



**HAL**  
open science

# Le syndrome des anticorps antiphospholipides : enquête auprès des patients sur leur observance thérapeutique

Elena Pacini

► **To cite this version:**

Elena Pacini. Le syndrome des anticorps antiphospholipides : enquête auprès des patients sur leur observance thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01732889

**HAL Id: hal-01732889**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732889>**

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-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-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>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2015**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

le 14 septembre 2015, sur un sujet dédié à :

**Le syndrome des anticorps antiphospholipides : enquête auprès des patients sur leur observance thérapeutique**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

Par Elena PACINI née le 18 juillet 1989 à Neufchâteau (88)

**Membres du Jury**

Président : Béatrice FAIVRE	Professeur de Biologie cellulaire, Hématologie Faculté de pharmacie Nancy
Directeurs : Julien PERRIN	MCU-PH Hématologie biologique Faculté de pharmacie Nancy
Stéphane ZUILY	MCU-PH Médecine vasculaire Faculté de médecine Nancy
Juges : Nathalie THILLY	MCU-PH Santé publique Faculté de pharmacie Nancy
Sandrine VICHERAT	Docteur en pharmacie, pharmacien d'officine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2014-2015**

***DOYEN***

Francine PAULUS

***Vice-Doyen***

Béatrice FAIVRE

***Directeur des Etudes***

Virginie PICHON

***Conseil de la Pédagogie***

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Président, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Président, Raphaël DUVAL

***Responsable de la filière Officine***

***Responsables de la filière Industrie***

***Responsable de la filière Hôpital***

***Responsable Pharma Plus ENSIC***

***Responsable Pharma Plus ENSAIA***

***Responsable de la Communication***

***Responsable de la Cellule de Formation  
Continue***

***et individuelle***

***Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage***

***Responsables des échanges  
internationaux***

***Responsable ERASMUS***

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY  
 Pierre DIXNEUF  
 Marie-Madeleine GALTEAU  
 Thérèse GIRARD  
 Michel JACQUE  
 Pierre LABRUDE  
 Lucien LALLOZ  
 Pierre LECTARD  
 Vincent LOPPINET  
 Marcel MIRJOLET  
 Maurice PIERFITTE  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
 Mariette BEAUD  
 Gérald CATAU  
 Jean-Claude CHEVIN  
 Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Jean-Louis MONAL  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ENSEIGNANTS**

*Section  
 CNU\**

*Discipline d'enseignement*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>

Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

### **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

### **ENSEIGNANTS (suite)**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>

Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

***PROFESSEUR ASSOCIE***

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

***PROFESSEUR AGREGE***

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

***\*Disciplines du Conseil National des Universités :***

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS  
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A  
LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

*A ma présidente de thèse, Mme Béatrice FAIVRE,*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Veuillez accepter en retour l'expression de mon plus grand respect.

*A mon directeur de thèse, Mr Julien PERRIN,*

Pour l'attention que vous avez bien voulu me témoigner en acceptant de co-diriger cette thèse, pour toute votre aide, votre implication, votre grande disponibilité et votre gentillesse. Je vous prie de recevoir en retour le témoignage de ma plus grande reconnaissance.

*A mon directeur de thèse, Mr Stéphane ZUILY,*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de co-diriger cette thèse, pour le temps et l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail ainsi que pour vos précieux conseils. Je vous remercie également ainsi que le Pr Denis WAHL pour la confiance accordée en me laissant sonder vos patients. Veuillez recevoir en retour l'expression de ma plus grande gratitude.

*A ma juge, Mme Nathalie THILLY,*

Pour me faire l'honneur et le plaisir de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

*A ma juge, Mme Sandrine VICHERAT,*

Pour me faire le plaisir de participer au jury de cette thèse et pour tout ce que vous m'avez enseigné lors de mon stage ainsi que pour votre gentillesse. Recevez en retour mes plus sincères remerciements.

*A mes parents,*

Pour m'avoir permis de faire ces études, pour votre soutien sans faille dans tous les domaines, pour toujours avoir cru en moi et pour m'avoir supportée. Je vous remercie également de me laisser prendre mon envol loin d'ici même si cela ne va pas être facile. Il n'y a pas de mot pour vous dire à quel point vous allez me manquer.

***A mes sœurs, Vanessa et Caroline,***

Pour tous vos encouragements, votre patience et tous ces merveilleux moments passés ensemble. Merci d'être présentes en ce jour de conclusion comme vous l'avez toujours été pour moi, je suis très fière de votre réussite et vous allez énormément me manquer.

Papa, Maman, Vanessa et en particulier Caroline, je vous dédie cette thèse pour vous montrer toute ma gratitude et mon affection et j'espère qu'elle sera à la hauteur de vos espérances.

***A Lino,***

Pour avoir toujours été là pour moi malgré la distance. Je te remercie de toujours avoir cru en moi et de m'avoir redonné confiance toutes les fois où j'en ai eu besoin ; ainsi que de m'avoir encouragée et supportée malgré mon caractère (qui est loin d'être évident). Merci de faire tous ces km pour me soutenir le jour de cette thèse. TVB. Lo sai...

***A toute ma famille,***

Mes grands parents, mes beaux frères, mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines qui sont trop nombreux pour les citer, pour leur soutien pendant toute la durée de mes études.

***A Fanny,***

Pour avoir toujours été à mes côtés pendant toutes mes études malgré le fait que nos chemins se sont séparés. La fac n'aurait jamais été la même sans toi et merci d'être présente pour l'aboutissement de cette thèse.

***A tous mes amis de France et d'Italie,***

Pour m'avoir encouragée et m'avoir distraite quand j'en avais besoin et pour votre question récurrente « tu la passes quand ta thèse ? » qui m'a motivée à avancer plus vite dans l'élaboration de cette thèse.

***A Milka,***

Pour m'avoir tenu compagnie pendant les soirées d'écriture de cette thèse.

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX.....	3
LISTE DES FIGURES.....	4
ABREVIATIONS ET ACRONYMES .....	5
INTRODUCTION .....	6
1 Description du syndrome dit « des antiphospholipides » .....	7
1.1 Définition.....	7
1.2 Epidémiologie .....	7
1.3 Physiopathologie .....	8
1.3.1 L'anticoagulant circulant.....	9
1.3.2 Les anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine 1.....	10
1.3.3 Les anticorps anti-cardiolipine.....	12
1.3.4 Les autres anticorps antiphospholipides .....	12
1.3.5 Conclusion sur les anticorps antiphospholipides .....	13
1.4 Les manifestations cliniques du SAPL.....	13
1.4.1 Les thromboses .....	13
1.4.2 Les manifestations obstétricales.....	14
1.4.3 Les autres atteintes .....	15
1.5 Le syndrome catastrophique des antiphospholipides .....	17
1.6 Classification de la maladie.....	17
1.7 Traitement .....	20
1.7.1 Les anticoagulants.....	22
1.7.2 Antiagrégants plaquettaires.....	29
2 Objectifs de l'étude .....	32
3 Matériels et méthodes .....	33
3.1 Elaboration de l'autoquestionnaire.....	33
3.2 Inclusion des patients .....	34
3.3 Envoi des questionnaires .....	34
3.4 Retour des questionnaires et élaboration d'une base de données.....	34
3.5 Explications pour l'analyse des résultats.....	34
4 Résultats.....	37
4.1 Description de la population.....	37

4.2	Sur une échelle numérique (allant de 0 à 10) comment les patients évaluent-ils leur observance ?	38
4.3	Echelle MMAS (Morisky Medication Adherence Scale) évaluant l'observance thérapeutique	39
4.4	Motivation	41
4.5	Pourcentage d'INR dans la fourchette thérapeutique (PIT)	42
4.6	Les patients évaluent-ils bien leur observance thérapeutique ?	43
4.7	Existe-t-il une association entre l'observance (MMAS) et la réussite thérapeutique ?	43
4.8	Existe-t-il une association entre la motivation et l'observance thérapeutique ? Quelles variables sont associées à la motivation ?	44
4.9	Quelles variables sont associées à l'observance ?	46
4.10	Quelles variables sont associées à la réussite thérapeutique ?	47
4.11	Quelles variables sont associées au fait d'avoir déjà eu des effets indésirables ?	48
4.12	Partie consacrée aux patients prenant des anticoagulants (coumadine®, préviscan®, sintrom® et minisintrom®)	49
4.12.1	Position des patients par rapport aux entretiens pharmaceutiques	49
4.12.2	INR	50
5	Discussion	52
5.1	Contexte de l'étude	52
5.2	Principaux résultats	52
5.3	Etudes existantes dans la littérature	53
5.4	Les entretiens pharmaceutiques	57
5.5	Points forts de l'étude :	58
5.6	Limites de l'étude :	58
	CONCLUSION	59
	ANNEXES	60

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères de classification du syndrome des antiphospholipides (critères de Sydney) .....	18
Tableau II : Les antagonistes de la vitamine K.....	22
Tableau III : Les nouveaux anticoagulants oraux .....	25
Tableau IV : Les héparines non fractionnées (standards).....	27
Tableau V : Les héparines de bas poids moléculaires .....	27
Tableau VI : Les antiagrégants plaquettaires .....	30
Tableau VII : Caractéristiques de la population.....	37
Tableau VIII : Répartition des réponses obtenues pour le MMAS.....	39
Tableau IX : Répartition des scores MMAS obtenus .....	41
Tableau X: Répartition des réponses obtenues à la partie motivation .....	41
Tableau XI: Répartition en 2 catégories des PIT obtenus.....	42
Tableau XII : Association entre PIT et MMAS (N=26) .....	43
Tableau XIII : Association entre motivation et différents critères.....	44
Tableau XIV : Association MMAS élevé et différentes variables.....	46
Tableau XV : Association PIT haut et différentes variables.....	47
Tableau XVI : Association antécédents d'effets indésirables ou non avec différentes variables .....	48
Tableau XVII : Derniers INR donnés par les patients .....	50
Tableau XVIII : Comparaison avec différentes études sur l'observance thérapeutique dans le cadre du LED.....	55

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure d'un phospholipide.....	8
Figure 2 : Positionnement dans les membranes cellulaires.....	8
Figure 3 : Modèle général d'activation cellulaire par les anti- $\beta$ 2GP1.....	10
Figure 4 : Modèle de sensibilisation des plaquettes à leurs agonistes par les anti- $\beta$ 2GP1 .....	11
Figure 5 : Recommandations pour la prévention et la prise en charge à long terme des thromboses chez les patients ayant des aPL .....	21
Figure 6 : Auto-évaluation subjective de l'observance des patients.....	38
Figure 7 : Répartition des réponses obtenues pour le MMAS .....	40
Figure 8 : Répartition des scores MMAS obtenus .....	41
Figure 9 : Répartition des réponses obtenues à la partie motivation .....	42
Figure 10 : Répartition en 2 catégories des PIT obtenus .....	42
Figure 11 : Echelle numérique en fonction du MMAS.....	43
Figure 12 : Répartition des réponses obtenues à la question sur les entretiens pharmaceutiques .....	49
Figure 13 : Répartition des INR donnés par les patients.....	51

## ABBREVIATIONS ET ACRONYMES

ACC : anticoagulant circulant

aCL : anticorps anticardiolipine

ADP : adénosine diphosphate

ANSM (anciennement Afssaps) : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOD : anticoagulants oraux directs

aPL : anticorps antiphospholipides

AVK : antagoniste de la vitamine K

$\alpha\beta_2$ GP1 : anticorps bêta-2-glycoprotéine 1

CAPS : syndrome catastrophique des antiphospholipides

EN : échelle numérique

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

IgG : immunoglobuline G

IgM : immunoglobuline M

INR : international normalized ratio

LA : lupus anticoagulant

LES : lupus érythémateux systémique

PC/PS : protéine C/protéine S

PIT : pourcentage d'INR dans la fourchette thérapeutique

PL : phospholipide

SAPL : syndrome des antiphospholipides

TCA : temps de céphaline activé

TIH : thrombopénie induite par héparine

$\beta_2$ GP1 : bêta-2-glycoprotéine 1

# INTRODUCTION

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie rare et peu connue des professionnels de santé, elle entre cependant dans les indications de prescription des antithrombotiques avec parfois la prescription d'antagonistes de la vitamine K (AVK) au long court. Ces médicaments nécessitent la bonne compréhension du traitement par le patient ainsi qu'un suivi particulier. Afin d'éviter les thromboses veineuses et/ou artérielles qui sont avec les complications obstétricales les principales manifestations de la maladie, l'observance thérapeutique est primordiale. L'observance se définit par l'accomplissement par le patient des recommandations données par le médecin (régime alimentaire, prise du traitement tel qu'indiqué sur la prescription...). En général, le taux d'observance thérapeutique est calculé en fonction du nombre de doses de médicament prises conformément à la prescription et dans la plupart des études le taux pour définir un patient observant est 80% [Costedoat-Chalumeau, Pouchot, Guettrot-Imbert *et al*, 2013]. Aucune donnée n'est disponible sur la perception du traitement dans cette population particulière. Nous avons ainsi réalisé une étude afin d'évaluer l'observance thérapeutique des patients atteints de SAPL ainsi que les motivations et facteurs associés.

# 1 Description du syndrome dit « des antiphospholipides »

## 1.1 Définition

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une thrombophilie acquise classée comme maladie auto-immune. Il se définit principalement par la survenue de thromboses veineuses et/ou artérielles et de complications obstétricales (pré-éclampsie, fausses couches précoces, mort *in utero*). [Miyakis, Lockshin, Atsumi *et al.*, 2006]

Ces manifestations sont associées à la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL) persistants qui font partie d'une famille très hétérogène d'anticorps [Masliah-Planchon et Darnige, 2012]. On parle d'auto-anticorps puisqu'il s'agit d'anticorps retrouvés dans le sang et qui luttent contre les propres cellules de l'organisme.

Le SAPL a été défini au milieu des années 1980 puis précisé par la suite.

Il peut être considéré de deux manières :

- Primaire lorsqu'il n'est associé à aucune autre maladie en particulier auto-immune.
- Secondaire si il est au contraire associé à une autre maladie de système et en particulier le lupus érythémateux systémique (LES). Il est cependant plus approprié et préférable de préciser à quelle maladie le SAPL est associé plutôt que d'utiliser le terme générique de "secondaire". [Szymezak, Ankri, Fischer *et al.*, 2010].

Nous verrons cependant que le terme « antiphospholipides » est « inapproprié »

## 1.2 Epidémiologie

La prévalence du SAPL dans la population générale est faible. Les personnes ayant des anticorps antiphospholipides persistants et à titre significatif représentent seulement un faible pourcentage des patients présentant une thrombose veineuse ou artérielle. Cependant chez les patients jeunes présentant une thrombose, la fréquence de ces anticorps est plus élevée et peut atteindre 10 à 14% de ces patients [Andreoli, Chighizola, Banzato *et al.*, 2013].

Il est important de ne pas confondre la fréquence des aPL dans la population avec celle du SAPL puisque parfois des aPL sont découverts cependant les titres de ces anticorps sont faibles ou il s'agit d'anticorps non persistants.

La prévalence des anticorps amenant à parler de SAPL est donc faible cependant elle peut atteindre 40% chez les patients atteints de LES. [Wahl, Saadi, Perret-Guillaume *et al.*, 2007].

En effet, le SAPL secondaire et associé à une maladie auto-immune représente 47% des SAPL avec essentiellement une association au lupus érythémateux aigu disséminé qui représente 37% des cas. Le SAPL primaire reste donc le plus fréquent avec un pourcentage de 53%. [Sanmarco, 2011]

La fréquence du SAPL dans la population générale est faible et elle n'est pas connue précisément cependant ce syndrome est la cause la plus fréquente de thromboses veineuses inexplicées (20 à 30% des thromboses veineuses profondes). [Sanmarco, 2011]

### 1.3 Physiopathologie

[Masliah-Planchon et Darnige, 2012] ; [Pasquali, 2007] ; [Ellouze et Guermazi, 2011] ; [Wahl, Saadi, Perret-Guillaume *et al.*, 2007] ; [Sanmarco, 2011] ; [Miyara, Diemert, Amoura *et al.*, 2012]

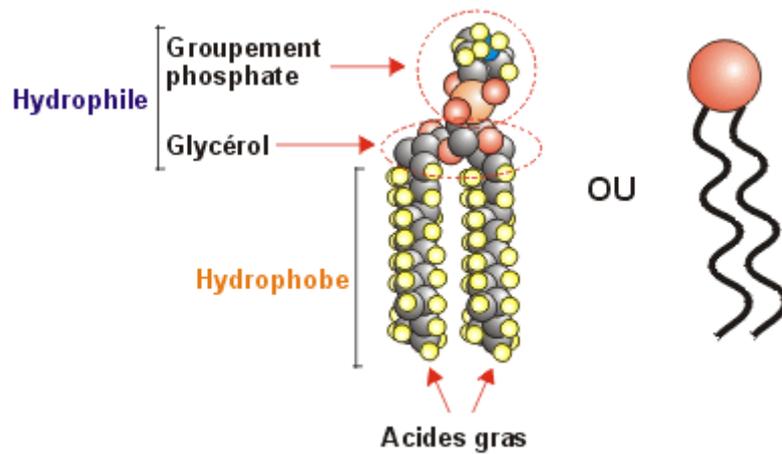


Figure 1 : Structure d'un phospholipide [Bourbonnais, en ligne]

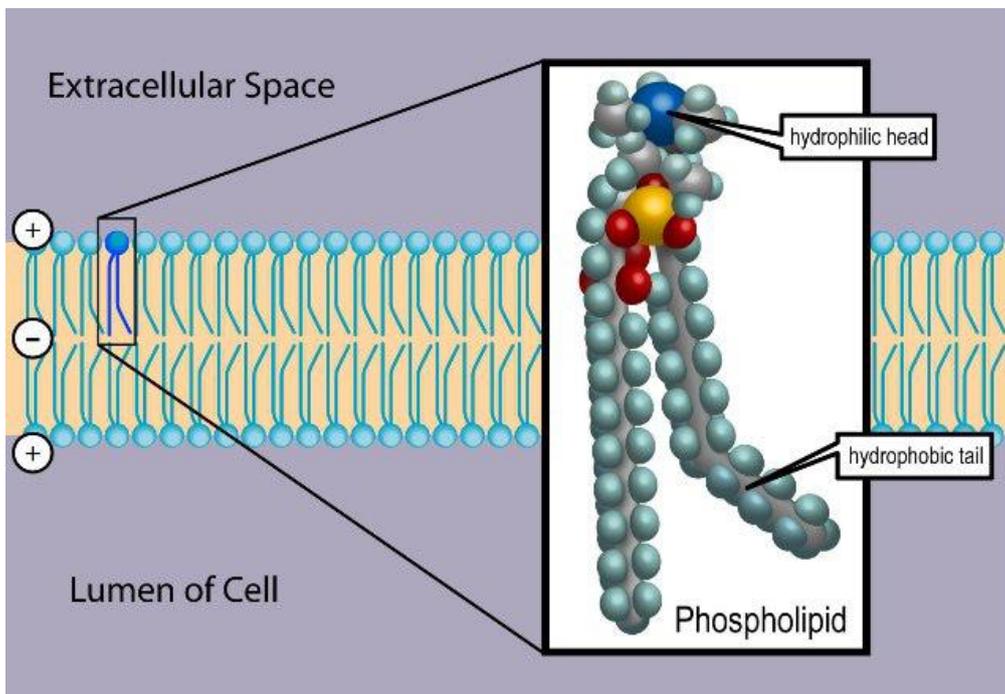


Figure 2 : Positionnement dans les membranes cellulaires [wikipedia, en ligne]

Les phospholipides sont des lipides amphiphiles (figure 1) (possédant un côté hydrophile et un côté hydrophobe) et le principal constituant des membranes cellulaires (figure 2).

Ils représentent un élément important de l'hémostase. En effet, les interactions protéines-phospholipides et protéines-protéines sont essentielles dans la régulation de l'hémostase physiologique qui est définie par de nombreux processus qui permettent d'interrompre les hémorragies dues à des traumatismes vasculaires ; en l'absence de brèches vasculaires, l'équilibre entre effets pro-coagulants et anticoagulants permet de prévenir la formation de thromboses ainsi que les hémorragies. Cependant, en cas de SAPL, les aPL engendrent un état thrombogène et les thromboses sont observées sur une paroi vasculaire saine et elles peuvent toucher tout l'arbre vasculaire.

En ce qui concerne le SAPL, les manifestations cliniques sont attribuables au caractère pathogène des auto-anticorps. Les cibles sont multiples et ces aPL reconnaissent comme antigènes :

- directement les phospholipides (PL) neutres ou anioniques comme le cardiolipide, le phosphatidyl sérine, ou encore le phosphatidyl éthanolamine
- des protéines associées à des PL (appelées cofacteurs) avec par exemple la beta-2-glycoprotéine 1 ( $\beta$ 2GP1) ou la prothrombine. En pratique, les cofacteurs protéiques sont capables de fixer les PL anioniques, créant des complexes qui seront alors reconnus par les auto-anticorps
- les protéines seules comme la  $\beta$ 2GP1 ou l'annexine V

Nous pouvons donc dire que le terme « antiphospholipides » est inapproprié. Ces anticorps sont retrouvés dans d'autres circonstances comme à la suite d'une infection, dans ce cas ils ne sont pas persistants comme dans le cas du SAPL et ils sont non thrombogènes. Ils sont connus depuis longtemps surtout chez des patients atteints de LES et ils sont responsables de faux positifs en ce qui concerne la sérologie syphilitique (le réactif contient du cardiolipide).

Ces aPL sont de deux principaux isotypes : les immunoglobulines G (IgG) et immunoglobulines M (IgM). L'isotype IgG est le plus souvent retrouvé dans les maladies auto-immunes et le SAPL alors que l'isotype IgM se retrouve plus fréquemment lors d'infections. L'isotype immunoglobuline A est rare.

Les manifestations cliniques retrouvées dans le cadre du SAPL sont associées principalement à la présence d'un anticoagulant circulant (ACC), d'anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine 1 (a $\beta$ 2GP1) ou d'anticorps anticardiolipine (aCL).

A l'heure actuelle, différents types d'anticorps ont été mis en évidence et semblent avoir un rôle dans la pathologie du syndrome. Ils sont décrits ci-dessous :

### **1.3.1 L'anticoagulant circulant**

L'anticoagulant circulant également appelé anticoagulant circulant de type lupique ou encore lupus anticoagulant (LA) fait partie d'une famille d'anticorps qui présente une remarquable particularité; en effet, ils sont capables d'induire *in vitro* un allongement des tests de coagulation alors qu'ils sont responsables d'un état prothrombogène *in vivo*. Ces derniers reconnaissent le complexe prothrombinase constitué des facteurs Xa et Va et la prothrombine liés à des phospholipides anioniques.

Sous le terme LA sont rassemblés des anticorps qui se différencient par leur dépendance ou non à la présence de cofacteurs plasmatiques ainsi que par la nature de ces cofacteurs et leur implication dans les complications thrombotiques. Les LA non dépendants en cofacteurs (comme nous le verrons après pour les aCL) sont essentiellement retrouvés au cours de manifestations infectieuses.

En ce qui concerne les cofacteurs, de nombreuses protéines plasmatiques sont impliquées avec principalement la  $\beta$ 2GPI puis la prothrombine, l'annexine V...

Les LA dépendants de la  $\beta$ 2GPI sont considérés comme les plus impliqués dans le risque de thrombose et dans la pathologie.

Les aPL et en particulier ces anticoagulants circulants semblent capables d'induire une résistance à la protéine C activée. Cette protéine est activée par une fraction de la thrombine générée qui se lie à la thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales. Une fois activée, elle interagit avec la protéine S qui est son cofacteur et exerce un effet anticoagulant par inactivation des facteurs Va et VIIIa par le biais d'un clivage enzymatique. Ceci explique l'effet procoagulant qui résulte de cette résistance et permet d'expliquer en partie la survenue de thromboses.

Cet antigène entraîne un allongement des tests de coagulation dépendants des phospholipides qui n'est pas corrigé par l'ajout d'un plasma normal, cette expérience permet d'exclure un déficit en facteur de coagulation et montre qu'il s'agit bien d'un anticorps inhibiteur.

### 1.3.2 Les anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine 1

La  $\beta$ 2-glycoprotéine 1 est un des antigènes majeurs avec la prothrombine reconnu par les aPL. Cette  $\beta$ 2GPI possède des fonctions anticoagulantes qui ont été démontrées *in vitro*. Cependant, l'activité anticoagulante naturelle de cette glycoprotéine n'a pas été démontrée *in vivo*.

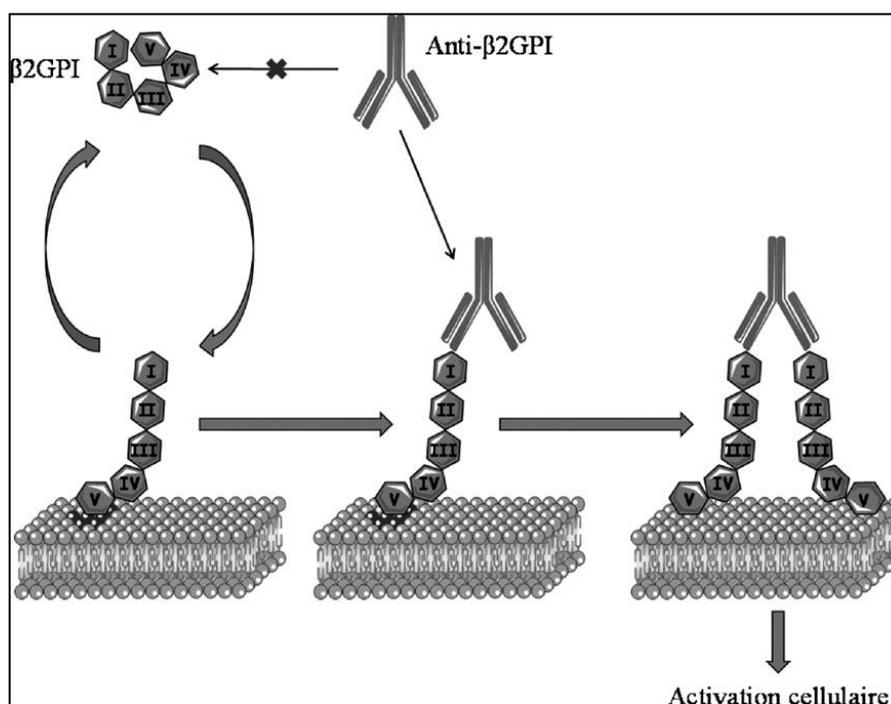


Figure 3 : Modèle général d'activation cellulaire par les anti-  $\beta$ 2GPI [Masliah-Planchon et Darnige, 2012]

La  $\beta$ 2GPI a une faible avidité pour les phospholipides anioniques cependant cette dernière est multipliée par 100 lorsque les anticorps se fixent sur cette protéine. La  $\beta$ 2GPI comporte 5 domaines, le I contient l'épitope de liaison aux anticorps alors que le V se lie aux phospholipides anioniques. La  $\beta$ 2GPI se trouve au niveau plasmatisque sous forme circulaire, sa fixation au niveau des phospholipides engendre un changement de conformation qui permet la reconnaissance par les anticorps qui vont entraîner une dimérisation de la  $\beta$ 2GPI. Cette modification augmente alors l'affinité de la  $\beta$ 2GPI pour les phospholipides membranaires et conduit à l'activation cellulaire (figure 3).

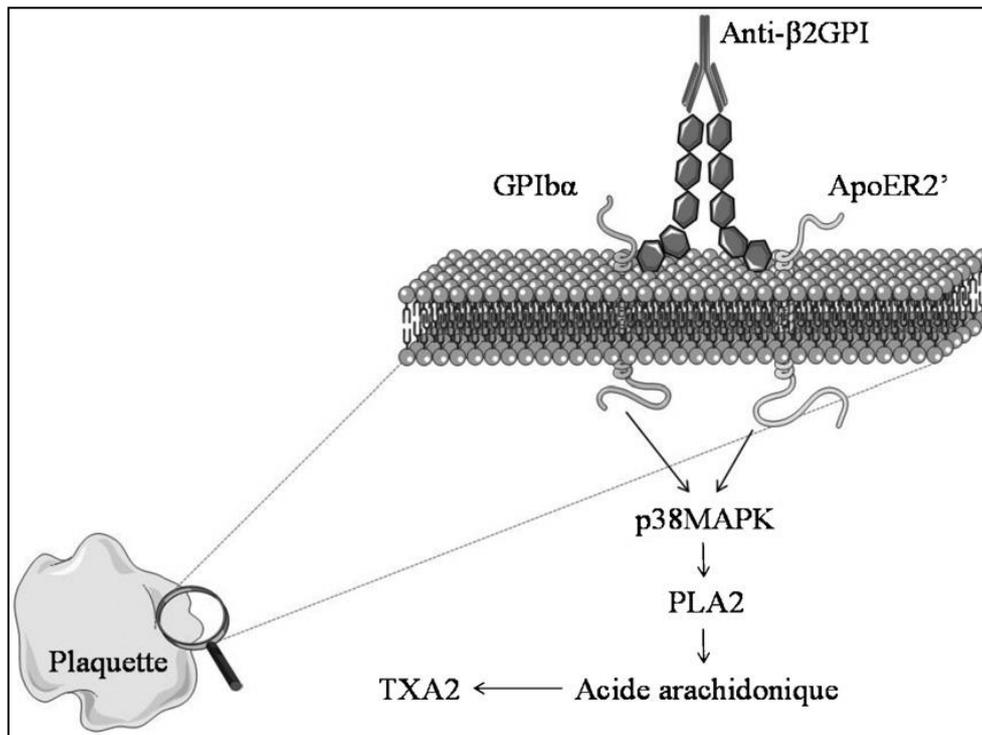


Figure 4 : Modèle de sensibilisation des plaquettes à leurs agonistes par les anti-  $\beta$ 2GPI [Masliah-Planchon et Darnige, 2012]

En d'autres termes, lorsque les anticorps se lient à la  $\beta$ 2GPI, une modification de conformation lui permet alors de se lier aux plaquettes et les activer par l'intermédiaire du récepteur apoER2' et GPIIb (via la p38MAP kinase qui va engendrer une augmentation de tromboxane A2 plaquettaire proaggrégant) (figure 4)

Les dimères de  $\beta$ 2GPI sont également capables d'activer d'autres cellules telles que les cellules endothéliales.

Ces anticorps dirigés contre la  $\beta$ 2GPI semblent être les principaux responsables des manifestations thrombotiques.

### 1.3.3 Les anticorps anti-cardiolipine

Le cardiolipide (en français) ou cardiolipine (en anglais) est un phospholipide anionique retrouvé dans la membrane interne des mitochondries (elle aurait pour rôle de la rendre imperméable aux ions) mais il est absent de la membrane des plaquettes et des cellules endothéliales.

Il existe deux catégories d'aCL :

- Les aCL vrais qui sont  $\beta$ 2GP1 indépendants et qui réagissent donc avec la cardiolipine seule. Ils sont alors retrouvés lors d'infections. Ils possèdent une avidité plutôt faible pour les phospholipides et n'ont pas d'activité thrombogène.
- Les aCL  $\beta$ 2GP1 dépendants qui ont pour cible des épitopes du complexe cardiolipine- $\beta$ 2GP1. Ce sont ces derniers qui sont retrouvés au cours des maladies auto-immunes et du SAPL. Leur présence est durable et ils sont considérés thrombogènes.

Dans le cadre du SAPL, la cible de ces anticorps est donc un complexe cardiolipine-cofacteur sérique et le principal cofacteur est la  $\beta$ 2GP1.

Ces anticorps ont été les premiers décrits dans le cadre du SAPL.

⇒ Ces trois types d'anticorps sont dits « conventionnels » et comme nous le verrons plus loin, ce sont ceux reconnus comme critères biologiques dans le diagnostic du SAPL. Les a $\beta$ 2GP1 et les aCL sont mis en évidence par des réactions immuno-enzymatiques avec essentiellement le test Elisa contrairement au LA qui est mis en évidence par des tests fonctionnels de la coagulation.

### 1.3.4 Les autres anticorps antiphospholipides

Ils sont également appelés « non conventionnels » et ils ne font pas partie des critères biologiques qui définissent le SAPL.

- Les anticorps anti-prothrombine : ils reconnaissent la prothrombine seule (le facteur II) ou le complexe prothrombine-phosphatidylsérine. Les anticorps reconnaissant la prothrombine seule ne sont pas spécifiques du SAPL alors que ceux qui reconnaissent le complexe sont plus étroitement liés au SAPL et à la présence de LA. La corrélation entre ces derniers et les manifestations cliniques du SAPL a récemment été démontrée [Zuily, de Laat, Mohamed *et al.*, 2015]
- Les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE) : ils représentent eux aussi un groupe très hétérogène d'anticorps. La phosphatidyléthanolamine (PE) est un phospholipide neutre qui compose les membranes plasmiques, on la retrouve au niveau de la partie interne de la membrane. Comme pour les aCL, les aPE sont dirigés contre la PE seule ou contre des complexes PE-protéines plasmiques. On retrouve le kininogène de haut poids moléculaire comme cofacteur. Il faut cependant remarquer, que contrairement au cas des aCL, la réaction entre aPE et PE seule n'est pas toujours associée à des pathologies infectieuses mais peut également être retrouvée dans des contextes cliniques qui peuvent évoquer un SAPL.

Que les aPE soient dépendants ou non de la présence d'un cofacteur plasmatique il semblerait qu'ils soient associés à la présence de pertes fœtales récidivantes ainsi qu'à un risque élevé de survenue de thromboses veineuses avec l'isotype IgG.

A ce jour, les tests Elisa de dosage des aPE ne sont pas standardisés et les résultats peuvent être différents d'un laboratoire à l'autre.

En général, ces aPE sont associés à la présence des aPL plus usuels mais ils peuvent être évocateurs de SAPL lorsque ces derniers (aCL, LA, a $\beta$ 2GP1) sont absents.

- Les anticorps anti-annexine V : l'annexine V est une protéine qui au cours de l'activation plaquettaire est capable de recouvrir les phosphatidylsérines afin de former un bouclier protecteur; qui diminue la disponibilité des phospholipides anioniques pour les enzymes de la coagulation et ainsi exercer un effet anticoagulant.  
La dimérisation de la  $\beta$ 2GP1 par les anticorps augmente son affinité pour les phospholipides anioniques et empêche la mise en place du bouclier, ce qui a pour conséquence d'inhiber l'action anticoagulante de l'annexine V.

### 1.3.5 Conclusion sur les anticorps antiphospholipides

Les mécanismes physiopathologiques responsables des symptômes retrouvés lors du SAPL ne sont encore pas tous élucidés ; cependant ce syndrome est un concept en constante évolution et ces dernières années un grand nombre d'études a été publié et elles ont permis d'approfondir les connaissances sur le sujet.

Le SAPL est caractérisé par une hétérogénéité tant du point de vue clinique que biologique. C'est pour cette raison que la conférence de consensus de Sydney a établi un socle commun définissant les critères biologiques de classification du SAPL en centrant les investigations sur la recherche des ACC, des aCL et des a $\beta$ 2GP1.

Comme nous l'avons vu précédemment, les autres anticorps pourraient eux, avoir un intérêt dans le diagnostic en l'absence des anticorps cités ci-dessus mais ils font encore l'objet d'évaluations.

## 1.4 Les manifestations cliniques du SAPL

Comme pour les aPL, les manifestations cliniques retrouvées dans un SAPL sont nombreuses et très hétérogènes. Cependant seules les thromboses et les manifestations obstétricales entrent dans la définition du SAPL ainsi que dans le diagnostic.

### 1.4.1 Les thromboses

- Les thromboses veineuses : ce sont les plus fréquentes et elles touchent en particulier les veines profondes des membres inférieurs. Elles peuvent évoluer en embolies pulmonaires. D'autres territoires peuvent être touchés avec les thromboses veineuses cérébrales, mésentériques, surrénaliennes,...
- Il a été démontré que le risque de thrombose dépend des anticorps retrouvés, en effet la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique multiplierait par 6 le risque de thrombose veineuse alors que les autres anticorps le multiplierait par 2.

- Les thromboses artérielles : elles sont plus rares que les précédentes mais peuvent être elles aussi de localisation différente (coronaires, mésentère, rétine...)  
Pour les thromboses artérielles aussi le risque de survenue est très hétérogène et est associé aux anticorps, de nouveau l'anticoagulant circulant est associé au risque le plus élevé de thromboses artérielles [Wahl, Saadi, Perret-Guillaume *et al.*, 2007].

En d'autres termes, il a été établi que les patients les plus à risque de thrombose sont ceux ayant « un profil d'aPL à haut risque » c'est-à-dire les patients présentant :

- un anticoagulant circulant
- une association de plusieurs aPL (ACC+aCL+aβ2GP1)
- des titres persistants d'aPL à un taux moyen ou élevé [Saadoun, Piette, Wahl *et al.*, 2012]

Que ces thromboses soient veineuses ou artérielles, la présence des anticorps augmente le risque de récurrence. Dans plus de 60% des cas les récurrences sont observées dans un territoire artériel si le premier épisode était artériel et dans un territoire veineux si il s'agissait d'un premier épisode veineux [Wahl, Saadi, Perret-Guillaume *et al.*, 2007].

#### 1.4.2 Les manifestations obstétricales

Avec les thromboses, elles font partie des éléments principaux de la clinique et ce sont les critères influençant le diagnostic.

Dans sa forme obstétricale, le SAPL est responsable de complications à la fois fœtales et maternelles. La présence d'un anticoagulant circulant ou un antécédent de thrombose sont des facteurs prédictifs de complications pendant la grossesse.

Les principales complications maternelles sont l'hypertension artérielle, la pré-éclampsie, l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire... et les risques fœtaux sont dominés par les fausses couches précoces, la prématurité, le retard de croissance intra-utérin ainsi que la mort fœtale.

Les fausses couches précoces (avant 10 semaines d'aménorrhée) sont fréquentes dans la population générale mais c'est le caractère répétitif d'au moins 3 événements qui est plus rare et qui permet de se diriger vers un SAPL. Les fausses couches tardives (après 10 semaines d'aménorrhée) sont elles bien plus rares dans la population générale et elles sont appelées morts fœtales dans le cadre du SAPL.

La pré-éclampsie également appelée toxémie gravidique se définit par une pression artérielle trop élevée et elle peut évoluer en éclampsie qui se caractérise par des convulsions.

La présence d'aPL pourrait être à l'origine d'une augmentation du risque de pré-éclampsie et d'insuffisance placentaire. Le caractère précoce (dès 15 à 16 semaines d'aménorrhées) ou sévère de la pré-éclampsie peut être évocateur de la maladie. Le seul traitement efficace possible de la pré-éclampsie et des insuffisances placentaires avec retard de croissance intra-utérin reste de provoquer l'accouchement et ceci explique en partie le risque important de naissances prématurées.

La prise en charge de ces grossesses à risque est donc très importante et elle doit être multidisciplinaire, une consultation préconceptionnelle et la surveillance rapprochée tout au long de la grossesse permettent d'optimiser le traitement (qui sera décrit par la suite). Tout ceci améliore le pronostic et permet le plus souvent d'obtenir une issue favorable à la grossesse. En effet, avec l'amélioration des connaissances de la pathologie et la prise en charge pluridisciplinaire, le pronostic de grossesses menées avec succès (pour des femmes diagnostiquées auparavant ayant un SAPL) atteint un taux supérieur à 70%. [Costedoat-Chalumeau, Guettrot-Imbert, Leguern *et al.*, 2012]

### 1.4.3 Les autres atteintes

Elles sont multiples et ne font pas partie des critères cliniques pour la classification de SAPL. Ces manifestations peuvent être aussi bien observées chez des patients avec SAPL défini (au sens des critères de Sydney qui seront développés dans la partie suivante) que chez des patients possédant des anticorps mais n'ayant eu ni manifestations obstétricales ni thromboses. Dans ce cas, on ne peut pas parler de SAPL dans la conception actuelle et les traitements seront différents. [Wahl, Saadi, Perret-Guillaume *et al.*, 2007]

- Atteinte rénale : comme nous l'avons vu précédemment, la pathologie peut toucher l'ensemble de l'arbre vasculaire et une atteinte rénale est fréquemment associée avec classiquement une néphropathie vasculaire pouvant toucher toutes les structures vasculaires rénales définissant deux types : une forme artérielle (proximale et/ou distale, aigue et/ou chronique) et une forme veineuse (plus rare). Cette atteinte résulte de la formation de thrombi formés in situ ou d'embolies rénaux (à partir de thrombus de gros vaisseaux ou intracardiaque) qui causent une ischémie avec une hypertension artérielle secondaire qui peut être sévère. En l'absence de détection précoce et de traitement adéquat, cette atteinte peut se transformer en insuffisance rénale avec la nécessité de dialyse voire de transplantation.

Ces lésions peuvent être retrouvées dans le cadre d'un SAPL primaire mais également secondaire et ce n'est que récemment que la distinction entre néphropathie lupique et néphropathie du SAPL a été faite et cela à une importance particulière pour optimiser les traitements. La néphropathie du SAPL est plus souvent associée à la présence d'un LA ou à une atteinte obstétricale ou artérielle extrarénale qu'à une atteinte veineuse.

Outre les néphropathies vasculaires, des glomérulonéphrites ont également été décrites [Dekeyser, Zuily, Champigneulle *et al.*, 2014]

- Atteinte dermatologique : elle est composée de nombreuses manifestations cutanées, la principale étant l'apparition de livedo. Ce terme est utilisé pour décrire des marbrures violacées dessinant un réseau d'origine vasculaire. La présence d'un livedo est retrouvée chez 20 à 25% des patients atteints de SAPL selon les différentes études cependant ce n'est pas un critère spécifique de la maladie. Il est retrouvé plus fréquemment dans le cadre du SAPL associé au lupus que dans le cadre du SAPL primaire. On le retrouve en particulier sur le tronc et les membres sous la forme de *livedo racemosa* (livedo ramifié c'est à dire à mailles ouvertes ne formant pas de cercles fermés).

En dehors du syndrome catastrophique du SAPL, le livedo représente en général la seule manifestation cutanée.

Les autres manifestations sont très diverses dans leur expression clinique allant de lésions très discrètes à des lésions très sévères. Par exemple : les ulcérations cutanées, les gangrènes digitales, les phlébites superficielles, les nécroses cutanées extensives superficielles, les lésions cutanées pseudo-vasculitiques, les multiples hémorragies en flammèches sous-unguéales, l'anétodermie... [Francès, Barete et Soria, 2012]

- Atteinte cardiaque : dans le SAPL, des lésions valvulaires cardiaques sont fréquentes avec des dysfonctions valvulaires, des végétations et des épaissements valvulaires. Même si la part respective du lupus associé et des aPL reste à préciser, les végétations de type endocardite de Libman-Sacks sont considérées comme évocatrices du SAPL.
- Thrombopénie : dans le cadre du SAPL, elles peuvent être de 2 types avec des conséquences différentes :
  - Thrombopénie par destruction des plaquettes qui est accélérée d'un mécanisme immunologique (présence d'auto-anticorps en plus des aPL qui sont dirigés de manière spécifique contre les glycoprotéines majeures et les plaquettes). Cette thrombopénie peut alors entraîner un risque hémorragique comme c'est le cas des thrombopénies auto-immunes.
  - Thrombopénie suite à une activation de la coagulation (via la thrombine) et à un processus de consommation. Contrairement à la précédente, cette thrombopénie engendre donc un risque de thrombose.

Sans éléments de plus, il est difficile de déterminer de quel mécanisme dérive la thrombopénie. En pratique, toute thrombopénie associée au SAPL doit faire l'objet d'un suivi attentif.

- Atteinte neurologique : en dehors des accidents vasculaires cérébraux ischémiques qui font partie intégrante des thromboses et donc des critères cliniques du SAPL, d'autres atteintes neurologiques non ischémiques ont été rapportées telles que des myélites transverses, des épilepsies, des céphalées, des migraines, la chorée et des troubles cognitifs. Leur lien avec les anticorps et le SAPL n'a cependant pas été établi formellement et malgré ce qui a parfois été suggéré il est peu probable que les antiphospholipides soient impliqués dans la sclérose en plaque ou l'épilepsie essentielle.
- Thromboses *in utero* et néonatales : comme nous l'avons vu précédemment, les manifestations obstétricales permettent de définir le SAPL mais quelques cas de thromboses *in utero* ou de thromboses néonatales ont été rapportés. L'association de ces dernières avec la présence d'aPL reste pour le moment hypothétique. [Wahl, Saadi, Perret-Guillaume *et al.*, 2007]

## 1.5 Le syndrome catastrophique des antiphospholipides

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) est une complication rare du SAPL, en effet il est rencontré dans moins de 1% des cas de SAPL qu'ils soient primaires ou associés à un lupus. Dans 50% des cas, il est inaugural et donc révélateur du SAPL et dans les autres cas il survient en cours de l'évolution du syndrome. La survenue d'un CAPS peut être favorisée par l'apparition d'une infection, par une intervention chirurgicale ou par l'arrêt de l'anticoagulation.

Il est caractérisé par l'apparition rapide de multiples thromboses en présence d'aPL. En quelques jours, une défaillance multiviscérale apparaît avec un risque de mortalité à court terme qui a diminué ces dernières années mais qui reste important. Ce tableau de défaillance multiviscérale peut associer les nombreux symptômes déjà décrits précédemment avec un syndrome de détresse respiratoire, une atteinte rénale avec hypertension artérielle sévère, une atteinte neurologique centrale, une myocardopathie et des manifestations digestives et cutanées.

Le diagnostic de CAPS se fait selon des critères définis lors d'un consensus international de 2003, le CAPS est alors considéré en présence des 4 critères suivants :

- Atteinte d'au moins trois organes, systèmes ou tissus
- Symptômes développés en moins d'une semaine
- Confirmation anatomopathologique d'une occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu
- Présence aPL (aCL ou LA)

Si les 4 critères sont présents le CAPS est certain et si 3 critères sont présents le CAPS peut être probable selon les critères présents et dans ce cas d'autres critères entrent alors en compte.

La prévention du CAPS repose sur une prise en charge adaptée des patients lorsqu'un acte chirurgical ne peut pas être évité, sur le traitement rapide lors de la survenue d'épisodes infectieux et sur l'éducation des patients atteints de SAPL.

Le traitement curatif du CAPS repose lui sur l'association d'une anticoagulation efficace, d'une corticothérapie et d'échanges plasmatiques ou de perfusions d'immunoglobulines à doses élevées. [Costedoat-Chalumeau, Arnaud, Saadoun *et al.*, 2012]

## 1.6 Classification de la maladie

[Miyakis, Lockshin, Atsumi *et al.*, 2006]

La classification du SAPL est réalisée grâce à des critères qui ont été actualisés à la conférence internationale de Sydney de 2006. Ils résument les manifestations cliniques et biologiques qui permettent de parler de SAPL. Selon ces critères, on peut conclure à la présence d'un SAPL devant l'association d'une au moins des manifestations cliniques caractéristiques et reconnues et la mise en évidence sur le plan biologique d'aPL par le biais d'une technique de référence.

**Présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides si il y a mise en évidence de l'un au moins des critères cliniques et l'un au moins des critères biologiques :**

**Tableau I : Critères de classification du syndrome des antiphospholipides (critères de Sydney)**

Critères cliniques	Critères biologiques
<p>1. Thrombose Un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle et/ou veineuse dans n'importe quel tissu ou organe. Cette thrombose doit être confirmée par une stratégie diagnostique validée (c'est-à-dire par un aspect caractéristique d'un examen d'imagerie de référence ou d'un examen histopathologique). Dans cette dernière situation, il doit s'agir d'une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire</p>	<p>1. Présence d'un anticoagulant circulant confirmée au moins deux fois, à 12 semaines d'intervalle. LA mis en évidence en suivant les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).</p>
<p>2. Manifestations obstétricales - Une ou plusieurs morts fœtales inexplicées (à la 10<sup>e</sup> semaine de gestation ou au-delà), et sans anomalies morphologiques, (morphologie normale établie par échographie ou examen direct)</p> <p style="text-align: center;"><b>ET/OU</b></p> <p>- Une ou plusieurs naissances prématurées (avant la 34<sup>e</sup> semaine de gestation) d'un nouveau-né morphologiquement normal ayant pour cause une pré-éclampsie grave, une éclampsie ou une insuffisance placentaire reconnue.</p> <p style="text-align: center;"><b>ET/OU</b></p> <p>- au moins 3 avortements spontanés (avant la 10<sup>e</sup> semaine de gestation) inexplicés c'est-à-dire non liés à la présence d'anomalie anatomique ou hormonale maternelle ou chromosomique parentale</p>	<p>2. Présence d'anticorps anticardiolipides d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé, retrouvés au moins deux fois à 12 semaines d'intervalle minimum. aCL détectés par ELISA standardisé.</p> <p>3. Présence d'anticorps anti-<math>\beta_2</math> glycoprotéine-I d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé, retrouvés au moins deux fois à 12 semaines d'intervalle minimum. a<math>\beta</math>2GP1 détectés par ELISA standardisé.</p>

Seules les manifestations cliniques et biologiques indiquées dans le tableau ci-dessus permettent de parler de SAPL. Les autres manifestations peuvent être présentes et peuvent aider au diagnostic mais elles ne font pas partie des critères de classification. Ces dernières ne peuvent donc pas à elles seules, nous permettre de dire que nous sommes en présence d'un SAPL à proprement dit.

Les critères biologiques présents dans le tableau doivent s'appuyer sur des tests biologiques précis :

- Présence d'un anticoagulant circulant : la recherche se fait par le biais de test de coagulation qui fait appel à une association d'au moins deux tests explorant deux segments différents de la cascade de la coagulation. Par exemple, temps de céphaline avec activateur et test où la coagulation est déclenchée par le venin de vipère Russel.

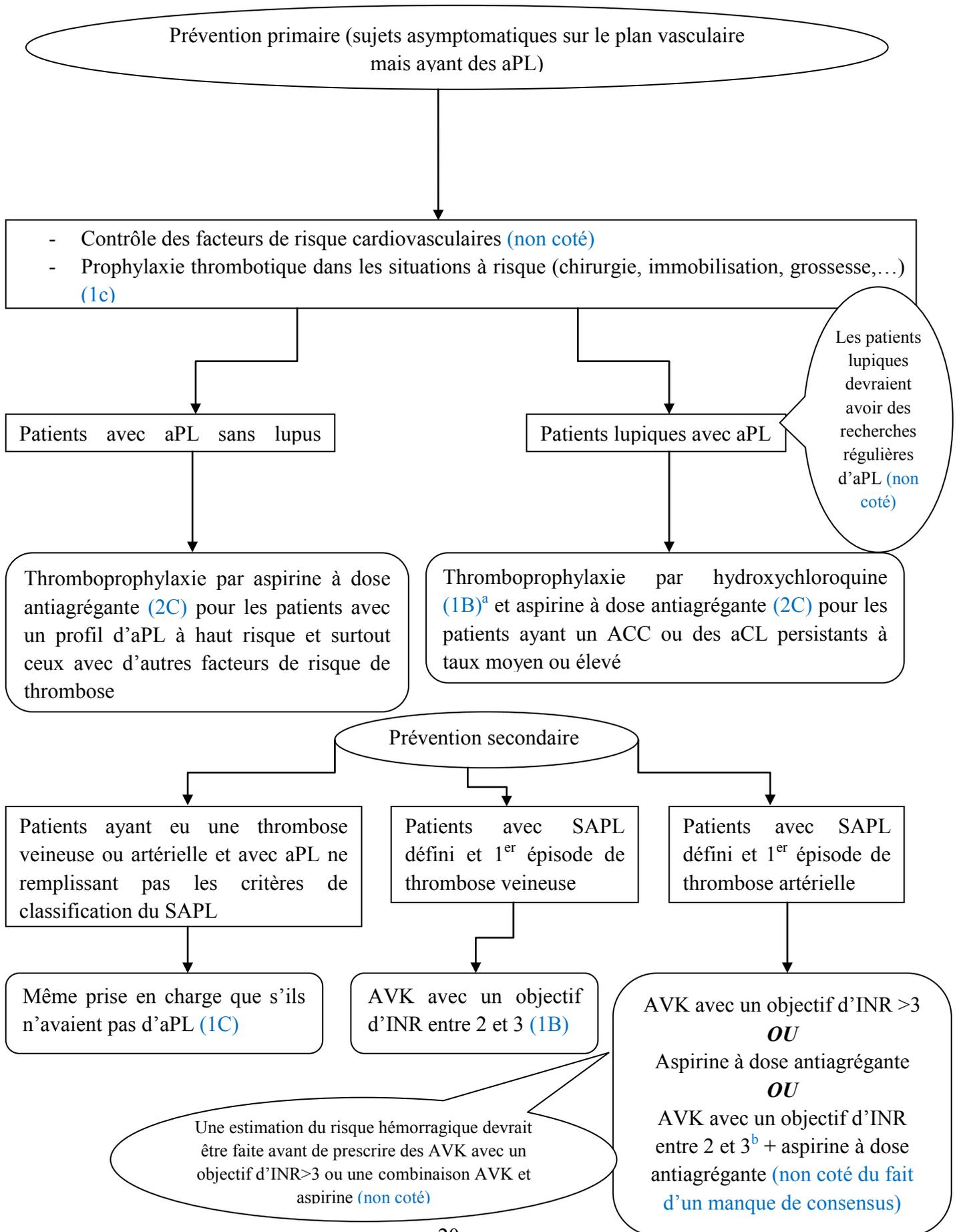
Le cheminement se fait alors en 3 étapes :

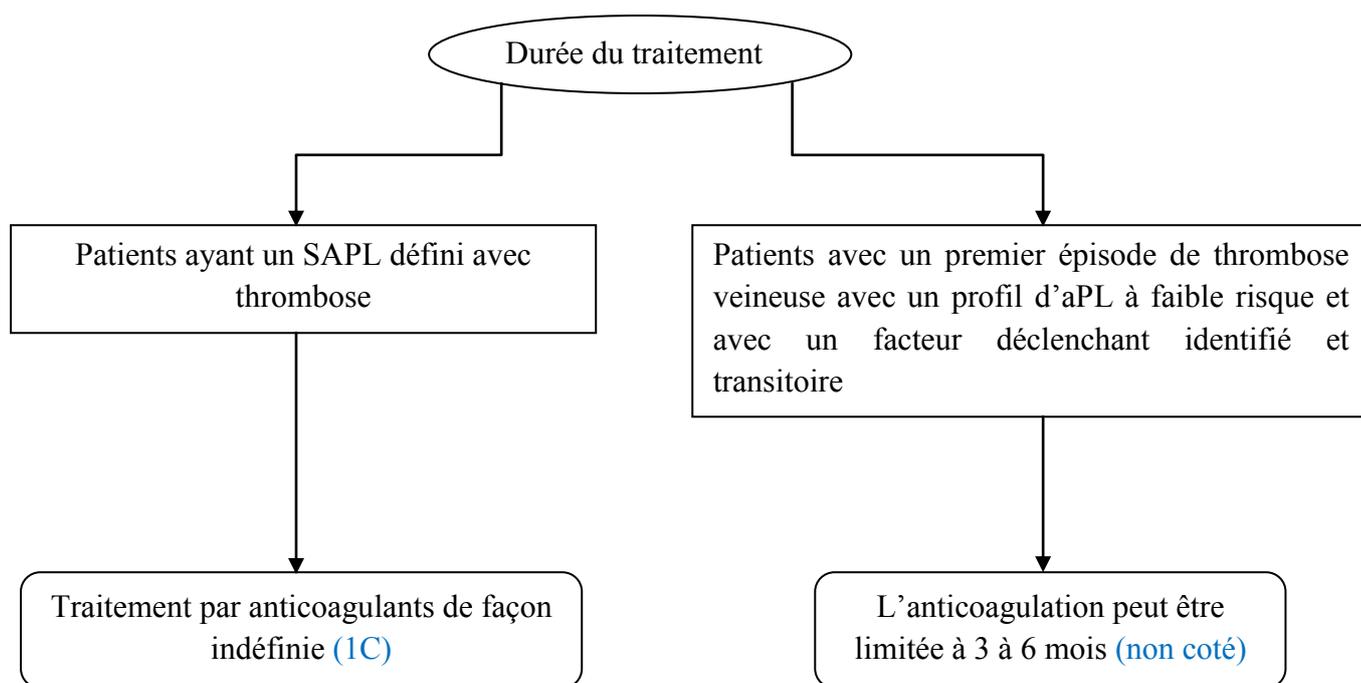
1. Détection
  2. Mise en évidence de l'effet inhibiteur (il est objectivé par une non correction du temps de coagulation du plasma testé avec un plasma normal pauvre en plaquettes)
  3. Confirmation de la dépendance vis-à-vis des phospholipides : elle a pour but de montrer que l'inhibiteur retrouvé est phospholipide dépendant en ajoutant des phospholipides en excès aux réactifs des tests allongés. Une correction ou un raccourcissement du temps de coagulation sont alors observés
- Présence d'anticorps anticardiolipine et d'anticorps anti- $\beta_2$  glycoprotéine-I : elle est détectée par des tests ELISA cependant il existe de nombreuses variantes de ces tests et la standardisation est encore médiocre. Il est donc essentiel d'effectuer les tests dans le même laboratoire si l'on souhaite comparer les résultats pour un même patient.

- Selon le ou les critère(s) biologique(s) retrouvé(s) on classe le SAPL en 4 catégories :

- Plusieurs critères biologiques présents : catégorie I
- LA seul : catégorie IIa
- aCL seul : catégorie IIb
- a $\beta$ 2GP1 seul : catégorie IIc [Wahl, Saadi, Perret-Guillaume *et al.*, 2007] ; [Ellouze et Guermazi, 2011]

## 1.7 Traitement





#### Cas particuliers :

- Les patients non lupiques, avec un 1<sup>er</sup> épisode d'AVC (sauf embolies d'origine cardiaque) avec un profil d'aPL à faible risque et ayant un facteur déclenchant réversible identifié et transitoire ; peuvent être traités par aspirine à dose antiagrégante (non coté).
- Cas difficiles ou résistants : pour les patients dont la prise en charge est difficile du fait de fluctuations d'INR, de thrombose récidivantes, de saignement majeur ou de risque important de graves saignements, les alternatives thérapeutiques peuvent comporter des HBPM au long cours, des immunoglobulines intra-veineuses, le rituximab voire d'autres immunosuppresseurs, l'hydroxychloroquine ou des statines (non coté).

Ces recommandations n'évoquent pas spécifiquement le cas des thromboses liées à la microcirculation ou des thromboses veineuses superficielles. Elles sont basées sur les conclusions d'un groupe de travail (13<sup>e</sup> Congrès international sur les anticorps antiphospholipides). La force des recommandations est cotée : **1** : élevé, correspond à « nous recommandons » et **2** : faible, correspond à « nous suggérons ».

Le niveau de preuve est également coté de **A** (élevé) à **C** (faible) voire **non coté** lorsque les recommandations ne reposent que sur l'expérience des auteurs.

- <sup>a</sup> : certains experts proposaient un niveau **2B** pour l'hydroxychloroquine
- <sup>b</sup> : certains experts proposaient l'aspirine à dose antiagrégante seule ou les AVK seuls avec un objectif entre 2 et 3.

Figure 5 : Recommandations pour la prévention et la prise en charge à long terme des thromboses chez les patients ayant des aPL [Saadoun, Piette, Wahl *et al.*, 2012]

### 1.7.1 Les anticoagulants

Ce sont des médicaments qui agissent à différents niveaux de la cascade de la coagulation limitant la formation de fibrine.

#### 1.7.1.1 Les antagonistes de la vitamine K (AVK)

[AFSSAPS, 2011] ; [Le moniteur des pharmacies, 2013]

Les AVK ont un effet anticoagulant indirect. Ils entrent en compétition avec la vitamine K dans les hépatocytes au niveau des sites d'activation de l'époxyde-réductase. Les AVK bloquent de cette manière la synthèse des facteurs (dits « vitamine K-dépendants ») II, VII, IX et X, ainsi que les inhibiteurs PC et PC de coagulation entraînant un effet anticoagulant retardé et prolongé.

Tableau II : Les antagonistes de la vitamine K

Dénomination commune internationale (DCI)	Nom commercial
Acénocoumarol	SINTROM <sup>®</sup> 4mg (comprimé quadrisécable) MINISINTROM <sup>®</sup> 1mg (comprimé sécable)
Warfarine	COUMADINE <sup>®</sup> 2mg (comprimé sécable) COUMADINE <sup>®</sup> 5mg (comprimé sécable)
Fluindione	PREVISCAN <sup>®</sup> 20mg (comprimé quadrisécable)

- Indications thérapeutiques (de l'AFSSAPS devenue l'ANSM, celle(s) pouvant concerner les patients atteints de SAPL sont indiquées *en italique*) :
  - « Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
  - Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués en relais de l'héparine
  - *Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine »*
- Posologie et mode d'administration :

Les AVK se trouvent sous forme de comprimés qui doivent être avalés avec un verre d'eau. Ces médicaments doivent être administrés en une seule fois tous les jours à la même heure et de préférence le soir afin d'adapter la posologie si nécessaire rapidement après les résultats de l'INR.

La posologie d'AVK est individuelle en raison d'une importante variabilité interindividuelle. De manière générale : pour la Coumadine<sup>®</sup> la dose d'initiation est de 5 mg puis l'ajustement est réalisé par palier de 1 mg, pour le Sintrom<sup>®</sup> et le Minisintrom<sup>®</sup> la dose initiale est de 4 mg et est ajustée par palier de 1 mg et enfin pour le Préviscan<sup>®</sup> la dose initiale est de 20 mg puis elle est ajustée par palier de 5 mg. La surveillance biologique est indispensable lors d'un traitement par AVK et elle repose sur l'INR.

- La surveillance biologique et l'adaptation posologique :

L'INR est le test biologique de surveillance des AVK. Cet INR ou International Normalized Ratio est une manière d'exprimer le temps de Quick tenant compte de la sensibilité de la thromboplastine (réactif) utilisée pour réaliser le test. Ce mode d'expression permet une meilleure surveillance du traitement par AVK que le taux de prothrombine puisqu'il réduit la variabilité inter-laboratoires des résultats.

L'INR d'un sujet non traité par AVK est  $<$  ou  $=$  à 1,2. Dans la majorité des cas des patients sous AVK, l'INR recherché est compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 (il est différent pour les patients avec prothèses valvulaires et dépend du type de prothèse et des caractéristiques du patient).

Un INR  $<$  2 traduit une anticoagulation insuffisante et engendre donc un risque de thrombose alors qu'un INR  $>$  3 reflète un excès d'anticoagulation et engendre alors un risque d'hémorragie qui devient très important pour un INR  $>$ 5.

Le premier contrôle d'INR qui est réalisé par prise de sang (le matin, sans être à jeun) doit avoir lieu après la 3<sup>ème</sup> prise d'AVK, le deuxième contrôle dépend des résultats du premier. Selon les résultats d'INR, la posologie du traitement est adaptée par palier. Après un changement de posologie, l'INR doit être contrôlé 3 jours après. La stabilisation de l'INR peut être observée après de nombreuses semaines et lorsque c'est le cas, le contrôle doit se faire avec un intervalle maximal de 1 mois.

Si une dose d'AVK a été oubliée, elle peut être prise dans les 8h après l'heure habituelle. Une fois ce délai dépassé la prise sera sautée et le patient devra reprendre son traitement à la dose et à l'heure habituelle.

- Contre-indications :
  - Hypersensibilité au médicament (le Préviscan® contient du gluten)
  - Insuffisance hépatique sévère
  - Associations : avec l'acide acétylsalicylique (à dose anti-inflammatoires, antalgiques ou anti pyrétiques), le miconazole par voie générale ou en gel buccal, les AINS pyrazolés (phénylbutazone) et le millepertuis

- Les interactions médicamenteuses :

Elles sont très nombreuses car les AVK ont un métabolisme hépatique dépendant des cytochromes P450, sont à forte liaison aux protéines plasmatiques et sont à marge thérapeutique étroite. Si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé ; un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque changement est recommandé.

Citons par exemple tous les médicaments majorant le risque hémorragique : aspirine, AINS, ... Ou encore les inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (miconazole, rifampicine,...)

- Les effets indésirables :
  - Le principal effet indésirable correspond à l'augmentation du risque de saignement ainsi les patients doivent être informés de ces effets et il est important qu'ils sachent reconnaître les premiers signes d'une hémorragie : épistaxis, gingivorragies, sang dans les urines... ainsi que les symptômes d'une hémorragie interne : fatigue inhabituelle, pâleur, maux de tête, malaise...
  - Autres effets indésirables : diarrhées, nécrose cutanées, atteintes hépatiques ou vascularites, événements immunoallergiques aigus touchant différents organes et surtout les reins (+++ avec la fluindione).
  
- Aspects pratiques :
  - En cas de surdosage, la conduite à tenir est la suivante :
    - en cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave :
      - INR < 4 : pas de saut de prise
      - INR entre 4 et 6 : saut d'une prise
      - INR entre 6 et 10 : arrêt du traitement et prise de 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale
      - INR > ou = 10 : arrêt du traitement et prise de 5 mg de vitamine K par voie orale
    - en cas d'hémorragie grave :
 

Arrêt du traitement et administration en urgence d'un concentré de complexe prothrombotique (CCP) en association avec 10 mg de vitamine K par voie orale ou intraveineuse lente et ceci quelque soit l'INR. Il est recommandé de réaliser un INR dans les 30 minutes qui suivent l'administration, dans ce cas une hémostase normale doit être restaurée avec un objectif d'INR < 1,5.
  
  - Les AVK sont très fortement liés aux protéines plasmatiques et peuvent en être déplacés, ceci les classe dans la catégorie des médicaments à marge thérapeutique étroite et les interactions avec les autres médicaments sont très nombreuses. Il est donc important que les patients préviennent tous les professionnels de santé qui les suivent (dentistes, pédicures,...) qu'ils sont sous AVK et pour éviter les interactions ils ne doivent pas pratiquer l'auto-médication.
  
  - Les patients doivent connaître les premiers signes d'hémorragie afin de réagir rapidement en cas de surdosage et les sports à haut risque sont déconseillés ainsi que toutes les situations susceptibles d'entraîner un saignement.
  
  - Afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR, l'apport en vitamine K du régime alimentaire doit être régulier et il est donc préférable que les patients connaissent les aliments riches en vitamine K tels que les choux, les asperges et les épinards par exemple.

- En cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, la conduite à tenir sera décidée selon le risque thrombotique du patient et le risque hémorragique lié à la chirurgie. Si les AVK sont interrompus, une héparinothérapie pourra être mise en place en attendant la reprise du traitement.
- Les AVK sont déconseillés pendant la grossesse, chez la femme enceinte la prescription d'AVK doit être réservée exclusivement dans les cas où l'héparine ne peut pas être utilisée. L'allaitement est possible avec les coumariniques mais pas avec le Prévican®.

Etant donné le nombre important de contraintes, il existe des carnets d'information et de suivi pour les patients ; la remise et l'utilisation du carnet sont essentielles. Il a été conçu pour prévenir le risque iatrogène des AVK, il rappelle les règles de bon usage de ces médicaments. Il est recommandé que le patient y écrive à chaque contrôle la date et la valeur de l'INR, la date du prochain contrôle ainsi que la posologie de l'AVK. Il peut également y inscrire les oublis de prise éventuels, les saignements ou toute chose lui semblant utile. Le carnet comporte une carte détachable que le patient doit remplir et conserver sur lui indiquant qu'il prend des AVK.

### 1.7.1.2 Les anticoagulants oraux directs (AOD)

[Le moniteur des pharmacies, 2013] ; [Dutasta, Saadoun, Bienvenu *et al*, 2012] ; [Vital Durand et Le Jeune, 2013]

Ce sont des inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran) ou du facteur Xa (rivaroxaban et apixaban).

Tableau III : Les nouveaux anticoagulants oraux

Dénomination commune internationale	Nom commercial
Rivaroxaban	XARELTO® 10mg (comprimé) XARELTO® 15mg (comprimé) XARELTO® 20mg (comprimé)
Dabigatran	PRADAXA® 75mg (gélules) PRADAXA® 110mg (gélules) PRADAXA® 150mg (gélules)
Apixaban	ELIQUIS® 2,5mg (comprimé)

- Indications thérapeutiques (celle(s) pouvant concerner les patients atteints de SAPL sont indiquées *en italique*) :
  - Ces médicaments sont très récents et étaient limités au départ à une seule indication ; pour la prévention des événements thromboemboliques veineux en cas de chirurgie programmée pour les prothèses totales de genou et/ou de hanche.
  - Le Xarelto® et le Pradaxa® sont également utilisés pour la prévention de l'embolie systémique et des AVC en cas de fibrillation atriale.
  - *Le Xarelto® peut être utilisé dans le traitement de la TVP et prévention des récurrences (15mg 2fois/j pendant 3 semaines puis 20mg/j en une seule prise).*

- Posologie et mode d'administration :

Ils s'administrent par voie orale. Contrairement aux AVK, la posologie est fixe mais est variable selon l'indication :

- 10mg/jour pour le Xarelto<sup>®</sup>, 220mg/jour pour le Pradaxa<sup>®</sup> et 2,5mg 2 fois/j pour Eliquis<sup>®</sup> en prévention des thromboses pour les chirurgies programmées des prothèses de genou et hanche
- 20mg/jour pour le Xarelto<sup>®</sup> et 300mg/jour pour le Pradaxa<sup>®</sup> en prévention de l'embolie systémique et des AVC en cas de fibrillation atriale
- Xarelto<sup>®</sup> : 15mg 2 fois/j pendant 3 semaines puis 20mg par jour en une seule prise pour le traitement de la TVP et en prévention des récurrences

L'avantage de ces traitements est qu'il n'est pas nécessaire de surveiller les paramètres de coagulation pendant le traitement. Il n'y a pas d'ajustement de posologie à faire en fonction du poids, de l'âge (sauf chez le sujet âgé) ou du sexe.

Le traitement du SAPL, repose sur une anticoagulation au long cours. L'utilisation prolongée des AVK expose à certaines contraintes même en cas de bon équilibre du traitement. Ces limitations des AVK (et ceci quelle que soit l'indication), ont conduit au développement de ces nouveaux anticoagulants oraux qui s'utilisent à posologie fixe et qui ne nécessitent aucune surveillance biologique. Peu à peu, leurs indications évoluent et se développent même si les AVK restent le traitement de référence dans la majorité des cas, du fait d'un manque de recul suffisant.

Ces AOD engendrent eux aussi un risque hémorragique (digestif plutôt que cérébral) et il n'existe pas d'antidote ; c'est en partie pour cette raison et pour le manque de recul que ces médicaments sont sujets à controverse. Aucune donnée n'est encore disponible en ce qui concerne leur utilisation dans le cadre du SAPL ; cependant ces AOD apparaissent comme une alternative intéressante dans la prévention secondaire des thromboses du SAPL lorsque le rapport bénéfice-risque est en défaveur de l'utilisation des AVK. La réalisation d'essais cliniques pourrait préciser leur posologie et leur place vis-à-vis du traitement de référence.

### 1.7.1.3 Les héparines

[Vital Durand et Le Jeune, 2013]

Les héparines se fixent sur l'antithrombine et potentialisent son activité anticoagulantes ; les héparines non fractionnées (standard) (HNF) ont une activité anti-IIa et anti-Xa équivalentes.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont, elles, une activité anti-Xa prédominante par rapport à l'activité anti-IIa.

Dans le cadre du SAPL, elles peuvent être utilisées pendant quelques jours en curatif avant d'effectuer un relais par AVK. En effet, en traitement curatif d'une thrombose, l'action retardée des AVK nécessite d'utiliser une protection immédiate par une héparine ou une HBPM. Elles sont également utilisées lorsque les AVK sont contre-indiqués (comme dans le cadre des grossesses des patientes atteintes de SAPL)

### 1.7.1.3.1 Les héparines non fractionnées

Tableau IV : Les héparines non fractionnées (standards)

Dénomination commune internationale (DCI)	Nom commercial
Héparinate de sodium	HEPARINE SODIQUE <sup>®</sup> (2500 UI, 5000UI, 10000UI, 25000UI)
Héparinate de calcium	CALCIPARINE <sup>®</sup> (5000UI, 7500UI, 12500UI, 20000UI, 25000UI)

Indications thérapeutiques (celle(s) pouvant concerner les patients atteints de SAPL sont indiquées *en italique*) :

- *Traitement curatif de la maladie thrombo-embolique*, du syndrome coronarien aigu, des embolies artérielles extracérébrales et de certaines coagulopathies
- *Traitement préventif des accidents thrombo-emboliques artériels et veineux* et des circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extrarénale

La posologie des héparines est fixe et elles ne s'administrent pas par voie orale. L'héparine sodique<sup>®</sup> s'administre par voie intraveineuse alors que la calciparine<sup>®</sup> s'administre par voie sous cutanée.

Les doses et fréquences d'administration varient en fonction de la molécule et de l'indication.

La surveillance de l'activité anticoagulante se fait grâce au temps de céphaline activé (TCA) (voire de l'héparinémie) et une numération plaquettaire doit être effectuée avant tout traitement héparinique puis 2 fois par semaine pendant 3 semaines.

Le principal risque en dehors du risque hémorragique est la possibilité de développer un effet indésirable grave nommé thrombopénie induite par héparine (TIH)

### 1.7.1.3.2 Les héparines de bas poids moléculaires

Tableau V : Les héparines de bas poids moléculaires

Dénomination commune internationale (DCI)	Nom commercial
Daltéparine sodique	FRAGMINE <sup>®</sup> (2500UI, 5000UI, 7500UI, 10000UI, 12500UI, 15000UI, 18000UI)
Enoxaparine sodique	LOVENOX <sup>®</sup> (2000UI, 4000UI, 6000UI, 8000UI, 10000UI, 30000UI)
Tinzaparine sodique	INNHOEP <sup>®</sup> (2500UI, 3500UI, 4500UI, 10000UI, 14000UI, 18000UI, 40000UI)
Nadroparine calcique	FRAXIPARINE <sup>®</sup> (1900UI, 2850UI, 3800UI, 5700UI, 7600UI, 9500UI) FRAXODI <sup>®</sup> (11400UI, 15200UI, 19000UI)

Indications thérapeutiques (celle(s) pouvant concerner les patients atteints de SAPL sont indiquées *en italique*) :

- *Traitement préventif de la maladie thrombo-embolique en chirurgie et en médecine*
- *Traitement curatif des thromboses veineuses profondes et/ou des embolies pulmonaires*
- Traitement curatif et prolongé de la maladie thrombo-embolique veineuse symptomatique et prévention des récurrences pour les patients cancéreux
- Syndrome coronarien aigu non ST sus
- Prévention de la coagulation dans le circuit extracorporel lors d'une hémodialyse rénale

La posologie des HBPM est fixe et elles s'administrent par voie sous cutané. Les doses et fréquences d'administration varient en fonction de la molécule et de l'indication.

Les HBPM exposent aussi à un risque de TIH mais de façon moindre qu'avec l'HNF.

Il est nécessaire d'évaluer la fonction rénale avant d'initier le traitement (surtout chez le sujet âgé de plus de 75 ans).

Une numération plaquettaire doit être réalisée à l'initiation du traitement et doit être renouvelée en cas de suspicion de thrombopénie induite. En chirurgie, en traumatologie, en cas d'antécédents de thrombopénie et chez les malades graves, cette numération doit être répétée 2 fois par semaine pendant 3 semaines.

Les HBPM doivent être utilisées avec prudence dans les cas d'insuffisance hépatique, d'HTA, d'antécédents ulcéreux, de maladie vasculaire chorio-rétinienne et en post-opératoire après une chirurgie du cerveau ou de la moelle spinale.

Pendant la grossesse, elles doivent être envisagées que si cela est nécessaire. L'allaitement est autorisé.

#### **1.7.1.3.3 Le fondaparinux (ARIXTRA®)**

Pentasaccharide de synthèse représentant la plus petite séquence polysaccharidique de l'héparine, il inhibe sélectivement le facteur Xa en se fixant sur l'antithrombine III.

Indications thérapeutiques (celle(s) pouvant concerner les patients atteints de SAPL sont indiquées *en italique*) :

- *Traitement curatif des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires aigus*
- *Traitement curatif de la thrombose veineuse superficielle symptomatique des membres inférieurs sans TVP associée*

- Traitement préventif des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, en chirurgie abdominale pour les patients à risque (cancer) et les patients alités pour une affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque, troubles respiratoires aigus et maladies infectieuses ou inflammatoires aigues)
- Syndrome coronarien aigu non ST sus à risque faible ou intermédiaire

Le fondaparinux s'administre par voie sous cutanée, il existe sous différents dosage. La posologie varie selon l'indication :

- 2,5 mg en 1 injection SC/24h en prévention
- 2,5 mg en 1 injection SC/24h en curatif pour les thromboses veineuses superficielles
- 5 mg en 1 injection SC/24h pour un poids < 50kg  
7,5 mg en 1 injection SC/24h pour un poids > 50kg  
10 mg en 1 injection SC/24h pour un poids > 100kg en curatif de la maladie thrombo-embolique sur une durée d'au moins 5 jours puis relais par AVK

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.

Il doit être utilisé avec prudence dans certains cas : chez les personnes âgées, chez les personnes avec un poids < 50kg, chez les insuffisants rénaux modérés, en cas de troubles de la coagulation, de maladie ulcéreuse...

L'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée et doit se limiter aux seuls cas de nécessité absolue.

### **1.7.2 Antiagrégants plaquettaires**

[Le moniteur des pharmacies, 2013] ; [Vital Durand et Le Jeune, 2013]

Ces médicaments inhibent une voie d'activation plaquettaire, ce qui a pour conséquence d'altérer l'agrégation plaquettaire. En fonction de la voie d'activation ciblée, on distingue plusieurs familles de molécules dont les principales sont l'aspirine (inhibiteur du thromboxane A2) et les thiénoxyridines (antagonistes spécifiques du récepteur à l'ADP, P2Y12).

Les antiagrégants plaquettaires sont nombreux et nous nous limiterons à présenter ceux qui peuvent être utilisés dans le cadre du SAPL.

Tableau VI : Les antiagrégants plaquettaires

Dénomination commune internationale (DCI)	NOM commercial
Clopidogrel	PLAVIX <sup>®</sup> 75mg, 300mg (comprimé)
« <i>Aspirine et salicylés</i> » Acétylsalicylate de lysine	KARDEGIC <sup>®</sup> 75mg, 160mg, 300mg (sachets) KARDEGIC <sup>®</sup> 500mg (flacon de 5 ml pour IV) ASPEGIC <sup>®</sup> 100mg, 250mg (sachets)
Carbasalate calcique	CARDIOSOLUPSAN <sup>®</sup> 100MG, 160mg (sachets)
Acide acétylsalicylique	ASPIRINE UPSA <sup>®</sup> 325mg (gélule) ASPIRINE PROTECT <sup>®</sup> 300mg (comprimé gastro-résistant) ASASANTINE LP <sup>®</sup> 25mg+200mg de dipyridamole (gélule LP)

- Indications thérapeutiques (celle(s) pouvant concerner les patients atteints de SAPL sont indiquées *en italique*) :
  - *Diminution des événements liés à l'athérosclérose (IMC, AVC, décès d'origine vasculaire) chez les patients avec antécédents de manifestations cliniques d'athérosclérose (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC ischémique datant de 7 jours à 6 mois)*
  - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou IMC sans onde Q)
  - IMC aigu avec sus-décalage du segment ST
  - *En prévention secondaire après un premier accident ischémique cérébral ou myocardique)*
  - *L'aspirine à faible dose est l'antiagrégant plaquettaire de première intention pour réduire : le risque d'infarctus et la mortalité due à l'angor, le risque de récurrence ou de décès après un IMC, le risque d'embolie en cas de fibrillation auriculaire (si les AVK ne sont pas indiqués)...*
- Posologie et mode d'administration :

Les antiagrégants plaquettaires s'administrent par voie orale sous différentes formes (comprimés, gélules, sachets).

La posologie dépend de l'indication et de la molécule – à titre d'exemples :

- Plavix<sup>®</sup> : 75mg par jour en 1 prise
- Kardégic<sup>®</sup>, Cardiosolupsan<sup>®</sup>, Aspirine UPSA<sup>®</sup>, Aspirine PROTECT : 75 à 325mg par jour en 1 prise
- Asasantine LP : 1 gélule matin et soir
- Kardégic<sup>®</sup> injectable : 250 à 500mg en 1 à 3 minutes

- Effets indésirables :
  - Hémorragiques : hémorragies digestives, purpura, épistaxis, hématuries, hématomes et ecchymoses, saignements oculaires et intracrâniens
  - Troubles hématologiques tels que des thrombopénies, des neutropénies, des anémies aplasiques ou encore un purpura thrombotique thrombocytopénique. Dans ce cas le traitement doit être immédiatement interrompu.
  - Troubles digestifs : diarrhées, nausées, douleurs abdominales, mal de dents, flatulence, vomissements, gastrite, ulcère
  - Neurologiques : vertiges, céphalées, paresthésies
  - Rash cutanés et prurit en cas d'allergies
  - Troubles biliaires et hépatiques rares

Etant donné le manque de données ils ne sont pas recommandés pendant la grossesse et l'allaitement.

## 2 Objectifs de l'étude

L'étude porte sur l'évaluation de l'observance thérapeutique des patients atteints de SAPL qui est essentielle pour éviter les récives. Les objectifs étant de :

- « quantifier » le taux d'adhérence au traitement
- évaluer l'influence de différents facteurs sur l'observance (motivation, type de traitement, sexe, antécédents d'effets indésirables...)
- comparer avec les études déjà disponibles dans la littérature effectuées dans le cadre d'autres maladies auto-immunes associées (LES)
- concernant les patients sous AVK, évaluer la perception par les patients des entretiens pharmaceutiques

## 3 Matériels et méthodes

### 3.1 Elaboration de l'autoquestionnaire

Afin de rédiger le questionnaire, nous avons commencé par rechercher les questionnaires existants et validés dans la littérature sur l'observance des traitements par les patients et nous avons décidé de le présenter en différentes parties :

- Introduction : elle permet de présenter le questionnaire et rappelle qu'il est totalement anonyme. En effet, dans le cas contraire, les patients pourraient être influencés dans leurs réponses et nous pensons qu'ils répondront de manière plus honnête si le questionnaire reste totalement anonyme.
- Fiche d'informations : elle comporte de nombreuses parties afin de comprendre la situation du patient (âge, sexe, situation familiale et professionnelle, histoire de la maladie...)
- Partie 1 : échelle numérique (EN) allant de 1 à 10 permettant de visualiser comment les patients évaluent leur observance. Il s'agit donc d'une auto-évaluation.
- Partie 2 : 8 questions du MMAS. Le MMAS, Morisky Medication Adherence Scale est un questionnaire validé de 8 questions permettant de calculer un score évaluant l'observance des patients. Mme SAVOLDELLI du CHU de Nancy a utilisé ce questionnaire afin d'évaluer l'observance dans l'hypertension. Grâce à elle, nous avons donc obtenu le MMAS traduit et validé et nous l'avons adapté à notre cas avec les antithrombotiques. [Korb-Salvodelli, Gillaizeau, Pouchot *et al.*, 2012]
- Partie 3 : elle est composée de questions sur la motivation des patients (intrinsèque, extrinsèque, amotivation). Ces dernières ont été rédigées grâce à différentes sources : le CQR (the compliance questionnaire for rheumatology) [Hughes, Done et Young, 2013], le questionnaire ETIMCEL validé qui a évalué la motivation des étudiants en médecine en ce qui concerne leurs examens [questionnaire ETIMCEL version V4.5 de 2011]. A partir de ceux-ci, nous avons conçus des questions permettant d'analyser la motivation des patients à prendre leur traitement antithrombotique. Dans cette partie, ont également été incluses des questions sur les effets indésirables associés aux traitements antithrombotiques (présence ou non, types d'effets et réactions).
- Partie 4 : cette partie est réservée aux patients prenant des AVK. Ainsi, elle contient une question sur les entretiens pharmaceutiques et un tableau à remplir avec les dates et les résultats des 10 derniers INR.

Le questionnaire final tel qu'il a été envoyé aux patients se trouve en annexe 1.

### 3.2 Inclusion des patients

L'enquête inclut des patients atteints de SAPL primaire uniquement ; pour ce faire nous avons recherché dans la base de données des patients suivis pour SAPL primaire au centre de compétence régionale des maladies systémiques et auto-immunes, unité de médecine vasculaire du CHU de Nancy. De cette manière 49 patients ont été identifiés. Quatre patients ont ensuite été exclus : 2 sortants des critères, 1 hémiplegique (exclus car dans l'incapacité de répondre à l'auto-questionnaire) et 1 décès. Au final 45 patients furent identifiés pour participer à cette enquête.

### 3.3 Envoi des questionnaires

La période d'inclusion s'est étendue du 25/04/2014 au 24/06/2014.

Les questionnaires sont alors parvenus aux patients de 2 manières :

- Nous avons recherché les dates des prochaines consultations de ces patients au CHU et lorsque ces dernières rentraient dans la période, il était proposé aux patients de répondre lors de leur consultation.
- Néanmoins, pour la plupart des patients les consultations étaient prévues hors de la période d'inclusion, un courrier leur fut donc envoyé par voie postale, contenant : le questionnaire, une lettre de présentation rédigée par le Dr ZUILY et le Pr WAHL ainsi qu'une enveloppe avec l'adresse du CHU pour faciliter le retour des réponses.

### 3.4 Retour des questionnaires et élaboration d'une base de données

A l'issue de la période d'inclusion, 39 (sur 45) questionnaires furent retournés, ce qui correspond à un taux de réponse de 87%.

Nous avons ensuite créé une base de données EXCEL en codant toutes les réponses obtenues afin d'analyser les résultats.

### 3.5 Explications pour l'analyse des résultats

- Calcul du score MMAS : chaque réponse « non » est cotée « 1 », et chaque réponse « oui » est cotée « 0 » sauf pour la question n°5 où « non = 0 » et « oui = 1 ». Pour la question n°8, si le patient choisit la réponse « 0 », il obtient le score de « 1 » et s'il choisit la réponse « 4 » il obtient le score de « 0 », les réponses « 1 à 3 » sont cotées respectivement «  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{3}{4}$  ». Le professeur Morisky a défini trois catégories de patients : hautement observant (score 8), modérément observant (score de 6 à <8), et peu observant (score < 6). Dans notre cas nous parlerons donc de :
  - MMAS élevé si =8
  - MMAS modéré si compris entre 6 et 8
  - MMAS faible si < à 6

- Les différentes réponses à la partie motivation seront divisées en 2 catégories :
  - La motivation extrinsèque :
    - « Parce que mon médecin me dit de le prendre »
    - « Parce que mon entourage est rassuré quand je le prends »

La motivation extrinsèque correspond donc aux raisons qui viennent de l'entourage du patient.

- La motivation intrinsèque :
  - « Parce que je crains les conséquences (thromboses) si je ne le prends pas »
  - « Parce que je me sens mieux quand je le prends »
  - « Parce que cela est une étape obligatoire pour rester en bonne santé »
  - « Parce que j'éprouve de la satisfaction à me prendre en charge »

La motivation intrinsèque correspond donc aux raisons qui sont propres au patient.

La dernière réponse : « Honnêtement je ne sais pas, j'ai l'impression de perdre mon temps en prenant mon traitement » est en marge car elle ne correspond pas à une motivation mais bien au contraire à un manque total de motivation (amotivation).

- Les 10 INR donnés par les patients nous permettrons de calculer le PIT. En clinique, le « Time in Therapeutic Range » ou TTR est calculé et il correspond au temps passé dans la fourchette thérapeutique (en général INR entre 2 et 3) or ici il nous est impossible de le calculer car nous avons seulement les 10 derniers INR. Nous avons donc décidé de calculer le pourcentage d'INR dans la fourchette thérapeutique selon le calcul suivant :  $[(\text{nombre d'INR entre 2 et 3}) / (\text{nombre d'INR totaux})] \times 100$  (10 INR maximum si les patients nous les ont tous donnés). Nous appellerons ce pourcentage le PIT et seront ainsi définis :
  - PIT haut si  $>$  ou  $=$  à 70% et c'est à partir de cette valeur que nous considérerons être en réussite thérapeutique.
  - PIT bas si  $<$  à 70%
- Termes :
  - $N=X$ , cette valeur correspond à la population totale des patients soit à l'effectif total. En général  $N=39$ , cependant pour certaines parties tous les patients n'ont pas répondu et le  $N$  est donc inférieur.
  - $n=X$ , cette valeur correspond à l'effectif et donc au nombre de personnes ayant répondu telle réponse à la question.
  - Les moyennes seront données sous la forme : moyenne +/- écart type si  $N > 20$  et moyenne [interquartile] si  $N < 20$ .
- Tests statistiques utilisés :
  - Pour analyser la corrélation de deux variables quantitatives entre elles : corrélation de PEARSON et analyse du coefficient de Pearson  $r$  ; plus il est proche de 1 et plus les données sont corrélées positivement, plus il est proche de -1 et plus les données sont corrélées négativement.

- Pour analyser l'association de deux variables qualitatives entre elles : test exact de FISHER.
- Pour analyser le lien entre une variable qualitative et une quantitative : test de WILCOXON.

Ces tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel SAS 9.2 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)

- Seuils de significativité : dans un test statistique, la valeur p est la probabilité d'obtenir la même valeur du test si l'hypothèse nulle était vraie. Nous prendrons pour seuil 5%, ceci signifie que si :
  - $p < 0,05$  : le test sera considéré statistiquement significatif.
  - $p \geq 0,05$  : le test ne sera pas considéré comme statistiquement significatif.

## 4 Résultats

### 4.1 Description de la population

Le tableau VII résume les réponses de la partie « fiche d'information » du questionnaire qui permet de résumer les caractéristiques de la population étudiée.

Tableau VII : Caractéristiques de la population

	Population totale (N=39)
Age, moyenne +/- écart-type (années)	50 +/- 15
<b>Sexe, n(%)</b>	
Homme	11 (28)
Femme	28 (72)
<b>Situation familiale, n(%)</b>	
Vivant seul	5 (13)
Vivant entouré (en couple, avec enfants, avec parents...)	34 (87)
<b>Situation professionnelle, n(%)<sup>1</sup></b>	
Salarié-emploi fixe	17 (44)
Salarié-emploi précaire	1 (3)
Sans emploi/chômage	1 (3)
Au foyer	6 (15)
Retraité	10 (26)
Etudiant	0 (0)
Formation/apprenti	0 (0)
Invalidité/longue maladie	5 (13)
<b>Événement de découverte du syndrome, n(%)</b>	
Thrombose artérielle	15 (38)
Accident vasculaire cérébral	11 (29)
Infarctus du myocarde	2 (5)
Autre type de thrombose artérielle	2 (5)
Thrombose veineuse	21 (54)
Embolie pulmonaire	7 (18)
Thrombose veineuse profonde	14 (37)
Thrombophlébite cérébrale	2 (5)
Manifestation obstétricale	5 (13)
<b>Facteurs de risque cardiovasculaires, n(%)<sup>2</sup></b>	
Hypertension artérielle	11 (29)
Hypercholestérolémie	8 (21)
Obésité	3 (8)
Tabac	8 (21)
Diabète	5 (13)
<b>Médicament(s) antithrombotique(s), n(%)</b>	
Antiplaquettaires	23 (59)
Aspirine (Aspégic®, Kardégic®)	22 (56)
Clopidogrel (Plavix®)	1 (3)
Antagonistes de la vitamine K (AVK)	28 (72)
Warfarine (Coumadine®)	14 (36)
Fluindione (Préviscan®)	14 (36)
Acénocoumarol (Sintrom®)	0 (0)
Acénocoumarol (Mini-sintrom®)	0 (0)
AVK + antiplaquettaire	12 (31)

<sup>1</sup> Une ou plusieurs situation(s) par patient

<sup>2</sup> Un ou plusieurs événement(s) par patient

**4.2 Sur une échelle numérique (allant de 0 à 10) comment les patients évaluent-ils leur observance ?**

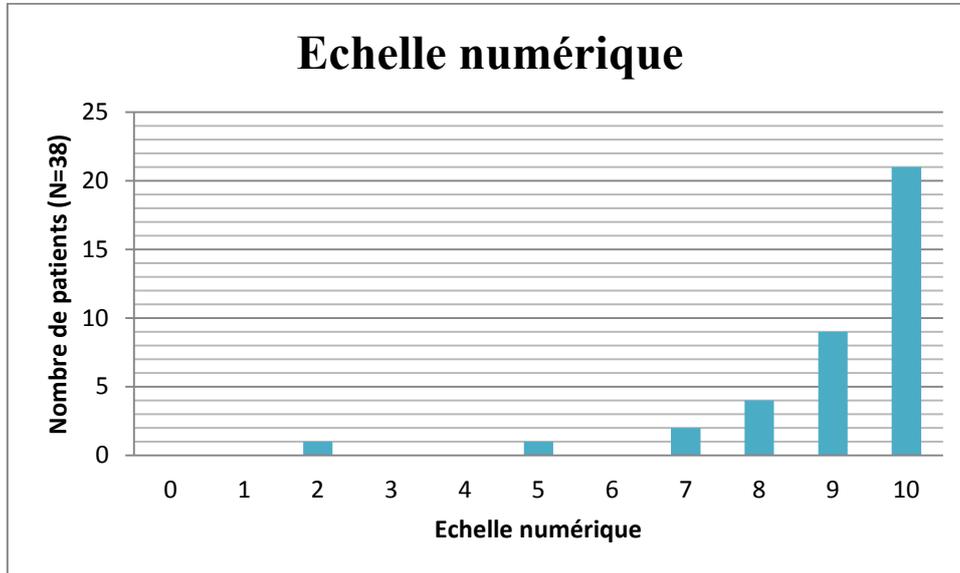


Figure 6 : Auto-évaluation subjective de l'observance des patients

### 4.3 Echelle MMAS (Morisky Medication Adherence Scale) évaluant l'observance thérapeutique

Tableau VIII : Répartition des réponses obtenues pour le MMAS

Questions (N=39)	Oui n (%)	Non n (%)
Vous arrive-t-il quelquefois d'oublier de prendre vos médicaments antithrombotiques? Si oui, quand l'avez-vous oublié pour la dernière fois?	13 (33) Cette semaine : 2 (15) La semaine dernière: 3 (23) Ce mois ci: 1 (8) Il y a plus d'un mois: 6 (46) Je ne sais pas: 1 (8)	26 (67)
Il arrive que des personnes ne prennent pas leurs médicaments pour des raisons autres que l'oubli, pensez aux deux dernières semaines, vous est-il arrivé au moins un jour de ne pas prendre vos médicaments antithrombotiques?	6 (15)	33 (85)
Vous est-il déjà arrivé de diminuer ou d'arrêter de prendre votre traitement antithrombotique sans le dire à votre médecin, parce que vous vous sentiez plus mal lorsque vous le preniez?	2 (5)	37 (95)
Lorsque vous voyagez ou quittez votre domicile, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter avec vous vos médicaments antithrombotiques?	9 (23)	30 (77)
Avez-vous pris vos médicaments antithrombotiques hier?	37 (95)	2 (5)
Lorsque vous sentez que votre problème de santé est maîtrisé, vous arrive-t-il de stopper votre traitement antithrombotique?	1 (3)	38 (97)
Prendre son traitement tous les jours constitue une vraie gêne pour certains patients. Vous arrive-t-il, quelquefois fois, de ne pas supporter de prendre votre traitement antithrombotique?	7 (18)	31 (82) <sup>3</sup>

	Fréquence	n (%)
Combien de fois avez-vous eu des difficultés à vous rappeler de prendre votre traitement antithrombotique?	Jamais ou rarement	31 (79)
	De temps à autre	2 (5)
	Parfois	5 (13)
	Fréquemment	1 (3)
	Tout le temps	0 (0)

<sup>3</sup> Donnée manquante (n=1)

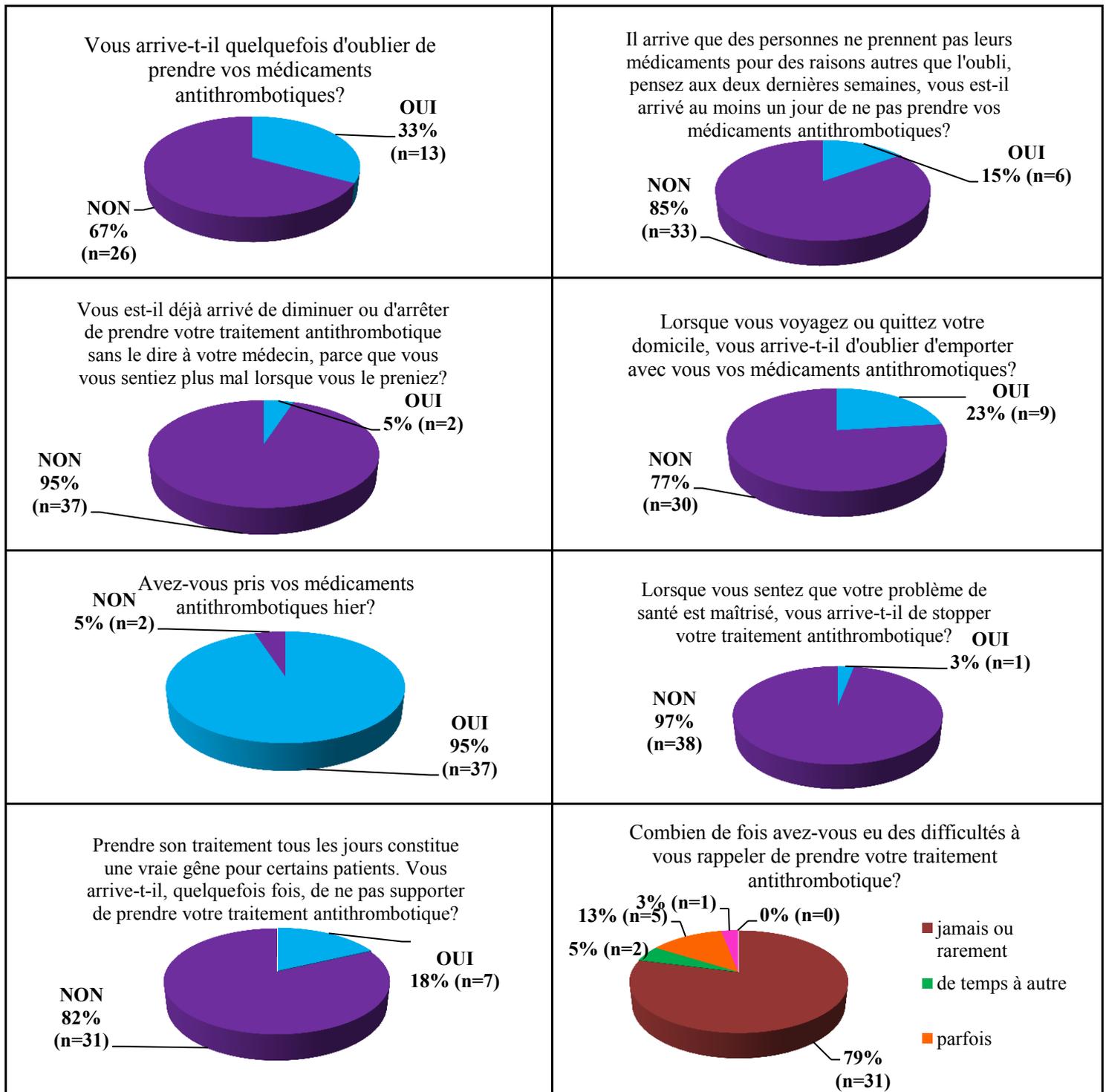


Figure 7 : Répartition des réponses obtenues pour le MMAS

Tableau IX : Répartition des scores MMAS obtenus (seuils définis par le professeur MORISKY)

MMAS score (N=39)	Effectif n (%)
MMAS élevé (=8)	20 (51)
MMAS modéré (= 6 à 8)	11 (28)
MMAS faible (< 6)	8 (21)

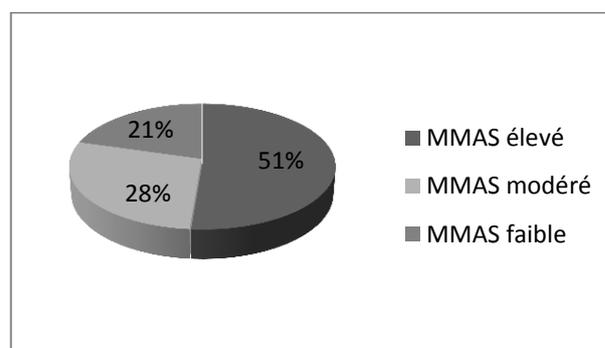


Figure 8 : Répartition des scores MMAS obtenus

#### 4.4 Motivation

Tableau X: Répartition des réponses obtenues à la partie motivation (adaptée du CQR et de l'étude ETIMCEL)

Raisons	Plutôt oui n/N (%)	Plutôt non n/N (%)
Parce que mon médecin me dit de le prendre	<b>31/37 (84)</b>	6/37 (16)
Parce que mon entourage est rassuré quand je le prends	<b>20/36 (56)</b>	16/36 (44)
Parce que je crains les conséquences (thromboses) si je ne le prends pas	<b>37/39 (95)</b>	2/39 (5)
Parce que je me sens mieux quand je le prends	<b>19/35 (54)</b>	16/35 (46)
Parce que cela est une étape obligatoire pour rester en bonne santé	<b>37/37 (100)</b>	0/37 (0)
Parce que j'éprouve de la satisfaction à me prendre en charge	<b>28/36 (78)</b>	8/36 (22)
Honnêtement je ne sais pas, j'ai l'impression de perdre mon temps en prenant mon traitement	1/35 (3)	<b>34/35 (97)</b>

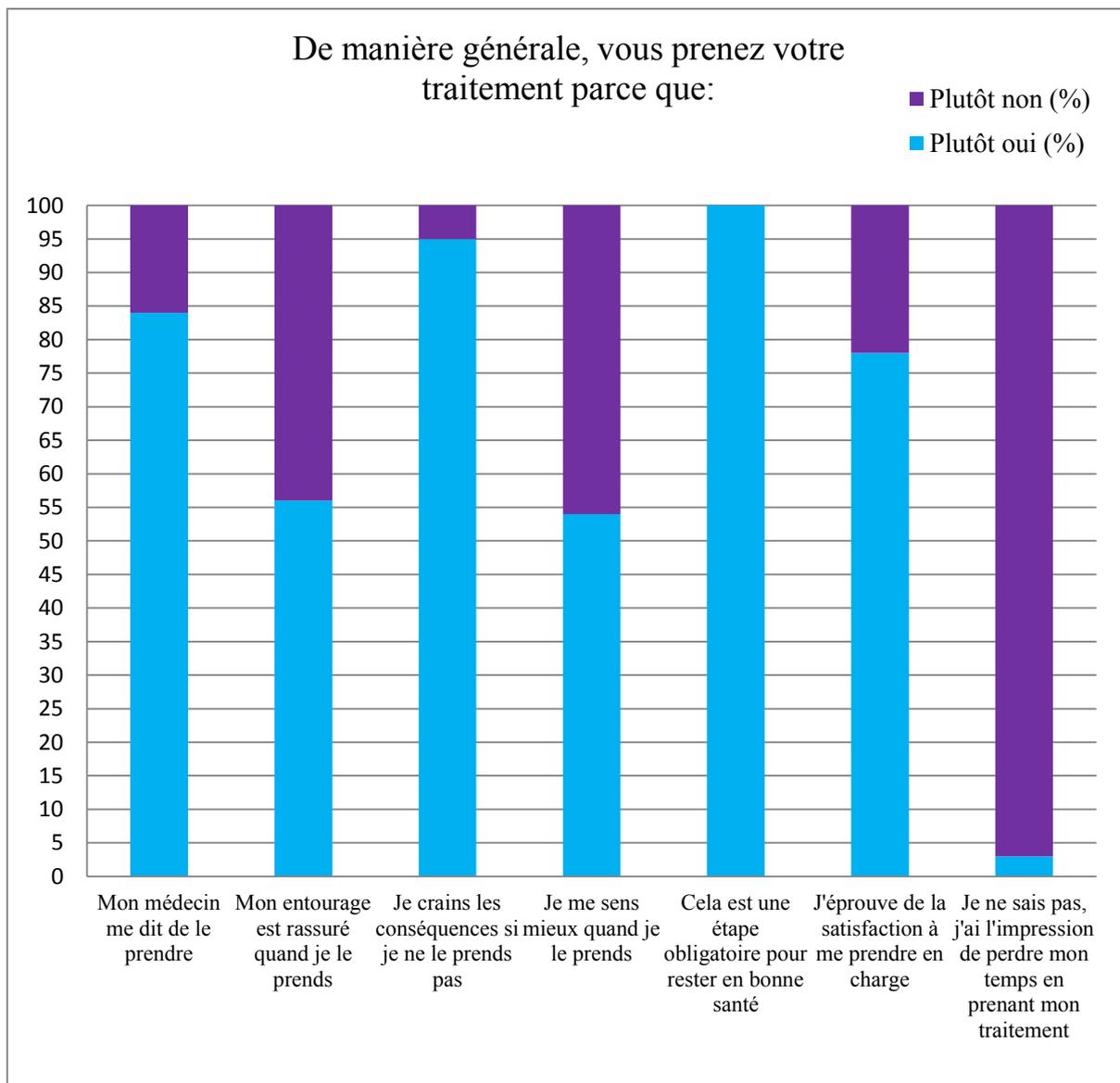


Figure 9 : Répartition des réponses obtenues à la partie motivation

#### 4.5 Pourcentage d'INR dans la fourchette thérapeutique (PIT)

Tableau XI: Répartition en 2 catégories des PIT obtenus

PIT (N=26)	Effectif n (%)
PIT haut (% d'INR dans la fourchette thérapeutique (>ou = à 70%))	17 (65)
PIT bas (% faible d'INR dans la fourchette thérapeutique (< à 70%))	9 (35)

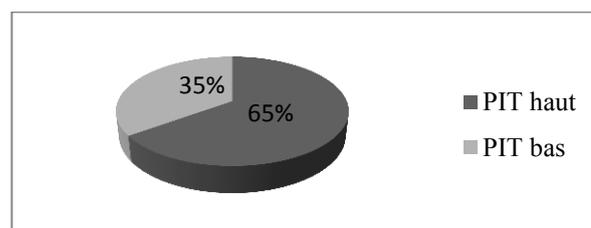


Figure 10 : Répartition en 2 catégories des PIT obtenus

#### 4.6 Les patients évaluent-ils bien leur observance thérapeutique ?

Il existe une corrélation positive significative ( $r=0,667$ ,  $p<0,0001$ ) entre l'échelle numérique mesurant de manière subjective leur degré d'observance a priori (EN moyenne :  $9,1 \pm 1,6$  (N=38)) et le MMAS (MMAS moyen :  $6,8 \pm 1,6$  (N=39)) (figure 11). Ceci suggère donc que les patients s'évaluent bien quant à leur observance vis-à-vis du traitement.

En revanche, il n'existe pas de corrélation statistiquement significative ( $r=0,24$ ,  $p=0,24$ ) entre l'EN et le PIT (PIT moyen :  $74 \pm 24\%$  (N=26)).

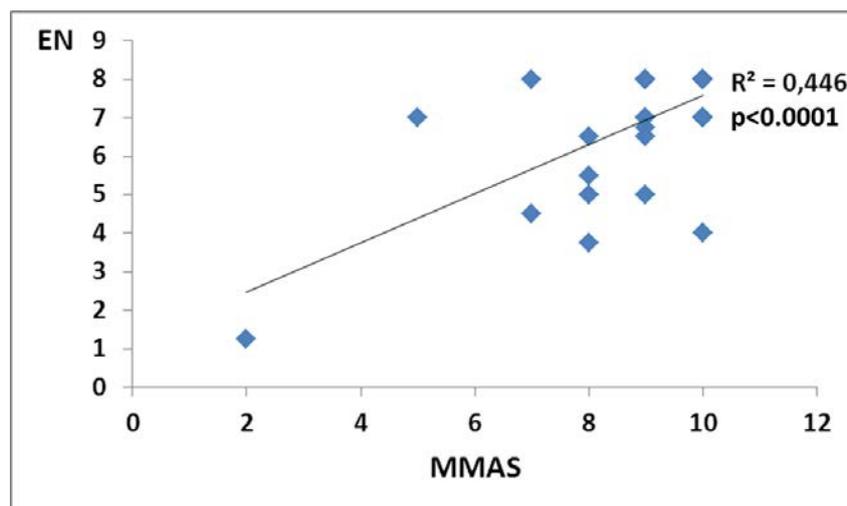


Figure 11 : Echelle numérique en fonction du MMAS

#### 4.7 Existe-t-il une association entre l'observance (MMAS) et la réussite thérapeutique (PIT)?

Tableau XII : Association entre PIT et MMAS (N=26)

	PIT bas (<70%) n (%)	PIT haut (> ou =70%) n (%)	Total n (%)
MMAS non élevé (modéré ou faible, <8)	3 (12)	6 (23)	9 (35)
MMAS élevé (=8)	6 (23)	11 (42)	17 (65)
Total	9 (35)	17 (65)	26 (100)

Avec le tableau XII, on remarque que :

- 65% des patients ont un PIT haut
- 65% des patients ont un MMAS élevé
- 42% des patients ont un PIT haut et un MMAS élevé

Sur les 17 patients avec bonne observance (MMAS élevé), 11 (soit 65%) sont en réussite thérapeutique (PIT haut). L'association entre bonne observance et réussite thérapeutique n'est pas statistiquement significative ( $p=0,33$ ).

#### 4.8 Existe-t-il une association entre la motivation et l'observance thérapeutique ? Quelles variables sont associées à la motivation ?

Les résultats détaillés de cette partie se trouvent en annexe 2.

Tableau XIII : Association entre motivation (en rouge les valeurs prises en compte) et différents critères. Les motivations sont divisées en 3 catégories : la motivation extrinsèque, la motivation intrinsèque et un cas particulier avec une amotivation.

Motivations	a	b	c	d	E	f	g
	Mon médecin me dit de le prendre	Mon entourage est rassuré quand je le prends	Je crains les conséquences si je ne le prends pas	Je me sens mieux quand je le prends	Cela est une étape obligatoire pour rester en bonne santé	J'éprouve de la satisfaction à me prendre en charge	Je ne sais pas, j'ai l'impression de perdre mon temps en prenant mon traitement
Plutôt oui (%)	84	56	95	54	100	78	3
Plutôt non (%)	16	44	5	46	0	22	97
Association avec MMAS élevé	p = 0,34	p = 0,17	p = 0,23	p = 0,09	Les associations ne peuvent pas être analysées puisque tous les patients ont répondu oui	<b>p = 0,01</b>	Non représentatif
Association avec PIT haut	p = 0,36	p = 0,34	Tous les patients sous AVK ont répondu oui	p = 0,34		p = 0,46	Non représentatif
Association avec le fait d'être sous AVK	p = 0,35	p = 0,21	p = 0,07	p = 0,22		p = 0,14	p = 0,69
Association avec le fait d'avoir eu une thrombose artérielle	p = 0,24	<b>p = 0,04</b>	p = 0,37	p = 0,11		p = 0,11	p = 0,63
Association avec le fait d'avoir eu une thrombose veineuse	p = 0,28	p = 0,25	p = 0,23	p = 0,23		p = 0,30	p = 0,51
Association avec le sexe	p = 0,10	p = 0,17	p = 0,51	p = 0,15		p = 0,34	p = 0,71
Association avec l'âge	p = 0,62	p = 0,22	p = 0,24	p = 0,13		p = 0,34	p = 0,69
Association avec EN	p = 0,68	p = 0,55	p = 0,06	p = 0,64		<b>p = 0,05 (p = 0,048)</b>	p = 0,35
Association avec le PIT	p = 0,75	p = 0,95	Tous les patients sous AVK ont répondu oui	p = 0,47		p = 0,71	p = 0,10
Association avec le fait d'avoir eu des effets indésirables	p = 0,34	p = 0,28	p = 0,06	p = 0,27		p = 0,34	p = 0,71

#### **4.8.1 Association MMAS élevé et motivation**

D'après le tableau XIII, le fait « d'éprouver de la satisfaction en prenant son traitement » (motivation intrinsèque) est associé de façon statistiquement significative ( $p=0,01$ ) à une bonne observance (MMAS élevé). En effet, 95% des patients ayant un MMAS élevé éprouvent une satisfaction en prenant leur traitement contre 60% pour les patients ayant un MMAS bas.

Il existe aussi une tendance avec le fait « de se sentir mieux » ( $p=0,09$ ), 67% des patients avec un MMAS élevé disent se sentir mieux en prenant leur traitement contre 41% pour les patients ayant un MMAS bas.

Les autres motivations (extrinsèques et amotivation) ne sont pas associées de manière statistiquement significative à la bonne observance (MMAS élevé).

Ainsi, contrairement à la motivation extrinsèque et à l'amotivation, la motivation intrinsèque est associée à la bonne observance.

#### **4.8.2 Association PIT haut et motivation**

D'après le tableau XIII, il n'y a aucune association statistiquement significative entre les différentes motivations et la réussite thérapeutique (PIT haut).

La motivation qu'elle soit intrinsèque ou extrinsèque n'est donc pas associée à la réussite thérapeutique.

#### **4.8.3 Association type de traitement et motivation**

D'après le tableau XIII, le type de traitement n'est associé de manière statistiquement significative à aucune des motivations néanmoins il existe une tendance non significative ( $p=0,07$ ) entre la prise d'AVK et le fait de « craindre les conséquences sans traitement ». En effet, 100% des patients sous AVK craignent les conséquences s'ils ne prennent pas leur traitement contre 82% des patients prenant un autre traitement.

#### **4.8.4 Association type de thrombose et motivation**

D'après le tableau XIII, le fait « de vouloir rassurer son entourage » est associé de manière statistiquement significative ( $p=0,04$ ) au fait d'avoir eu une thrombose artérielle. 77% des patients ayant eu une thrombose artérielle disent vouloir rassurer leur entourage contre seulement 43% pour ceux qui n'ont pas présenté de thrombose artérielle.

Les autres motivations ne sont pas associées au fait d'avoir eu une thrombose artérielle ou veineuse et donc au type de thrombose survenu.

#### **4.8.5 Association entre sexe et motivation**

Bien que les hommes semblent être plus motivés que les femmes (cf annexe 2a, où les pourcentages sont systématiquement plus élevés chez les hommes que chez les femmes) on remarque d'après le tableau XIII, qu'il n'existe aucune association statistiquement significative entre le sexe et la motivation.

#### 4.8.6 Association âge et motivation

D'après le tableau XIII, il n'existe aucune association significative entre l'âge des patients et leur motivation (cf annexe 2b)

#### 4.8.7 Association échelle numérique (EN) et motivation

Toujours d'après le tableau XIII, le fait « d'éprouver de la satisfaction à se prendre en charge » est associé de façon statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) à l'échelle numérique. En effet, 28 patients éprouvent de la satisfaction à se prendre en charge et pour ces derniers l'échelle numérique moyenne est de 9,4 [9 ; 10] alors qu'elle est de 7,4 [5 ; 10] pour les 7 autres patients (qui n'éprouvent pas de satisfaction à se prendre en charge).

De même, il existe une tendance ( $p = 0,06$ ) entre le fait « de craindre les conséquences sans traitement » et l'échelle numérique. En effet, on remarque que la seule personne ayant répondu 2 à l'EN a également prétendu ne pas craindre les conséquences si elle ne prend pas son traitement.

En ce qui concerne les autres motivations, il n'y a aucune association statistiquement significative avec l'échelle numérique (cf annexe 2c).

L'EN et donc l'auto-évaluation subjective a priori de l'observance par les patients semble avoir un lien avec la motivation intrinsèque.

#### 4.8.8 Association réussite thérapeutique (PIT) et motivation

D'après le tableau XIII, il n'y a aucune association statistiquement significative entre la réussite thérapeutique et la motivation (cf annexe 2d).

### 4.9 Quelles variables sont associées à l'observance ?

Les résultats détaillés de cette partie se trouvent en annexe 3.

Tableau XIV : Association MMAS élevé et différentes variables

	MMAS élevé (=8)
Association avec le fait d'être sous AVK	<b>p = 0,01</b>
Association avec le fait d'avoir eu une thrombose artérielle	p = 0,18
Association avec le fait d'avoir eu une thrombose veineuse	p = 0,23
Association avec le sexe	p = 0,27
Association avec l'âge	p = 0,09
Association avec EN	<b>p = 0,006</b>

Nous rappelons que sur les 39 patients, 20 soit 51% ont un MMAS élevé, ce qui correspond à une bonne observance.

#### 4.9.1 Association type de traitement et MMAS élevé

D'après le tableau XIV, il existe une association statistiquement significative ( $p=0,01$ ) entre la bonne observance (MMAS élevé) et le fait d'être sous AVK. En effet, après analyse, nous remarquons que 90% des patients (soit 18/20) avec un MMAS élevé sont sous AVK (cf annexe 3a).

#### 4.9.2 Association type de thrombose et MMAS élevé

D'après le tableau XIV, il n'existe aucune association statistiquement significative entre le type de thrombose (artérielle ou veineuse) survenue et la bonne observance (cf annexe 3b).

#### 4.9.3 Association sexe et MMAS élevé

Toujours d'après le tableau XIV, il n'existe pas d'association statistiquement significative ( $p=0,27$ ) entre le sexe et la bonne observance. En effet, chez les hommes comme chez les femmes environ la moitié d'entre eux présentent un MMAS élevé (cf annexe 3c).

#### 4.9.4 Association âge et MMAS élevé

D'après le tableau XIV, il existe une tendance non statistiquement significative ( $p=0,09$ ) entre l'âge et la bonne observance. En effet, avec un âge moyen de 46 [35 ; 54] ans pour les patients avec MMAS faible ou modéré ( $< 8$ ) et de 53 [41 ; 68] ans pour les patients avec MMAS élevé ( $=8$ ) ; les patients les plus âgés semblent avoir une meilleure observance.

#### 4.9.5 Association échelle numérique et MMAS élevé

D'après le tableau XIV, il existe une association statistiquement significative ( $p=0,006$ ) entre l'échelle numérique et l'observance thérapeutique. En effet, l'échelle numérique moyenne est bien plus élevée pour les patients avec MMAS élevé et donc pour les patients les plus observants (MMAS moyen de 8,4 [8 ; 10] pour les patients avec MMAS  $<8$  et de 9,6 [9,5 ; 10] pour les patients avec MMAS  $=8$ ).

Comme précédemment, nous pouvons donc conclure que les patients s'évaluent correctement.

### 4.10 Quelles variables sont associées à la réussite thérapeutique ?

Les résultats détaillés de cette partie se trouvent en annexe 4.

Tableau XV : Association PIT haut et différentes variables

	PIT haut ( $>$ ou $=$ 70%)
Association avec le fait d'avoir eu une thrombose artérielle	$p = 0,22$
Association avec le fait d'avoir eu une thrombose veineuse	$p = 0,29$
Association avec le sexe	$p = 0,17$

Nous rappelons que sur les 26 patients ayant donné leurs INR, 17 soit 65% ont un PIT haut correspondant à une réussite thérapeutique.

#### 4.10.1 Association type de thrombose et PIT haut

D'après le tableau XV, il n'existe aucune association statistiquement significative entre le type de thrombose (artérielle ou veineuse) survenue et la réussite thérapeutique (cf annexe 4a).

#### 4.10.2 Association sexe et PIT haut

Le fait d'être un homme semble augmenter légèrement les chances de réussite thérapeutique cependant d'après le tableau XV, nous n'atteignons pas la significativité statistique ( $p=0,17$ ) (cf annexe 4b).

### 4.11 Quelles variables sont associées au fait d'avoir déjà eu des effets indésirables?

Tableau XVI : Association antécédents d'effets indésirables ou non avec différentes variables

	Antécédents d'effets indésirables	Aucun antécédent d'effets indésirables	P
EN moyenne	8,4 [9 ; 10]	9,2 [9 ; 10]	0,45
MMAS moyen	6,3 [4,5 ; 8]	7,1 +/- 1,3	0,50
Patients avec un MMAS élevé	50% (5/10)	52% (15/29)	0,28
Patients avec un PIT haut	50% (3/6)	70% (14/20)	0,25

Sur 39 patients, 29 soit 74 % ont déclaré ne jamais avoir eu d'effets indésirables imputés à leur traitement.

Sur les 26 patients sous AVK, 6 déclarent avoir eu des effets indésirables.

#### 4.11.1 Association antécédents d'effets indésirables et échelle numérique ?

D'après le tableau XVI, il n'existe aucune association statistiquement significative ( $p=0,45$ ) entre la présence d'antécédents d'effets indésirables et l'autoévaluation de l'observance par les patients bien que l'échelle numérique moyenne soit plus élevée pour les patients n'ayant jamais présenté d'effets indésirables par rapport à ceux qui en ont déjà eu.

#### 4.11.2 Association antécédents d'effets indésirables et MMAS

D'après le tableau XVI, il n'existe aucune association statistiquement significative ( $p=0,50$ ) entre la présence d'antécédents d'effets indésirables et l'observance (MMAS) bien que le MMAS obtient un score plus élevé pour les patients n'ayant jamais présenté d'effets indésirables par rapport à ceux qui en ont déjà eu.

#### 4.11.3 Association antécédents d'effets indésirables et MMAS élevé (=8)

D'après le tableau XVI, il n'existe aucune association statistiquement significative ( $p=0.28$ ) entre la présence d'antécédents d'effets indésirables et la bonne observance (MMAS élevé).

#### 4.11.4 Association antécédents d'effets indésirables et PIT haut

D'après le tableau XVI, les patients n'ayant jamais été victimes d'effets indésirables semblent avoir une meilleure réussite thérapeutique que les autres. Cependant, nous n'atteignons pas la significativité statistique ( $p=0,25$ ) entre la présence d'antécédents d'effets indésirables et la réussite thérapeutique (PIT haut).

#### 4.11.5 Association antécédents d'effets indésirables et motivation

D'après le tableau XIII (partie 4.8), il n'y a aucune association statistiquement significative entre le fait d'avoir déjà eu des effets indésirables et les différentes motivations. Il existe cependant une tendance ( $p=0.06$ ) entre le fait d'avoir déjà eu des effets indésirables et de craindre les conséquences sans traitement. En effet, sur les 39 patients, seulement 2 ont répondu ne pas craindre les conséquences s'ils ne prennent pas leur traitement et ces 2 patients ont déjà présenté des effets indésirables.

### 4.12 Partie consacrée aux patients prenant des anticoagulants (coumadine®, préviscan®, sintrom® et minisintrom®).

#### 4.12.1 Position des patients par rapport aux entretiens pharmaceutiques

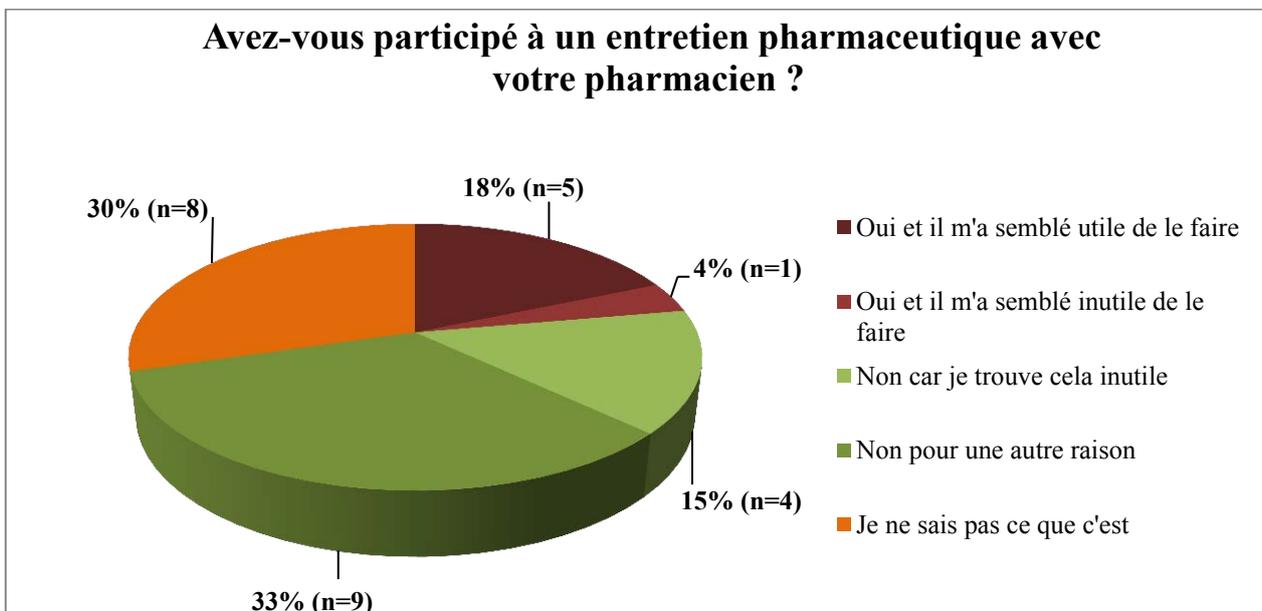


Figure 12 : Répartition des réponses obtenues à la question sur les entretiens pharmaceutiques (n=27)

Pour les 9 patients ayant répondu « non pour une autre raison », les raisons évoquées sont :

- « On ne me l'a jamais proposé » : n=5
- « J'ai confiance en mon médecin » : n=1
- « J'ai oublié » : n=1
- « Pas encore » : n=1
- « Je suis infirmière » : n=1

#### 4.12.2 INR

Dans la partie spécifique aux patients prenant des AVK, ces derniers ont rempli un tableau avec leur 10 derniers INR (Tableau XVII, les INR **en gras** étant ceux compris entre 2 et 3 et figure 13)

Tableau XVII : Derniers INR donnés par les patients

Patient	INR1	INR2	INR3	INR4	INR5	INR6	INR7	INR8	INR9	INR10
1	<b>2,19</b>	<b>2,2</b>	1,96	<b>2,39</b>	<b>2,45</b>	<b>2,52</b>	<b>2,41</b>	<b>2,58</b>	<b>2,3</b>	<b>2,33</b>
2	<b>3</b>	1,8	<b>2,4</b>	<b>3</b>						
3	<b>2,45</b>	4,15	3,45	<b>2,65</b>	<b>2,45</b>	3,26				
4	<b>2,26</b>	<b>2,15</b>	<b>2,05</b>	<b>2,09</b>	3,1	<b>2,61</b>	3,58	3,53	4,53	<b>2,87</b>
5	<b>2,73</b>	<b>2,68</b>	<b>2,24</b>	<b>2,73</b>	<b>2,41</b>	<b>2,33</b>	<b>2,66</b>	<b>2,94</b>	<b>2,54</b>	<b>2,74</b>
6	<b>2,57</b>	<b>2,68</b>	<b>2,42</b>	<b>2,2</b>						
7	<b>2,1</b>	1,7	1,9	3,1						
8	<b>2,58</b>	4,1	1,73	<b>2,48</b>	1,84					
9	1,52	3,2	3,82	3,63	<b>2,79</b>	<b>2,35</b>	1,96	<b>2,41</b>	<b>2,17</b>	<b>2,75</b>
10	3,8	3,2	<b>2,7</b>	<b>2,7</b>	<b>2,2</b>	3,1	<b>2,4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	3,4
11	<b>2,1</b>									
12	<b>2</b>	<b>2,2</b>	<b>3</b>	<b>2,9</b>	<b>2,7</b>	<b>2,7</b>	<b>2,4</b>	<b>2,6</b>	<b>2,4</b>	<b>2,1</b>
13	<b>2,53</b>	<b>2,6</b>	<b>2,01</b>	1,69	<b>2,46</b>	<b>2,51</b>	<b>2,11</b>	<b>2,13</b>	<b>2,35</b>	<b>2,38</b>
14	<b>2,88</b>									
15	1,93	<b>2,32</b>	<b>2,23</b>	<b>2,37</b>	<b>2,28</b>	<b>2,33</b>	<b>2,08</b>	<b>2,59</b>	1,22	1,61
16	<b>2,5</b>	<b>2,7</b>	1,8	<b>2,3</b>	<b>2,7</b>	<b>2,5</b>	<b>2,2</b>	<b>2,9</b>	<b>2,2</b>	<b>2,6</b>
17	4,1	<b>2,9</b>	3,6	3,1	<b>2,7</b>	4	<b>2,5</b>	3,6	3,8	3,1
18	<b>2,6</b>	<b>2,1</b>	<b>2,1</b>	<b>2,8</b>	<b>2,5</b>	<b>2,4</b>	<b>2,5</b>	<b>2,5</b>	<b>2,3</b>	<b>2</b>
19	1,97	<b>2,39</b>	1,56	<b>2,53</b>	3,29	<b>2,04</b>	1,43	<b>2,45</b>	<b>2,99</b>	<b>2,09</b>
20	<b>2,4</b>	<b>2,5</b>	3,5	<b>2,6</b>	4,2	<b>3</b>	<b>2,6</b>	<b>2,3</b>	<b>2,6</b>	<b>2</b>
21	<b>2,1</b>	1,9	<b>2,7</b>	<b>2,5</b>	<b>2,8</b>	<b>2,5</b>	<b>2,4</b>	<b>2,5</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
22	<b>2</b>	<b>2,6</b>	<b>2,4</b>	<b>2,6</b>	<b>2,1</b>	3,1	<b>2,3</b>	3,1	<b>2,1</b>	3,7
23	<b>2,43</b>	<b>2,37</b>	<b>2,04</b>	3,16	<b>2,26</b>	<b>2,63</b>	<b>2,35</b>	<b>2,8</b>	3,26	<b>2,06</b>
24	<b>2,8</b>	<b>2,3</b>	1,4	<b>2,1</b>	<b>2,5</b>	<b>2,4</b>	<b>2</b>	1,7	<b>2,2</b>	<b>2,1</b>
25	6,1	5,9	6	<b>2,7</b>	1,9	4,5	<b>2,5</b>	3,2	<b>2,3</b>	<b>2,7</b>
26	<b>2,4</b>	<b>2,4</b>	<b>2,3</b>	<b>2,3</b>	<b>2,4</b>	<b>2,5</b>	<b>2,6</b>	<b>2,4</b>	<b>2,4</b>	<b>2,6</b>

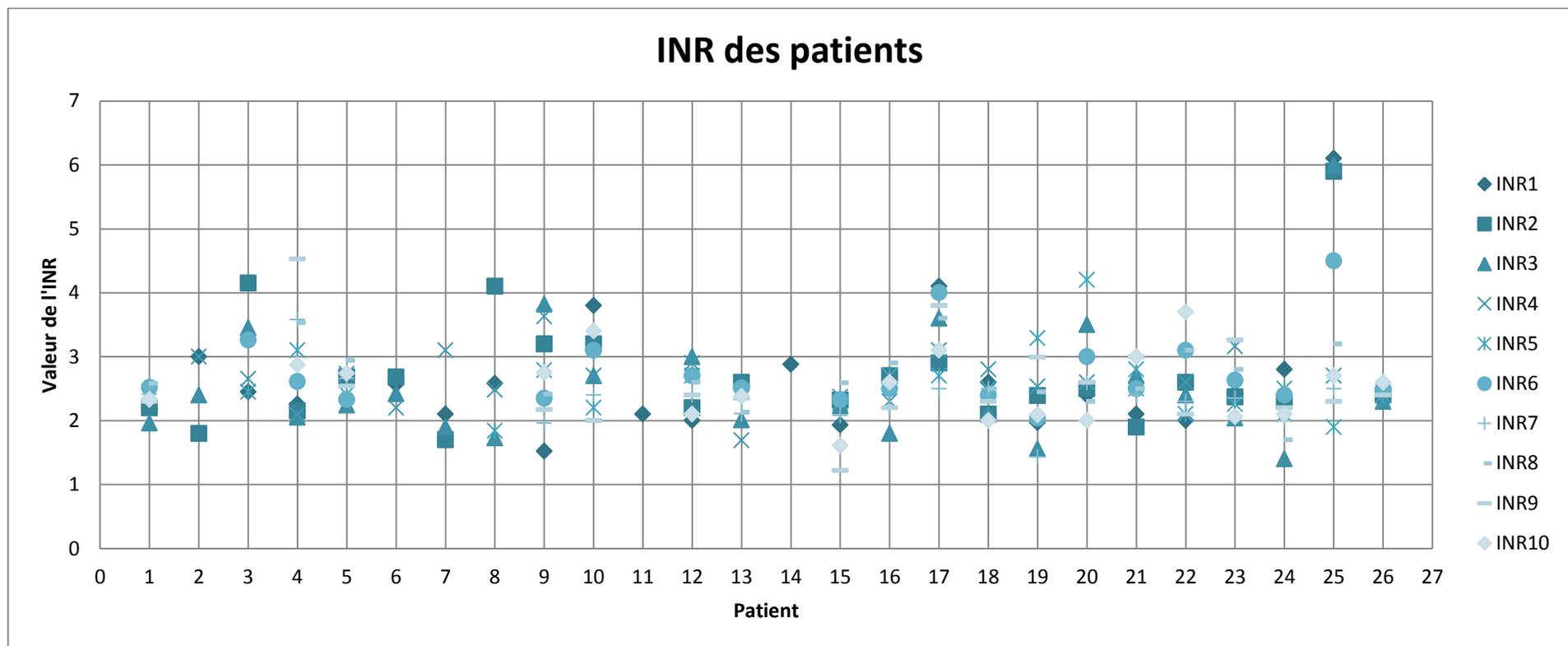


Figure 13 : Répartition des INR donnés par les patients

## 5 Discussion

### 5.1 Contexte de l'étude

Le SAPL est une pathologie complexe qui nécessite la prise d'antithrombotiques avec notamment des anticoagulants de type AVK ; ces traitements engendrent certaines contraintes principalement liées à la nécessité d'un suivi biologique particulier et régulier, qui peut compromettre la bonne observance au traitement. Même si les problèmes liés à l'observance des traitements par AVK sont bien connus, il n'existe à ce jour, aucune donnée dans la littérature en rapport avec les patients atteints de SAPL. Ce travail avait ainsi pour objectif d'analyser l'observance des patients et les facteurs associés vis-à-vis de leur traitement dans le cadre du SAPL.

Pour ce faire, nous avons réalisé une enquête auprès de 45 patients suivis dans le cadre d'un SAPL primaire au centre de compétence régionale des maladies systémiques et auto-immunes, unité de médecine vasculaire du CHU de Nancy. Cette enquête a recueilli un franc succès avec un taux de réponse de 87%.

### 5.2 Principaux résultats

Après analyse des résultats, nous pouvons en tirer certaines conclusions :

- Globalement, les patients s'auto-évaluent correctement vis-à-vis de leur observance. en d'autres termes, ils jugent leur observance (via l'EN) vis-à-vis de leur traitement telle quelle est réellement (MMAS), il existe en effet une corrélation positive MMAS/échelle numérique et une association significative échelle numérique/MMAS élevé. Il est important de rappeler ici que le questionnaire a été rempli de manière totalement anonyme, ce qui nous amène à dire que les patients ont répondu aux questions en toute honnêteté.
- Le pourcentage d'INR dans la fourchette thérapeutique (PIT) n'est pas un bon reflet de l'observance (pas de corrélation échelle numérique/PIT et pas d'association MMAS élevé/PIT haut).  
Ceci peut s'expliquer du fait des facteurs extrinsèques, indépendants de l'observance, pouvant déséquilibrer l'INR. En effet, les facteurs génétiques (cytochrome P450, métabolisme) ou encore l'alimentation peuvent faire fluctuer l'INR indépendamment de la prise du médicament et ce dernier ne peut donc pas être utilisé seul pour évaluer correctement l'observance. Ainsi, une bonne observance n'est pas forcément associée à une réussite thérapeutique.
- La motivation intrinsèque, et en particulier le fait d'éprouver de la satisfaction à se prendre en charge, engendre une meilleure observance (MMAS élevé) ainsi qu'une meilleure auto-évaluation subjective de l'observance (échelle numérique moyenne). Ceci permet encore une fois de confirmer que les patients s'évaluent correctement.

- La motivation extrinsèque, quant à elle, par le fait de vouloir rassurer son entourage est liée à la présence d'antécédents de thromboses artérielles. Ceci peut s'expliquer par le fait que les thromboses artérielles ont généralement des manifestations cliniques plus bruyantes/graves (AVC, IDM,...) que les thromboses veineuses « classiques » ce qui peut marquer plus facilement l'entourage du patient, qui est donc motivé à prendre son traitement correctement afin de rassurer ses proches.
- Les autres facteurs (type de traitement, âge, sexe) ne semblent pas être associés à la motivation quelle qu'elle soit.
- Les patients sous AVK par rapport aux autres traitements font preuve d'une meilleure observance. Ce résultat n'est pas inattendu en ce sens où les patients sous AVK sont éduqués d'une manière spécifique et ils sont suivis plus particulièrement grâce à l'existence d'un test biologique, ce qui n'est pas le cas de l'aspirine notamment.
- Les autres facteurs (type de thrombose survenu, sexe et âge) ne semblent pas être associés à l'observance.
- La réussite thérapeutique n'est associée ni à la motivation, ni au sexe ou à l'âge des patients. Ce résultat est cohérent avec les résultats discutés ci-dessus puisque que la réussite thérapeutique n'est pas liée à l'observance et que de nombreux facteurs extérieurs interviennent.
- La présence d'antécédents d'effets indésirables n'influence ni l'observance des patients ni leur motivation. Cependant, les 2 patients qui prétendent ne pas craindre les conséquences d'un non traitement ont déjà eu des effets indésirables ; ces patients craignent peut être plus une récurrence d'effets indésirables que les conséquences d'un non traitement.
- Les résultats ont permis de montrer une certaine cascade logique : le seul patient à avoir répondu un score très bas (2) à l'échelle numérique et qui se considère donc comme non-observant a également prétendu ne pas craindre les conséquences d'un non traitement.

### **5.3 Etudes existantes dans la littérature**

Comme indiqué auparavant, aucune étude permettant d'analyser l'observance des patients dans le cadre particulier du SAPL n'est disponible dans la littérature ; toutefois, des études similaires ont été réalisées dans le cadre du lupus érythémateux disséminé [Costedoat-Chalumeau, Pouchot, Guettrot-Imbert *et al*, 2013]

Cette publication synthétise les différentes études réalisées dans le LED, notamment en termes de méthodologies employées :

- L'auto-évaluation par le biais de différents questionnaires : le MMAS, le MASRI, le CQR. L'observance est alors évaluée selon les réponses des patients de manière totalement subjective. De la même manière il est possible que l'évaluation soit faite par le médecin lui-même par le biais de rendez-vous mais toujours de manière subjective.

- Comptage de « pilules » : il est possible de compter les comprimés restants dans le pilulier afin de savoir combien en ont été pris. Pour ce faire certains dispositifs de contrôle électronique permettent de savoir combien de fois le pilulier a été ouvert ou il suffit qu'une tierce personne compte le nombre de comprimés résiduels. Cette méthode peut cependant amener à une surévaluation de l'observance puisque tous les comprimés manquants n'ont pas forcément été pris (ils peuvent avoir été perdus, être tombés...). De la même manière avec le monitoring électronique, l'ouverture du pilulier ne correspond pas obligatoirement à la prise du traitement.
- Méthodes physiques directes avec le dosage sanguin ou urinaire du médicament : ces méthodes peuvent être coûteuses et ne peuvent pas être adaptées à tous les traitements. Dans le cas du lupus la concentration d'hydroxychloroquine (HCQ) dans le sang peut être analysée afin de savoir si le patient a bien pris son traitement. Etant donné la longue demie vie de l'HCQ (7-40 jours), si le médicament n'est pas détectable dans le sang cela signifie que le patient n'a pas pris son traitement sur une longue période. Avec cette méthode il n'est pas possible d'analyser précisément l'observance (un oubli d'une seule prise récente n'est pas détecté) ; elle permet néanmoins de détecter les non-observants sur une longue durée.
- Méthodes utilisant des marqueurs cliniques : par exemple, une absence de bradycardie chez les patients traités par bêta-bloquants peut faire suspecter une mauvaise observance.
- Méthodes utilisant des marqueurs biologiques : par exemple, la mesure et l'analyse de l'INR peut donner une idée de l'observance des patients traités par AVK même si des facteurs externes peuvent intervenir.

Toutes ces méthodes peuvent être utilisées pour analyser l'observance cependant chacune comporte ces propres limites et elles ne sont pas toutes applicables à tous les traitements.

Pour pouvoir comparer avec notre étude, nous nous intéresserons seulement aux méthodes que nous avons utilisées dans notre cas :

Tableau XVIII : Comparaison avec différentes études sur l'observance thérapeutique dans le cadre du LED

Etude	Population	Méthode utilisée	Résultat
SAPL Nancy	39 patients atteints de SAPL (CHU Nancy)	MMAS	51% ont un MMAS élevé et sont considérés comme hautement observants et 49% ont un MMAS modéré ou faible
Oliveira-Santos et al.	246 femmes atteintes de LED	MMAS	68,3% ont une observance < 100%
SAPL Nancy	38 patients atteints de SAPL (CHU Nancy)	Echelle numérique (allant de 0 à 10) mesurant l'auto-observance subjective	5% des patients se considèrent comme non observants (EN < ou = 5)
Costedoat-Chalumeau et al	203 patients atteints de LED	Questions sur l'observance	7% de non observants
SAPL Nancy	38 patients atteints de SAPL (CHU Nancy)	Echelle numérique (allant de 0 à 10) mesurant l'auto-observance subjective	Echelle numérique médiane de 10 [9 ; 10] Echelle numérique moyenne de 9,1 +/- 1,6
Chambers et al.	199 patients atteints de LED (Londres)	Echelle numérique (allant de 0 à 10) mesurant l'auto-observance subjective	Echelle numérique médiane de 9,7 [8,8 ; 10]
Rojas-Serrano et al.	180 patients atteints de LED admis aux urgences	Echelle numérique (allant de 0 à 10) mesurant l'auto-observance subjective	Echelle numérique moyenne de 8,3 +/- 2,2

Nous remarquons que quelle que soit l'étude, la moyenne ainsi que la médiane de l'échelle numérique sont plus élevées dans notre cohorte et il en est de même en ce qui concerne le MMAS. Les patients étudiés dans notre étude seraient plus observants, il faut toutefois nuancer car de nombreux facteurs entre en cause :

- Nous avons étudié l'observance dans le cadre du SAPL et non dans le cadre du LED, les traitements sont donc différents, de plus les conséquences d'une non observance ne sont pas les mêmes.
- Les populations étudiées dans le cadre du lupus sont plus grandes que la nôtre, ceci étant expliqué par la prévalence plus importante du lupus comparé au SAPL.
- Notre étude est française alors que les autres sont anglaises ou américaines et nous savons que le système de santé n'est pas le même, en effet dans les autres pays le remboursement des médicaments n'est pas aussi important et le manque d'observance peut être dû à un manque de moyens.

- Dans l'étude Rojas-Serrano et al. , les modalités de recrutement sont très éloignées des nôtres car la population est issue de patients admis aux urgences et non d'une population totale comme c'est le cas pour notre étude.

Dans la population générale, les antithrombotiques peuvent être prescrits en dehors du cadre du SAPL. En effet, ils sont utilisés de manière ponctuelle après un événement thrombotique et il est donc impossible de comparer avec notre population qui est sous traitement à long terme.

La seule maladie traitée par antithrombotiques de manière chronique est la fibrillation atriale. Cependant le contexte est différent puisque les patients sont en général traités en prévention primaire et donc n'ont pas encore présenté d'événements ; ce facteur peut évidemment jouer sur l'observance.

Il existe peu d'études sur l'observance des patients sous antithrombotiques mais en voici deux qui concernent la warfarine :

- Etude comparative de l'observance par différentes méthodes en ce qui concerne la warfarine. Cette étude a été réalisée sur 145 patients issus de trois cliniques d'anticoagulation de Pennsylvanie. Afin d'analyser l'observance de ces patients vis-à-vis de leur traitement, des systèmes de monitoring électronique ont été utilisés ; ils permettent de savoir l'heure exacte à laquelle le pilulier a été ouvert (utilisation sur une période minimale de 7 jours pour faire partie de l'étude). De cette manière les « jours de bonne ou mauvaise observance » ont pu être calculés (bonne observance : prise conforme à la prescription (en général une ouverture/24h du pilulier et donc une prise/24h) et mauvaise observance : prise non conforme à la prescription (aucune ouverture ou ouvertures multiples)). Une mauvaise observance est alors observée en moyenne 21,8% des jours (6 fois plus souvent pour ne pas avoir pris la dose prescrite que pour avoir pris plus que la dose prescrite).

Plusieurs seuils d'observance peuvent être analysés, ici nous considérerons une mauvaise observance pour une prise incorrecte >20% des jours. Avec la méthode par monitoring, 38,6% des patients ont une mauvaise observance contre 17,2% pour l'appréciation du médecin et 22,1% pour l'autoévaluation par le patient lui-même.

Il semblerait donc qu'il y est une sous estimation de la mauvaise observance lorsqu'il s'agit de l'appréciation du médecin et de l'auto-évaluation du patient. Dans cette étude, les patients sont donc en moyenne non observants 1 jour sur 5 et l'observance semble être meilleure dans le cadre de l'étude SAPL-Nancy ; il est cependant difficile de comparer car les méthodes utilisés ne sont pas les mêmes. Et il faut rappeler que dans cette étude les patients ne sont pas tous atteints de SAPL et la meilleure observance peut s'expliquer par le caractère chronique de la maladie et par les éventuelles lourdes conséquences d'un non-traitement. De plus, cette étude a montré que la mauvaise observance diminue après les 6 premiers mois de traitement (moins d'oubli) et ceci peut également expliquer la meilleure observance dans l'étude SAPL-Nancy puisque les patients sont sous traitement au long cours. [Parker, Chen, Price *et al*, 2007]

- Etude sur une cohorte de 114 patients sous warfarine afin d'analyser s'il est possible de « prédire » une bonne ou mauvaise observance : dans cette étude, le but est de trouver les facteurs démographiques, cliniques et psychosociaux susceptibles d'influencer l'observance dans un sens ou dans l'autre. Pour ce faire, un système de points a été utilisé : chaque réponse fait obtenir un nombre de points puis le total est calculé. Les facteurs analysés sont le niveau scolaire, le tabagisme, le travail, les antécédents, le score obtenu au questionnaire SF-36... L'observance est analysée, ici aussi, grâce au monitoring électronique d'ouverture du pilulier et de la même manière « les jours de bonne ou mauvaise observance » ont été calculés.

La médiane de non observance (de doses incorrectes) obtenue est de 14,4% [5,8 ; 33,8], elle est différente selon le nombre de points et elle augmente avec ceux-ci :

- 5,8% [2,3 ; 14,1] pour un score de points < ou = 4
- 9,1% [5,9 ; 28,6] pour un score de 5 points
- 14,5% [7,1 ; 24,1] pour un score de 6 points
- 14,7% [7,0 ; 34,7] pour un score de 7 points
- 29,3% [15,5 ; 41,9] pour un score > ou = 8

Grâce à l'analyse de ces facteurs, il est possible de se faire une idée sur les patients les plus susceptibles de pas être observants avant même que le traitement soit initié, le but étant de renforcer l'éducation thérapeutique des patients les plus à risque. [Platt, Russell Localio, Brensing et al, 2010]

L'évaluation réelle de l'observance des patients sous AVK (ou sous autres thérapeutiques d'ailleurs) est délicate et peu de données fiables sont finalement disponibles dans la littérature. En effet, les moyens d'évaluation (déclaration du patient, appréciation du médecin, questionnaires) restent sujets à d'importants biais.

#### **5.4 Les entretiens pharmaceutiques**

[Le moniteur des pharmacies, 2013]

Ces entretiens permettent aux pharmaciens d'officine d'accompagner les patients en ce qui concerne leur traitement. Les patients concernés par ces entretiens sont ceux traités « au long cours par AVK pour une durée consécutive, prévisible ou effective supérieure ou égale à 6 mois ». Les patients de notre étude qui sont sous AVK sont donc concernés par ces entretiens et ils devraient en avoir été informés par l'assurance maladie qui les invite à solliciter le pharmacien d'officine de leur choix. Cependant, il est aussi du devoir du pharmacien de vérifier que le courrier a bien été reçu et de proposer et d'expliquer les entretiens aux patients concernés.

L'assurance maladie propose également un questionnaire de suivi afin de faciliter le déroulement des entretiens qui doivent se dérouler dans un espace de confidentialité isolé du reste de l'officine.

Sur les 27 patients traités par AVK, seulement 22% soit 6 patients déclarent avoir réalisé un entretien. Cependant seulement 1 patient a trouvé cela utile. Pour ceux qui n'ont pas participé (78%) les raisons sont multiples : certains trouvent cela inutile ou prétendent qu'ils n'ont jamais eu de proposition.

Nous pouvons donc dire qu'au moment de l'étude, le taux de participation aux entretiens pharmaceutiques était faible et ceci peut s'expliquer par le fait que les entretiens étaient très récents à ce moment là. Cela suggère aussi un défaut d'information ou de pédagogie vis-à-vis de la mise en place de ces entretiens. Aussi, les patients qui pensent connaître leur traitement qu'ils prennent depuis longtemps n'en voient pas l'utilité. En effet, ces patients sont éduqués et suivis d'une manière particulière et ils se sont « habitués » à leur traitement, cependant il est important de rappeler que les entretiens sont adaptés aux connaissances du patient et qu'à long terme il est possible d'oublier certaines choses fondamentales sur un traitement qui demande un suivi particulier. Cette question a également permis de montrer que de nombreux patients ne savent pas ce que sont ces entretiens ou qu'ils ne leur ont jamais été proposés. Ceci peut s'expliquer de nouveau par le fait que ces derniers sont récents et montre l'importance du pharmacien d'officine dans l'information ainsi que dans l'éducation thérapeutique des patients. Ces entretiens pourraient également permettre aux patients de poser certaines questions ou d'évoquer d'éventuelles craintes vis-à-vis de leur traitement et ceci pourrait être associé de manière positive à leur observance bien que nous ayons vu que les patients sous AVK sont déjà très observants.

Il pourrait ainsi être intéressant de réaliser une enquête plus poussée sur l'intérêt et le bénéfice des entretiens pharmaceutiques chez ces patients déjà bien éduqués vis-à-vis de leur traitement.

### **5.5 Points forts de l'étude :**

- Première étude sur le sujet.
- Excellente participation.
- Anonymat des questionnaires favorisant des réponses plus sincères car sans crainte de l'interprétation par l'équipe soignante et ses conséquences sur les relations patient-soignant.
- Population très homogène : tous les patients ont été diagnostiqués et sont suivis dans le même centre ; de même en ce qui concerne l'éducation thérapeutique.

### **5.6 Limites de l'étude :**

- L'effectif reste faible et n'a pas permis d'atteindre une puissance statistique suffisante (plusieurs résultats sont à la limite de la significativité).
- L'étude a été réalisée peu de temps après la mise en place des entretiens pharmaceutiques, de plus les patients connaissent déjà bien leur traitement.
- L'évaluation de l'observance sur la base des déclarations des patients reste une approche subjective de la « réalité ».

## CONCLUSION

Le SAPL est une maladie auto-immune rare et peu connue caractérisée par la survenue de manifestations thromboemboliques et obstétricales nécessitant l'usage d'antithrombotiques ; qui sont des traitements contraignants avec notamment les AVK qui nécessitent un suivi particulier avec contrôle régulier de l'INR. L'observance thérapeutique est un élément clé de la prise en charge des patients et nous avons réalisé une enquête auprès des patients atteints de SAPL du CHU de Nancy afin d'analyser l'observance thérapeutique et les facteurs pouvant l'influencer. Pour ce faire, nous avons décidé d'utiliser la méthode par auto-évaluation des patients par le biais d'un questionnaire. Les conclusions de cette étude sont que les patients SAPL sont de manière générale très observants et qu'ils s'auto-évaluent bien. La réussite thérapeutique par le biais du PIT est donc de l'INR ne peut pas être considérée comme bon reflet de l'observance du fait de facteurs extérieurs qui interviennent et peuvent modifier l'INR. La motivation intrinsèque (satisfaction personnelle) est associée à une meilleure observance alors que la motivation extrinsèque (envie de rassurer l'entourage) est, elle, plus présente chez les patients aux antécédents de thrombose artérielle. Cette enquête a également montré que les patients sous AVK sont plus observants que les autres et que le sexe et l'âge des patients ne sont liés ni à la motivation ni à l'observance. Il n'existe aucune publication traitant de ce sujet précis dans la littérature et il n'est donc pas possible de faire de réelles comparaisons cependant les patients SAPL semblent être plus observants que les patients sous AVK dans la population générale. Ceci peut s'expliquer par le fait que contrairement aux patients atteints de SAPL, les patients souffrant de fibrillation atriale n'ont jamais fait d'événements. En ce qui concerne les entretiens pharmaceutiques, peu de patients y ont participé et la majorité de ceux-ci a trouvé cela inutile. En effet, ces patients sont très bien suivis et ils connaissent parfaitement leur traitement. Au moment de l'enquête, les entretiens étaient très récents et cette prématurité rend difficile de conclure à ce sujet. Il serait peut être utile de prolonger cette étude ou d'envisager une éventuelle adaptation des entretiens à cette population qui connaît déjà très bien son traitement.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Questionnaire tel qu'il a été envoyé aux patients



## AUTOQUESTIONNAIRE

Etude de l'observance des patients vis-à-vis de leur traitement prescrit dans le cadre du syndrome des anticorps antiphospholipides.

Responsables de l'étude :

- Pr D. WAHL (Médecine vasculaire - CHU Nancy)
- Dr S. ZUILY (Médecine vasculaire - CHU Nancy)
- Dr J. PERRIN (Hématologie biologique - CHU Nancy)
- Mlle PACINI Elena, étudiante en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie à la faculté de Nancy

Date : ...../...../.....

# INTRODUCTION

Vous prenez des médicaments diminuant le risque de thrombose dans le cadre du syndrome des antiphospholipides (aspirine, clopidogrel et/ou anticoagulants oraux : coumadine<sup>®</sup>, préviscan<sup>®</sup>, sintrom<sup>®</sup>, minisintrom<sup>®</sup>).

Ces traitements nécessitent un investissement de votre part et un suivi. Nous serions intéressés de connaître votre expérience personnelle vis-à-vis de ces traitements.

**Ce questionnaire est totalement anonyme. Merci de prendre le temps de répondre à chacune des questions sachant qu'il n'y pas de bonnes ou mauvaises réponses.**

# FICHE D'INFORMATION

**Quel est votre :**

Âge : .....

Sexe :      Féminin  Masculin

**Quelle est votre situation ?**

- Situation familiale

- vivant seul
- vivant entouré (en couple, avec enfants, avec parents...)
- non renseigné

- Situation professionnelle

- salarié – emploi fixe
- salarié – emploi précaire
- sans emploi/chômage
- au foyer
- retraité
- étudiant
- formation/apprenti
- invalidité/ longue maladie
- non renseigné



# PARTIE 1

Sur une échelle de 0 à 10, comment évaluez-vous votre capacité à suivre votre traitement de manière assidue :

0 : pas assidu, 10 : très assidu, merci d'entourer la bonne réponse

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

## PARTIE 2

1. Vous arrive-t-il quelquefois d'oublier de prendre vos médicaments antithrombotiques (aspirine, clopidogrel et/ou anticoagulants oraux : coumadine<sup>®</sup>, préviscan<sup>®</sup>, sintrom<sup>®</sup>, minisintrom<sup>®</sup>) ?

oui  non

Si oui, quand l'avez-vous oublié pour la dernière fois ?

Cette semaine  La semaine dernière  Ce mois ci

Il y a plus d'un mois  Je ne sais pas

2. Il arrive que des personnes ne prennent pas leurs médicaments pour des raisons autres que l'oubli. Pensez aux deux dernières semaines, vous est-il arrivé au moins un jour de ne pas prendre vos médicaments antithrombotiques (aspirine, clopidogrel et/ou anticoagulants oraux) ?

oui  non

3. Vous est-il déjà arrivé de diminuer ou d'arrêter de prendre votre traitement antithrombotique (aspirine, clopidogrel et/ou anticoagulants oraux) sans le dire à votre médecin, parce que vous vous sentiez plus mal lorsque vous le preniez ?

oui  non

4. Lorsque vous voyagez ou quittez votre domicile, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter avec vous vos médicaments antithrombotiques (aspirine, clopidogrel et/ou anticoagulants oraux) ?

oui  non

5. Avez-vous pris vos médicaments (aspirine, clopidogrel et/ou anticoagulants oraux) hier ?

oui  non

6. Lorsque vous sentez que votre problème de santé est maîtrisé, vous arrive-t-il de stopper votre traitement antithrombotique (aspirine, clopidogrel et/ou anticoagulants oraux) ?      oui  non

7. Prendre son traitement tous les jours constitue une vraie gêne pour certains patients. Vous arrive-t-il, quelquefois, de ne pas supporter de prendre votre traitement (aspirine, clopidogrel et/ou anticoagulants oraux) ?      oui  non

8. Combien de fois avez-vous eu des difficultés à vous rappeler de prendre votre traitement antithrombotique (aspirine, clopidogrel et/ou anticoagulants oraux) ?

jamais ou rarement

de temps à autre

Parfois

fréquemment

tout le temps

# PARTIE 3

9. De manière générale, vous prenez votre traitement (aspirine, clopidogrel et/ou anticoagulants oraux) (**Merci de répondre à chaque des propositions suivantes**)

	Plutôt oui	Plutôt non
Parce que mon médecin me dit de le prendre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parce que mon entourage est rassuré quand je le prends	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parce que je crains les conséquences (thromboses) si je ne le prends pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parce que je me sens mieux quand je le prends	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parce que cela est une étape obligatoire pour rester en bonne santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parce que j'éprouve de la satisfaction à me prendre en charge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Honnêtement je ne sais pas, j'ai l'impression de perdre mon temps en prenant mon traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Avez-vous déjà présenté des effets indésirables dus à votre traitement antithrombotique (aspirine, clopidogrel et/ou anticoagulants oraux) ?

oui  non

Si oui, lesquels : .....

11. Avez-vous déjà arrêté ou suspendu votre traitement antithrombotique (aspirine, clopidogrel et/ou anticoagulants oraux) en raison d'effets indésirables ?

oui  non

Si oui, lesquels : .....

.....

.....

# PARTIE 4

Questions supplémentaires uniquement pour les personnes prenant des anticoagulants (coumadine<sup>®</sup>, préviscan<sup>®</sup>, sintrom<sup>®</sup> et minisintrom<sup>®</sup>):

12. Avez-vous participé à un entretien pharmaceutique avec votre pharmacien ?

- oui et il m'a semblé utile de le faire
- oui mais il m'a semblé inutile de le faire
- non car je trouve cela inutile
- non pour une autre raison : .....
- je ne sais pas ce que c'est

13. Pouvez-vous me donner vos 10 derniers INR ?

	Date	INR
1	...../...../.....	
2	...../...../.....	
3	...../...../.....	
4	...../...../.....	
5	...../...../.....	
6	...../...../.....	
7	...../...../.....	
8	...../...../.....	
9	...../...../.....	
10	...../...../.....	

Veillez vérifier d'avoir répondu à toutes les questions.

Merci beaucoup pour votre collaboration.

## Annexe 2 : Résultats obtenus pour les différentes associations avec la motivation

### a) Association entre le sexe et les différentes motivations

		Patients ayant répondu « plutôt oui » (n (%))	
		hommes	femmes
Motivation extrinsèque	a	11 (100)	20 (77)
	b	7 (70)	13 (50)
	c	11 (100)	26 (93)
Motivation intrinsèque	d	7 (70)	12 (48)
	e	10 (100)	27 (100)
	f	8 (80)	20 (77)
Amotivation	g	Seulement une femme sur tous les patients a répondu « plutôt oui »	

### b) Age moyen en fonction de chaque motivation

Motivation	Age moyen (années)	
	Patients ayant répondu oui	Patients ayant répondu non
a	49 +/- 16	51 [43 ; 58]
b	51 +/- 14	45 [34 ; 56]
c	50 +/- 15	38 [34 ; 43]
d	51 [37 ; 64]	43 [34 ; 51]
e	49 +/- 14	
f	49 +/- 14	45 [34 ; 53]
g	52 [52 ; 52]	48 +/- 15

### c) Echelle numérique moyenne en fonction de chaque motivation

Motivation	Echelle numérique moyenne	
	Patients ayant répondu oui	Patients ayant répondu non
a	8,9 +/- 1,8	9,5 [9 ; 10]
b	9,2 +/- 1,0	8,6 [8 ; 10]
c	9,2 +/- 1,1	2,0 [2 ; 2]
d	9,2 [9 ; 10]	8,6 [8 ; 10]
e	9,0 +/- 1,7	
f	9,4 +/- 0,9	7,4 [5 ; 10]
g	10 [10 ; 10]	8,9 +/- 1,7

#### d) PIT moyen en fonction de chaque motivation

Motivation	PIT moyen (%)	
	Patients ayant répondu oui	Patients ayant répondu non
a	73 [60 ; 90]	66 [37 ; 70]
b	72 [50 ; 90]	72 [55 ; 95]
c	74 +/- 24	
d	70 [50 ; 90]	75 [60 ; 100]
e	73 +/- 24	
f	72 [50 ; 95]	70 [60 ; 80]
g	74 +/- 23	25 [25 ; 25]

### Annexe 3 : Résultats obtenus pour les différentes associations avec l'observance (MMAS)

#### a) MMAS en fonction du type de traitement

	MMAS non élevé (modéré ou faible, <8) n (%)	MMAS élevé (=8) n (%)	Total n (%)
Patients ne prenant pas d'AVK	9 (23)	2 (5)	11 (28)
Patients sous AVK	10 (26)	18 (46)	28 (72)
Total	19 (49)	20 (51)	39 (100)

#### b) MMAS en fonction du type de thrombose

	MMAS non élevé (modéré ou faible, <8) n (%)	MMAS élevé (=8) n (%)	Total n (%)
Patients sans antécédent de thrombose artérielle	13 (33)	11 (28)	24 (62)
Patients avec antécédent de thrombose artérielle	6 (15)	9 (23)	15 (38)
Total	19 (49)	20 (51)	39 (100)

	MMAS non élevé (modéré ou faible, <8) n (%)	MMAS élevé (=8) n (%)	Total n (%)
Patients sans antécédent de thrombose veineuse	10 (26)	9 (23)	19 (49)
Patients avec antécédent de thrombose veineuse	9 (23)	11 (28)	20 (51)
Total	19 (49)	20 (51)	39 (100)

c) MMAS en fonction du sexe

	MMAS non élevé (modéré ou faible, <8) n (%)	MMAS élevé (=8) n (%)	Total n (%)
Homme	5 (13)	6 (15)	11 (28)
Femme	14 (36)	14 (36)	28 (72)
Total	19 (49)	20 (51)	39 (100)

**Annexe 4 : Résultats obtenus pour les différentes associations avec la réussite thérapeutique (PIT)**

a) PIT en fonction du type de thrombose

	PIT bas (<70%) n (%)	PIT haut (> ou = 70%) n (%)	Total n (%)
Patients sans antécédent de thrombose artérielle	7 (27)	10 (38)	17 (65)
Patients avec antécédent de thrombose artérielle	2 (8)	7 (27)	9 (35)
Total	9 (35)	17 (65)	26 (100)

	PIT bas (<70%) n (%)	PIT haut (> ou = 70%) n (%)	Total n (%)
Patients sans antécédent de thrombose veineuse	4 (15)	6 (23)	10 (38)
Patients avec antécédent de thrombose veineuse	5 (19)	11 (42)	16 (61)
Total	9 (35)	17 (65)	26 (100)

### b) PIT en fonction du sexe

	PIT bas (<70%) n (%)	PIT haut (> ou = 70%) n (%)	Total n (%)
Homme	2 (8)	8 (31)	10 (38)
Femme	7 (27)	9 (35)	16 (62)
Total	9 (35)	17 (65)	26 (100)

## BIBLIOGRAPHIE

AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Schéma commun Antivitamines K, 2011 [en ligne] Site disponible sur : <http://ansm.sante.fr/> (Page consultée le 15/06/2015)

ANDREOLI L., CHIGHIZOLA CB., BANZATO A., PONS-ESTEL GJ., RAMIRE DE JESUS G., ERKAN D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis : a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(11), pp. 1869-1873.

BOURBONNAIS G. Les molécules de la vie [en ligne]. Site disponible sur : [http://www.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notesmolecules/lipides\\_2.htm](http://www.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notesmolecules/lipides_2.htm). (Page consultée le 10/06/2015)

COSTEDOAT-CHALUMEAU N., ARNAUD L., SAADOUN D., CHASTRE J., LEROUX G., CACOUB P., AMOURA Z., PIETTE J.-C. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides. *La revue de médecine interne*, 2012, 33, pp. 194-199.

COSTEDOAT-CHALUMEAU N., GUETTROT-IMBERT G., LEGUERN V., LEROUX G., LE THI HUONG D., WECHSLER B., MOREL N., VAUTHIER-BROUZES D., DOMMERGUES M., CORNET A., AUMAITRE O., POURRAT O., PIETTE J.C., NIZARD J. Grossesse et syndrome des antiphospholipides. *La revue de médecine interne*, 2012, 33, pp. 209-216.

COSTEDOAT-CHALUMEAU N., POUCHOT J., GUETTROT-IMBERT G., LE GUERN V., LEROUX G., MARRA D., MOREL N., PIETTE J.-C. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2013, 27, pp. 329-

DEKEYSER M., ZUILY S., CHAMPIGNEULLE J., ESCHWEGE V., FRIMAT L., PERRET-GUILLAUME C., WAHL D. Le syndrome des antiphospholipides en néphrologie. Atteinte rénale et aspects pratiques de la prise en charge. *Néphrologie&Thérapeutique*, 2014, 10, pp.1-9.

DUTASTA F., SAADOUN D., BIENVENU B., PIETTE J.-C., COSTEDOAT-CHALUMEAU N. Syndrome des antiphospholipides et nouveaux anticoagulants oraux. *la revue de médecine interne*, 2012, 33S, A31.

ELLOUZE R., GUERMAZI S. Le syndrome des antiphospholipides. *Revue francophone des laboratoires*, 2011, 436, pp.83-88.

FRANCES C., BARETE S., SORIA A. manifestations dermatologiques du syndrome des antiphospholipides. *La revue de médecine interne*, 2012, 33, pp.200-205.

HUGHES LD., DONE J., YOUNG A. A 5 item version of the Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5) successfully identifies low adherence to DMARDs. Hughes et al. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2013, 14 : 286.

KORB-SAVOLDELLI V., GILLAIZEAU F., POUCHOT J., LENAIN E., POSTEL-VINAY N., PLOUIN P.-F., DURIEUX P., SABATIER B. Validation of a french version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in hypertensive adults. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2012, 14 (7), pp. 429-434.

LE MONITEUR DES PHARMACIES (coordonné par BONTEMPS F.). Spécial AVK 2<sup>ème</sup> partie, les entretiens de suivi, 2013, 2972 (2), pp. 4-11.

LE MONITEUR DES PHARMACIES (coordonné par BONTEMPS F.). Spécial AVK et nouveaux anticoagulants oraux 1<sup>ère</sup> partie, 2013, 2966 (2), pp. 4-12.

MASLIAH-PLANCHON J., DARNIGE L. Anticorps antiphospholipides et hémostasie. *La revue de médecine interne*, 2012, 33, pp. 181-188.

MIYAKIS S., LOCKSHIN MD., ATSUMI T., BRANCH DW., BREY RL., CERVERA R., DERKSEN RH., DE GROOT PG., KOIKE T., MERONI PL., REBER G., SHOENFELD Y., TINCANI A., VLACHOVIANNOPOULOS PG, KRILIS SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006, 4 (2), pp. 295-306.

MIYAKIS S., LOCKSHIN M.D., ATSUMI T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* , 2006, 4, pp. 295-306.

MIYARA M., DIEMERT M.-C., AMOURA Z., MUSSET L. Anticorps antiphospholipides en pratique. *La revue de médecine interne*, 2012, 33, pp.176-180.

PARKER C.S., CHEN Z., PRICE M., GROSS R., METLAY J.P., CHRISTIE J.D., BRENSINGER C.M, NEWCOMB C.W., SAMAHA F.F., KIMMEL S.E. Adherence to Warfarin assessed by electronic pill caps, clinician assessment, and patient reports : results from IN-RANGE study. *Society of General Internal Medicine*, 2007, 22, pp. 1254-1259.

PASQUALI J.-L. Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides. *La revue de médecine interne*, 2007, 28, pp. 302-303.

PLATT A.B, RUSSELL LOCALIO A., BRENSINGER C.M., CRUESS D.G, CHRISTIE J.D., GROSS R., PARKER C.S, PRICE M., METLAY J.P., COHEN A., NEWCOMB C.W., STROM B.L., LASKIN M.S., KIMMEL S.E. Can we predict daily adherence to warfarin ? Results from the international normalized ratio Adherence and genetics (IN-RANGE) Study. *CHEST*, 2010,137 (4), pp. 883-889.

SAADOUN D., PIETTE J.-C., WAHL D., COSTEDOAT-CHALUMEAU N. Traitement du syndrome des antiphospholipides. *La revue de médecine interne*, 2012, 33, pp. 217-222.

SANMARCO M. Les autoanticorps anti-phospholipides sont devenus bien hétérogènes. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 2011, 26, pp. 47-54.

SZYMEZAK J., ANKRI A., FISCHER A.-M., DARNIGE L. Hydroxychloroquine: une nouvelle approche thérapeutique des manifestations thrombotiques du syndrome des antiphospholipides. La revue de médecine interne, 2010, 31, pp. 854-857.

VITAL DURAND D., LE JEUNE C. Dorosz, guide pratique des médicaments, 32<sup>ème</sup> édition, Maloine, 2013, 1905p.

WAHL D., SAADI L., PERRET-GUILLAUME C., MEMBRE A., FREDERIC M., DEVIGNES J., BLUM A., THIEBAUGEORGES O., REGNAULT V., LECOMPTE T. Syndrome des antiphospholipides. Classification actuelle et indications thérapeutiques. Mt (médecine thérapeutique), 2007, 13 (2)

WIKIPEDIA. Phospholipid [en ligne]. Site disponible sur: <http://en.wikipedia.org/wiki/Phospholipid> (Page consultée le 10/06/2015)

ZUILY S., DE LAAT B., MOHAMED S., KELCHTERMANS H., SHUMS Z., ALBESA R., NORMAN GL., LAMBOUX-MATTHIEU C., RAT AC., NINET J., MAGY-BERTRAND N., PASQUALI JL., LAMBERT M., LORCERIE B., KAMINSKY P., GUILLEMIN F., REGNAULT V., WAHL D., TAC(I)T INVESTIGATORS. Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis : a prospective multicentre cohort study. Rheumatology (Oxford), 2015.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 14/09/2015

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Elena PACINI

Sujet : Le syndrome des anticorps antiphospholipides : enquête auprès des patients sur leur observance thérapeutique.

Jury :

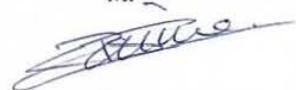
Président : Mme Béatrice FAIVRE, Professeur des Universités  
 Directeur : M. Julien PERRIN, Maître de conférences des Universités – Praticien hospitalier  
 M. Stéphane ZUILY, Maître de conférences des Universités – Praticien hospitalier

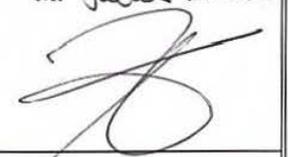
Juges : Mme Nathalie THILLY, Maître de conférences des Universités – Praticien hospitalier  
 Mme Sandrine VICHERAT, Pharmacien

Vu,  
 Nancy, le 21 juillet 2015

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. FAIVRE, B.  


M. Julien PERRIN  


Vu et approuvé,  
 Nancy, le 28.08.2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
 de l'Université de Lorraine,



Vu,  
 Nancy, le 1 0 SEP. 2015

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 7079.



**TITRE**

**LE SYNDROME DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES :  
ENQUETE AUPRES DES PATIENTS SUR LEUR OBSERVANCE THERAPEUTIQUE**

Thèse soutenue le 14 septembre 2015

Par Elena PACINI

**RESUME :**

Le syndrome des antiphospholipides est une thrombophilie acquise classée comme maladie auto-immune qui entraîne principalement des événements thrombotiques artériels et/ou veineux ainsi que des complications obstétricales. Le traitement est composé d'antithrombotiques avec des antiplaquettaires et/ou des anticoagulants en prévention primaire ou secondaire avec parfois des antagonistes de la vitamine K qui nécessitent un suivi particulier. Afin d'éviter les récurrences et donc d'améliorer la qualité de vie des patients ; l'acceptation, la compréhension et l'observance thérapeutique sont primordiales. Il n'existe pas de données dans la littérature sur ce sujet ; ainsi, nous avons évalué l'observance des patients vis-à-vis de leur traitement et les facteurs pouvant l'influencer ainsi que leur perception des entretiens pharmaceutiques récemment instaurés. Pour ce faire, une enquête a été réalisée auprès des patients atteints de SAPL suivis au CHU de Nancy par le biais d'un auto-questionnaire anonymisé. Cette étude a permis de montrer que les patients suivis pour SAPL s'auto-évaluent bien et qu'ils sont de manière générale plutôt très observants. De nombreux facteurs pouvant influencer cette observance ont été étudiés (histoire de la maladie, motivation, âge, sexe...). L'enquête a également montré que le pourcentage d'INR dans la fourchette thérapeutique (PIT) n'était pas corrélé à l'observance du fait de facteurs extrinsèques entrant en compte dans l'équilibre de l'INR. Il est également ressorti de cette enquête que les patients sont très bien suivis et qu'ils pensent (probablement à juste titre) connaître parfaitement leur traitement.

**MOTS CLES :** SAPL, thrombophilie, traitements antithrombotiques, observance

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Julien PERRIN	MCU-PH Hématologie biologique Faculté de pharmacie Nancy	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/>
Stéphane ZUILY	MCU-PH Médecine vasculaire Faculté de médecine Nancy	Thème 6

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle