



**HAL**  
open science

# Risque de valvulopathie associé aux anticorps antiphospholipides chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique : méta-analyse des études échographiques

Stéphane Zuily

► **To cite this version:**

Stéphane Zuily. Risque de valvulopathie associé aux anticorps antiphospholipides chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique : méta-analyse des études échographiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2009. hal-01732422

**HAL Id: hal-01732422**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732422>**

Submitted on 14 Mar 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**THÈSE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle d'études de médecine spécialisée

Le 21 octobre 2009

Par

**Stéphane ZUILY**

**RISQUE DE VALVULOPATHIE**

**ASSOCIÉ AUX ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES**

**CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE :**

**MÉTA-ANALYSE DES ÉTUDES ÉCHOGRAPHIQUES**

**Composition du Jury**

M. Etienne ALIOT	Professeur	Président
M. Thomas LECOMPTE	Professeur	Juge
M. Simon WEBER, Paris	Professeur	Juge
M. Denis WAHL	Professeur	Directeur
M. Jean-François BRUNTZ	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
2009

FACULTÉ DE MEDECINE DE NANCY  
N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle d'études de médecine spécialisée

Le 21 octobre 2009

Par

**Stéphane ZUILY**

**RISQUE DE VALVULOPATHIE**

**ASSOCIÉ AUX ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES**

**CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE :**

**MÉTA-ANALYSE DES ÉTUDES ÉCHOGRAPHIQUES**

**Composition du Jury**

M. Etienne ALIOT	Professeur	Président
M. Thomas LECOMPTE	Professeur	Juge
M. Simon WEBER, Paris	Professeur	Juge
M. Denis WAHL	Professeur	Directeur
M. Jean-François BRUNTZ	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----  
**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT**

**Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD**

**Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**

**Asseseurs :**

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

**M. Christophe NEMOS**

**M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

**M. le Professeur Christophe CHOSEROT**

**M. le Professeur Laurent BRESLER**

**M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

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

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section :** (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Pneumologie ; addictologie*)

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

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-  
BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-  
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====



## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

-----

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

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

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

-----

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

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

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

-----

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur François SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Patrick ROSSIGNOL

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-  
OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

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

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

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

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

**A notre Président,**

**A Monsieur le Professeur Etienne ALIOT**

*Professeur de Cardiologie*

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous vous sommes reconnaissant pour votre accueil dans votre spécialité et votre accompagnement au sein de votre service que nous affectionnons tout particulièrement. Votre enseignement et votre profond savoir sont un exemple. Nous espérons être à la hauteur de votre confiance. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

**A nos Juges,**

**A Monsieur le Professeur Thomas LECOMPTE**

*Professeur d'Hématologie ; Transfusion*

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse. Nous vous remercions pour l'aide précieuse et critique que vous nous avez apportée tout au long de la réalisation de ce travail. Recevez nos sincères remerciements pour votre accueil dans votre unité et votre accompagnement dans nos travaux de recherche. Nous vous sommes reconnaissant pour tout le savoir que vous nous avez transmis avec humilité. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

**A Monsieur le Professeur Simon WEBER**

*Professeur de Cardiologie*

Nous sommes très touché par l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse. Nous avons apprécié votre disponibilité, votre écoute et la richesse de votre enseignement. Nous vous sommes reconnaissant pour toutes les connaissances que vous nous avez transmises au lit du malade avec humanisme. Nous sommes honoré de votre présence et nous vous en remercions.

**A Monsieur le Professeur Denis WAHL, directeur de thèse**

*Professeur de Chirurgie Vasculaire ; Médecine Vasculaire*

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail. Nous vous remercions de l'avoir dirigé et de nous avoir apporté une aide précieuse et critique tout au long de sa réalisation. Nous vous sommes reconnaissant pour tout le savoir que vous nous avez transmis avec générosité. A vos côtés, le compagnonnage prend tout son sens. Nous espérons être à la hauteur de votre confiance. Soyez assuré de notre sincère gratitude.

**A Monsieur le Docteur Jean-François BRUNTZ**

*Docteur en Médecine*

Vous avez très spontanément accepté de juger notre travail et nous vous en remercions. Votre aide pour l'analyse des études échographiques a été très précieuse. Votre disponibilité et votre aide attentive tout au long de notre cursus nous ont beaucoup aidées. Nous vous remercions également pour votre bienveillance au quotidien. Veuillez trouver ici nos respectueux remerciements.

A l'ensemble de nos maîtres au cours de notre cursus hospitalier, pour leur enseignement précieux, leur attention et leur accompagnement.

Messieurs les Professeurs G. BARROCHE, F. CHABOT, C. DE CHILLOU, C. DUBOC, X. DUCROCQ, F. GUILLEMIN, Y. JUILLIERE, N. SADOUL, C. SPAULDING, H. VESPIGNANI, J-P. VILLEMOT, F. ZANNAD.

Mes sincères remerciements aux Docteurs C. SUTY-SELTON et V. ESCHWEGE pour leur aide précieuse lors de l'étude de la qualité.

Aux Praticiens Hospitaliers et Chefs de Clinique qui ont participé à ma formation. Mes remerciements pour tout ce que vous m'avez transmis.

DOCTEURS P. ALLOUCH, M. ANDRONACHE, M. ANGIOI, P. BEAUCHESNE, J. BERTRAND, H. BLANGY, G. BOSSER, M. BOURSIER, S. BOUSSAT, B. BREMBILLA-PERROT, L. CABANNE, F. CHOMETON, C. CHRISTOPHE, S. CORHUT, M. DANCIU, M. DEBOUVERIE, K. DJABALLAH, F. DUHOUX, L. FREYSZ, B. GODBERT, L. GROBEN, F. HELIOT, A. JEGOU, K. KHALIFE, A. KHEIR, J-C. LACOUR, J. LEMOINE, I. MAGNIN-POULL, S. MANZO-SILBERMAN, O. MARCON, J. MARMURSZTEJN, N. MARQUE, C. MEUNE, F. MOULIN, A. NANA, A-D. PAOLI, B. POPOVIC, S. RICHARD, L. SAADI, E. SALENGRO, C. SUTY-SELTON, L. TAILLANDIER, R. TANAZACQ, C. THIVILLIER, O. VARENNE, M. YASSINE, A. ZANUTTO.

Merci à toutes les équipes soignantes et non soignantes des services qui m'ont accueilli au fil du temps. Vous m'avez accompagné tout au long de mon internat, j'espère avoir été à la hauteur de votre confiance.

A mes externes, pour ce plaisir continu que j'ai eu à vous apprendre ce que mes maîtres m'ont transmis.

## **A ma famille, je leur dédie ce travail**

A Catherine, pour tout l'amour que tu me portes. Je ne saurai assez te remercier pour ton soutien de chaque instant. Vivre à tes côtés rend meilleur.

A mes parents, je ne saurai assez vous remercier pour tout votre amour et votre soutien infaillible. Vous m'avez toujours encouragé et porté dans toutes mes décisions. Cette thèse est la votre et représente à mon sens le fruit de votre éducation.

A ma sœur Estelle, pour tous les merveilleux moments passés et à venir. Tu es un exemple de courage et de persévérance. J'essaye de te suivre, mais je suis encore loin. Toute mon affection à ta petite famille.

A mes grands-parents, pour l'amour sans limite que vous m'avez porté. Ma vocation vient de votre extrême bonté.

A ma famille Fodil, Rouifed et Netz de Marseille à Lausanne. A ma belle-famille Mallet. Merci pour votre profonde affection et votre soutien indéfectible.

A Bernard, pour ses profondes qualités humaines. Vous serez à jamais un exemple, j'espère être toujours à la hauteur de la confiance que vous me portiez.

A Jean-Christophe, je n'avais pas de petit frère... Je te souhaite tout le bonheur du monde.

## **A mes amis qui m'ont accompagné d'Antony à Paris et jusqu'à Nancy.**

Je tiens tout particulièrement à remercier :

David, mon ami de toujours. Pierre-Yves, Gregory et Thierry pour tous ces merveilleux moments passés ensembles. A François, en souvenir de notre belle faculté. A Clément, co-interne d'un jour, ami pour toujours. A Adeline et Ouarda toujours présentes, Julie et Lionel, Richard et Marie, Berivan pour votre gentillesse et votre amitié. A mes amis de Cochin, pour ces 6 derniers mois d'internat mémorables : Merci à Julien, Mohammed, Obay, Stéphane et Zoheir...

Merci à tous ceux qui se sont reconnus.

« Le parfait bonheur ne consiste qu'à rendre les hommes heureux. » Jean-Baptiste Rousseau



## SERMENT

*"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux,*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

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

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

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".*

# TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES ILLUSTRATIONS : FIGURES .....	17
TABLE DES ILLUSTRATIONS : TABLEAUX & ANNEXES .....	19
ABRÉVIATIONS .....	20
<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>21</b>
<b>2. ÉTAT DES CONNAISSANCES .....</b>	<b>22</b>
2.1. LE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) .....	22
2.1.1. DÉFINITION .....	22
2.1.2. ÉPIDÉMIOLOGIE .....	23
2.1.3. PHYSIOLOGIE - PATHOGENIE .....	24
2.1.3.1. ORIGINE DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL) .....	24
2.1.3.2. PATHOGENIE .....	29
2.1.4. MANIFESTATIONS CLINIQUES .....	33
2.1.4.1. THROMBOSES .....	33
2.1.4.2. MANIFESTATIONS OBSTÉTRICALES .....	35
2.1.5. AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES .....	36
2.1.5.1. VALVULOPATHIES (CF CHAPITRE 2.2) .....	36
2.1.5.2. LIVEDO .....	38
2.1.5.3. THROMBOPENIE .....	39
2.1.5.4. NEPHROPATHIE ASSOCIÉE AUX ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL) .....	40
2.1.5.5. ATTEINTES NEUROLOGIQUES NON ISCHÉMIQUES .....	40
2.1.6. CRITÈRES BIOLOGIQUES DE CLASSIFICATION .....	41
2.1.7. AUTRES TESTS BIOLOGIQUES .....	44
2.1.8. TRAITEMENT .....	45
2.1.8.1. DÉTERMINATION DU RISQUE THROMBOTIQUE DANS LE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) .....	45
2.1.8.1.1. SUJETS SANS ANTECÉDENT THROMBOTIQUE .....	45
2.1.8.1.2. PATIENTS AUX ANTECÉDENTS THROMBOTIQUES .....	46
2.1.8.1.3. RISQUE HÉMORRAGIQUE .....	46
2.1.8.2. TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) .....	47
2.1.8.2.1. MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) .....	47
2.1.8.2.2. THROMBOSE ARTÉRIELLE .....	49
2.2. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) ET VALVULOPATHIE .....	52
2.2.1. DÉFINITION .....	52
2.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE .....	53
2.2.3. HISTOPATHOLOGIE .....	59
2.2.4. LES VÉGÉTATIONS THROMBOTIQUES OU L'ENDOCARDITE DE LIBMAN-SACKS .....	63
2.2.5. ÉVOLUTION DES LÉSIONS VALVULAIRES .....	66
2.2.6. COMPLICTIONS .....	66
2.2.7. TRAITEMENT .....	67
2.2.7.1. TRAITEMENT MÉDICAL .....	67
2.2.7.2. TRAITEMENT CHIRURGICAL .....	69
2.2.8. ATTEINTES VALVULAIRES CARDIAQUES COMME CRITÈRE DE CLASSIFICATION DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) .....	71
2.3. RAPPELS SUR LA META-ANALYSE .....	72
2.3.1. HISTORIQUE .....	72
2.3.2. GÉNÉRALITÉS .....	73
2.3.2.1. LA REVUE DE LA LITTÉRATURE .....	74
2.3.2.2. PRINCIPE FONDAMENTAL DE LA META-ANALYSE .....	76
2.3.2.3. LES DIFFÉRENTS TYPES DE META-ANALYSE .....	76
2.3.2.3.1. « META-ANALYSE » DES DONNÉES RÉSUMÉES DE LA LITTÉRATURE .....	76
2.3.2.3.2. META-ANALYSE EXHAUSTIVE SUR DONNÉES RÉSUMÉES .....	77
2.3.2.3.3. META-ANALYSE SUR DONNÉES INDIVIDUELLES .....	77
2.3.3. POSITION DU PROBLÈME .....	77

2.3.4.	LE BIAIS DE PUBLICATION .....	78
2.3.4.1.	DEFINITION .....	79
2.3.4.2.	LE FUNNEL PLOT.....	81
2.3.5.	RECOMMANDATIONS .....	82
<b>3.</b>	<b>MÉTA-ANALYSE DES ÉTUDES ÉCHOGRAPHIQUES.....</b>	<b>83</b>
3.1.	CONTEXTE .....	83
3.2.	METHODES .....	85
3.2.1.	STRATEGIE DE RECHERCHE.....	85
3.2.2.	SELECTION DES ETUDES .....	86
3.2.3.	ÉTUDE DE QUALITE .....	87
3.2.4.	ANALYSE STATISTIQUE.....	88
3.2.4.1.	STATISTIQUES QUALITATIVES .....	89
3.2.4.2.	STATISTIQUES QUANTITATIVES .....	89
3.3.	RESULTATS .....	91
3.3.1.	DESCRIPTION DES ETUDES INCLUSES DANS LA META-ANALYSE .....	91
3.3.2.	DESCRIPTION DE LA POPULATION .....	95
3.3.3.	RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE AUX ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL) .....	95
3.3.4.	RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE A L'ANTICOAGULANT CIRCULANT (LA).....	97
3.3.5.	RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE AUX ANTICARDIOLIPIDES (ACL) .....	98
3.3.6.	RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE AUX DIFFERENTS ISOTYPES D'ANTICARDIOLIPIDES (ACL) .....	99
3.3.7.	RISQUE D'ENDOCARDITE DE LIBMAN-SACKS ASSOCIE AUX ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL).....	101
3.3.8.	RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE AUX ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL) EN FONCTION DU TYPE D'ÉTUDE .....	102
3.3.9.	ÉTUDE DE SENSIBILITE.....	104
3.3.10.	ÉTUDE DE LA QUALITE DES ETUDES .....	105
3.3.10.1.	EVALUATION DE LA QUALITE DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES ETUDES .....	106
3.3.10.2.	EVALUATION DE LA QUALITE DES CARACTERISTIQUES DES TESTS DE LABORATOIRE DES ETUDES .....	108
3.3.10.3.	EVALUATION DE LA QUALITE DES METHODES ECHOGRAPHIQUES DES ETUDES.....	111
3.3.10.4.	EVALUATION DE LA QUALITE DES METHODES STATISTIQUES DES ETUDES .....	114
3.3.11.	BIAIS DE PUBLICATION .....	116
3.3.12.	RECHERCHE D'HETEROGENEITE.....	118
3.4.	DISCUSSION .....	121
3.4.1.	RAPPELS DES PRINCIPAUX RESULTATS .....	121
3.4.2.	LES VALVULOPATHIES COMME NOUVEAU CRITERE DE CLASSIFICATION DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) .....	122
3.4.3.	QUALITE METHODOLOGIQUE DE LA META-ANALYSE .....	123
3.4.4.	EXCLUSION DES ETUDES .....	123
3.4.5.	ÉTUDE DE LA QUALITE DES ETUDES .....	124
3.4.6.	BIAIS DE PUBLICATION.....	125
3.4.7.	HETEROGENEITE.....	125
3.4.8.	EN PRATIQUE CLINIQUE .....	126
3.5.	CONCLUSION .....	127
<b>4.</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>128</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>138</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS : FIGURES

FIGURE 1 : LIENS POSSIBLES ENTRE LES ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL) PHYSIOLOGIQUES ET CEUX OBSERVES LORS DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL), D'APRES PASQUALI <i>ET AL.</i> [25]	28
FIGURE 2 : MECANISMES HYPOTHETIQUES DANS LE PHENOMENE DE THROMBOSE ENGENDREE PAR LES ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL), D'APRES ERKAN <i>ET AL.</i> [47]	32
FIGURE 3. SCANNER D'UNE PATIENTE ATTEINTE DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL)	34
FIGURE 4. HISTOLOGIE CUTANEE D'UNE PATIENTE ATTEINTE DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL)	34
FIGURE 5. <i>LIVIDO RACEMOSA</i> DU TORSER CHEZ UN PATIENT PRESENTANT UN SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) SECONDAIRE A UN LUPUS	38
FIGURE 6 : ALGORITHME DECISIONNEL CONCERNANT LE TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL)	51
FIGURE 7. ECHOCARDIOGRAPHIE CHEZ UNE PATIENTE PRESENTANT UN SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL)	55
FIGURE 8. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) PRIMAIRE : ETO COUPE GRAND AXE, D'APRES AMIGO <i>ET AL.</i> [109]	56
FIGURE 9. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) : ETT COUPE 4 CAVITES, D'APRES QADDOURA <i>ET AL.</i> [108]	56
FIGURE 10. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) : ETT COUPE PARASTERNALE GRAND AXE, D'APRES QADDOURA <i>ET AL.</i> [108]	57
FIGURE 11. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) : ETO COUPE GRAND AXE, D'APRES QADDOURA <i>ET AL.</i> [108]	57
FIGURE 12. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) : ETO COUPE 4 CAVITES, D'APRES QADDOURA <i>ET AL.</i> [108]	58
FIGURE 13. DEPOT ENDOTHELIAL D'INTEGRINE $A_3B_1$ EN CAS D'ENDOCARDITE THROMBOTIQUE NON BACTERIENNE, D'APRES AFEK <i>ET AL.</i> [114].	60
FIGURE 14. ATTEINTE VALVULAIRE DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) EN IMMUNOFLUORESCENCE, D'APRES AFEK <i>ET AL.</i> [114]	61
FIGURE 15. ASPECT MICROSCOPIQUE VALVULAIRE CHEZ UN PATIENT PRESENTANT UN SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL) PRIMAIRE, D'APRES AMIGO <i>ET AL.</i> [116]	62
FIGURE 16. VEGETATION SUR UNE VALVE FIBROSEE, D'APRES AMIGO <i>ET AL.</i> [116]	62
FIGURE 17. ENDOCARDITE DE LIBMAN-SACKS DE LOCALISATION MITRALE EN ETO.	64
FIGURE 18. ENDOCARDITE DE LIBMAN-SACKS, D'APRES ROLDAN <i>ET AL.</i> [123]	64
FIGURE 19. VEGETATIONS DE LIBMAN-SACKS MITRALES, D'APRES ROLDAN <i>ET AL.</i> [123]	65
FIGURE 20. DIMINUTION DE TAILLE SOUS ANTI-VITAMINES K (AVK) DE VEGETATIONS DE LIBMAN-SACKS DECOUVERTES SUITE A UN ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL (AVC).	68
FIGURE 21. COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES DES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL), D'APRES HEDGE <i>ET AL.</i> [141]	70
FIGURE 22. LE BIAIS DE PUBLICATION	80
FIGURE 23. TROIS EXEMPLES DE <i>FUNNEL PLOT</i>	81

FIGURE 24. FLOW CHART	91
FIGURE 25. REPARTITION DES ETUDES SELECTIONNEES PAR LEUR ANNEE DE PUBLICATION	92
FIGURE 26. <i>FORREST PLOT</i> : RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE AUX ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL)	95
FIGURE 27. RISQUE DE VALVULOPATHIE EN FONCTION DE L' ANNEE DE PUBLICATION	96
FIGURE 28. <i>FORREST PLOT</i> : RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE A L' ANTICOAGULANT CIRCULANT (LA)	97
FIGURE 29. <i>FORREST PLOT</i> : RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE AUX ANTICARDIOLIPIDES (ACL)	98
FIGURE 30. <i>FORREST PLOT</i> : RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE AUX ANTICARDIOLIPIDES (ACL) D' ISOTYPE IGG	99
FIGURE 31. <i>FORREST PLOT</i> : RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE AUX ANTICARDIOLIPIDES (ACL) D' ISOTYPE IGM	100
FIGURE 32. <i>FORREST PLOT</i> : RISQUE D' ENDOCARDITE DE LIBMAN-SACKS ASSOCIE AUX ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL)	101
FIGURE 33. <i>FORREST PLOT</i> : RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE AUX ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL) DANS LES ETUDES TRANSVERSALES	102
FIGURE 34. <i>FORREST PLOT</i> : RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE AUX ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL) DANS LES ETUDES DE COHORTE	103
FIGURE 35. <i>FORREST PLOT</i> : RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE AUX ANTICARDIOLIPIDES (ACL) « TITRE FAIBLE »	104
FIGURE 36. <i>FORREST PLOT</i> : RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIE AUX ANTICARDIOLIPIDES (ACL) « TITRE ELEVE »	104
FIGURE 37. SCORE DE QUALITE EN FONCTION DE L' ANNEE DE PUBLICATION	105
FIGURE 38. <i>IMPACT FACTOR</i> EN FONCTION DU SCORE DE QUALITE	106
FIGURE 39. <i>FUNNEL PLOT</i> DE L' ENSEMBLE DES ETUDES	116
FIGURE 40. <i>FUNNEL PLOT</i> DES ETUDES PORTANT SUR L' ACL	117
FIGURE 41. <i>FUNNEL PLOT</i> DES ETUDES PORTANT SUR LE LA	117

## TABLE DES ILLUSTRATIONS : TABLEAUX & ANNEXES

---

TABLEAU 1. CARACTERISTIQUES DES ATTEINTES VALVULAIRES DUES AU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL), AU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU (RAA) OU A L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE .....	59
TABLEAU 2. TABLEAU RECAPITULATIF DES ETUDES INCLUSES DANS LA META-ANALYSE.....	94
TABLEAU 3. RESULTATS DE L'EVALUATION DE LA QUALITE (CLINIQUE) .....	107
TABLEAU 4. RESULTATS DE L'EVALUATION DE LA QUALITE (TESTS DE LABORATOIRE).....	109
TABLEAU 5. RESULTATS DE L'EVALUATION DE LA QUALITE (TESTS DE LABORATOIRE) – SUITE.....	110
TABLEAU 6. RESULTATS DE L'EVALUATION DE LA QUALITE (ECHOGRAPHIE).....	112
TABLEAU 7. RESULTATS DE L'EVALUATION DE LA QUALITE (ECHOGRAPHIE) – SUITE.....	113
TABLEAU 8. RESULTATS DE L'EVALUATION DE LA QUALITE (STATISTIQUES) .....	115
TABLEAU 9. HETEROGENEITE SELON LE TYPE D'ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL) ANALYSE.....	118
TABLEAU 10. ETUDES INCLUSES DANS L'ANALYSE DU RISQUE DE VALVULOPATHIE ASSOCIEE AUX ANTICARDIOLIPIDES (ACL) A TITRE « ELEVE ».....	120

---

ANNEXE 1. CRITERES DE CLASSIFICATION REVISES DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL).....	128
ANNEXE 2. DEFINITION DES VALVULOPATHIES ASSOCIEES AUX ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL) .....	129
ANNEXE 3. NOTES PRELIMINAIRES RELATIVES AU REMPLISSAGE DES GRILLES D'EVALUATION DE LA QUALITE DES ETUDES.....	130
ANNEXE 4. GRILLE D'EVALUATION DE LA QUALITE : CLINIQUE .....	131
ANNEXE 5. GRILLE D'EVALUATION DE LA QUALITE : TESTS DE LABORATOIRE .....	132
ANNEXE 6. GRILLE D'EVALUATION DE LA QUALITE : TESTS DE LABORATOIRE (SUITE) .....	133
ANNEXE 7. GRILLE D'EVALUATION DE LA QUALITE : ECHOGRAPHIE .....	134
ANNEXE 8. GRILLE D'EVALUATION DE LA QUALITE : ECHOGRAPHIE (SUITE).....	135
ANNEXE 9. GRILLE D'EVALUATION DE LA QUALITE : STATISTIQUES .....	136
ANNEXE 10. RECOMMANDATIONS POUR LES META-ANALYSES D'ETUDES D'OBSERVATION, D'APRES STROUP <i>ET AL.</i> [172] .....	137

## ABRÉVIATIONS

---

ACC.....	Anti Coagulant Circulant
aCL.....	antiCardioLipide
ACR.....	<i>American College of Rheumatology</i>
AIT.....	Accident Ischémique Transitoire
aPL.....	anticorps antiPhosphoLipide
ApoER2'.....	<i>Apolipoprotein E Receptor 2'</i>
AVC.....	Accident Vasculaire Cérébral
AVK.....	Anti-Vitamine K
β <sub>2</sub> -GPI.....	β <sub>2</sub> -glycoprotéine I
CRP.....	<i>C-Reactive Protein</i>
dRVVT.....	Temps de Venin de Vipère Russel dilué
ELISA.....	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ETO.....	Echographie TransOesophagienne
ETT.....	Echographie TransThoracique
HBPM.....	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF.....	Héparine Non Fractionnée
HR.....	<i>Hazard Ratio</i>
HTA.....	HyperTension Artérielle
IC.....	Intervalle de Confiance
ICAM1.....	<i>Intra-Cellular Adhesion Molecule 1</i>
ICC.....	<i>IntraClass Correlation</i>
Ig.....	Immunoglobuline
IL.....	InterLeukine
INR.....	<i>International Normalized Ratio</i>
ISTH.....	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
LA.....	Lupus Anticoagulant
LES.....	Lupus Erythémateux Systémique
MeSH.....	<i>Medical Subject Headings</i>
MTEV.....	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
NFκB.....	Nuclear Factor kappa B
NYHA.....	<i>New York Heart Association</i>
OR.....	Odds Ratio
p38 MAP Kinase.....	<i>p38 Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
PAC.....	Pontage Aorto-Coronarien
PTT.....	Purpura Thrombotique Thrombocytopenique
RAA.....	Rhumatisme Articulaire Aigu
RPCa.....	Résistance à la Protéine C activée
RR.....	Risque Relatif
SAPL.....	Syndrome des AntiPhosphoLipides
TC+A.....	Temps de Céphaline + Activateur
TIH.....	Thrombocytopenie Induite par l'Héparine
TNF.....	<i>Tumeur Necrosis Factor</i>
VCAM-1.....	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VEGF-R1.....	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1</i>

# 1. INTRODUCTION

Le présent travail porte sur l'étude du risque de valvulopathie associé aux antiphospholipides (aPL) chez les patients lupiques.

Depuis de nombreuses années, plusieurs équipes de recherche s'interrogent sur l'existence d'une association entre les valvulopathies et les aPL chez les patients lupiques. Malgré des pistes pathogéniques plausibles et des résultats en faveur d'une telle association, de nombreux auteurs opposent des résultats contraires. Ainsi cette théorie fait l'objet d'une controverse depuis plus de 15 ans et ceci, en partie en raison de l'absence d'une étude d'envergure suffisante.

L'objectif de cette étude est de réaliser une méta-analyse des études échographiques afin d'étudier si les valvulopathies sont significativement associées à la présence d'aPL chez les patients lupiques.

Après une première partie concernant l'état des connaissances sur le syndrome des antiphospholipides (SAPL) et son atteinte valvulaire, les méthodes et les résultats de notre méta-analyse seront décrites.



## 2. ÉTAT DES CONNAISSANCES

### 2.1. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL)

#### 2.1.1. Définition

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est la principale thrombophilie acquise définie comme une particularité du système hémostatique à l'origine d'un état de prédisposition durable à la thrombose [1]. Sa définition est clinico-biologique et s'appuie actuellement sur des critères de classification régulièrement révisés par un consensus d'experts. La dernière actualisation date de novembre 2004, lors d'une conférence préalable au XI<sup>ème</sup> congrès international sur les aPL (Sydney) [2].

Selon les critères de classification actualisés à Sydney, la présence d'un SAPL peut être affirmée devant l'association d'au moins une des manifestations cliniques caractéristiques et la mise en évidence sur le plan biologique d'aPL par une technique de référence (Annexe 1).

- Les manifestations cliniques retenues sont : les thromboses (artérielles, veineuses ou microcirculatoires) et les manifestations obstétricales ( $\geq 1$  mort fœtale inexpliquée à partir de la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation,  $\geq 1$  naissance prématurée avant la 34<sup>ème</sup> semaine en lien avec une insuffisance vasculaire placentaire, ou  $\geq 3$  avortements spontanés consécutifs avant la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation).
- La présence d'aPL doit être confirmée par un test de référence en respectant les méthodes de standardisation proposées. Il en existe trois types : l'anticoagulant circulant (ACC) (ou *Lupus anticoagulant* : LA en anglais), l'anticardiolipide (aCL) et l'anticorps anti $\beta_2$ -glycoprotéine I ( $\beta_2$ -GPI). Ces anticorps sont appelés « antiphospholipides » malgré l'absence de liaison directe avec les phospholipides des membranes cellulaires. En fait, ces anticorps ont la particularité de se lier à certaines protéines plasmatiques comme la  $\beta_2$ -GPI et la prothrombine (facteur II de la coagulation) qui elles-mêmes se lient à des surfaces cellulaires enrichies en phospholipides chargés négativement (cf. page 24). Ces anticorps ne sont donc pas au sens propre des anticorps dirigés contre des phospholipides, mais l'appellation « antiphospholipides » s'est très largement imposée.

Le caractère primaire ou secondaire du SAPL dépend de son association ou non à une maladie sous-jacente, en particulier auto-immune (lupus systémique ou sclérodémie systémique principalement). Dans la mesure du possible, il est conseillé de préciser à quelle maladie le SAPL est associé plutôt que d'employer les termes primaire ou secondaire.

### **2.1.2. Epidémiologie**

La prévalence du SAPL dans la population générale est faible. Seul un pourcentage réduit de patients qui présentent une thrombose veineuse ou artérielle, ont des aPL à un titre significatif et persistant. La fréquence des aPL décrits dans différentes populations ne doit pas être confondue avec celle du SAPL. Dans les populations générales, les études rapportent une fréquence élevée d'aPL [3] souvent surestimée car elles prennent en compte de faibles concentrations d'anticorps ou d'anticorps non persistants (notamment post-infectieux).

En dehors du lupus systémique la prévalence des aPL est faible [4]. Par contre, elle peut atteindre 34 à 44 % des patients au sein d'une population de lupiques [5].

D'après l'étude de Cervera *et al.* [6] regroupant 1000 patients atteints de SAPL provenant de 13 pays européens (Euro-Phospholipid Project Group), les caractéristiques de ces patients sont les suivantes :

- sex-ratio en faveur d'une majorité de femmes (82%),
- âge moyen 42+/-14 ans,
- caractère primaire dans 53.1% des cas,
- SAPL secondaire à un lupus dans la majorité des cas (36.2%), ou à d'autres pathologies (lupus-like syndrome : 5%, autres maladies : 5.9%),
- SAPL catastrophique (atteinte thrombotique de plus de 3 organes simultanément) dans 0.8% des cas.

Les auteurs ont conclu que certains facteurs comme l'association à un lupus, le sexe du patient et l'âge de début des symptômes pouvaient modifier l'expression clinique de la maladie. Dans cette cohorte, 11,6% des patients présentaient un épaissement ou une dysfonction valvulaire et 2,7% des végétations.

Des études transversales chez des donneurs de sang sains rapportent une prévalence du LA chez 8% des sujets [7], des aCL d'isotype IgG chez 6.5% des patients et des aCL d'isotype IgM chez 9.4% des sujets [8]. La persistance dans le temps d'aPL positifs est inhabituelle chez les sujets sains (moins de 2% des sujets sains ayant des aCL positifs ont des taux élevés à 9 mois [9]). Dans une population obstétricale, les prévalences du LA et de l'aCL sont respectivement de 0.3% et de 2.2% à 9.1%, ce qui est identique à ce qui est observé en dehors de cette population (5.6%) [9, 10]. En comparaison, la prévalence des aPL est supérieure, entre 4 et 21%, chez les patients présentant une thrombose [11, 12].

Le risque de thrombose associé aux aPL est plus élevé avec le LA qu'avec l'aCL. Dans la méta-analyse de Galli *et al.* incluant 25 études soit plus de 7000 patients, le risque de thrombose était multiplié par 1.6 pour l'aCL et par 11 pour le LA [13] ce qui est cohérent avec les résultats de la méta-analyse de Wahl *et al.* [14] publiée 5 ans auparavant.

Dans la cohorte Framingham, l'augmentation des aCL était indépendamment associée à un risque augmenté d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT) chez la femme (HR=2.6% ; risque absolu=3.2%) mais pas chez l'homme [15].

Chez des femmes sans lupus, Oshiro *et al.* ont réalisé une étude rétrospective chez plus de 13 000 patientes et ont trouvé une prévalence d'aPL de 20% en cas des pertes fœtales récidivantes comparé à 5% chez les contrôles [16].

### ***2.1.3. Physiologie - pathogénie***

#### ***2.1.3.1. Origine des anticorps antiphospholipides (aPL)***

D'un point de vue théorique, il est surprenant de voir le système immunitaire développer une réaction autoimmune contre des constituants aussi répandus que des phospholipides anioniques, car ils constituent des autoantigènes ubiquitaires. Habituellement très peu immunogènes, ils sont localisés à la face interne des membranes cytoplasmiques et mitochondriales, ce qui devrait les rendre inaccessibles aux autoanticorps éventuels, même après liaison aux cofacteurs.

Les cellules vivantes maintiennent leur membrane cytoplasmique sous forme d'une double couche lipidique asymétrique grâce à un processus actif permanent dépendant d'enzymes telles que les translocases qui relocalisent les phospholipides anioniques à la face interne de la bicouche lipidique. En revanche, lors de l'apoptose cellulaire, on assiste à une inversion de cette asymétrie membranaire, exposant ainsi des phospholipides anioniques à la surface des cellules. L'apoptose (ou mort cellulaire programmée) est un phénomène permanent survenant dans tous les organes et qui accompagne obligatoirement toute différenciation cellulaire et tout développement d'organe. Les cellules apoptotiques sont très rapidement marquées par des molécules comme le complexe C1q et la *C-Reactive Protein* (CRP), et repérées par les phagocytes grâce à des récepteurs spécifiques pour être ensuite éliminées. Il semblerait que ces produits de l'apoptose soient probablement à l'origine de la stimulation de lymphocytes B autoréactifs qui produiront des aPL.

Il existe deux barrières contre l'autoimmunité ; elles sont placées à 2 niveaux :

- La moelle osseuse où les lymphocytes B subissent une différenciation,
- Les centres germinatifs ganglionnaires où les lymphocytes B qui ont quitté la moelle osseuse rencontrent les antigènes grâce à leur immunoglobuline (Ig) de membrane. Schématiquement, les lymphocytes B sont soit éliminés, soit synthétisent une nouvelle Ig de membrane, soit anergisés et deviennent alors incapables de répondre à l'autoantigène [17]. Les lymphocytes B qui produisent une Ig de membrane autoréactive de faible affinité sont en général épargnés par ces processus, quittent la moelle osseuse mais restent ignorants à la stimulation autoantigénique [18, 19].

Ces mécanismes généraux destinés à éviter l'apparition d'une autoimmunité pathologique s'appliquent également aux lymphocytes B dont l'Ig de membrane a une réactivité antiphospholipidique. Les phénomènes apoptotiques sont très abondants dans la moelle osseuse, exposant ainsi des phospholipides anioniques de la face interne à la face externe des membranes cellulaires où ils sont reconnus par les Ig de membrane aPL qui ont été générés de manière aléatoire. Dans ces conditions, si l'affinité des aPL est suffisante, les lymphocytes B producteurs sont « régulés » par édition d'une nouvelle Ig de membrane, comme ceci a été démontré par Li *et al.* chez la souris dans un modèle transgénique [20]. Si l'affinité des aPL est faible, les lymphocytes B producteurs peuvent quitter la moelle osseuse et gagner la périphérie. En conditions physiologiques, ces lymphocytes B ne devraient pas être stimulés

par l'autoantigène mais, en réalité, un petit pourcentage de sujets normaux présentent des taux significatifs d'aPL circulants, sans phénomène thrombotique associé.

De nombreux états infectieux sont susceptibles de s'accompagner d'une production importante d'aPL. Les mécanismes précis de cette production transitoire restent à déterminer, mais ils peuvent faire intervenir :

- l'activation polyclonale non spécifique expliquant l'apparition de nombreux autoanticorps pendant la phase infectieuse,
- la stimulation spécifique des lymphocytes B aPL par la présentation brutale de nombreuses cellules apoptotiques dans des sites privilégiés lors de l'infection,
- un phénomène de mimétisme antigénique avec l'agent infectieux souvent évoqué, rarement démontré. Quoiqu'il en soit, cette production d'aPL accompagne l'état infectieux et disparaît avec lui, montrant ainsi que les lymphocytes B dont les Ig membranaires sont des aPL s'activent lors du processus infectieux, cette activation s'éteignant lors de la guérison de l'infection. Cette notion justifie la prudence accrue affichée dans les derniers critères diagnostiques du SAPL où les aPL doivent être détectés au moins à 2 reprises à 12 semaines d'intervalle [2]. L'analyse des aPL produits au cours d'une infection primaire par l'*Ebstein Barr Virus* a permis de montrer que ces aPL sont très hétérogènes, souvent dépendants de cofacteurs protéiques, plutôt de faible affinité et parfois produits par des lymphocytes B mémoire qui préexistaient avant l'état infectieux [21].

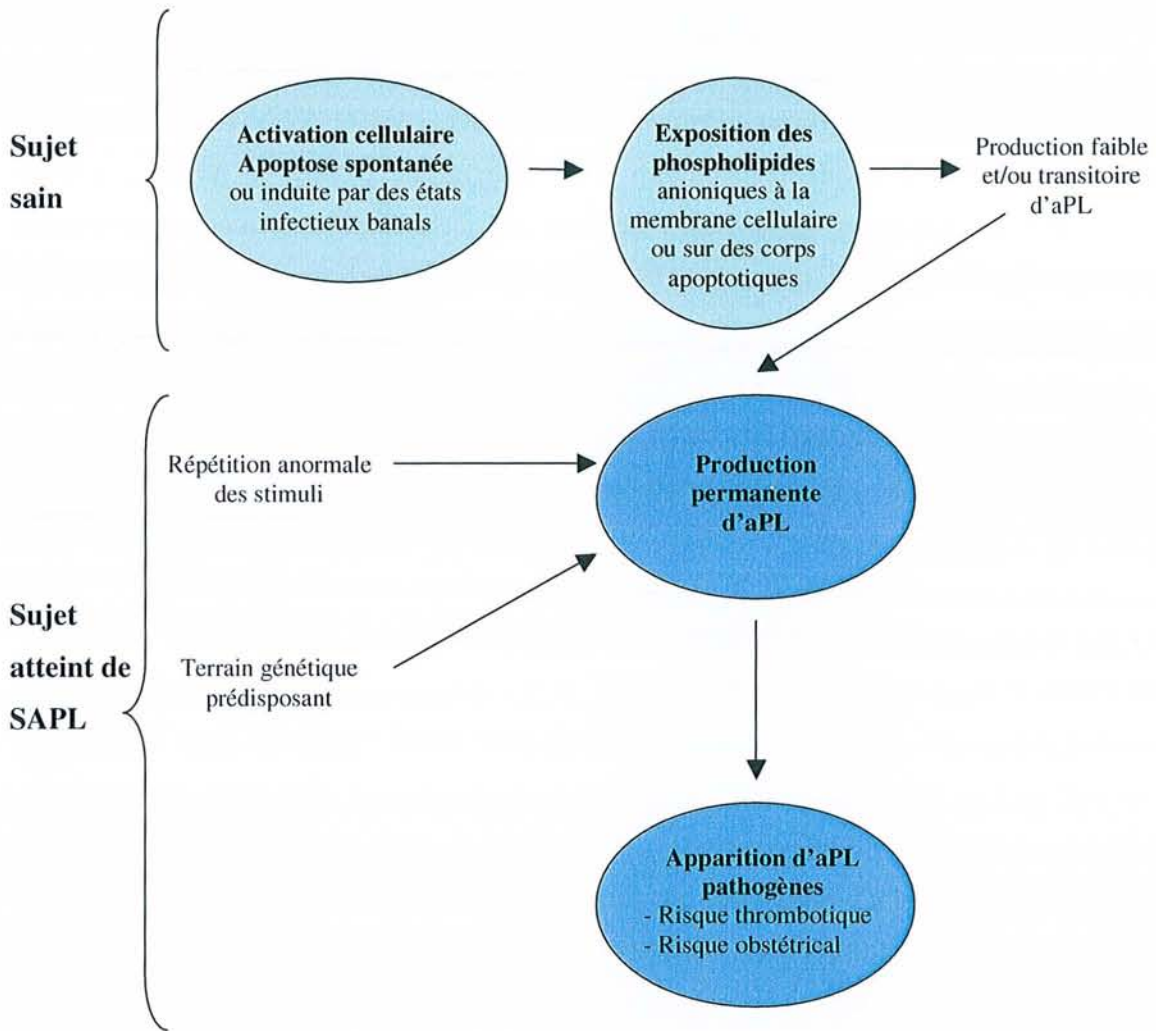
Même si le lien précis qui unit ces lymphocytes B mémoire aPL du sujet normal et ceux responsables du SAPL et de ses manifestations cliniques restent inconnus, les informations dont nous disposons suggèrent une possible filiation. En effet, l'analyse clonale des aPL d'une patiente atteinte de SAPL a permis de révéler que les aPL avaient une affinité moyenne supérieure à celle des aPL du sujet normal ; de plus, les aPL pathologiques étaient davantage mutés au niveau des régions qui les mettaient en contact avec leurs autoantigènes [22]. Ces mutations sont très vraisemblablement le résultat de stimulations antigéniques répétées qui ont eu lieu au niveau des centres germinatifs ganglionnaires transmises ensuite dans les lymphocytes B mémoires. Ainsi, il a été montré par Lieby *et al.* que 3 mutations somatiques apparues dans les régions variables d'un aPL monoclonal provenant d'une patiente atteinte d'un SAPL étaient directement à l'origine de son effet pathogène abortif [23].

Ces travaux soulèvent plusieurs questions :

- Y a-t-il une particularité des patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) et de SAPL qui explique la stimulation permanente des lymphocytes B producteurs d'aPL ? Il est très probable qu'il existe un lien entre le défaut de clairance des cellules et des corps apoptotiques et le risque de lupus avec production d'aPL. En effet, plusieurs modèles murins dont les anomalies génétiques provoquent une accumulation de corps apoptotiques développent une maladie lupique [24].
- Pourquoi ces cellules potentiellement dangereuses ne sont-elles pas éliminées par les barrières évoquées plus haut ? Il pourrait s'agir ici d'anomalies, pour l'instant méconnues, des mécanismes intimes qui établissent ces barrières et qui seraient communes à d'autres productions permanentes d'autoanticorps pathogènes caractéristiques des maladies autoimmunes B lymphocytaires.

Certaines pistes permettent d'imaginer actuellement un scénario (Figure 1) concernant l'apparition d'un SAPL et faisant intervenir des événements considérés comme normaux (présence de lymphocytes B capables de produire des aPL), et des éléments qui provoqueraient l'apparition d'autoanticorps pathogènes (facteurs environnementaux et génétiques qu'il convient encore de préciser) [25].

Figure 1 : Liens possibles entre les antiphospholipides (aPL) physiologiques et ceux observés lors du syndrome des antiphospholipides (SAPL), d'après Pasquali *et al.* [25]



### 2.1.3.2. Pathogénie

La compréhension des mécanismes pathogènes passe par la connaissance des antigènes reconnus par les aPL. Ces protéines appelées cofacteurs sont nombreuses, certaines ne sont pas encore identifiées. Ces cofacteurs comprennent, principalement, la  $\beta_2$ -GPI, la prothrombine, la protéine C, la protéine S, la thrombomoduline et l'annexine V. Leurs propriétés communes expliquent leur lien potentiel avec les signes cliniques du SAPL. Ces protéines ont toutes la propriété de fixer des phospholipides anioniques membranaires par un domaine de quelques acides aminés chargés positivement et toutes sont impliquées dans les mécanismes physiologiques de contrôle de la coagulation.

Dans ces conditions, la présence d'autoanticorps sériques (aPL) dirigés contre ces complexes cofacteur/phospholipides est susceptible d'interférer avec les mécanismes naturels anticoagulants et de promouvoir la thrombose.

En premier lieu, la  $\beta_2$ -GPI participe au contrôle de la cascade du complément sérique tout en ayant une faible activité anticoagulante [26]. Cette protéine est probablement le cofacteur principal au cours du SAPL. Même s'il persiste une controverse sur le rôle pathogène des auto-anticorps anti $\beta_2$ -GPI, la recherche de ces auto-anticorps est à présent incluse dans les nouveaux critères de classification du SAPL [2]. En effet, leur présence est corrélée au risque thrombotique et au risque obstétrical [27, 28]. Ces anticorps anti $\beta_2$ -GPI sont hétérogènes ce qui peut expliquer les données contradictoires concernant leur rôle prothrombotique : en effet, seuls ceux qui reconnaissent le premier domaine protéique ont une activité de type anticoagulant circulant et peuvent être à l'origine des thromboses [29]. Par ailleurs, ces anticorps seraient également responsables de l'activation plaquettaire observable chez les patients souffrant de SAPL [30]. Il est vraisemblable que ces anticorps soient également capables d'induire une activation d'autres cellules comme les cellules endothéliales, en interagissant avec des récepteurs de la même famille (récepteurs des LDL). Il a été démontré de surcroît que certains phospholipides, présents dans les cellules endothéliales pouvaient être liés par les aPL et provoquer des perturbations du trafic intracellulaire, dont les conséquences *in vivo* restent toutefois à élucider [31].



Seule ou associée à des phospholipides anioniques, la prothrombine peut être une cible des aPL. Les complexes immuns formés avec la prothrombine inhibent la génération de thrombine et peuvent ainsi provoquer le phénomène anticoagulant *in vitro*, mais leur rôle thrombotique *in vivo* n'est pas clairement établi. Globalement, il semblerait que les anticorps antiprothrombine ne soient pas associés au risque de thrombose [27]. Par contre, ceux qui reconnaissent des complexes prothrombine/phosphatidylsérine pourraient être de meilleurs indicateurs du risque thrombotique [32]. Pour l'instant, la recherche des anticorps antiprothrombine isolée ou associée à des phospholipides ne fait pas partie des critères de classification du SAPL.

Le système antithrombotique de la protéine C joue un rôle primordial dans les mécanismes pathogéniques de ces anticorps [33]. En effet, l'interférence de ces anticorps avec ce système a pu être démontrée [34] : Une résistance à la protéine C activée (RPCa) acquise peut être induite par les aPL et en particulier les ACC, cette résistance pouvant être mise en évidence grâce à des tests plasmatiques comme le test classique de Dahlback [35] ou grâce à la génération de thrombine mesurée par thrombinographie [36]. Cependant, le test classique présente des inconvénients dus aux difficultés d'interprétation lorsque des ACC allongent fortement le temps de céphaline avec activateur (TC+A). L'association de la RPCa par les 2 tests est associée à un risque accru de thromboses surtout veineuse [35, 37], c'est pourquoi d'autres mécanismes sont vraisemblablement impliqués dans le SAPL qui se caractérise surtout par un risque élevé de thromboses artérielles et de manifestations obstétricales.

L'annexine V est également une protéine de régulation de la coagulation. Elle possède une forte affinité pour les phospholipides anioniques et est fortement exprimée par les cellules endothéliales placentaires ainsi que par les trophoblastes placentaires. Les aPL réagissant avec les complexes annexine V/phospholipides peuvent donc être impliqués dans les pertes fœtales caractéristiques du SAPL [38, 39]. Il n'existe toutefois pas de test de routine permettant de rechercher ces anticorps.

En pratique, les anticorps des patients atteints de SAPL peuvent reconnaître une grande variété d'antigènes distincts soit isolés (cofacteurs), soit associés sous forme de complexes cofacteur/phospholipides.

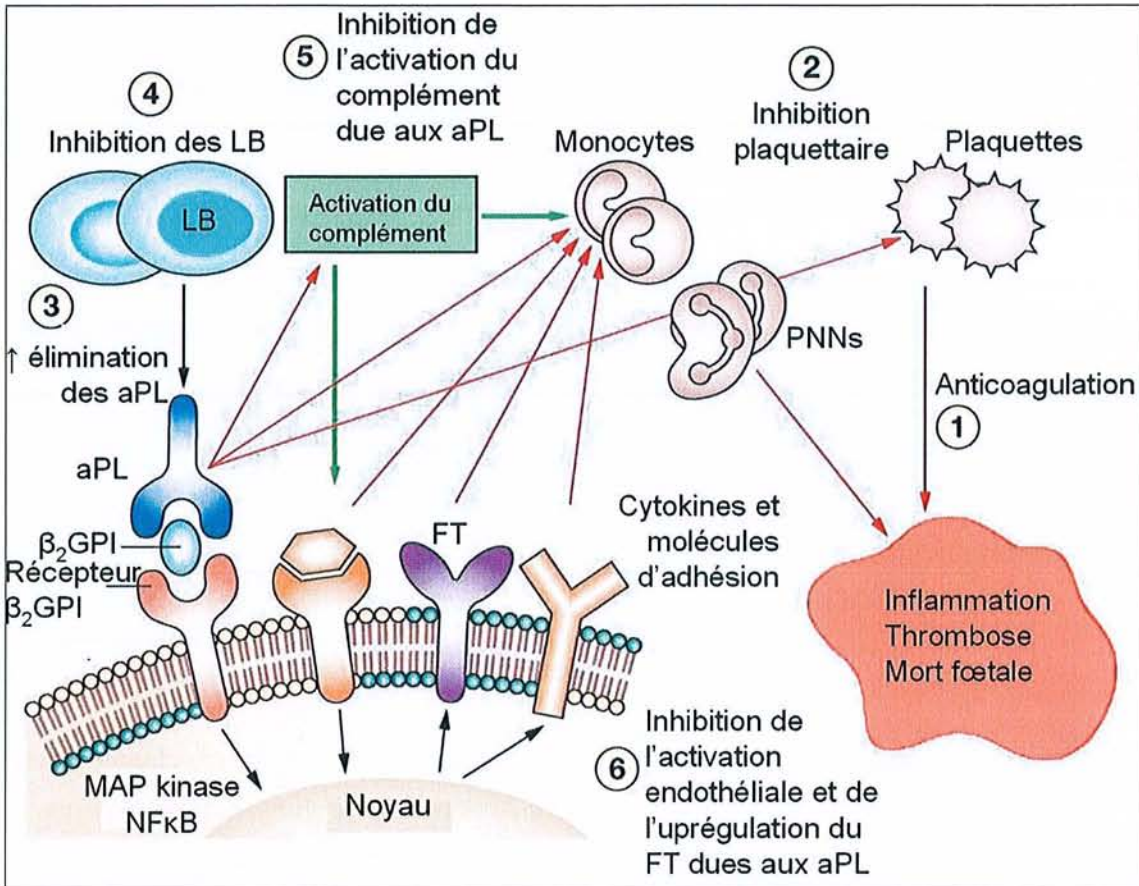
Cette diversité des antigènes reconnus peut rendre compte de l'expression clinique du SAPL (accident thrombotique artériel, veineux ou microcirculatoire, accident obstétrical précoce ou tardif) chez un patient donné dépend de la production dominante de tel ou tel type d'aPL responsable de l'effet pathogène [17-24, 40].

Les mécanismes pathogènes des aPL en matière de thrombose sont variés et font encore l'objet de débats. Dans la mesure où les aPL interfèrent avec les voies physiologiques de contrôle de la coagulation par leurs réactivités avec la  $\beta_2$ -GPI, la prothrombine, la protéine C, la protéine S..., il est admis que ces anticorps déplacent la balance de l'hémostase vers un état prothrombotique. D'autres aPL semblent pouvoir inhiber la fibrinolyse, en particulier ceux qui se lient à des complexes contenant la protéine C activée [41]. Enfin, certains aPL sont capables d'activer des cellules endothéliales *in vitro* et probablement *in vivo*, phénomène qui pourrait initier la thrombose [42] (Figure 2).

Les phénomènes obstétricaux survenant au cours du SAPL sont également variés en termes de chronologie d'apparition : fausses couches précoces ou plus tardives, éclampsies sévères.

Les mécanismes impliqués dans les avortements répétés ont fait l'objet de travaux fondés sur un modèle murin reproduisant les accidents abortifs [43]. Les acteurs déterminant le phénomène abortif induit par les aPL sont l'activation du complément et la survenue de phénomènes inflammatoires placentaires [44] à défaut de la thrombose placentaire. La voie d'activation du complément est donc primordiale dans le mécanisme des résorptions fœtales, de même que le rôle des polynucléaires dans le phénomène abortif [45, 46].

Figure 2 : Mécanismes hypothétiques dans le phénomène de thrombose engendrée par les antiphospholipides (aPL), d'après Erkan *et al.* [47]



Les membranes cellulaires comprennent des phospholipides phosphatidylcholine neutres (cercles verts), principaux constituants de la couche externe des cellules. Les phospholipides anioniques phosphatidylsérine (cercles orange) migrent de l'intérieur vers l'extérieur de la membrane cellulaire au cours de l'activation ou de l'apoptose des plaquettes et des cellules endothéliales. Des dimères de  $\beta_2$ GPI se lient aux phospholipides phosphatidylsérine (via des récepteurs de surface  $\beta_2$ GPI, comme l'ApoER2', l'annexine A2, ou les Toll-like récepteurs) puis les aPL se lient aux  $\beta_2$ GPI, ce qui active le système du complément à l'origine de la génération de C5a qui induit l'expression de molécules d'adhésion (ICAM-1, par exemple), de cytokines (IL-1 par exemple, IL-6, IL-8) et de facteur tissulaire, et l'activation des monocytes, des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes. Ce mécanisme est à l'origine de la libération de médiateurs pro-inflammatoires (comme le TNF ou VEGF-R1) et de l'état pro-thrombotique. Le NFκB ou la p38 MAP Kinase pourraient intervenir dans la cascade de signalisation intracellulaire via l'activation de facteurs de transcription régulant l'expression des gènes cibles.

Les chiffres encadrés sur la figure (1 à 6) représentent les étapes au cours desquelles les effets de l'aPL peuvent être inhibés.

### ***2.1.4. Manifestations cliniques***

Deux types de manifestations cliniques font partie des critères de classification du SAPL [2] :  
Les thromboses et les complications obstétricales.

#### ***2.1.4.1. Thromboses***

Il s'agit d'un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle, veineuse ou d'un petit vaisseau dans n'importe quel tissu ou organe (Figure 3, Figure 4). Cette thrombose doit être objectivée par une stratégie diagnostique validée (c'est-à-dire confirmée par un aspect typique d'un examen d'imagerie ou histo-pathologique). Lorsque le diagnostic est fait par un examen anatomo-pathologique seule une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire est prise en compte.

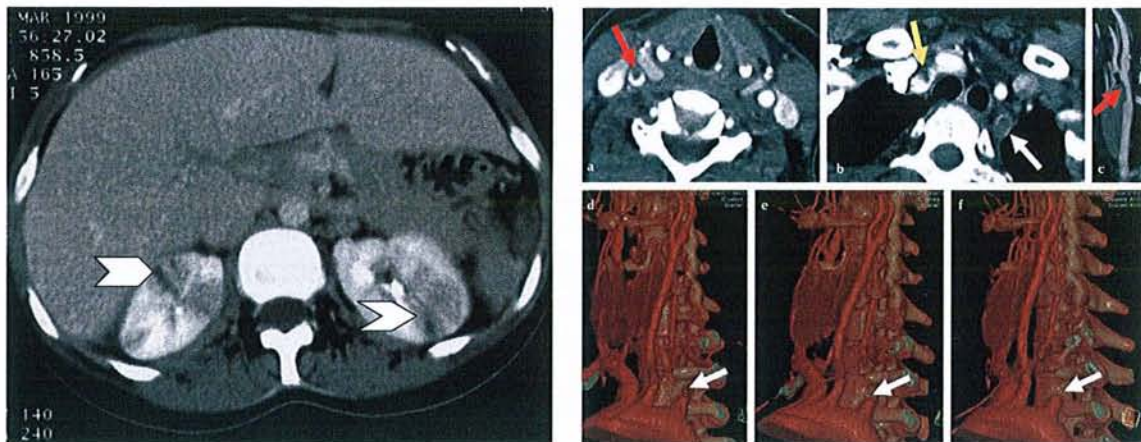
La coexistence de facteurs constitutionnels ou acquis de thrombose ne doit pas entraîner l'exclusion du diagnostic de SAPL. Cependant, deux sous-groupes de patients atteints SAPL (avec ou sans facteurs de risque additionnels de thrombose) devront être reconnus selon la présence ou non des facteurs de risque de thrombose suivants :

- âge : > 55 ans chez l'homme et > 65 ans chez la femme,
- facteurs de risque cardiovasculaires : hypertension artérielle (HTA), diabète, hypercholestérolémie ou hypertriglycémie, tabagisme, hérédité familiale d'événement cardiovasculaire précoce, indice de masse corporelle  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, microalbuminurie, débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min,
- thrombophilie constitutionnelle,
- contraception orale,
- syndrome néphrotique,
- cancer,
- immobilisation,
- chirurgie.

- Thromboses artérielles : elles font partie des critères de classification quel que soient leur site et leur mécanisme (thrombose *in situ*, embolies d'origine cardiaque). Le risque de thrombose artérielle associé aux aPL est très hétérogène : c'est l'ACC qui est associé au plus haut risque de thrombose artérielle [48]. Certains auteurs ont suggéré un risque d'athérosclérose accélérée au cours du SAPL. Cependant une origine plurifactorielle ne peut être exclue, en particulier au cours du lupus systémique, et le rôle précis des aPL dans l'athérosclérose ou son aggravation restent à préciser.

**Figure 3. Scanner d'une patiente atteinte du syndrome des antiphospholipides (SAPL)**

(Remerciements au Pr Wahl)



Scanner abdominal en coupes axiales :

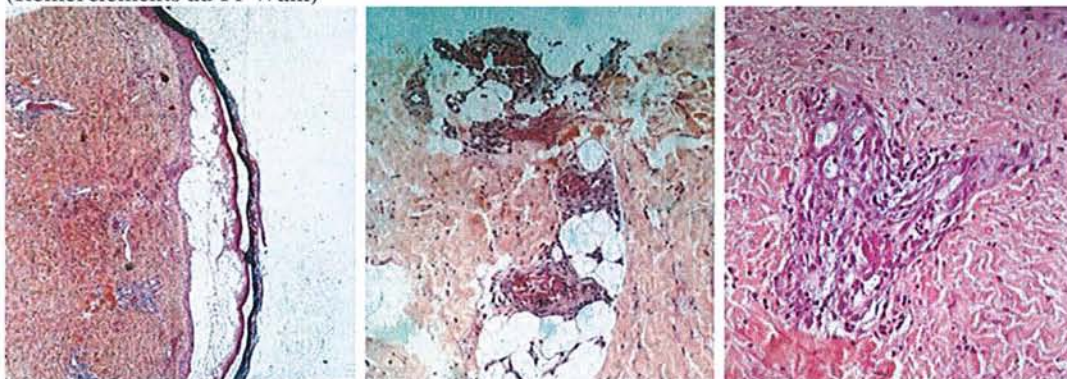
Infarctus rénaux bilatéraux (flèches blanches)

Scanner en coupes axiales (a, b) et reconstructions

volumétriques (c, d, e, f) : thrombus des artères carotide commune droite (flèches rouges) et sous-clavière droite à son origine (flèche jaune), occlusion proximale de l'artère sous-clavière gauche (flèches blanches)

**Figure 4. Histologie cutanée d'une patiente atteinte du syndrome des antiphospholipides (SAPL)**

(Remerciements au Pr Wahl)



Coupe histologique cutanée : Thromboses des vaisseaux dermiques et hypodermiques

- Thromboses veineuses : elles concernent le plus souvent les membres inférieurs, avec ou sans embolie pulmonaire, mais elles peuvent également survenir dans d'autres territoires (thromboses veineuses cérébrales ou mésentériques) voire dans des localisations inhabituelles et insolites (thromboses veineuses surrenaliennes entraînant un infarctus hémorragique des surrénales). Il a été démontré qu'un ACC était le test biologique de détection des aPL associé au plus haut risque de thromboses [14, 49]. Le risque de thrombose veineuse associé à ce type d'anticorps est multiplié par 6, alors qu'il est multiplié seulement par 2 lorsqu'il s'agit d'aCL. Cette hétérogénéité du risque de thrombose veineuse selon le type d'anticorps a été confirmée chez les malades lupiques et sans maladie systémique associée. Les thromboses veineuses superficielles ne font pas partie des critères de classification lorsqu'elles sont isolées.

Que ces thromboses soient artérielles ou veineuses, leur association aux aPL confère un risque de récurrence très élevé. Dans plus de 60 % des cas, les récurrences surviennent dans un territoire veineux lorsque le premier épisode a été veineux, et dans un territoire artériel après un premier épisode artériel [2, 50, 51].

#### **2.1.4.2. Manifestations obstétricales**

Les critères de classification sont les suivants [2] :

- $\geq 1$  morts inexplicables d'un fœtus de morphologie normale (établie par échographie ou examen direct), à partir de la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation,
- ou
- $\geq 1$  naissances prématurées d'un nouveau-né de morphologie normale avant la 34<sup>ème</sup> semaine de gestation à cause :
    - o d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie sévère,
    - o ou de signes reconnus d'insuffisance placentaire.
- ou
- $\geq 3$  avortements spontanés consécutifs inexplicables avant la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation en l'absence d'anomalie maternelle anatomique ou hormonale et sans cause chromosomique maternelle ou paternelle.

### ***2.1.5. Autres manifestations cliniques***

Certaines autres manifestations cliniques sont présentes au cours du SAPL mais ne font pas partie des critères de classification. C'est le cas des valvulopathies, du *livedo reticularis*, de la thrombopénie, des néphropathies spécifiques ou des atteintes neurologiques non ischémiques. Certaines manifestations cliniques sont fréquentes mais aspécifiques. De plus, celles-ci sont présentes chez des patients porteurs d'aPL et n'ayant présenté ni thrombose ni manifestation obstétricale. Cela ne représente pas un SAPL dans sa conception actuelle. Des études pourraient concerner spécifiquement ces sous-groupes de patients car il n'est pas certain que leur prise en charge fasse appel aux mêmes traitements que le SAPL défini selon les critères de classification de Sydney [2].

Selon les auteurs des critères de Sydney, même si certains critères sont indiscutablement fréquents mais non spécifiques et leur association avec le SAPL reconnue, leur adoption comme critères de classification pourrait diminuer la spécificité diagnostique.

#### ***2.1.5.1. Valvulopathies (cf chapitre 2.2)***

Les atteintes valvulaires cardiaques (végétations, épaissement valvulaire et dysfonction) sont fréquentes dans le SAPL, indépendamment du lupus [6]. Les végétations de type Libman-Sacks sont considérées comme très évocatrices du SAPL mais la part respective du lupus systémique associé à des aPL reste à préciser. Lors de la rédaction des critères de classification du SAPL [2], les données ont été jugées contradictoires, en raison des différences de techniques échographiques, de description des lésions valvulaires, de l'association inconstante avec les aPL et de l'hétérogénéité de la population [52, 53] (niveau de preuve : II); des facteurs de confusion incluant l'âge, l'HTA, l'obésité (niveau de preuve : I) [54]. Le comité de rédaction a proposé une définition pertinente des atteintes valvulaires cardiaques associées au SAPL. Cependant, un consensus minimal a été proposé et les atteintes valvulaires cardiaques n'ont pas été retenues comme critère de classification. Par conséquent, d'après les auteurs [2], il est proposé d'évaluer individuellement plutôt que de manière routinière, l'indication d'une recherche d'aPL chez les patients se présentant pour une valvulopathie.

Il est recommandé d'effectuer une échographie dans les conditions suivantes [2] :

- échographie transthoracique (ETT) ou échographie transoesophagienne (ETO),
- utilisation du doppler pour quantifier une insuffisance ou un rétrécissement,
- interprétation par 2 échographistes expérimentés,
- la capacité fonctionnelle et l'évaluation objective de l'atteinte cardiaque doit être rapportée en accord avec les critères diagnostiques révisés de la *New York Heart Association* (NYHA) [55],
- la confirmation de l'atteinte valvulaire cardiaque peut aussi être réalisée par la découverte anatomo-pathologique d'une endocardite de Libman-Sacks, chez des patients atteints de lupus [56],
- Les présences d'un antécédent de fièvre rhumatoïde ou d'une endocardite infectieuse doivent être exclues,
- Pour les patients atteints de lupus, il faut également s'assurer qu'ils présentent bien les critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR) [57, 58].

Les valvulopathies associées aux aPL sont définies comme suit [2] :

- coexistence d'aPL (critères biologiques de SAPL, cf. page 41)

*et*

- de lésions valvulaires détectées par échocardiographie (ETT *et/ou* ETO) :
  - o épaissement valvulaire > 3 mm
  - o épaissement localisé concernant la partie proximale ou moyenne de la cusp
  - o nodules irréguliers sur le versant atrial du bord libre de la valve mitrale, *et/ou* sur le versant ventriculaire de la valve aortique

*et/ou*

- insuffisance modérée à sévère *et/ou* rétrécissement mitrale *et/ou* aortique *ou* une combinaison des deux.



### 2.1.5.2. *Livedo*

La présence d'un *livedo* est fréquente au cours du SAPL mais n'est pas spécifique de ce syndrome. Différents aspects cliniques ont été décrits : *livedo reticularis*, *livedo racemosa*. Dans une cohorte de 200 patients [59], parmi les manifestations dermatologiques, le *livedo reticularis* est l'atteinte dermatologique la plus fréquente (25.5% des patients). Il est significativement associé aux événements artériels ischémiques cérébraux et ophtalmiques (OR=10.8 [IC 95% : 5.2–22.5]), aux crises d'épilepsie (OR=6.5 [IC 95% : 2.6–16]), aux événements artériels (OR=6 [IC 95% : 2.9–12.6]), aux valvulopathies (OR=7.3 [IC 95% : 3.6–14.7]) et à l'HTA >160/90 mm Hg (OR=2.9 [IC 95% : 1.5–5.7]). La présence de thromboses microvasculaires cutanées est souvent observée dans le SAPL, en l'absence d'inflammation de la paroi artérielle, mais elle n'est pas nécessaire au diagnostic.

**Figure 5.** *Livedo Racemosa* du torse chez un patient présentant un syndrome des antiphospholipides (SAPL) secondaire à un lupus



### 2.1.5.3. *Thrombopénie*

Deux mécanismes sont rencontrés :

- une thrombopénie par destruction plaquettaire accélérée de nature immunologique (auto-anticorps concomitants aux aPL et dirigés spécifiquement contre les glycoprotéines majeures et spécifiques des plaquettes) [60], chez les patients présentant des aPL ou un SAPL. Ce type de thrombopénie est associé à un risque hémorragique propre à toute thrombopénie auto-immune.
- une thrombopénie consécutive à une activation de la coagulation (*via* la thrombine) ou d'un processus de consommation sera associée à un risque accru de thrombose. C'est le cas du purpura thrombotique idiopathique.

Il est donc difficile de déterminer le mécanisme et la signification de la thrombopénie si l'on ne dispose pas d'éléments évolutifs. C'est pour cette raison que la thrombopénie ne fait plus partie des critères de classification de Sydney [2] comme cela avait été le cas lors des précédentes classifications [61].

Ainsi, il est proposé d'utiliser le terme de « thrombocytopénie associée aux aPL » qui correspond aux caractéristiques suivantes :

- Thrombocytopénie < 100 G/L confirmée à 12 semaines d'intervalle (modérée : 50-100 G/L ; sévère : < 50 G/L),
- Exclusion des patients présentant un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), une coagulation intra-vasculaire disséminée, une pseudo-thrombocytopénie et une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH).

#### ***2.1.5.4. Néphropathie associée aux anticorps antiphospholipides (aPL)***

Une atteinte rénale spécifique a été décrite au cours du SAPL. Elle est caractérisée par une vasculopathie des artérioles et des capillaires glomérulaires responsables d'une ischémie rénale chronique. Ces lésions ont été décrites au cours du SAPL primaire comme au cours du SAPL associé au lupus. Les critères histologiques de l'atteinte rénale due aux aPL ne sont pas validés. Cependant une définition de cette atteinte est proposée :

- microangiopathie thrombotique incluant les artérioles et les capillaires glomérulaires

*et/ou*

- une ou plusieurs autres anomalies telles que l'hyperplasie intimale fibrosante, l'atrophie corticale focale...

Il est nécessaire d'exclure les autres causes d'ischémie rénale chronique pour retenir ce diagnostic (vascularite, syndrome hémolytique et urémique, PTT, HTA maligne...).

#### ***2.1.5.5. Atteintes neurologiques non ischémiques***

Si les AIT ou les AVC ischémiques font partie intégrante des critères cliniques de SAPL et ont fait l'objet d'un consensus [62], d'autres manifestations neurologiques ont été rapportées. Leur lien avec les aPL et avec le SAPL n'est pas établi de façon formelle. Au cours du SAPL ont été décrits la survenue d'une démence, d'une myélopathie transverse, d'une épilepsie, de céphalées ou de migraines, ainsi que la survenue de troubles cognitifs. S'il est vraisemblable qu'un mécanisme ischémique puisse expliquer ce type de manifestations au cours du SAPL, il est peu probable que les aPL soient impliqués dans l'épilepsie essentielle ou la sclérose en plaque comme cela a été parfois suggéré. Enfin, ces données proviennent d'études rétrospectives et il semble nécessaire de réaliser des études prospectives afin de conclure sur une relation causale entre la présence d'aPL et ces manifestations neurologiques.

### 2.1.6. Critères biologiques de classification

Les critères biologiques de classification sont les suivants [2] :

1. Présence d'un anticoagulant circulant (ACC) (*lupus anticoagulant* : LA en anglais) dans le plasma, à au moins 2 reprises espacées de  $\geq 12$  semaines, mis en évidence suivant les recommandations de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) [2].

Le LA est mieux corrélé que l'aCL concernant les événements thrombotiques et les complications obstétricales. La recherche d'un LA par test de coagulation peut être effectuée de 2 manières :

- temps de céphaline avec activateur (TC+A)
- test pour lequel la coagulation est déclenchée par le venin de vipère Russell (dRVVT). Son avantage est de ne pas interférer avec d'éventuelles modifications concomitantes des facteurs propres à la voie intrinsèque (par exemple franche élévation du facteur VIII en raison d'un syndrome inflammatoire ou traitement par héparines).

La positivité d'un des 2 tests suffit pour conclure à la présence d'un LA.

Sur le plan biologique, le cheminement diagnostique se fait en 4 étapes [63] :

- Etape 1 : Tests de dépistage : Prolongation d'un test de dépistage de coagulation phospholipide dépendant. Compte tenu de la grande hétérogénéité des LA, aucun test ne permet à lui seul, de détecter l'ensemble des LA, il est donc recommandé d'effectuer au moins deux tests explorant deux segments différents de la cascade classique de la coagulation :
  - o voie intrinsèque : TC+A, temps de coagulation avec kaolin ; La sensibilité du TC+A au LA est variable selon les réactifs et est comprise entre 45 et 70 %.  
Un TC+A normal n'élimine pas la présence d'un LA ;
  - o voie extrinsèque : temps de thromboplastine diluée;
  - o voie finale commune : temps de venin de vipère Russell diluée (dRVVT), temps de textarine et d'ecarine, temps de venin de vipère Taipan ;

- Etape 2 : Recherche d'un effet inhibiteur : Absence de correction de l'allongement du temps de coagulation dans le test de dépistage après mélange avec un plasma normal pauvre en plaquettes. La correction ou non de l'allongement du test de coagulation peut être évaluée en utilisant l'index de Rosner :

$$\text{Index de Rosner} = \frac{\text{Temps du mélange (M+T)} - \text{Temps du Témoin (T)}}{\text{Temps du Malade (M)}} \times 100$$

Un index de Rosner supérieur ou égal à 15 est en faveur d'un ACC.

D'autres critères peuvent être utilisés comme le ratio :  $\frac{\text{Temps du mélange (M+T)}}{\text{Temps du témoin (T)}}$   
avec des valeurs seuils généralement à 1,2.

- Etape 3 : Tests de confirmation : raccourcissement ou correction du temps de coagulation dans le test de dépistage par l'addition d'un excès de phospholipides.
- Etape 4 : Exclusion d'autres coagulopathies comme par exemple la présence d'un inhibiteur du facteur VIIIc ou d'héparine.

Ces tests de coagulation ne permettent pas d'évaluer avec précision la puissance de l'activité LA, et il n'existe notamment pas de corrélation entre l'importance de l'allongement des tests ou de l'index de Rosner et la sévérité des complications thrombotiques ou obstétricales. L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti $\beta_2$ -GPI et antiprothrombine ayant une activité LA *in vitro* pourrait permettre une quantification plus standardisée de l'activité LA des patients [64].

Le diagnostic différentiel biologique est celui d'un auto-anticorps se liant contre un facteur protéique en phase fluide, comme le facteur VIII par exemple (auto-anticorps hémorragipares par opposition aux aPL). Malgré leur appellation les aPL détectés par tests de coagulation sont associés à un risque de thrombose plus important que ceux détectés uniquement par les autres techniques [14, 49].

2. Anticorps anticardiolipides (aCL) d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99<sup>ème</sup> percentile), présents à au moins 2 reprises avec des mesures espacées de  $\geq$  12 semaines, par ELISA standardisé [2].

Dans ces tests ELISA, le cardiolipide (antigène) est adsorbé dans le fond des puits d'une plaque en plastique. L'antigène réel, la  $\beta_2$ -GPI, est fourni par différentes solutions (gamme) et par le sérum du patient contenant les anticorps. L'antigène se lie au cardiolipide (réaction antigène-anticorps). Ce type d'ELISA ne détecte pas les anticorps dirigés contre la prothrombine. Il existe de nombreuses variantes de ces tests et beaucoup de trousse commerciales. Malgré des ateliers internationaux, la standardisation reste médiocre alors que l'expression en « unités internationales » indiquerait le contraire. Ainsi la référence aux travaux collaboratifs récents entrepris dans le cadre du Forum européen sur les aPL semble s'imposer [65]. Les seuils de positivité doivent être déterminés en fonction des 95<sup>ème</sup> et 99<sup>ème</sup> percentiles des valeurs obtenues dans une population témoin soigneusement sélectionnée. Compte tenu des limites de ce test, il a été récemment proposé de modifier la classification internationale du SAPL [2] en supprimant la recherche d'aCL [66] ; ce sujet fait actuellement l'objet d'un débat [67].

3. Anticorps anti $\beta_2$ -GPI d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre > 99<sup>ème</sup> percentile, présents à au moins 2 reprises avec des mesures espacées de  $\geq$  12 semaines, par ELISA standardisé et en accord avec les procédures recommandées [2].

Dans cette approche l'antigène immobilisé sur la plaque ELISA est l'antigène spécifique des anticorps dits « anticardiolipides », la  $\beta_2$ -GPI. Ces anticorps représentent un facteur de risque indépendant de thrombose [68, 69] et de complications obstétricales [70, 71]. L'agrément inter-laboratoire et sa spécificité pour le diagnostic de SAPL sont meilleurs comparé à l'aCL. Chez 3 à 10% des patients atteints de SAPL, l'anti $\beta_2$ -GPI est le seul test positif [72-74]. L'interprétation de l'anti $\beta_2$ -GPI d'isotype IgM doit prendre en compte une interférence possible avec la cryoglobuline et le facteur rhumatoïde. En dehors des études cliniques, la recherche d'anti $\beta_2$ -GPI est utile pour diagnostiquer un SAPL, en particulier lorsque les recherches de LA et d'aCL sont négatives et qu'un SAPL est hautement suspecté.

### ***2.1.7. Autres tests biologiques***

D'autres tests sont décrits mais ne font pas partie des critères de classification [2].

Les tests ELISA utilisant comme antigène-substrat d'autres molécules éventuellement pertinentes dans la pathogénie du SAPL ne font pas actuellement partie des critères de classification. C'est le cas en particulier des tests ELISA pour la recherche des anticorps anti-prothrombine, antiphosphatidyléthanolamine, antiphosphatidylsérine ou dirigés contre des complexes phosphatidylsérineprothrombine. C'est également le cas des ELISA détectant les isotypes IgA anticardiolipides ou anti $\beta_2$ -GPI dont le caractère pathogène n'est pas établi formellement.

L'intérêt des tests « d'hypercoagulabilité » a fait l'objet de plusieurs études dont certaines suggèrent l'intérêt de la mesure des D-dimères et des fragments 1+2 (marqueurs d'activation de la coagulation *in vivo*), en complément des tests classiques. D'autre part, des profils particuliers associés au risque de thrombose ont été décrits par les tests mesurant le travail thrombinique total et sa sensibilité à l'action inhibitrice de la protéine C activée – phénotypage global et *in vitro* de la coagulation [36, 37, 75].

## **2.1.8. Traitement**

### **2.1.8.1. Détermination du risque thrombotique dans le syndrome des antiphospholipides (SAPL)**

Le choix du traitement optimal doit passer par l'évaluation du risque thrombotique associé aux aPL pour que les bénéfices potentiels des traitements antithrombotiques puissent être mis en balance avec les risques hémorragiques.

Une méta-analyse réalisée par Wahl *et al.* [49] a montré que chez des patients lupiques la présence d'un LA était le marqueur le plus prédictif du risque thrombotique avec un risque relatif (RR) de premier épisode de thrombose veineuse de 5,61 et de récurrence à 11,6 alors que la présence d'aCL n'induisait qu'un RR de respectivement 2,5 et 3,91.

Ces données ont été confirmées par la méta-analyse de Galli *et al.* [13] qui montre un RR associé au LA compris entre 5 et 16 quels que soient les tests de coagulation utilisés pour mettre en évidence ce LA. Dans ce travail, la moitié des études seulement montrait une association significative entre thrombose et présence d'aCL, uniquement d'isotype IgG et pour des valeurs supérieures à 33 à 40 UGPL.

#### **2.1.8.1.1. Sujets sans antécédent thrombotique**

Dans une cohorte de 551 patients lupiques dont la moitié avec des aPL, l'incidence thrombotique est de 2 pour 100 personnes-années [76]. L'OR de thrombose pour le LA était de 3.2 [IC 95% : 1.43-7.14] et pour des taux élevés d'aCL de 6.8 [IC 95% : 1.53-30.20]. Cependant, les patients lupiques ont une prévalence augmentée de thrombose même en l'absence d'aPL [77]. De plus, il n'existe que peu de données sur le risque thrombotique chez des patients porteurs d'aPL sans maladie sous-jacente. Parmi 552 sujets sains ayant volontairement donné leur sang, aucun événement thrombotique n'a été observé chez ceux pour lesquels un aPL a été mis en évidence [8]. En conséquence, le risque de thrombose chez les sujets asymptomatiques mais porteurs d'aPL, est inférieur à 1% par an [78].



### ***2.1.8.1.2. Patients aux antécédents thrombotiques***

Le risque de récurrence de thrombose chez les patients porteurs d'aPL est issu d'études rétrospectives de patients non traités ou dont le traitement a été interrompu [79]. Trois études prospectives suggèrent que le risque de récurrence est compris entre 10 et 67% [80-82]. Dans une grande étude prospective réalisée par Schulman *et al.* en 1998 [80], 412 patients ayant présenté un premier épisode de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) traité 6 mois par anticoagulation, ont été testés vis-à-vis des aPL et suivis prospectivement à partir de l'arrêt du traitement anticoagulant. Après 4 ans, 29% des patients porteurs d'un aCL ont présenté une récurrence thrombotique par rapport à 14% dans le groupe sans aPL (RR=2.1 [95% IC : 1.3-3.3]). Cependant ces données proviennent d'études contestées en raison de biais méthodologiques : la plupart des patients inclus dans ces études ne répondent pas à la classification internationale du SAPL [2] car la recherche d'aPL n'était effectuée qu'une seule fois, ou souvent effectuée après la récurrence. Chez les patients ne recevant pas de traitement antithrombotique, les études rétrospectives font état d'un taux de récurrence de 0.19 [83] ou 0.29 événements / année de suivi [84]. Ces études rapportent une récurrence thrombotique chez 52% à 69% des patients durant les 5 à 6 ans de suivi, sans tenir compte du type de traitement antithrombotique [83, 84].

L'incidence des thromboses était plus élevée durant les 6 premiers mois suivant l'interruption de traitement par warfarine, avec un taux d'événement de 1.30 par année de suivi. Généralement, les récurrences se font sur le même lit vasculaire (récurrence veineuse en cas de premier événement veineux, de même pour le réseau artériel) [83, 85].

### ***2.1.8.1.3. Risque hémorragique***

L'évaluation du risque hémorragique est issue des résultats d'études sur l'effet du traitement anticoagulant chez les patients porteurs de SAPL. Des hémorragies majeures sont présentes à une fréquence de 2 à 3% par an, ce qui comparable aux fréquences observées chez les patients non porteurs de SAPL mais traités par anticoagulant [50, 51].

## **2.1.8.2. Traitement antithrombotique du syndrome des antiphospholipides (SAPL)**

### **2.1.8.2.1. Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)**

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est la manifestation clinique la plus fréquente chez les patients présentant un SAPL. Elle représente 32% des patients répondant aux critères de classification [6].

Dans ce cas, le traitement initial consiste en un traitement par héparine non fractionnée (HNF) ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pendant au moins 5 jours, relayé par un traitement par antivitamine K (AVK) [86]. Comparé au placebo ou au sujet non traité, un traitement par AVK d'« intensité conventionnelle » (*International Normalized Ratio* ou INR entre 2 et 3), diminue le risque de récurrence thrombotique de 80 à 90% indépendamment de la présence ou non d'aPL [87].

Concernant le traitement au long cours de la MTEV, des séries de cas rétrospectives suggèrent qu'un traitement par AVK de « forte intensité » (INR > 3) est plus efficace que l'aspirine ou les AVK prescrits avec une intensité inférieure (INR < 3) [83, 84]. Cependant, 2 études randomisées [50, 51] ont montré qu'il n'y a pas de différence d'efficacité, en termes de prévention d'une récurrence thrombotique, selon l'intensité de l'anticoagulation par AVK (INR entre 2 et 3 vs. > 3).

Dans la première étude réalisée par Crowther *et al.* en 2003 [50], 114 patients présentant un SAPL ont été randomisés (74% avec un antécédent thrombotique veineux) et suivis pendant une durée moyenne de 2.7 ans. L'incidence des récurrences thrombotiques était de 10.7% chez les patients recevant un traitement par AVK de « forte intensité » (INR > 3) et de 3.4% chez les patients traités par AVK à une « intensité conventionnelle » (INR entre 2 et 3). Toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative (HR=3.1 [IC 95% : 0.6-15]). Les taux d'hémorragies majeures étaient comparables dans les 2 groupes (5.4% dans le groupe « forte intensité » et 6.9% dans le groupe « intensité conventionnelle »).

Dans la seconde étude réalisée par Finazzi *et al.* en 2005 [51], 109 patients présentant un SAPL ont été randomisés (89% avec un antécédent thrombotique) et suivis pendant une durée moyenne de 3.6 ans. L'incidence des récurrences thrombotiques était de 11.1% chez les patients recevant un traitement par AVK de « forte intensité » (INR > 3) et de 5.5% chez les patients traités par AVK à une « intensité conventionnelle » (INR entre 2 et 3). Toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative (HR=1.97 [IC 95% : 0.49-7.89]). De plus, les taux d'hémorragies globales n'étaient pas statistiquement différents dans les 2 groupes en dépit d'une tendance à l'augmentation des événements hémorragiques dans le groupe « forte intensité » (27.8% dans le groupe « forte intensité » et 14.6% dans le groupe « intensité conventionnelle » ; HR=2.18 [IC 95% : 0.92-5.15]).

Ces deux études étaient conçues pour tenter de démontrer la supériorité d'un traitement par AVK de « forte intensité » sur une « intensité conventionnelle » dans la prévention de récurrences thrombotiques. Par contre, aucune des 2 études n'était assez puissante pour démontrer l'équivalence statistique de ces 2 intensités de traitement par AVK. En combinant les résultats de ces 2 études dans une méta-analyse utilisant la méthode de Peto [88], il s'est avéré que le risque de saignement mineur est significativement plus élevé dans le groupe « forte intensité » par rapport au groupe « intensité conventionnelle » (OR=2.3 [IC 95% : 1.16-4.58], p=0.02) [51]. Par ailleurs, il n'y a pas de différence significative tant sur le plan des récurrences thrombotiques que des complications hémorragiques majeures ou globales.

On ne connaît pas la durée d'anticoagulation optimale chez les patients atteints d'un SAPL. Le risque de récurrence thrombotique apparaît être le plus élevé dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement anticoagulant mais on ne sait pas si ce risque décroît parallèlement à l'augmentation de la durée du traitement anticoagulant. Une étude prospective réalisée par Schulman *et al.* [80] et comprenant 211 patients porteurs d'aCL a comparé une « durée indéfinie » de traitement par AVK à une « durée conventionnelle » de 6 mois. Les résultats ont montré que le risque de récurrence est plus élevé dans le groupe « durée conventionnelle » (HR=7.7 [IC 95% : 2.4-25]). Dans une seconde étude observationnelle prospective réalisée par Kearon *et al.* [81], une recherche d'aPL et de LA a été effectuée après un premier épisode de MTEV. D'après celle-ci, le risque de récurrence thrombotique à 3 mois est multiplié par 4 [IC 95% : 1.2-13] chez les patients porteurs d'aPL comparés aux non porteurs. Bien que ces patients aient reçu un traitement antithrombotique, l'incidence des récurrences s'est avérée supérieure chez les patients porteurs d'aPL comparée aux non porteurs. Les études

s'intéressant aux patients atteints de SAPL et traités par antithrombotiques (principalement des AVK mais également de l'aspirine ou pas de traitement) rapportent une incidence de récurrences thrombotiques de 3 à 24% par an [50, 51, 85, 89]. Les études rétrospectives sembleraient surestimer ce taux de récurrence, qui est compris entre 53 et 69% [83, 84]. En conséquence, le consensus général est de proposer aux patients atteints de SAPL, une anticoagulation au long cours [86].

Les décisions concernant la durée optimale d'anticoagulation peuvent également être influencées par le type d'aPL (LA vs aCL ou les 2). Le LA semble être plus fortement associé aux événements thrombotiques, d'où la tendance à proposer le plus souvent une anticoagulation au long cours chez ces patients même si cette décision ne découle que d'un consensus d'expert.

Enfin, à notre connaissance, aucune donnée ne permet de conclure si le traitement antithrombotique peut être interrompu lorsque la recherche de LA devient négative au cours du suivi ou si les résultats sont en faveur de taux faibles d'aCL.

En conclusion, les patients porteurs d'aPL et aux antécédents de premier épisode d'événement thrombotique veineux devraient être traités par des AVK à une intensité conventionnelle (INR entre 2 et 3). La durée optimale du traitement anticoagulant est incertaine mais basée sur des études prospectives suggérant un taux élevé de récurrence après l'arrêt du traitement AVK ; ainsi, une durée prolongée pourrait être recommandée [78, 90].

#### ***2.1.8.2.2. Thrombose artérielle***

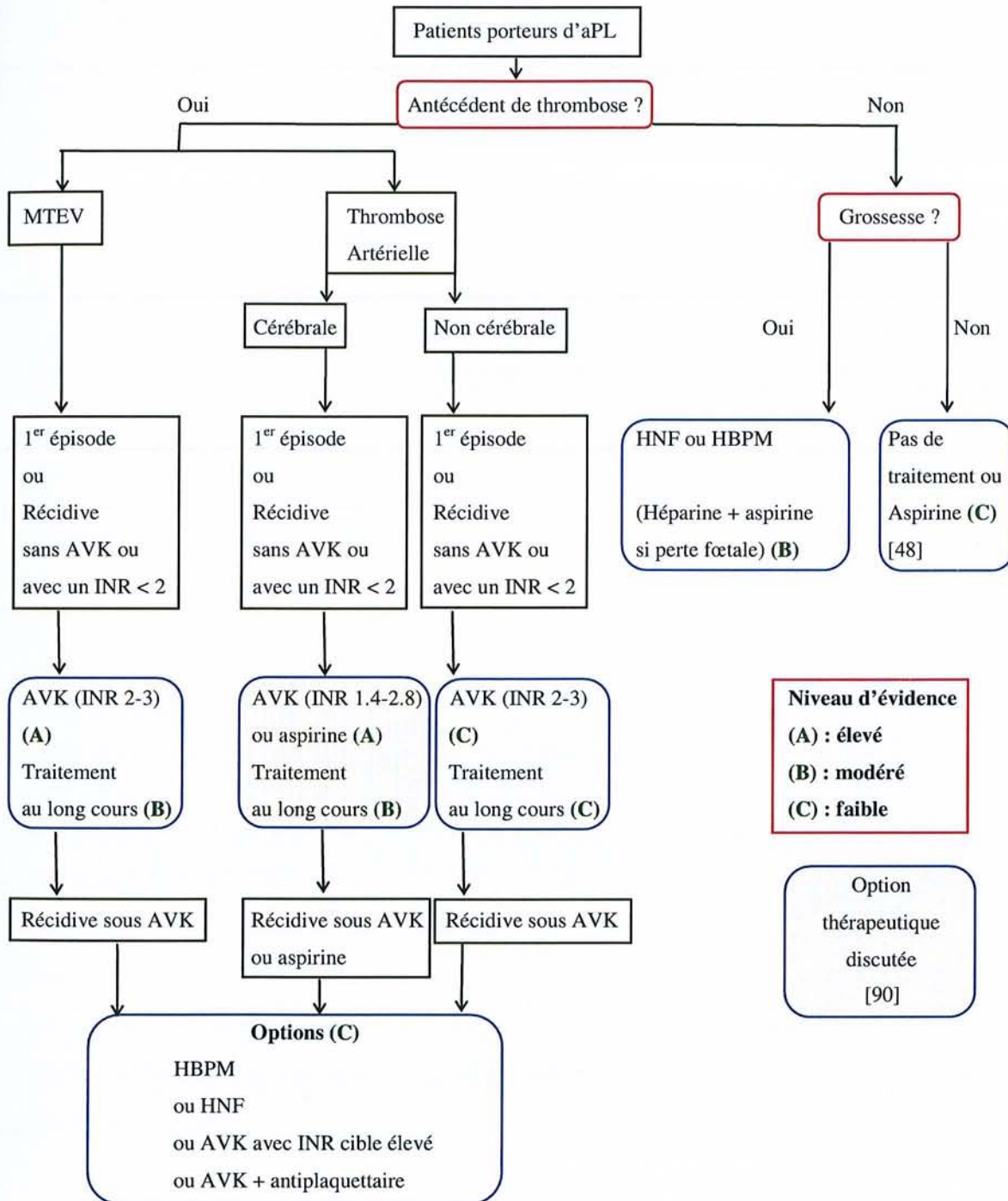
Les événements artériels dans le SAPL concernent principalement la circulation cérébrale avec comme principale manifestation clinique les AVC et les AIT présents respectivement chez 13% et 7% des patients atteints de SAPL [6]. L'association entre le SAPL et les autres thromboses artérielles, comme l'infarctus du myocarde, est plus rare [91].

Les AVK et l'aspirine sont équivalents dans la prévention des complications thromboemboliques des patients présentant un premier épisode d'AVC et des aPL. L'étude APASS [89] est une cohorte prospective randomisée, contrôlée et en double aveugle qui a comparé la warfarine (INR entre 1.4 et 2.8) et l'aspirine (325 mg/j) dans la prévention des

récidives d'AVC ou le risque de décès. Les patients ont été séparés en 2 groupes selon l'existence d'aPL ou non. Chez les 1770 patients inclus dans l'étude, il n'y a pas eu de différence significative en termes de risque d'événements thrombotiques ou hémorragiques entre les 2 groupes. La présence d'aPL (LA ou aCL) n'a pas été associée à une augmentation du risque de récurrence thrombotique : dans les 2 ans, une récurrence thrombotique était présente chez 24.2% des patients porteurs d'aPL et 24% des patients sans aPL (RR=0.98 [IC 95% : 0.8-1.2]).

En se basant sur les résultats de l'étude APASS [89], les patients présentant un premier épisode d'AVC et une seule positivité d'aPL, et qui de surcroît n'ont pas d'indication de traitement anticoagulant au long cours, se verront prescrire de l'aspirine ou de faibles doses d'AVK (INR entre 1.4 et 2.8) [62]. L'aspirine est préférée aux AVK en raison de sa facilité d'utilisation et de sa facilité d'emploi, ne nécessitant pas de surveillance biologique régulière. Lim *et al.* ont proposé un algorithme décisionnel concernant le traitement antithrombotique du SAPL [78] (**Figure 6**). Celui-ci est contesté, notamment en ce qui concerne le traitement par aspirine au long cours dans les suites d'un AVC [90].

**Figure 6 : Algorithme décisionnel concernant le traitement antithrombotique du syndrome des antiphospholipides (SAPL)**



## ***2.2. Syndrome des antiphospholipides (SAPL) et valvulopathie***

Le cœur est l'organe cible principal dans le SAPL. Depuis la description initiale du syndrome, la thrombose coronaire juvénile, l'HTAP et les atteintes endocardiques font partie des caractéristiques cliniques du SAPL [92]. Des études ultérieures ont décrit un large éventail de manifestations cardiaques dont les occlusions thrombotiques de la microcirculation myocardique et des thrombi muraux. Parmi toutes les manifestations cardiaques, l'atteinte valvulaire est de loin la plus fréquente [93].

### ***2.2.1. Définition***

Les atteintes valvulaires cardiaques (végétations, épaissement valvulaire et dysfonction) sont fréquentes dans le SAPL, indépendamment du lupus [6]. Les végétations de type Libman-Sacks sont considérées comme très évocatrices du SAPL mais la part respective du lupus systémique associé à des aPL reste à préciser. Lors de la rédaction des critères de classification du SAPL, les données ont été jugées contradictoires, en raison des différences de techniques échographiques, de description des lésions valvulaires, de l'association inconstante avec les aPL et de l'hétérogénéité de la population [52, 53] (niveau de preuve : II); des facteurs de confusion incluant l'âge, l'hypertension artérielle, l'obésité (niveau de preuve : I) [54]. Le comité de rédaction a proposé une définition pertinente des atteintes valvulaires cardiaques associées au SAPL (Annexe 2). Cependant, un consensus minimal a été proposé et les atteintes valvulaires cardiaques n'ont pas été retenues comme critère de classification. Par conséquent, d'après les auteurs, il est proposé d'évaluer individuellement plutôt que de manière routinière, l'indication d'une recherche d'aPL chez les patients se présentant pour une valvulopathie.

Afin de rechercher une valvulopathie associée aux aPL, il est recommandé d'effectuer une échographie dans les conditions suivantes :

- échographie transthoracique ou transoesophagienne
- utilisation du doppler pour quantifier une insuffisance ou un rétrécissement
- interprétation par 2 échographistes expérimentés
- la capacité fonctionnelle et l'évaluation objective de l'atteinte cardiaque doit être rapportée en accord avec les critères diagnostiques révisés de la NYHA [55].
- l'atteinte valvulaire cardiaque peut être aussi confirmée par la découverte anatomopathologique d'une endocardite de Libman-Sacks, chez des patients atteints de lupus [56].
- un antécédent de fièvre rhumatoïde ou d'endocardite infectieuse doit être exclu.
- pour les patients atteints de lupus, il faut également s'assurer qu'ils présentent bien les critères de l'ACR [57, 58].

### **2.2.2. Épidémiologie**

En accord avec de nombreuses études échographiques, l'atteinte valvulaire est fréquente dans le SAPL. Sa prévalence est comprise entre 32% et 82% [94-100] et varie en fonction de la technique utilisée : 32% à 40% en ETT et 60% à 82% en ETO [101].

L'évaluation échocardiographique de plusieurs séries de patients atteints d'un SAPL primaire révèle une prévalence de valvulopathie de 32 à 38% [56, 94, 95, 97, 98, 102]. Hojnik *et al.* [56] ont estimé une prévalence de 32 à 38% chez les patients atteints de SAPL primaire évalués par ETT. Plusieurs auteurs utilisant la méthode Doppler [103-105] ont rapporté une prévalence augmentée de valvulopathies chez les patients atteints de SAPL secondaire au lupus, comparés aux patients lupiques sans aPL. Environ 89% des patients lupiques et présentant une valvulopathie ont des aPL, comparé à 44% des patients sans valvulopathie [54]. Dans une étude utilisant l'ETO chez 40 patients avec un SAPL primaire, Turiel *et al.* [100] ont trouvé une atteinte valvulaire chez 33 patients (82%). Cette étude a également suggéré qu'un taux élevé d'aCL IgG > 40 GPL était un facteur de risque d'événements thromboemboliques touchant 25% des patients.



Plusieurs études échographiques s'opposent sur l'hypothèse suivant laquelle les patients lupiques ont plus souvent des valvulopathies que les patients atteints de SAPL primaire ou que les patients lupiques avec ou sans aPL présentent des prévalences de valvulopathies différentes. Neshier *et al.* [98], en reprenant les résultats de 13 études, ont trouvé que 48% des patients atteints de SAPL secondaire au lupus présentaient des valvulopathies comparés à 21% chez les patients lupiques sans aPL. Les valvulopathies étaient présentes chez 36% des patients atteints de SAPL primaire. Nihoyannopoulos *et al.* [103] ont montré que 50% des patients lupiques présentant un titre élevé d'aCL > 100 UPL avaient des valvulopathies comparés à 37% des patients lupiques avec un titre plus faible d'aCL (9 à 100 UPL) et 14% des patients sans aCL. Khamashta *et al.* [104] ont rapporté que parmi les patients atteints de SAPL secondaire au lupus, 16% ont des végétations valvulaires et 38% ont une insuffisance mitrale (comparé à 1.2% et 12% respectivement, chez les patients lupiques sans aPL). Contrairement à ces résultats, Roldan *et al.* [106] ont trouvé des prévalences de valvulopathies comparables entre les patients lupiques avec (77%) ou sans (72%) aPL.

En général, les lésions valvulaires sont fréquemment détectées chez les patients avec un SAPL primaire, particulièrement quand le syndrome se manifeste par des thromboses artérielles périphériques [102]. En effet, les complications thrombo-emboliques, comme les AVC sont plus fréquents chez les patients présentant des valvulopathies [94, 95]. Récemment, Erdogan *et al.* ont diagnostiqué une insuffisance mitrale chez 77.4% des patients atteints de SAPL primaire et ont montré que tous leurs patients atteints d'AVC présentaient une valvulopathie [107].

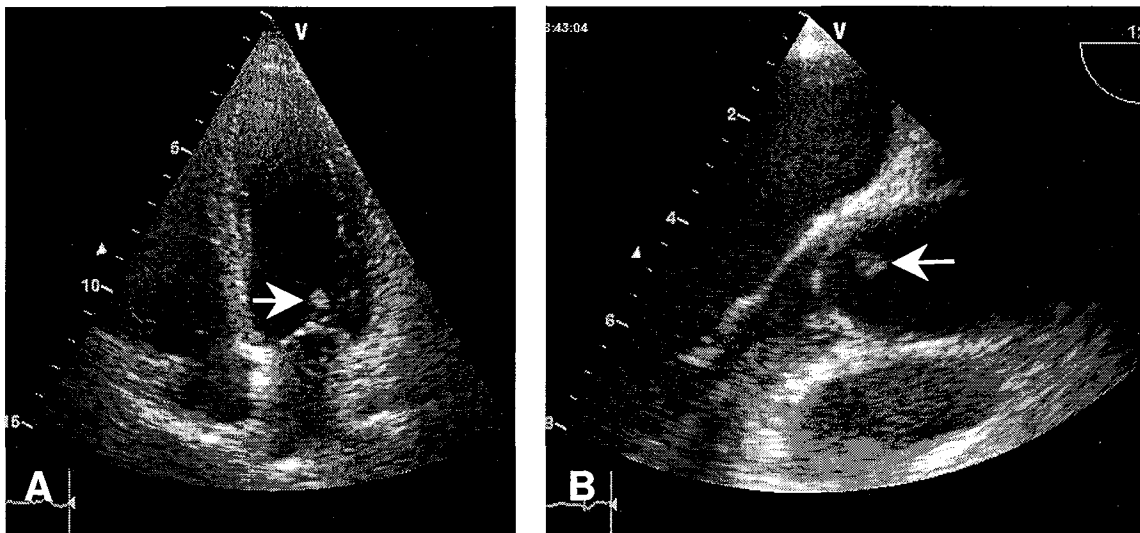
L'épaississement des feuillets valvulaires est la lésion la plus fréquente chez les patients avec un SAPL primaire ou secondaire au lupus. Chez les patients avec un SAPL primaire, il existe une corrélation significative entre un titre d'aCL > 40 GPL et l'épaississement valvulaire > 3mm [100].

Les atteintes valvulaires du cœur gauche sont les plus fréquentes, avec une atteinte mitrale prédominante. Les anomalies échographiques mises en évidence (Figure 8 à Figure 12) incluent l'épaississement valvulaire, les nodules et les végétations. L'atteinte typique est un épaississement nodulaire symétrique sur les bords des cusps [94, 95, 99, 108]. Ces atteintes valvulaires peuvent être hémodynamiquement non significatives ou peuvent conduire à une

insuffisance ou une sténose. Dans certains cas, une atteinte sévère peut nécessiter un remplacement valvulaire.

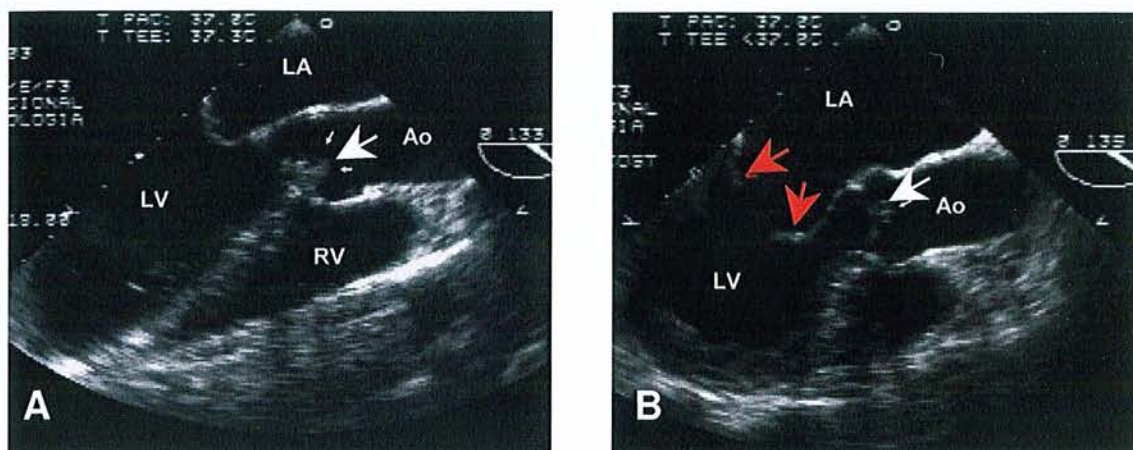
À titre d'exemple, l'insuffisance mitrale est l'atteinte valvulaire la plus fréquente avec une prévalence de 22% chez les patients atteints de SAPL primaire. L'insuffisance aortique est moins fréquente car elle n'est décrite que dans 6% des cas [98]. L'atteinte des valves du cœur droit est bien plus rare.

**Figure 7. Echocardiographie chez une patiente présentant un syndrome des antiphospholipides (SAPL) (Remerciements aux Drs Selton-Suty et Bruntz – CHU de Nancy)**



Découverte suite à un AVC de nodules : (A) dans l'appareil sous-valvulaire mitral (ETT 4 cavités) et (B) de part et d'autre de la valve aortique (ETO coupe grand axe).

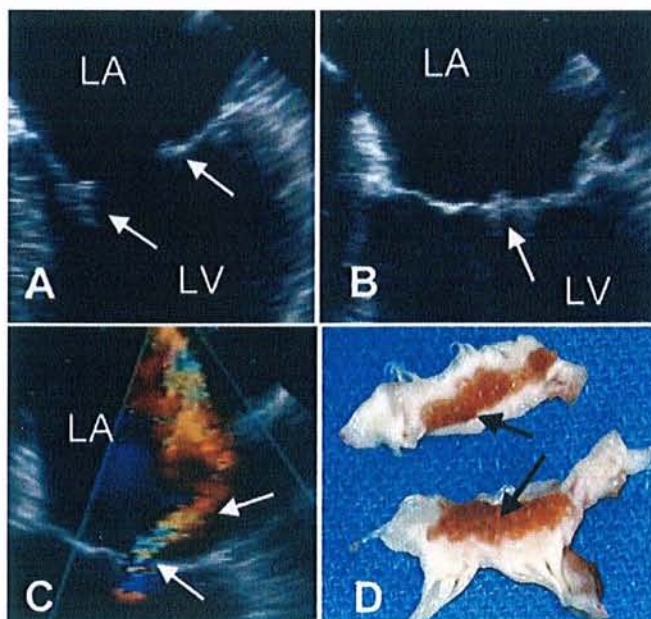
Figure 8. Syndrome des antiphospholipides (SAPL) primaire : ETO coupe grand axe, d'après Amigo *et al.* [109]



(A et B) Nodules sur le versant artériel de la valve aortique (flèches blanches) et (B) sur le versant atrial de la valve mitrale (flèches rouges).

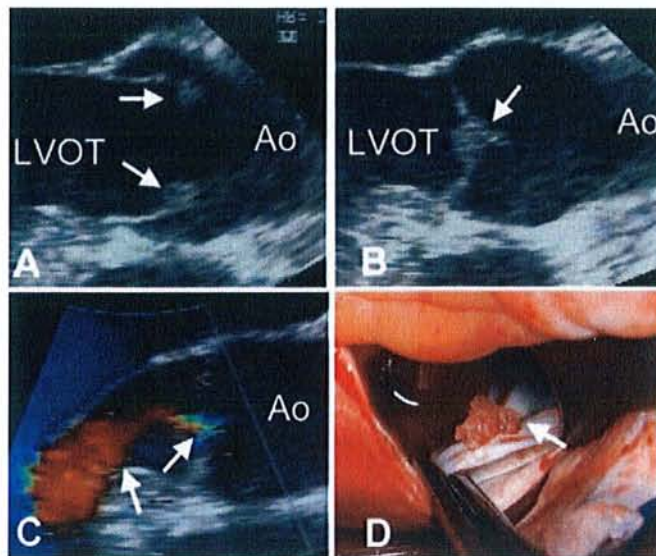
Ao : aorte ; LV: ventricule gauche ; RV: ventricule droit ; LA: oreillette gauche

Figure 9. Syndrome des antiphospholipides (SAPL) : ETT coupe 4 cavités, d'après Qaddoura *et al.* [108]



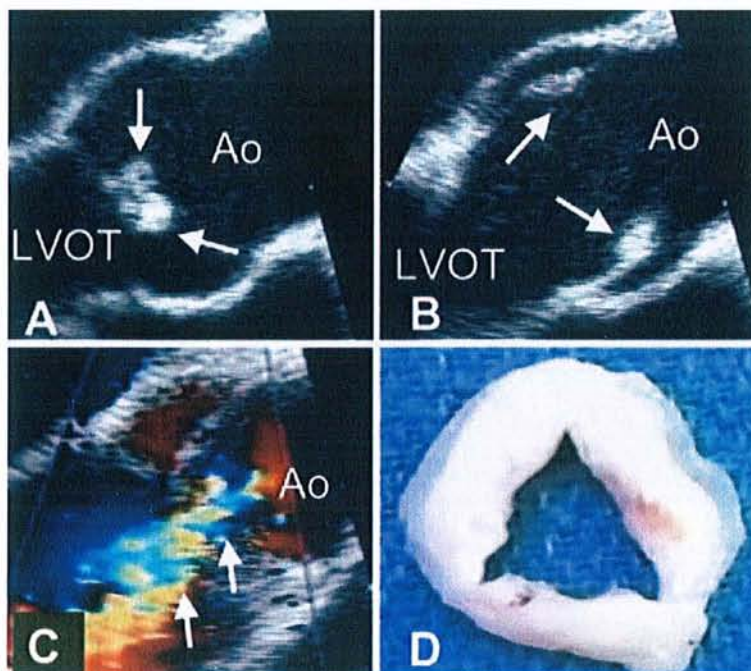
(A) Epaissement focal, nodulaire, symétrique, des extrémités des feuillets valvulaires mitraux en diastole et (B) en systole. (C) Insuffisance mitrale significative. (D) Végétations thrombotiques situées sur les feuillets de la valve mitrale. LA : oreillette gauche ; LV : ventricule gauche.

Figure 10. Syndrome des antiphospholipides (SAPL) : ETT coupe parasternale grand axe, d'après Qaddoura *et al.* [108]



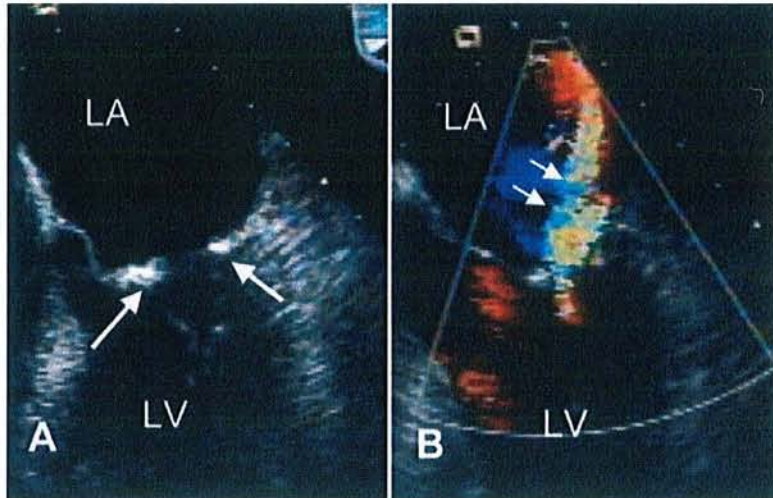
(A) Epaissement focal, nodulaire, symétrique des extrémités des cusps aortiques en systole et (B) en diastole. (C) Insuffisance aortique significative. (D) Vue per-opératoire de la valve aortique avec thrombus fibrineux. LVOT : chambre de chasse du ventricule gauche ; Ao : aorte.

Figure 11. Syndrome des antiphospholipides (SAPL) : ETO coupe grand axe, d'après Qaddoura *et al.* [108]



(A) Epaissement focal, nodulaire, symétrique des extrémités des cusps aortiques en diastole et (B) en systole. (C) Insuffisance aortique significative. (D) Pièce opératoire : Valve aortique. LVOT : chambre de chasse du ventricule gauche ; Ao : aorte.

Figure 12. Syndrome des antiphospholipides (SAPL) : ETO coupe 4 cavités, d'après Qaddoura *et al.* [108]



(A) épaissement focal, nodulaire, symétrique, des extrémités des feuillets valvulaires mitraux. (B) Insuffisance mitrale significative. LA : oreillette gauche ; LV : ventricule gauche.

L'épaississement des cusps est la lésion la plus fréquente détectée par échocardiographie et peut être à tort considérée comme une atteinte rhumatismale. Cependant, les épaissements nodulaires sont fréquemment décrits aux extrémités des cusps dans les atteintes valvulaires associées au SAPL, au contraire de l'épaississement ou la fusion de l'appareil sous-valvulaire, plutôt décrit dans le rhumatisme articulaire aigu (RAA). Une évaluation clinique, échocardiographique et immunologique est nécessaire afin de différencier l'atteinte valvulaire associée au SAPL d'une atteinte rhumatismale [110]. On peut résumer les principales différences rencontrées dans l'atteinte valvulaire du SAPL, le RAA et l'endocardite infectieuse (Tableau 1).

**Tableau 1. Caractéristiques des atteintes valvulaires dues au syndrome des antiphospholipides (SAPL), au rhumatisme articulaire aigu (RAA) ou à l'endocardite infectieuse**

Caractéristiques	Atteinte du SAPL	RAA	Endocardite infectieuse
<b>Fièvre</b>	+/-	+/-	+
<b>Hyperleucocytose</b>	-	-	+
<b>CRP</b>	-	-	+
<b>Hémocultures/sérologies</b>	-	-	+
<b>aPL</b>	+	-	-
<b>Échocardiographie</b>	Épaississement valvulaire diffus. Très rares épaissements ou fusions des cordages, calcification des cusps.	Épaississement localisé des valves incluant l'extrémité des cusps. Fréquents épaissements ou fusions des cordages, calcification des cusps.	Masse mobile localisée sur la face auriculaire des valves atrioventriculaires ou sur la face aortique de la valve aortique. Abscès et perforation sont fréquents.

### 2.2.3. Histopathologie

L'histopathologie de l'atteinte valvulaire associée au SAPL a été étudiée à partir des années 1990.

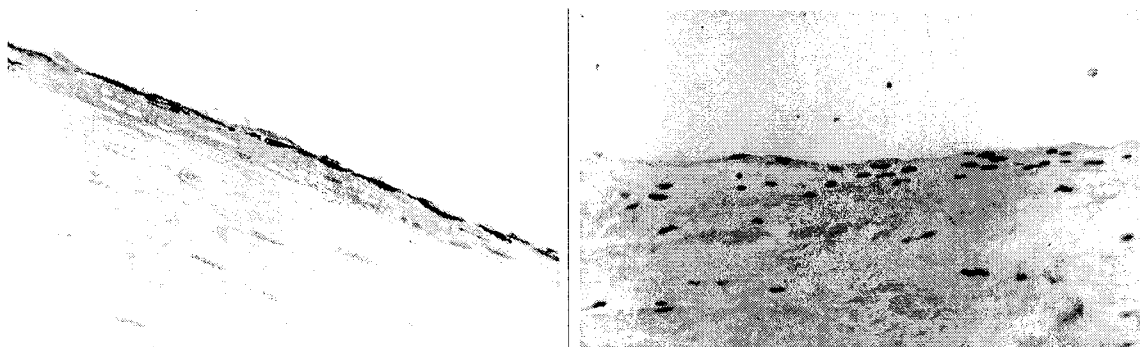
Dans une étude réalisée par Garcia-Torres *et al.* [111] incluant 18 patients atteints d'un SAPL primaire, les atteintes macroscopiques consistaient en un épaissement valvulaire, une surface rugueuse, une thrombose et une fusion commissurale. Les caractéristiques microscopiques étaient une thrombose capillaire, un œdème focal, des hémorragies, une nécrose, des thromboses superficielles laminaires et verruqueuses et une infiltration cellulaire limitée. Par ailleurs était observée une prolifération vasculaire de même qu'une fibrose laminaire et nodulaire et des calcifications focales. L'immunofluorescence était négative pour les aCL IgG, IgA et IgM ainsi que pour les fractions du complément C1q, C3 et C4. L'étude en microscopie électronique a montré des fibroblastes activés dans une matrice réticulée.

Dans une autre étude, Ziporen *et al.* [112] ont examiné les modifications immunopathologiques à partir de 13 valves chez 8 patients atteints de SAPL primaire ou

secondaire à un lupus. Le groupe contrôle consistait en 5 valves de morphologie anormale et 11 valves normales. De manière assez intéressante, il a été mis en évidence un dépôt linéaire sous-endothélial d'Ig avec des fractions du complément. Une immunoglobuline IgG se fixant aux cardiolipides a été éluee d'une valve d'un des patients atteints de SAPL secondaire à un lupus. Aucune anomalie n'était présente dans les valves du groupe contrôle. Cette observation est semblable à celle concernant le dépôt de complexes immuns dans la jonction dermo-épidermique chez les patients atteints de lupus. Des résultats similaires ont été décrits par Amital *et al.* [113] chez un patient atteint d'un SAPL secondaire au lupus avec une endocardite de Libman-Sacks sur la valve mitrale. Ces auteurs suggèrent que le dépôt d'aPL sur les valves cardiaques initie un processus inflammatoire impliquant la voie du complément, à l'origine d'une cascade se terminant par la formation d'une endocardite de Libman-Sacks.

En accord avec cette hypothèse et à la recherche de marqueurs d'activation endothéliale chez les patients présentant un SAPL, Afek *et al.* [114] ont décrit une activation endothéliale par le biais d'une augmentation de l'expression de l'intégrine  $\alpha_3\beta_1$  sur des valves présentant une endocardite thrombotique non bactérienne (Figure 13).

**Figure 13. Dépôt endothélial d'intégrine  $\alpha_3\beta_1$  en cas d'endocardite thrombotique non bactérienne, d'après Afek *et al.* [114].**



**Endocardite thrombotique non bactérienne :**

Dépôt endothélial d'intégrine  $\alpha_3\beta_1$

(Présence d'un liseré noir endothélial)

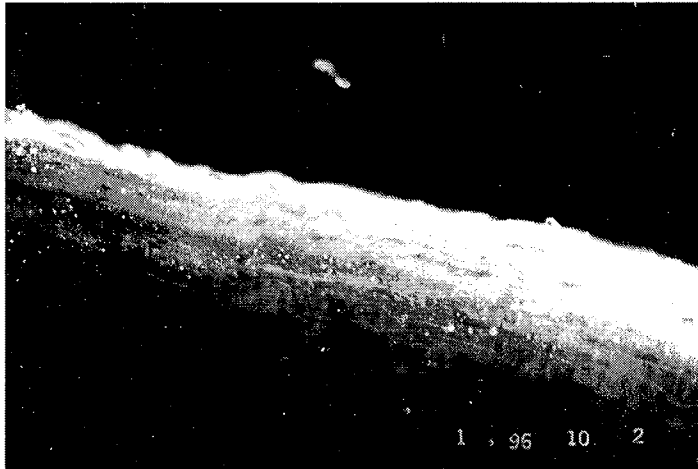
**Valve contrôle :**

Absence de dépôt endothélial d'intégrine  $\alpha_3\beta_1$

(Absence de liseré noir endothélial)

Parallèlement, la présence de dépôts d'Ig (Figure 14) a conduit à l'hypothèse suivant laquelle l'activation endothéliale et l'atteinte valvulaire étaient dues aux dépôts d'aPL.

**Figure 14. Atteinte valvulaire du syndrome des antiphospholipides (SAPL) en immunofluorescence, d'après Afek *et al.* [114]**



**Immunofluorescence : Dépôt d'IgM sur la valve d'un patient présentant un SAPL.**

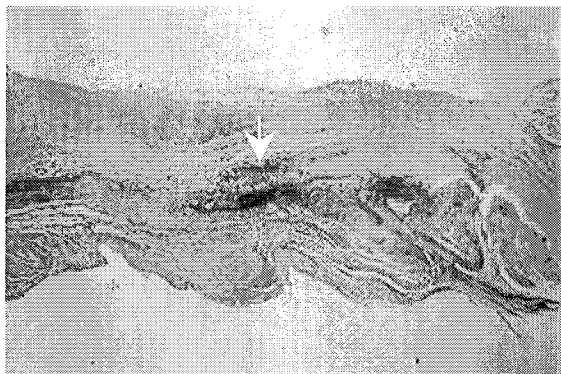
Toujours concernant l'activation endothéliale, Farzaneh-Far *et al.* [115] ont montré que les patients lupiques avec des aPL ont des taux circulants élevés de VCAM-1 et de récepteurs au TNF. Les taux de récepteurs au TNF étaient plus élevés chez les patients porteurs d'aPL comparés à ceux sans aPL. Le VCAM-1 est produit par les cellules endothéliales activées et les monocytes activés sont une source potentielle de récepteurs au TNF. Les auteurs ont suggéré que les aPL, en induisant une activation endothéliale et un recrutement monocyttaire, pouvaient initier une cascade inflammatoire à l'origine de l'atteinte valvulaire.

Bien qu'il y ait un consensus général selon lequel l'atteinte endothéliale déclenche la cascade d'événements qui aboutit aux lésions valvulaires, un travail expérimental semble nécessaire afin d'étudier les conséquences initiales du SAPL sur la valve cardiaque.

En se basant sur l'histopathologie, les lésions valvulaires rencontrées dans le SAPL primaire consistent principalement en des dépôts superficiels ou intravasculaires de fibrine et ses conséquences (prolifération vasculaire, infiltration fibroblastique, fibrose et calcification) (Figure 15 et Figure 16). L'inflammation n'est pas la caractéristique principale de ce type de lésion [111].



**Figure 15.** Aspect microscopique valvulaire chez un patient présentant un syndrome des antiphospholipides (SAPL) primaire, d'après Amigo *et al.* [116]



Présence, dans la partie centrale de la valve, d'une petite zone de nécrose/thrombose, d'un œdème, ainsi que d'une rupture et une accumulation de fibres élastiques. Ces lésions proviennent d'une valve morphologiquement normale.

**Figure 16.** Végétation sur une valve fibrosée, d'après Amigo *et al.* [116]



Présence d'une thrombose capillaire en dessous de la végétation.

La  $\beta_2$ -GPI est la cible principale des aPL. Shoenfeld *et al.* [117] ont suggéré un mimétisme moléculaire entre des produits microbiens et la  $\beta_2$ -GPI comme mécanisme expliquant la synthèse d'aPL pathogènes dans le SAPL. Blank *et al.* [118] ont montré que des dépôts d'anticorps anti $\beta_2$ -GPI présents sur les valves de patients étaient capables de reconnaître un peptide synthétique (TLRVYK) qui partage une séquence commune avec différents antigènes bactérien ou viral, faisant émettre l'hypothèse qu'un antigène bactérien pourrait induire une réaction croisée conduisant à la formation d'une endocardite thrombotique non bactérienne de Libman-Sacks.

#### ***2.2.4. Les végétations thrombotiques ou l'endocardite de Libman-Sacks***

Les valvulopathies rencontrées dans le lupus sont similaires à celles du SAPL. C'est le cas notamment des endocardites thrombotiques non bactériennes dites de Libman-Sacks (Figure 17 à Figure 19). L'association entre les végétations du lupus – les endocardites de Libman-Sacks – et les aPL a été pour la première fois décrite chez une jeune patiente lupique et porteuse d'un LA [119]. Plusieurs études échographiques portant sur un nombre important de patients ont confirmé que les patients lupiques porteurs d'aPL ont une prévalence augmentée de végétations, particulièrement sur la valve mitrale, par rapport à ceux sans aPL [103-106].

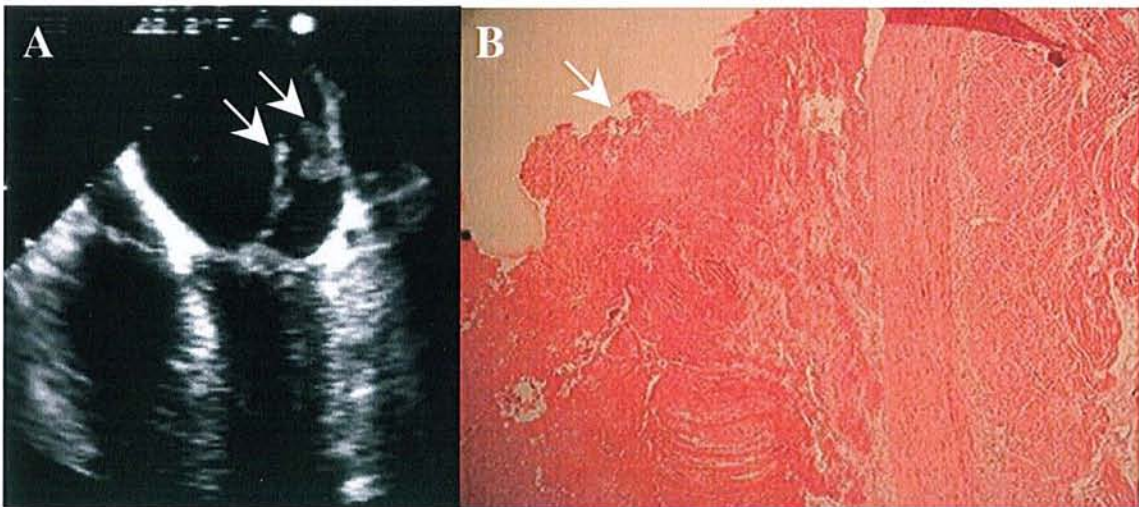
Les végétations ont été identifiées chez seulement 2.7% des patients SAPL de la cohorte Européenne « Euro-Phospholipid Project » [6] : ceci peut s'expliquer par l'absence d'échocardiographie systématique chez ces patients et sur un mode de recensement déclaratif. En référence au SAPL primaire, Brenner *et al.* [102] ont décrit des végétations valvulaires mitrale et aortique chez 2 de leurs 34 patients. Cervera *et al.* ont trouvé une végétation mitrale chez un seul patient parmi 55 [94] et Pope *et al.* ont documenté 4 végétations aortique et mitrale dans une série de 11 patients [120].

Plus récemment, 2 patients avec un SAPL primaire ont fait l'objet d'un *case report* car ils présentaient de grandes végétations sur la face atriale des 2 cusps mitrales [121, 122].

Figure 17. Endocardite de Libman-Sacks de localisation mitrale en ETO.  
(Remerciements aux Drs Selton-Suty et Bruntz – CHU de Nancy).



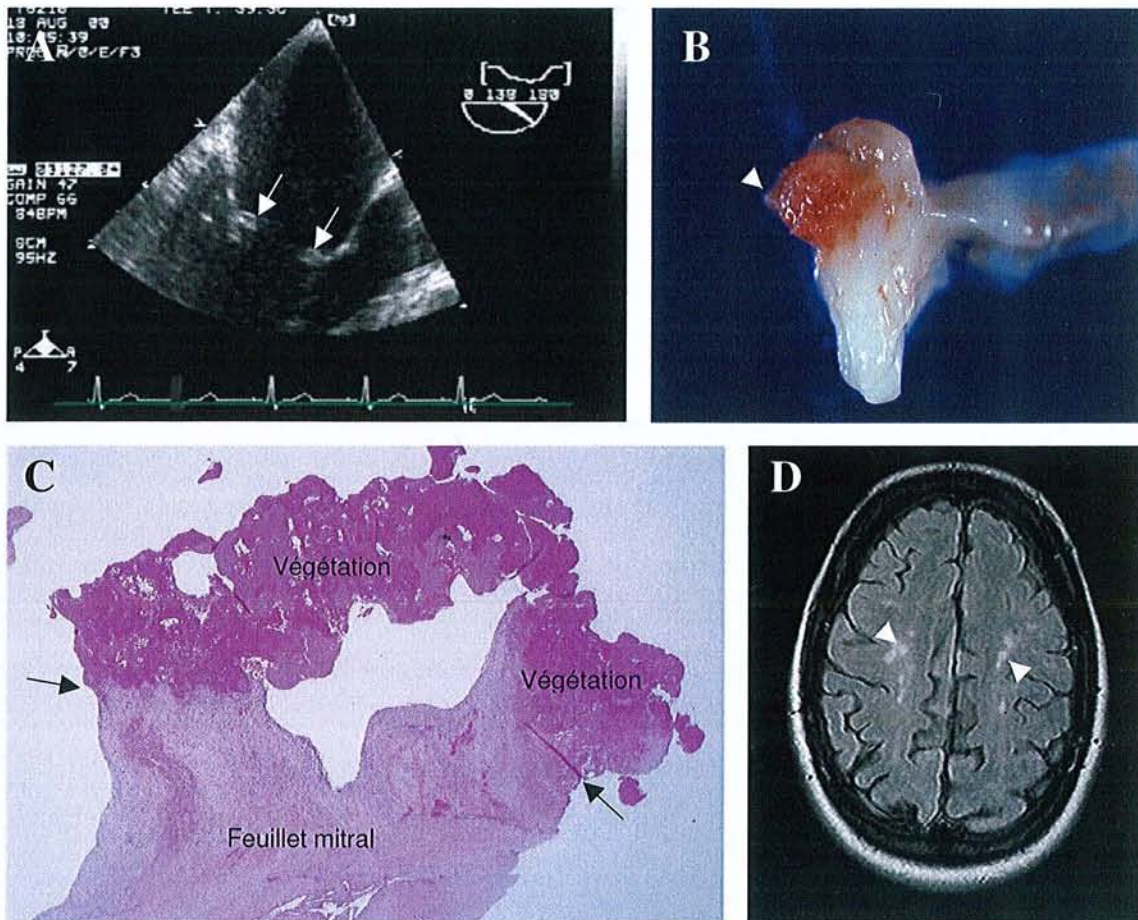
Figure 18. Endocardite de Libman-Sacks, d'après Roldan *et al.* [123]



(A) ETO 4 cavités : Il existe deux végétations : la première (flèche du bas) de grande taille, irrégulière, allongée, attachée à l'extrémité épaissie de la valve mitrale. La seconde, (flèche du haut) irrégulière attachée à la paroi latérale de l'oreillette gauche.

(B) Histologie : épaissement de l'endocarde atrial associé à une rupture de l'endothélium et une végétation (flèche) de matériel fibrineux avec une inflammation minime et un certain degré d'organisation à la base. [123]

Figure 19. Végétations de Libman-Sacks mitrales, d'après Roldan *et al.* [123]



Végétations de Libman-Sacks mitrales à l'origine d'AVC ischémiques :

(A) ETO : végétations de petite taille (flèches) situées sur la face atriale des feuillets mitraux antérieur et postérieur.

(B) Macroscopie : Végétation de Libman-Sacks située sur la face atriale et l'extrémité du feuillet antérieur de la valve mitrale.

(C) Histologie : Végétation de Libman-Sacks bien fixée sur les feuillets mitraux (flèches) présentant une dégénérescence myxoïde et une nécrose fibrineuse sans inflammation.

(D) IRM encéphalique (séquences FLAIR) : hypersignaux multiples de la substance blanche sous-corticale typiques de petits infarctus cérébraux (flèches).

### **2.2.5. Évolution des lésions valvulaires**

Deux études échographiques récentes ont décrit les anomalies valvulaires de patients présentant un SAPL primaire suivi pendant au moins 5 ans.

Espinola-Zavaleta *et al.* [93] ont trouvé des lésions valvulaires dans 70.8% des 24 patients sur leur première échocardiographie. Après un suivi de 5 ans, une ETT a été réalisée chez 12 patients, les 12 autres patients étaient soit décédés soit perdus de vue. Les lésions valvulaires se sont avérées identiques chez 3 patients. Il est intéressant de constater qu'en dépit d'un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire, de nouvelles lésions valvulaires sont apparues chez 3 patients. Les 6 patients restants présentaient une aggravation de leur valvulopathie.

Turiel *et al.* [101] ont évalué par ETT 56 patients atteints de SAPL primaire. L'évaluation initiale a mis en évidence 61% d'anomalies valvulaires (épaississement, végétations non bactériennes). Après 5 ans de suivi, l'atteinte valvulaire était inchangée chez 64% des patients. Malgré le traitement, de nouvelles anomalies ont été détectées chez 36% des patients, la plupart (88%) présentaient des titres élevés d'aPL.

### **2.2.6. Complications**

Les embolies artérielles chez les patients atteints de SAPL sont plus fréquentes en présence d'une valvulopathie qu'en leur absence [94, 95]. Les végétations valvulaires ont été considérées comme un facteur de risque potentiel pour les embolies cérébrales [120, 124, 125]. Dans une étude échocardiographique regroupant 31 patients avec un SAPL primaire et 31 sujets contrôles, Erdogan *et al.* [107] ont trouvé que 84% des patients avaient une atteinte valvulaire fonctionnelle et structurelle prédominant sur la valve mitrale. Les lésions valvulaires étaient présentes chez tous les patients qui avaient fait un AVC et chez la majorité des patients (91.6%) aux antécédents de thrombose artérielle. Récemment, Krause *et al.* [126], dans une étude rétrospective de 284 patients SAPL (159 SAPL primaire), ont trouvé une association significative entre la présence de végétations valvulaires et l'épilepsie, et également entre l'épaississement valvulaire ou la dysfonction valvulaire et la migraine.

De même, une association significative a été mise en évidence entre la présence de lésions valvulaires en général et les AVC ou les AIT chez les patients atteints d'un SAPL.

### ***2.2.7. Traitement***

#### ***2.2.7.1. Traitement médical***

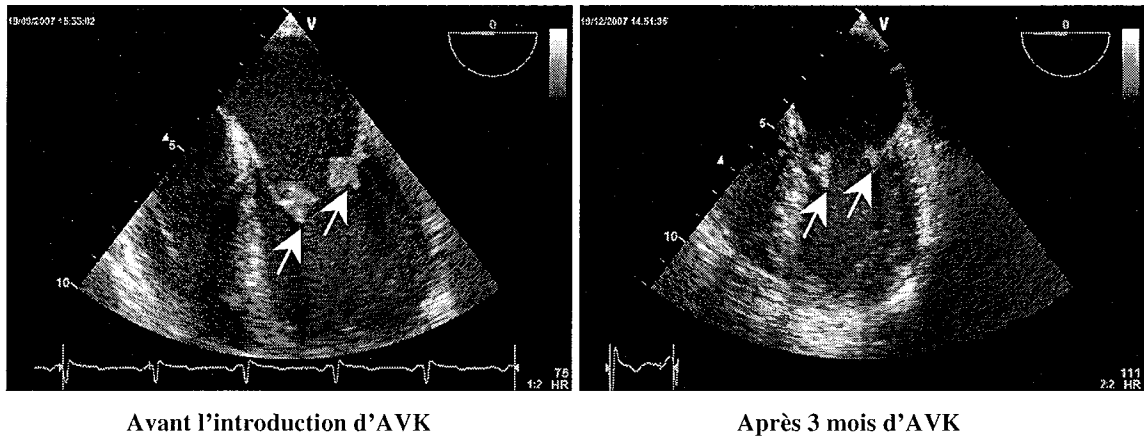
Malgré l'involution de végétations sous traitement anticoagulant, documentée par ETT chez un patient atteint d'un SAPL primaire [122], le traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire n'a eu aucune conséquence sur des végétations non bactériennes dans 2 études prospectives avec un suivi de plus de 5 ans [93, 101]. Les caractéristiques des végétations sont identiques à celles du lupus. Comme dans le lupus, et malgré l'anticoagulation, les lésions valvulaires demeurent inchangées (40-50%), apparaissent de novo (20-30%), régressent (20%) ou progressent ou nécessitent un remplacement valvulaire (< 10%) [101]. Chez 2 patients, il a été observé une disparition complète de végétations mitrales après 9 et 4 mois de traitement anticoagulant à forte intensité [121, 122].

De même, 5 des 8 patients atteints de SAPL primaire, de valvulopathie et d'événement ischémique cérébral ont présenté une évolution favorable sous traitement par AVK [120]. Deux autres patients avec un SAPL primaire associé à des événements ischémiques cérébraux ont également présenté une disparition des végétations après un traitement AVK [127]. Cette constatation a également été observée chez une patiente suivie au CHU de Nancy (Figure 20).

Ces données sont en opposition avec les résultats d'une étude prospective réalisée chez 22 patients avec un SAPL primaire [99]. Une ETO a été réalisée après l'initiation d'un traitement anticoagulant et 1 an après (13 patients). Dans ce cas, aucune modification des atteintes valvulaires n'a été observée chez 6 patients, les 7 patients restants présentant de nouvelles lésions. Les auteurs ont démontré que les anomalies valvulaires, chez les patients avec un SAPL primaire, apparaissaient ou persistaient indépendamment d'un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire.

Figure 20. Diminution de taille sous anti-vitamines K (AVK) de végétations de Libman-Sacks découvertes suite à un accident vasculaire cérébral (AVC).

(Remerciements aux Drs Selton-Suty et Bruntz – CHU de Nancy).



Par ailleurs, Neshar *et al.* [98] ont décrit, chez 4 patients atteints d'un SAPL, une réponse clinique et hémodynamique spectaculaire sous corticothérapie. Récemment, Petri *et al.* [128] ont préconisé un mois de corticothérapie avec un suivi échocardiographique aidant à déterminer la décroissance de la corticothérapie, parallèlement à un traitement anticoagulant pour prévenir le risque thrombo-embolique. Cependant, Shahian *et al.* [129] ont constaté qu'une corticothérapie n'avait pas d'effet sur une insuffisance mitrale chronique chez un patient atteint de SAPL primaire. Parallèlement, Hojnik *et al.* [56] ont conclu, sans donnée à l'appui, que la corticothérapie est inefficace dans le traitement de ces valvulopathies. Galve *et al.* [95] quant à eux, pensent qu'une corticothérapie peut accélérer la disparition des végétations valvulaires mais en entraînant une atteinte cicatricielle et une déformation des valves. De ces données, il semble difficile de conclure que la corticothérapie est un traitement de choix en cas de valvulopathies associées aux aPL.

Il existe plusieurs cas isolés dans lesquels l'aspirine, le traitement immunosuppresseur, les plasmaphérèses avec diurétiques et réduction de postcharge ont montré leur efficacité. Par contre, aucun essai thérapeutique n'a étudié l'effet d'un traitement immunosuppresseur ou anti-inflammatoire sur les valvulopathies associées aux aPL.

Un symposium s'est tenu à Taormina en Italie (2002), à l'occasion du X<sup>ème</sup> congrès international sur les aPL. Des recommandations provenant d'un consensus ont été éditées [62] :

- Anticoagulation (warfarine/héparine) pour les patients avec une valvulopathie et qui ont présenté des signes de maladie thromboembolique,
- Prophylaxie antiplaquettaire pour les patients asymptomatiques.

Les auteurs n'étaient pas d'accord sur l'éventuel rôle bénéfique de la corticothérapie en cas d'atteinte valvulaire inflammatoire. Par contre, ils ont jugé qu'il était important d'évaluer le caractère réversible ou non de la déformation valvulaire et des végétations, car ceci pouvait avoir des conséquences en termes de traitement.

#### ***2.2.7.2. Traitement chirurgical***

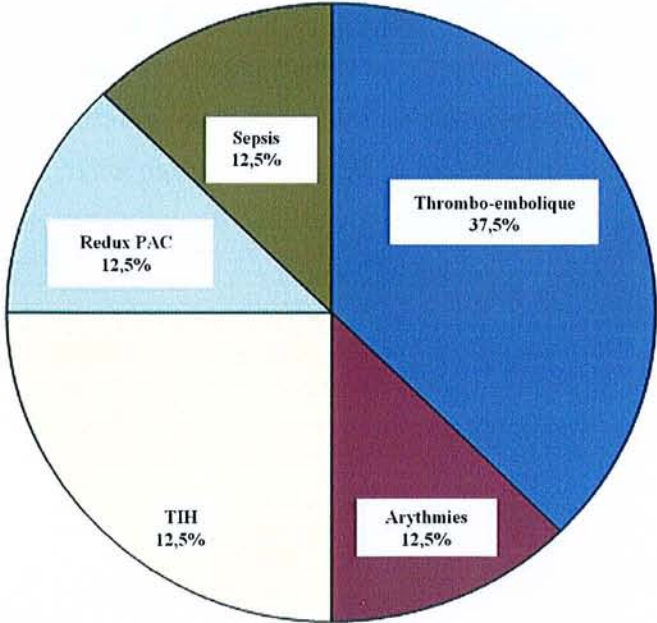
Il a été estimé que seulement 4% à 6% des patients porteurs d'aPL développent une atteinte valvulaire sévère au point de recourir à la chirurgie [91]. Dans une étude où 39 patients atteints de SAPL primaire ont été suivis pendant 10 ans, 5 patients (13%) ont nécessité 6 remplacements valvulaires cardiaques [130]. Diverses procédures chirurgicales ont été réalisées avec succès dans le cadre de valvulopathies associées aux aPL, incluant la commissurotomie, l'annuloplastie et le remplacement valvulaire par valve biologique ou mécanique [131-134]. Chez les patients lupiques présentant des embolies systémiques récidivantes, l'exérèse chirurgicale des végétations thrombotiques non bactériennes ne prévient pas la récurrence [106].

Certains auteurs préconisent l'utilisation de valves mécaniques plutôt que des bioprothèses en raison de la mise en œuvre du traitement anticoagulant. De plus, une valve mécanique est moins sujette aux reprises chirurgicales [134] et de fait plus indiquée chez ces patients jeunes [135].



Les thromboses et les végétations sur les bioprothèses ou les valves mécaniques ainsi que les sténoses post-commissurotomie ont été décrites [132, 136, 137]. Il est important de souligner que les patients atteints de SAPL sont à haut risque de complications périopératoires comme les thromboses, les hémorragies, les épisodes d'insuffisance cardiaque ou l'apparition d'un SAPL catastrophique qui se manifeste par des thromboses sévères d'au moins 3 organes [135, 138-140]. Dans une étude rétrospective, Giocca *et al.* [138] ont rapporté que 16 des 19 patients porteurs d'aCL IgG ont présenté des complications majeures périopératoires et 12 d'entre eux sont décédés d'une complication chirurgicale. Berkun *et al.* [135] ont décrit leur série de 10 patients avec un SAPL qui ont été opérés d'un remplacement valvulaire mitral, aortique ou combiné. La mortalité immédiate était de 20% avec la présence d'une complication majeure chez 2 patients. Durant la période de suivi de plus de 8 ans, 2 patients ont dû être réopérés et l'un des 2 en est décédé. Le suivi au long terme n'était émaillé d'aucune complication chez seulement 4 patients. En 2007, Hedge *et al.* ont décrit leur série de 9 patients atteints de SAPL et opérés pour un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un remplacement valvulaire. Malgré une anticoagulation à dose curative, les principales complications post-opératoires étaient thromboemboliques (37,5%) suivies des TIH (25%), puis des arythmies (12,5%), des sepsis (12,5%) et des réinterventions chirurgicales pour PAC (12,5%) [141] (Figure 21).

Figure 21. Complications post-opératoires des patients atteints de syndrome des antiphospholipides (SAPL), d'après Hedge *et al.* [141]



Plus récemment, dans l'étude de Massoudy *et al.* [139], 4 patients avec un SAPL primaire et un patient avec un SAPL secondaire ont été opérés. Trois patients sont décédés durant la période péri-opératoire, ce qui a permis aux auteurs de conclure que ces patients étaient à très haut risque chirurgical. Enfin, les auteurs ont insisté sur le fait que chez les patients avec un SAPL, la prise en charge péri-opératoire est cruciale et doit faire entreprendre une coopération étroite entre les équipes cliniques et le département d'hématologie biologique.

Des recommandations ont été récemment publiées sur la prise en charge périopératoire des patients atteints de SAPL [142-146].

Dans le cadre d'une revue de la littérature, Gorki *et al.* [147] ont conclu que la chirurgie valvulaire chez les patients atteints de SAPL était rare (57 cas publiés en 2007) et que la prise en charge périopératoire découlait d'une approche empirique chez ces patients jeunes présentant une morbi-mortalité élevée. Les auteurs ont proposé la création d'un registre national en vue d'améliorer les résultats à court et moyen termes de ce type de chirurgie à haut risque.

#### ***2.2.8. Atteintes valvulaires cardiaques comme critère de classification du syndrome des antiphospholipides (SAPL)***

Plusieurs auteurs et experts du domaine s'appuyant sur des critères stricts et objectifs de médecine fondée par les preuves, suggèrent d'inclure les atteintes valvulaires cardiaques comme critère de classification du SAPL [109, 128]. Cette opinion est soutenue par de nombreuses études de cohorte prospectives ou cas-témoin [93-101, 108].

## 2.3. *Rappels sur la méta-analyse*

### 2.3.1. *Historique*

Le terme de méta-analyse a été introduit en 1976 par Glass [148]. Cette technique s'est d'abord développée dans le domaine des sciences sociales et de l'éducation avant de faire son apparition en médecine. L'un des premiers travaux de ce genre fût une méta-analyse sur les anticoagulants oraux dans le post-infarctus réalisée par Leizorovicz et Boissel en 1983 [149]. Un autre travail qui fait date est celui de Yusuf, Collins et Peto sur les bêta-bloquants après infarctus du myocarde [88], basé sur un concept plus ancien étudié par Solari *et al.* en 1966 [150] et Cochran *et al.* en 1954 [151]. Dès 1932, Fisher proposait une méthode pour combiner les valeurs de  $p$ . La méthode publiée en 1959 par Mantel et Haenszel deviendra l'une des principales méthodes de ce domaine [152].

Mais c'est surtout depuis le début des années 90, que l'intérêt porté à la méta-analyse des essais thérapeutiques s'est affirmé [153]. En effet, depuis 1991, chaque année, près de 400 méta-analyses sont publiées concernant tous les domaines de la médecine et de la santé publique.

Le succès acquis par cette technique provient surtout du fait que la méta-analyse répond à un besoin ressenti par de nombreux acteurs de santé, du médecin prescripteur au décideur de santé publique [154]. Actuellement, la somme des connaissances sur lesquelles doivent se baser maintenant les décisions médicales, et en particulier les choix thérapeutiques, croît sans cesse. Les médecins ont de plus en plus besoin de données synthétiques qui intègrent efficacement l'ensemble des informations existantes pour assurer une base rationnelle à leur décision.

Il est manifeste que la méta-analyse devient indispensable à quiconque souhaite intégrer efficacement dans sa pratique les résultats de la recherche clinique.

### **2.3.2. Généralités**

La méta-analyse est une démarche, plus qu'une simple technique. Elle a pour but de combiner les résultats de plusieurs essais thérapeutiques, pour en faire une synthèse reproductible et quantifiée. Cette synthèse produit un gain de puissance statistique dans la recherche de l'effet d'un traitement par exemple, une précision optimale dans l'estimation de la taille de l'effet et permet en cas de résultats apparemment discordants d'obtenir une vue globale de la situation [155-157].

Contrairement à d'autres sciences, comme la physique, que l'on peut qualifier d'exactes et où les lois sont strictement déterministes, les sciences biomédicales étudient des systèmes qui se caractérisent par une grande variabilité due à l'intervention de nombreux paramètres. Leur étude scientifique n'a été permise qu'après l'émergence de l'outil statistique et l'établissement du paradigme probabiliste. Du fait de cette variabilité irréductible et imprévisible, les travaux de recherche biomédicale ne peuvent bien souvent conduire à des faits scientifiques qu'au travers d'un test statistique. Ainsi toute conclusion d'un essai clinique fait courir le risque d'un certain degré d'erreur (risques  $\alpha$  et  $\beta$ ) qui est toutefois contrôlé. Dans cette situation, une donnée expérimentale ne peut être considérée comme réelle, et devenir un fait scientifique, que si elle a été confirmée par des répliques de l'expérience initiale. En recherche clinique, la redondance des expériences s'impose, et les faits que l'on considérera comme définitivement acquis ne peuvent être issus que de la synthèse de plusieurs travaux. La nécessité d'une méthode de synthèse des données de la science s'impose donc. Alors que la méthodologie de l'expérimentation randomisée a été codifiée depuis les années 20 à partir des premiers travaux de Fisher (« hypothesis-testing model »), la synthèse des travaux scientifiques est restée jusqu'à une date récente sans méthodologie précise et sans règle préétablie. La démarche habituelle passait par des revues générales « d'experts » et l'acceptation d'un nouveau fait scientifique qui allait renforcer un paradigme en place sur la base d'un consensus des scientifiques du domaine.

### 2.3.2.1. *La revue de la littérature*

La synthèse des données recueillies est un acte traditionnel de la pratique scientifique. Elle s'effectue à l'occasion d'articles qui lui sont dédiés ou en introduction à de nouveaux travaux originaux. Paradoxalement cette synthèse échappe à toute méthode et aucune règle n'est établie. Sa forme est purement discursive et consiste en la présentation d'un certain nombre de travaux antérieurs, en leur opposition ou rapprochement, qui débouchent sur une conclusion synthétique et/ou une génération d'une nouvelle hypothèse à tester.

La difficulté des analyses en recherche clinique a été mise en évidence, par exemple, par Ravnskov, dans une analyse de la fréquence de citation en fonction de leurs résultats, de 22 essais d'interventions hypocholestérolémiantes en prévention des maladies cardiaques [158]. Comme nous l'avons vu précédemment, les résultats des essais sont variables, 14 essais supportent l'hypothèse d'une réduction de fréquence des événements coronariens pouvant éventuellement augmenter la survie (essais positifs) tandis que 10 autres la réfutent (essais négatifs). En utilisant la base de données *Science Citation Index*, Ravnskov a calculé la fréquence annuelle moyenne de citation pour ces deux catégories d'essais. Les essais positifs sont cités en moyenne 40 fois par an, tandis que les essais négatifs ne le sont que 7,4 fois. Cette différence ne peut être reliée ni à la taille des essais, ni à la renommée des revues dans lesquelles ils ont été publiés. L'essai de *Lipids Research Clinics* et celui de Miettinen *et al.* ont tous les deux été publiés dans le JAMA [159, 160]. Le premier est « positif » et sera cité 109, 121, et 202 fois dans les trois années suivant sa publication. Par contre, pour le second, « négatif », les fréquences de citation ne sont que de 6, 5 et 3 fois.

Cet exemple illustre le fait que la majorité des revues classiques ne rapportent que des résultats sélectionnés et ne présentent pas de façon balancée « le pour et le contre ». C'est ce que l'on appelle le biais de publication (cf. page 78).

Un autre problème de la revue de la littérature est la façon dont la décision finale sur l'existence d'un effet du traitement est prise. Au mieux, même si les arguments pour et contre sont présentés de façon exhaustive, le jugement final est le plus souvent fondé sur la règle de la majorité.

Enfin, la problématique de la quantification de l'effet traitement est rarement abordée dans les revues de la littérature.

La méta-analyse met en jeu une méthode et des techniques statistiques qui lui permettent d'apporter une réponse fiable à l'aspect plurifactoriel des essais cliniques. Sa méthode conduit à une démarche argumentée et reproductible, les calculs statistiques permettent de tenir compte de la nature probabiliste des résultats d'essais et offrent la possibilité d'estimer la taille de l'effet du traitement [161, 162].

Cependant, la méta-analyse peut parfois apparaître réductrice, en agrégeant les données et en ne raisonnant qu'en termes de moyenne, contrairement à l'analyse fine qu'offrent les revues de la littérature. Or récemment, certaines techniques connexes ont été mises au point et permettent des analyses détaillées des données disponibles : analyses en sous-groupes, modèle d'effet, modélisation. La méta-analyse sur données individuelles permet, avec l'utilisation de techniques multivariées, d'affiner encore l'analyse.

### ***2.3.2.2. Principe fondamental de la méta-analyse***

Pour résoudre le problème posé par la synthèse des résultats de plusieurs essais, il est fréquent de combiner directement les effectifs et les nombres d'événements de tous les essais, par sommation (« *pooling* »). Les effectifs des groupes sont additionnés, ainsi que les nombres d'événements. À partir de ces totaux, un risque relatif (RR) (ou tout autre mesure d'effet, comme l'*odds ratio* par exemple) est calculé, qui représente globalement l'effet du traitement.

La sommation des effectifs conduit à considérer que les patients de tous les essais sont similaires et que l'on peut ainsi les regrouper. Cette hypothèse est forte. Les techniques de méta-analyse évitent de faire cette hypothèse et combinent les effets traitements et non pas les patients, en faisant seulement l'hypothèse de la constance de l'effet traitement d'un essai à l'autre. En d'autres termes, elles décomposent l'information apportée par un essai en une partie commune à tous les essais et en une partie spécifique de cet essai. Les techniques statistiques employées estiment en fait cette partie commune.

### ***2.3.2.3. Les différents types de méta-analyse***

Une classification distingue trois types de méta-analyse en fonction de la nature des données utilisées : la « méta-analyse » des données de la littérature, la méta-analyse exhaustive sur données résumées et la méta-analyse sur données individuelles [163, 164].

#### ***2.3.2.3.1. « Méta-analyse » des données résumées de la littérature***

Les données utilisées pour ce type de méta-analyse sont représentées exclusivement par les données résumées des essais publiés, à l'exclusion de toute autre source d'information, en particulier les essais non publiés. Ainsi, seuls les essais publiés sont pris en considération. De ce fait, ce type de travail déroge à l'un des principes énoncés ci-dessus qui est celui de l'exhaustivité des informations synthétisées dans la méta-analyse. Cette approche expose au problème du biais de publication.

Malgré ce risque, ce type de travaux est relativement fréquent. Cook *et al.* [165] n'ont dénombré, parmi 150 « méta-analyses » publiées entre 1989 et 1991, que seulement 30% de travaux qui avaient recherché des données non publiées.

Il s'agit en fait de méta-analyse que l'on peut rapprocher des analyses conjointes, c'est-à-dire de synthèses quantitatives de plusieurs essais sélectionnés.

#### ***2.3.2.3.2. Méta-analyse exhaustive sur données résumées***

La méta-analyse exhaustive sur données résumées est le type principal de méta-analyse. Elle utilise des données résumées, mais les sources d'information ne se limitent pas aux essais publiés et comprennent aussi les travaux non publiés. Ainsi ce type d'approche suit tous les principes énoncés précédemment.

#### ***2.3.2.3.3. Méta-analyse sur données individuelles***

La méta-analyse sur données individuelles se base sur les données de tous les patients inclus dans les essais pris en considération par la méta-analyse. Ces données sont en général contenues dans les fichiers d'analyse des essais. Ce type de méta-analyse présente une lourdeur sans commune mesure avec la méta-analyse sur données résumées. Néanmoins, il est raisonnable d'avancer qu'il s'agira, à l'avenir, de la méthode de référence [166].

### ***2.3.3. Position du problème***

Les études cliniques, de part leur complexité due aux multiples paramètres qui doivent être pris en compte, pourraient tirer profit des concepts et des outils de la méta-analyse comme en témoigne leur utilisation actuellement en recherche clinique.

En effet, la méta-analyse a pour but de faire une synthèse des informations disponibles à un moment donné, sur un problème particulier. Cette synthèse ne doit refléter que les faits, et



doit être obtenue de manière reproductible, à travers une démarche scientifique. Il s'agit donc de se doter d'une méthode pour qu'une méta-analyse soit vérifiable et reproductible.

Un élément important est la quantification : l'essai clinique randomisé est, sous certaines conditions bien précises, un instrument de mesure de la « quantité » d'effet d'une thérapeutique. La méta-analyse doit donc conduire à un résultat également quantitatif. Cependant, toutes les méthodes dites de « méta-analyse » (ou de synthèse) ne donnent pas des résultats quantitatifs, ce qui conduit à une classification de ces techniques en deux catégories d'intérêt très différent.

De plus la méta-analyse doit prendre en compte le fait que les conclusions d'un essai thérapeutique se basent sur des tests statistiques et que les résultats obtenus dans plusieurs essais peuvent être différents, uniquement du fait du hasard.

Pour répondre à ces objectifs la méta-analyse répond aux grands principes suivants :

- analyse portant sur toute l'information disponible obtenue par une recherche exhaustive de tous les essais du domaine (objectivité),
- réalisation suivant une méthode, matérialisée par un protocole strict établi *a priori*, pour éviter l'arbitraire de choix influencés par les résultats,
- utilisation de techniques statistiques afin de prendre en compte la nature probabiliste des résultats des essais.

#### ***2.3.4. Le biais de publication***

Le biais de publication a été formalisé à l'occasion du développement des techniques de méta-analyses, mais ce biais n'est pas spécifique de cette approche. Il touche en fait toute action récapitulative des résultats de la recherche (personnelle, revue de la littérature, méta-analyse). Par contre, contrairement aux autres méthodes, la méta-analyse donne des moyens de rechercher le biais de publication grâce au *Funnel plot*.

### **2.3.4.1. Définition**

Toute synthèse d'information est sujette à un biais qui lui est propre : le biais de publication (cf. page 78)

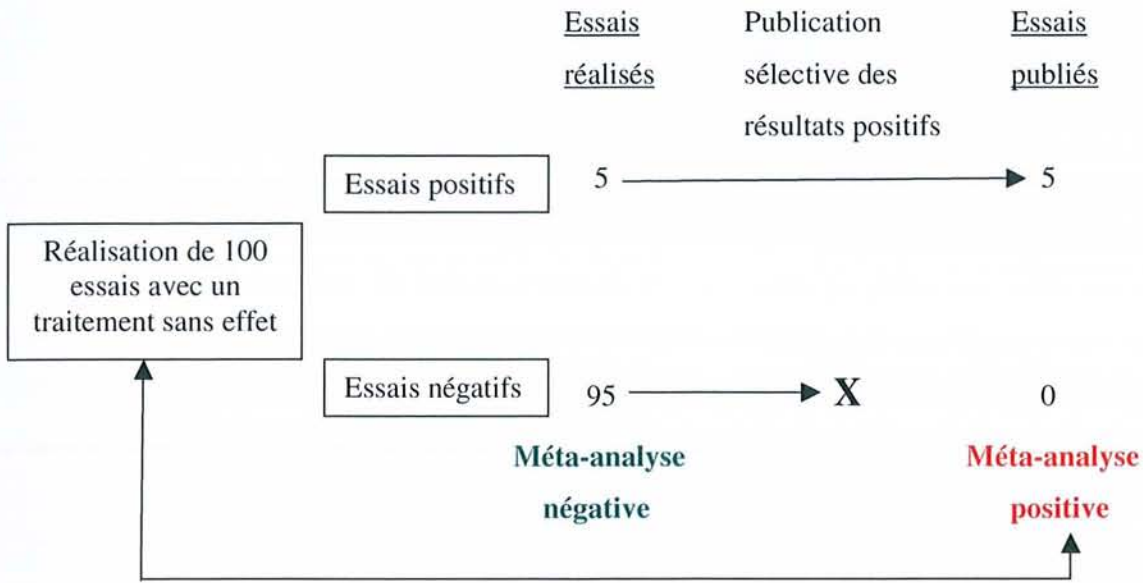
Les résultats négatifs sont moins fréquemment publiés que les résultats positifs. L'étude du devenir de 285 protocoles soumis au comité d'éthique d'Oxford révèle que 85% des résultats positifs ont été publiés contre seulement 56% des résultats négatifs [167]. Il existe ainsi une publication sélective des résultats positifs au détriment des résultats négatifs. Cela ne veut pas dire que ces derniers ne sont jamais publiés mais plus difficilement et seulement pour une partie d'entre eux. Les causes de ce phénomène sont nombreuses [168, 169] et impliquent à la fois les comités de lecture des revues, peu séduits par un résultat négatif, et les auteurs qui ne s'investissent pas naturellement dans la rédaction d'un article qui a peu de chance d'être accepté.

Ainsi, le biais de publication, favorisant les essais positifs, peut conduire à une surestimation de l'efficacité du traitement / de l'association.

Les conséquences potentiellement dommageables du biais de publication sont illustrées par l'exemple des antiarythmiques de classe 1 en post infarctus du myocarde avec la non publication en 1980 d'un essai qui montrait une forte augmentation de mortalité avec une molécule de cette classe, la lorcaïnide.

Une étude empirique (« empirical study ») a montré que l'exclusion, dans les méta-analyses des essais non publiés entraîne en moyenne une surestimation de 15% [IC 95% : 4-28] de la taille de l'effet [170]. De même, l'exclusion des essais publiés uniquement sous forme « d'abstracts » entraîne en moyenne une surestimation de 33% [IC 95% : 10-60] de l'effet.

Figure 22. Le biais de publication



Si de nombreux essais sont réalisés avec un traitement sans efficacité, certains d'entre eux auront cependant un résultat statistiquement significatif, uniquement du fait du risque d'erreur statistique alpha que l'on consent au niveau du test statistique. Ainsi, si 100 essais sont réalisés, 5 d'entre eux seront positifs à tort, du fait du hasard. Ainsi, si uniquement les essais positifs sont publiés, une synthèse ne portant que sur les résultats publiés donnera une fausse impression d'efficacité du traitement. C'est le biais de publication.

Une solution à ce problème est la mise en place de registres prospectifs d'essais qui en enregistrant les essais à leur mise en place, permettent, par la suite, de retrouver leur trace même s'ils n'ont jamais été publiés (Ex : [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

### 2.3.4.2. Le *Funnel plot*

Pour mettre en évidence un biais de publication, on a recours au *Funnel plot* :

Le graphique dit « *Funnel plot* » (dont une traduction possible est « graphe en entonnoir ») consiste à représenter pour chaque étude la valeur estimée de l'effet traitement en fonction de la taille de son échantillon. En l'absence de biais de publication, les différentes estimations de l'effet du traitement vont se répartir autour de la valeur commune. Les estimations dont l'écart type est important, car obtenus dans les études de plus faibles effectifs, varieront autour de cette valeur centrale avec une plus grande amplitude que celles dont l'écart type est petit (c'est-à-dire basé sur des plus grands effectifs). Les points se répartissent de façon symétrique de part et d'autre de la valeur centrale et donnent un nuage de points évasé.

Les points situés en bordure de ce nuage correspondent aux résultats statistiquement significatifs. Avec un traitement sans efficacité, seul 5% des points sont dans ce cas (Figure 23a). En cas de biais de publication, la répartition n'est plus homogène. Un déséquilibre apparaît avec disparition des points situés dans la zone correspondant aux résultats non significatifs et le graphique devient creux, d'où son nom de graphique en entonnoir (Figure 23b). Une autre possibilité de biais de publication est représentée par la non publication des essais allant à l'encontre de l'hypothèse testée (significatifs ou non significatifs). Cette possibilité s'avère plus fréquente en pratique que la précédente. En effet, les résultats favorables à l'efficacité du traitement sont publiés qu'ils soient significatifs ou non. Par contre, ceux suggérant un effet délétère sont souvent non publiés. Dans ce cas, représenté sur la Figure 23c, le nuage de point devient asymétrique.

Figure 23. Trois exemples de *Funnel plot*

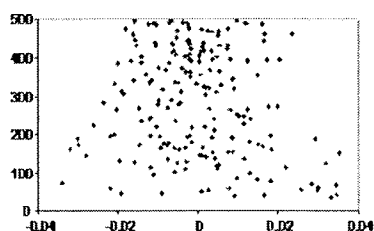


Figure 23a

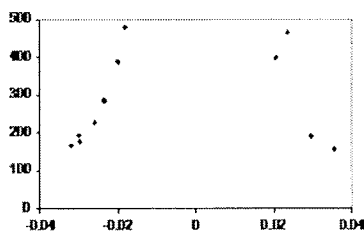


Figure 23b

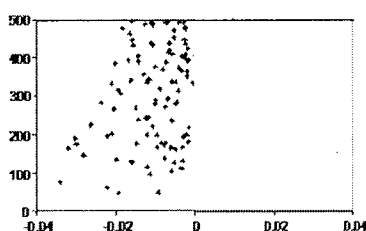


Figure 23c

L'analyse graphique du *Funnel plot* donne ainsi un moyen de vérifier s'il y a lieu de suspecter un biais de publication dans une méta-analyse.

### ***2.3.5. Recommandations***

En raison de l'explosion de l'information dans la littérature scientifique, de la pression due aux décisions en santé publique ou en pratique clinique, les résultats de recherche doivent être synthétisés. Les méta-analyses sont de plus en plus utilisées pour résoudre ce problème, en évaluant souvent des études observationnelles. En raison de la difficulté à réaliser une méta-analyse, un atelier s'est tenu à Atlanta, en avril 1997, pour faire des recommandations d'aide aux auteurs, reviewers, éditeurs et lecteurs. La liste de ces recommandations (**Annexe 10**) a fait l'objet d'une publication en 2000 [171] et comprend les spécifications des méta-analyses d'études d'observation en épidémiologie, incluant le contexte, la stratégie de recherche, les méthodes, les résultats, la discussion et la conclusion.

Ces recommandations présentent l'avantage de fournir l'encadrement nécessaire à la réalisation de méta-analyse fiables compte tenu de la complexité des recherches cliniques.

### 3. MÉTA-ANALYSE DES ÉTUDES ÉCHOGRAPHIQUES

#### 3.1. Contexte

Comme nous l'avons vu précédemment, les valvulopathies sont fréquentes chez les patients atteints d'un SAPL [6], avec ou sans lupus associé et chez les patients seulement porteurs d'aPL. Dans ces situations, la prévalence des lésions valvulaires est très variable, de 6 à 83% des patients [6, 172, 173]. Ceci s'explique par l'étude de populations différentes (lupiques, SAPL primaire, présence isolée d'aPL...), les limites des tests biologiques à notre disposition et la technique échographique utilisée.

C'est pour ces raisons que lors de la rédaction des critères internationaux de classification du SAPL [2], les données à notre disposition ont été jugés contradictoires et les atteintes valvulaires cardiaques n'ont pas été retenues comme critère de classification. Parallèlement, ceci a conduit à proposer une définition pertinente des atteintes valvulaires cardiaques associé au SAPL (Tableau 1).

Depuis de nombreuses années, plusieurs équipes de recherche s'opposent sur l'hypothèse d'un risque augmenté de valvulopathie associé aux aPL. Malgré des pistes pathogéniques plausibles [112-114], alors que Petri et Piette *et al.* par exemple [128, 174], soutiennent l'existence d'une association entre valvulopathie et la présence d'aPL, Roldan *et al.* s'opposent à cette théorie [174, 175]. Cette controverse n'a jamais été résolue, en partie en raison de l'absence d'une étude d'envergure.

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude est de réaliser une méta-analyse des études échographiques afin de tenter d'évaluer si les valvulopathies sont associées significativement ou non à la présence d'aPL chez les patients lupiques.

Pour répondre à cet objectif, nous avons réalisé une méta-analyse exhaustive sur données résumées.

L'hypothèse de départ est qu'il existe une association significative entre les valvulopathies et la présence d'aPL chez les patients lupiques mais indépendamment de l'effet du lupus. En effet, en comparant 2 groupes (patients lupiques porteurs d'aPL et patients lupiques non

porteurs d'aPL), il est possible d'individualiser uniquement le risque de valvulopathie associé à la présence d'aPL.

Une seconde hypothèse est que ce risque est différent selon le type d'aPL, comme cela a déjà été montré grâce à 2 méta-analyses dans la MTEV notamment [14, 49].

Le critère de jugement principal est la présence d'une valvulopathie quel que soit la technique échographique. Le terme de valvulopathie comprend toutes les atteintes valvulaires incluses dans la définition de « valvulopathie associée aux aPL » [2] (Annexe 2) : lésions (épaississement diffus ou localisé, nodules irréguliers = végétations ou endocardite de Libman-Sacks), insuffisance ou rétrécissement. La présence d'une seule de ces anomalies suffit pour conclure à la présence du critère de jugement principal.

Le critère de jugement secondaire est la présence de nodules irréguliers uniquement (endocardite de Libman-Sacks). L'étude de l'association entre la présence d'une endocardite de Libman-Sacks et les aPL est intéressante pour deux raisons : elle permet de faire le parallèle entre les aPL et le lupus considéré comme le seul pourvoyeur d'endocardite de ce type ; et surtout de vérifier si certaines hypothèses pathogéniques concernant les aPL peuvent être confirmées : l'origine des végétations est soit inflammatoire (dans le cadre du lupus) soit thrombotique. En cas d'association significative entre les aPL et la présence de végétations, l'imputabilité des aPL dans la genèse de ces végétations sera vérifiée.

Le type d'exposition est la présence d'aPL positif quel que soit leur type ou leur titre. Un aPL est jugé positif selon les conclusions des auteurs. Selon les études, il est possible d'étudier l'exposition à différents types d'aPL (LA, aCL, anti $\beta_2$ -GPI) ou selon leur titre (étude de sensibilité).

La population étudiée est constituée de patients lupiques, porteurs ou non d'aPL. Les exposés seront représentés par les patients lupiques porteurs d'aPL tandis que les non exposés seront les patients lupiques sans aPL. Ce choix est motivé par l'obligation d'avoir un groupe de patients non exposés comparable aux exposés pour éviter que la mesure de l'association ne soit biaisée.

## 3.2. Méthodes

### 3.2.1. Stratégie de recherche

La technique de choix des études est primordiale. D'une part, il est indispensable d'être le plus exhaustif possible, et d'autre part, il faut éviter une recherche bibliographique non structurée à l'origine de nombreux déchets. Seule la conjonction de tous les moyens disponibles peut laisser espérer d'atteindre l'exhaustivité.

Ainsi, la stratégie de recherche bibliographique est la suivante :

- recherche d'articles dans la base de données Pubmed® :
  - pas de limite (temporelle, langue...)
  - recherche libre (dans la *search box*) et
  - recherche *via* l'utilisation de la base de données *MeSH* à partir des mots-clés *MeSH* :
    - Tous les mots-clés traitant du sujet étudié ont été recherchés. Seuls les principaux mots-clés *MeSH* (situé en haut d'une arborescence) ont été choisis. Ceci permet d'éviter les redondances et garanti une exhaustivité maximale.
    - Les mots-clés retenus sont :
      - Critère de jugement principal : *Heart valve diseases; Endocarditis; Heart valves*
      - Exposition aux aPL : *Antiphospholipid syndrome; Antiphospholipid, antibodies; Phospholipids;  $\beta$ 2-Glycoprotein I; Cardiolipins*
      - Population étudiée : *Systemic Lupus Erythematosus*
    - Au total, la recherche *MeSH* est la suivante : ("Antiphospholipid Syndrome"[Mesh] OR "Antibodies, Antiphospholipid"[Mesh] OR "Phospholipids"[Mesh] OR "beta 2-Glycoprotein I"[Mesh] OR "Cardiolipins"[Mesh]) AND "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] AND ("Heart Valve Diseases"[Mesh] OR "Endocarditis"[Mesh] OR "Heart Valves"[Mesh])
    - La dernière recherche a été effectuée le 14 octobre 2009.



- recherche d'articles dans la base de données Embase® (option explosion)
- recherche d'articles dans la *Cochrane Library*
- recherche d'articles sur le site <http://clinicaltrials.gov/>
- recherche d'abstracts dans les résumés des congrès internationaux : *ISTH ; Meeting of the European Forum on aPL ; International congress on aPL ; APS consensus conference ; ACR ; Journées Européennes de la SFC ; European Society of Cardiology*
- recherche manuelle sans limite temporelle :
  - o à partir des références bibliographiques des études sélectionnées
  - o à partir des références connexes proposées par le site Pubmed®
  - o recherche dans les principaux journaux traitant du sujet : *Blood ; Journal of Thrombosis and Haemostasis ; Thrombosis and Haemostasis ; Lupus ; Arthritis and Rheumatism ; Journal of Rheumatology ; Annals of Rheumatology ; Circulation ; JACC ; American Journal of Cardiology ; Chest ; JAMA ; Archives of Internal Medicine ; The Lancet ; The New England Journal of Medicine.*

Nous n'avons pas utilisé de logiciel spécialisé de recherche bibliographique.

La recherche est effectuée par 2 médecins cliniciens spécialisés dans le domaine de l'étude mais également en épidémiologie et en recherche clinique.

### ***3.2.2. Sélection des études***

Pour être incluses dans la méta-analyse, les études doivent répondre aux critères d'inclusion :

- population de patients lupiques
- exposés ou non aux aPL
- pour lesquels une évaluation échographique est réalisée afin de chercher une valvulopathie.

Toutes les études issues de la stratégie de recherche (cf. page 85) et répondant aux critères d'inclusion énoncés ci-dessus sont incluses dans la méta-analyse, indépendamment de leur *design* (cohorte, cas-témoin, transversale, série de cas...).

Les éditoriaux, les rapports de cas ou les revues de la littérature ont été exclues de l'étude.

Tous les articles issus de la recherche ont été évalués à partir de leur résumé. À chaque fois qu'un résumé d'article répondait aux critères d'inclusion, l'article original était obtenu.

Différentes méthodes ont été utilisées pour obtenir les articles :

- accès internet (accès local CHU de Nancy, service commun de documentation – bibliothèque universitaire de Nancy, site biblioinserm)
- accès à la bibliothèque inter-universitaire de médecine (BIUM, Paris)
- prêt inter-bibliothèque
- commande à l'institut de l'information scientifique et technique (INIST)
- contact de l'auteur : demande d'envoi de 3 articles originaux (pas de réponse dans les 2 premiers cas, récupération des 2 articles par le biais de l'INIST ; envoi de l'article par voie postale dans le dernier cas).

Les articles inclus dans la méta-analyse et publiés dans une autre langue sont traduits (Espagnol, Italien) dans la mesure du possible (Chinois, Japonais, Russe, Polonais, Lituanien). Le recours aux abstracts en Anglais et aux résultats traduits permet d'évaluer leur inclusion potentielle.

Tous les articles originaux, susceptibles d'être inclus dans la méta-analyse après étude des résumés, ont été obtenus.

### ***3.2.3. Étude de qualité***

Dans une méta-analyse, il est important d'évaluer la qualité des études incluses et ce pour 2 raisons principales :

- Toutes les études incluses dans la méta-analyse ne sont pas de qualité comparable et il est intéressant d'évaluer si la qualité de l'étude peut avoir une incidence sur la mesure de l'association.
- L'évaluation de la qualité permet d'obtenir un score qui peut servir de témoin de la validité des études incluses dans la méta-analyse.

L'étude de qualité a consisté en l'élaboration de 4 grilles d'évaluation (cf. page 128) portant sur les 4 champs d'étude de la méta-analyse : clinique (population, Annexe 4), tests de laboratoire (exposition aux aPL, Annexe 5 et Annexe 6), échographique (critère de jugement principal, Annexe 7 et Annexe 8) et statistiques (Annexe 9).

Ces grilles ont été remplies par deux évaluateurs en binôme pour chaque champ d'étude. Toutes les études évaluées étaient anonymisées (noms, journal et institution). L'évaluation de la qualité s'est déroulée de façon indépendante. Au final, pour chaque grille, 2 notes étaient attribuées (1 par juge).

Le barème était inconnu des évaluateurs pour éviter tout biais.

Le recueil des grilles, leur notation et leur traitement ont été réalisés par un médecin clinicien compétent en épidémiologie et en recherche clinique.

Pour chaque champ d'étude, un score est calculé (entre 0 et 100). Ensuite, le score global est obtenu en calculant la moyenne des 4 scores. Les notes entre juges ont été comparées en estimant la variabilité inter-observateur.

### ***3.2.4. Analyse statistique***

Une extraction quantitative des données a été réalisée en aveugle par 2 investigateurs de manière indépendante et les résultats ont été comparés. En cas de désaccord, les investigateurs ont dû parvenir à un consensus.

Les données ont été ensuite entrées dans des tableaux de contingence 2x2 avant l'analyse statistique. Exemple :

<b>SLE</b>	<b>aPL+</b>	<b>aPL-</b>
<b>Valve +</b>	A	B
<b>Valve -</b>	C	D

### 3.2.4.1. *Statistiques qualitatives*

En ce qui concerne l'étude de qualité, les notes entre juges ont été comparées en estimant la variabilité inter-observateur à partir du calcul de l'*Intraclass Correlation* (ICC). Plus l'ICC est haut, plus la variabilité inter-observateur est faible. L'ICC peut être divisé en classes semi-quantitatives : < 20 (médiocre), 20 à 40 (faible), 40 à 60 (moyenne), 60 à 80 (bonne) et 80 à 100 (excellente). Un ICC > 40 est nécessaire lors d'une évaluation par plusieurs juges, sinon une réunion de consensus est nécessaire afin d'augmenter la concordance entre juges.

Le logiciel suivant a été utilisé : SAS [Computer program]. Version 9.1. Cary, North Carolina, USA.

### 3.2.4.2. *Statistiques quantitatives*

Les caractéristiques de l'analyse statistique concernant la mesure de l'association entre valvulopathie et aPL sont les suivantes :

- Méthode statistique : Peto et Mantel Haenszel (méthode de référence [152]),
- Modèle d'analyse : effets fixe et aléatoire,

La méthode choisie est celle donnant le moins facilement des résultats positifs et incluant un calcul d'hétérogénéité.

- Intervalle de confiance : 95%
- Calcul de l'odds-ratio (OR)
  - o global (aPL)
  - o par sous groupe (LA, aCL, aCL IgG, aCL IgM, Libman-Sacks, par type d'étude)

À partir du tableau de contingence suivant, l'OR se calcule de la manière suivante :

$$OR = (A \times D) / (B \times C)$$

SLE	aPL+	aPL-
Valve +	A	B
Valve -	C	D

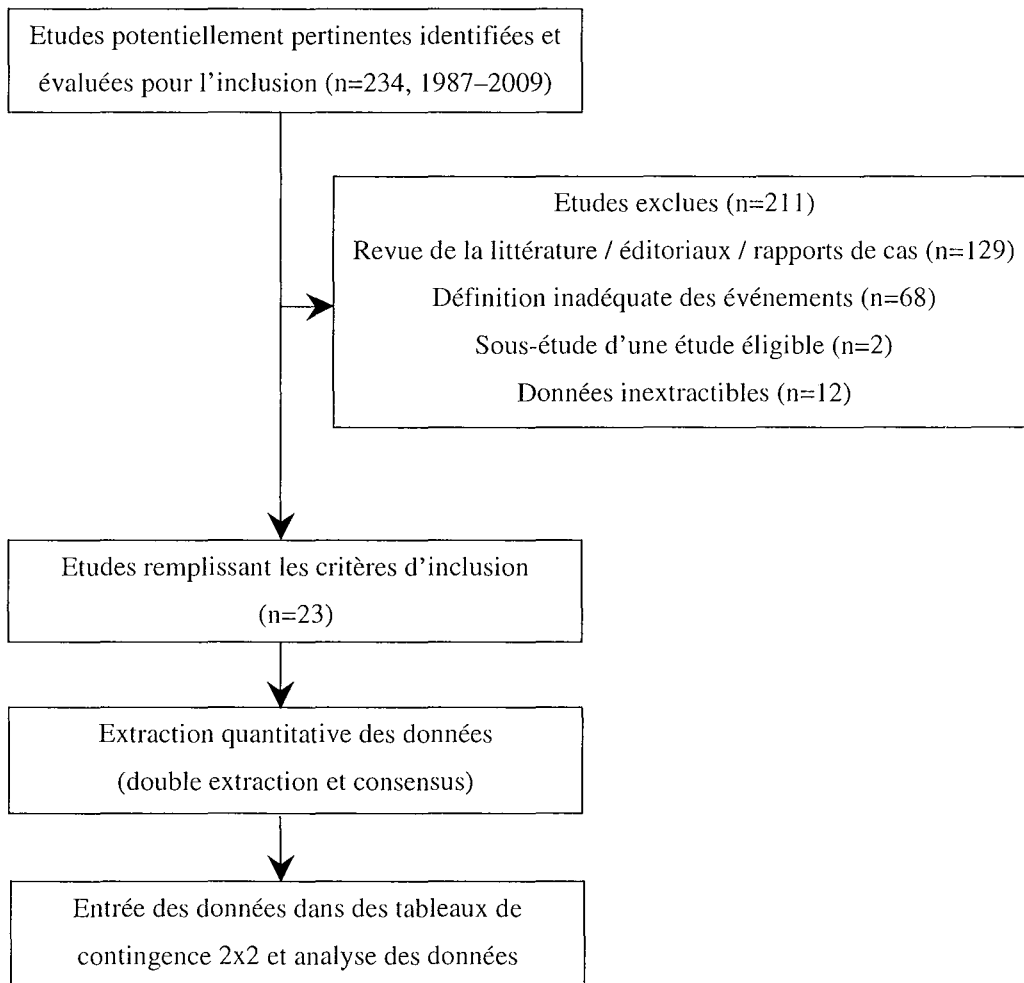
- Évaluation de l'hétérogénéité à partir des résultats du test du  $\chi^2$  obtenu pour chaque calcul d'OR (présence d'une hétérogénéité lorsque  $p$  est significatif :  $p < 0.05$ ). L'indice  $I^2$  (ou test de Higgins ou Egger) permet d'aider à l'évaluation de l'hétérogénéité. Ce test statistique évalue la variabilité des résultats des études dans une méta-analyse. Il donne le pourcentage de variance entre les études liée à l'hétérogénéité et non au hasard. Un indice  $I^2 < 25\%$  indique une faible hétérogénéité ; 25-50% une hétérogénéité modérée et  $> 50\%$  une hétérogénéité importante,
- Recherche de biais de publication à partir de l'analyse graphique des *Funnel plot* obtenus pour chaque calcul d'OR (cf. page 81),
- Étude de sensibilité : calcul de l'OR pour les aCL à titre « faible » et « élevé »,
- Logiciel Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

### 3.3. Résultats

#### 3.3.1. Description des études incluses dans la méta-analyse

La stratégie de recherche (cf. page 85) a permis d'identifier 234 études (Figure 24).

Figure 24. Flow chart



Les études ont été identifiées grâce à la base de données Embase<sup>®</sup> (n=115 en excluant les doublons), à Pubmed<sup>®</sup> (n=97 en excluant les doublons), puis à la recherche manuelle (n=22). Aucune étude n'a pu être identifiée grâce à la Cochrane Library<sup>®</sup>. Aucune étude non publiée n'a été trouvée.

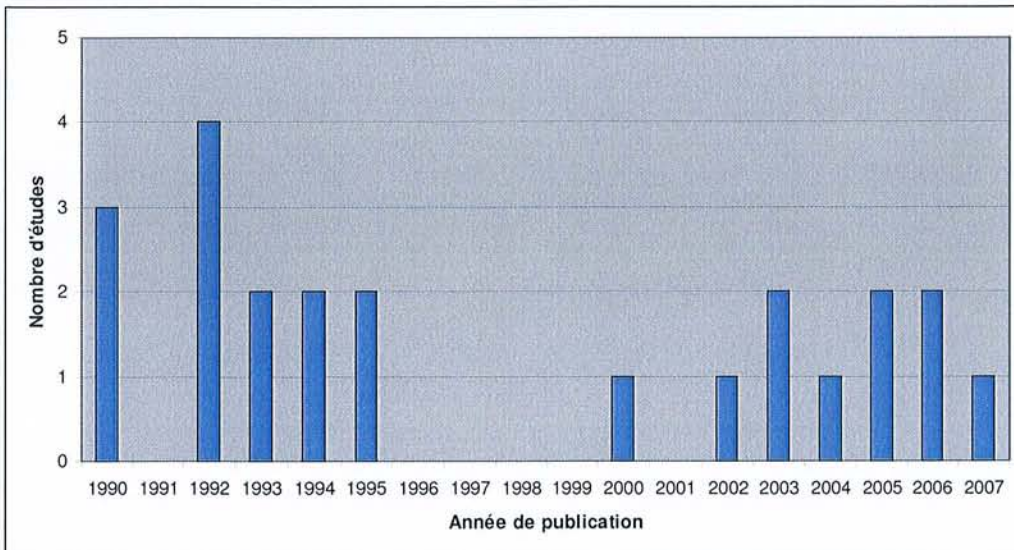
Les études identifiées ont été publiées entre 1987 et 2009 parmi lesquelles 211 études ont été exclues pour diverses raisons prédéfinies :

- 129 revues de la littérature / éditoriaux / rapports de cas
- 68 études en raison d'une définition inadéquate des événements (hors-sujet ou données inadéquates)
- 2 sous-études d'une étude éligible : [176, 177] et [103, 178]
- 12 études dont les données étaient inextractibles (1 contact avec les auteurs sans succès)

Au total, 23 études remplissaient les critères d'inclusion (cf. page 86) et ont été incluses dans la méta-analyse (Tableau 2).

La période de publication s'étend de 1990 à 2007 avec une majorité d'études publiées avant 1996 (Figure 25). Deux périodes de publication s'individualisent : de 1990 à 1995 (n=13) et de 2000 à 2007 (n=10). Aucune étude sélectionnée n'a été publiée entre 1996 et 1999.

**Figure 25. Répartition des études sélectionnées par leur année de publication**



Les études sélectionnées sont des études transversales (n=12 soit 52%), des études cas-témoins (n=1 soit 8.3%), de cohorte (n=7 soit 30.4%) ou des séries de cas (n=1 soit 8.3%).

En moyenne, 72 patients sont inclus par étude (étendue [23-200]).

La totalité des études a dosé l'aCL et/ou le LA (n=23 soit 100%), alors que seulement 14 études ont dosé l'aCL (60.9%) et 7 études le LA (30.4%). Aucune étude sélectionnée n'a dosé l'anti $\beta_2$ -GPI.

Toutes les études ont recherché la présence d'une insuffisance mitrale (n=23 soit 100%) ou aortique (n=23 soit 100%), mais seulement 11 études (47.8%) ont recherché une valvulopathie tricuspide et 3 études (13%) une valvulopathie pulmonaire.



Tableau 2. Tableau récapitulatif des études incluses dans la méta-analyse

Etude	Premier auteur	Année	Population	Design	Exposition	Valvulopathie
01	Cervera [105]	1992	70 lupiques	Cas-témoin	aPL en général aCL IgG et IgM LA	M, A et T
02	Falcao [179]	2002	70 lupiques	Transversale	aCL IgG et IgM LA	M et A
03	Farzaneh-Far [115]	2006	200 lupiques	Transversale	aCL IgG et IgM LA	M et A
04	Gabrielli [180]	1995	39 lupiques	Transversale	aCL IgG	M, A et T
05	Gentile [181]	2000	91 lupiques	Transversale	aCL IgG et IgM	M et A
06	Giunta [182]	1993	50 lupiques	Transversale	aCL IgG	Fonctionnelles et anatomiques M, A et T
07	Jouhikainen [183]	1994	74 lupiques	Cohorte	LA	M et A
08	Khamashta [104]	1990	132 lupiques	Cohorte	aCL IgG et IgM LA	Végétation, insuffisance, épaississement, prolapsus des M, A et T
09	Lagana [184]	1993	60 lupiques	Transversale	aCL IgG et IgM	Valvulopathies majeures M et A
10	Leszczynski [176]	2003	52 lupiques	Transversale	aCL IgG et IgM LA	M, A et T
11	Leung [185]	1990	75 lupiques	Transversale	aCL IgG/M/A LA	Epaississement localisé/diffus, prolapsus, calcification, anomalies doppler M, A, T et P
12	Meyer [186]	1995	92 lupiques	Série de cas	ACA Elisa = IgG LA	M et A
13	Morelli [187]	2003	71 lupiques	Cohorte	aCL IgG et IgM LA	M et A
14	Nihoyannopoulos [103]	1990	93 lupiques	Cohorte	aCL IgG et IgM	M et A
15	Ong [188]	1992	23 lupiques	Cohorte	aPL en général	M, A, T et P
16	Perez-Villa [189]	2005	59 lupiques	Cohorte	aCL IgG et IgM LA	Majeures : M, A et T
17	Roldan [106]	1992	54 lupiques	Transversale	aPL en général IgG et IgM	M, A et T
18	Roldan [190]	2005	37 lupiques	Transversale	aCL LA	M et A
19	Roldan [191]	2007	69 lupiques	Transversale	aCL IgM et IgG LA et IgA	M et A
20	Shahin [192]	2004	62 lupiques	Transversale	aCL antiSSA-SSB	M, A et T
21	Sturfelt [193]	1992	75 lupiques	Cohorte	aCL IgG	M, A, et T
22	Hosaka [194]	1994	65 lupiques	NR	aCL IgG LA	Insuffisance, prolapsus, épaississement, végétation M et A
23	Zhang [195]	2006	43 lupiques	NR	aCL	En général

Légende : M : mitrale, A : aortique, T : tricuspide, P : pulmonaire, NR : non renseigné

### 3.3.2. Description de la population

Le nombre total de patients est de 1656.

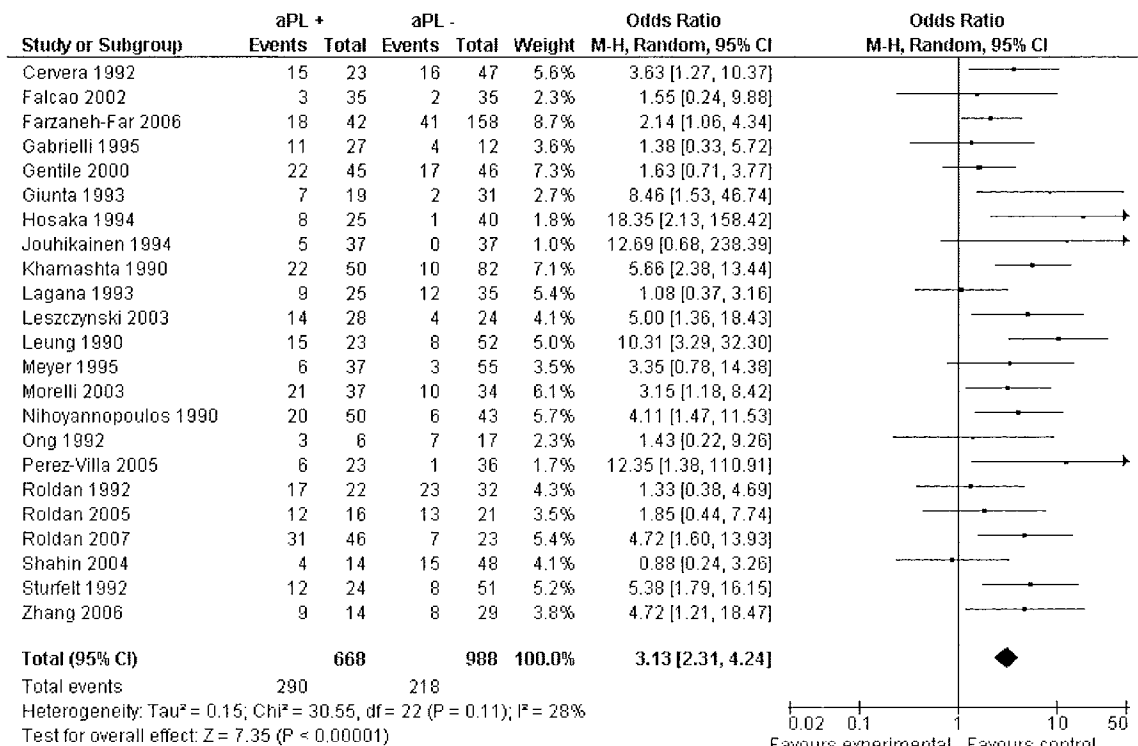
La fréquence des valvulopathies chez les patients atteints de LES est de 30.7%.

La fréquence des aPL chez les patients atteints de LES était de 40.3%.

### 3.3.3. Risque de valvulopathie associé aux antiphospholipides (aPL)

À partir des 23 études sélectionnées (Figure 26), le risque global de valvulopathie associé aux aPL chez les patients atteints de LES est de 3.13 [IC 95% : 2.31-4.24].

Figure 26. Forrest plot : Risque de valvulopathie associé aux antiphospholipides (aPL)



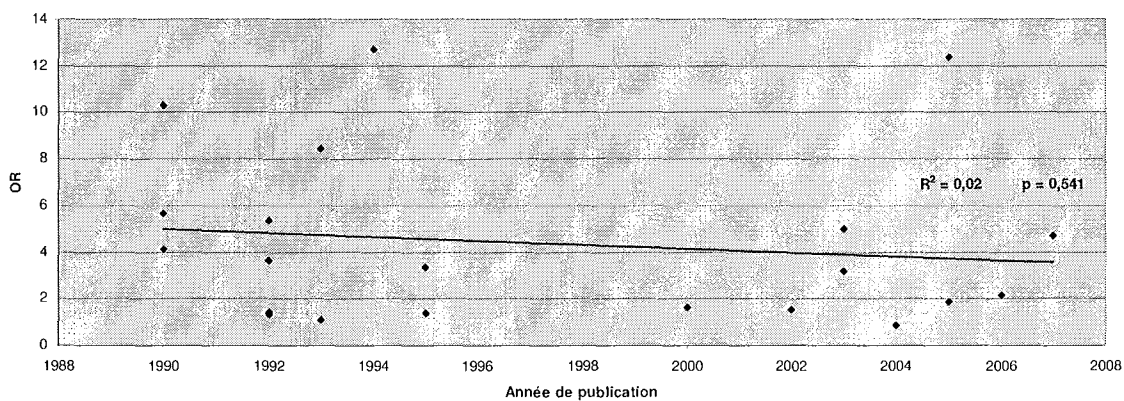
D'après le Forrest plot, les résultats des études sont :

- soit non significatifs [106, 179-181, 183, 184, 186, 188, 190, 192] (intervalle de confiance croise la ligne d'équivalence)
- soit en faveur d'une augmentation significative du risque de valvulopathie associé aux aPL [103-105, 115, 176, 182, 185, 187, 189, 191, 193-195]
- aucune étude n'est en faveur d'une réduction significative du risque de valvulopathie associé aux aPL.

Aucune hétérogénéité statistique significative n'a été détectée parmi les études sélectionnées ( $p=0.11$ ,  $I^2=28\%$ ).

Le risque de valvulopathie n'est pas être influencé par l'année de publication ( $R^2=0.02$ ,  $p=0.54$ ) (Figure 27).

**Figure 27. Risque de valvulopathie en fonction de l'année de publication**



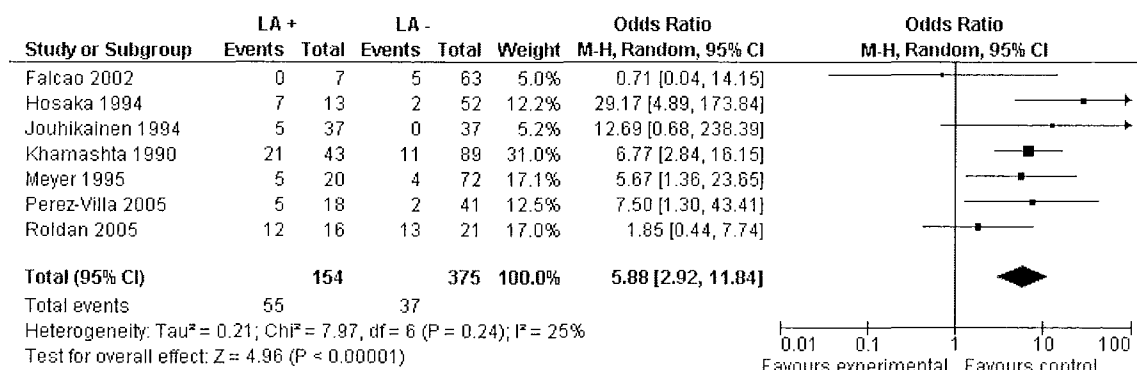
### 3.3.4. Risque de valvulopathie associé à l'anticoagulant circulant (LA)

Une première étude en sous-groupe confirme que le risque de valvulopathie diffère selon le type d'aPL.

A partir de 7 études (529 patients), le risque de valvulopathie associé au LA est de 5.88 [IC 95% : 2.92-11.84].

Aucune hétérogénéité statistique significative n'a été détectée parmi les études sélectionnées ( $p=0.24$ ,  $I^2=25\%$ ) (Figure 28).

Figure 28. *Forrest plot* : Risque de valvulopathie associé à l'anticoagulant circulant (LA)

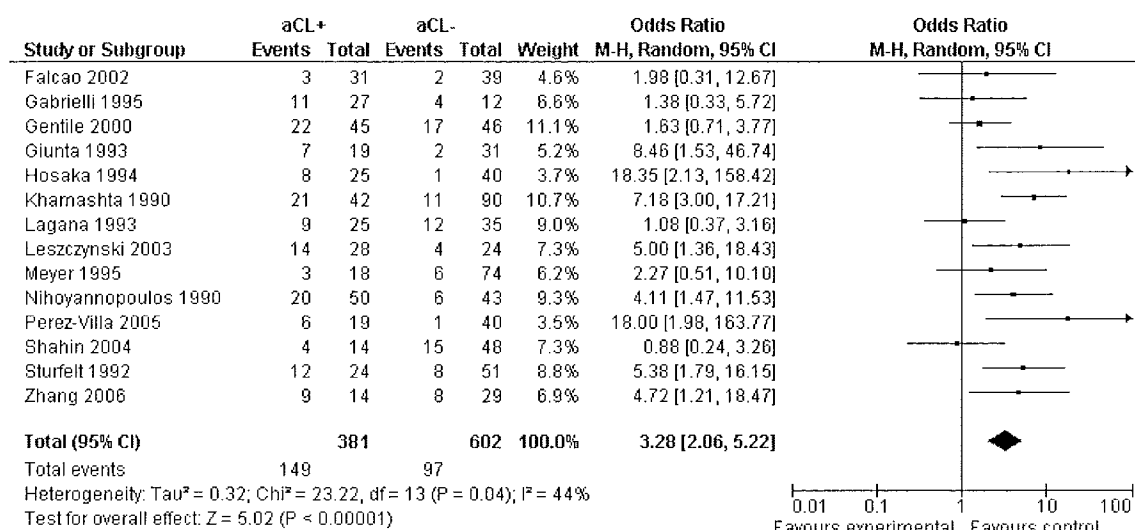


### 3.3.5. Risque de valvulopathie associé aux anticardiolipides (aCL)

À partir de 14 études (983 patients), le risque de valvulopathie associé aux aCL est de 3.28 [IC 95% : 2.06-5.22].

Une hétérogénéité modérée et statistiquement significative a été détectée parmi les études sélectionnées ( $p=0.04$ ,  $I^2=44\%$ ) (Figure 29).

Figure 29. Forrest plot : Risque de valvulopathie associé aux anticardiolipides (aCL)



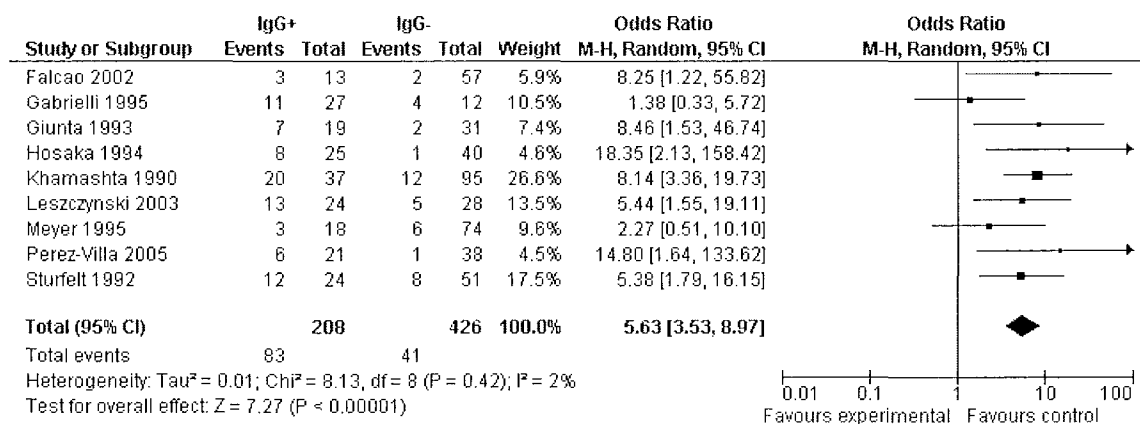
### 3.3.6. Risque de valvulopathie associé aux différents isotypes d'anticardiolipides (aCL)

Une nouvelle étude en sous-groupe permet de montrer que le risque de valvulopathie dépend également du type d'aCL : isotypes IgG et IgM.

A partir de 9 études (634 patients), le risque de valvulopathie associé aux aCL d'isotype IgG est de 5.63 [IC 95% : 3.53-8.97].

Aucune hétérogénéité statistique significative n'a été détectée parmi les études sélectionnées ( $p=0.42$ ,  $I^2=2\%$ ) (Figure 30).

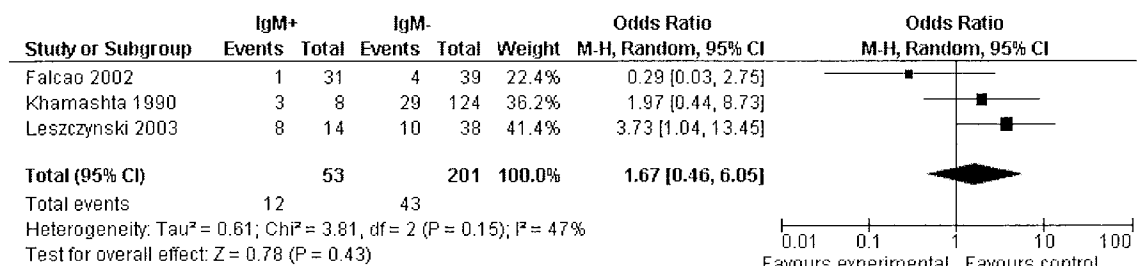
Figure 30. Forrest plot : Risque de valvulopathie associé aux anticardiolipides (aCL) d'isotype IgG



De la même manière, à partir de 3 études (254 patients), le risque de valvulopathie associé aux aCL d'isotype IgM est de 1.67 [IC 95% : 0.46-6.05].

Aucune hétérogénéité statistique significative n'a été détectée parmi les études sélectionnées ( $p=0.15$ ,  $I^2=47\%$ ) (Figure 31).

**Figure 31. Forrest plot : Risque de valvulopathie associé aux anticardiolipides (aCL) d'isotype IgM**



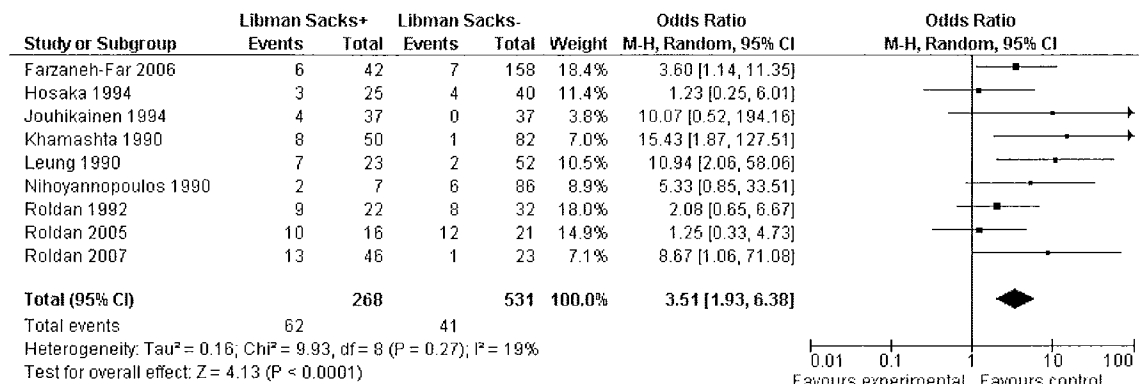
### 3.3.7. Risque d'endocardite de Libman-Sacks associé aux antiphospholipides (aPL)

Une dernière étude en sous-groupe confirme que le risque d'endocardite de Libman-Sacks est associé aux aPL chez les patients lupiques.

A partir de 9 études (799 patients), le risque d'endocardite de Libman-Sacks associé aux aPL est de 3.51 [IC 95% : 1.93-6.38].

Aucune hétérogénéité statistique significative n'a été détectée parmi les études sélectionnées ( $p=0.27$ ,  $I^2=19\%$ ) (Figure 32).

Figure 32. *Forrest plot* : Risque d'endocardite de Libman-Sacks associé aux antiphospholipides (aPL)





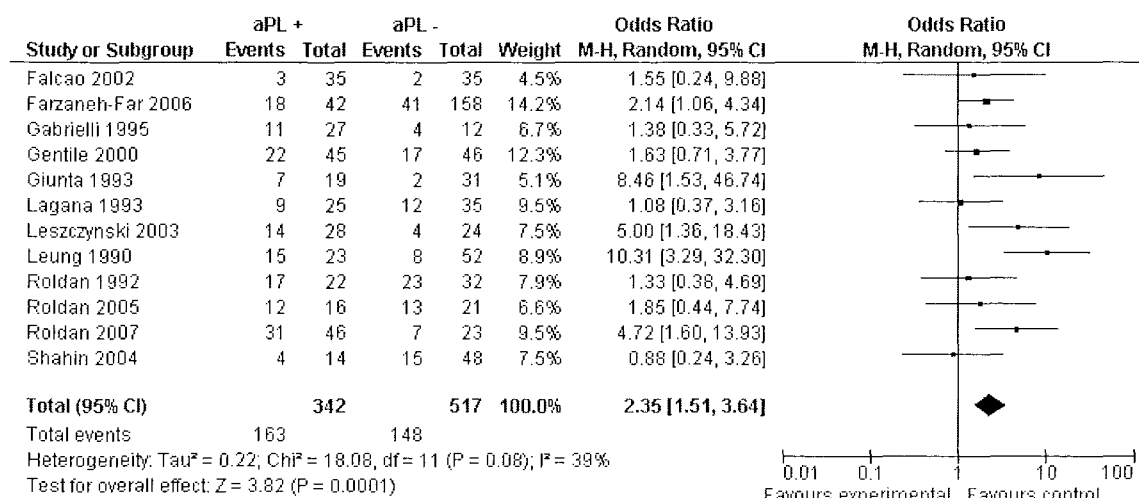
### 3.3.8. Risque de valvulopathie associé aux antiphospholipides (aPL) en fonction du type d'étude

Il est manifeste que le niveau de preuve dépend du type d'étude. Dans notre méta-analyse, 52% sont des études transversales (n=12), 30.4% des études de cohorte (n=7), 8.3% des études cas-témoins (n=1) et 8.3% des séries de cas (n=1).

Pour cette raison, il est justifié d'analyser les résultats en fonction des deux principaux types d'étude.

- les études transversales correspondent à la majorité des études de la méta-analyse. Elles sont au nombre de 12 ce qui correspond à une population de 859 patients. Malgré un niveau de preuve limité, les résultats de ces études sont en faveur d'une association significative entre la présence d'aPL et les valvulopathies (Figure 33) : OR=2.35 [IC 95% : 1.51-3.64]. Cependant, il est intéressant de noter que ce type d'étude tend à sous-estimer le risque. Enfin, aucune hétérogénéité significative n'a été détectée parmi les études sélectionnées (p=0.08, I<sup>2</sup>=39%).

Figure 33. Forrest plot : Risque de valvulopathie associé aux antiphospholipides (aPL) dans les études transversales

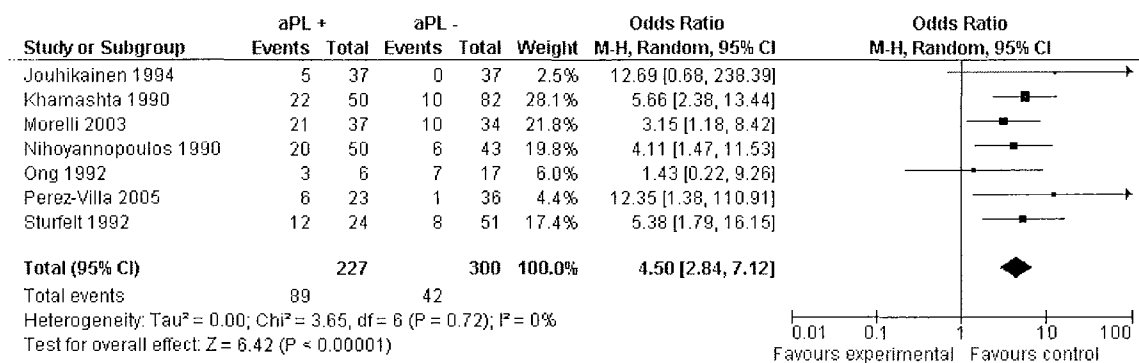


- les études de cohorte correspondent au deuxième type d'études par ordre d'importance dans la méta-analyse. Elles sont au nombre de 7 ce qui correspond à une population de 527 patients. Avec un niveau de preuve optimal, les résultats de ces études sont en faveur d'une association significative entre la présence d'aPL et les valvulopathies (Figure 34) : OR=4.50 [IC 95% : 2.84, 7.12]

Il est intéressant de voir que ce type d'étude tend à surestimer le risque.

Enfin, aucune hétérogénéité n'a été détectée parmi les études sélectionnées ( $p=0.72$ ,  $I^2=0\%$ ).

**Figure 34. Forrest plot : Risque de valvulopathie associé aux antiphospholipides (aPL) dans les études de cohorte**

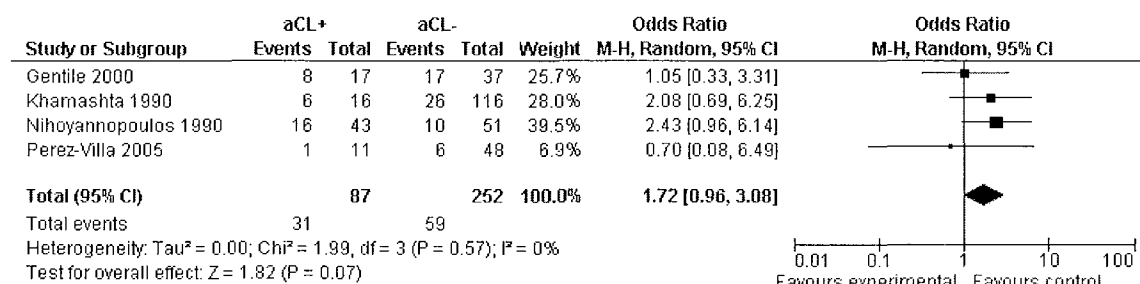


### 3.3.9. Étude de sensibilité

L'étude de sensibilité confirme :

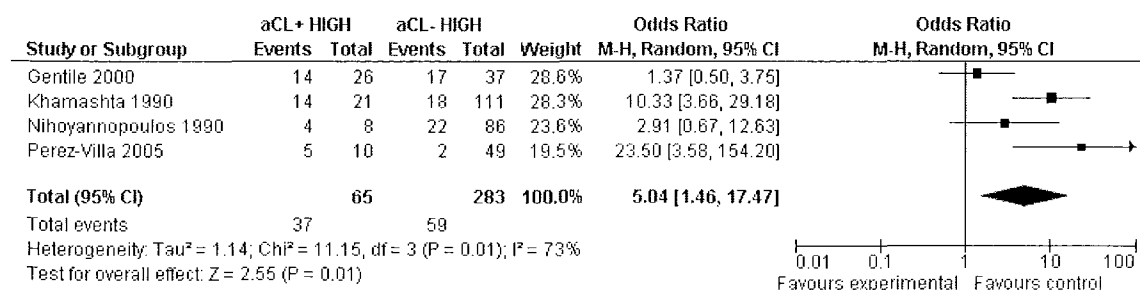
- qu'un « titre faible » d'aCL (Figure 35) n'est pas significativement associé au risque de valvulopathie : 4 études, 339 patients, OR=1.72 [IC 95% : 0.96-3.08], absence d'hétérogénéité statistiquement significative ( $p=0.57$ ,  $I^2=0\%$ ).

Figure 35. Forrest plot : Risque de valvulopathie associé aux anticardiolipides (aCL) « titre faible »



- au contraire d'un « titre élevé » d'aCL (Figure 36) : 4 études, 348 patients, OR=5.04 [IC 95% : 1.46-17.47], présence d'une hétérogénéité statistiquement significative ( $p=0.01$ ,  $I^2=73\%$ ).

Figure 36. Forrest plot : Risque de valvulopathie associé aux anticardiolipides (aCL) « titre élevé »



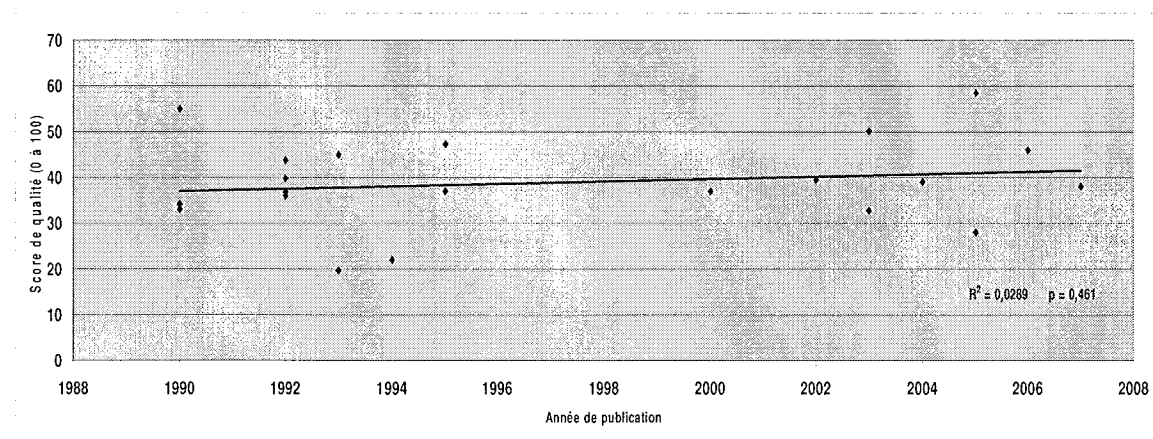
### 3.3.10. Etude de la qualité des études

La majorité des études ont été évaluées (21/23 soit 91%). Deux études n'ont pas été évaluées en raison de la barrière linguistique (une étude en chinois et l'autre en japonais).

La note moyenne globale (=score de qualité) est de 40/100 [étendue : 19.7-58.4].

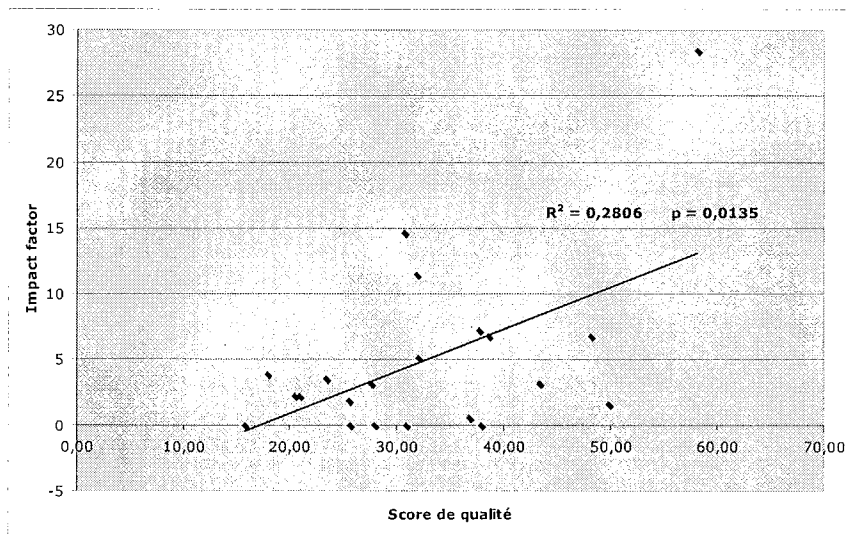
La qualité des études ne semble pas être influencée par l'année de publication ( $R^2=0.0289$ ,  $p=0.461$ ) (Figure 37).

Figure 37. Score de qualité en fonction de l'année de publication



Concernant la validité de l'étude de qualité, nous avons retrouvé une corrélation positive entre le score de qualité et l'*impact factor* des revues des études incluses dans la méta-analyse ( $R^2=0.281$ ,  $p=0.013$ ) (Figure 38).

Figure 38. *Impact factor* en fonction du score de qualité



### 3.3.10.1. *Evaluation de la qualité des caractéristiques cliniques des études*

La grille d'évaluation clinique (Annexe 4) comprend 3 items notés 5 et 10 points chacun. Le total est de 20 points. La note finale est reportée sur 100 points.

À partir des 21 études évaluées (Tableau 3) :

- Dans 19 études (90,5%) est définie la maladie lupique selon les critères révisés de l'ACR [57, 58],
- Dans 10 études (47,6%) est mesurée l'activité de la maladie lupique,
- et seulement dans 7 études (33%) est précisée l'histoire de la maladie lupique et les traitements mis en œuvre.

La note finale moyenne est de 67.3/100 [étendue : 25-100].

La concordance entre juges de l'évaluation clinique est excellente :

ICC (clinique) = 0.84 [IC 95% : 0.66-0.93].

Tableau 3. Résultats de l'évaluation de la qualité (clinique)

GRILLE D'ÉVALUATION : Clinique																							
ÉTUDE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
JUGE	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
<b>CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA POPULATION DES PATIENTS</b>																							
1- Définition de la pathologie (10 points) - Critères révisés de l'American Rheumatism Association <i>Répondre oui s'il est précisé que les patients pris en compte dans l'étude évaluée répondent aux critères révisés de l'ARA*</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2- Caractéristiques des patients (5 points) - Mesure de l'activité de la maladie lupique <i>Répondre oui s'il est précisé que l'activité de la maladie lupique était mesurée au moment de l'inclusion selon des index faisant l'objet de consensus†</i>	1	1			1	1	1	1	1	1							1	1			1	1	1
- Histoire de la maladie (et des traitements mis en œuvre) (5 points) <i>Répondre oui s'il est précisé que l'histoire de la maladie lupique et la chronologie des différentes thérapeutiques étaient recueillies au moment de l'inclusion des patients...</i>	1	1			1	1	1	1									1	1			1	1	
<b>TOTAL JUGE A / 20</b>	20	10	15	20	20	15	15	10	10	0	20	15	10	10	10	15	15	10	10	15	15		
<b>TOTAL JUGE B / 20</b>	20	10	15	20	20	15	15	10	10	10	20	15	10	10	10	15	15	10	10	15	10		
<b>MOYENNE / 100</b>	100	50	75	100	100	75	75	50	50	25	100	75	50	50	50	75	75	50	50	75	62.5		

\*Critères révisés de l'ARA (1982) :

- Erythème en serpente
- Lupus discoïde
- Photosensibilité
- Ulcérations orales ou nasopharyngées
- Arthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphériques
- Pleurésie ou péricardite
- Protéinurie de plus de 0,5 g / 24 h ou cytindrurie
- Convulsions ou psychose
- Anémie hémolytique et/ou leucopénie et/ou lymphopénie et/ou thrombopénie
- Présence de cellules LE et/ou présence d'anticorps anti DNA natif et/ou anti Sm et/ou sérologie syphilitique dissociée à deux reprises à six mois d'intervalle
- Présence de facteurs anti nucléaires.

†European consensus Lupus activity measurement index et/ou Systemic Lupus activity measure et/ou British Isles Lupus activity group et/ou Systemic Lupus disease activity index, ou autres

### ***3.3.10.2. Evaluation de la qualité des caractéristiques des tests de laboratoire des études***

La grille d'évaluation des tests de laboratoire (Annexe 5 et Annexe 6) comprend 26 items notés 1 point chacun. Le total est de 26 points. La note finale est reportée sur 100 points.

A partir des 21 études évaluées (Tableau 4 et 5) :

- 71.4% des études précisent que l'aCL a été mis en évidence selon des références à des méthodes validées et seulement 28.6% pour le LA,
- dans 42.9% des études est précisé que les auteurs se réfèrent à des seuils en accord avec les recommandations des ateliers ou des consensus [2, 65, 196, 197],
- dans 38.1% des études est précisé que l'aPL a été mis en évidence sur deux prélèvements sanguins réalisés à 6 semaines ou 3 mois ou au cours du suivi.

La note finale moyenne est de 23/100 [étendue : 3.8-61.5].

La concordance entre juges de l'évaluation des tests de laboratoire est moyenne :

ICC (tests de laboratoire) = 0.56 [IC 95% : 0.12-0.81].

Tableau 4. Résultats de l'évaluation de la qualité (tests de laboratoire)

GRILLE D'ÉVALUATION : Tests de laboratoire																								
ÉTUDE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
JUGE	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
<b>DEFINITION DE L'EXPOSITION AUX ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES</b>																								
1-Evaluation des biais liés à l'information préalable des opérateurs <i>Absence d'information du biologiste : Répondre oui s'il est précisé que les données biologiques ont été recueillies sans que les biologistes aient été avertis de la présence ou non d'une valvulopathie.</i>				1									1	1									1	
1bis-Selon l'activité de biologie clinique ou tests en série spécifique au protocole													1											
2-Chronologie de la réalisation des tests <i>Répondre oui s'il est précisé que les tests de laboratoire mettant en évidence des anticorps antiphospholipides ont eu lieu de façon contemporaine, après ou avant la recherche échocardiographique de valvulopathie.</i>			1	1	1	1	1		1				1	1	1		1	1	1	1	1	1	1	
3-Traitements anti-thrombotiques en cours <i>Pour LA, si traitement</i>														1				1						
<b>4-ELISA revêtement avec du cardiolipide (« mise en évidence de l'anticorps anticardiolipide »)</b>																								
4.1-Références à des méthodes validées <i>4.1.1- Répondre oui si la méthode est précisée comme étant réalisée selon des protocoles considérés comme des références</i>	1	1	1	1		1	1	1	1		1	1	1	1	1	1		1	1	1				
4.1.2- Sinon, noter si renvoi à une autre référence		1		1		1	1	1				1	1	1	1								1	1
4.2-Pré-analytique sérum, congélation <i>Répondre oui si les conditions pré-analytiques de prélèvement et de conservation des échantillons biologiques (sérum ou plasma) sont précisées.</i>		1	1	1		1	1	1	1			1	1	1	1								1	
4.3-Test : isotypes		1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1
4.4-Test : trousse commerciale	1														1					1				
4.5-Si « home made », répondre oui si le type (et le fabricant) des (principaux) réactifs utilisés sont précisés		1	1			1			1			1	1	1	1	1	1						1	
4.6-Autres renseignements sur l'ELISA <i>4.6.1-Mesure du blanc sans revêtement avec du cardiolipide - et oui utilisation (rejets ? soustraction ?)</i>		1																					1	1
4.6.2-Dépôt en double du spécimen à analyser		1				1								1	1									
4.6.3-Autres précisions : gamme, contrôles positif et négatif						1							1	1	1									



Tableau 5. Résultats de l'évaluation de la qualité (tests de laboratoire) – suite

ETUDE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
JUGE	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
<b>4.7-Expression des résultats selon des spécimens références (intérêt relatif)</b> <i>Répondre oui s'il est précisé que les résultats des tests sont exprimés en unités – standards de Harris*</i>					1	1	1	1			1		1	1	1	1		1	1	1				
<b>4.8-Seuils de positivité des tests</b> <i>4.8.1-Définis par les fabricants des réactifs utilisés</i>			1	1	1	1	1	1			1	1	1	1	1	1		1	1	1		1	1	1
<i>4.8.2-En accord avec les recommandations des ateliers ou consensus*:</i> • Population témoin définie (N et caractéristiques) • Seuil de positivité : - 95 <sup>ème</sup> : 99 <sup>ème</sup> percentile - autre(s) seuil(s) : à extraire de la procédure Ex : nombre de SD			1	1	1	1	1			1		1					1					1	1	
<b>5-Test de coag LA anticoagulant circulant</b>																								
<b>5.1-Références à des méthodes validées</b> <i>Répondre oui si il est précisé que la méthode a été réalisée selon des protocoles validés†.</i>			1					1		1			1		1			1	1					
<b>5.2-Description du test</b> <i>Répondre oui si les conditions pré-analytiques de prélèvement et de conservation des échantillons biologiques sont précisées.</i>																								
<i>5.2.1-Plasma citraté (concentration)</i>				1	1			1		1			1	1										
<i>5.2.2-Double centrifugation, nombre de g</i>				1	1			1		1			1	1										
<i>5.2.3-T° de congélation</i>				1	1			1		1														
<b>5.3-Application du test</b> <i>Répondre oui si les tests sont réalisés conformément aux méthodes ou recommandations validées† :</i>																								
<i>5.3.1-Relever son / ses types</i>			1		1	1		1				1	1	1				1						
<i>5.3.2-Démarche en 4 étapes</i>				1	1			1				1	1	1										
<i>5.3.3-Au moins 2 tests de détection</i>				1				1		1			1	1	1				1	1				
<i>5.3.4-Mélange</i>								1		1			1	1	1				1	1				
<i>5.3.5-Neutralisation</i>					1			1				1	1					1	1					
<b>6-Persistance dans le temps</b> <i>- Répondre oui s'il est précisé que l'anticorps antiphospholipide a été mis en évidence sur deux prélèvements sanguins</i> <i>- Réalisés à 6 semaines ou 3 mois ou sur follow-up</i>						1	1	1	1	1			1	1	1	1	1	1			1	1		
<b>TOTAL JUGE A / 25</b>	1	11	13	6	7	8	11	0	5	5	6	19	15	8	5	2	12	4	1	5	6			
<b>TOTAL JUGE B / 25</b>	1	0	11	3	7	5	7	7	2	3	4	13	9	3	2	1	9	4	1	3	6			
<b>MOYENNE / 100</b>	4	22	48	18	28	26	36	14	14	16	20	64	48	22	14	6	42	16	4	16	24			

\*Harris et al. Clin. Exp. Immunol. 1987; 68: 213-22  
 †Brandt et al. Thromb Haemost. 1995;74(6):1597-1603  
 Harris et al. Am. J. Pathol. 1990; 94 : 476-84  
 Incozzari et al. Thromb Haemost. 2001 Aug; 86(2):575-83  
 Masiak et al. JT H. 2006 Feb;4(2):295-306  
 Masiak et al. J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306 <http://www.med.unc.edu/isth/5th/5th%20combined%2005/updates.htm> (New guidelines on LA diagnosis, ISTH)

### *3.3.10.3. Evaluation de la qualité des méthodes échographiques des études*

La grille d'évaluation de l'échographie (Annexe 7 et Annexe 8) comprend 24 items notés de 1 à 2 points chacun. Le total est de 30 points. La note finale est reportée sur 100 points.

A partir des 21 études évaluées (Tableau 6 et Tableau 7) :

- 33.3% des études précisent que l'évaluation des échographies a été réalisée par deux examinateurs indépendants et que les résultats en ont été confrontés,
- 14.3% des études décrivent l'utilisation de l'ETO,
- 61.9% des études précisent que les flux et le retentissement hémodynamique des atteintes valvulaires observées ont été mesurées, et ce, selon des méthodes validées.

La note finale moyenne est de 41.3/100 [étendue : 5-76.7].

La concordance entre juges de l'évaluation échographique est bonne :

ICC (échographie) = 0.72 [IC 95% : 0.43-0.88].

**GRILLE D'EVALUATION : Echographie**

ETUDE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
JUGE	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
<b>DIAGNOSTIC DE LA VALVULOPATHIE</b>																								
1- Evaluation des biais liés à l'information préalable des opérateurs (2 points) <i>Absence d'information de l'échographiste et/ou du relecteur ; répondre oui s'il est précisé que les données échographiques ont été recueillies sans que les échographistes et/ou les relecteurs aient été avertis de l'exposition ou non du patient à la maladie lupique ou à un anticorps antiphospholipide</i>		1			1	1				1	1				1	1			1	1	1	1	1	1
2- Diagnostic (Critères de Sydney, Miyakis et al J Thromb Haemost. 2006;4(2):295-306) (2 points) - Double interprétation en aveugle des examens <i>Répondre oui s'il est précisé que l'échographie a été visualisée par deux examinateurs indépendants et que les résultats en ont été confrontés</i>		1				1		1	1		1			1	1		1	1	1					
- Exclusion des RAA (2 points) <i>Répondre oui s'il est précisé qu'ont été exclus les patients atteints ou aux antécédents de Rhumatisme Articulaire Aigu (RAA).</i>	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1			
- Exclusion des endocardites bactériennes (2 points) <i>Répondre oui s'il est précisé qu'ont été exclus les patients atteints ou aux antécédents d'endocardites bactériennes.</i>		1	1			1	1		1	1		1	1	1			1	1						
- Echocardiographie trans-thoracique (2 points) <i>Répondre oui s'il est précisé qu'une échographie trans-thoracique couplée à une étude doppler a été pratiquée pour mettre en évidence la valvulopathie.</i>	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
- Echocardiographie trans-oesophagienne (2 points) <i>Répondre oui s'il est précisé qu'une échographie trans-oesophagienne couplée à une étude doppler a été pratiquée pour mettre en évidence la valvulopathie.</i>						1	1											1	1	1	1			
- Définition des événements <i>a priori</i> <i>Répondre oui s'il est précisé dans le chapitre matériel et méthodes, la recherche d'atteintes valvulaires correspondant aux critères de valvulopathies associées au SAPL selon les recommandations en vigueur au moment de la publication :</i>																								
o Lésions valvulaires																								
• épaissement valvulaire (1 point)				1	1		1	1	1		1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
- épaissement localisé (1 point)				1	1							1				1	1		1	1		1		
- épaissement des parties proximale ou moyenne des valvules (1 point)											1								1	1				
- épaissement quantifié supérieur à 3mm (1 point)					1	1								1	1		1	1	1	1	1	1	1	1

Tableau 6. Résultats de l'évaluation de la qualité (échographie)

Tableau 7. Résultats de l'évaluation de la qualité (échographie) – suite

ETUDE	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17		18		19		20		21		22		23				
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B			
▪ nodules irréguliers ou endocardite de Libman-Sachs (1 point)					1	1	1	1	1	1							1	1	1			1	1	1	1	1	1	1	1					1	1	1	1	1	1	1									
- localisation précisée (1 point)		1															1					1	1	1	1	1	1	1	1							1	1	1	1										
- versant atrial du bord de la valve mitrale et/ou sur le versant artériel de la valve aortique (1 point)																																																	
○ Et/ou insuffisance et/ou rétrécissement mitral et/ou aortique ou une combinaison des deux (1 point)				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
- Description de la valvulopathie <i>a posteriori</i> Répondre oui si le site de l'atteinte valvulaire est précisé et décrit.																																																	
○ Lésions valvulaires :																																																	
▪ épaissement valvulaire (1 point)			1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
- épaissement localisé						1																	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
- épaissement des parties proximale ou moyenne des valvules (1 point)																							1																										
- épaissement quantifié supérieur à 3mm (1 point)						1	1										1																																
▪ nodules irréguliers ou endocardite de Libman-Sachs (1 point)			1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
- localisation précisée (1 point)			1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
- versant atrial du bord de la valve mitrale et/ou sur le versant artériel de la valve aortique (1 point)																							1																										
○ Et/ou insuffisance et/ou rétrécissement mitral et/ou aortique ou une combinaison des deux (1 point)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
- Quantification des atteintes observées Répondre oui s'il est précisé que les flux et le retentissement hémodynamique des atteintes valvulaires observées ont été mesurés, et ce, selon des méthodes validées.																																																	
○ Par le flux couleur (1 point)	1	1			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
○ Par d'autres critères de quantification des valvulopathies (1 point)					1	1																																											
TOTAL JUGE A / 30	6	14	8	11	17	14	15	2	15	11	11	10	4	12	14	13	20	22	15	12	10																												
TOTAL JUGE B / 30	5	4	8	13	16	11	15	1	15	8	18	20	9	10	17	13	19	24	16	13	10																												
MOYENNE / 100	18,3	30	26,7	40	55	41,7	50	5	50	31,7	48,3	50	11,7	36,7	51,7	43,3	65	76,7	51,7	41,7	33,3																												

### ***3.3.10.4. Evaluation de la qualité des méthodes statistiques des études***

La grille d'évaluation des statistiques (Annexe 9) comprend 11 items notés de 0.5 à 4 points chacun. Le total est de 15 points. La note finale est reportée sur 100 points.

A partir des 21 études évaluées (Tableau 8) :

- Les études évaluées sont majoritairement des études de faible niveau de preuve (52% d'études transversales et 8.3% de séries de cas comparé aux 30.4% d'études de cohorte et 8.3% d'études cas-témoins).
- 4.8% des études expriment les résultats statistiques avec leurs intervalles de confiance.
- 47.6% des études précisent que les autres causes de valvulopathies (facteurs de confusion) ont été éliminées lors de l'inclusion des patients.

La note finale moyenne est de 24.3/100 [étendue : 6.7-53.3].

La concordance entre juges de l'évaluation échographique est moyenne :

ICC (statistiques) = 0.57 [IC 95% : 0.21-0.80].

Tableau 8. Résultats de l'évaluation de la qualité (statistiques)

GRILLE D'ÉVALUATION : Statistiques																								
ÉTUDE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
JUGE	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
MÉTHODOLOGIE																								
1- Niveau de preuve - Niveau I (4 points) <i>Répondre oui s'il s'agit d'une étude de cohorte non randomisée comparant deux populations de patients contemporains</i>										1						1	1	1					1	1
- Niveau II (3 points) <i>Répondre oui s'il s'agit d'une étude de cohorte historique non randomisée comparant une population de patients consécutifs à des patients antérieurs dans un même établissement ou dans la littérature</i>									1	1														
- Niveau III (2 points) <i>Répondre oui s'il s'agit d'une étude cas-témoins</i>			1																					
- Niveau IV (1 point) <i>Répondre oui s'il s'agit d'une étude transversale</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
- Niveau V (0.5 point) <i>Répondre oui s'il s'agit d'une série de cas (sans témoins)</i>															1	1								
2- Analyse statistique (3 points) - Mise à disposition des intervalles de confiance <i>Répondre oui si les résultats statistiques sont exprimés avec leurs intervalles de confiance</i>															1									
3- Facteurs de confusion - Les autres facteurs de valvulopathie ont-ils été éliminés ? (2 points) <i>Répondre oui s'il est précisé que les autres causes de valvulopathies ont été éliminées lors de l'inclusion des patients</i>	1	1	1	1	1			1	1	1	1	1	1	1	1				1	1	1	1		
- Une pathologie associée a-t-elle été éliminée ? (2 points) <i>Répondre oui s'il est précisé que ces pathologies intercurrentes ont été éliminées lors de l'inclusion</i>	1	1	1	1	1	1							1	1	1	1	1			1	1	1	1	1
- Une autre cause d'anticorps antiphospholipides a-t-elle été éliminée ? (2 points) <i>Répondre oui s'il est précisé que d'autres causes que le lupus, à l'origine de la présence d'anticorps antiphospholipides, ont été éliminées</i>			1																					
- Une thérapeutique immuno-suppressive était-elle en cours ? (1 point) <i>Répondre non s'il est précisé que les patients inclus n'étaient pas traités par des thérapeutiques immuno-suppressives ou immuno-modulatrices au moment de l'étude échographique et biologique.</i>																								
- Une thérapeutique anti-thrombotique était-elle en cours ? (1 point) <i>Répondre non s'il est précisé que les patients n'étaient pas traités par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires au moment de l'étude échographique et biologique</i>				1																				
TOTAL JUGE A / 15	5	7	1	5	1	1	3	3	1	1	5	5	4,5	1	1	1	3	5	1	3	6			
TOTAL JUGE B / 15	5	6	2	3	1	1	3	3	6	1	5	5	4,5	6	4	6	3	5	1	3	6			
MOYENNE / 100	33,3	43,3	10	26,7	6,7	6,7	20	20	28,3	6,7	33,3	33,3	30	23,3	16,7	23,3	33,3	33,3	6,7	20	40			

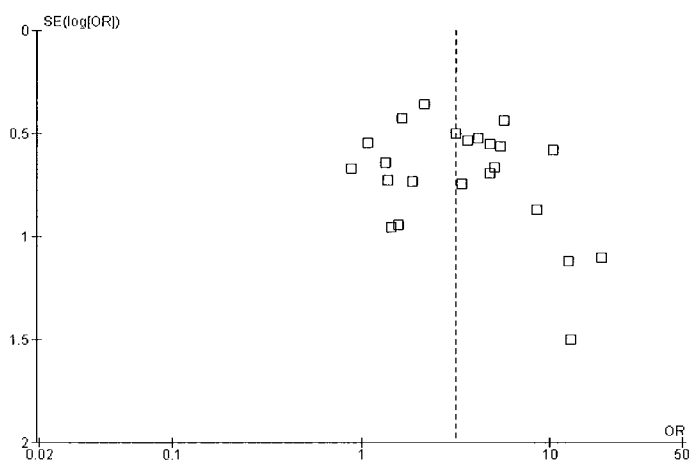
\* Harris et al. *Clin Exp Immunol* 1987; 68: 215-22  
 Harris et al. *Am J Pathol* 1990; 94: 476-84  
 Longoni et al. *Thromb Haemost* 2001 Aug; 86(2): 373-83  
 Mousis et al. *JH* 2006 Feb; 4(2): 295-306  
 Brandt et al. *Thromb Haemost* 1995; 74(6): 1597-1603  
 Mvabii et al. *J Thromb Haemost* 2006 Feb; 4(2): 295-306 <http://www.med.unc.edu/whsc/0811/communitas/0811/mvabii.htm> (New guidelines on LA diagnosis. ISTH)

### 3.3.11. *Biais de publication*

Le *Funnel plot* (cf. page 81) de l'ensemble des études (Figure 39) ne suggère pas de biais de publication (cf. page 79) majeur en particulier pour les études de grande envergure ; au contraire, il n'y a pas d'études négatives de faible envergure qui auraient en effet peu de chances d'être acceptées pour publication.

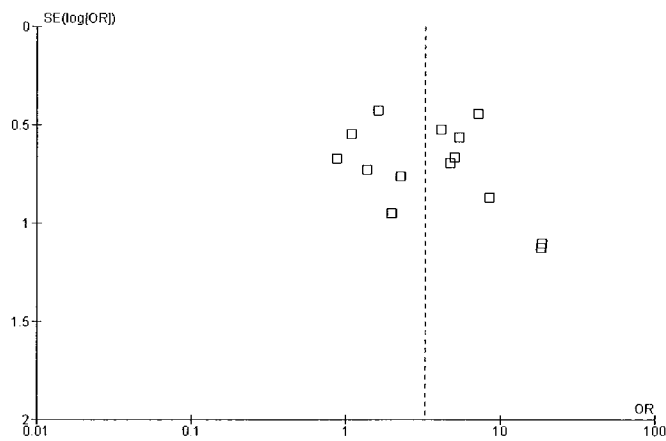
Enfin, on peut observer qu'il manque l'étude de plus grande envergure qui estimerait avec précision le risque de valvulopathie associé aux aPL.

Figure 39. *Funnel Plot* de l'ensemble des études



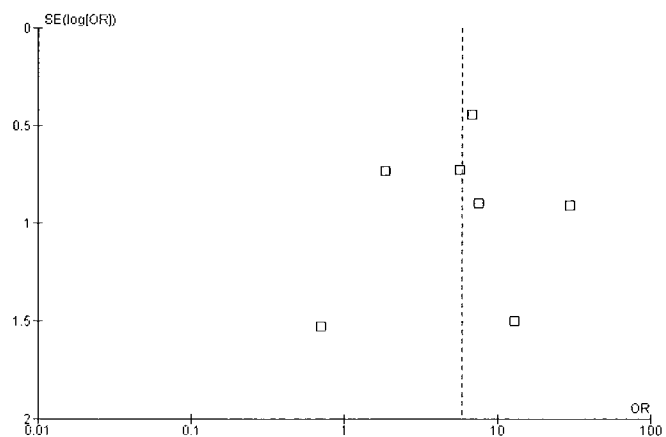
De la même manière que pour l'ensemble des études, le *Funnel plot* des études portant sur l'aCL (Figure 40) ne suggère pas de biais de publication en particulier pour les études de grande envergure ; au contraire, il n'y a pas d'études négatives de faible envergure qui auraient en effet peu de chances d'être acceptées pour publication. Enfin, on peut observer également qu'il manque l'étude de plus grande envergure qui estimerait avec précision le risque de valvulopathie associé aux aCL.

**Figure 40.** *Funnel plot* des études portant sur l'aCL



Le *Funnel plot* des études portant sur le LA (Figure 41) ne suggère pas de biais de publication quelque soit le type d'étude. L'étude Kamashta *et al.* [104] semble être l'étude d'envergure reflétant le mieux l'estimateur commun du risque de valvulopathie associé au LA.

**Figure 41.** *Funnel plot* des études portant sur le LA





Les *Funnel plot* des autres analyses en sous-groupe ne sont pas interprétables en raison d'un nombre d'études incluses insuffisant.

### 3.3.12. Recherche d'hétérogénéité

La présence d'une hétérogénéité est le témoin d'un effet des aPL inconstant d'une étude à une autre, posant la question du bien fondé du regroupement de ces études. Dans la méta-analyse, une hétérogénéité a été mise en évidence lors de 2 analyses (Tableau 9).

Tableau 9. Hétérogénéité selon le type d'antiphospholipides (aPL) analysé

Type d'aPL	aPL	LA	aCL	aCL IgG	aCL IgM	Libman- Sacks	aCL titre « faible »	aCL titre « élevé »
Nb d'études								
(n)	23	7	14	9	3	9	4	4
P	0.11	0.24	<b>0.04</b>	0.42	0.15	0.27	0.57	<b>0.01</b>
hétérogénéité								
I <sup>2</sup> (%)	28	25	44	2	47	19	0	73
Imputabilité d'une étude	-	-	Non	-	-	-	-	<b>Oui</b>

L'hétérogénéité est également donnée dans les figures 26 et 28 à 36 (cf. pages 100 à 109).

#### - Calcul du risque de valvulopathie associé aux aPL :

Aucune hétérogénéité statistique significative n'a été détectée parmi les 23 études sélectionnées ( $p=0.11$ ,  $I^2=28\%$ ) (Figure 26).

#### - Calcul du risque de valvulopathie associé aux LA :

Aucune hétérogénéité statistique significative n'a été détectée parmi les 7 études sélectionnées ( $p=0.24$ ,  $I^2=25\%$ ) (Figure 28).

#### - Calcul du risque de valvulopathie associé aux aCL :

Une hétérogénéité modérée et statistiquement significative a été détectée parmi les 14 études sélectionnées ( $p=0.04$ ,  $I^2=44\%$ ) (Figure 29). Aucune étude en particulier n'est à l'origine de cette hétérogénéité.

- **Calcul du risque de valvulopathie associé aux aCL IgG :**

Aucune hétérogénéité statistique significative n'a été détectée parmi les 9 études sélectionnées ( $p=0.42$ ,  $I^2=2\%$ ) (Figure 30).

- **Calcul du risque de valvulopathie associé aux aCL IgM :**

Aucune hétérogénéité statistique significative n'a été détectée parmi les 3 études sélectionnées ( $p=0.15$ ,  $I^2=47\%$ ) (Figure 31).

- **Calcul du risque d'endocardite de Libman-Sacks associé aux aPL :**

Aucune hétérogénéité statistique significative n'a été détectée parmi les 9 études sélectionnées ( $p=0.27$ ,  $I^2=19\%$ ) (Figure 32).

- **Calcul du risque de valvulopathie associé aux aCL à titre « faible » :**

Aucune hétérogénéité statistique significative n'a été détectée parmi les 4 études sélectionnées ( $p=0.57$ ,  $I^2=0\%$ ) (Figure 35).

- **Calcul du risque de valvulopathie associé aux aCL à titre « élevé » :**

Une hétérogénéité importante et statistiquement significative a été détectée parmi les 4 études sélectionnées ( $p=0.01$ ,  $I^2=73\%$ ) (Figure 36).

Une étude en particulier est à l'origine de cette hétérogénéité :

Alors que l'estimation globale du risque de valvulopathie associé aux aCL à titre « élevé » est de 5.04 [IC 95% : 1.46, 17.47], Gentile *et al.* [181] a tendance à le sous-estimer (OR=1.37 [IC 95% : 0.50, 3.75]).

Les autres études incluses dans cette étude en sous-groupe concernent plus de patients (meilleure puissance) et sont naturellement associées à un risque plus élevé (Tableau 10).

**Tableau 10. Etudes incluses dans l'analyse du risque de valvulopathie associé aux anticardiolipides (aCL) à titre « élevé »**

Auteur	Année de publication	Nombre de patients	Design	OR
Gentile [181]	2000	51	Transversale	1.37 [IC 95% : 0.50-3.75]
Khamashta [104]	1990	125	Cohorte	10.33 [IC 95% : 3.66-29.18]
Nihoyannopoulos [103]	1990	94	Cohorte	2.91 [IC 95% : 0.67-12.63]
Perez-villa [189]	2005	59	Cohorte	23.50 [IC 95%: 3.58-154.20]

Si l'on exclut de l'analyse l'étude de Gentile *et al.* [181], il n'existe plus d'hétérogénéité :  $p=0.19$ ,  $I^2=40\%$ . De plus, le résultat de l'analyse en sous groupe est modifié : 3 études sont incluses dans l'analyse ce qui correspond à 285 patients. De ce fait, le risque augmente :  $OR=8.34$  [IC 95% : 2.92, 23.84].

### **3.4. Discussion**

#### **3.4.1. Rappels des principaux résultats**

Notre étude est la première à confirmer de manière claire que la présence d'aPL chez les patients lupiques est significativement associée aux valvulopathies.

En effet, à partir des vingt trois études incluses dans la méta-analyse, le risque global de valvulopathie associé aux aPL chez les patients atteints de lupus est de 3.13 [IC 95% : 2.31-4.24] et celui d'endocardite de Libman-Sacks de 3.51 [IC 95% : 1.93-6.38]. De plus, cette étude confirme que le risque de valvulopathie diffère selon le type d'aPL : de 3.28 [IC 95% : 2.06-5.22] pour les anticardiolipides (aCL) à 5.88 [IC 95% : 2.92-11.84] pour l'anticoagulant circulant (LA). Par ailleurs, alors que les aCL IgG étaient significativement associés à un risque augmenté de valvulopathie (5.63 [IC 95% : 3.53-8.97]), les aCL IgM ne l'étaient pas (1.67 [IC 95% : 0.46-6.05]). Enfin, l'étude de sensibilité a confirmé qu'un taux faible d'aCL n'était pas significativement associé au risque de valvulopathie (1.72 [IC 95% : 0.96-3.08]) alors qu'un taux élevé l'était (5.04 [IC 95% : 1.46-17.47]).

Quatre résultats méritent d'être soulignés :

Le risque est différent selon le type d'aPL. En effet, le risque associé au LA est supérieur à celui des aCL. Ceci a déjà été montré mais en dehors du spectre des valvulopathies, dans le cas de la MTEV, par 2 méta-analyses notamment [14, 49].

Le risque conféré aux aCL IgG est aussi fort que celui du LA. Ceci n'a jamais été montré auparavant. Cependant, on peut se poser la question d'une surestimation du risque chez les patients porteurs d'aCL IgG en raison de la présence simultanée de LA. De ce fait, la présence d'un risque élevé de valvulopathie associé aux aCL IgG pourrait être dû en partie à la présence de LA. Cette hypothèse pourrait être vérifiée à partir de données individuelles mais celles-ci ne sont pas toutes disponibles dans la littérature. En tout état de cause, même si la présence de LA agit comme facteur de confusion sur l'estimation du risque associé aux aCL IgG, cette dernière est cliniquement pertinente et notamment lorsque le clinicien ne dispose que de ce résultat.

Le risque de valvulopathie associé aux aCL IgM est le plus faible. Ceci est à rapprocher d'autres données de la littérature : l'aCL IgM est l'aPL le plus faiblement corrélé à la survenue de thrombose [13, 14, 49]. De plus, dans cette étude, il n'existe aucune association significative. Cela peut être en rapport avec ou dû au moins en partie à un manque de puissance puisque seules 3 études (254 patients) permettent de conclure à ce résultat.

Cette méta-analyse confirme que la présence d'aPL est significativement associée au risque d'endocardite de Libman-Sacks. Ceci renforce l'idée que des phénomènes thrombotiques pourraient participer à la genèse de ces végétations. Cependant, le fait que certains patients présentent des endocardites de Libman-Sacks sans aPL laisse supposer que d'autres mécanismes pathogéniques interviennent.

### ***3.4.2. Les valvulopathies comme nouveau critère de classification du syndrome des antiphospholipides (SAPL)***

Depuis de nombreuses années, plusieurs équipes de recherche s'opposent sur l'hypothèse d'un risque augmenté de valvulopathie associé aux aPL. Les partisans de cette association ont démontré qu'il existait des pistes pathogéniques plausibles [112-114], et même proposé que les valvulopathies soient incluses dans les critères de classification du SAPL [128].

De manière générale, les résultats de notre étude sont en accord avec les hypothèses de nombreux auteurs souhaitant également élever les valvulopathies au rang des critères de classification du SAPL [98, 128, 174].

Plusieurs arguments sont en faveur de l'inclusion des valvulopathies comme critère de classification du SAPL :

- Des mécanismes physio-pathogéniques solides peuvent expliquer la formation de valvulopathies dues au SAPL indépendamment du lupus (page 59),
- Notre méta-analyse a montré une association significative, dose dépendante (étude de sensibilité), entre la présence d'aPL et les valvulopathies. La différence de risque de valvulopathie entre les types aPL est également retrouvée dans la littérature dans le cadre de la MTEV [14, 49],

- La présence d'une valvulopathie expose au risque d'AVC, d'où l'importance de les dépister [94, 95],
- Le diagnostic de valvulopathie est simple et basé sur la réalisation d'une ETT ou d'une ETO.

### ***3.4.3. Qualité méthodologique de la méta-analyse***

La méta-analyse a été réalisée en respectant toutes les recommandations du groupe MOOSE [171] garantissant ainsi une méthodologie de qualité.

Aucune étude n'a été exclue de l'analyse en raison d'une barrière de langage. Seules les études dont les données étaient inextractibles n'ont pas été incluses. Un effort a été porté sur le contact aux auteurs : sur 3 contacts, seul 1 auteur a répondu et était dans l'impossibilité de fournir les données brutes, nécessaires à l'analyse. Ainsi, tant que cela était possible, les données étaient analysées.

Une étude qualitative des études a été réalisée : 3 binômes ont conçu une grille dans leur champ de compétence et ont évalué toutes les études. Cette évaluation a été effectuée de manière indépendante et sans connaître la notation afin d'éviter tout biais de réponse.

Une étude de sensibilité a permis de montrer qu'un effet dose existait entre le risque de valvulopathie et la présence d'aPL à titre croissant.

L'hétérogénéité et l'existence de biais de publication ont été recherchées. Dans les 2 cas, leur éventuelle présence n'a pas perturbé la significativité des résultats.

### ***3.4.4. Exclusion des études***

La sélection des études a nécessité d'en exclure 211. Parmi les études exclues, 129 n'étaient pas des études originales (revues de la littérature / éditoriaux / rapports de cas) ; 68 ne répondaient pas aux critères de sélection (population de patients lupiques, exposition aux aPL, critère de jugement = valvulopathie) parmi lesquelles 31 études étaient hors-sujet ; 2 étaient une sous-étude d'une étude éligible (ces études ont été exclues en raison d'un risque de doublons) ; enfin 12 études étaient inextractibles en raison principalement d'un manque de données disponibles. Enfin, il faut noter que l'accès aux bases de données originales des auteurs est quasiment impossible ce d'autant qu'une publication date de plus de 10 ans...

### 3.4.5. Etude de la qualité des études

L'objectif des grilles d'évaluation de la qualité était de contenir toutes les informations nécessaires pour effectuer une étude fiable [2]. Le score de qualité est corrélé positivement à l'*impact factor* des revues des études incluses dans la méta-analyse. Ceci témoigne de la qualité des grilles d'évaluation de la qualité.

Concernant l'étude de qualité, on peut conclure que, dans l'ensemble, les études sont de qualité variable : Le score de qualité n'est que de 40/100 [étendue : 19.7-58.4]. De plus, il semble que la qualité des études n'ait pas tendance à s'améliorer avec les années (Figure 37).

A titre d'exemples, sur le plan clinique, l'activité de la maladie lupique n'a été mesurée que dans 47.6% des études.

Sur le plan des tests de laboratoire, 28.6% des études précisent que le LA a été mis en évidence selon des références à des méthodes validées ; dans moins de la moitié (42.9%) des études, les auteurs précisent qu'ils se sont référés à des seuils en accord avec les recommandations des ateliers ou des consensus ; à noter qu'aucune étude exploitable n'a publié de résultats avec le dosage d'anticorps anti $\beta_2$ -GPI ;

Sur le plan échographique, seulement 14.3% des études décrivent l'utilisation de l'ETO, connue pour une meilleure sensibilité ; 61.9% des études précisent que les flux et le retentissement hémodynamique des atteintes valvulaires observées ont été mesurées, et ce, selon des méthodes validées.

Enfin, sur le plan statistique, les études évaluées sont majoritairement des études de faible niveau de preuve (52% d'études transversales et 8.3% de séries de cas comparé aux 30.4% d'études de cohorte et 8.3% d'études cas-témoins).

Ainsi un plus grand nombre d'études basées sur les recommandations internationales pourraient être entreprises avec profit. Ceci permettrait de standardiser les résultats et de pouvoir en extraire des données susceptibles d'être utilisées dans le cadre d'une méta-analyse par exemple.

### 3.4.6. *Biais de publication*

Au cours de la méta-analyse, nous avons observé que les biais de publication sont inexistants dans le cas des études de grande envergure. Au contraire, les études de faible envergure et de surcroît négatives sont sujettes à ce biais. L'étude des *Funnel plot* nous permet d'observer qu'une étude de grande envergure manque pour estimer avec précision le risque de valvulopathie associé aux aPL.

### 3.4.7. *Hétérogénéité*

Dans notre méta-analyse, l'hétérogénéité n'était pas prépondérante. Parmi les 8 résultats, seuls 2 résultats présentaient une hétérogénéité :

Le premier correspond au calcul du risque de valvulopathie associé aux aCL globaux. Une explication pourrait être due à l'hétérogénéité des aCL : les aCL IgG sont fortement associés au risque de valvulopathie contrairement aux aCL IgM.

Le second correspond au calcul du risque de valvulopathie associé aux aCL à titre « élevé ». Alors que 3 études montrent une augmentation du risque [103, 104, 189], l'étude de Gentile *et al.* [181] donne des résultats contraires. En simulant le retrait de cette étude de l'analyse, l'hétérogénéité disparaît. Ceci laisse penser que l'étude de Gentile *et al.* est à l'origine de l'hétérogénéité. Il semblerait que ce soit dû au design particulier de cette étude : en effet, tandis que Gentile *et al.* ont réalisé une étude transversale, à faible niveau de preuve, les 3 autres études concernent des cohortes à haut niveau de preuve.

D'autres sources d'hétérogénéité peuvent être discutées, outre le type d'étude ou d'aPL. C'est le cas par exemple de la qualité des études, de leur année de publication ou de la distinction entre la présence d'aPL ou d'un SAPL chez les patients lupiques. Ces sources d'hétérogénéité pourraient être prises en compte lors d'une méta-régression. Cet outil consiste en une extension de la méta-analyse examinant l'hétérogénéité des effets entre les études.



### 3.4.8. *En pratique clinique*

Enfin, en pratique clinique, aucune recommandation n'existe pour ce type de patients lupiques et porteurs d'aPL. Wajed *et al.* [198] ont suggéré une évaluation échocardiographie chez les patients lupiques à la recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche, considéré comme un facteur de risque important de la maladie cardiovasculaire. A partir des recommandations proposées dans d'autres cas que le lupus associés au risque cardiovasculaire, Schotte *et al.* ont préconisé une évaluation échocardiographique au moins une fois par an chez les patients atteints de lupus asymptomatique [199]. Parallèlement, aucune recommandation [200-203] ne précise une conduite à tenir chez les patients lupiques et porteurs d'aPL. D'après les données de la littérature, l'atteinte valvulaire est fréquente chez les patients lupiques porteurs d'aPL et cette atteinte peut évoluer jusqu'à nécessiter une prise en chirurgicale. Chez ces patients, la période opératoire est à haut risque de complications et notamment de SAPL catastrophique. Les traitements sont controversés et n'ont fait l'objet que d'une évaluation de faible niveau de preuve (rapports de cas). Par conséquent, il semble légitime de proposer aux patients lupiques et porteurs d'aPL, une surveillance échocardiographique accrue à la recherche de valvulopathies comme l'endocardite de Libman-Sacks.

### ***3.5. Conclusion***

Malgré un rôle controversé, au total, la présence d'aPL chez les patients atteints de lupus est significativement associée à un risque augmenté de valvulopathie. Le risque conféré par le LA est identique à celui de l'aCL IgG et est supérieur au risque global. Il n'existe pas d'association entre la présence d'aCL IgM et le risque de valvulopathie. Comme le lupus, la présence d'aPL augmente significativement le risque d'endocardite de Libman-Sacks ce qui laisse suggérer d'autres mécanismes pathogéniques qu'une inflammation dans la genèse de ces végétations.

Les conséquences directes sur le plan clinique seraient de réaliser des échocardiographies systématiques chez les patients atteints de lupus et porteurs d'aPL (en particulier LA et aCL IgG), même en l'absence d'antécédent de valvulopathie.

Plusieurs perspectives découlent de notre étude :

En premier lieu, ces résultats de la méta-analyse ne peuvent que soutenir la thèse de plusieurs auteurs souhaitant inclure les valvulopathies comme critère de classification du SAPL.

Enfin, il serait peut être judicieux de réaliser une étude à haut niveau de preuve telle une étude multicentrique de cohorte de patients lupiques basée sur les recommandations internationales. Les objectifs pourraient être d'évaluer précisément le risque de valvulopathie associé aux aPL (anti $\beta_2$ -GPI compris), d'étudier les effets de l'exposition aux aPL sur l'apparition de valvulopathies (relation causale) et enfin d'évaluer l'effet des traitements pour lesquels aucun consensus n'existe.

## 4. ANNEXES

### Annexe 1. Critères de classification révisés du syndrome des antiphospholipides (SAPL)

Présence d'un SAPL si au moins un des critères cliniques et au moins un des critères biologiques sont mis en évidence (délai maximal de 12 semaines à 5 ans entre la positivité des tests biologiques et les manifestations cliniques).

#### Critères cliniques

##### 1. Thrombose vasculaire

Un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle, veineuse ou d'un petit vaisseau dans n'importe quel tissu ou organe. Cette thrombose doit être objectivée par une stratégie diagnostique validée (i.e. confirmée par un aspect typique d'un examen d'imagerie ou histo-pathologique). Dans cette situation, il doit s'agir d'une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire.

##### 2. Manifestations obstétricales

(a)  $\geq 1$  mort inexpliquée d'un fœtus de morphologie normale (établie par échographie ou examen direct), à partir de la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation,

ou

(b)  $\geq 1$  naissance prématurée d'un nouveau-né de morphologie normale avant la 34<sup>ème</sup> semaine de gestation à cause : (i) d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie sévère (définies en accord avec les définitions [2]) ou (ii) de signes reconnus d'insuffisance placentaire

ou

(c)  $\geq 3$  avortements spontanés consécutifs inexpliqués avant la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation en l'absence d'anomalie maternelle anatomique ou hormonale et sans cause chromosomique maternelle ou paternelle.

#### Critères biologiques

1. Présence d'un anticoagulant circulant (ACC) (*lupus anticoagulant* : LA en anglais) dans le plasma, à au moins 2 reprises espacées de  $\geq 12$  semaines, mis en évidence suivant les recommandations de l'ISTH [2].

2. Anticorps anticardiolipides (aCL) d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé ( $> 40$  GPL ou MPL, ou  $> 99^{\text{ème}}$  percentile), présents à  $\geq 2$  reprises avec des mesures espacées de  $\geq 12$  semaines, par ELISA standardisé [2].

3. Anticorps anti $\beta_2$ -GPI d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre  $> 99^{\text{e}}$  percentile, présents à  $\geq 2$  reprises avec des mesures espacées de  $\geq 12$  semaines, par ELISA standardisé et en accord avec les procédures recommandées [2].

## Annexe 2. Définition des valvulopathies associées aux antiphospholipides (aPL)

Une valvulopathie associée aux aPL répond aux critères suivants :

- coexistence d'aPL (critères biologiques de SAPL)

*et*

- de lésions valvulaires détectées par échocardiographie (ETT *et/ou* ETO) :
  - o épaissement valvulaire > 3 mm
  - o épaissement localisé concernant la partie proximale ou moyenne de la cusp
  - o nodules irréguliers sur le versant atrial du bord libre de la valve mitrale, *et/ou* sur le versant ventriculaire de la valve aortique

*et/ou*

- insuffisance modérée à sévère *et/ou* rétrécissement mitrale *et/ou* aortique *ou* une combinaison des deux.

### Annexe 3. Notes préliminaires relatives au remplissage des grilles d'évaluation de la qualité des études

Cette grille a pour but l'évaluation de la qualité et de la rigueur scientifique d'études portant sur **l'association d'une valvulopathie et de la présence d'anticorps antiphospholipides**. Ces travaux seront inclus dans une **méta-analyse** dont l'objet est de rechercher un lien statistique entre la présence d'anticorps antiphospholipides et une prévalence accrue de valvulopathie chez le lupique.

Il est donc nécessaire d'en réaliser une **évaluation indépendante** qui sera prise en compte dans l'analyse statistique finale et qui sera précisée lors de la rédaction.

A cette fin, un **groupe d'évaluation** a été constitué. Ce groupe comprend quatre membres indépendants des rédacteurs ; deux médecins biologistes qui auront en charge l'évaluation de la méthodologie de recueil des données biologiques et deux cardiologues qui évalueront la méthodologie du recueil des données échocardiographiques tandis que les rédacteurs évalueront la méthodologie générale et le recueil des données cliniques.

Les travaux à évaluer seront fournis sans mention de leur provenance et les barèmes de notation ne seront pas communiqués.

Il est demandé aux membres du groupe d'évaluation de **répondre par oui (entourer l'item) ou non (barrer l'item)** à chacun des items, en fonction des précisions aidant au remplissage présentes dans chaque grille (*en italique*). L'absence de réponse à un item entraînera l'attribution de la pondération minimale à ce dernier. **Exemple :**

<b>1- Caractéristiques des tests de mise en évidence de l'anticoagulant circulant</b>	
- <b>Références à des méthodes validées</b> <i>Répondre oui si les tests font référence à des méthodes ou des recommandations validées.</i>	<input checked="" type="radio"/> Oui 2 points
- <b>Description du test</b> <i>Répondre oui si les tests font référence à des méthodes ou des recommandations validées.</i>	<input type="radio"/> Oui 2 points

Les résultats seront soumis à un test statistique **KAPPA** afin d'établir la corrélation entre les jugements des différents membres du groupe d'évaluation. Si une **corrélation trop faible** est mise en évidence ( $KAPPA < 0,5$ ), il leur sera demandé de se réunir pour **tenter d'obtenir un consensus** sur les points de désaccord.

Annexe 4. Grille d'évaluation de la qualité : clinique

<b>GRILLE D'ÉVALUATION : Clinique</b>	
<b>IDENTIFICATION DE L'ÉTUDE</b>	N°
<b>CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA POPULATION DES PATIENTS</b>	/ 20 points
<p><b>1- Définition de la pathologie</b></p> <p>- <b>Critères révisés de l'American Rheumatism Association (ARA)</b>  <i>Répondre oui s'il est précisé que les patients pris en compte dans l'étude évaluée répondent aux critères révisés de l'ARA.</i></p> <p><i>Critères révisés de l'ARA (1982) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythème en vespertilio</li> <li>- Lupus discoïde</li> <li>- Photosensibilité</li> <li>- Ulcérations orales ou nasopharyngées</li> <li>- Arthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphériques</li> <li>- Pleurésie ou péricardite</li> <li>- Protéinurie de plus de 0,5 g / 24 h ou cylindrurie</li> <li>- Convulsions ou psychose</li> <li>- Anémie hémolytique et/ou leucopénie et/ou lymphopénie et/ou thrombopénie</li> <li>- Présence de cellules LE et/ou présence d'anticorps anti DNA natif et/ou anti Sm et/ou sérologie syphilitique dissociée à deux reprises à six moi d'intervalle</li> <li>- Présence de facteurs anti nucléaires.</li> </ul>	Oui
<p><b>2- Caractéristiques des patients</b></p> <p>- <b>Mesure de l'activité de la maladie lupique</b>  <i>Répondre oui s'il est précisé que l'activité de la maladie lupique était mesurée au moment de l'inclusion selon des index faisant l'objet de consensus (European consensus Lupus activity measurement index et/ou Systemic Lupus activity measure et/ou British Isles Lupus activity group et/ou Systemic Lupus disease activity index, ou autres).</i></p> <p>- <b>Histoire de la maladie (et des traitements mis en œuvre)</b>  <i>Répondre oui s'il est précisé que l'histoire de la maladie lupique et la chronologie des différentes thérapeutiques étaient recueillies au moment de l'inclusion des patients.</i></p>	Oui  Oui



**Annexe 6. Grille d'évaluation de la qualité : Tests de laboratoire (suite)**

<p><b>5- Test de coag LA anticoagulant circulant</b></p> <p><b>5.1- Références à des méthodes validées</b>  <i>Répondre oui si il est précisé que la méthode a été réalisée selon des protocoles validés<sup>†</sup>.</i></p> <p><b>5.2- Description du test</b>  <i>Répondre oui si les conditions pré-analytiques de prélèvement et de conservation des échantillons biologiques sont précisées.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Double centrifugation, nombre de g</i></li> <li>• <i>Contrôle numération plaquettaire</i></li> <li>• <i>T° de congélation</i></li> <li>• <i>Modalités de la décongélation</i></li> </ul> <p><b>5.3- Application du test</b>  <i>Répondre oui si les tests sont réalisés conformément aux méthodes ou recommandations validées<sup>†</sup> :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Au moins 2 tests de détection : Relever son / ses types</i></li> <li>• <i>4 étapes : dépistage, mise en évidence d'une activité inhibitrice, confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur et exclusion d'une autre anomalie de la coagulation.</i></li> <li>• <i>En cas de traitement AC</i></li> </ul> <p><b>5.4- Seuils de positivité des tests</b>  <i>Répondre oui s'il est précisé que les seuils de positivité sont définis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ecart malade / témoin (établi comment)</i></li> <li>• <i>Et/ou seuil fabricant (Staclot LA)</i></li> </ul> <p><b>5.5- Persistance dans le temps</b>  <i>Répondre oui s'il est précisé que l'anticorps antiphospholipide a été mis en évidence sur deux prélèvements sanguins</i></p> <p><i>Réalisés à 6 semaines ou 3 mois ou sur follow-up</i></p> <p><sup>†</sup><i>Référence :</i>  <i>Brandt et al., Thromb Haemost. 1995;74(6):1597-1603</i>  <i>Miyakis et al, J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306</i>  <a href="http://www.med.unc.edu/isth/ssc/08sscminutes/08lupus.htm">http://www.med.unc.edu/isth/ssc/08sscminutes/08lupus.htm</a> <i>(New guidelines on lupus anticoagulant diagnosis, ISTH 2008)</i></p>	<p>Oui</p> <p>Oui</p> <p>Oui</p> <p>Oui</p> <p>Oui</p> <p>Oui</p> <p>Oui</p> <p>Oui</p> <p>Oui</p>
---	--





**Annexe 8. Grille d'évaluation de la qualité : échographie (suite)**

<p><b>- Description de la valvulopathie <i>a posteriori</i></b>  <i>Répondre oui si le site de l'atteinte valvulaire est précisé et décrit.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lésions valvulaires :             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ épaissement valvulaire                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- épaissement localisé</li> <li>- épaissement des parties proximale ou moyenne des valvules</li> <li>- épaissement quantifié supérieur à 3mm</li> </ul> </li> <li>▪ nodules irréguliers ou endocardite de Libman-Sachs                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- localisation précisée</li> <li>- versant atrial du bord de la valve mitrale <i>et/ou</i> sur le versant artériel de la valve aortique</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p style="margin-left: 20px;"><i>Et/ou</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Insuffisance <i>et/ou</i> rétrécissement mitral <i>et/ou</i> aortique <i>ou</i> une combinaison des deux.</li> </ul> <p><b>- Quantification des atteintes observées</b>  <i>Répondre oui s'il est précisé que les flux et le retentissement hémodynamique des atteintes valvulaires observées ont été mesurées, et ce, selon des méthodes validées.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Par le flux couleur</li> <li>○ Par d'autres critères de quantification des valvulopathies</li> </ul> <p><b>- Atteintes valvulaires étudiées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Non précisé</li> <li>○ Précisé : cochez l'(es) atteinte(s)</li> </ul>	<p>Oui Oui Oui Oui</p> <p>Oui Oui Oui</p> <p>Oui</p> <p>Oui Oui</p>																																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">Valvulopathie(s) étudiée(s)</th> <th style="width: 20%;">Aortique</th> <th style="width: 20%;">Mitrale</th> <th style="width: 20%;">Tricuspide</th> <th style="width: 20%;">Pulmonaire</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Insuffisance</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rétrécissement</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Épaississement</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nodules / Endocardite de Libman-Sachs</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Prolapsus</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					Valvulopathie(s) étudiée(s)	Aortique	Mitrale	Tricuspide	Pulmonaire	Insuffisance					Rétrécissement					Épaississement					Nodules / Endocardite de Libman-Sachs					Prolapsus				
Valvulopathie(s) étudiée(s)	Aortique	Mitrale	Tricuspide	Pulmonaire																														
Insuffisance																																		
Rétrécissement																																		
Épaississement																																		
Nodules / Endocardite de Libman-Sachs																																		
Prolapsus																																		

Annexe 9. Grille d'évaluation de la qualité : statistiques

<b>GRILLE D'EVALUATION : Statistiques</b>	
<b>IDENTIFICATION DE L'ETUDE</b>	N°
<b>METHODOLOGIE</b>	/ 20 points
<p><b>2- Niveau de preuve</b></p> <p>- <b>Niveau I</b> <i>Répondre oui s'il s'agit d'une étude de cohorte non randomisée comparant deux populations de patients contemporains.</i></p> <p>- <b>Niveau II</b> <i>Répondre oui s'il s'agit d'une étude de cohorte historique non randomisée comparant une population de patients consécutifs à des patients antérieurs dans un même établissement ou dans la littérature.</i></p> <p>- <b>Niveau III</b> <i>Répondre oui s'il s'agit d'une étude cas-témoins.</i></p> <p>- <b>Niveau IV</b> <i>Répondre oui s'il s'agit d'une étude transversale (cross-sectional)</i></p> <p>- <b>Niveau V</b> <i>Répondre oui s'il s'agit d'une série de cas (sans témoins).</i></p>	<p>Oui</p> <p>Oui</p> <p>Oui</p> <p>Oui</p> <p>Oui</p>
<p><b>3- Analyse statistique</b></p> <p>- <b>Mise à disposition des intervalles de confiance</b> <i>Répondre oui si les résultats statistiques sont exprimés avec leurs intervalles de confiance.</i></p>	<p>Oui</p>
<p><b>4- Facteurs de confusion</b></p> <p>- <b>Les autres facteurs de valvulopathie ont-ils été éliminés ?</b> <i>Répondre oui s'il est précisé que les autres causes de valvulopathies ont été éliminées lors de l'inclusion des patients.</i></p> <p>- <b>Une pathologie associée a-t-elle été éliminée ?</b> <i>Répondre oui s'il est précisé que ces pathologies intercurrentes ont été éliminées lors de l'inclusion.</i></p> <p>- <b>Une autre cause d'anticorps antiphospholipides a-t-elle été éliminée ?</b> <i>Répondre oui s'il est précisé que d'autres causes que le lupus, à l'origine de la présence d'anticorps antiphospholipides, ont été éliminées.</i></p> <p>- <b>Une thérapeutique immuno-suppressive était-elle en cours ?</b> <i>Répondre non s'il est précisé que les patients inclus n'étaient pas traités par des thérapeutiques immuno-suppressives ou immuno-modulatrices au moment de l'étude échographique et biologique.</i></p> <p>- <b>Une thérapeutique anti-thrombotique était-elle en cours ?</b> <i>Répondre non s'il est précisé que les patients n'étaient pas traités par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires au moment de l'étude échographique et biologique.</i></p>	<p>Oui</p> <p>Oui</p> <p>Oui</p> <p>Non</p> <p>Non</p>

## Annexe 10. Recommandations pour les méta-analyses d'études d'observation, d'après Stroup *et al.* [171]

### La description du contexte doit inclure :

- Définition du problème
- Hypothèse de départ
- Description du critère de jugement principal
- Type d'exposition ou d'intervention engagée
- Type de conception d'étude
- Description de la population étudiée

### La description de la stratégie de recherche doit inclure :

- Qualification des chercheurs
- Stratégie de recherche, incluant la période de temps et les mots clés
- Efforts pour inclure toutes les études, le contact avec les auteurs.
- Recherche de bases de données ou de registres
- Utilisation d'un logiciel de recherche (nom, version, fonctions spéciales)
- Utilisation d'une recherche manuelle
- Liste des citations retenues et exclues, avec la justification
- Gestion des articles publiés dans une autre langue que l'anglais
- Gestion des résumés ou des études non publiées
- Description des contacts avec les auteurs

### La description des méthodes doit inclure:

- Description de la pertinence des études incluses dans la méta-analyse
- Justification de la sélection et du codage des données
- Description de la classification et du codage des données (Ex : plusieurs évaluateurs, en aveugle, et accord inter-juges)
- Évaluation des facteurs de confusion (Ex : comparabilité des cas et des témoins dans les études, le cas échéant)
- Évaluation de la qualité des études
- Évaluation de l'hétérogénéité
- Description des méthodes statistiques
- Mise à disposition des tableaux et graphiques appropriés

### La description des résultats doit inclure :

- Résumé graphique des estimations des études individuelles et de l'estimation globale
- Tableau descriptif sur les études incluses
- Résultats de l'étude de sensibilité (Ex : étude en sous-groupe)
- Indication de l'incertitude statistique des résultats

### La description de la discussion doit inclure :

- Évaluation quantitative des biais (Ex : biais de publications)
- Justification des exclusions (Ex : études de langues autre que l'anglais)
- Évaluation de la qualité des études incluses dans la méta-analyse

### La description des conclusions doit inclure

- Prise en compte d'explications alternatives aux résultats observés
- Généralisation des conclusions
- Recommandations pour des recherches futures
- Divulgence des sources de financement

## ***REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES***

---

- [1] Investigation and management of heritable thrombophilia. *British journal of haematology*. 2001 Sep;114(3):512-28.
- [2] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306.
- [3] Perret C, Wahl D, Schmidt C, You B, Briquel ME, Gobert B, et al. [Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic diseases and thrombotic pathologies: apropos of a series of 135 searches of phospholipid antibodies realized for a prospective follow-up]. *La Revue de medecine interne / fondee* 1993;14(10):1026.
- [4] de Groot PG, Lutters B, Derksen RH, Lisman T, Meijers JC, Rosendaal FR. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005 Sep;3(9):1993-7.
- [5] Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Annals of internal medicine*. 1990 May 1;112(9):682-98.
- [6] Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis and rheumatism*. 2002 Apr;46(4):1019-27.
- [7] Shi W, Krilis SA, Chong BH, Gordon S, Chesterman CN. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 1990 Jun;20(3):231-6.
- [8] Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thrombosis and haemostasis*. 1994 Aug;72(2):209-13.
- [9] Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989 Aug;161(2):369-73.
- [10] Tsapanos V, Kanellopoulos N, Cardamakis E, Fotopoulos A, Schinas V, Kondakis X, et al. Anticardiolipin antibodies levels in healthy pregnant and non-pregnant woman. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2000 Feb;263(3):111-5.

- [11] Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood*. 1995 Nov 15;86(10):3685-91.
- [12] Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thrombosis and haemostasis*. 1997 Mar;77(3):444-51.
- [13] 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*. 2003 Mar 1;101(5):1827-32.
- [14] Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus*. 1998;7(1):15-22.
- [15] Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004 Mar;35(3):736-41.
- [16] Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstetrics and gynecology*. 1996 Apr;87(4):489-93.
- [17] Cornall RJ, Goodnow CC, Cyster JG. The regulation of self-reactive B cells. *Current opinion in immunology*. 1995 Dec;7(6):804-11.
- [18] Koenig-Marrony S, Soulas P, Julien S, Knapp AM, Garaud JC, Martin T, et al. Natural autoreactive B cells in transgenic mice reproduce an apparent paradox to the clonal tolerance theory. *J Immunol*. 2001 Feb 1;166(3):1463-70.
- [19] Julien S, Soulas P, Garaud JC, Martin T, Pasquali JL. B cell positive selection by soluble self-antigen. *J Immunol*. 2002 Oct 15;169(8):4198-204.
- [20] Li H, Jiang Y, Cao H, Radic M, Prak EL, Weigert M. Regulation of anti-phosphatidylserine antibodies. *Immunity*. 2003 Feb;18(2):185-92.
- [21] Lieby P, Soley A, Knapp AM, Cerutti M, Freyssinet JM, Pasquali JL, et al. Memory B cells producing somatically mutated antiphospholipid antibodies are present in healthy individuals. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2459-65.

- [22] Lieby P, Soley A, Levallois H, Hugel B, Freyssinet JM, Cerutti M, et al. The clonal analysis of anticardiolipin antibodies in a single patient with primary antiphospholipid syndrome reveals an extreme antibody heterogeneity. *Blood*. 2001 Jun 15;97(12):3820-8.
- [23] Lieby P, Poindron V, Roussi S, Klein C, Knapp AM, Garaud JC, et al. Pathogenic antiphospholipid antibody: an antigen-selected needle in a haystack. *Blood*. 2004 Sep 15;104(6):1711-5.
- [24] Cook MC. B cell biology, apoptosis, and autoantibodies to phospholipids. *Thrombosis research*. 2004;114(5-6):307-19.
- [25] Pasquali JL. [Physiopathology of the antiphospholipid syndrome]. *La Revue de medecine interne / fondee* 2007 Dec;28 Suppl 4:S302-3.
- [26] Giles IP, Isenberg DA, Latchman DS, Rahman A. How do antiphospholipid antibodies bind beta2-glycoprotein I? *Arthritis and rheumatism*. 2003 Aug;48(8):2111-21.
- [27] Tinahones FJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Mujic F, Gomez-Zumaquero JM, Collantes E, et al. Lack of cross-reaction between antibodies to beta2-glycoprotein-I and oxidized low-density lipoprotein in patients with antiphospholipid syndrome. *British journal of rheumatology*. 1998 Jul;37(7):746-9.
- [28] Ames PR. Antiphospholipid antibodies, thrombosis and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a unifying 'membrane stress syndrome' hypothesis. *Lupus*. 1994 Oct;3(5):371-7.
- [29] Hayakawa K, Hardy RR. Development and function of B-1 cells. *Current opinion in immunology*. 2000 Jun;12(3):346-53.
- [30] Lutters BC, Derksen RH, Tekelenburg WL, Lenting PJ, Arnout J, de Groot PG. Dimers of beta 2-glycoprotein I increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2'. *The Journal of biological chemistry*. 2003 Sep 5;278(36):33831-8.
- [31] Galve-de Rochemonteix B, Kobayashi T, Rosnoblet C, Lindsay M, Parton RG, Reber G, et al. Interaction of anti-phospholipid antibodies with late endosomes of human endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000 Feb;20(2):563-74.
- [32] Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Tsutsumi A, Matsuura E, et al. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis and rheumatism*. 2000 Sep;43(9):1982-93.

- [33] Wahl D, Membre A, Perret-Guillaume C, Regnault V, Lecompte T. Mechanisms of antiphospholipid-induced thrombosis: effects on the protein C system. *Current rheumatology reports*. 2009 Feb;11(1):77-81.
- [34] Esmon NL, Smirnov MD, Safa O, Esmon CT. Lupus anticoagulants, thrombosis and the protein C system. *Haematologica*. 1999 May;84(5):446-51.
- [35] Male C, Mitchell L, Julian J, Vegh P, Joshua P, Adams M, et al. Acquired activated protein C resistance is associated with lupus anticoagulants and thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood*. 2001 Feb 15;97(4):844-9.
- [36] Regnault V, Beguin S, Wahl D, de Maistre E, Coenraad Hemker H, Lecompte T. Thrombinography shows acquired resistance to activated protein C in patients with lupus anticoagulants. *Thrombosis and haemostasis*. 2003 Feb;89(2):208-12.
- [37] Lecompte T, Wahl D, Perret-Guillaume C, Hemker HC, Lacolley P, Regnault V. Hypercoagulability resulting from opposite effects of lupus anticoagulants is associated strongly with thrombotic risk. *Haematologica*. 2007 May;92(5):714-5.
- [38] Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, McCrae KR, Bovill EG, et al. Human monoclonal antiphospholipid antibodies disrupt the annexin A5 anticoagulant crystal shield on phospholipid bilayers: evidence from atomic force microscopy and functional assay. *The American journal of pathology*. 2003 Sep;163(3):1193-200.
- [39] Arai T, Matsubayashi H, Sugi T, Kondo A, Shida M, Suzuki T, et al. Anti-annexin A5 antibodies in reproductive failures in relation to antiphospholipid antibodies and phosphatidylserine. *Am J Reprod Immunol*. 2003 Sep;50(3):202-8.
- [40] Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Negri B, Galli M, Mannucci PM. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *British journal of haematology*. 2001 Dec;115(3):672-8.
- [41] Atsumi T, Khamashta MA, Andujar C, Leandro MJ, Amengual O, Ames PR, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) level and its association with impaired fibrinolysis in patients with antiphospholipid syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1998 Jan;25(1):69-73.
- [42] Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Liu X, Barker JH, Anderson GL, Harris EN. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation*. 1999 Apr 20;99(15):1997-2002.



- [43] Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome--a possible thrombogenic mechanism. *The New England journal of medicine*. 1997 Jul 17;337(3):154-60.
- [44] Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nature medicine*. 2004 Nov;10(11):1222-6.
- [45] Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *The Journal of experimental medicine*. 2002 Jan 21;195(2):211-20.
- [46] Girardi G, Berman J, Redecha P, Spruce L, Thurman JM, Kraus D, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2003 Dec;112(11):1644-54.
- [47] Erkan D, Lockshin MD. New approaches for managing antiphospholipid syndrome. *Nature clinical practice*. 2009 Mar;5(3):160-70.
- [48] Wahl DG, Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? A decision analysis. *Archives of internal medicine*. 2000 Jul 10;160(13):2042-8.
- [49] Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus--a meta-analysis. *Lupus*. 1997;6(5):467-73.
- [50] Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *The New England journal of medicine*. 2003 Sep 18;349(12):1133-8.
- [51] Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005 May;3(5):848-53.
- [52] Schiller NB, Foster E, Redberg RF. Transesophageal echocardiography in the evaluation of mitral regurgitation. The twenty-four signs of severe mitral regurgitation. *Cardiology clinics*. 1993 Aug;11(3):399-408.
- [53] Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thrombosis research*. 2004;114(5-6):501-7.

- [54] Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*. 1999 Mar 15;83(6):897-902.
- [55] The Criteria Committee of the New York Heart Association. Classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9 ed. Boston: Little, Brown & Co 1994:253-6.
- [56] Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation*. 1996 Apr 15;93(8):1579-87.
- [57] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1997 Sep;40(9):1725.
- [58] 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. *Arthritis and rheumatism*. 1982 Nov;25(11):1271-7.
- [59] Frances C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis and rheumatism*. 2005 Jun;52(6):1785-93.
- [60] Galli M, Daldossi M, Barbui T. Anti-glycoprotein Ib/IX and IIb/IIIa antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thrombosis and haemostasis*. 1994 May;71(5):571-5.
- [61] 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 and rheumatism*. 1999 Jul;42(7):1309-11.
- [62] Brey RL, Chapman J, Levine SR, Ruiz-Irastorza G, Derksen RH, Khamashta M, et al. Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002. *Lupus*. 2003;12(7):508-13.
- [63] Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thrombosis and haemostasis*. 1995 Oct;74(4):1185-90.

- [64] Le Querrec A, Arnout J, Arnoux D, Borg JY, Caron C, Darnige L, et al. Quantification of lupus anticoagulants in clinical samples using anti-beta2GPI and anti-prothrombin monoclonal antibodies. *Thrombosis and haemostasis*. 2001 Aug;86(2):584-9.
- [65] Tincani A, Allegri F, Sanmarco M, Cinquini M, Taglietti M, Balestrieri G, et al. Anticardiolipin antibody assay: a methodological analysis for a better consensus in routine determinations--a cooperative project of the European Antiphospholipid Forum. *Thrombosis and haemostasis*. 2001 Aug;86(2):575-83.
- [66] Galli M, Reber G, de Moerloose P, de Groot PG. Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2008 Feb;6(2):399-401.
- [67] Wahl D, Thiebaugeorges O, Regnault V, Dalloul A, Lecompte T. Pursuing the debate on the serologic criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2008 Aug;6(8):1433-5.
- [68] Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2003 Oct 15;102(8):2717-23.
- [69] Reber G, de Moerloose P. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies--when and how should they be measured? *Thrombosis research*. 2004;114(5-6):527-31.
- [70] Faden D, Tincani A, Tanzi P, Spatola L, Lojacono A, Tarantini M, et al. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. Anti-beta2 glycoprotein I antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia-eclampsia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1997 May;73(1):37-42.
- [71] Lee RM, Branch DW, Silver RM. Immunoglobulin A anti-beta2-glycoprotein antibodies in women who experience unexplained recurrent spontaneous abortion and unexplained fetal death. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001 Sep;185(3):748-53.
- [72] Lee EY, Lee CK, Lee TH, Chung SM, Kim SH, Cho YS, et al. Does the anti-beta2-glycoprotein I antibody provide additional information in patients with thrombosis? *Thrombosis research*. 2003;111(1-2):29-32.
- [73] Nash MJ, Camilleri RS, Kunka S, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. The anticardiolipin assay is required for sensitive screening for antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2004 Jul;2(7):1077-81.

- [74] Ebeling F, Pettersson T, Muukkonen L, Vahtera E, Rasi V. Beta-2-glycoprotein I antibodies in patients with thrombosis. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2003;63(2):111-8.
- [75] Regnault V, Hemker HC, Wahl D, Lecompte T. Phenotyping the haemostatic system by thrombography--potential for the estimation of thrombotic risk. *Thrombosis research*. 2004;114(5-6):539-45.
- [76] Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1996;25(4):191-3.
- [77] 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. *Thrombosis and haemostasis*. 1991 Nov 1;66(5):520-4.
- [78] Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Jama*. 2006 Mar 1;295(9):1050-7.
- [79] Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thromb Res*. 2005;115(1-2):3-8.
- [80] Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *The American journal of medicine*. 1998 Apr;104(4):332-8.
- [81] Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 1999 Mar 25;340(12):901-7.
- [82] Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2003 Aug 14;349(7):631-9.
- [83] Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Annals of internal medicine*. 1992 Aug 15;117(4):303-8.
- [84] Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *The New England journal of medicine*. 1995 Apr 13;332(15):993-7.

- [85] Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciaverella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *The American journal of medicine*. 1996 May;100(5):530-6.
- [86] Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):401S-28S.
- [87] Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *Jama*. 2005 Aug 10;294(6):706-15.
- [88] Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Progress in cardiovascular diseases*. 1985 Mar-Apr;27(5):335-71.
- [89] Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *Jama*. 2004 Feb 4;291(5):576-84.
- [90] Wahl D, Regnault V. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome. *Jama*. 2006 Jul 5;296(1):42-3; author reply 3.
- [91] Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2005;14(9):691-6.
- [92] Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1986 Jun;13(3):486-9.
- [93] Zavaleta NE, Montes RM, Soto ME, Vanzzini NA, Amigo MC. Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic followup study. *The Journal of rheumatology*. 2004 Dec;31(12):2402-7.
- [94] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Reyes PA, Vianna JL, Lopez-Soto A, et al. High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the 'primary' antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1991 Nov;1(1):43-7.
- [95] Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Annals of internal medicine*. 1992 Feb 15;116(4):293-8.
- [96] Badui E, Solorio S, Martinez E, Bravo G, Enciso R, Barile L, et al. The heart in the primary antiphospholipid syndrome. *Archives of medical research*. 1995 Summer;26(2):115-20.

- [97] Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *The American journal of medicine*. 1994 Jan;96(1):3-9.
- [98] Nesher G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham AS. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1997 Aug;27(1):27-35.
- [99] Espinola-Zavaleta N, Vargas-Barron J, Colmenares-Galvis T, Cruz-Cruz F, Romero-Cardenas A, Keirns C, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *American heart journal*. 1999 May;137(5):973-8.
- [100] Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, Crema C, Sarzi-Puttini P, Rossi E. Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography. *Lupus*. 2000;9(6):406-12.
- [101] Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Bonizzato S, Muzzupappa S, Atzeni F, et al. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *The American journal of cardiology*. 2005 Aug 15;96(4):574-9.
- [102] Brenner B, Blumenfeld Z, Markiewicz W, Reisner SA. Cardiac involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991 Oct;18(4):931-6.
- [103] Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation*. 1990 Aug;82(2):369-75.
- [104] Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Coltart DJ, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1990 Jun 30;335(8705):1541-4.
- [105] Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, Lopez-Soto A, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992 Feb;51(2):156-9.
- [106] Roldan CA, Shively BK, Lau CC, Gurule FT, Smith EA, Crawford MH. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992 Nov 1;20(5):1127-34.
- [107] Erdogan D, Goren MT, Diz-Kucukkaya R, Inanc M. Assessment of cardiac structure and left atrial appendage functions in primary antiphospholipid syndrome: a transesophageal echocardiographic study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005 Mar;36(3):592-6.

- [108] Qaddoura F, Connolly H, Grogan M, Orszulak TA, Schaff HV, Chandrasekaran K, et al. Valve morphology in antiphospholipid antibody syndrome: echocardiographic features. *Echocardiography* (Mount Kisco, NY. 2005 Mar;22(3):255-9.
- [109] Amigo MC. The Heart and APS. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2007 Apr;32(2):178-83.
- [110] Espinola-Zavaleta N, Amigo MC, Vargas-Barron J, Keirns C, Cardenas AR, Vidal M, et al. Two- and three-dimensional echocardiography in primary antiphospholipid syndrome: misdiagnosis as rheumatic valve disease. *Lupus*. 2001;10(7):511-3.
- [111] Garcia-Torres R, Amigo MC, de la Rosa A, Moron A, Reyes PA. Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): clinical and morphological findings. *Lupus*. 1996 Feb;5(1):56-61.
- [112] Ziporen L, Goldberg I, Arad M, Hojnik M, Ordi-Ros J, Afek A, et al. Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves. *Lupus*. 1996 Jun;5(3):196-205.
- [113] Amital H, Langevitz P, Levy Y, Afek A, Goldberg I, Pras M, et al. Valvular deposition of antiphospholipid antibodies in the antiphospholipid syndrome: a clue to the origin of the disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 1999 Jan-Feb;17(1):99-102.
- [114] Afek A, Shoenfeld Y, Manor R, Goldberg I, Ziporen L, George J, et al. Increased endothelial cell expression of alpha3beta1 integrin in cardiac valvulopathy in the primary (Hughes) and secondary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1999;8(7):502-7.
- [115] Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2006 Dec;54(12):3918-25.
- [116] Amigo MC, Garcia-Torres R. Morphology of vascular, renal, and heart lesions in the antiphospholipid syndrome: relationship to pathogenesis. *Current rheumatology reports*. 2000 Jun;2(3):262-70.
- [117] Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006 Jan;65(1):2-6.
- [118] Blank M, Shani A, Goldberg I, Kopolovic J, Amigo MC, Magrini L, et al. Libman-Sacks endocarditis associated with antiphospholipid syndrome and infection. *Thrombosis research*. 2004;114(5-6):589-92.
- [119] D'Alton JG, Preston DN, Bormanis J, Green MS, Kraag GR. Multiple transient ischemic attacks, lupus anticoagulant and verrucous endocarditis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1985 May-Jun;16(3):512-4.

- [120] Pope JM, Canny CL, Bell DA. Cerebral ischemic events associated with endocarditis, retinal vascular disease, and lupus anticoagulant. *The American journal of medicine*. 1991 Mar;90(3):299-309.
- [121] Skyrme-Jones RA, Wardrop CA, Wiles CM, Fraser AG. Transesophageal echocardiographic demonstration of resolution of mitral vegetations after warfarin in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 1995 May-Jun;8(3):251-6.
- [122] Agirbasli MA, Hansen DE, Byrd BF, 3rd. Resolution of vegetations with anticoagulation after myocardial infarction in primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997 Oct;10(8):877-80.
- [123] Roldan CA. Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: Systemic Disorders in heart disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2008 Aug;94(8):1089-101.
- [124] Barbut D, Borer JS, Gharavi A, Wallerson D, Devereux RB, Supino P, et al. Prevalence of anticardiolipin antibody in isolated mitral or aortic regurgitation, or both, and possible relation to cerebral ischemic events. *The American journal of cardiology*. 1992 Oct 1;70(9):901-5.
- [125] Pamuk ON, Cakir N, Soy M, Aktöz M, Celik Y, Akdemir O. Mitral valve vegetation and cerebral emboli in a primary antiphospholipid syndrome patient who had hepatitis C virus infection: report of a case and review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2003 May;22(2):136-9.
- [126] Krause I, Lev S, Fraser A, Blank M, Lorber M, Stojanovich L, et al. Close association between valvar heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005 Oct;64(10):1490-3.
- [127] O'Neill D, Magaldi J, Dobkins D, Greco T. Dissolution of intracardiac mass lesions in the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Archives of internal medicine*. 1995 Feb 13;155(3):325-7.
- [128] Petri MA. Classification criteria for antiphospholipid syndrome: the case for cardiac valvular disease. *The Journal of rheumatology*. 2004 Dec;31(12):2329-30.
- [129] Shahian DM, Labib SB, Schneebaum AB. Etiology and management of chronic valve disease in antiphospholipid antibody syndrome and systemic lupus erythematosus. *Journal of cardiac surgery*. 1995 Mar;10(2):133-9.
- [130] Erkan D, Yazici Y, Sobel R, Lockshin MD. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years. *The Journal of rheumatology*. 2000 Dec;27(12):2817-21.



- [131] Yoshida M, Sasako Y, Kobayashi J, Minatoya K, Bando K, Kitamura S. Mitral valve plasty in systemic lupus erythematosus in the setting of antiphospholipid syndrome. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Jun;48(6):391-3.
- [132] Myerowitz PD, Michaelis LL, McIntosh CL. Mitral valve replacement for mitral regurgitation due to Libman-Sacks endocarditis. Report of a case. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1974 Jun;67(6):869-74.
- [133] Dajee H, Hurley EJ, Szarnicki RJ. Cardiac valve replacement in systemic lupus erythematosus. A review. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1983 May;85(5):718-26.
- [134] Hakim JP, Mehta A, Jain AC, Murray GF. Mitral valve replacement and repair. Report of 5 patients with systemic lupus erythematosus. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St.* 2001;28(1):47-52.
- [135] Berkun Y, Elami A, Meir K, Mevorach D, Naparstek Y. Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2004 Feb;127(2):414-20.
- [136] Vaughton KC, Walker DR, Sturridge MF. Mitral valve replacement for mitral stenosis caused by Libman-Sacks endocarditis. *British heart journal.* 1979 Jun;41(6):730-3.
- [137] Saito S, Ikeguchi H, Yamamoto H, Koike A, Yamaguchi K, Takeuchi E. Does antiphospholipid antibody syndrome affect bioprosthetic heart valve? Midterm echocardiographic report. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Jan;53(1):36-8.
- [138] Ciocca RG, Choi J, Graham AM. Antiphospholipid antibodies lead to increased risk in cardiovascular surgery. *American journal of surgery.* 1995 Aug;170(2):198-200.
- [139] Massoudy P, Cetin SM, Thielmann M, Kienbaum P, Piotrowski JA, Marggraf G, et al. Antiphospholipid syndrome in cardiac surgery-an underestimated coagulation disorder? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Jul;28(1):133-7.
- [140] Dornan RI. Acute postoperative biventricular failure associated with antiphospholipid antibody syndrome. *British journal of anaesthesia.* 2004 May;92(5):748-54.
- [141] Hegde VA, Vivas Y, Shah H, Haybron D, Srinivasan V, Dua A, et al. Cardiovascular surgical outcomes in patients with the antiphospholipid syndrome--a case-series. *Heart, lung & circulation.* 2007 Dec;16(6):423-7.
- [142] Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin MD. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. *The Journal of rheumatology.* 2002 Apr;29(4):843-9.

- [143] Sheikh F, Lechowicz A, Setlur R, Rauch A, Dunn H. Recognition and management of patients with antiphospholipid antibody syndrome undergoing cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1997 Oct;11(6):764-6.
- [144] Hogan WJ, McBane RD, Santrach PJ, Plumhoff EA, Oliver WC, Jr., Schaff HV, et al. Antiphospholipid syndrome and perioperative hemostatic management of cardiac valvular surgery. *Mayo Clinic proceedings*. 2000 Sep;75(9):971-6.
- [145] Ducart AR, Collard EL, Osselaer JC, Broka SM, Eucher PM, Joucken KL. Management of anticoagulation during cardiopulmonary bypass in a patient with a circulating lupus anticoagulant. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1997 Dec;11(7):878-9.
- [146] East CJ, Clements F, Mathew J, Slaughter TF. Antiphospholipid syndrome and cardiac surgery: management of anticoagulation in two patients. *Anesthesia and analgesia*. 2000 May;90(5):1098-101.
- [147] Gorki H, Malinovski V, Stanbridge RD. The antiphospholipid syndrome and heart valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Feb;33(2):168-81.
- [148] Glass GV. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher*. 1976;5:3-8.
- [149] Leizorovicz A, Boissel JP. Oral anticoagulant in patients surviving myocardial infarction. A new approach to old data. *European journal of clinical pharmacology*. 1983;24(3):333-6.
- [150] Solari ME. A method of combining the results of several clinical trials. *Clinical Trials Journal*. 1966;3:537-45.
- [151] Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*. 1954;10:101-29.
- [152] Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute*. 1959 Apr;22(4):719-48.
- [153] Dickersin K, Berlin JA. Meta-analysis: state-of-the-science. *Epidemiologic reviews*. 1992;14:154-76.
- [154] Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed)*. 1994 Sep 3;309(6954):597-9.
- [155] D'Agostino RB, Weintraub M. Meta-analysis: a method for synthesizing research. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1995 Dec;58(6):605-16.
- [156] Boissel JP. [Meta-analysis of clinical trials: values and limitations]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1994 Dec;87 Spec No 4:11-7.

- [157] Boissel JP, Blanchard J, Panak E, Peyrieux JC, Sacks H. Considerations for the meta-analysis of randomized clinical trials. Summary of a panel discussion. *Controlled clinical trials*. 1989 Sep;10(3):254-81.
- [158] Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ (Clinical research ed)*. 1992 Jul 4;305(6844):15-9.
- [159] The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *Jama*. 1984 Jan 20;251(3):351-64.
- [160] Miettinen TA, Huttunen JK, Naukkarinen V, Strandberg T, Mattila S, Kumlin T, et al. Multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. Risk factor changes, incidence, and mortality. *Jama*. 1985 Oct 18;254(15):2097-102.
- [161] Pocock SJ, Hughes MD. Estimation issues in clinical trials and overviews. *Statistics in medicine*. 1990 Jun;9(6):657-71.
- [162] Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *Journal of clinical epidemiology*. 1995 Jan;48(1):167-71.
- [163] Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *Jama*. 1988 Jun 24;259(24):3571-8.
- [164] Buyse M, Ryan LM. Issues of efficiency in combining proportions of deaths from several clinical trials. *Statistics in medicine*. 1987 Jul-Aug;6(5):565-76.
- [165] Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, Clifton J, Buckingham L, Willan A, et al. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. *Jama*. 1993 Jun 2;269(21):2749-53.
- [166] Oxman AD, Clarke MJ, Stewart LA. From science to practice. Meta-analyses using individual patient data are needed. *Jama*. 1995 Sep 13;274(10):845-6.
- [167] Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet*. 1991 Apr 13;337(8746):867-72.
- [168] Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *Jama*. 1990 Mar 9;263(10):1385-9.
- [169] Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *Jama*. 1992 Jan 15;267(3):374-8.
- [170] McAuley L, Pham B, Tugwell P, Moher D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet*. 2000 Oct 7;356(9237):1228-31.

- [171] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama*. 2000 Apr 19;283(15):2008-12.
- [172] Lockshin MD, Erkan D. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *The New England journal of medicine*. 2003 Sep 18;349(12):1177-9.
- [173] Tincani A, Biasini-Rebaioli C, Cattaneo R, Riboldi P. Nonorgan specific autoantibodies and heart damage. *Lupus*. 2005;14(9):656-9.
- [174] Piette JC, Amoura Z, Papo T. Valvular heart disease and systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*. 1997 May 1;336(18):1324; author reply -5.
- [175] Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*. 1996 Nov 7;335(19):1424-30.
- [176] Leszczynski P, Straburzynska-Migaj E, Korczowska I, Lacki JK, Mackiewicz S. Cardiac valvular disease in patients with systemic lupus erythematosus. Relationship with anticardiolipin antibodies. *Clinical rheumatology*. 2003 Dec;22(6):405-8.
- [177] Straburzynska-Migaj E, Klama K, Leszczynski P, Szyszka A, Mitkowski P, Lacki J, et al. [Anticardiolipin antibodies and cardiac involvement in systemic lupus erythematosus]. *Polskie archiwum medycyny wewnetrznej*. 2002 Mar;107(3):231-5.
- [178] Diaz RA, Athanassopoulos G, Nihoyannopoulos P. [Systemic lupus erythematosus: valvular regurgitation and its relation to anticardiolipin antibodies]. *Revista medica de Chile*. 1993 Feb;121(2):156-61.
- [179] Falcao CA, Alves IC, Chahade WH, Duarte AL, Lucena-Silva N. Echocardiographic abnormalities and antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2002 Sep;79(3):285-91.
- [180] Gabrielli F, Alcini E, Di Prima MA, Mazzacurati G, Masala C. Cardiac valve involvement in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *International journal of cardiology*. 1995 Sep;51(2):117-26.
- [181] Gentile R, Lagana B, Tubani L, Casato M, Ferri GM, Fedele F. Assessment of echocardiographic abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with levels of antiphospholipid antibodies. *Ital Heart J*. 2000 Jul;1(7):487-92.

- [182] Giunta A, Picillo U, Maione S, Migliaresi S, Valentini G, Arnese M, et al. Spectrum of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: echocardiographic, echo-Doppler observations and immunological investigation. *Acta cardiologica*. 1993;48(2):183-97.
- [183] Jouhikainen T, Pohjola-Sintonen S, Stephansson E. Lupus anticoagulant and cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1994 Jun;3(3):167-72.
- [184] Lagana B. [Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus and their association with antiphospholipid antibodies]. *Recenti progressi in medicina*. 1993 Oct;84(10):662-72.
- [185] Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Liu HW. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine*. 1990 Oct;89(4):411-9.
- [186] Meyer O, Golstein M, Nicaise P, Labarre C, Kahn MF. Heart valve disease in systemic lupus erythematosus. Role of antiphospholipid antibodies. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 1995 Spring;13(1):49-56.
- [187] Morelli S, Bernardo ML, Viganego F, Sgreccia A, De Marzio P, Conti F, et al. Left-sided heart valve abnormalities and risk of ischemic cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(11):805-12.
- [188] Ong ML, Veerapen K, Chambers JB, Lim MN, Manivasagar M, Wang F. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: prevalence and relationship to disease activity. *International journal of cardiology*. 1992 Jan;34(1):69-74.
- [189] Perez-Villa F, Font J, Azqueta M, Espinosa G, Pare C, Cervera R, et al. Severe valvular regurgitation and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: a prospective, long-term, followup study. *Arthritis and rheumatism*. 2005 Jun 15;53(3):460-7.
- [190] Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, Sibbitt WL, Jr. Valvular heart disease as a cause of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *The American journal of cardiology*. 2005 Jun 15;95(12):1441-7.
- [191] Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, Sibbitt WL, Jr. Valvular heart disease by transthoracic echocardiography is associated with focal brain injury and central neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cardiology*. 2007;108(4):331-7.
- [192] Shahin AA, Shahin HA, Hamid MA, Amin MA. Cardiac involvement in patients with systemic lupus erythematosus and correlation of valvular lesions with anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibody levels. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2004;14(2):117-22.

- [193] Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O, Truedsson L, Valind S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from a defined population. *Medicine*. 1992 Jul;71(4):216-23.
- [194] Hosaka K, Okada J, Ogiwara A, Kobayashi A, Kondo H. [Association of antiphospholipid antibodies with valvular heart disease in patients with systemic lupus erythematosus]. *Ryumachi*. 1994 Feb;34(1):22-9.
- [195] Zhang SD, Wu M, Chen F, Zuo XX, Zhang J. [Echocardiographic changes and anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus]. *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Central South University*. 2006 Oct;31(5):692-5.
- [196] Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GR. Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 April 1986. *Clinical and experimental immunology*. 1987 Apr;68(1):215-22.
- [197] Harris EN. Special report. The Second International Anti-cardiolipin Standardization Workshop/the Kingston Anti-Phospholipid Antibody Study (KAPS) group. *American journal of clinical pathology*. 1990 Oct;94(4):476-84.
- [198] Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus--proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2004 Jan;43(1):7-12.
- [199] Schotte H, Becker H, Domschke W, Gaubitz M. [Cardiovascular monitoring of patients with systemic lupus erythematosus]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2005 Nov;64(8):564-75.
- [200] Quinones MA, Douglas PS, Foster E, Goresan J, 3rd, Lewis JF, Pearlman AS, et al. ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Feb 19;41(4):687-708.
- [201] Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Sep 3;42(5):954-70.
- [202] Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task

Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008 Feb;67(2):195-205.

[203] Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Oct;16(10):1091-110.

VU

NANCY, le 22 septembre 2009  
Le Président de Thèse

NANCY, le 01 octobre 2009  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur E. ALIOT

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 6 octobre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1  
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'atteinte valvulaire est fréquente dans le syndrome des antiphospholipides (SAPL) indépendamment du lupus érythémateux systémique (LES) mais le rôle des antiphospholipides (aPL) est controversé.

Notre objectif était d'étudier l'association entre les aPL et les valvulopathies chez les patients atteints de LES.

Nous avons réalisé une méta-analyse des études échographiques sélectionnées grâce aux bases de données Pubmed®, Embase® et Cochrane Library® à partir des mots-clés suivants : Antiphospholipid Syndrome ; Antibodies, Antiphospholipid ; Phospholipids ; beta 2-Glycoprotein I ; Cardiolipins ; Lupus Erythematosus ; Systemic ; Heart Valve Diseases ; Endocarditis ; Heart Valves.

A partir des données de 23 études représentant 1656 patients, les fréquences des valvulopathies et des aPL chez les patients atteints de LES étaient respectivement de 30,7% et 40,3%. Le risque global de valvulopathie associé aux aPL chez les patients atteints de LES était de 3,13 [IC 95% : 2,31-4,24], sans hétérogénéité ( $p=0,11$ ). Le *Funnel plot* ne suggérait pas de biais de publication. Le risque de valvulopathie différait selon le type d'aPL : 5,88 [IC 95% : 2,92-11,84] pour l'anticoagulant circulant (LA), 3,28 [IC 95% : 2,06-5,22] pour les anticardiolipides (aCL), ainsi que 5,63 [IC 95% : 3,53-8,97] et 1,67 [IC 95% : 0,46-6,05] pour les aCL IgG et IgM respectivement. Le score de qualité variait de 19 à 53% avec un bon agrément inter-juges (ICC [0,56-0,84]). Au total, la présence d'aPL chez les patients atteints de LES est significativement associée à un risque augmenté de valvulopathie. Ce risque diffère selon le type d'aPL. En pratique clinique, ces résultats peuvent motiver la réalisation d'échocardiographies systématiques chez les patients atteints de LES et porteurs d'aPL, même en l'absence d'antécédent de valvulopathie.

## ABSTRACT

Heart valve disease (HVD) is a frequent feature in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) but the role of antiphospholipid antibodies (APLA) is controversial.

Our objective was to assess if heart valve disease is associated with antiphospholipid antibodies (APLA) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

We performed a meta-analysis of primary studies retrieved from the Pubmed®, Embase®, and Cochrane Library® database, with the following Medical Subjects Heading: Antiphospholipid Syndrome ; Antibodies, Antiphospholipid ; Phospholipids ; beta 2-Glycoprotein I ; Cardiolipins ; Lupus Erythematosus ; Systemic ; Heart Valve Diseases ; Endocarditis ; Heart Valves.

From 23 primary studies representing 1656 patients, frequencies of HVD and APLA in SLE patients were 30,7% and 40,3% respectively. The overall odds ratio was 3,13 [CI 95% : 2,31-4,24] with no significant statistical heterogeneity ( $p=0,11$ ). The Funnel plot was not suggestive of significant publication bias. The risk of HVD varied depending on APLA types: any lupus anticoagulant (LA): 5,88 [CI 95% : 2,92-11,84] ; any aCL: 3,28 [CI 95% : 2,06-5,22] ; 5,63 [CI 95% : 3,53-8,97] and 1,67 [CI 95% : 0,46-6,05] for IgG and IgM aCL respectively. The quality scores ranged from 19 to 53% with a good agreement between investigators (ICC [0,56-0,84]).

Overall, the presence of APLA in SLE patients is significantly associated with an increased risk for HVD. The risk conferred by IgG aCL is as strong as LA and there is no association between IgM aCL and heart valve disease. Clinically, this should lead to perform systematic echocardiographic surveys in patients with SLE and APLA, even without a history of valve dysfunction.

---

## TITRE EN ANGLAIS

THE RISK OF HEART VALVE DISEASE ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A META-ANALYSIS OF ECHOCARDIOGRAPHIC STUDIES

---

## THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2009

---

## MOTS CLEFS

Valvulopathie, anticorps antiphospholipides, syndrome des antiphospholipides, lupus érythémateux, systémique  
Heart valve disease, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus

---

## INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R.

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

---