestations « non-critères » dans notre population

Les femmes présentaient significativement plus de manifestations « non-critères » que les hommes, dont le livedo réticulaire retrouvé chez près de la moitié des patientes au diagnostic. Ces résultats sont concordants avec ceux d'une étude multicentrique européenne de 1000 patients atteints de SAPL qui montrait que les femmes présentaient plus fréquemment certaines manifestations tels que les arthrites (29% versus 19% ; $p < 0,01$), le livedo réticulaire (26% versus 16% ; $p < 0,005$), et les épisodes migraineux (23% versus 12% $p < 0,005$).

Concernant l'étude des profils de risque de thrombose et l'évolution des facteurs de risque modifiables

Depuis les années 1990, plusieurs études ont analysé les facteurs de risque de thrombose au cours du SAPL comparativement aux patients asymptomatiques porteurs d'aPL, parfois dans le cadre d'un LES. Ils peuvent être classés en 3 groupes : les facteurs de risques usuels cardio-vasculaire et de la MTEV, la coexistence d'une maladie auto-immune et le profil biologique des aPL.

Les profils de risque de thrombose artérielle ou veineuse étaient comparables au diagnostic entre les femmes et les hommes.

Dans la littérature, l'un des principaux facteurs de risque indépendants était la présence d'une HTA, significativement associé à un premier évènement thrombotique chez les patients porteurs d'aPL, avec un $OR = 7,14$ ($p = 0,000$) (103,104). De plus, chez les patients porteurs d'un SAPL, l'HTA était significativement associée aux évènements thrombotiques artériels (90,100,105,106). L'antécédent personnel de thrombose veineuse était également associé à un sur-risque de thrombose chez les patients porteurs d'aPL avec un $OR = 4,9$ ($p < 0,005$) (107). Aussi, les évènements à risque tels que la grossesse, la chirurgie ou le traumatisme, et l'immobilisation prolongée sont significativement associés aux évènements thrombotiques au cours du SAPL (respectivement $p = 0,04$; $p = 0,02$ et $p < 0,001$) comparativement aux patients asymptomatiques porteurs d'aPL (90,99). Le tabagisme était associé à un risque de thrombose artérielle chez les patients atteints de SAPL (90). Concernant les anomalies du bilan lipidique, l'hypertriglycéridémie était associée à un sur-risque de thrombose en particulier veineuse (105) et l'hypercholestérolémie à un sur-risque de thrombose artérielle (100) dans des cohortes de patients atteints de SAPL. Les patients qui avaient présenté un épisode thrombotique artériel étaient significativement plus âgés que ceux qui n'en avaient pas présenté (45,9 ans versus 41,6 ans ; $p = 0,02$) (100). La présence d'une anomalie du bilan de thrombophilie constitutionnelle est indépendamment associée à un sur-risque de thrombose veineuse (105) chez les patients atteints de SAPL. Enfin, la présence d'au moins un FRCV majeur ou d'un facteur de risque de MTEV est associée à la survenue d'un évènement thrombotique chez les patients porteurs d'aPL (99), en particulier d'un évènement artériel (90,105). Et la présence de deux ou plus de ces facteurs constitue également un risque de thrombose artérielle chez les femmes atteintes de SAPL primaire (106).

A contrario, dans une autre étude, l'âge n'apparaissait pas comme un facteur de risque indépendant de thrombose au cours du SAPL (107), et les profils de risque de thrombose étaient comparables entre les patients âgés de moins de 40 ans et de plus de 40 ans (90). L'antécédent familial d'évènement cardio-vasculaire prématuré ne semblait pas non plus associé à un sur-risque de thrombose au cours du SAPL primaire (100,106), le diabète sucré, la prise de pilule œstro-progestative ou d'un traitement hormonal substitutif ne paraissaient pas indépendamment associés à un sur-risque de thrombose artérielle ou veineuse au cours du SAPL (90,101,103–106). L'obésité, bien que facteur de risque majeur de thrombose dans la population générale,

ne ressortait pas comme facteur de risque indépendant au cours du SAPL dans plusieurs études (99,104,106,108), mais apparaissait significativement associé à une augmentation de la morbidité fœtale et des épisodes d'embolie pulmonaire dans une cohorte de patients atteints de SAPL primaire (109). Les antécédents personnels de cancer ou de maladie auto-immune n'étaient pas associés à un sur-risque thrombotique (105,107).

Aussi, la fréquence des événements thrombotiques et des manifestations obstétricales apparaît plus importante chez les patients atteints de SAPL secondaire à un LES que chez les patients atteints de SAPL primaires (105). Dans une autre étude (99), la thrombopénie modérée (<125G/L) est également associée à un sur-risque de thrombose au cours du SAPL primaire ($p < 0,001$).

Dans notre étude, le profil des aPL était comparable entre les hommes et les femmes concernant le type d'aPL, le sérotype IgG ou IgM, le titre moyen des aPL et la prévalence de profil à haut risque définie selon les recommandation EULAR (78).

Dans plusieurs études, la persistance d'aCL de type IgG à un taux modéré ou élevé était associée à un risque de thrombose avec un OR de 3,43 ($p = 0,008$) (103,107) chez les patients porteurs d'aPL, mais aussi à un risque de thrombose artérielle (100) ou veineuse (105) chez les patients atteints de SAPL. La présence de LA est également associée à un risque de thrombose chez les patients atteints SAPL ($p < 0,05$) (104,108,110). La mise en évidence de LA semble être liée de façon plus forte aux manifestation thrombotiques que la présence d'aCL (111). Enfin, la triple positivité aPL augmente significativement le risque de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ($p < 0,03$) (110). Une étude prospective dans la population générale a montré que la présence d'aPL était significativement associée à un premier épisode de TVP, à une récurrence d'ETV, et au décès (112).

Recommandations sur la prise en charge du SAPL vasculaire

La « European League Against Rheumatism » (EULAR) a publié en 2019 (78) des principes et des recommandations sur la prise en charge des adultes atteints de SAPL. Ces recommandations étaient élaborées sur la base de preuves issues d'une revue systématique de la littérature et des avis d'experts. La difficulté principale tenait du fait que les études ne sont pas comparables en raison d'une variabilité des critères cliniques et biologiques de définition du SAPL, et du fait de limites méthodologiques qui grèvent une partie des rares essais randomisés réalisés. L'objectif était d'homogénéiser la pratique clinique qui apparaît hétérogène du fait d'une part, de la rareté de cette affection et d'autre part de progrès constants sur les connaissances de cette maladie. Les trois grands principes de prise en charge énoncés étaient : la stratification du risque thrombotique des patients porteurs d'aPL pour proposer une prévention primaire ou secondaire, l'identification et la prise en charge des facteurs de risque de thrombose artérielle et veineuse, et l'éducation thérapeutique à la prise d'AVK en cas d'indication, au recours à la pilule œstro-progestative, au traitement hormonal substitutif, à un éventuel projet de grossesse, ainsi que des conseils hygiéno-diététiques nutritionnels et la promotion de l'activité physique.

Concernant la prévention primaire des thromboses, un traitement par aspirine à faible dose (AFD) était recommandé chez les patients présentant un profil aPL à haut risque et chez les patient atteint de LES quel que soit leur profil de risque aPL. Chez les patientes ayant un antécédent de manifestation obstétrical du SAPL, un traitement par AFD était également recommandé.

Concernant la prévention secondaire, le traitement par AVK avec un objectif d'INR entre 2 et 3 était recommandé au long cours en cas d'ETV non provoqué, ou pour une durée égale à celle préconisée dans la population générale en cas d'ETV survenu en présence de facteurs de risques de la MTEV, sauf s'il était retrouvé un profil aPL à haut risque. Chez les patients dont le diagnostic de SAPL a été porté à la suite d'un événement thrombotique artériel, la prévention secondaire par AVK est meilleure que celle sous AFD, et il devait être d'emblée discuté le renforcement du traitement par une augmentation des cibles INR entre 3 et 4 ou l'administration d'une bithérapie par AVK et AFD. Les anticoagulants oraux n'étaient pas recommandés dans cette situation en raison d'un risque significatif de récurrence thrombotique.

En cas de récurrence thrombotique artérielle ou veineuse chez un patient traité par AVK, il était recommandé d'éliminer une situation de sous dosage en AVK ou une erreur manifeste (prescription de pilule oestro-progestative). Si le traitement par anticoagulation efficace était dans la cible thérapeutique, il était recommandé selon l'EULAR d'envisager une bithérapie par AFD, d'augmenter la cible INR entre 3 et 4, ou de changer le traitement anticoagulant par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). La prise en charge du SAPL thrombotique réfractaire est largement débattue. Lors du 15^{ème} congrès international de l'IASAP (113), il était évoqué la piste potentielle de l'hydroxychloroquine (HCQ) (114), ou de traitements immunomodulateurs (115) tels que le rituximab, l'éculizumab, ou les immunoglobulines intraveineuses, en plus ou à la place des anticoagulants.

Discussion autour des 4 cas de récurrence thrombotiques au suivi

Au cours du suivi, 4 patients ont présenté une récurrence d'évènement thrombotique dont 3 concernaient l'étage cérébral, tous étaient des femmes d'origine caucasienne.

Une première patiente âgée de 64 ans, traitée par AVK et AAP à la suite du diagnostic de SAPL vasculaire manifesté par un AVC, a présenté 9 ans (108 mois) après, une récurrence d'AVC. La dyslipidémie présente au diagnostic a pu être contrôlée au cours du suivi, il n'y avait pas d'autre facteurs de risque thrombotique que l'âge et l'antécédent personnel de thrombose artérielle. L'INR au moment de la récurrence était dans les cibles thérapeutiques soit à 2,40.

Une deuxième patiente âgée de 72 ans avait présenté un épisode d'occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine (OBACR) unilatéral, environ 14 ans (168 mois) après le diagnostic de SAPL manifesté par une nécrose de l'orteil. Le traitement par AAP avait été arrêté après 8 ans de traitement et les AVK étaient maintenus : l'INR était mesurée à 2,27 quatre jours après l'épisode d'OBACR. Plusieurs facteurs de risques modifiables étaient présents au moment de la récurrence : une HTA non équilibrée, une dyslipidémie, et une obésité légère avec un IMC stable à 30 kg/m².

Une troisième patiente a présenté à l'âge de 38 ans, environ 9 ans (108 mois) après le diagnostic de SAPL, une récurrence thrombotique de type embolie pulmonaire segmentaire droite. Depuis plusieurs mois l'observance du traitement par AVK était mauvaise et l'INR fluctuant. Celui-ci était mesuré à 2,69 le jour de l'évènement thrombotique. La patiente avait déjà présenté deux évènements thrombotiques veineux des membres inférieurs, de plus l'évaluation des facteurs de risque modifiables montrait des anomalies du bilan lipidique et une obésité sévère avec un IMC à 45 kg/m² lors de la récurrence thrombotique.

Chez une quatrième patiente âgée de 30 ans présentant un SAPL thrombotique veineux et suivie pour une schizophrénie paranoïde depuis l'enfance, l'apparition de microthromboses cérébrales a été découverte environ 5 ans (60 mois) après le diagnostic de SAPL, suite à l'exploration d'un déséquilibre de ses troubles psychiatriques et confirmé par le couple IRM cérébrale et SPECT cérébral. Son traitement comprenait de l'AFD. La recherche d'autres facteurs de risque

modifiable retrouvait la présence d'une dyslipidémie et d'une obésité stade 2 (IMC 36,2 kg/m²). Ce virage évolutif a motivé le relais de l'AFD par des AVK.

Les thromboses artérielles constituent le principal site de récurrence thrombotique chez les patients atteints de SAPL notamment avec les AVC (5,3%) et les AIT (4,9%) (116). Dans une étude (101) analysant les facteurs de risque de récurrence thrombotique, la durée moyenne avant la récurrence était de 35,7 mois, et s'étalait entre 2 et 132 mois. Le genre caucasien était significativement associé à un risque de récurrence artérielle. Une étude a montré que l'âge était associé à un sur-risque de thrombose artérielle, indépendamment des autres facteurs de risques (100). Parmi les facteurs de risques modifiables, L'HTA et la dyslipidémie constituent également des facteurs de risque de récurrence artérielle au cours du SAPL (101) (respectivement $p=0,01$ et $p=0,03$).

Nous avons analysé l'évolution des facteurs de risques modifiables (maladie auto-inflammatoire ou auto-immune, cancer, insuffisance rénale modérée ou sévère, tabagisme actif, diabète sucré, HTA, dyslipidémie) au cours du suivi. L'IMC moyen reflétait une population en surcharge pondérale et était significativement stable au cours du suivi (27,9 versus 28,0 ; $p=0,0002$), aussi bien chez les femmes (27,4 versus 27,4 ; $p=0,0047$) que chez les hommes (28,8 versus 29,1 ; $p=0,0370$). L'évolution des autres facteurs de risques modifiables n'était pas significative. Dans notre étude trois des quatre patientes ayant présenté une récurrence thrombotique présentaient un ou plusieurs facteurs de risques modifiables non contrôlés. Donc chez ces patientes, malgré une anticoagulation dans les cibles thérapeutiques, nous n'avons pas considéré la maladie réfractaire et envisagé d'une escalade thérapeutique tant que les facteurs de risques modifiables n'étaient pas bien contrôlés. Pour la première patiente seulement, le traitement du SAPL a été intensifié par l'HCQ étant donné l'équilibre persistant du traitement anticoagulant et le contrôle satisfaisant des facteurs de risques modifiables.

Le genre masculin/féminin intervient dans le contrôle de ces facteurs de risque. Ainsi, une étude américaine supportait l'idée d'intensifier les efforts de prévention chez les femmes dans la population générale concernant la survenue du diabète et l'exposition au tabac, car elles présentaient significativement plus de risque que les hommes au cours des 10 premières années de suivi médical (26). De plus il a été montré que les stratégies efficaces d'aide au sevrage tabagique sont différentes selon si l'on s'adresse à une femme ou à un homme (117).

Qualité de vie et qualité des soins

Le réseau international OMERACT (118) (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) recommande que les critères de jugements dans les études concernant les maladies rhumatismales s'intéressent à cinq points : l'activité de la maladie, les séquelles organiques, la qualité de vie, les effets indésirables et l'impact économique. Idéalement, l'évaluation de la qualité de vie au cours d'une maladie devrait être mesurée par des instruments spécifiques (118). A ce jour, il n'en existe pas pour le SAPL. Des études ont mesuré la QDV chez des patients atteints de SAPL en utilisant des outils génériques comme le *Medical Outcome Study Short Form-36* (SF-36) (119) ou encore le score Euro-Qol (EQ-5D) (120).

La qualité de vie est un terme multidisciplinaire qui concerne plusieurs domaines : l'économie, la médecine et les sciences humaines. Ce terme fait référence aux conditions de vie objectives tel que la santé physique, ainsi qu'à la perception subjective de bien-être liée entre autres à l'état psychologique et au degré d'indépendance. L'OMS définit la qualité de vie des individus comme la façon dont ils perçoivent leur position dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels ils vivent et en relation avec leurs buts, attentes, normes et préoccupations.

La mesure de la QDV est un outils important dans l' évaluation du SAPL car les différents paramètres mis en jeux comme la perception générale de la santé, la vitalité, l'énergie, la fatigue et les activités sociales ont plus de sens pour les patients (121) que les paramètres cliniques et biologiques actuellement utilisés pour guider le traitement (78). Les études qui se sont intéressées à la qualité de vie (QDV) des patients atteints de SAPL ont montré que celle-ci était altérée par le poids de la maladie en particulier lorsque la thrombose survient dans un territoire périphérique (122), la prise d'un traitement anticoagulant (122), un antécédent de thrombose artérielle (121) et la coexistence d'un LES (123). La qualité de vie au cours du SAPL est moins bonne que celle de la population générale (121). Cette altération est attribuée à la douleur, la fatigue, le manque d'information délivrée par le médecin, le manque de sensibilisation du public et l'imprévisibilité lié aux traitements (123). Inversement, elle est améliorée par le renforcement du soutien social à travers une éducation sur la maladie (124).

Comme le montre une étude récente sur le LES (125), la qualité de vie peut être influencée par la qualité de soin. Celle-ci était mesurée à travers 10 items différents dont le contrôle de la tension artérielle et des anomalies du bilan lipidique, la mise à jour du calendrier vaccinal et la prise en charge de l'ostéoporose. Cette prise en charge globale était significativement associée à une diminution de l'activité de la maladie, une diminution des séquelles organiques, et une amélioration de la QDV des patients atteints de LES.

Afin d'améliorer la prise en charge du SAPL, de nombreuses études évaluent de nouvelles pistes thérapeutiques. Il pourrait également être intéressant d'évaluer la qualité des soins de ces patient à travers une prise en charge plus globale de dépistage et de traitement d'affections qui ont déjà fait leurs preuves dans la population générale, ainsi que l'impact de ces soins sur l'activité de la maladie et la qualité de vie des patients atteints de SAPL.

Concernant les limites de l'étude

La principale limite de l'étude est essentiellement liée à la faible taille de notre échantillon. Ceci est expliqué par le caractère monocentrique de notre étude, la rareté de la maladie et le choix de n'inclure que des patients atteints de SAPL primaire répondant aux critères de classification de l'ISAPA. Cette limite peut se traduire par un biais d'échantillonnage.

Une autre limite importante dans notre étude, est le manque de données concernant les facteurs de risque de thrombose, ces données manquantes sont le pendant du caractère rétrospectif, et peuvent donner lieu à des biais de confusion.

VI. Conclusion

Le SAPL est une maladie auto-immune associée à une diminution globale de la survie et une augmentation de la morbidité. Cette maladie peut toucher tous les organes, à des degrés différents.

L'étude de l'influence du genre sur l'expression de la maladie demeure une question centrale. Elle est explorée dans des études limitées méthodologiquement, et reste un sujet de discussion. Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les femmes et les hommes concernant l'incidence et la localisation des événements thrombotique chez les patients atteints de SAPL primaire. Avec la mise en place d'un traitement anticoagulant, la recherche et le contrôle des facteurs de risques de thrombose constitue un axe incontournable de la prévention primaire ou secondaire des patients atteints de SAPL, comme le soulignent les sociétés savantes. Dans notre étude, l'IMC reflétait celui d'une population en surcharge pondérale et était significativement stable au cours du suivi, aussi bien chez les femmes que chez les hommes. L'évolution des autres facteurs de risques modifiables n'était pas significative. Dans une logique de médecine prédictive, nous suggérons, au regard des résultats de cette étude, un renforcement de la prévention, du traitement et du suivi des facteurs de risques de thrombose, en particulier de l'IMC afin de limiter davantage les récurrences thrombotiques qui altèrent significativement la QDV. Nous encourageons la réalisation d'études de plus large ampleur comparant les manifestations du SAPL et les comorbidités associées en fonction du genre, afin d'améliorer la qualité de soin de ces patients et peut-être à terme, améliorer leur qualité de vie.

Références bibliographiques

1. Verdonk P, Benschop YWM, de Haes HCJM, Lagro-Janssen TLM. From gender bias to gender awareness in medical education. *Adv Health Sci Educ.* mars 2009;14(1):135-52.
2. Hoffman E, Maraldo P, Coons HL, Johnson K. The women-centered health care team: integrating perspectives from managed care, women's health, and the health professional workforce. *Womens Health Issues.* nov 1997;7(6):362-74.
3. Pinn VW. Sex and Gender Factors in Medical Studies: Implications for Health and Clinical Practice. *JAMA.* 22 janv 2003;289(4):397.
4. Sen G, George A, Östlin P. The Case for Gender Equity in Health Research. *J Health Manag.* oct 2002;4(2):99-117.
5. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *BMJ.* 15 oct 1983;287(6399):1088-9.
6. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The « primary » antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore).* nov 1989;68(6):366-74.
7. 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.* juill 1999;42(7):1309-11.
8. 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 JTH.* févr 2006;4(2):295-306.
9. Devreese KMJ, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL, et al. Testing for Antiphospholipid antibodies with Solid Phase Assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* mai 2014;12(5):792-5.
10. Exner T, Triplett DA, Taberner D, Machin SJ. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 4 mars 1991;65(3):320-2.
11. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* oct 2009;7(10):1737-40.
12. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 7 mars 2017 [cité 29 avr 2020];135(10). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000485>
13. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 7 nov 2016;37(42):3232-45.
14. Boulat T, Ghosn W, Morgand C, Falissard L, Roussel S, Rey G. Principales évolutions de la mortalité par cause sur la période 2000-2016 en France métropolitaine. *Bull Epidémiol Hebd.* 2019;29-30.
15. Hvas A-M, Favaloro EJ. Gender related issues in thrombosis and hemostasis. *Expert Rev Hematol.* 2 nov 2017;10(11):941-9.
16. Bybee KA, Stevens TL. Matters of the heart: cardiovascular disease in U.S. women. *Mo Med.* févr 2013;110(1):65-70.
17. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *The Lancet.* janv 1999;353(9147):89-92.
18. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* févr 1986;111(2):383-90.
19. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender Differences in Stroke Incidence and Poststroke Disability in the Framingham Heart Study. *Stroke.* avr 2009;40(4):1032-7.
20. Gall SL, Tran PL, Martin K, Blizzard L, Srikanth V. Sex Differences in Long-Term Outcomes After Stroke: Functional Outcomes, Handicap, and Quality of Life. *Stroke.* juill 2012;43(7):1982-7.
21. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and Risk Factors for Stroke in

- Pregnancy and the Puerperium: *Obstet Gynecol.* sept 2005;106(3):509-16.
22. Writing Group Members, Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. janv 2012 [cité 29 avr 2020];125(1). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>
 23. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med.* 14 juin 2012;366(24):2257-66.
 24. Invernizzi P, Pasini S, Selmi C, Gershwin ME, Podda M. Female predominance and X chromosome defects in autoimmune diseases. *J Autoimmun.* août 2009;33(1):12-6.
 25. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 15 déc 2008;59(12):1690-7.
 26. Berry JD, Dyer A, Carnethon M, Tian L, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Association of Traditional Risk Factors With Cardiovascular Death Across 0 to 10, 10 to 20, and >20 Years Follow-Up in Men and Women. *Am J Cardiol.* janv 2008;101(1):89-94.
 27. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease: A Prospective Follow-Up Study of 14 786 Middle-Aged Men and Women in Finland. *Circulation.* 9 mars 1999;99(9):1165-72.
 28. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 12 févr 2008;117(6):743-53.
 29. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med.* 31 mars 2005;352(13):1293-304.
 30. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP, Chen Z, Jiang L, Jones JB, et al. The Relative Efficacy and Safety of Clopidogrel in Women and Men. *J Am Coll Cardiol.* nov 2009;54(21):1935-45.
 31. Jayachandran M, Miller VM. Human platelets contain estrogen receptor α , caveolin-1 and estrogen receptor associated proteins. *Platelets.* janv 2003;14(2):75-81.
 32. Larsen TB, Sørensen HT, Skytthe A, Johnsen SP, Vaupel JW, Christensen K. Major genetic susceptibility for venous thromboembolism in men: a study of Danish twins. *Epidemiol Camb Mass.* mai 2003;14(3):328-32.
 33. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *The Lancet.* juill 2006;368(9533):371-8.
 34. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* avr 2007;5(4):692-9.
 35. Roach REJ, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC, le Cessie S. Sex Difference in Risk of Second but Not of First Venous Thrombosis: Paradox Explained. *Circulation.* 7 janv 2014;129(1):51-6.
 36. Barret PA. *Société française d'anesthésie et de réanimation.* 2005;25.
 37. Crépin PG. Des morts maternelles évitables. :16.
 38. Deneux-tharoux C, Saucedo M. Épidémiologie de la mortalité maternelle en France, 2010–2012. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* déc 2017;45(12):S8-21.
 39. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 6 nov 2008;359(19):2025-33.
 40. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 15 nov 2005;143(10):697-706.
 41. Andersen BS, Steffensen FH, Sørensen HT, Nielsen GL, Olsen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium--an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* févr 1998;77(2):170-3.
 42. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* mai 1991;151(5):933-8.
 43. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and

- prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* avr 2008;6(4):632-7.
44. de Swiet M. Thromboembolism. *Clin Haematol.* oct 1985;14(3):643-60.
 45. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol.* mars 2011;117(3):691-703.
 46. Hellgren M. Hemostasis during Normal Pregnancy and Puerperium. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(2):125-30.
 47. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* janv 2006;132(2):171-96.
 48. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2006;194(5):1311-5.
 49. Long AA, Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Johnston M, Turner C, Denburg JA, et al. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Thromb Haemost.* 1 nov 1991;66(5):520-4.
 50. Bergrem A, Jacobsen EM, Skjeldestad FE, Jacobsen AF, Skogstad M, Sandset PM. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancy-related first time venous thrombosis – a population-based case-control study. *Thromb Res.* mai 2010;125(5):e222-7.
 51. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* févr 2008;198(2):233.e1-233.e7.
 52. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* sept 1997;84(3):223-43.
 53. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun.* août 2007;29(1):1-9.
 54. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun.* févr 2007;28(1):1-6.
 55. Moroni L, Bianchi I, Lleo A. Geoepidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* mai 2012;11(6-7):A386-92.
 56. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Gender-specific incidence of autoimmune diseases from national registers. *J Autoimmun.* mai 2016;69:102-6.
 57. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* août 2014;35(3):347-69.
 58. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period: A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine (Baltimore).* sept 2003;82(5):299-308.
 59. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients: Clinical and Immunologic Manifestations of APS. *Arthritis Rheum.* avr 2002;46(4):1019-27.
 60. Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, Kaji R, Kanda T, Kuwabara S, et al. A multicentre prospective study of Guillain-Barré Syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2015;86(1):110-4.
 61. Ahmed SA, Penhale WJ. Sex Hormones, Immune Responses, and Autoimmune Diseases. 1985;121(3):21.
 62. Crosslin KL, Wiginton KL. Sex Differences in Disease Severity Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Gend Med.* déc 2011;8(6):365-71.
 63. Martins L, Rocha G, Rodrigues A, Santos J, Vasconcelos C, Correia J, et al. Lupus nephritis: a retrospective review of 78 cases from a single center. *Clin Nephrol.* 1 févr 2002;57(02):114-9.
 64. Andrade RM, Alarcón GS, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD, et al. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum.* févr 2007;56(2):622-30.
 65. Bruce IN, O’Keeffe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus

- International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* sept 2015;74(9):1706-13.
66. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) damage index: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2013;43(3):352-61.
 67. Arbuckle MR, James JA, Dennis GJ, Rubertone MV, McClain MT, Kim XR, et al. Rapid clinical progression to diagnosis among African-American men with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* févr 2003;12(2):99-106.
 68. Chuang M-H, Chuang T-L, Huang K-Y, Wang Y-F. Age-adjusted Charlson Comorbidity Index scores predict major adverse cardiovascular events and all-cause mortality among systemic lupus erythematosus patients. *Tzu Chi Med J.* 2017;29(3):154.
 69. Sakai R, Matsui S, Fukushima M, Yasuda H, Miyauchi H, Miyachi Y. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatol Basel Switz.* 2005;211(2):103-6.
 70. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain.* 1993;116(1):117-34.
 71. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* janv 2008;48(1):140-7.
 72. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Gender Differences in Presentation and Course of Disease in Pediatric Patients With Crohn Disease. *PEDIATRICS.* 1 déc 2007;120(6):e1418-25.
 73. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Meyer O, Sibilia J, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R106.
 74. Yen EY, Shaheen M, Woo JMP, Mercer N, Li N, McCurdy DK, et al. 46-Year Trends in Systemic Lupus Erythematosus Mortality in the United States, 1968 to 2013: A Nationwide Population-Based Study. *Ann Intern Med.* 5 déc 2017;167(11):777.
 75. Ruiz E, Ramalle-Gómara E, Elena Á, Quiñones C, Alonso V, Posada M, et al. Trends in systemic lupus erythematosus mortality in Spain from 1981 to 2010. *Lupus.* avr 2014;23(4):431-5.
 76. Bernatsky S, Boivin J-F, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* août 2006;54(8):2550-7.
 77. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open.* avr 2019;5(1):e000924.
 78. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* oct 2019;78(10):1296-304.
 79. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* févr 2012;64(2):504-12.
 80. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology.* 1 août 2013;52(8):1397-403.
 81. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA. Independent validation of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* janv 2013;72(1):142-3.
 82. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 24 mai 2018;378(21):2010-21.
 83. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado M, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus.* févr 2011;20(2):206-18.
 84. Chighizola CB, Andreoli L, Gerosa M, Tincani A, Ruffatti A, Meroni PL. The treatment of anti-phospholipid syndrome: A comprehensive clinical approach. *J Autoimmun.* juin 2018;90:1-27.
 85. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised

criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: REVISED CRITERIA FOR SLE. *Arthritis Rheum.* nov 1982;25(11):1271-7.

86. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology.* janv 2015;54(1):134-8.
87. Fernandez Mosteirín N, Saez Comet L, Salvador Osuna C, Calvo Villas JM, Velilla Marco J. Independent validation of the adjusted GAPSS: Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. *Lupus.* oct 2017;26(12):1328-32.
88. Di Minno MND, Scalera A, Tufano A, Ambrosino P, Bettiol A, Silvestri E, et al. The association of adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) with cardiovascular disease in subjects with antiphospholipid antibodies. *Atherosclerosis.* nov 2018;278:60-5.
89. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* janv 2016;41(1):3-14.
90. Erkan D. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 1 août 2002;41(8):924-9.
91. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol.* nov 2009;8(11):998-1005.
92. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Barile L. The impact of gender on clinical manifestations of primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* août 2005;14(8):607-12.
93. Cervera R, Boffa M-C, Khamashta M, Hughes G. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus.* sept 2009;18(10):889-93.
94. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo M-C, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, et al. Long-Term Follow-Up in 128 Patients With Primary Antiphospholipid Syndrome: Do They Develop Lupus? *Medicine (Baltimore).* juill 2005;84(4):225-30.
95. Mackworth-Young CG, Loizou S, Walport MJ. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis.* 1 mai 1989;48(5):362-7.
96. Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GR. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus.* janv 1998;7(1):3-6.
97. Mejía-Romero R, García-Carrasco M, Galarza-Maldonado C, Santos P, Mendoza-Pinto C, Escárcega RO, et al. Primary antiphospholipid syndrome in Latin American mestizo patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients. *Clin Rheumatol.* juill 2008;27(7):891-7.
98. de Carvalho JF. Influence of gender on the clinical and laboratory spectra of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int.* mai 2011;31(5):647-50.
99. Girón-González JA, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. 2004;9.
100. Matyja-Bednarczyk A, Swadźba J, Iwaniec T, Sanak M, Dziedzina S, Ćmiel A, et al. Risk factors for arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* févr 2014;133(2):173-6.
101. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med.* 13 oct 1997;157(18):2101-8.
102. Shusterman M, Golub E, Mowrey WB, Broder A. The association between ABO blood types and venous thromboembolism in individuals with a positive antiphospholipid profile is varied by sex. *Lupus.* févr 2018;27(2):319-26.
103. Ruffatti A, Ross TD, Ciprian M, Nuzzo M, Rampudda M, Bertero MT, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis.* mars 2009;68(3):397-9.
104. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Bertero MT, Salvatore S, Scarpato S, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis.* juin 2011;70(6):1083-6.
105. Danowski A, de AZEVEDO MNL, de SOUZA PAPI JA, Petri M. Determinants of Risk for Venous and Arterial Thrombosis in Primary Antiphospholipid Syndrome and in Antiphospholipid Syndrome with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* juin 2009;36(6):1195-9.
106. de Souza AWS, Silva NP, de Carvalho JF, D'Almeida V, Noguti MAE, Sato EI. Impact of

- hypertension and hyperhomocysteinemia on arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. oct 2007;16(10):782-7.
107. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciavarella N, Mazzuconi MG, Schinco P, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: A four-year prospective study from the Italian registry. *Am J Med*. mai 1996;100(5):530-6.
 108. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Care Res*. 30 déc 2008;61(1):29-36.
 109. Caldas CA, da Mota LMH, de Carvalho JF. Obesity in primary antiphospholipid syndrome is associated with worse outcome. *Joint Bone Spine*. mai 2011;78(3):324-5.
 110. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus*. janv 2007;16(1):39-45.
 111. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 1 mars 2003;101(5):1827-32.
 112. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin Antibodies Predict Early Recurrence of Thromboembolism and Death Among Patients with Venous Thromboembolism Following Anticoagulant Therapy. *Am J Med*. avr 1998;104(4):332-8.
 113. Andrade D, Cervera R, Cohen H, Crowther M, Cuadrado MJ, Canaud G, et al. 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends Report. In: Erkan D, Lockshin MD, éditeurs. *Antiphospholipid Syndrome* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 13 mai 2020]. p. 317-38. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-55442-6_18
 114. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, Tonello M, Gerosa M, Calligaro A, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res*. 2017;65(1):17-24.
 115. Gerosa M, Meroni PL, Erkan D. Recognition and management of antiphospholipid syndrome: *Curr Opin Rheumatol*. janv 2016;28(1):51-9.
 116. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. juin 2015;74(6):1011-8.
 117. Perkins KA. Smoking Cessation in Women: Special Considerations. *CNS Drugs*. 2001;15(5):391-411.
 118. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatol*. févr 1998;25(2):198-9.
 119. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. juin 1992;30(6):473-83.
 120. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. déc 1990;16(3):199-208.
 121. Zuily S, Rat A-C, Regnault V, Kaminsky P, Mismetti P, Ninet J, et al. Impairment of quality of life in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. oct 2015;24(11):1161-8.
 122. Hernández-Molina G, González-Pérez I, Pacheco-Molina C, Cabral AR. Quality of life in patients with antiphospholipid syndrome is related to disease burden and anticoagulant therapy. *Int J Rheum Dis*. juin 2017;20(6):755-9.
 123. Georgopoulou S, Efraimidou S, MacLennan SJ, Ibrahim F, Cox T. Antiphospholipid (Hughes) syndrome: description of population and health-related quality of life (HRQoL) using the SF-36. *Lupus*. févr 2015;24(2):174-9.
 124. Georgopoulou S, Efraimidou S, MacLennan SJ, Ibrahim F, Cox T. The relationship between social support and health-related quality of life in patients with antiphospholipid (hughes) syndrome. *Mod Rheumatol*. 2 janv 2018;28(1):147-55.
 125. Kernder A, Richter JG, Fischer-Betz R, Winkler-Rohlfing B, Brinks R, Schneider M, et al. Quality of care predicts outcome in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional analysis of a German long-term study (LuLa cohort). *Lupus*. févr 2020;29(2):136-43.

Annexes

Annexe 1. « Antiphospholipid Score », d'après Otomo <i>et al</i> (79)	70
Annexe 2. « Global Antiphospholipid Syndrom Score », d'après Sciascia <i>et al</i> (80).....	71

Annexe 1. « Antiphospholipid Score », d'après Otomo *et al* (79)

Test	Cutoff	Sensitivity, %	Specificity, %	OR (95% CI)	aPL score
APTT mixing	>49 sec.	39.1	89.3	5.36 (2.53–11.4)	5
Confirmation test, ratio	>1.3	19.6	95.2	4.81 (1.79–12.9)	2
	>1.1	30.4	90.9	4.38 (1.96–9.76)	1
KCT mixing	>29 sec.	45.6	88.8	6.64 (3.17–13.9)	8
dRVVT mixing	>45 sec.	28.2	90.9	3.93 (1.74–8.88)	4
Confirmation test, ratio	>1.3	17.4	94.7	3.72 (1.38–10.1)	2
	>1.1	28.3	90.4	3.7 (1.65–8.27)	1
IgG aCL, GPL					
High titers	>30	15.2	98.4	11 (2.72–44.5)	20
Medium/low titers	>18.5	19.5	94.6	4.31 (1.63–11.3)	4
IgM aCL, MPL	>7	6.52	96.3	1.79 (0.45–7.22)	2
IgG anti- β_2 GPI, units					
High titers	>15	23.9	98.4	19.3 (5.11–72.7)	20
Medium/low titers	>2.2	30.4	92.5	5.4 (2.35–12.4)	6
IgM anti- β_2 GPI, units	>6	8.7	91.4	1.02 (0.32–3.20)	1
IgG anti-PS/PT, units					
High titers	>10	19.6	97.8	11.1 (3.25–38.1)	20
Medium/low titers	>2	28.3	95.7	8.81 (3.39–22.9)	13
IgM anti-PS/PT, units	>9.2	6.52	98.9	6.45 (1.05–39.8)	8

APTT : Activated partial thromboplastin time ; KTC : Kaolin Klotting time ; dRVVT : Dilute Russell Viper Venom Time ; IgG : Immunoglobuline G ; aCL : anticardiolipine ; GPL : IgG antiphospholipid units/mL ; IgM : Immunoglobuline M, MPL : IgM antiphospholipid units/mL ; anti- β_2 GPI : Anti-b β a-2-glycoprotéine-1 ; anti-PS/PT : anti-phosphotidylsérine/prothrombine.

Annexe 2. « Global Antiphospholipid Syndrom Score », d'après Sciascia *et al* (80)

	β -coefficient	GAPSS ^a
Hyperlipidaemia	1.73	3
Arterial hypertension	0.54	1
aCL IgG/IgM	2.63	5
Anti- β 2GPI IgG/IgM	2.02	4
aPS/PT IgG/IgM	1.78	3
LA	2.35	4

aCL : anticardiolipine ; IgG : Immunoglobuline G ; IgM : Immunoglobuline M ; anti- β 2GPI : Anti-bêta-2-glycoprotéine-1 ; aPS/PT : anti-phosphotidylsérine/prothrombine ; LA : Lupus Anticoagulant.

Liste des abréviations

aCL : anticorps anticardiolipines
AFD : aspirine à faible dose
AHAI : anémie hémolytique auto-immune
AIT : accident ischémique transitoire
aPL : anticorps antiphospholipides
ATCD : antécédent
AVC : accident vasculaire cérébral
AVK : antivitamine K
aβ2GP1 : anticorps anti-bêta-2-glycoprotéine-1
CAPS : catastrophic antiphospholipid syndrome
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
CV : cardio-vasculaire
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay
EP : embolie pulmonaire
EQ-5D : score Euro-Qol
ETV : évènement thromboembolique veineux
EULAR : European League Against Rheumatism
FCS : Fausse couche spontanée
FDA : Food and Drug Administration
FR : facteur de risque
FRCV : facteurs de risque cardio-vasculaires
GAPSS : global antiphospholipid syndrome score
GPL : IgG phospholipid unit/mL
HBA1c : hémoglobine glyquée
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HDL : high density lipoproteins
HELLP : hemolysis, elevated liver enzymes and a low platelet count
HTA : hypertension artérielle
IDM : infarctus du myocarde
IMC : indice de masse corporelle
INR : international normalized ratio
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

INSERM : Institute National de la Santé et de la Recherche Médicale
ISAPA : International Symposium on Antiphospholipid antibodies
ISTH : International Society of Thrombosis and Haemostasis
LA : lupus anticoagulant
LDL : low density lipoproteins
LES : lupus érythémateux systémique
MAI : maladie auto-immune
MCV : maladies cardio-vasculaires
MPL : IgM phospholipid unit/mL
MTEV : maladie thromboembolique veineuse
NIH : National Institute of Health
OBACR : occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine.
OMERACT : Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
OMS : Organisation mondiale de la Santé
ROC : receiver operating characteristic
SAPL : Syndrome des Antiphospholipides
SF-36 : *Medical Outcome Study Short Form-36*
SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography
SR : sexe ratio
SSc : sclérodémie systémique cutanée
TA : thrombose artérielle
TVP : thrombose veineuse profonde
TVS : thrombose veineuse superficielle

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives de patients atteints d'un syndrome des Antiphospholipides primaire, en fonction du genre

Introduction : le Syndrome des Antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune rare caractérisée par un état thrombophilique acquis en lien avec la présence durable d'anticorps antiphospholipides. Il se manifeste principalement par la survenue de comorbidités obstétricales ainsi que de thromboses artérielles ou veineuses. L'étude du genre au cours du SAPL vise entre autres, à explorer les différences de symptômes.

Objectif : comparer en fonction du genre les caractéristiques des thromboses et les profils de risque de thrombose de patients atteints de SAPL primaire.

Matériel et méthode : Étude de cohorte de patients répondant aux critères de classification du SAPL se déroulant de janvier 1999 à octobre 2016 dans le service de médecine interne du Centre Hospitalo-Universitaire de Limoges. Les données sociodémographiques, cliniques, biologiques et évolutives ont été collectées de façon rétrospective.

Résultats : 32 patients inclus ont présenté 46 évènements thrombotiques. L'âge moyen au diagnostic était de 47,3 ans. Les données de quatorze facteurs de risque de thrombose ont été analysées. Il n'y avait pas de différences significatives sur l'incidence et la localisation des évènements thrombotiques entre les genres. Les hommes et les femmes avaient le même profil de risque de thrombose. L'indice de masse corporelle moyen reflétait une population en surcharge pondérale, et était significativement stable au suivi, aussi bien chez les femmes que chez les hommes.

Conclusion : Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les femmes et les hommes au cours du SAPL primaire. Nous encourageons la réalisation d'études de plus large ampleur comparant les manifestations du SAPL et les comorbidités associées en fonction du genre, afin d'améliorer la qualité des soins de ces patients.

Mots-clés : Syndrome des antiphospholipides, genre, facteur de risque de thrombose

Comparison of the clinical, biological and evolutive characteristics of patients with primary Antiphospholipid syndrome, according to gender

Introduction : Antiphospholipid Syndrome (APS) is a rare autoimmune disease characterized by an acquired thrombophilic disorder linked to the lasting presence of antiphospholipid antibodies. It manifests mainly by the occurrence of obstetric comorbidities as well as arterial or venous thromboses. The study of APS aims among other to explore the different symptoms between men and women.

Objective: to compare the characteristics and risk factors of thrombosis according to gender, in patients with primary APS.

Material and method: A cohort study of patients meeting the classification criteria of the APS taking place from January 1999 to October 2016 in the internal medicine department of the Limoges University Hospital. Sociodemographic, clinical, and biological data were collected retrospectively.

Results: 32 patients with a total of 46 thrombotic events were included. The average age at diagnosis was 47.3 years. Data of fourteen different risk factors for thrombosis was collected. There was no significant difference between genders regarding the incidence and location of thrombotic events. Men and women had the same risk profile for thrombosis. The average body mass index reflected an overweight population, and was significantly stable during follow-up, in both women and men.

Conclusion: we found no significant differences in the risk profile of primary APS and thrombosis between women and men. We suggest further research comparing the manifestations of APS and associated comorbidities according to gender, in order to improve the quality of care.

Keywords : Antiphospholipid syndrom, gender, risk factors

