



**HAL**  
open science

# Négativation des anticorps anti-phospholipides au cours du syndrome des anti-phospholipides : fréquence et facteurs prédisposants

Marine Serpier-Vangheluwe

## ► To cite this version:

Marine Serpier-Vangheluwe. Négativation des anticorps anti-phospholipides au cours du syndrome des anti-phospholipides : fréquence et facteurs prédisposants. Médecine humaine et pathologie. 2023. <dumas-04402581>

**HAL Id: dumas-04402581**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04402581v1>**

Submitted on 18 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY 4.0 - Attribution - International License



UNIVERSITE DE PICARDIE – JULES VERNE

---

ANNEE 2023

N°2023 - 138

**NEGATIVATION DES ANTICORPS ANTI-PHOSPHOLIPIDES AU  
COURS DU SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES :  
FREQUENCE ET FACTEURS PREDISPOSANTS**

---

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : Médecine interne et immunologie clinique

par Marine SERPIER-VANGHELUWE

Née le 5 juin 1994 à Reims

---

Présentée et soutenue publiquement le 13 Octobre 2023

---

**Président du jury :** Monsieur le Professeur DUHAUT Pierre

**Membres du jury :** Madame le Professeur GUBLER Brigitte

Monsieur le Professeur JAUSSAUD Roland

Monsieur le Professeur SCHMIDT Jean

Monsieur le Dr TITECA-BEAUपोर्ट Dimitri

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur SALLE Valéry

## **TABLE DES MATIERES**

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>p. 4</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b>	<b>p. 19</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>p. 20</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>p. 22</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>p. 29</b>
1. Caractéristiques de l'étude	<b>p. 29</b>
2. Populations étudiées et définitions	<b>p. 29</b>
3. Recueil de données	<b>p. 30</b>
4. Données cliniques	<b>p. 30</b>
5. Données biologiques	<b>p. 31</b>
6. Critères de jugement	<b>p. 31</b>
7. Analyse statistique	<b>p. 32</b>
8. Considérations éthiques et cadre réglementaire	<b>p. 32</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>p. 33</b>
1. Caractéristiques démographiques	<b>p. 34</b>
2. Caractéristiques cliniques	<b>p. 35</b>
3. Caractéristiques biologiques	<b>p. 36</b>
4. Thérapeutique	<b>p. 37</b>
5. Évolution des patients	<b>p. 39</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>p. 43</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>p. 50</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>p. 51</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>p. 56</b>
1. <i>Critères de Sydney</i>	
2. <i>Nouveaux critères ACR/EULAR 2023</i>	
3. <i>Critères diagnostiques du syndrome catastrophique des anti-phospholipides</i>	
4. <i>GAPSS</i>	



## REMERCIEMENTS

### **Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier de Médecine Interne

Chef du service de Médecine interne et maladies systémiques

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

*Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos enseignements au cours de mon internat. Soyez assuré de ma plus sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.*



**Madame le Professeur Brigitte GUBLER**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef de Service "Laboratoire d'Immunologie"

Chef de Service "Laboratoire d'Oncobiologie moléculaire"

Pôle « Biologie et pharmacie »

*Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Soyez assurée de ma plus sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.*



**Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef de service de Médecine Interne CHRU Nancy

*Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.*

*Je vous remercie de m'avoir fait découvrir la médecine interne d'abord au cours d'une consultation au lycée, j'avais alors été impressionnée par l'interrogatoire et le raisonnement diagnostique. Cela a été le moteur de mon entrée en médecine avec le désir d'exercer un jour cette spécialité. Puis au cours de mon externat dans votre service à Nancy, je garde un excellent souvenir de ce stage et vous remercie pour tous vos enseignements*



**Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Médecine interne

*Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos enseignements, votre accompagnement et votre patience tout au long de mon internat. Je vous remercie aussi pour l'intérêt que vous portez à ce travail et pour votre aide apportée.*



**Monsieur le Docteur Dimitri TITECA-BEAUPORT**

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Néphrologie

*Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie pour vos enseignements notamment sur les vascularites. Ce semestre en néphrologie et la découverte de votre belle spécialité pourtant si difficile d'apprentissage restera un de mes meilleurs stages d'internat.*



**Monsieur le Docteur Valéry SALLE**

Praticien Hospitalier

Médecine interne

*Je vous remercie de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail, de m'avoir accompagnée non seulement dans la réalisation de ce travail mais aussi tout au long de mon internat. Merci pour votre patience et votre réassurance permanente y compris à 21h30, sans vous ce travail n'aurait jamais abouti. Merci pour vos apprentissages et votre disponibilité au cours de mes 3 semestres au CHU. Votre implication auprès des patients est réellement un exemple pour moi.*



A mes 2 amours, Cyril et Joséphine

Cyril, l'urgentiste et l'interniste, quel beau cocktail détonant, pourtant notre équipe fonctionne à merveille. Je suis fière de toi, fière de nous et de ce que nous avons accompli pendant cet internat. Une maison, un chat (enfin plutôt un tigre à 9 vies), un mariage et un merveilleux bébé plus tard, j'ai hâte de concrétiser de nouveaux projets avec toi. Merci d'être à mes côtés chaque jour y compris dans les pires moments.

Joséphine, ma fille, ma princesse, tu m'as donné le plus beau rôle de ma vie. J'espère que tu seras fière.

A mes parents, merci d'être là depuis le commencement, d'avoir toujours tout fait pour nous quitte à vous mettre au second plan, des anniversaires à Disney, des vacances au ski à 30, des week-ends vélo (et qu'est-ce qu'il y en a eu), des week-ends travaux dans la maison et j'en passe. Merci papa, d'être cet exemple à suivre (sauf pour le bricolage) qui aura été un moteur de travail pour toujours te rendre fier. Merci maman, d'être toujours là, disponible (au bout du 2<sup>ème</sup> appel), prête à déplacer des montagnes s'il le faut. Vous êtes des parents et des grands-parents formidables.

A mon frère, on aura quand même bien ri, faut dire que t'en loupes pas une. J'espère que tes rêves se réaliseront.

A mes grands-parents, papou et mamou que de souvenirs dans la boulangerie. Papi, on t'aura fait hurler en retournant l'appartement et en faisant des trains, je garde un fameux souvenir de tes « roudinées ». Mamie, merci de t'être pliée en 4 pour nous occuper avec tous ces travaux manuels, continue de veiller sur nous depuis le ciel.

A mes arrières grands parents, heureuse d'avoir tant de souvenirs avec vous.

Aux lapins et aux Henaff, « les amis sont la famille qu'on choisit » prend tout son sens avec vous. Merci d'être toujours présents aux rendez-vous.

A ma belle-famille, Christophe, Christel merci de votre accueil au sein de la famille. Alain et Micheline, vos légumes nous régaleront, merci d'être là pour nous. Lucie et Thibault, ravie de vous voir à chaque fois, ne changez rien. Alice, tu es toujours la bienvenue à la maison. Juliette, tu commences quand on finit bon courage pour ces merveilleuses études.

A mes amis de longue date, Mathilde, Clémence, Eugénie, Charlotte c'est toujours un plaisir d'avoir de vos nouvelles et de vous revoir

A la team du vélo, Roman, Mathieu, Maxime en mémoire de toutes les coupes de France.

A Charlotte, meilleure co-interne de la terre (parce qu'après 3 stages ensemble bientôt 4, vaut mieux quand même), un petit rayon de soleil (avec un bel accent tout de même) dans la campagne picarde. Hâte de ce DJ à Saint-Q ensemble.

A Elisa, merci pour tes précieux avis de neurologue et surtout merci d'être toujours là, d'être une amie (et témoin !) super au taquet en toutes circonstances y compris en repos de garde. Tu vas nous manquer l'année prochaine, reviens nous voir quand même.

A Morgane, tout n'est que douceur et gentillesse avec toi, c'est tellement agréable et apaisant de t'avoir. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A mes co-internes, de toutes les horizons, croisés au cours de tous ces semestres, Tracy, Hugo P, Maxime et Estelle, Benjamin, Raphael, grand Pierre et petit Pierre, Audrey, Hortense, Morgane, Pierre L, VS, Isma, Claire, Emilie, Eva, Bryan, Hugo M, Vanille, Rivanna, Leslie, Jérémy des neiges, Marie, Clément, Anna, Théo, Alma, Farah, Vanessa, Sarah et Camille, Thibault F, Jules, Kelly, Thomas, Mathilde Y

A la team d'urgentistes, CE, Pauline, Flore, Alexandre, Clément, Antoine, Charlotte, vous êtes toujours les bienvenus à la maison (entre vos gardes).

A tous les chefs de médecine interne, Xavier pour ce premier semestre difficile mais ô combien constructif et riche d'apprentissages pour le médecin que je suis devenue. Jean-Denis, la force tranquille, merci pour ta tolérance face à mes questions d'hémato pas toujours brillantes. Amandine d'abord co-interne puis cheffe, tu as toujours été là pour m'aider au cours de mon internat dans la vie professionnelle et personnelle.

A tous les chefs du CHU d'Amiens, Dr Joseph, Pr Lanoix, Pr Choukroun, Maïté (promis on a rangé le bureau et il n'y a pas de rature sur les pancartes), Gauthier (souvenir de ce premier

KTc posé ensemble un soir à 21h), Pauline (merci de ton aide pour mon mémoire), Coralie, Ines, William, Dr Canaple, Dr Lamy, Manu, Dr Arnoux, Alexandre, Eulalie, Florian, Quentin, Dr Dadban, Dr Arnault, Pr Chaby.

Aux chefs de la réanimation de Beauvais, Dr Luis, Nathalie, Anne, Norair, Cécile, Dr Combaux, merci pour votre tolérance et patience à mon égard dans un stage empreint de baby blues et d'angoisse des patients trop graves et pour avoir réussi à me faire désacraliser la réanimation, c'était un bon stage en fait.

A toutes les infirmières qui ont marqué mon internat, avec une mention spéciale à Claire et Léonie, mes mamans en premier semestre et à Suzanne et Jess qui en dehors d'être un réconfort en arrivant en garde aux urgences sont devenues des amies. Et bien sûr l'équipe d'HDJ mutualisé, « big mama » vous remercie pour tout.

A tous merci

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

### **FIGURES :**

Figure 1 : Physiopathologie du SAPL

Figure 2 : Diagramme de flux

Figure 3 : Répartition des types de SAPL chez les patients ayant bénéficié de l'instauration de nouveaux traitements.

Figure 4 : Récidives dans le temps entre les aPL persistants et les aPL négativés

### **TABLEAUX :**

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques

Tableau 4 : Thérapeutique

Tableau 5 : Évolution des patients

Tableau 6 : Comparaison des études réalisées sur la négativation des aPL

## ABREVIATIONS

**aCL** : anti-cardiolipine

**Anti- $\beta$ 2GPI** : anti- $\beta$ 2glycoprotéineI

**Anti-PA** : anti-acide phosphatidique

**Anti-PE** : anti-phosphatidyléthanolamine

**Anti-PI** : anti-phosphatidylinositol

**Anti PT** : anti-prothrombine

**Anti PS/PT** : anti phosphatidylsérine/prothrombine

**AOD** : anticoagulant oral direct

**aPL** : anticorps anti-phospholipides

**AVC** : accident vasculaire cérébral

**AVK** : anti-vitamine K

**CAPS** : syndrome catastrophique des anti-phospholipides (*catastrophic anti-phospholipid syndrome*)

**CBH** : centre de biologie humaine

**ELISA** : enzyme-linked immunosorbent assay

**EULAR** : alliance européenne des associations pour la rhumatologie (*european alliance of associations for rheumatology*)

**GAPSS** : score global du syndrome des anti-phospholipides (*global anti-phospholipid syndrome score*)

**HBPM** : héparine de bas poids moléculaire

**HTA** : hypertension artérielle

**HTAP** : hypertension artérielle pulmonaire

**ICAM-1** : molécule d'adhésion intercellulaire 1 (intercellular adhesion molecule 1)

**IL** : interleukine

**IMC** : indice de masse corporelle

**IS** : immunosuppresseur

**ISTH** : société internationale des thromboses et de l'hémostase (*international society of thrombosis and hemostasis*)

**LA** : lupus anticoagulant

**LES** : lupus érythémateux systémique

**MAI** : maladie auto-immune

**MMF** : mycophénolate mofétil

**NAPL** : néphropathie associée aux anti-phospholipides

**NET** : piège neutrophilique extracellulaire (*neutrophil extracellular traps*)

**ROS** : dérivés réactifs de l'oxygène (*reactive oxygen species*)

**SA** : semaine d'aménorrhée

**SAPL** : syndrome des anti-phospholipides

**SARS-CoV-2** : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

**TLR4** : récepteur de type toll 4 (*toll like receptor 4*)

**TNF** : facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor*)

**tPA** : Activateur tissulaire du Plasminogène

**TVP** : thrombose veineuse profonde

**VCAM-1** : molécule d'adhésion des cellules vasculaires 1 (*vascular cell adhesion molecule 1*)

**VEGF** : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*Vascular endothelial growth factor*)

**VHB** : virus de l'hépatite B

**VHC** : virus de l'hépatite C

**VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

**UGPL** : Unités G Phospholipid

**UMPL** : Unités M Phospholipid

## INTRODUCTION

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est une maladie systémique auto-immune rare caractérisée par l'association de manifestations thrombotiques et/ou obstétricales et la présence persistante des anticorps anti-phospholipides (aPL) représentés par l'anticoagulant circulant de type lupique et/ou les anticorps anti-cardiolipine et/ou les anticorps anti- $\beta$ 2 glycoprotéine I (anti- $\beta$ 2GPI). Le SAPL peut être associé au lupus érythémateux systémique (LES) ou à d'autres maladies auto-immunes et l'on parle de « SAPL primaire » lorsqu'il est isolé. Il touche préférentiellement les femmes jeunes, plus particulièrement dans le cas de SAPL associé au lupus, avec une prévalence variable de 6 à 50 cas pour 100 000 habitants selon les études (1). L'incidence reste cependant peu connue et estimée entre 7.1 et 13.7 cas pour 100 000 habitants par an selon une étude récente de revue de la littérature (2).

C'est en 1983 que Hughes a évoqué ce terme pour décrire un syndrome clinico-biologique associant des thromboses à la présence d'anticorps anti-cardiolipine (3). Il décrivait alors déjà la forte association au LES avec un tiers des patients lupiques présentant ce syndrome. Dans le registre Europhospholipide, 36.2% des patients avaient un lupus défini (4).

La physiopathologie de ce syndrome reste pour le moment non complètement élucidée. Il est actuellement établi qu'elle implique à la fois des mécanismes thrombotiques mais aussi une vasculopathie responsable du développement de lésions vasculaires.

Chez ces patients, une attention particulière doit être portée sur les facteurs de risque associés, notamment les facteurs de risque cardiovasculaire classiques mais aussi la présence d'un lupus, d'une grossesse, d'un cancer actif, d'une immobilisation prolongée, d'une thrombophilie héréditaire ou de la prise d'œstrogènes (5).

La thrombogénèse repose en particulier sur l'interférence des aPL avec des effecteurs cellulaires impliqués dans l'hémostase tels que les cellules endothéliales, les monocytes, les plaquettes mais aussi leur interaction avec les voies de la coagulation et de la fibrinolyse. De plus, de récentes données ont mis en évidence le rôle des polynucléaires neutrophiles ainsi que l'activation du complément dans la thrombose associée au SAPL (6).

Les aPL activent les cellules endothéliales avec l'expression du facteur tissulaire et des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine), l'induction de cytokines pro-

inflammatoires (IL1, IL6, IL8, TNF $\alpha$ ), une diminution du monoxyde d'azote et la production des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) (7). L'activation endothéliale par les aPL est dépendante de la  $\beta$ 2 glycoprotéine I ( $\beta$ 2GPI), après la liaison de la  $\beta$ 2GPI à l'annexine A2 à la surface de la cellule endothéliale. Il a été montré que la voie de signalisation au cours de l'activation endothéliale via TLR4 fait intervenir un complexe multiprotéique de signalisation à la surface de la cellule endothéliale comportant l'annexine A2, le TLR4, la calréticuline et la nucléoline (8).

Les aPL peuvent aussi activer les plaquettes via la liaison de la  $\beta$ 2GPI aux récepteurs GPIIb/IIIa et apoER2 des plaquettes entraînant la synthèse du facteur plaquettaire 4 (PF4) et du thromboxane A2 avec augmentation de l'expression de GPIIb/IIIa (7).

Au niveau des monocytes, ils vont induire l'expression du facteur tissulaire, mais aussi une sécrétion de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et de cytokines pro-inflammatoires, notamment TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) et IL-1 $\beta$ .

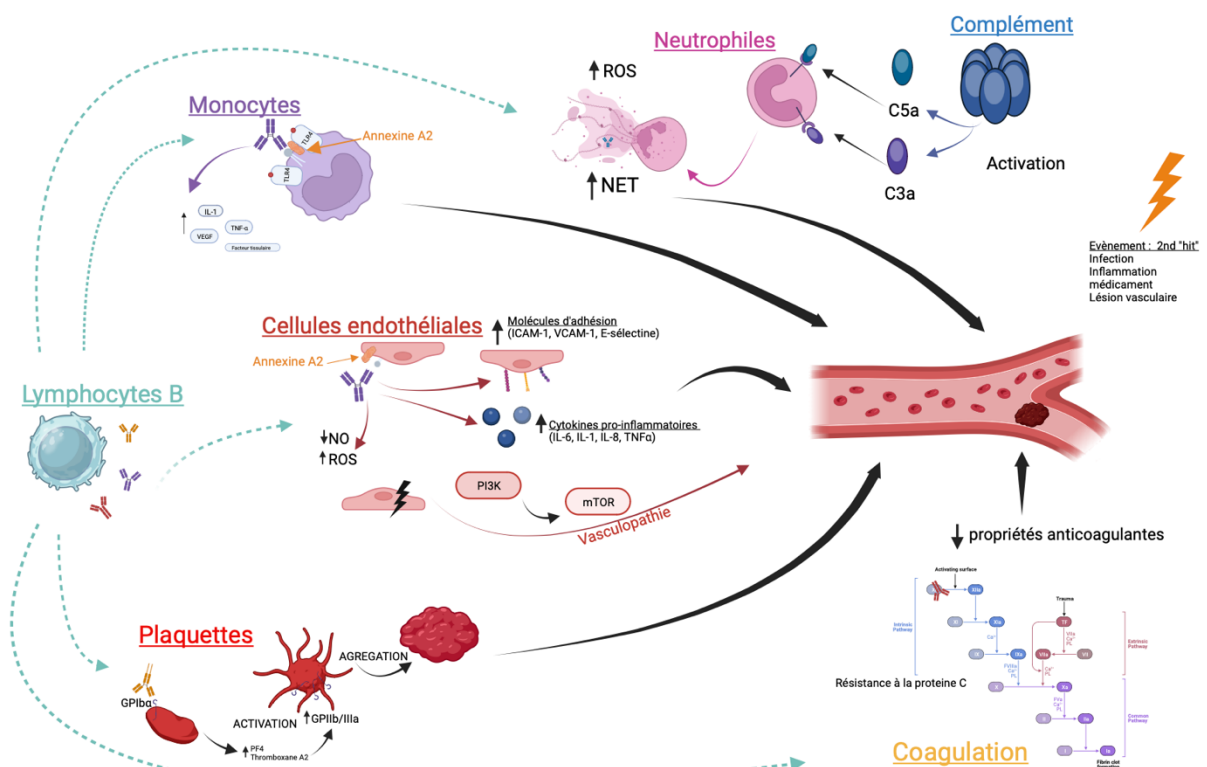
Les granulocytes neutrophiles dans leur mécanisme d'action habituel produisent des pièges neutrophiliques extracellulaires (neutrophil extracellular traps (NET)) qui correspondent à des enchevêtrements d'ADN décondensé sur lesquels sont disposées des protéines microbicides. Ces NETs vont ainsi permettre de piéger non seulement les agents infectieux pour les éliminer mais aussi les plaquettes et cellules endothéliales activées, les protéines du complément, les cytokines, les auto-anticorps et les complexes immuns. Les NETs ont été retrouvés dans les thromboses veineuses et artérielles. Chez les patients présentant un SAPL, il a été retrouvé une augmentation de la formation des NETs et une diminution de leur dégradation, ces 2 mécanismes pouvant avoir un impact sur l'amplification de la thrombose.

Les voies alternes et classiques du complément sont activées au cours du SAPL, avec l'augmentation des protéines du complément. L'implication des protéines du complément joue un rôle dans la thrombose mais aussi dans les pertes fœtales. Ainsi, plusieurs travaux ont démontré que le fait d'antagoniser le complément permettrait de prévenir les fausses couches et de diminuer les thromboses, de même qu'un traitement par Eculizumab, un anti C5a, avait été utilisé dans le cas de syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS).

L'annexine A5 est une protéine ayant un rôle anticoagulant en recouvrant la phosphatidylsérine afin d'empêcher son effet pro-coagulant. Dans le SAPL, le complexe  $\beta_2$ GP1-anti- $\beta_2$ GP1 va interrompre la liaison de l'annexine A5.

Les aPL interfèrent avec les composants de la coagulation en induisant une résistance à la protéine C, naturellement anti-coagulante (9).

Certains aPL peuvent aussi inhiber la fibrinolyse en empêchant la  $\beta_2$ GP1 d'activer le plasminogène et la fibrinolyse. Les aPL peuvent directement antagoniser des protéines de la fibrinolyse telles que l'annexine A2, l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et la plasmine.



**Figure 1 :** Physiopathologie du SAPL

ROS : dérivés réactifs de l'oxygène ; NET : Piège extracellulaire de neutrophiles ; NO : monoxyde d'azote ; IL : interleukines ; TNF $\alpha$  : facteur de nécrose tumorale  $\alpha$

Au cours du SAPL, il existe aussi une véritable vasculopathie caractérisée par une hyperplasie intimale avec la prolifération des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses environnantes pouvant aller jusqu'à l'obstruction des vaisseaux. La voie AKT/mTORC a été identifiée comme jouant un rôle majeur dans la vasculopathie associée au SAPL. Chez les

greffés rénaux ayant un SAPL, l'inhibition de la voie AKT/mTORC prévient le développement de lésions vasculaires dans l'endothélium du greffon (10).

Il a été établi, grâce à des modèles animaux, que la survenue de thrombose au cours du SAPL pourrait répondre à la théorie des 2 « coups » (*two hit model*). En effet, le premier évènement serait représenté par la présence des aPL, non suffisante pour déclencher une thrombose. D'autres facteurs tels que des médiateurs de l'immunité innée sont reconnus pour déclencher (« 2<sup>ème</sup> frappe») la survenue de l'évènement thrombotique en présence d'aPL.

Cliniquement, le SAPL se traduit par des thromboses dans les territoires artériels, veineux et microvasculaires, pouvant toucher tous les systèmes (3,11) :

- Le système nerveux central avec des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des migraines, une épilepsie, une chorée, une myélite
- Le système cardiovasculaire avec l'atteinte la plus fréquente, caractérisée par des thromboses veineuses profondes mais aussi par des infarctus du myocarde, une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), des atteintes valvulaires notamment par la dégénérescence de la valve mitrale mais aussi par l'endocardite de Libman-Sacks, des thrombi intra-cardiaques
- Le système rénal avec des thromboses des veines rénales, des microangiopathies thrombotiques et la néphropathie associée aux aPL (NAPL) avec *in fine* l'évolution vers une insuffisance rénale chronique
- Le système endocrinien avec des thromboses intéressant les glandes surrénales pouvant aller jusqu'à la nécrose hémorragique des glandes surrénales
- Le système digestif avec des ischémies mésentériques, des thromboses portales et le syndrome de Budd-Chiari
- Les lignées hématopoïétiques avec le plus souvent une thrombopénie et une anémie hémolytique auto-immune
- La peau avec un *livedo reticularis* pouvant s'associer aux AVC dans le cadre du syndrome de Sneddon mais aussi des ulcères et des nécroses cutanées.

Au cours de la grossesse, le SAPL peut être associé à une morbidité obstétricale importante avec des pertes fœtales, des fausses couches à répétition ou une pré-éclampsie engendrant une prématurité (<34SA).

Les différentes atteintes cliniques définissent ainsi le phénotype clinique : artériel, veineux, microvasculaire ou obstétrical.

Ainsi, les critères internationaux de classification de SAPL de Sapporo édités en 1999 ont été actualisés lors de la conférence de Sydney en 2006 (Annexe 1). Ils comprennent des critères cliniques de thromboses artérielles, veineuses ou microvasculaires mis en évidence par des critères objectifs radiologiques ou histologiques ou des événements obstétricaux répondant aux définitions standardisées (12).

A ceux-ci s'ajoutent des critères biologiques à savoir la présence à 12 semaines d'intervalle d'aPL que sont les anticorps anti-cardiolipines (aCL) d'isotype IgG et/ou IgM, les anticorps anti- $\beta_2$ GP1 d'isotype IgG et/ou IgM ou le lupus anticoagulant (LA) selon la détection établie par l'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) (13).

Cette définition est à nuancer devant la variété de manifestations possibles et ce d'autant qu'une étude récente réalisée en 2020 propose de définir un SAPL « non critère » avec de nouvelles définitions (14).

Puis en 2023, les nouveaux critères ACR/EULAR de classification du SAPL ont été publiés. Ces nouveaux critères permettent l'amélioration des critères précédents avec une représentation d'un plus grand nombre de manifestations cliniques telles que les manifestations microvasculaires avec notamment le *livedo reticularis*, l'atteinte valvulaire ou encore l'atteinte hématologique. Ces nouvelles recommandations permettent donc une classification en profil à haut risque de thrombose vasculaire ou de maladie cardio-vasculaire (Annexe 2) (15).

Le SAPL peut évoluer vers une forme clinique appelée syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS), menaçant directement le pronostic vital et se définissant par la survenue de plusieurs thromboses impliquant au moins 3 organes ou tissus en moins d'une semaine avec une confirmation anatomopathologique (thrombose des petits vaisseaux) et biologique (présence d'aPL) (Annexe 3)(16). Il s'agit d'une entité rare représentant 1% des patients avec SAPL.

Le SAPL peut-être primaire ou associé à une autre maladie auto-immune, le plus souvent au lupus érythémateux systémique (LES) (11).

Pour stratifier le risque thrombotique, il a été établi différents profils d'anticorps anti-phospholipides :

-Profil à faible risque avec la présence d'aCL ou d'anti-β<sub>2</sub>GP1 isolée à bas ou moyen titre surtout si elle est transitoire

-Profil à risque modéré avec la présence d'aCL ou d'anti-β<sub>2</sub>GP1 à un titre supérieur à celui du seuil diagnostique

- Profil à haut risque avec la présence d'un LA ou d'une double, d'une triple positivité ou de titres élevés d'aPL

Ce risque thrombotique est par ailleurs majoré par les facteurs de risque cardiovasculaire habituels comme le tabac, la prise d'une contraception oestro-progestative, la dyslipidémie, l'obésité mais aussi les thrombophilies acquises ou génétiques (déficit en protéines C/S, anti thrombine III, mutations du facteur V Leiden, mutation du facteur II et mutations MTHFR). Certains facteurs de risque sont inclus dans le Global Anti-Phospholipid Syndrome Score (GAPSS) (17) (Annexe 4). Il s'agit d'un score clinico-biologique prédictif de thrombose. Initialement développé dans une cohorte de patients lupiques, il a ensuite été validé au cours du SAPL et du LES avec aPL sans événements thrombotiques antérieurs.

Selon les dernières recommandation de l'EULAR émises en 2019, le traitement repose sur une anticoagulation par des anti-vitamine K (AVK) principalement dans les formes artérielles et veineuses ou une anti agrégation plaquettaire et/ou une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dans les formes obstétricales (5). En se basant sur les études *Trial on Rivaroxaban in Antiphospholipid Syndrome* (TRAPS) et *Apixaban for Secondary Prevention of Thromboembolism Among Patients With AntiPhospholipid Syndrome* (ASTRO-APS), l'EULAR confirme l'absence d'indication des anticoagulants directs oraux (AOD) dans le SAPL (18,19).

En 2003, pour la première fois est évoquée une nouvelle entité : le SAPL « séronégatif ». Il correspond à une association de signes cliniques fortement évocatrice d'un SAPL mais sans circulation d'aPL classiques (anti-β<sub>2</sub>GP1, lupus anticoagulant, anti-cardiolipine) (20). Bien que la réalité de ce syndrome soit discutée, l'émergence de nouveaux biomarqueurs, permet d'entrevoir une explication à ces SAPL « séronégatifs ». Les différents aPL non-conventionnels ne sont donc pas testés en routine et sont représentés pour les principaux anticorps thrombogènes par les anticorps anti-domaine I de la β<sub>2</sub>GP1, les IgA anti-cardiolipine et anti-β<sub>2</sub>GP1, les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (anti-PE), les anticorps anti-annexine A5 et anti-annexine A2, les anticorps anti-prothrombine, les anti

phosphatidylsérine/prothrombine (anti-PS/PT)) et les anticorps anti-vimentine (21). Ces différents anticorps ont été retrouvés chez des patients présentant uniquement des critères cliniques obstétricaux et/ou thrombotiques (21-23) mais aussi chez des patients ayant un SAPL répondant aux critères de Sydney (22).

Dans certains cas, les aPL peuvent disparaître au cours de l'évolution du SAPL. Cependant il existe peu de données dans la littérature sur la fréquence de leur négativation et les facteurs prédisposants à leur disparition. Six études ont été réalisées avec des méthodologies disparates, mettant en évidence des fréquences de négativation allant de 13 à 60%. Ces études se sont par ailleurs intéressées uniquement au SAPL primaire et associé (23–27).

Les facteurs associés à la négativation ont été peu étudiés, les équipes ayant plutôt axé leurs recherches sur la persistance des APL faisant ainsi ressortir le tabagisme, la triple positivité ou le SAPL associé (27).

Ainsi, l'objectif de notre travail est d'analyser la fréquence de cette négativation et les éventuels facteurs prédictifs de cette dernière sur une cohorte rétrospective depuis 2004 en englobant toutes les formes de SAPL y compris le SAPL dit « séronégatif ». Nous nous sommes aussi intéressés à la survenue d'évènements cliniques et les modifications thérapeutiques chez les patients ayant pu négativer leurs aPL.

## MATERIEL ET METHODES

### 1. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique incluant des patients présentant un SAPL et suivis dans les services de médecine interne, de néphrologie et de médecine vasculaire du CHU d'Amiens-Picardie entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 24 août 2023. Cette étude entre dans le cadre d'un protocole de recherche n'impliquant pas la personne humaine (« Hors loi Jardé »).

### 2. Population étudiée et définitions

Les patients de plus de 18 ans au moment de l'inclusion, présentant un SAPL primaire ou associé et répondant aux critères de classification du SAPL défini avec au moins 2 sérologies anti-phospholipides positives ont été inclus. Ces sérologies devaient être disponibles dans le logiciel du CHU d'Amiens, DxCare®.

Le SAPL était caractérisé par son profil immunologique c'est-à-dire simple positif lorsqu'un seul aPL était positif, double positif lorsque 2 aPL étaient positifs, et triple positif lorsque les 3 aPL étaient présents. Pour définir le profil immunologique, nous nous sommes basés sur la deuxième sérologie du diagnostic.

La négativation était définie par la présence d'au moins une sérologie négative sans sérologie positive ultérieure.

Les patients présentant un SAPL « séronégatif », suivis dans le service de médecine interne du CHU Amiens-Picardie ont aussi été inclus dans cette étude. Nous avons inclus dans ce groupe les patients correspondant aux critères cliniques de Sydney mais avec des aPL conventionnels négatifs et des aPL non conventionnels positifs. Cependant, au vu de leur petit effectif et de l'absence de critères diagnostiques fiables, nous les avons exclus des analyses statistiques.

Nous avons établi un seuil pour définir le titre élevé d'anticorps anti-cardiolipine et anti-β2 GPI IgG et/ou IgM en prenant les valeurs supérieures ou égales au 75<sup>ème</sup> percentile.

Nous avons défini les traitements anciens comme étant les traitements ayant été pris par les patients mais arrêtés au moment de l'inclusion. Les nouvelles introductions concernaient les médicaments introduits après le premier schéma thérapeutique mis en place.

### 3. Recueil de données

La récupération de la liste des patients concernés s'est effectuée en interrogeant le département d'information médicale via les codes de la classification internationale des maladies, les praticiens hospitaliers des différents services qui nous ont communiqué leurs listes de patients et le laboratoire pour obtenir la liste de tous les envois de recherche d'aPL non conventionnels. Ainsi, le recrutement des patients atteints de SAPL « séronégatif » a été réalisé de manière rétrospective suite à l'extraction des données biologiques (aPL non conventionnels) à partir du logiciel DxLab<sup>®</sup> de janvier 2013 à juin 2022.

Les données ont été saisies dans le logiciel EpiInfo<sup>™</sup> à partir de la lecture et l'analyse des comptes-rendus médicaux ainsi que des analyses biologiques disponibles dans les dossiers informatisés sur DxCare<sup>®</sup>. Les données ont ensuite été extraites en un fichier Excel<sup>®</sup> pour l'analyse statistique.

### 4. Données cliniques

A partir des dossiers médicaux informatisés, nous avons collecté différentes données telles que les données démographiques (âge, sexe), le service dans lequel les patients ont été recrutés. Les antécédents médicaux des patients ont été recueillis : facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, obésité (Indice de Masse Corporelle (IMC)  $\geq 30$ ) tabagisme actif ou sevré), les thrombophilies génétiques, les infections virales actives (VIH, VHB, VHC, syphilis), les cancers en rémission ou actifs, l'insuffisance rénale, les hépatopathies, les infections à SARS-CoV-2 et les autres pathologies, notamment auto-immunes).

Les habitudes des patients ont aussi été retenus comme l'intoxication éthylique et la consommation de drogues.

Nous avons collecté les données concernant le type de SAPL (primaire, associé, « séronégatif »), les manifestations au diagnostic et la date du diagnostic, les traitements reçus (anticoagulation, anti-agrégants, mais aussi les immunosuppresseurs, les immunomodulateurs,

les biothérapies) puis l'évolution des patients après le diagnostic, avec notamment la récurrence thrombotique et les complications des anticoagulants.

Nous avons recherché la présence d'évènements intercurrents entre le diagnostic et la négativation des aPL tels que l'arrêt du tabagisme, la découverte d'une autre maladie auto-immune ou d'un cancer ainsi que sa prise en charge et son contrôle ou non, la survenue d'une grossesse, d'un syndrome néphrotique, d'une infection à SARS-CoV-2, l'introduction d'un nouveau traitement notamment du lupus dans les SAPL associés (immunomodulateurs, immunosuppresseurs, biothérapies). Nous avons enfin recueilli les données disponibles sur l'évolution ultérieure pour chaque patient (récurrence thrombotique, date des dernières nouvelles, décès éventuel ainsi que la cause).

## 5. Données biologiques

Nous avons colligé toutes les sérologies des aPL classiques réalisées non seulement par le centre de biologie humaine (CBH) du CHU d'Amiens mais aussi par les laboratoires extérieurs quand les résultats étaient scannés dans DxCare. Nous avons aussi recueilli le seuil de positivité du laboratoire où la sérologie a été réalisée.

Concernant les aPL non conventionnels, les prélèvements ont tous été réalisés au CHU avec des analyses externalisées en fonction de l'aPL recherché.

Le profil immunologique a été déterminé à partir de la 2<sup>ème</sup> sérologie.

## 6. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la fréquence de négativation des aPL parmi les patients présentant un SAPL, tous types confondus.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Association statistiquement significative entre les différentes variables démographiques, cliniques, biologiques ou thérapeutiques étudiées et la négativation
- Proportion de récurrence thrombotique chez les patients ayant négativé leurs aPL par rapport aux patients restant positifs.

## 7. Analyse statistique

Pour les besoins de l'étude, 2 groupes ont été formés. D'une part, les patients restant positifs dits « aPL persistants » et les patients ayant négativés leurs aPL dits « aPL négativés ».

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage puis les 2 groupes ont été comparés en utilisant des tests du Khi-2 ou des tests de Fischer en fonction des effectifs. Pour les variables quantitatives, nous avons réalisé un test de Shapiro-Wilk pour savoir si les valeurs suivaient ou non une loi normale. Les résultats ont ensuite été exprimés en médiane ou en moyenne. Pour la comparaison des 2 groupes nous avons utilisé un test non paramétrique de Wilcoxon.

## 8. Considérations éthiques et réglementaires

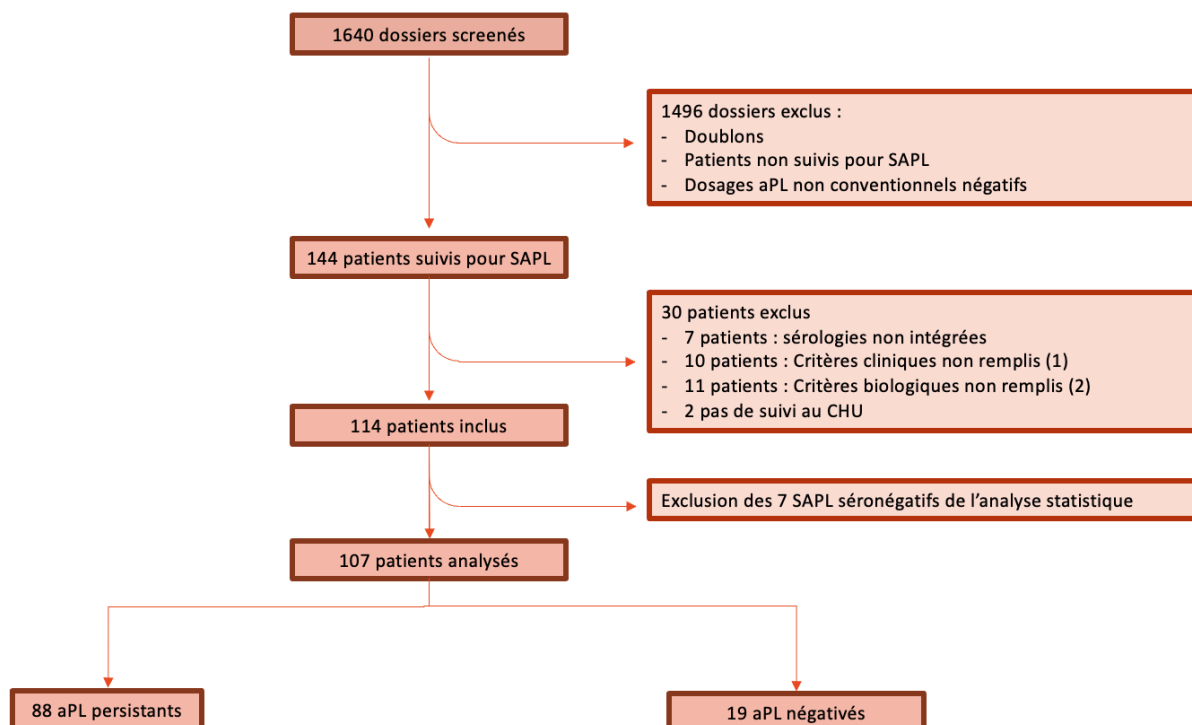
Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CHU Amiens-Picardie, dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence n°4 » de la CNIL (MR004). Le CHU Amiens-Picardie a signé un engagement de conformité à cette méthodologie (n° 2208336 en date du 9 octobre 2018).

## RESULTATS

Nous avons analysé 1640 dossiers, cette recherche initiale ayant retrouvé 144 dossiers de patients suivis pour un SAPL (Figure 2). Parmi ces patients, 30 ont été exclus. 7 patients ont été exclus en l'absence d'intégration des sérologies positives dans DxCare, 10 en raison de critères cliniques non remplis, 11 en raison de critères biologiques non remplis, 2 patients ont été exclus compte tenu du diagnostic de SAPL au CHU Amiens-Picardie sans aucun suivi ultérieur.

Nous avons ensuite réalisé 2 groupes : un groupe de patients présentant une persistance des aPL et un autre groupe ayant négativé leurs aPL. La fréquence de négativation dans notre population composée de SAPL primaire et associé était de 16,66%. Nos 7 patients séronégatifs avaient un taux de négativation à 14,28% avec un seul patient ayant négativé ses aPL.



**Figure 2 :** Diagramme de flux

*(1) Critères cliniques non remplis :* évènement non classant pour le SAPL

*(2) Critères biologiques non remplis :* 1 seule sérologie sans 2<sup>ème</sup> contrôle (3) ; 1 seule sérologie positive (5) ; aucune sérologie positive (3)

## 1. Caractéristiques démographiques (Tableau 1)

Nous avons donc analysé 107 patients dont 32 hommes (29.91%) et 75 femmes (70.09%). La répartition des sexes dans les 2 groupes était homogène ( $p = 0.860$ ).

Les patients recrutés au CHU Amiens-Picardie étaient en grande majorité suivis dans le service de médecine interne (72 patients soit 67.29%), 19 patients (17.76%) étaient suivis dans le service de néphrologie et enfin 16 patients (14.95%) suivis dans le service de médecine vasculaire.

L'âge moyen était de 44 ans dans la population totale au diagnostic avec un âge minimal à 11 ans et un âge maximal à 86 ans. Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes d'âge.

	<b>Total</b> <b>N = 107</b>	<b>APL persistants</b> <b>N = 88</b>	<b>APL négatifs</b> <b>N = 19</b>	<b>p</b>
	(N ; %)			
<b>Age (moyenne (DS))</b>	44 (16.89)	44.8 (17.16)	44.2 (16.01)	0,782
<b>Sexe</b>				0,860
<b>Femme</b>	75 (70.09)	62 (70.45)	13 (68.42)	-
<b>Homme</b>	32 (29.91)	26 (29.55)	6 (31.58)	-
<b>Ethnie</b>				0.265
<b>Caucasien</b>	93 (86.92)	75 (85.23)	18 (94.74)	-
<b>Africain</b>	14 (13.02)	13 (14.77)	1 (5.26)	-
<b>Antécédents</b>				
<b>HTA</b>	33 (30.84)	31 (35.23)	2 (10.53)	0.052
<b>Diabète</b>	7 (6.54)	7 (7.95)	0 (0.00)	0.348
<b>Obésité</b>	30 (28.04)	23 (26.14)	7 (36.84)	0.346
<b>Dyslipidémie</b>	24 (22.43)	18 (20.45)	6 (31.58)	0.291
<b>Thrombophilie génétique</b>	17 (15.89)	14 (15.91)	3 (15.79)	0.989
<b>Insuffisance rénale</b>	18 (16.89)	15 (17.05)	3 (15.79)	1
<b>Cancer en rémission</b>	3 (2.80)	2 (2.27)	1 (5.26)	0.476
<b>Cancer actif</b>	1 (0.93)	1 (1.14)	0 (0.00)	1
<b>Hépatopathie</b>	6 (5.61)	5 (5.68)	1 (5.26)	1
<b>Covid19 ancien</b>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	-
<b>Habitus</b>				
<b>Tabagisme</b>	55 (51.40)	45 (51.14)	10 (52.63)	0.906
<b>Actif</b>	34 (31.77)	29 (32.95)	5 (26.32)	0.573
<b>Sevré</b>	21 (19.62)	17 (19.31)	4 (21.05)	1
<b>Éthylisme chronique</b>	5 (4.67)	3 (3.41)	2 (10.53)	0.214
<b>Drogues</b>	1 (93.00)	1 (1.14)	0 (0.00)	1

**Tableau 1** : Caractéristiques démographiques

DS : Déviation standard ; HTA : hypertension artérielle

## 2. Caractéristiques cliniques (Tableau 2)

L'IMC médian était de 25.5 [22.03 – 31.02]

La population était en majorité d'origine caucasienne (93 patients (86.92%)), le reste étant d'origine africaine.

Il n'y avait pas de différence significative ( $p = 0,265$ ) entre les 2 groupes en fonction de l'ethnie.

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, la fréquence de l'HTA, du diabète, de l'obésité, d'une dyslipidémie et du tabagisme était respectivement de 30.84%, 6.54%, 28.04%, 22.43% et 51.40%. Nous avons retrouvé une fréquence plus élevée de l'HTA dans le groupe « aPL persistants » en comparaison avec le groupe « aPL négativés » mais sans différence statistiquement significative (35.23% contre 10.53% ;  $p = 0.052$ ). De même pour le tabagisme, avec plus de patients concernés dans le groupe « aPL persistants » que dans le groupe « aPL négativés » sans pour autant de différence significative (51.14% contre 52.63 ;  $p = 0.906$ ).

Une thrombophilie génétique était retrouvée chez 17 patients (15.89%), 18 (16.89%) patients présentaient dès le diagnostic une insuffisance rénale (liée au SAPL ou d'une autre cause), 3 patients (2.80%) avaient un antécédent de cancer en rémission, et 6 patients (5.61%) présentaient une hépatopathie.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes en termes de facteurs de risque cardiovasculaire et d'antécédents.

Concernant les habitudes, 5 patients (4.67%) consommaient de l'alcool de manière régulière sans différence significative entre les 2 groupes ( $p = 0.214$ ).

La grande majorité des patients (84 (78,50%)) présentaient un SAPL primaire et 23 patients (21,50%) un SAPL associé.

Il existait une tendance à la négativation plus fréquente chez les patients présentant un SAPL associé (36.40%) comparativement à ceux avec un SAPL primaire (18.18%).

La moitié des patients avaient eu des manifestations thrombotiques périphériques, les principales autres manifestations étaient neurologiques, principalement des AVC, et pulmonaires, représentées en majorité par des embolies pulmonaires (EP).

Les manifestations cardiologiques et digestives étaient statistiquement plus fréquentes dans le groupe « aPL négativés » en comparaison avec le groupe « aPL persistants » (36.84%

vs 12.50%,  $p = 0.010$  ; 21.05% vs 3.41%,  $p = 0.018$ ). Les atteintes cardiaques étaient essentiellement des valvulopathies, des infarctus du myocarde et des endocardites de Libman-Sacks.

Aucun patient ayant négativé les aPL n'avait présenté de manifestations dermatologiques, celles-ci étant par contre présentes chez 14 patients avec des « aPL persistants ». Les principales manifestations dermatologiques étaient représentées par des *livedos* nécrotiques et des nécroses cutanées.

	Total N = 107 (N ; %)	aPL persistants N = 88	aPL négatifs N = 19	<i>p</i>
<b>Type de SAPL</b>				
<b>Primaire</b>	84 (78.50)	72 (81.82)	12 (63.16)	0.073
<b>Associé</b>	23 (21.50)	16 (18.18)	7 (36.40)	0.133
<b>Type d'atteinte</b>				
<b>Artérielle</b>	39 (36.84)	34 (38.64)	5 (26.32)	0.311
<b>Veineuse</b>	62 (57.94)	48 (54.55)	14 (73.68)	0.127
<b>Microvasculaire</b>	15 (14.02)	12 (13.64)	3 (15.79)	0.727
<b>CAPS</b>	4 (3.74)	3 (3.41)	1 (5.26)	0.548
<b>Obstétricale</b>	23 (21.50)	17 (19.32)	6 (31.58)	0.240
<b>Manifestations cliniques</b>				
<b>Thrombotiques périphériques</b>	59 (50.14)	48 (54.55)	11 (57.89)	0.790
<b>Cardiologiques</b>	18 (16.82)	11 (12.50)	7 (36.84)	<b>0.010</b>
<b>Neurologiques</b>	40 (37.38)	35 (39.77)	5 (26.32)	0.273
<b>Pulmonaires</b>	31 (28.97)	22 (25.00)	9 (47.37)	0.051
<b>Digestives</b>	7 (6.54)	3 (3.41)	4 (21.05)	<b>0.018</b>
<b>Obstétricales</b>	23 (21.50)	16 (18.18)	7 (36.84)	0.204
<b>CAPS</b>	6 (5.61)	4 (4.55)	2 (10.53)	0.288
<b>Hématologiques</b>	12 (11.21)	11 (12.50)	1 (5.26)	0.688
<b>Néphrologiques</b>	14 (13.08)	10 (11.36)	4 (21.05)	0.268
<b>Dermatologiques</b>	14 (13,08)	14 (15,91)	0 (0.00)	0.062

**Tableau 2 :** Caractéristiques cliniques

CAPS : syndrome catastrophique des anti-phospholipides

### 3. Caractéristiques biologiques (Tableau 3)

Le nombre moyen de sérologies négatives réalisées était de 3.78 avec un minimum de 1 sérologie réalisée et un maximum de 9.

Sur le plan immunologique, 51 patients (47.66%) avaient un profil aPL simple positif, 43 (40.19%) avaient un profil aPL double positif et seulement 13 (12.15%) avaient un profil aPL triple positif. Concernant les patients avec un profil aPL triple positif, il est intéressant de

noter qu'il y avait 13 patients (14.77%) dans le groupe « aPL persistants » et aucun patient dans le groupe « aPL négatifs » sans pour autant de différence significative.

Nous avons au total, 56 patients pour lesquels il manquait le résultat de l'anticoagulant circulant sur la 2<sup>e</sup> sérologie du diagnostic.

Nous avons défini le taux élevé d'aPL (aCL et anti-β2GPI) par un taux supérieur au 75<sup>ème</sup> percentile. Ce seuil correspondait donc dans notre cohorte à 29 UMPL/mL pour les IgM aCL, 73 UGPL/mL pour les IgG aCL, 13 UI/mL pour les IgM anti-β2GP1 et 41 UI/mL pour les IgG anti-β2GP1.

Ainsi les taux élevés d'aCL d'isotype IgG (>75<sup>ème</sup> percentile) étaient statistiquement associés à la persistance des aPL (25.47% dans le groupe « aPL persistants » vs 0% dans le groupe « aPL négatifs »,  $p=0.002$ ). De manière similaire, il existait une tendance à la persistance des aPL chez des patients présentant des taux élevés d'anti-β2GP1 d'isotype IgM ( $p = 0.063$ )

	<b>Total</b> N = 107	<b>aPL persistants</b> N = 88	<b>aPL négatifs</b> N = 19	<b>p</b>
	(N ; %)			
<b>Positivité</b>				0.196
<b>Simple</b>	51(47.66)	41(46.59)	10 (52.63)	-
<b>Double</b>	43 (40.19)	34 (38.64)	9 (47.37)	-
<b>Triple</b>	13 (12.15)	13 (14.77)	0 (0.00)	-
<b>Présence d'anticoagulant circulant</b>	24 (22.43)	23 (26.14)	1 (5.26)	0.793
<b>Données manquantes</b>	56 (52.34)	44 (50.00)	12 (63.16)	0.140
<b>APL à taux fort (<math>\geq 75^{\text{ème}}</math> percentile)</b>				
<b>aCL IgM</b>	29 (27.62)	27 (25.71)	2 (1.90)	0.145
<b>aCL IgG</b>	27 (25.47)	27 (25.47)	0 (0.00)	<b>0.002</b>
<b>Anti-β2GP1 IgM</b>	25 (25.77)	24 (24.74)	1 (1.03)	0.063
<b>Anti-β2GP1 IgG</b>	25 (25.51)	23 (23.47)	2 (2.04)	0.223

**Tableau 3 :** Caractéristiques biologiques

#### 4. Thérapeutique (Tableau 4)

Nous avons répertorié les traitements spécifiques pris par les patients au moment de l'inclusion. 93 patients soit 86.92% bénéficiaient d'un traitement anticoagulant (AVK, HBPM ou AOD) sans qu'il n'y ait de différence entre les groupes pour les 3 classes d'anticoagulants. 37 patients (34.58%) étaient sous anti-agrégant plaquettaire, 27 (30.68%) dans le groupe « aPL persistants » et 10 (52.63%) dans le groupe « aPL négatifs » ( $p = 0.068$ ).

Le traitement actuel des patients était essentiellement représenté par les corticoïdes et l'hydroxychloroquine avec une fréquence plus élevée de ces traitements dans le groupe « aPL

« négatifs » sans qu'il y ait une différence statistiquement significative entre les 2 groupes. En effet, 15 patients (17.05%) étaient traités par hydroxychloroquine dans le groupe « aPL persistants » contre 5 patients (26.32%) dans le groupe « aPL négatifs » ( $p = 0.347$ ). De même il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de corticothérapie, ( $p = 0.200$ ).

Peu de patients dans les 2 groupes bénéficiaient d'un traitement immunosuppresseur. Il est aussi important de noter qu'aucun patient du groupe « aPL négatifs » ne bénéficiait lors de l'inclusion d'une biothérapie que ce soit le rituximab ou le belimumab.

Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant l'ensemble des traitements anciennement administrés.

	<b>Total</b> <b>N = 107</b>	<b>APL persistants</b> <b>N = 88</b>	<b>APL négatifs</b> <b>n = 19</b>	<b>p</b>
	(N ; %)			
<b>Traitement actuel</b>				
<b>Anticoagulant</b>	93 (86.92)	78 (88.64)	15 (78.94)	0.268
*AVK	77. (71.96)	65 (73.86)	12 (63.16)	0.346
*HBPM	4 (3.74)	3 (3.41)	1 (5.26)	0.548
*AOD	12 (11.21)	10 (11.36)	2 (10.53)	1
<b>AAP</b>	37 (34.58)	27 (30.68)	10 (52.63)	0.068
Sirolimus	1 (0.93)	1 (1.14)	0 (0.00)	1
Rituximab	1 (0.93)	1 (1.14)	0 (0.00)	1
Azathioprine	3 (2.80)	3 (3.41)	0 (0.00)	1
Méthotrexate	1 (0.93)	1 (1.14)	0 (0.00)	1
Corticoïdes	32 (29.91)	24 (27.27)	8 (42.11)	0.200
MMF	4(3.74)	2 (2.27)	2 (10.53)	0.144
Belimumab	2 (1.87)	2 (2.27)	0 (0.00)	1
Hydroxychloroquine	20 (18.69)	15 (17.05)	5 (26.32)	0.347
Thalidomide	1 (0.93)	1 (1.14)	0 (0.00)	1
<b>Traitement ancien et arrêté</b>				
Rituximab	7 (6.54)	6 (6.81)	1 (5.26)	1
Azathioprine	4 (3.74)	4 (4.55)	0 (0.00)	0.103
Méthotrexate	2 (1.87)	1 (1.14)	1 (5.26)	0.325
Corticoïdes	11 (10.28)	7 (6.54)	4 (21.05)	1
MMF	4 (3.74)	4 (4.54)	0 (0.00)	1
Tacrolimus	1 (0.93)	1 (1.14)	0 (0.00)	1
Cyclophosphamide	6 (5.61)	4 (4.54)	2 (10.53)	0.288
Everolimus	1 (0.93)	1 (1.14)	0 (0.00)	1
Hydroxychloroquine	12 (11.21)	10 (11.36)	2 (10.53)	1
Thalidomide	1 (0.93)	0 (0.00)	1 (5.26)	1

**Tableau 4 :** Thérapeutique

AVK : anti vitamine K ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AOD : anticoagulant oral direct ; AAP : anti agrégant plaquettaire ; MMF : mycophénolate mofétil

## 5. Évolution de patients (Tableau 5)

La durée médiane de suivi était de 73.57 mois [31.74 - 171.44].

Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes, avec un suivi médian de 70.24 mois [31.74 - 170.63] dans le groupe « aPL persistants » contre un suivi médian de 81.08 mois [48.98 – 182.92] dans le groupe « aPL négatifs » ( $p = 0.351$ ).

Les évènements carcinologiques ont été étudiés et il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes avec 10 cancers (11.36%) dans le groupe « aPL persistants » contre 3 (15.79%) dans le groupe « aPL négatifs » ( $p = 0.697$ ).

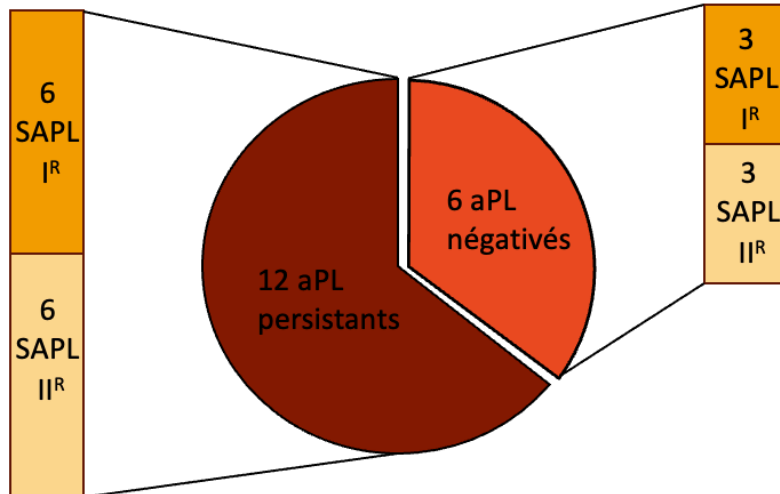
Les cancers dans le groupe « aPL persistants » comportaient un carcinome épidermoïde bronchique, un adénocarcinome gastrique, un cancer du sein, un lymphome B, un cancer urothélial, un mélanome, un cancer du col utérin. Dans le groupe « aPL négatifs » nous avons observé des adénocarcinomes de prostate et un angiosarcome de la face.

La découverte d'une maladie auto immune ou le contrôle de cette maladie ou d'un lupus associé n'était pas en lien avec la variation des aPL (respectivement  $p = 1$  et  $p = 0.735$ ). De la même façon, l'arrêt du tabagisme n'influçait pas la positivité des aPL ( $p = 0.268$ ).

Un seul patient avait présenté un syndrome néphrotique mais il présentait des aPL persistants. Peu de patients (6 dont 5 dans le groupe « aPL persistants ») avaient présenté une infection au cours du suivi. La majorité des infections étaient principalement liées au SARS-CoV-2 avec seulement une infection à *Helicobacter pylori*. Tous les patients ont été guéris de leur infection et il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes ( $p = 1$ ).

Sur le plan thérapeutique, aucune différence n'était retrouvée quant à l'introduction d'un nouveau traitement.

Différents traitements ou combinaison de traitements ont été introduits dans les 2 groupes : hydroxychloroquine, rituximab, MMF, cyclophosphamide, azathioprine, éverolimus, sirolimus et méthotrexate, thalidomide et corticoïdes. Dans les 2 groupes de patients (« aPL persistants » et « aPL négatifs ») ayant bénéficié de l'instauration d'un nouveau traitement, la répartition des SAPL primaire ou associé était similaire.



**Figure 3 :** Répartition des types de SAPL chez les patients ayant bénéficié de l'instauration de nouveaux traitements.

Concernant les complications des anticoagulants, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes. La gravité des complications était variable : épistaxis, hématuries, hépatite à la fluidione, thrombopénie induite par l'héparine, méno-métrorragies compliquées d'anémie, hémorragies sous conjonctivales, hémorragie ovarienne intra-kystique, multiples hématomes post-traumatiques, chocs hémorragiques sur hémorragie digestive ou pose de cathéter central, hématomes sous duraux et hémothorax traumatique ayant entraîné le décès du patient.

1 seule patiente avait arrêté le traitement anticoagulant en raison d'une grande fragilité et dont l'arrêt avait été conforté par la disparition des aPL.

La fréquence des décès était semblable dans les 2 groupes (19.31% dans le groupe « aPL persistants » vs 15.80% dans le groupe « aPL négatifs »).

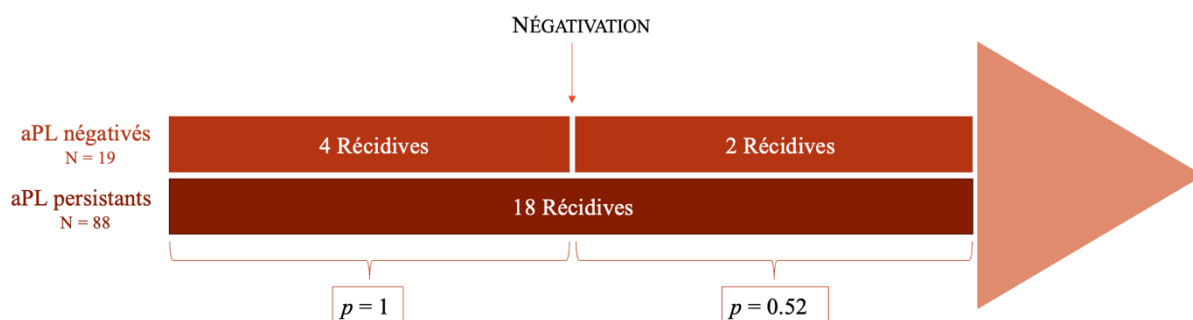
Dans le groupe « aPL persistants » nous avons observé une récurrence thrombotique chez 18 patients au cours du suivi soit 20.45%. Dans le groupe « aPL négatifs », 4 (21.05%) et 2 (10.52%) patients ont présenté une récurrence thrombotique respectivement avant et après la négativation de leurs aPL.

	Total N = 107	APL persistants N = 88	APL négativés N = 19	p
	Médiane [IQR] (N ; %)			
<b>Durée de suivi</b>	73.57 [31.74 - 171.44]	70.24 [31.74 - 170.63]	81.08 [48.98 - 182.92]	0.351
<b>Évènements intercurrents</b>				
Guérison d'une infection	6 (5.61)	5 (5.68)	1 (5.26)	1
Découverte de cancer	13 (12.15)	10 (11.36)	3 (15.79)	0.697
Contrôle du cancer	13 (12.15)	10 (11.36)	3 (15.79)	0.697
Rémission d'un cancer	11 (10.28)	8 (9.09)	3 (15.79)	0.407
Découverte de MAI	6 (5.61)	5 (5.68)	1 (5.26)	1
Contrôle MAI	18 (16.82)	14 (15.90)	4 (21.05)	0.735
Arrêt du tabagisme	14 (13.02)	10 (11.36)	4 (21.05)	0.268
Introduction de traitement	20 (18.69)	14 (15.91)	6 (5.61)	0.189
Grossesse	14 (13.02)	12 (13.64)	2 (10.53)	1
Syndrome néphrotique	1 (0.93)	1 (1.14)	0 (0.00)	1
<b>Complications de l'anticoagulation</b>				
Arrêt des anticoagulants	20 (18.69)	17 (19.31)	3 (15.80)	1
Décès	1 (0.93)	0 (0.00)	1 (5.26)	0.177
Décès	14 (13.08)	11 (12.5)	3 (15.80)	0.711

**Tableau 5** : Évolution des patients

MAI : Maladie auto-immune ; IQR : Intervalle inter-quartile

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de récurrence en comparant le taux de récurrence thrombotique chez les « aPL persistants » vs les « aPL négativés » avant ou après la négativation (Fig. 4).



**Figure 4** : Récurrence des événements thrombotiques

Les récurrences constatées avant négativation étaient au nombre de 4. Les 2 récurrences thrombotiques après négativation correspondaient à une récurrence artérielle et une récurrence avec plusieurs atteintes (artérielle, veineuse et microvasculaire). Il est important de noter que le patient dont les anticoagulants avaient été arrêtés en raison d'une disparition des aPL et d'une grande fragilité a présenté une récurrence thrombotique à l'arrêt du traitement anticoagulant.

Chez les patients avec persistance des aPL, nous avons observé 18 récurrences thrombotiques (artérielles = 10, veineuses = 3, obstétricales = 2 et microvasculaires = 2).

## DISCUSSION :

La cohorte NEGAPL présente un taux de négativation de 16.66%. En analysant la littérature, nous avons retrouvé seulement 5 études portant sur la négativation des aPL. La fréquence de négativation des aPL est très variable selon les études de 4% à 60%, mais cette variation est très dépendante de l'effectif de chaque cohorte allant de 10 à 267 patients. Les différentes caractéristiques de ces études sont résumées dans le tableau 6.

En 2008, Criado-Garcia et al. ont évalué la sécurité de l'arrêt des anticoagulants chez les patients négativant leur aPL et ont retrouvé un taux de négativation de 60% (25).

Coloma Bazán et al. ont inclus uniquement les patients pour lesquels l'anticoagulation avait été arrêtée (24).

En 2017, l'étude de Medina et al. retrouvait un taux de négativation de 34% avec une cohorte initiale de 70 patients (26). En 2021, Zen et al. ont étudié les patients avec SAPL associé avec une cohorte de 55 patients et un taux de négativation à 29% (28). Enfin, une étude plus récente menée par l'équipe Lilloise sous la direction de Yelnik retrouvait un taux de négativation de l'ordre de 13.11% (27).

La fréquence de négativation au cours de notre étude est similaire à celle de Yelnik et al. d'autant qu'il s'agit de la seule étude parmi la littérature incluant des patients atteints de SAPL primaire et associé. En effet, Médina, Coloma Bazán et Criado-Garcia n'ont étudié que des cohortes de patients suivis pour SAPL primaire tandis que Zen n'a étudié qu'une cohorte de patients présentant un SAPL associé.

En prenant en compte ce facteur, le taux de négativation au cours de notre étude est de 30% en ce qui concerne le SAPL associé, similaire à celui obtenu par Zen.

Le taux de négativation des SAPL primaire est de 14% dans notre étude cependant les taux de négativation des études portant sur le SAPL primaire sont très disparates (4%, 34% et 60%).

L'étude met donc en évidence un taux de négativation plus important dans le cas de SAPL associé. Cette différence est aussi retrouvée dans l'étude de Zen et pose ainsi la question d'un éventuel facteur confondant comme le recours au traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur afin de contrôler le LES.

Le groupe « aPL négativés » de notre étude comptabilisait un nombre moyen de 3.78 sérologies négatives ce qui est similaire à l'étude de Yelnik.

A notre connaissance, il n'y a aucune étude dans la littérature sur la négativation des aPL non conventionnels chez les patients présentant cette nouvelle entité qu'on dénomme SAPL « séronégatif ». Dans cette cohorte de 7 patients, il est intéressant de noter que nous avons observé un taux de négativation similaire à celui retrouvé dans notre cohorte de SAPL avec des aPL conventionnels.

Le tabac a été évoqué comme un potentiel facteur déclenchant d'auto-immunité. On sait en effet que le tabagisme est un facteur de risque de certaines pathologies inflammatoires rhumatismales ou intestinales (29). Dans l'étude de Riancho-Zarrabeitia, le tabac représente un facteur prédictif de persistance des aPL qu'il s'agisse de l'évolution des taux d'anticorps chez les patientes présentant un SAPL ou des aPL isolés ou associés à un LES sans SAPL (30). Au vu de cette étude, nous aurions donc pu supposer que le tabagisme serait plus fréquemment retrouvé dans le groupe « aPL persistants » ou au moins que l'arrêt du tabagisme aurait été plus fréquent dans le groupe « aPL négativés ». Pourtant il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en termes de poursuite d'un tabagisme actif ou de sevrage tabagique.

Nous n'avons pas retrouvé d'influence du phénotype clinique sur la négativation des aPL, ce qui n'est pas non plus mis en évidence dans la littérature. Cependant, la répartition des phénotypes est variable selon les études. En effet Criado-garcia n'avait étudié que des formes veineuses. Quant à Medina il s'agissait de formes artérielles et veineuses. Enfin l'étude de Bazán n'avait concerné que des formes veineuses et obstétricales. Nous sommes donc, avec l'équipe Lilloise, les seuls à avoir une grande variabilité des présentations cliniques (artérielles, veineuses, microvasculaires, obstétricales et CAPS).

Dans l'étude Lilloise, 62.9% des patients ayant négativé présentaient un phénotype veineux contre 73.68% des négativés de notre étude, 43.3% un phénotype artériel contre 26.32% dans notre étude. 14% avaient eu des manifestations obstétricales au diagnostic contre 31.58% dans notre cohorte. Enfin 2.9% des patients lillois s'étaient manifestés par un CAPS contre 5.26% dans notre cohorte. On constate ainsi que les 2 cohortes gardent une certaine similarité dans la fréquence de leur phénotype clinique. A noter que nous avons aussi pris en compte les événements microvasculaires qui concernaient 15.79% des patients.

Nous avons retrouvé une différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les manifestations cardiologiques, plus fréquentes dans le groupe « aPL négativés ». De plus,

nous avons dans le groupe « aPL négativés » présentant des manifestations cardiologiques, une plus grande proportion de patients avec SAPL associé. Pour tenter d'expliquer ce résultat nous pouvons avancer l'hypothèse physiopathologique selon laquelle les valvulopathies étaient plus fréquemment retrouvées chez les patients lupiques avec probables dépôts d'aPL sous-endocardiques (31).

Concernant le profil immunologique, de manière surprenante et contrairement à plusieurs autres études (29, 30), nous n'avons pas identifié la triple positivité comme un facteur prédictif de persistance des aPL. A noter que l'analyse de la présence d'un anticoagulant circulant est très délicate, compte tenu d'une part de l'ancienneté des sérologies au diagnostic pour la plupart des patients et d'autre part de l'absence de recherche systématique de l'anticoagulant circulant avec environ 50% de données manquantes.

Certaines études ont établi un cut-off en prenant en compte un seuil déterminé (32). Ainsi, pour nous affranchir de la limite posée par les différentes techniques de dosage et l'impossibilité de comparer les valeurs d'un laboratoire avec un autre, nous avons considéré des taux élevés d'aPL (aCL et anti- $\beta$ 2GPI) pour un seuil supérieur au 75<sup>ème</sup> percentile. Les nouveaux critères ACR/EULAR 2023 définissent un taux élevé comme supérieur à 80 UI à condition que le test soit réalisé par une technique ELISA standard et non par de nouvelles plateformes biologiques de détection afin d'homogénéiser les pratiques et les dosages (15). Les anti-cardiolipine d'isotype IgG à taux élevé (> 75<sup>ème</sup> percentile) apparaissent comme étant associés à la persistance des aPL, ce qui n'était pas retrouvé pour les IgG anti- $\beta$ 2GPI. Les IgM aPL ayant un pouvoir thrombogène inférieur aux IgG aPL, ce résultat nous permet d'émettre l'hypothèse selon laquelle les IgG aCL pourraient représenter des marqueurs « forts » du SAPL (33).

Sur le plan thérapeutique, la proportion de patients traités par méthotrexate, hydroxychloroquine, MMF, corticoïdes et cyclophosphamide était plus importante dans le groupe « aPL négativés » que dans le groupe « aPL persistants ». Bien qu'il n'y ait pas de différence significative, ceci est concordant avec le fait que les patients qui négativent le plus sont ceux présentant un SAPL associé au lupus et de ce fait ceux plus éligibles aux différents traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs.

Nous n'observons pas de différence significative entre les 2 groupes sur l'introduction d'un nouveau traitement au cours du suivi. Cependant, dans la littérature il existe plusieurs études qui ont étudié la cinétique des aPL lors de l'instauration d'un traitement. En effet une étude

n'a pas montré de diminution des aPL suite au traitement par Rituximab (Anticorps monoclonal chimérique anti-CD20) (32) au contraire de l'hydroxychloroquine qui est associée à une diminution du taux d'aPL dans le SAPL primaire mais aussi dans le SAPL associé (34,35). Le belimumab (Anticorps monoclonal humain anti-Blys) a lui aussi montré son efficacité sur la diminution des taux d'aPL dans le SAPL associé seul ou en association avec l'hydroxychloroquine (36).

Bien qu'aucun de nos patients n'ait été traité par anakinra, (antagoniste du récepteur de l'IL-1), il est important de rapporter le cas d'un patient présentant un SAPL triple positif, présentant une négativation des aPL sous anakinra (37).

Il est établi que les aPL peuvent être présents au cours de certaines affections ou situations cliniques variées.

En effet, certaines infections peuvent induire la présence d'anticorps anti-phospholipides comme les infections virales (VHC, Epstein Barr Virus, Virus de l'Immunodéficience Humaine, Cytomégalovirus, Parvovirus B19, Adénovirus, Virus de la Varicelle-Zona, rubéole, SARS-CoV-2), les infections bactériennes (lèpre, tuberculose, mycoplasme, salmonelle), les infections parasitaires (malaria), la syphilis et la leptospirose (38,39).

Dans notre étude, nous n'avons que très peu de patients ayant présenté des infections et il s'agissait principalement d'infections à SARS-CoV-2. Nous avons observé une infection à *Helicobacter pylori* au cours du suivi dans le groupe « aPL persistants ». Il a été rapporté dans la littérature le cas d'une femme de 33 ans ayant présenté un SAPL avec normalisation des taux d'anticorps après l'éradication d'*Helicobacter Pylori* (40). Une étude sur une population pédiatrique de 84 sujets retrouvait aussi une diminution des taux d'aPL qui devenaient comparables au groupe contrôle après éradication d'*Helicobacter Pylori* (41).

Les aPL peuvent aussi être retrouvés lors d'hémopathies malignes particulièrement les lymphomes de Hodgkin et les lymphomes malins non hodgkiniens (42) mais aussi au cours des cancers solides. Les principaux cancers représentés sont le cancer rénal, l'adénocarcinome bronchique, le cancer du sein, le mélanome et le cancer de la prostate et de manière plus anecdotique, des cancers de l'ovaire, du colon, de la vessie, ORL et des cholangiocarcinomes (43).

Dans notre étude, la fréquence de découverte de cancers, d'obtention de contrôle et de rémission est quasiment similaire entre les 2 groupes.

Étude	Type de SAPL	Négativés/ total (taux de négativation)	Définition de la négativation	Nombre de sérologies négatives	Récidive	Conduite tenue pour le TAC	Associations significatives
<i>Criado-Garcia et al. 2008</i>	Primaire	6/10 (60%)	2 sérologies négatives consécutives	?	Aucune	Arrêt 6 patients	
<i>Coloma bazán et al. 2013</i>	Primaire	11/263 (4%)	5 sérologies en moyenne	?	Aucun	Arrêt	
<i>Zen et al. 2021</i>	Associé	16/55 (29%)	2 sérologies négatives à 12 semaines	?	Aucune après arrêt de TAC	Arrêt et relais par AAP (13 patients)	*Triple positivité : facteur prédictif négatif de négativation *IS : facteur prédictif de négativation
<i>Medina et al. 2017</i>	Primaire	24/ 70 (34%)	≥ 2 sérologies négatives successives dans les 5 dernières années	?	11/24 manifestations critères (46%) 6/24 patients manifestations non-critères	Poursuivi	
<i>Yelnik et al. 2022</i>	Primaire et associé	35/267 (13%)	2 sérologies négatives à 12 semaines	3 (2 ; 10)	1 rechute	Arrêt pour 5 patients (14%)	

**Tableau 6** : Comparaison des études réalisées sur la négativation des aPL

TAC : traitement anti-coagulant ; HCQ : hydroxychloroquine ; AAP : anti-agrégant plaquettaire ; IS : immunosuppresseur ; CQ : chloroquine

Les aPL peuvent aussi être synchrones d'une autre maladie auto-immune, ils sont ainsi parfois retrouvés dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), en particulier la maladie de Crohn (44), les hépatites auto-immunes, la cirrhose biliaire primitive (45), les maladies inflammatoires rhumatismales ainsi qu'au cours de la sclérodermie systémique à raison d'environ 14,5% des patients positifs pour au moins un aPL.

Dans notre étude, il n'y avait aucune association entre la découverte d'une MAI ou le contrôle d'une MAI et la persistance des aPL.

Le taux de récurrence thrombotique n'était pas statistiquement différent entre les 2 groupes (10% et 20%). Les patients de l'étude de Medina avaient un taux de récurrence à 45.88% avec principalement des TVP et les patients avaient poursuivi leur traitement anticoagulant. Les 10 patients inclus dans l'étude de Criado-Garcia avaient arrêté le traitement anticoagulant et n'avaient pas récidivé. Ils avaient cependant au moment de l'épisode thrombotique un autre facteur de risque de thrombose transitoire (25).

Dans l'étude de Riancho-Zarrabeita, 62 patientes avaient négativé leurs aPL, il y a eu 1 récurrence thrombotique et 9 manifestations obstétricales soit un taux de récurrence de 16.23% (30). L'équipe de Bazán n'avait pas eu de récurrence thrombotique dans leur cohorte alors que les patients avaient arrêté leur traitement anticoagulant (24). L'étude lilloise n'avait qu'une récurrence parmi les 35 patients ayant négativé leur aPL entraînant donc un taux de récurrence à 2.86% (27).

Les taux de récurrence sont donc difficilement comparables compte tenu des différentes méthodologies utilisées notamment l'arrêt ou non de l'anticoagulation, les phénotypes cliniques différents, le type de SAPL primaire ou associé.

Pour expliquer la proportion de récurrence dans le groupe « aPL négativés » nous pourrions émettre l'hypothèse selon laquelle les patients présentant un SAPL ont des aPL classiques mais aussi de manière concomitante des aPL non conventionnels bien qu'ils ne soient pas dosés en routine. En effet, on sait que les aPL non conventionnels peuvent être retrouvés chez des patients présentant un SAPL primaire ou secondaire classique (22). Il pourrait alors être intéressant lors de la négativation des aPL classiques de doser aussi les aPL de 2<sup>ème</sup> ligne afin de s'assurer de la négativation de tous les anticorps.

En outre, nous savons aussi que l'anticoagulant circulant est fortement associé à la circulation d'anticorps anti-prothrombine ce qui rend d'autant plus plausible la présence d'anticorps non conventionnels chez des patients présentant un SAPL « classique ». (46)

Notre étude comporte certaines limites, notamment il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique comparative. Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, nous avons un nombre important de données manquantes, en particulier la recherche d'anticoagulant circulant, or celui-ci est à fort pouvoir thrombogène. Par ailleurs nous n'avions pas recueilli les hypogammaglobulinémies qui peuvent obérer le dosage des aPL.

Notre étude présente aussi plusieurs forces. Il s'agit à notre connaissance de la seule étude comportant l'inclusion de patients avec SAPL « séronégatif » même si l'effectif faible des patients ne nous a pas permis de réaliser une analyse comparative. Elle constitue aussi une des seules cohortes avec une étude de la négativation dans le cas de SAPL primaire et secondaire de manière conjointe. L'effectif étudié reste assez important pour une étude monocentrique. Il est aussi important de noter une exhaustivité de notre recueil au sein du CHU d'Amiens-Picardie de part la méthodologie employée.

## **CONCLUSION**

Notre étude retrouve un taux de négativation des aPL à 16%. Elle n'a cependant pas mis en évidence de facteurs prédictifs de négativation d'un point de vue clinique ou thérapeutique. Cependant, du point de vue biologique, elle a montré que les taux élevés d'IgG aCL sont associés à la persistance des aPL.

D'autres études à plus large échelle seront nécessaires afin d'étudier les facteurs de négativation, en particulier du point de vue thérapeutique. En cas de négativation des aPL classiques, la recherche systématique des aPL non conventionnels revêt probablement un intérêt majeur, avant d'envisager éventuellement l'arrêt du traitement anticoagulant chez certains patients n'ayant pas récidivé et présentant un phénotype « veineux » isolé.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep.* déc 2021;23(12):85.
2. UCB Pharma, Slough, UK, Ioannou Y, Beukelman T, Epi Excellence LLC, Garnet Valley, PA, USA, Murray M, UCB Pharma, Slough, UK, et al. Incidence of Antiphospholipid Syndrome: Is Estimation Currently Possible? *Eur J Rheumatol.* 7 mars 2023;10(1):39-44.
3. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *The Lancet.* août 1993;342(8867):341-4.
4. Cervera R, Boffa MC, Khamashta M, Hughes G. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus.* sept 2009;18(10):889-93.
5. 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.
6. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol.* mai 2022;44(3):347-62.
7. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *The Lancet.* oct 2010;376(9751):1498-509.
8. Allen KL, Fonseca FV, Betapudi V, Willard B, Zhang J, McCrae KR. A novel pathway for human endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-β<sub>2</sub> glycoprotein I antibodies. 2012;119(3).
9. Liestøl S, Sandset PM, Mowinckel M -C., Wisløff F. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test is associated with thrombotic events in patients with lupus anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* nov 2007;5(11):2204-10.
10. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël LH, et al. Inhibition of the mTORC Pathway in the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 24 juill 2014;371(4):303-12.
11. Belizna C, Stojanovich L, Cohen-Tervaert JW, Fassot C, Henrion D, Loufrani L, et al. Primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome associated to systemic lupus: Are they different entities? *Autoimmunity Reviews.* août 2018;17(8):739-45.
12. 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.
13. Devreese KMJ, Groot PG, Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* nov 2020;18(11):2828-39.
  14. Pires Da Rosa G, Bettencourt P, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. “Non-criteria” antiphospholipid syndrome: A nomenclature proposal. *Autoimmunity Reviews.* déc 2020;19(12):102689.
  15. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 28 août 2023;ard-2023-224609.
  16. Asherson RA, Cervera R, De Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* juill 2003;12(7):530-4.
  17. 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.
  18. Pengo V, Hoxha A, Andreoli L, Tincani A, Silvestri E, Prisco D, et al. Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS): Two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost.* févr 2021;19(2):531-5.
  19. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, Branch DW, Aston VT, Wilson EL, et al. Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome: Study Rationale and Design (ASTRO-APS). *Clin Appl Thromb Hemost.* avr 2016;22(3):239-47.
  20. Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. :1.
  21. Salle V. Syndrome des antiphospholipides « séronégatif » : mythe ou réalité ? *La Revue de Médecine Interne.* avr 2020;41(4):265-74.
  22. Salle V, Mazière JC, Smail A, Céallos R, Mazière C, Fuentes V, et al. Anti-annexin II Antibodies in Systemic Autoimmune Diseases and Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Immunol.* juill 2008;28(4):291-7.
  23. Barilaro G, Coloma-Bazan E, Chacur A, Della Rocca C, Perez-Isidro A, Ruiz-Ortiz E, et al. Persistence of antiphospholipid antibodies over time and its association with recurrence of clinical manifestations: A longitudinal study from a single centre. *Autoimmunity Reviews.*

déc 2022;21(12):103208.

24. Coloma Bazán E, Donate López C, Moreno Lozano P, Cervera R, Espinosa G. Discontinuation of anticoagulation or antiaggregation treatment may be safe in patients with primary antiphospholipid syndrome when antiphospholipid antibodies became persistently negative. *Immunol Res.* juill 2013;56(2-3):358-61.
25. Criado-García J, Fernández-Puebla RA, López Jiménez L, Velasco F, Santamaría M, Blanco-Molina A. Retirada de la anticoagulación en el síndrome antifosfolípido primario cuando se negativizan los anticuerpos anticardiolípinina. *Revista Clínica Española.* mars 2008;208(3):135-7.
26. Medina G, Briones-García E, Cruz-Domínguez MP, Flórez-Durante OI, Jara LJ. Antiphospholipid antibodies disappearance in primary antiphospholipid syndrome: Thrombosis recurrence. *Autoimmunity Reviews.* avr 2017;16(4):352-4.
27. Yelnik CM, Puigrenier S, Lambert M. Négativation des anticorps antiphospholipides et arrêt du traitement anticoagulant au cours du syndrome des antiphospholipides : qu'en penser ? *La Revue de Médecine Interne.* juin 2022;43(6):339-41.
28. Zen M, Loredó Martínez M, Benvenuti F, Gatto M, Saccon F, Larosa M, et al. Prevalence, outcome and management of patients with SLE and secondary antiphospholipid antibody syndrome after aPL seroconversion. *Rheumatology.* 2 mars 2021;60(3):1313-20.
29. Perricone C, Versini M, Ben-Ami D, Gertel S, Watad A, Segel MJ, et al. Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease. *Autoimmunity Reviews.* avr 2016;15(4):354-74.
30. Riancho-Zarrabeitia L, Daroca G, Muñoz P, López-Hoyos M, Haya A, Martínez-Taboada VM. Serological evolution in women with positive antiphospholipid antibodies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* déc 2017;47(3):397-402.
31. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front Immunol.* 10 mai 2019;10:941.
32. Youkhana K, Heiling H, Deal A, Moll S. The Effect of Rituximab on Antiphospholipid Titers in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *TH Open.* juill 2023;07(03):e191-4.
33. Noureldine MHA, Nour-Eldine W, Khamashta MA, Uthman I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* avr 2019;48(5):860-6.
34. 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.* févr 2017;65(1):17-24.
35. Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, Sfikakis PP, Tektonidou MG. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: A pilot open label randomized prospective study. *Autoimmunity Reviews.* avr 2020;19(4):102491.
36. Emmi G, Bettiol A, Palterer B, Silvestri E, Vitiello G, Parronchi P, et al. Belimumab reduces antiphospholipid antibodies in SLE patients independently of hydroxychloroquine treatment. *Autoimmunity Reviews.* mars 2019;18(3):312-4.
37. Arnaud E, Soulier C, Gris JC. Disappearance of a strong triple positivity for antiphospholipid antibodies after treatment with anakinra. *Haematologica.* févr 2019;104(2):e83-4.
38. Asherson RA. Antiphospholipid antibodies and infections. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 mai 2003;62(5):388-93.
39. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? *J Thromb Haemost.* sept 2020;18(9):2191-201.
40. Cicconi V, Carloni E, Franceschi F, Nocente R, Silveri NG, Manna R, et al. Disappearance of antiphospholipid antibodies syndrome after *Helicobacter pylori* eradication. *The American Journal of Medicine.* août 2001;111(2):163-4.
41. Sarıcı SU, Gursel O, Kurekci E, Kesik V, Atay A, Okutan V, et al. Anticardiolipin Antibodies in Children with *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter.* déc 2015;20(6):418-21.
42. Barreno-Rocha SG, Guzmán-Silahua S, Rodríguez-Dávila S del C, Gavilanez-Chávez GE, Cardona-Muñoz EG, Riebeling-Navarro C, et al. Antiphospholipid Antibodies and Lipids in Hematological Malignancies. *IJMS.* 8 avr 2022;23(8):4151.
43. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Aguiló S, Bucciarelli S, Ramos-Casals M, et al. Antiphospholipid Antibodies Associated with Malignancies: Clinical and Pathological Characteristics of 120 Patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* avr 2006;35(5):322-32.
44. Sipeki N, Davida L, Palyu E, Altorjay I, Harsfalvi J, Szalmas PA, et al. Prevalence, significance and predictive value of antiphospholipid antibodies in Crohn's disease. *WJG.* 14 juin 2015;21(22):6952-64.
45. Ambrosino P, Lupoli R, Spadarella G, Tarantino P, Di Minno A, Tarantino L, et al. Autoimmune Liver Diseases and Antiphospholipid Antibodies Positivity: a Meta-analysis of

Literature Studies. JGLD. 1 mars 2015;24(1):25-34.

46. Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, Burnel Y, De Luna G, Dragon-Durey MA. Prevalence and Significance of Non-conventional Antiphospholipid Antibodies in Patients With Clinical APS Criteria. *Front Immunol.* 14 déc 2018;9:2971.

## **ANNEXES**

### **Annexe 1 : Critères de Sydney**

#### **Critères cliniques :**

##### **1. Thrombose vasculaire :**

- Au moins un épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou lors de l'examen anatomopathologique ; la thrombose doit être présente sans signe inflammatoire de la paroi vasculaire)

##### **2. Morbidité obstétricale :**

- Survenue d'au moins une mort fœtale inexplicée, à ou après 10 semaines d'aménorrhée, avec morphologie fœtale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique ou,
- Survenue d'au moins une naissance prématurée avant 34 semaines d'aménorrhée, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie sévère, ou avec démonstration d'une insuffisance placentaire ou,
- Survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexplicées avant 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle, et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.

#### **Critères biologiques :**

1. Anticoagulant circulant de type lupus anticoagulant présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, détection selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis ou,
2. Anticorps anticardiolipines (IgG et/ou IgM) présents dans le sérum ou le plasma à au moins 2 reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40UGPL ou MPL, ou > 99e percentile), mesuré par une technique ELISA standardisée ou,
3. Anticorps anti-beta2GPI (IgG ou IgM) présents à un titre > au 99e percentile, à au moins 2 occasions espacée de 12 semaines

**Les critères de SAPL sont remplis si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents.** Le diagnostic ne peut être retenu s'il y a moins de 12 semaines ou plus de 5 ans entre les manifestations cliniques et la positivité des anti-phospholipides

**Annexe 2 : Nouveaux critères diagnostiques du SAPL ACR/EULAR 2023**

CRITERES CLINIQUES		CRITERES BIOLOGIQUES	
1. MACROVASCULAIRE (thrombose veineuse) :	Avec profil thromboembolique à haut risque	1	7. PRESENCE D'UN LUPUS ANTICOAGULANT
	Sans profil thromboembolique à haut risque	3	
2. MACRO-VASCULAIRE (thrombose artérielle) :	Avec profil thromboembolique à haut risque	2	8. PRESENCE D'UN ANTI-CARDIOLIPINE (IGG/IGM) OU D'UN ANTI-β2GPI (IgG/IgM) EN ELISA
	Sans profil thromboembolique à haut risque	4	
3. MICROVASCULAIRE (Vasculopathie livedoïde, NAPL, hémorragie intra-alvéolaire, hémorragie des surrénales, atteinte valvulaire cardiaque)	Suspectée	2	Taux élevé* ou modéré** en IgM seulement
	Prouvée	5	Taux modéré en IgG
			Taux élevé en IgG (aCL ou anti-β2GPI)
4. OBSTETRICALE	A) ≥ 3 FCS (< 10SA) et/ou MFIU (10-16 SA) ou ≥ 1 MFIU (16-34 SA) seule	1	Taux élevé en IgG (aCL et anti-β2GPI)
	B) PE sévère OU insuffisance placentaire avec ou sans MFIU (<34 SA)	3	
	C) PE sévère ET insuffisance placentaire avec ou sans MFIU (<34 SA)	4	
5. VALVULAIRE CARDIAQUE	Épaississement valvulaire	2	
	Végétations valvulaires	4	
6. HEMATOLOGIQUE	Thrombocytopénie (20-30G/L)	2	
<b>DIAGNOSTIC : au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique dans les 3 ans en cumulant ≥ 3 points des critères cliniques et ≥ 3 points des critères biologiques</b>			

FCS : fausses couches spontanées ; MFIU : mort fœtale in utero ; NAPL : néphropathie aux aPL ; PE : pré-éclampsie ; SA : semaine d'aménorrhée  
 \*Taux élevé (≥ 80UI/L) ; \*\*modéré (40-79 UI/L)

### **Annexe 3** : Critères diagnostiques du syndrome catastrophique des anti-phospholipides

1. Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus
2. Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine
3. Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu
4. Confirmation biologique de la présence d'anticorps anti-phospholipides

➔ **Le CAPS est certain** si les quatre critères sont réunis

➔ **Le CAPS est probable** si :

- Présence des critères 2, 3 et 4, mais atteinte de seulement 2 organes, systèmes ou tissus
- Présence des critères 1, 2 et 3, mais absence de confirmation biologique à au moins 6 semaines d'intervalle, due au décès précoce d'un patient jamais testé pour la présence d'anticorps anti-phospholipides avant la survenue du CAPS
- Présence des critères 1, 2 et 4
- Présence des critères 1, 3 et 4, avec développement du 3e événement clinique en plus d'une semaine mais moins d'un mois, en dépit du traitement anticoagulant

#### **Annexe 4 : Global Anti-Phospholipid Syndrome Score (GAPSS)**

	<b>GAPSS</b>
Hyperlipidémie	3
HTA	1
aCl IgG/IgM	5
Anti-β2GPI IgG/IgM	4
aPS/PT IgG/IgM	3
LA	4

HTA : hypertension ; aCL : anti-cardiolipines ; aPS/PT : anti phosphatidylsérine/prothrombine ; LA : Lupus anticoagulant

#### **Interprétation :**

	Sensibilité	Spécificité
Score à 10	0.709	0.793
Score à 12	0.578	0.817
Score à 15	0.378	0.950

## **NEGATIVATION DES ANTICORPS ANTI-PHOSPHOLIPIDES AU COURS DU SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES : FREQUENCE ET FACTEURS PREDISPOSANTS**

**INTRODUCTION :** Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune systémique caractérisé par la présence de multiples thromboses et/ou une morbidité obstétricale associés à la persistance d'anticorps anti-phospholipides (aPL). Le but de cette étude est d'étudier le taux de négativation des anticorps et les facteurs prédisposant à cette négativation

**MATERIEL ET METHODES :** Nous avons conduit une étude rétrospective observationnelle de 114 patients  $\geq 18$ ans suivis dans les services de médecine interne, de néphrologie et de médecine vasculaire du CHU d'Amiens entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 24 août 2023 pour un SAPL primaire, secondaire ou séronégatif.

**RESULTATS :** Sur 107 patients analysés, 19 avaient négativé leurs aPL soit 16.66%. La présence d'anti-cardiolipines en IgG à des taux élevés était associée à une persistance des aPL (27 patients (25.47%) dans le groupe « aPL persistants » contre aucun patient dans le groupe « aPL négativés » ( $p = 0.002$ ). Il n'y avait pas d'autre différence significative concernant les facteurs démographiques, cliniques, biologiques ou thérapeutiques.

**DISCUSSION :** Ces résultats sont concordants avec la littérature en termes de fréquence. Plus d'études sont donc nécessaires pour étudier les facteurs associés à la négativation.

**Mots clés :** anticorps anti-phospholipides, syndrome des anti-phospholipides, négativation des anticorps, récurrence thrombotique

## **ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES NEGATIVIZATION DURING THE ANTIPHOSPHOLID SYNDROME : FREQUENCY AND PREDISPOSING FACTORS**

**INTRODUCTION :** Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by the occurrence of vascular thrombosis and/or pregnancy morbidity associated with persistent positivity for antiphospholipid antibodies (aPL). This study aimed to investigate the frequency of aPL disappearance and predisposing factors to aPL negativization.

**PATIENTS AND METHODS :** We conducted an observational retrospective study of 114 patients  $\geq 18$  years old in the departments of Internal Medicine, Nephrology and Vascular Medicine at Amiens University Hospital followed between the 1<sup>st</sup> January 2004 and the 24<sup>th</sup> August 2023 for a primary, secondary or seronegative APS.

**RESULTS :** Out of 107 analyzed patients, 19 had negated their aPL, accounting for 16.66%. The presence of IgG anti-cardiolipin at high levels was associated with a persistence of aPL (27 patients (25.47%) in the “persistent aPL” group compared to none in the “negated aPL” group ( $p = 0.002$ ). There were no other significant differences regarding demographic, clinical, biological, or therapeutic factors.

**DISCUSSION :** These results are consistent with the literature in terms of frequency. More studies are needed to study the predictor factor of negativization

**Key words :** antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, antibodies negativization, thrombosis recurrence