



HAL
open science

Atteintes valvulaires dans le Syndrome des Anticorps Antiphospholipides : associations cliniques et biologiques et facteurs de risques de progression

Nathalie Noirclerc

► To cite this version:

Nathalie Noirclerc. Atteintes valvulaires dans le Syndrome des Anticorps Antiphospholipides : associations cliniques et biologiques et facteurs de risques de progression. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01931814

HAL Id: hal-01931814

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931814v1>

Submitted on 23 Nov 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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2018**

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

THESE

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Nathalie Noirclerc

Le 3 avril 2018 à Nancy

Atteintes valvulaires dans le Syndrome des Anticorps Antiphospholipides : Associations cliniques et biologiques et facteurs de risques de progression

Membres du jury:

Monsieur le Professeur Wahl
Monsieur le Professeur Maureira
Monsieur le Professeur Camenzind
Monsieur le Professeur Zuily
Monsieur le Docteur Huttin
Monsieur le Docteur Olivier

Président de thèse
Juge
Juge
Directeur de thèse
Juge
Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l' Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-
Doyen Pr Marc DEBOUVERIE,
Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL *Plan*

Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Bruno GUERCI - Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

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

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUJEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie - virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIOWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD 3^{ème}

sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétiq ue)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS
Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) *Brown University, Providence (U.S.A)* Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A) Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) *Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

Université de Pennsylvanie (U.S.A) Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) *Université d'Helsinki (FINLANDE)* Professeur Duong Quang TRUNG (1997) *Université*

d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM) Professeur Daniel G. BICHET (2001) *Université de Montréal (Canada)* Professeur Marc

LEVENSTON (2005) *Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007) *Université de Dundee (Royaume-Uni)* Professeur Yunfeng ZHOU (2009) *Université de Wuhan*

(CHINE) Professeur David ALPERS (2011) *Université de Washington (U.S.A)* Professeur Martin EXNER (2012) *Université de Bonn*
(ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Denis Wahl
Professeur de Médecine Vasculaire

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la
présidence de notre thèse.*

Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE, ET JUGE

Monsieur le Professeur Juan Pablo Maureira
Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Votre enseignement, le travail à vos côtés sont une très grande richesse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Edoardo Camenzind

Professeur de Cardiologie

C'est avec honneur que nous vous comptons parmi les membres du jury de notre thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration, de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE, ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Zuily
Professeur de Médecine Vasculaire

Nous vous sommes reconnaissante d'être à l'initiative de ce travail.

Votre enseignement est une très grande richesse.

*La qualité de votre travail, votre rigueur et l'étendue de vos connaissances
sont pour nous autant de sources d'inspiration.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre
profond respect.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur Olivier Huttin

Docteur en Cardiologie

C'est avec honneur et plaisir que nous vous comptons parmi les membres de notre jury.

Votre enseignement nous a été précieux.

Nous vous remercions de nous avoir guidé durant ces années.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur Arnaud Olivier

Docteur en Cardiologie

C'est avec honneur et plaisir que nous vous comptons parmi les membres de notre jury.

Nous vous remercions de nous avoir soutenu et conseillé durant ces années.

Votre enseignement, votre écoute nous ont été particulièrement précieux.

Votre persévérance et votre travail forcent l'admiration.

Soyez assuré de notre grand respect et de notre sincère reconnaissance.

Nous tenons à vous témoigner de notre profonde amitié.

A NOS MAITRES

Au Professeur Nicolas SADOUL

Au Professeur Christian DE CHILLOU

Au Professeur Yves JUILLIERE

Au Professeur Faiez ZANNAD

Aux seniors du Département de Cardiologie du CHRU de Nancy

Thibault, Vladimir, Ronan, Charly, Pierre-Adrien, Clément

Docteurs: SELTON-SUTY, GIRERD, BREMBILLA-PERROT, MAGNIN-POULL, SELLAL, Simon LEMOINE, DJABALLAH, POPOVIC, BLANGY

Aux Dr Philippe ADMANT, Marc TAKLA et à toute l'équipe de médicale et paramédicale de Cardiologie du CH d'Epinal pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas d'interne en cardiologie

A toute l'équipe médicale et paramédicale de Réadaptation cardio-vasculaire du CHRU

A toute l'équipe médicale et paramédicale de Réanimation du CHR de Metz pour leur enseignement, encadrement et m'avoir donné goût à l'urgence

Au Dr Khalife KHALIFE et toute l'équipe médicale et paramédicale de Cardiologie du CHR de Metz pour leur enseignement, encadrement et accueil chaleureux

Aux hémodynamiciens Dr Christian BRETON, Dr Max AMOR, Dr Michael ANGIOI, Dr Julien LEMOINE, pour m'avoir partagé et transmis leur passion pour la cardiologie interventionnelle et à toute l'équipe médicale et paramédicale de Cardiologie et d'Angiographie de la Clinique Louis Pasteur pour leur accueil chaleureux et leur convivialité

A ma Famille

A Monique Noirclerc, ma maman

Merci d'être la mère et femme formidable qui m'a élevée et soutenue avec tout son amour pour arriver jusqu'à ce jour.

A Michel Noirclerc, mon papa

Merci de m'avoir donné ton amour inconditionnel et de m'avoir transmis tes gènes de l'envie de se surpasser et de la passion pour la médecine. J'aurais aimé que tu sois présent pour honorer la fin de ces études et te rendre fier de ce que tu m'as aidée à accomplir.

A ma soeur Sylvie et mes frères Eric et Laurent

Merci de m'avoir soutenu et d'avoir été toujours présents malgré la distance.

A grand-mère, grand père, Lila et ma famille malgache

Merci de m'avoir envoyé vos ondes positives depuis votre île, votre amour n'a pas de frontière.

A Jean Alain, Yves, Tante Monique, et toute ma famille

Merci pour votre soutien malgré la distance.

A mes Amis

A mes 4 Fantastiques Inès, Noémie, Aude et Marine

Merci pour votre soutien, votre écoute, votre présence depuis le début.
Nous sommes les cinq doigts de la main.

A mes soeurs d'adoption Nancéiennes Laure Aléa et Selin

Mon petit soleil et mon ouistiti, quelle chance d'avoir croisé votre chemin.
Merci pour nos fous rires et votre amitié fraternelle.

A mon ami d'enfance Quentin

Merci d'avoir toujours répondu présent.

A mes amis Nancéiens Lucille, Padawan, Julien, Steven, Mathildou, Amine et Jérôme

Merci pour ces moments partagés ensemble.

A tous mes anciens co-internes

Georgigi, Matthieu Becki, Thibaut, Jordan, Virginie, Guillaume Porot,
Charlotte, Sarah D, Sarah P, Julie, Sam, Nathalie, Hugo, Mathieu Bercker,
Fanny, Mathieu Echivard, Morgan, Tiphaine, la frite, Laura, Ruppi, Nefissa,
Jeanne, Maxime, Joseph

A Francki

Merci pour ces soirées endiablées.

Nicolas et Julien

Manger c'est la vie, merci à vous et vive la Primatiale!

A M.,

Mon partenaire hors norme, mon 2^e piller.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

REMERCIEMENTS

SERMENT

INTRODUCTION

| | |
|--|-----------|
| | 18 |
| 1. Critères cliniques | 21 |
| 2. Critères biologiques | 23 |
| 3. Autres manifestations cliniques du SAPL | 24 |
| 4. Epidémiologie du SAPL | 25 |
| 5. SAPL catastrophique (CAPS) | 25 |
| 6. Valvulopathie du SAPL | 26 |
| 6.1 Définition | 26 |
| 6.2 Epidémiologie | 28 |
| 6.3 Complication des valvulopathies | 29 |
| 6.4 Histoire naturelle | 29 |
| 6.5 Traitement des valvulopathies | 30 |
| 7. Autres atteintes cardiaques échographiques du SAPL | 31 |
| 7.1 Fonction systolique ventriculaire gauche | 31 |
| 7.2 Fonction diastolique | 31 |
| 7.3 Hypertension pulmonaire | 32 |
| 7.4 Thrombus intracardiaque | 32 |
| 7.5 Péricardite | 33 |
| 8. Pourquoi s'intéresser aux atteintes cardiaques au cours du SAPL | 33 |
| 8.1 Atteinte d'organe cible qui conditionne le pronostic | 33 |
| 8.2 Aucun traitement à ce jour | 34 |
| DEUXIEME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL | 35 |
| TROISIEME PARTIE : CONCLUSION ET PERSPECTIVES | 65 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 68 |

**Atteintes valvulaires au cours du Syndrome des Anticorps
Antiphospholipides: Associations cliniques et biologiques et facteurs de
risques de progression**

**PREMIERE PARTIE:
INTRODUCTION GENERALE**

Abréviations

aPL : Anticorps Anti-Phospholipides

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

β_2 GPI : β_2 Glycoprotéine I

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

ETT : Echocardiographie TransThoracique

HTA : HyperTension Artérielle

HTP : HyperTension Pulmonaire

LES : Lupus Erythémateux Systémique

LS : Libman-Sacks

PSGA : Para-Sternal Grand Axe

SA : Semaines d' Aménorrhées

SAPL : Syndrome des anticorps Anti-PhosphoLipides

SAPLp : SAPL Primaire

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

Introduction

Le Syndrome des anti-phospholipides (SAPL est défini par l'association d'événements cliniques (des thromboses artérielles ou veineuses ou des complications obstétricales) à la présence d'anticorps anti-phospholipides (aPL) persistants dans le temps. Le SAPL peut être isolé et dit primaire, ou évoluer en parallèle d'une maladie systémique, la plus fréquente étant le Lupus Erythémateux Systémique (LES). On parle alors de SAPL « associé ». Les critères révisés pour définir le SAPL ont été publiés en 2006, et sont basés sur l'association d'un des critères cliniques et d'un des critères biologiques ci-dessous. (1)

1. Critères cliniques

Thromboses vasculaires

Un ou plusieurs épisodes cliniques de thromboses veineuses, artérielles ou microvasculaires dans tout tissu ou organe documenté par l'imagerie, le Doppler ou l'histologie.

Complications obstétricales

- Au moins une mort fœtale (> 10 SA) inexpliquée par ailleurs sans anomalies morphologiques fœtales décelables par échographie ou examen direct.
- Au moins une naissance prématurée (< 34 SA) d'un nouveau-né normal morphologiquement, liée à une prééclampsie ou une insuffisance placentaire sévère.
- Au moins 3 avortements (< 10 SA) spontanés consécutifs inexpliqués non liés à une anomalie maternelle ou hormonale, ou chromosomique parentale.

2. Critères biologiques

Anticoagulants circulants de type lupique (ACC)

- ACC détecté dans le sang à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis :

- Allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : réactifs PTTLA, dRVVT, SCT...

- Absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal déplété en plaquettes.

- Correction totale ou partielle du test de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides.

- Exclusion d'autres coagulopathies, telles que héparinothérapie ou inhibiteur du facteur VIII.

Anticorps anticardiolipines (aCL)

IgG et/ou IgM aCL présents à un titre modéré ou élevé (> 40 UI ou > 99^e percentile) dans le sang à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines par un test ELISA standardisé pour la recherche d'aCL dépendants de la β 2 Glycoprotéine I (β 2 GPI).

Anticorps anti- β 2 glycoprotéine I (anti- β 2 GPI)

IgG et/ou IgM ACL présents à un titre modéré ou élevé (> 99^e percentile) dans le sang à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines par un test ELISA standardisé.

3. Autres manifestations cliniques rencontrées au cours du SAPL

Comme les aPL sont circulants, le SAPL est une maladie systémique et peut toucher tous les organes. Les atteintes d'organes peuvent être liées à des phénomènes thrombotiques mais aussi immunologiques ou vasculaires. Il existe des manifestations cliniques fréquentes qui ne sont pas considérés pour l'instant comme des critères de classification : un livedo reticularis ou racemosa, des ulcères cutanés, une thrombopénie de faible intensité (> 100 000 plaquettes/m³), une migraine, des atteintes centrales non thrombotiques (chorée, hypersignaux Flair, démence, myélite transverse), une anémie hémolytique auto-immune, une atteinte rénale caractéristique du SAPL (2), une insuffisance surrénale par nécrose hémorragique surrénalienne, une HTAP (3), une hémorragie intra-alvéolaire...

4. Epidémiologie du SAPL

La prévalence des aPL dans la population générale s'étend de 1 à 5%, cependant seule une minorité de ces individus développera un SAPL (4). Certaines estimations ont retrouvé une incidence du SAPL dans 5 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an et une prévalence de 40 à 50 cas pour 100 000 personnes (4). Ainsi, seul un faible pourcentage de patients qui présentent une thrombose veineuse ou artérielle ont des aPL à un titre significatif et persistant. En dehors du lupus systémique, la prévalence des anticorps est faible (5). Cependant, elle peut atteindre 40 % des patients au sein d'une population de lupiques. Dans les 2 types de situations, la fréquence des thromboses est la plus élevée lorsque le test aPL positif est un ACC.

5. SAPL catastrophique (CAPS)

Le SAPL catastrophique est caractérisé par la survenue d'une atteinte ischémique touchant au moins trois organes, s'installant en moins d'une semaine avec la confirmation histopathologique d'une oblitération des petits vaisseaux, associées à la présence d'aPL qui sont habituellement présents à un titre élevé. Des critères diagnostiques ont été proposés dans un consensus. Le SAPL catastrophique est lié à des phénomènes d'oblitérations thrombotiques au niveau de la microcirculation. Un facteur déclenchant est souvent retrouvé, tel une infection, un traumatisme, une intervention chirurgicale ou l'arrêt récent d'un traitement anticoagulant chez un patient atteint de SAPL.

Le SAPL catastrophique est un variant rare du SAPL car il affecte moins de 1% des patients avec SAPL, mais est associé à une mortalité très élevée, atteignant de nos jours environ 30 %. Un registre international a permis d'obtenir des données épidémiologiques, des critères diagnostiques et une aide à la conduite thérapeutique.(6) Ainsi dans cette série du « CAPS registry » incluant 500 patients, l'âge moyen de survenue d'un CAPS est de 38 ± 17 ans et le sex ratio femmes/hommes est de 3.

Le SAPL était primaire chez 40% des patients et associé à un LES chez 30%. Le pronostic immédiat du CAPS était mauvais puisque 37% des patients du « CAPS registry » (7) sont décédés au moment de l'événement. Plusieurs différences cliniques étaient observées : l'âge au moment de l'événement et son association au LES. Ces cas déclenchés par une malignité se produisaient chez des patients plus âgés, tandis que les épisodes de CAPS chez les patients plus jeunes étaient associés à un trigger infectieux et un rôle des

vaisseaux périphériques. Enfin, le CAPS associé à un SLE tendait à avoir une manifestation cardiaque sévère et cérébrale conduisant à une mortalité plus élevée (48%).

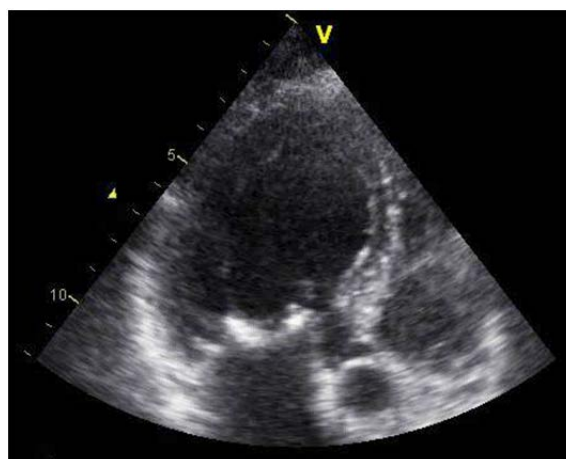
6. Valvulopathies du SAPL

6.1 Définition

L'atteinte valvulaire cardiaque chez les patients avec SAPL a été définie lors de la révision des critères de classification publiés en 2006. Elle comprend :

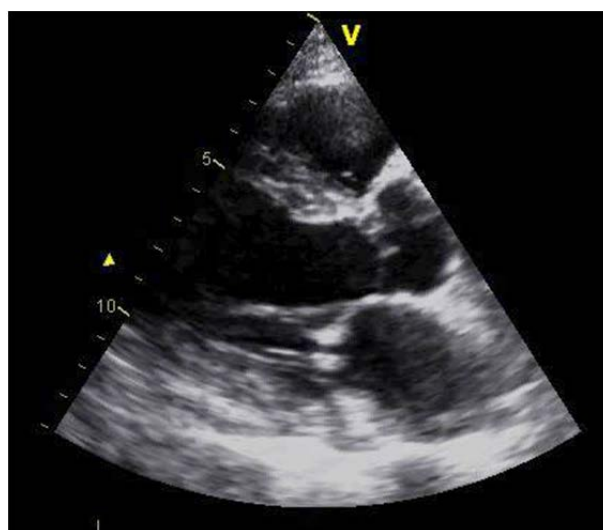
- de lésions valvulaires :
 - o épaissement global > 3mm,
 - o épaissement localisé englobant le feuillet proximal ou la portion médiane,
 - o ou des nodules irréguliers
 - o et/ ou des végétations appendues au bord de la valve appelées endocardite de Libman-Sacks
 - et/ ou une dysfonction valvulaire modérée à sévère (régurgitation, sténose)
- En l'absence d'antécédent de fièvre rhumatismale et d'endocardite infectieuse (1).

Figure 1: Valve mitrale épaissie avec macronodule calcifié en ETT coupe 3 cavités



L'endocardite de Libman Sacks a été premièrement décrite en 1924 par Emanuel Libman et Benjamin Sacks, qui ont mis en évidence cette atteinte valvulaire non bactérienne chez 4 patients atteints de LES (8–11). Le lien supposé entre les aPL et l'endocardite de Libman Sacks a été émis dans un case report publié en 1985 par D'Alton et al, qui ont décrit une femme avec LES, aPL et une endocardite non infectieuse. Après 25 ans de controverse, cette association épidémiologique a été confirmée grâce à une méta-analyse (12). L'endocardite de Libman Sacks apparaît en échocardiographie comme une masse valvulaire mesurant généralement plus de 2 mm de diamètre. Ses bords sont irréguliers, fermement attachés à la surface valvulaire de sorte qu'elle ne présente pas de mouvement indépendant par rapport à celui de la valve (11). Les végétations prédominent sur le versant atrial ou ventriculaire de la surface valvulaire, mais peuvent aussi se trouver sur les commissures, les bords libres ou l'anneau valvulaire. La valve mitrale est plus fréquemment atteinte, et la végétation peut alors s'étendre sur l'appareil sous valvulaire (cordage, pilier) et l'endocarde sous-jacent. La distinction entre endocardite de Libman Sacks et endocardite bactérienne est parfois difficile mais peut être aidée par les critères de Dukes modifiés incluant la négativité des hémocultures, ainsi qu'une élévation moins importante des leucocytes et de la CRP, et une élévation du taux d'aPL. De plus, quelques études ont montré que les végétations infectieuses tendaient à être plus localisées près du bord libre du feuillet valvulaire que les végétations de Libman-Sacks.

Figure 2: Valve mitrale avec endocardite de Libman-Sacks en ETT coupe PSGA



6.2 Epidémiologie

La très grande variabilité de prévalence d'une atteinte valvulaire au cours du SAPL s'explique d'une part par l'hétérogénéité des populations examinées, et d'autre part par les différentes techniques biologiques de recherche d'aPL et par les différentes techniques d'échocardiographie utilisées (transthoracique ou transoesophagien).

Au cours du SAPL associé au LES, une méta-analyse de 23 études d'échocardiographies incluant 1656 patients lupiques a identifié que 31% des patients avaient une ou plusieurs atteintes valvulaires. La valve la plus fréquemment atteinte était la valve mitrale suivie par la valve aortique. Les insuffisances étaient les lésions fonctionnelles prédominantes. Chez les patients avec LES et aPL comparés à ceux sans anticorps, le risque d'atteinte valvulaire, incluant une endocardite de Libman-Sacks était multiplié par 3. De plus, certains profils d'anticorps (LA, aCL IgG ou un titre élevé d'aCL) étaient associés à un risque plus élevé d'atteinte valvulaire.

Chez les patients atteints de SAPL primaire, la prévalence est variable. Selon le Galveston task force, environ un tiers des patients avec SAPL primaire ont une atteinte valvulaire (13–17). Cependant la fréquence d'atteinte valvulaire varie dans des études précédentes de 10% à plus de 60% en lien avec différents facteurs dont la durée d'évolution de la maladie.

L'endocardite de Libman Sacks (LS) a été identifiée chez 9 à 11 % des patients avec LES selon des précédentes études (11). La valve la plus fréquemment touchée est la valve mitrale, suivie par la valve aortique. Il a été montré une association significative entre endocardite de LS et la présence d'aPL notamment chez les patients lupiques (12).

6.3 Complication des valvulopathies

L'atteinte valvulaire cardiaque est dans la grande majorité des cas asymptomatique (10). Cependant, il existe une complication grave par sa morbidité et sa mortalité : l'AVC ischémique emboligène. Au cours de l'évolution de leur maladie, les patients ayant un SAPL avec atteinte valvulaire présentent plus fréquemment des complications cérébrales ischémiques thrombo-emboliques. Ainsi, Pardos-Géa et al ont montré que la présence d'une atteinte valvulaire au cours du SAPL était associée à un risque 8,6 fois plus élevé de thrombose artérielle à 12 ans. (18) Moysakakis et al ont retrouvé une complication cérébrale ischémique chez 14,8% des patients avec endocardite de LS contre 3% pour les sujets sans ELS (11). Par ailleurs, Perez-villa et al ont montré une association plus fréquente d'événements thromboemboliques (AVC ischémique et autres événements thromboemboliques) chez les patients ayant une insuffisance valvulaire sévère (mitrale ou aortique). (19)

6.4 Histoire naturelle

Dans un récent papier publié par Kampolis et al, 82 patients dont 17 SAPLp, 23 SAPL associé à un LES, 19 LES avec aPL asymptomatiques et 23 LES sans aPL ont bénéficié d'une échocardiographie prospective initial et de suivi à 10 ans. Initialement, 32/82 patients (39%) avaient une atteinte valvulaire et 50 n'en avaient pas. A l'échocardiographie de suivi, 51/82 patients (61%) avaient une atteinte valvulaire. 26 patients (31,7%) avaient une aggravation globale des lésions valvulaires (aortique et/ou mitrale) et 25 (30,5%) une stabilité ou une amélioration des lésions. En analyse multivariée, la durée d'évolution de la maladie était associée à un risque d'aggravation tout comme le fait d'être atteint de SAPL associé au LES. D'autres études ont montré une aggravation des lésions valvulaires en lien avec la durée de la maladie (16,19–21).

L'antécédent d'AVC ischémique a été montré comme associé à une détérioration des atteintes valvulaires (20,22), ainsi que les manifestations emboliques périphériques et le taux de sédimentation érythrocytaire (22).

Concernant l'évolution des endocardites de LS, Moysakakis et al. ont trouvé une association significative avec la néphrite lupique, l'anémie hémolytique auto-immune, la thrombopénie, et les aCL IgM et IgG (11).

6.5 Traitement des valvulopathies

Peu de données sont disponibles sur l'efficacité des corticoïdes, et des données contradictoires sur l'efficacité d'un traitement anti-thrombotique pour les patients avec atteinte valvulaires et aPL rendent difficile l'établissement de recommandations précises pour ces patients. Le dernier consensus de recommandations pour le traitement des atteintes valvulaires associées aux aPL date de 2003 (23). L'épaisseur valvulaire et les végétations étant des facteurs de risque embolique, une anticoagulation par warfarine/héparine était recommandée pour les patients avec atteinte valvulaires ayant présenté un événement thromboembolique. Un traitement anti-aggrégant plaquettaire prophylactique pourrait être pris en considération pour les patients asymptomatiques. Une controverse sur l'efficacité des corticoïdes ne permettait pas de conclure sur leur action contre l'inflammation valvulaire aigüe. Aucune nouvelle recommandation n'a été faite par le task force report publié en 2011 (24).

Les atteintes valvulaires sévères nécessitant un traitement chirurgical chez les patients SAPL sont rares. Cependant, quand l'atteinte valvulaire n'est plus contrôlée par un traitement conservateur médical, une chirurgie doit être envisagée. Aucun consensus n'existe sur le type de chirurgie à réaliser, entre réparation valvulaire, ou remplacement valvulaire mécanique ou par bioprothèse. L'étude rétrospective menée par Colli et al. publiée en 2010 a suggéré suite à ses résultats une préférence pour un remplacement valvulaire par bioprothèse, car celle-ci minimiserait les risques de morbidité et mortalité liés à l'état d'hypercoagulabilité dans le SAPL (25). Cependant, une méta-analyse des études portant sur la chirurgie valvulaire et le SAPL publiée préalablement en 2008 rapportait une durée de vie inférieure à 10 ans des bioprothèses chez 2 patients (26). Des études ultérieures sont nécessaires pour déterminer la meilleure stratégie de remplacement valvulaire chirurgical chez les patients SAPL.

7. Autres atteintes cardiaques échocardiographiques identifiées au cours du SAPL

7.1 Fonction systolique du ventricule gauche

Les troubles de la cinétique et l'atteinte de la fonction systolique ventriculaire gauche peuvent résulter de plusieurs mécanismes. Parmi eux, on note l'infarctus myocardique chez 5,5% des patients dans l'Euro-phospholipid project (27) en lien avec une athérosclérose accélérée des troncs coronaires épicaux et une thrombose coronaires. Les myocardites ne sont pas une manifestation rencontrée au cours du SAPL sauf en cas de LES associé.

7.2 Fonction diastolique

7.2.1 Ventricule gauche

Plusieurs études ont identifié des anomalies de la relaxation ventriculaire gauche par trouble du remplissage chez des patients porteurs d'un SAPL. (9,18,28–30) En effet ces sujets avaient par rapport aux sujets contrôles sains ou à des sujets lupiques des valeurs plus basses du pic de l'onde E mitrale (29), plus élevées du pic de l'onde A mitrale (29,30), un ratio de l'onde E/A plus bas (28–30), un temps de décélération de l'onde E plus long (29) et de relaxation isovolumique plus long (28,30). Ces anomalies échocardiographiques seraient cliniquement asymptomatiques (28) et indépendantes des comorbidités connues habituellement pour affecter la fonction diastolique (diabète, hypertension, pathologie coronarienne, atteinte valvulaire). Le mécanisme demeure inconnu bien que plusieurs hypothèses ont été proposées(9). La première serait l'ischémie causée par la thrombose de petits vaisseaux. La seconde correspondrait à une rigidité aortique accrue causée par l'athérosclérose aortique, plus importante dans cette population, qui serait lié à une transmission rapide des ondes de pression dans une aorte non compliant qui par augmentation de la post charge diminuerait le taux de remplissage ventriculaire gauche.

7.2.2 Ventricule droit

Tektonidou et al. ont montré une prévalence plus élevée de dysfonction diastolique du cœur droit, indépendamment d'une atteinte valvulaire ou d'une dysfonction systolique au cours du SAPL primaire et associé au LES en comparaison à des sujets normaux (21). Les paramètres altérés de la fonction diastolique du ventricule droit étaient représentés par un temps de décélération prolongé et un temps de relaxation isovolumique prolongé. Paran et al, avaient aussi objectivé une altération de la fonction diastolique du VD plus fréquente au cours du SAPL primaire et associé au LES comparé à des patients Lupiques sans SAPL. Ainsi, les patients avec SAPL avaient au doppler trans-tricuspide un plus faible ratio E/A comparé à ceux sans SAPL.

7.3 Hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une des complications létales du SAPL exposant au risque de survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'une mort subite (31). Elle peut être la conséquence d'embolies pulmonaires à répétition ou d'une thrombose in situ. La prévalence de l'HTP était estimée à 3,5% chez le patient avec SAPL primaire et 1,8% (9,32). Une récente méta-analyse portant sur 4480 patients lupiques a montré une prévalence d'HTP de 12,3% chez les patients avec aPL et 7,3% chez ceux sans aPL (3). La présence d'aPL était associée de façon significative à augmentation du risque d'HTP. Ces aPL étaient aussi associés à un risque plus élevé d'HTAP du groupe 1 sans antécédent de thrombose laissant suggérer un mécanisme médié par la prolifération vasculaire.

7.4 Thrombus intracardiaque

La survenue d'un thrombus intracardiaque est une complication rare du SAPL. Il s'agit d'une complication redoutable car potentiellement source d'embolie pulmonaire ou artérielle systémique. Elle ne concernait que 0,4 % patients de la cohorte européenne (33). La formation de thrombus peut survenir dans toutes les cavités cardiaques mais toucherait préférentiellement les cavités droites. Ainsi, Erdogan et al ont mis en évidence 5 cas de thrombus intra-cardiaques localisés chez 2 patients dans l'oreillette droite, un patient dans le VD, un patient dans le VG et un patient dans l'auricule gauche (34). Ce thrombus est parfois partiellement calcifiée (35). Le diagnostic échographique peut être difficile, posant un

problème de diagnostic différentiel avec les tumeurs cardiaques. L'IRM permet alors de distinguer ces tumeurs intracardiaques qui sont classiquement hyperintenses sur les séquences pondérées en T2 et régulièrement rehaussées après injection de gadolinium tandis que les thrombi ne le sont pas. Le mécanisme de formation de ces thrombi chez ces patients reste peu clair.

7.5 Péricardite

Un seul cas de péricardite associée à un SAPL a été rapporté par Bijl et al.(36) Cette péricardite survenait dans un contexte de poussée d'insuffisance cardiaque globale avec atteinte des trois tuniques chez un patient suivi pour un SAPL associé au LES. Rétrospectivement, il est clair que cette péricardite rentrait dans le cadre de la série liée au LES et à l'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, la survenue d'un épanchement péricardique chez un patient recevant une anticoagulation pour un SAPL doit faire rechercher un hémopéricarde, même si cette complication spécifique reste rare.

8. Pourquoi s'intéresser aux atteintes cardiaques au cours du SAPL

8.1 Atteinte d'organe cible qui conditionne le pronostic

Comme dit précédemment, plusieurs auteurs ont identifié une incidence d'événements thromboemboliques (AVC ou périphérique) significativement plus élevée chez les patients avec atteinte valvulaire. De plus, les valvulopathies sévères nécessitent un remplacement valvulaire chirurgical qui peut grever le pronostic des patients tant en termes de survenue d'événements thromboemboliques, hémorragiques ou de décès. (19) En effet, plusieurs études ont montré une majoration de la morbidité et la mortalité péri-opératoire chez les patients avec SAPL bénéficiant d'un remplacement valvulaire chirurgical (25). Le taux de mortalité atteignait 12.5% dans une précédente étude (37). Les complications étaient le plus souvent liées à des événements thrombotiques ou hémorragiques.

8.2 Aucun traitement à ce jour

Un consensus datant de 2003 recommande une anticoagulation par warfarine/héparine chez les patients avec épaissement valvulaire et/ ou végétation qui ont manifesté un événement thrombo-embolique (23). Une anti-aggrégation plaquettaire prophylactique semble appropriée pour les patients avec épaissements valvulaires et/ou végétations asymptomatiques.

La plupart des publications ne distinguent pas clairement l'implication des traitements dans les différents types d'atteinte valvulaire (épaississement, endocardite), rendant difficile de conclure sur l'efficacité des différentes options thérapeutiques. Ainsi, il semblerait que l'utilisation d'une anticoagulation orale ou d'une anti-aggrégation plaquettaire ne permette pas la régression de ces anomalies valvulaires. En effet, Turiel et al ont prospectivement étudié des patients porteurs d'un SAPL primaire et n'ont pas identifié de modifications des atteintes cardiaques chez 64% d'entre eux alors que 17% avaient de nouvelles lésions.(15) Par ailleurs, la corticothérapie n'aurait pas d'efficacité sur ces lésions et pourrait même être délétère en accélérant un processus de cicatrisation valvulaire et en conduisant à une déformation de la valve. (10) Une étude pilote de phase II sur l'effet du rituximab dans les manifestations non thrombotiques du SAPL a montré dans le suivi à long terme de 3 patients avec atteinte valvulaire, un patient non répondeur et deux avec amélioration échocardiographique (38). En dépit du faible nombre de patients, ces résultats pourraient suggérer l'intérêt d'autres thérapeutiques pour freiner l'évolution des valvulopathies (Ex : Rapamycine) (39).

Enfin, à ce jour les facteurs de risque de progression des valvulopathies ne sont pas clairement définis.

**DEUXIEME PARTIE:
ETUDE ORIGINALE**

Title Page**Heart Valve Disease In Antiphospholipid Syndrome: Clinical And Laboratory Associations And Risk Factors For Disease Progression**

Author list

¹Lorraine University, Faculty of Medicine, F-54000 Nancy, France;²Nancy Academic Hospital, F-54000 Nancy, France;³Lorraine University, Inserm, DCAC, F-54000 Nancy, France;**Corresponding Author:**

Prof. Stephane Zuily

Service de Médecine Vasculaire

Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, CHRU de Nancy

Rue du Morvan, 54000 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex, France

Phone: +33 3 83 15 73 54

Fax: +33 3 83 15 70 38

Email: s.zuily@chru-nancy.fr**Keywords:** Antiphospholipid Syndrome, Antiphospholipid Antibodies, Systemic Lupus

Erythematosus, Heart Valve Disease, Libman-Sacks Endocarditis, Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis

Funding: None**Conflict of interest:** None

Abstract

Background: Antiphospholipid Syndrome is a heterogeneous autoimmune disease defined by thrombosis and/or pregnancy morbidity and persistent antiphospholipid antibodies (aPL). Besides these clinical complications, it has been showed that aPL were associated with a 3-fold increased risk for heart valve disease (HVD) including Libman-Sacks (LS) endocarditis. However in aPL-positive patients, we do not know why patients develop HVD; thus risk factors for HVD and HVD progression should be investigated.

Objectives: To identify clinical and laboratory variables associated with HVD including LS endocarditis as well as risk factors for HVD progression in patients with aPL and/ or systemic lupus erythematosus (SLE).

Materials and methods: We retrospectively reviewed transthoracic echocardiograms (TTE) from patients with aPL and/ or SLE realized between 2005 and 2017 in the Regional Competence Center for Systemic and Autoimmune Diseases at Nancy Academic Hospital, France. Multivariate logistic regression analysis using stepwise method was used to identify independent variables associated with HVD and LS endocarditis. Cox proportional model was used to identify risk factors for HVD progression

Results: Among 97 patients included in the analysis, HVD and LS were identified in 39 (40%) and 13 (13%) patients respectively. In multivariate analysis, factors associated with HVD was lupus (OR=3.44 [95% CI; 1.3-8.9]), while younger age (OR=0.94 [95% CI; 0.91-0.97]) was protective. In multivariate analysis, factors associated with LS were arterial hypertension (OR=11.95 [95% CI; 2.35-60.84]), and epilepsy (OR=12.97 [95% CI; 2.08-80.83]) while younger age (OR=0.92 [95% IC; 0.87-0.98]) was protective. Among 51 patients followed-up, 29 (57%) had a progression of HVD. In multivariate analysis, renal disease was the only risk factor associated with HVD progression (HR=4.29 [95% CI; 1.05-17.52], p=0,042), whereas history of obstetrical morbidity was a protective factor for HVD progression (HR=0.12 [95% CI; 0.015-0.971], p= 0,047).

Conclusion: Our study has confirmed that lupus is associated with HVD while arterial hypertension and epilepsy are associated with Libman-Sacks endocarditis. Furthermore, renal disease was an independent risk factor for HVD progression.

Introduction

Antiphospholipid Syndrome (APS) is a systemic autoimmune disorder characterized by recurrent thromboses and/or pregnancy morbidity in the presence of persistent antiphospholipid antibodies (aPL) namely anticardiolipin antibodies (aCL), anti- β 2-glycoprotein I antibodies (anti- β 2GPI), and lupus anticoagulant (LA). APS may occur alone (primary APS, PAPS) or in association with other autoimmune diseases, mainly systemic lupus erythematosus (SLE) (SLE-APS) (1). Other common features are associated with APS but not included in the revised classification criteria and are currently regarded as non-criteria APS manifestations (2-4). These include heart valve disease, thrombocytopenia and autoimmune haemolytic anemia, livedo reticularis, APS-related renal disease, and non-thrombotic neurological manifestations. Among these features, heart valve disease (HVD) is the most frequent cardiac manifestation of APS.

HVD is defined by either valve dysfunction, valve thickening, or vegetation also known as Libman-Sacks endocarditis. HVD is a potentially severe and life-threatening condition with the risk of stroke and the need for high-risk cardiac surgery (11). A recent meta-analysis demonstrated that aPL in SLE patients are associated with a 3-fold increased risk for HVD including Libman-Sacks endocarditis (12). In aPL-positive patients, it is unclear why some patients have HVD and identification of clinical and laboratory variables associated with HVD yielded conflicting results. Furthermore, no clear risk factors for HVD progression have been identified so far (11,16,19).

Thus the aims of our study were a) to describe echocardiogram characteristics of patients with aPL and/or systemic lupus erythematosus with a special focus on HVD, b) to identify clinical and laboratory features associated with HVD and c) to identify risk factors for HVD progression.

Patients and methods

We followed the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) statement during all stages of design, implementation and reporting of this study (40). (Supplemental Table)

Inclusion And Non-Inclusion Criteria

First patients with aPL and/or with SLE according to the 1997 American College of Rheumatology criteria were included in the study. Patients were classified as having APS if they fulfilled the revised classification criteria for definite APS (1,41). Second, data from transthoracic echocardiogram (TTE) must be available from the echocardiography laboratory at Nancy Academic Hospital.

Patients were not included if images from TTE were not recorded, echogenicity did not allow a full analysis, parasternal and apical 4 chamber view and color Doppler were missing.

Data Collection

The following clinical data were collected at baseline: age at inclusion, sex, body mass index, past medical history, cardiovascular risk factors, associated autoimmune disease, clinical criteria for definite APS, non-criteria manifestations, treatments.

The presence of aPL was defined as positivity for Lupus Anticoagulant LA and/or aCL and/or anti β 2GPI determined by enzyme linked immunosorbent assays (ELISA). LA was assessed according to the three-steps guidelines of the Subcommittee on LA of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) using Partial Thromboplastin Time – Lupus Anticoagulant (PTT-LA) and dilute Russel's Viper VenomTime (dRVVT) reagents. In all patients, LA positivity was confirmed in absence of anticoagulants. aCL were tested with an ELISA. As recommended, the cut-off was defined as the 99th percentile of values of more than 100 healthy controls.

2D echocardiography protocol

All patients underwent an echocardiogram with pulsed Doppler, continue Doppler and color with an available device (Vivid 7 or 9, General Electric Medical Systems, Horten, Norway) with a 2,5MHz (M5S) probe. Following variables were collected: Left ventricle: Structure and function were evaluated using parasternal and apical 4 chamber view. Dimensions, wall thickness and mass were measured in 2D parasternal long-axis. Left ventricle ejection fraction (LVEF) was calculated using Simpson method (apical 4 chamber view). Values recorded were: LVEF, LV characteristics (Septal Wall Thickness, Diastolic diameter, posterior wall thickness, left ventricle mass, transmitral peak E and A velocities, E/A ratio, E/E' ratio,

deceleration Time), left atrial surface and volume, HVD (insufficiency, stenosis, thickening or vegetation), right ventricle function (TAPSE, peak S), pulmonary arterial pressure measurement (tricuspid Vmax, right atrial-right ventricle gradient, inferior vena cava diameter), presence of valvular prosthesis. The valvular thickness was measured in 2D parasternal axis (valve opened) and apical four chamber axis (valve closed) at its maximum thickening and characterized whether it was localized or involving the whole leaflet. LS endocarditis was defined as an echogenic mass firmly attached to the valvular surface without any movement from the valvular leaflet. The severity of valve regurgitation was measured using Proximal Isovelocity Surface Area (Orifice regurgitant surface and regurgitant volume) (43) and if not available with the extension of the Doppler color jet (44). Stenosis severity was characterized either by the valvular surface if available or by the mean gradient using continued Doppler.

Heart valve disease was defined by: a) regurgitation (any grade) and/or stenosis (any grade) of mitral and/or aortic valve, b) lesions including: localized thickening involving the leaflet's proximal or middle portion, irregular nodules of the edge of the mitral and/or aortic valve according to Sidney criteria and previous studies. Libman-Sacks endocarditis was defined by a mass firmly attached to the leaflet surface showing no independent movement.

Regarding retrospective data analysis, we extracted in a predefined form data from original reports done by trained cardiologists who performed the TTE. Then a second reading of all images and videos of each TTE was performed by a trained cardiologist (NN). A comparison between the original report and the second reading was done. If discrepancies existed, they were resolved after a second reading by a trained cardiologist (SZ).

Follow-up

Patients were recruited between May 2003 and February 2014 and were prospectively followed-up in the context of their usual care. TTE were performed during follow-up to identify new or worsening HVD. We defined HVD progression (outcome) as either a) a new HVD diagnosed during follow-up in a patient who had no HVD identified at baseline, or b) a worsening HVD diagnosed during follow-up in a patient who had a HVD identified at baseline: new vegetation, increased regurgitation or stenosis grade.

Statistical analysis

Qualitative data were presented as numbers and percentages and were compared using non parametric Fisher's exact test. Quantitative data were presented as the mean with standard deviation (SD) if normally distributed, or median and interquartile range (IQR) if skewed (Shapiro-Wilk test) and were compared using non parametric Wilcoxon test.

Regarding the identification of variables associated with HVD, a bivariate analysis was performed to identify all clinical or laboratory features associated with HVD at baseline with a p value < 0.05. To identify which parameter was independently associated with HVD, a multivariate analysis using ascending stepwise was performed including all significant variables identified during the univariate analysis: a) for HVD: age, IgM anti β 2GP1 antibodies, and lupus; b) for LS endocarditis: age, arterial hypertension, arterial thrombosis, and epilepsy. The associations between the investigated factors and either HVD or LS endocarditis were presented as odds-ratios (OR).

Regarding the identification of predictors of new or worsening HVD, time to first event occurring during follow-up (i.e. new HVD or worsening HVD) or follow-up time in patients without event (censored observations) were analyzed by Kaplan–Meier method and cumulative rates of events were compared in relation to each variable by Log-rank test. A Cox proportional hazards model was built to identify variables associated with events during follow-up. Univariate analysis identified all clinical or laboratory variables associated with HVD during follow-up. To identify which parameter would be the best predictor of HVD, a multivariate analysis using ascending stepwise was performed and included arterial hypertension, statin therapy, renal disease (either SLE nephritis or APS-related renal disease), obstetrical clinical criteria for definite APS, immunosuppressive therapy and transient ischemic attack. The association between the investigated factors and HVD were presented as hazard ratios (HR). The assumption of proportionality was checked for all candidate variables. A p value < 0.05 was considered significant. SAS 9.13 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) was used to perform all analyses.

Ethical policies

Patients were retrieved from two previous studies (INTACT and APLART trials), which were approved by the institutional regional review board (CPP III Est); written informed consent was obtained from all subjects in accordance with the Declaration of Helsinki.

Results

Baseline characteristics

Among 183 patients eligible for inclusion, 86 were excluded due to no retrievable TTE data (Figure). Finally, ninety-seven patients with a mean age of 42 ± 14 years (78 women) were included. Among them, 49 SLE (18 SLE patients with or without aPL and 31 SAPS), 39 PAPS, and 9 asymptomatic aPL-positive patients. Venous thrombosis was the most frequent APS-related clinical manifestation (41%). Most frequent aPL tests were LA and aCL (respectively 71% and 70%). Clinical and laboratory characteristics are summarized in Table 1.

Regarding TTE parameters, mean LVEF was 61.5% and was preserved in all patients. No pulmonary hypertension was identified (mean systolic pulmonary arterial pressure was 23.8 ± 4.4 mmHg). All TTE parameters are summarized in Table 2. Thirty nine patients (40%) had a HVD at inclusion (24 patients with SLE). Most frequent valve involved was mitral valve whereas aortic disease was less frequently involved (Table 3). Mitral insufficiency was the predominant functional abnormality. Thirteen patients (13%) had a LS endocarditis mainly on the mitral valve (12%) and on the aortic valve (5%). After the exclusion of mild regurgitation and stenosis, the frequency of HVD in our population was 12%. Finally mean valve thickness was 4.5 ± 1.3 mm in parasternal long axis and 4.0 ± 1.1 mm in apical four chamber axis. Ninety patients had a mitral valve thickness > 3 mm [min-max: 2.2-9.2] in parasternal long axis view.

Parameters Associated With HVD

In univariate analysis, age, SLE, SLE nephritis or APS-related renal disease, IgM $\alpha 2$ GPI were associated with HVD. In multivariate analysis, only age and lupus remained independent variables significantly associated with HVD (Table 4). In the same way, age (OR=0.92 [95%

CI; 0.87-0.98], $p=0.009$), arterial hypertension (OR=11.95 [95% CI; 2.35-60.84], $p=0.003$) and epilepsy (OR=12.97 [95% CI; 2.08-80.83], $p=0.006$) remained independent factors associated with LS endocarditis.

Regarding TTE parameters (Table 5), in comparison with patients without HVD, those with HVD had a diastolic dysfunction characterized by an impaired filling with a higher peak A (0.8 ± 0.3 vs. 0.6 ± 0.2 cm/s, $p=0.02$) and a higher deceleration time (243.8 ± 125.6 vs. 192.0 ± 70.8 ms, $p=0.04$). Furthermore, they had an increased LV mass index ASE (100.7 ± 33.1 vs. 79.5 ± 25.8 g/m², $p=0.02$) and an increased LA volume index (42.7 ± 25.3 vs. 41.8 ± 3.7 ml/m², $p=0.004$).

Risk Factors For Heart Valve Disease Progression

Among 97 patients included at baseline, follow-up TTEs have been performed in 51 patients (53%). Mean time between the first and the last TTE was 38.4 months. Regarding 58 patients with no HVD identified at baseline, 28 had a second TTE: 19 had still no HVD during follow-up and 9 developed a new HVD. Regarding 39 patients with a HVD identified at baseline, 23 had a second TTE: 3 had an improvement of their HVD, 12 had a stable HVD and 8 had a worsening of their initial HVD diagnosed at baseline.

In univariate analysis, the following variables were associated with HVD progression: arterial hypertension, obstetrical clinical criteria for definite APS, TIA, renal disease (either SLE nephritis or APS-related renal disease), immunosuppressive therapy, statins. Then, renal disease was the only independent predictor of HVD progression (HR= 4.29 [CI 95%; 1.05-17.52], $p=0.042$) while a history of obstetrical morbidity was associated with a protective effect (HR=0.12 [CI 95%; 0.015-0.971], $p= 0.047$).

Discussion

This study performed according to the Sydney criteria for the definition of aPL-related heart valve disease has identified a prevalence of 40% of HVD in a population of aPL/SLE patients. Furthermore, risk factors for HVD and LS endocarditis were SLE and arterial hypertension, and epilepsy respectively. Risk factor for HVD progression was renal disease. We also demonstrated that obstetrical morbidity was associated with a lower risk of HVD progression. Our results are in line with a recent meta-analysis including 1656 SLE patients showing that the prevalence of HVD in SLE patients was 31% and 43% in SLE-aPL positive patients (12).

The pathogenesis of HVD in APS remains unclear: Deposition of immunoglobulins, aPL, immune-complexes, or complement, inflammation, or fibrin-platelet thrombi may lead to valvular lesions (45,46). Indeed, it has been suggested a similar auto-immunological mechanism to the one for intra vascular thrombosis. Blank et al. identified target epitopes of anti- β_2 -GP1 antibodies on valvular endothelial cells β_2 -GP1 receptors (47). These findings suggest that the pathogenesis could include aPL-mediated valvular endothelial cell activation with complement fixation, similar to endothelial cell injury in other vascular beds. The endocardium, particularly the surface of the left sided valves, is vulnerable to micro injuries because of stress, jet effect and turbulences. Alternatively, infective agents could cause not only the induction of auto-antibodies by molecular mimicry but also damage on the surface of a heart valve (26,45).

Regarding risk factors for HVD and LS endocarditis, we found that SLE as well as arterial hypertension and epilepsy were associated with higher risk for HVD and LS endocarditis respectively. Watad and al found similar results in a cross sectional study of 5018 SLE patients and their 25 090 sex and age matched patients: SLE and arterial hypertension were independent risk factors for HVD (48). Moreover, Vivero et al. also confirmed that arterial hypertension was an independent predictor of valve dysfunction but not of valve thickness (49). A detrimental association between arterial hypertension and aortic valve stenosis has been described (50,51). Potential explanations included first the possibility that hypertension results in abnormally high tensile stress on aortic leaflets, and second that turbulent flow patterns associated with high volume rates may lead to low shear stress, endothelial injury and disruption as seen in atherosclerotic lesions. Other authors have stressed out the links between arterial hypertension, atherosclerosis, event and HVD. Thus the association between arterial hypertension and HVD needs to be clarified.

Likewise previous studies, we found that epilepsy was associated with an increased risk for LS endocarditis (22,52). The pathogenesis of HVD and cerebral abnormalities in APS is not entirely clear. Only ischaemic stroke is reasonably well established and accepted as a diagnostic criterion for the syndrome. Although in some patients seizures may be attributed to ischaemic foci, the link between aPL and epilepsy has not been clearly teased out independently from ischaemic stroke (53–55).

We found that age was a protective factor for HVD. Djokovic and al found in their prospective Serbian cohort of APS and SLE-APS patients, that a more advanced age was associated with valve thickening and dysfunction. (56) Vivero et al. found age at the time of the echocardiogram as an independent predictor of valvular dysfunction and thickening, whereas age at diagnosis was only predictive of thickening but not of dysfunction (49). Degenerative process of age probably increases the susceptibility for suffering injury on the valvular endocardium. In addition, the events of valvulitis and cicatrization occurring during the course of disease could promote the development of thickening and deformation, resulting in valvular dysfunction in older patients (57).

Regarding aPL assays, we did not find any significant association with antibodies and HVD in multivariate analysis. Indeed, IgM anti- β_2 GP1 was associated with HVD in univariate analysis, but the association was no more significant in multivariate. The meta-analysis on the topic demonstrated a strong risk of HVD associated with IgG aCL and LA. No available study with anti- β_2 GP1 antibodies was available in 2011. More recently, Watad et al. found no significant association between anti- β_2 GP1 antibodies, aCL and LA and HVD in univariate analysis, but a significant association of any aPL (LA, anti- β_2 GP1 and aCL) in multivariate analysis (48). Another study by Ciesla and al. observed significant HVD in patients with higher IgG anti- β_2 GP1, but found no statistical difference with IgM anti- β_2 GP1(58). Further studies including β_2 -Glycoprotein I antibody analysis are needed to improve knowledge on HVD in aPL syndrome.

Regarding risk factors for HVD progression, renal disease remained the only one significantly associated with HVD. Similarly, another study has demonstrated an association between lupus nephritis and LS endocarditis progression. HVD and APS-related renal disease could

share common mechanisms, as renal lesions are located in intrarenal microvessels and are defined as either a thrombotic occlusion or a narrowing of the lumen due to intimal hyperplasia leading to a cortical ischemic atrophy (45). This finding suggest tracks for further researches to clarify the shared mechanisms between HVD and APS-related renal disease, and provide in a second time a support for clinical trials on new treatments.

Regarding TTE parameters, patients with HVD experienced more diastolic dysfunction than those without HVD. It has been shown that SAPS (28) and PAPS (29,30) patients were more prone to have a diastolic dysfunction in comparison with controls, however no analysis related to HVD was performed. This support the hypothesis that diastolic dysfunction could be due to HVD more than myocardial involvement. This remains to be further investigated.

Our study has some limitations: first the retrospective nature of the study that expose to a potential bias, as not all the patients followed in our center benefit from regular echocardiograms.

In conclusion, our study has identified that SLE, arterial hypertension and epilepsy are strongly associated with the presence of HVD including LS endocarditis in aPL-positive patients. Furthermore, renal disease was confirmed to be an independent risk factor for HVD progression whereas obstetrical morbidity was a protective factor. To clarify the pathophysiologic mechanism of this disease and reduce the burden of HVD, further prospective inception cohorts and clinical trials are needed.

Table 1: Baseline Characteristics Of The Total Population

| | Total population N=97 |
|--|----------------------------------|
| Patient Characteristics | |
| Mean age (yo, mean±SD) | 42±14 |
| Body Mass Index (kg/cm ² , mean±SD) | 25±5 |
| Female, n/N (%) | 76/97 (78) |
| Lupus, n/N (%) | 49/97 (50) |
| Cardiovascular Risk Factors, n/N (%) | |
| Hypertension | 18/97 (19) |
| Diabetes Mellitus | 1/96 (1) |
| Dyslipidaemia | 16/97 (19) |
| Obesity | 14/96 (15) |
| Smoking | 37/97 (38) |
| Criteria For Definite APS, n/N (%) | |
| Clinical Criteria | |
| Venous Thrombosis | 40/97 (41) |
| Arterial Thrombosis | 30/97 (31) |
| Small Vessels Thrombosis | 21/97 (22) |
| Obstetrical Morbidity | 25/77 (32) |
| Early Fetal Loss | 4/75 (5) |
| Late Fetal Loss | 12/75 (16) |
| Prematurity | 5/75 (7) |
| Laboratory criteria | |
| Lupus Anticoagulant | 68/96 (71) |
| Anticardiolipin Antibodies | 67/96 (70) |
| Anti-β ₂ -Glycoprotein I Antibodies | 49/84 (58) |
| Triple Positivity | 41/97 (42) |
| Non-Criteria Manifestations, n/N (%) | |
| Superficial Vein Thrombosis | 4/96 (4) |
| Livedo | 16/96 (17) |
| Renal Disease | 23/96 (24) |
| TIA | 11/96 (11) |
| Epilepsy | 8/91 (9) |
| Chorea | 1/96 (1) |
| Haemolytic Anaemia | 7/96 (7) |
| Thrombocytopenia | 37/96 (39) |
| Treatments, n/N (%) | |
| LMWH | 2/77 (3) |
| Vitamin K Antagonists | 39/77 (51) |

| | |
|-------------------------------|------------|
| Antiplatelet Therapy | 34/77 (33) |
| Corticosteroids | 25/77 (32) |
| Hydroxychloroquine | 28/77 (37) |
| Immunosuppressive Therapy | 8/77 (10) |
| Oral Contraceptive Pills | 4/77 (5) |
| Substitutive Hormonal Therapy | 1/77 (1) |
| Statins | 19/77 (25) |

APS: Antiphospholipid Syndrome; LMWH: Low Molecular Weight Heparin; TIA: Transient Ischemic Attack;

Table 2: Baseline Trans-Thoracic Echocardiogram Parameters Of Patients At Baseline

| | Total population mean±SD (n=97) |
|---|--|
| Patient Characteristics | |
| Mitral Valve Thickness, mean±SD | |
| Mean thickness PS (mm) | 4.5±1.3 (97) |
| Mean thickness 4C (mm) | 4.0±1.2 (97) |
| LVEF (%) | 61.4±8.4 (97) |
| Diastolic function parameters | |
| SWT (mm) | 9.5±2.2 (71) |
| LVDD (mm) | 47.4±6.2 (71) |
| PWT (mm) | 8.9±2.1 (69) |
| LV mass index ASE (g/m ²) | 87.5±30.3 (64) |
| LA Surface (cm ²) | 16.1±4.8 (65) |
| LA volume 4C (ml) | 36.5±19.3 (42) |
| Peak E (cm) | 0.8±0.3 (79) |
| DT (ms) | 211.7±97.9 (77) |
| Peak A (cm/s) | 0.7±0.3 (77) |
| E/A ratio | 1.3±0.8 (77) |
| E/E' lateral | 7.0±4.8 (45) |
| Right Ventricle Parameters | |
| TAPSE (mm) | 23.8±4.4 (42) |
| TDI Peak S (cm/s) | 12,3±4.2 (17) |
| Peak TR (cm/s) | 2.3±0.4 (45) |
| RA/RV Gradient (mmHg) | 20.85±4.40 (49) |
| Inferior Vena Cava Diameter (cm) | 1.4±0.6 (19) |

ASE: American Society of Echocardiography; ICV: Inferior Cava Vein; LA: Left Atrium; LV: Left Ventricle; LVDD: Left Ventricle End Diastolic Diameter; LVEF: Left Ventricle Ejection Fraction; Max: maximal; PWT: Posterior Wall Thickness; PS: ParaSternal axis view; RA: Right Atrium; RV: Right Ventricle; SWT: Septal Wall Thickness; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; TDI: Tissue Doppler Imaging TR: Tricuspid Regurgitation; 4C: 4 chamber view

Table 3: Heart Valve Involvement At Baseline And Follow-Up

| | Number of patients at baseline, n (%) N=97 | Number of patients at follow-up, n (%) N=51 |
|------------------------|---|--|
| HVD involvement | 39 (40%) | 29 (57%) |
| Regurgitation | 34 (35%) | 25 (49%) |
| Aortic | 10 (10%) | 6 (12%) |
| Mitral | 28 (29%) | 20 (39%) |
| Stenosis | 7 (7%) | 5 (10%) |
| Aortic | 3 (3%) | 3 (6%) |
| Mitral | 4 (4%) | 2 (4%) |
| LS endocarditis | 13 (13%) | 16 (31%) |
| Aortic | 4 (4%) | 5 (10%) |
| Mitral | 11 (11%) | 13 (25%) |

LS: Libman-Sacks

Table 4: Comparison Of Characteristics Of Patients According To The Presence of Heart Valve Disease

| | Heart Valve Disease N=39 | No Heart Valve Disease N=58 | P value |
|--|---|--|----------------|
| Patient Characteristics, mean±SD, n/N (%) | | | |
| Mean age (year) | 48±15 | 37±18 | 0.0008 |
| Body Mass Index (kg/cm ²) | 25±5 | 25±5 | 0.92 |
| Female, n/N (%) | 30/39 (62) | 46/58 (79) | 0.81 |
| Lupus, n/N (%) | 24/39(22) | 23/58 (40) | 0.04 |
| Cardiovascular Risk Factors, n/N (%) | | | |
| Hypertension | 11/39 (28) | 7/58 (12) | 0.06 |
| Diabetes Mellitus | 0/39 (0) | 1/57 (2) | 0.99 |
| Dyslipidaemia | 4/39 (12) | 12/58 (21) | 0.25 |
| Obesity | 7/39 (18) | 7/57 (12) | 0.56 |
| Smoking | 15/39 (38) | 22/58 (38) | 0.99 |
| APS criteria | | | |
| Clinical Criteria, n/N (%) | | | |
| Venous Thrombosis | 16/39 (41) | 24/58 (41) | 0.99 |
| Arterial Thrombosis | 16/39 (41) | 14/58 (24) | 0.12 |
| Small Vessels Thrombosis | 12/39 (31) | 9/58 (16) | 0.08 |
| Obstetrical Morbidity | 8/30 (27) | 17/47 (36) | 0.46 |
| Early Fetal Loss | 0/30 (0) | 4/45 (9) | 0.15 |
| Late Fetal Loss | 6/30 (20) | 6/45 (13) | 0.53 |
| Prematurity | 0/30 (0) | 5/45 (11) | 0.08 |
| Laboratory criteria, mean±SD | | | |
| Lupus Anticoagulant, n/N (%) | 24/38 (63) | 44/58 (76) | 0.25 |
| aCL Antibodies, n/N (%) | 26/38 (66) | 42/58 (72) | 0.5 |
| aCL IgG ELISA (UI/L) | 96±196 | 83±191 | 0.80 |
| aCL IgG ACUSTAR (UI/L) | 443±848 | 250±442 | 0.59 |
| aCL IgM ELISA (UI/L) | 7±9 | 22±54 | 0.02 |
| aCL IgM ACUSTAR (UI/L) | 26±49 | 93±489 | 0.35 |
| aCL IgA ACUSTAR (UI/L) | 23±55 | 26±44 | 0.06 |
| Anti-β ₂ -Glycoprotein I Antibodies | 18/34 (53) | 31/50 (62) | 0.50 |
| Anti-β ₂ GPI IgG ELISA (UI/L) | 35±42 | 33±40 | 0.90 |
| Anti-β ₂ GPI IgG ACUSTAR (UI/L) | 2170±5139 | 1029±1777 | 0.26 |
| Anti-β ₂ GPI IgM ELISA (UI/L) | 11±16 | 36±69 | 0.08 |
| Anti-β ₂ GPI IgM ACUSTAR (UI/L) | 14±30 | 63±34 | 0.53 |
| Anti-Domain I of β ₂ GPI (UI/L) | 467±1181 | 246±796 | 0.59 |

| | | | |
|---|------------|------------|------|
| Anti-β2 GPI IgA ACUSTAR (UI/L) | 23±47 | 27±49 | 0.33 |
| Triple Positivity | 15/39 (38) | 26/58 (45) | 0.68 |
| Non-Criteria Manifestations, n/N (%) | | | |
| Superficial Vein Thrombosis | 2/39 (5) | 2/57 (4) | 0.99 |
| Livedo | 8/39 (21) | 8/57 (14) | 0.42 |
| Renal Disease | 14/39 (36) | 9/57 (16) | 0.03 |
| TIA | 6/39 (15) | 5/57 (9) | 0.35 |
| Epilepsy | 6/37 (16) | 2/54 (4) | 0.06 |
| Chorea | 0/39 (0) | 1/57 (2) | 0.99 |
| Haemolytic Anaemia | 5/39 (13) | 2/57 (4) | 0.12 |
| Thrombocytopenia | 18/39 (46) | 19/57 (33) | 0.29 |
| Treatments, n/N (%) | | | |
| LMWH | 0/31 (0) | 2/46 (4) | 0.51 |
| Vitamin K Antagonists | 18/31 (58) | 21/46 (46) | 0.35 |
| Antiplatelet Therapy | 15/39 (48) | 19/46 (41) | 0.64 |
| Corticosteroids | 15/31 (48) | 10/46 (22) | 0.02 |
| Hydroxychloroquine | 12/31 (39) | 16/46 (35) | 0.81 |
| Immunosuppressive Therapy | 5/31 (16) | 3/46 (7) | 0.26 |
| Oral Contraceptive Pills | 2/31(6) | 2/46 (4) | 0.99 |
| Substitutive Hormonal Therapy | 1/32 (3) | 0/46 (0) | 0.40 |
| Statins | 9/31 (29) | 10/46 (22) | 0.59 |

APS: Antiphospholipid Syndrome; LMWH: Low Molecular Weight Heparin; TIA: Transient Ischemic Attack;

Table 5: Trans-thoracic Echocardiography Parameters According To The Presence of Heart Valve Disease

| | Heart Valve Disease N=39 | No Heart Valve Disease N=58 | P value |
|---|---|--|----------------|
| Mitral Valve Thickness, mean±SD | | | |
| Parasternal (mm) | 4.7±1.5 | 4.3±1.1 | 0.20 |
| 4 chamber (mm) | 4.2±1.4 | 3.9±9.5 | 0.59 |
| LVEF (%) | 61.8±7.5 | 61.3±8.9 | 0.68 |
| Diastolic function, mean±SD | | | |
| SWT (mm) | 10.3±2.7 | 9.0±1.8 | 0.05 |
| LVDD (mm) | 48.9±6.1 | 46.6±6.2 | 0.21 |
| PWT (mm) | 9.3±2.2 | 8.6±2.0 | 0.30 |
| LV mass index ASE (g/m ²) | 100.7±33.1 | 79.5±25.8 | 0.02 |
| LA volume 4C (ml) | 42.7±25.3 | 41.8±3.7 | 0.004 |
| Peak E (cm/s) | 0.9±0.5 | 0.8±0.2 | 0.25 |
| DTE (ms) | 243.8±125.6 | 192.0±70.8 | 0.04 |
| Peak A (cm/s) | 0.8±0.3 | 0.6±0.2 | 0.02 |
| E/A ratio | 1.2±0.9 | 1.3±0.7 | 0.07 |
| E/E' lateral | 9.3±6.9 | 5.6±2.3 | 0.02 |
| E/E' septal | 8.1±2.7 | 7.1±1.7 | 0.47 |
| Right Ventricle, mean | | | |
| TAPSE (mm) | 24.3±4.9 | 23.6±4.3 | 0.69 |
| TDI Peak S (cm/s) | 14.0±1.8 | 11.2±4.9 | 0.35 |
| Peak TR (cm/s) | 2.4±0.4 | 2.2±0.3 | 0.16 |
| RA/RV Gradient (mmhg) | 23.1±7.8 | 19.5±5.1 | 0.14 |
| Inferior Vena Cava Diameter (cm) | 1.5±0.6 | 1.4±0.5 | 0.71 |

ASE: American Society of Echocardiography; ICV: Inferior Cava Vein; LA: Left Atrium; LV: Left Ventricle; LVDD: Left Ventricle end Diastolic Diameter; LVEF: Left Ventricle Ejection Fraction; Max: maximal; PWT: Posterior Wall Thickness; PSG: Parasternal Axis view; RA: Right Atrium; RV: Right Ventricle; Thick: thickness; TR: Tricuspid Regurgitation; 4C: 4 chamber view

Table 6: Univariate And Multivariate Analysis Identifying Variables Associated With Heart Valve Disease

| Characteristics | Patients, n | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|------------------------|-------------|------------------------|----------------|------------------------|----------------|
| | | Odds Ratio (95% CI) | <i>P</i> value | Odds Ratio (95% CI) | <i>P</i> value |
| Age | | Years | 0.0008 | | 0.0003 |
| Yes | 39 | 48±15 | | 0.94 (0.91-0.97) | |
| No | 58 | 37±12 | | 1 | |
| Lupus | | | 0.04 | | 0.01 |
| Yes | 24 | 2.43 (1.06-5.60) | | 3.44 (1.3-8.9) | |
| No | 15 | 1 | | 1 | |
| Renal Disease | | | 0.03 | | |
| Yes | 14 | 2.99 (1.14-7.85) | | | |
| No | 25 | 1 | | | |
| aCL IgM ELISA | | UI/L | 0.02 | | |
| Yes | 33 | 7±9 | | | |
| No | 53 | 22±54 | | | |
| Corticosteroids | | | 0.03 | | |
| Yes | 31 | 15 | | | |
| No | 46 | 10 | | | |

Table 7: Risk Factors For Heart Valve Disease Progression: Univariate and Multivariate Analyses Using

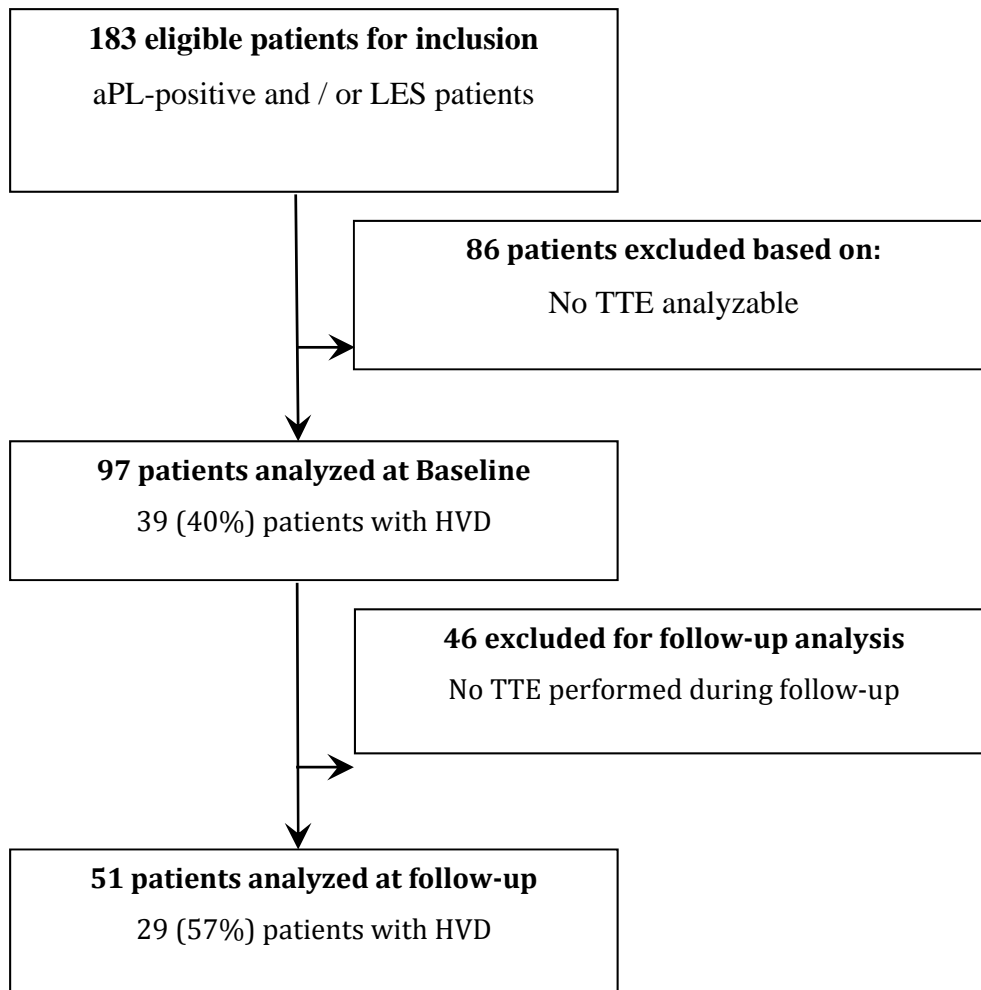
| Characteristics | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| | Hazard Ratio (95% CI) | <i>P</i> value | Hazard Ratio (95% CI) | <i>P</i> value |
| Arterial Hypertension | | 0.0002 | | |
| Yes | 7.73 (2.66-22.5) | | | |
| No | 1 | | | |
| Obstetrical Clinical Criteria | | 0.05 | | 0.047 |
| Yes | 0.13 (0.02-1.04) | | 0.12 (0.015-0.971) | |
| No | 1 | | 1 | |
| Renal Disease | | 0.09 | | 0.042 |
| Yes | 2.28 (0.87-5.95) | | 4.29 (1.05-17.52) | |
| No | 1 | | 1 | |
| Statins | | 0.008 | | |
| Yes | 5.1 (1.53-17.01) | | | |
| No | 1 | | | |

Title: Heart Valve Disease In SLE and/ or Antiphospholipid-Positive Patients: Current Evidence Of The Literature

| Prospective with Follow- up | | | | | | | |
|-----------------------------|------------------|--------------|--------|--|--------------------|--|--|
| Author | Publication Date | SLE Patients | aPL, n | Definition of HVD | HVD at baseline, n | Variables associated with HVD | Predictors of HVD progression |
| Roldan | 1996 | 69 | | Thickening >3mm for mitral valve and >2mm for aortic valve, vegetation, regurgitation | 42 | Higher corticosteroid dose | Stroke or peripheral embolism, higher erythrocyte sedimentation rate |
| Morelli | 2003 | 71 | 37 | Thickening >4 mm for the mitral valve and >3 mm for the aortic valve, vegetation, regurgitation | 31 | Stroke, aCL positive | Stroke |
| Espinola Zavaleta | 2004 | 0 | 24 | Thickening >5mm for mitral and tricuspid valves and >3mm for aortic valve, regurgitation, stenosis | 17 | | |
| Perez Villa | 2005 | 61 | 23 | Thickening >3mm for mitral valve and >2 mm for aortic valve, regurgitation, stenosis, vegetation | 24 | Age, Ig aCL, LA, aPL antiplatelet therapy, stroke | IgM aCL, aPL, LAC and aCL in severe HVD |
| Turiel | 2005 | 0 | 56 | Thickening >5mm for mitral and tricuspid valves and >3mm for aortic valve, regurgitation, stenosis | 32 | High IgG aCL titers, previous multiple thrombotic events | High IgG aCL titers |
| Moyssakis | 2007 | 342 | 28 | Vegetation | 38 | Disease duration and activity, arterial and venous thrombosis, pericarditis, lupus nephritis, thrombocytopenia, haemolytic anaemia, IgM and IgG aCL, antiphospholipid syndrome | Lupus nephritis, hemolytic anemia, thrombocytopenia |
| Pardos-Gea | 2009 | 19 | 53 | Thickening >3mm for mitral valve and >2 mm for aortic valve, regurgitation, stenosis, vegetation | 29 | Arterial thrombosis, atherosclerotic risk factors, livedo, antiplatelet therapy, migraine | |
| Kampolis | 2014 | 65 | 59 | Vegetation, diffuse thickening resulting in stenosis or regurgitation | 32 | | Disease duration, SLE or APS |

Retrospective or prospective

| Author | Publication Date | SLE Patients | aPL, n | Definition of HVD | HVD at baseline, n | Variables associated with HVD |
|-----------------|------------------|--------------|--------|--|--------------------|--|
| Nihoyannopoulos | 1990 | 93 | 50 | Thickening with or without valvular dysfunction, vegetation | 26 | IgM-IgG aCL high titers |
| Leung | 1990 | 75 | 23 | Thickening, regurgitation | 23 | aPL positivity |
| Khamashta | 1990 | 132 | 50 | Vegetation, regurgitation | 32 | aPL positive |
| Brenner | 1991 | 0 | 34 | Thickening >5mm, Vegetation, Restricting, Regurgitation | 11 | Arterial thrombosis |
| Ong | 1992 | 23 | 6 | | 12 | |
| Cervera | 1992 | 70 | 37 | Thickening, regurgitation, stenosis | 31 | IgG and IgM aCL, LA |
| Galve | 1992 | 0 | 28 | Thickness, regurgitation | 10 | Venous thrombosis |
| Sturfeld | 1992 | 75 | 24 | Thickening, vegetation, dysfunction | 20 | Prolonged corticosteroid treatment, high concentration IgG aCL |
| Lagana | 1993 | 60 | 25 | | 21 | |
| Giunta | 1993 | 50 | 19 | | 9 | longer disease duration, IgG aCL |
| Jouhikainen | 1994 | 74 | 37 | | 5 | HVD, CAD, HF and PF together were significantly associated with history of leg ulcers, HVD was associated in all 5 patients who had LA |
| Hosaka | 1994 | 65 | 25 | | 9 | Moderate or severe MR were significantly associated with antiphospholipid antibodies |
| Meyer | 1995 | 9 | 37 | | 9 | |
| Gabrielli | 1995 | 39 | 27 | | 15 | High levels of aCL |
| Munoz-Rodriguez | 2001 | 43 | 113 | | 21 | Thrombosis, arterial thrombosis, stroke, trombocitopenia, hemolytic anemia, livedo reticularis, LA and abeta2-GPI (IgG isotype) |
| Falcao | 2002 | 70 | 35 | Regurgitation | 5 | |
| Lesczczynski | 2003 | 52 | 28 | | 18 | Disease duration, aCL positivity particularly IgG |
| Shahin | 2004 | 62 | 14 | | 19 | Higher levels of anti-Ro/SS-A |
| Roldan | 2005 | 37 | 16 | Thickening >3mm for mitral valve and >2mm for aortic valve, vegetation, regurgitation | 25 | Cerebrovascular disease |
| Farzaneh-Far | 2006 | 200 | 42 | Nodules, regurgitation | 113 | aPL positive, high IgG aPL levels |
| Zhang | 2006 | 43 | 14 | | 17 | aCL positivity |
| Roldan | 2007 | 69 | 46 | Thickening >3mm for mitral valve and >2mm for aortic valve, vegetation, regurgitation | 38 | Any focal brain lesion, cerebral infarcts, white matter lesions and punctate lesions |
| Bourré-Tessier | 2011 | 217 | 70 | Insufficiency, stenosis, thickening | 87 | Use of corticosteroids, use of anticoagulants was protective |
| Stojanovich | 2013 | 108 | 333 | Focal leaflet thickening, regurgitation, Vegetation | 11 | Epilepsy, depression |
| Ciesla | 2014 | | 33 | | 9 | Elevated levels of IgG antiB2GP1, IgG antiB2GP1 D1, IgG aCL |
| Djokovic | 2014 | 114 | 374 | Thickening, dysfunction, vegetation | 16 | Age, higher IgG aCL levels |
| Vivero | 2016 | 211 | 55 | Thickening more than 3 mm for mitrale valve or an aortic valve more than 2mm, regurgitation, stenosis and/or vegetations | 53 | Age, thrombocytopenia hypertension and aPL |
| Watad | 2017 | 5018 | 979 | Stenosis or regurgitation of the aortic/mitral valve in the medical records | | In multivariate: age, male gender, hypertension, SLE, aPL (anti-CL, b-2GPI, LAC) |

Figure: Flow chart

References

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH*. 2006 Feb;4(2):295–306.
2. Nochy D, Daugas E, Hill G, Piette J-C. [Anti-phospholipid syndrome nephropathy]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003 Feb;154(1):51–8.
3. Zuily S, Domingues V, Suty-Selton C, Eschwège V, Bertoletti L, Chaouat A, et al. Antiphospholipid antibodies can identify lupus patients at risk of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2017 Jun;16(6):576–86.
4. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017 Mar;151 Suppl 1:S43–7.
5. Wahl D, Saadi L, Perret-Guillaume C, Membre A, Frederic M, Devignes J, et al. Syndrome des antiphospholipides. Classification actuelle et indications thérapeutiques. *Médecine Thérapeutique*. 2007 Mar 1;13(2):111–21.
6. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the “CAPS Registry.” *J Autoimmun*. 2009 Jun;32(3–4):240–5.
7. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016 Dec;15(12):1120–4.
8. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Revisiting Libman-Sacks endocarditis: a historical review and update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 Jun;36(2–3):126–30.
9. Silbiger JJ. The cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome and their echocardiographic recognition. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2009 Oct;22(10):1100–1108; quiz 1195.
10. Zuily S, Huttin O, Mohamed S, Marie P-Y, Selton-Suty C, Wahl D. Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Apr;15(4):320.
11. Moysakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med*. 2007 Jul;120(7):636–42.
12. Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwège V, Bruntz J-F, Bode-Dotto E, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation*. 2011 Jul 12;124(2):215–24.
13. Espinola-Zavaleta N, Amigo MC, Vargas-Barrón J, Keirns C, Cárdenas AR, Vidal M, et al. Two and three-dimensional echocardiography in primary antiphospholipid syndrome: misdiagnosis as rheumatic valve disease. *Lupus*. 2001 Jul 1;10(7):511–3.
14. Erdogan D, Goren MT, Diz-Kucukkaya R, Inanc M. Assessment of cardiac structure and left atrial appendage functions in primary antiphospholipid syndrome: a transesophageal echocardiographic study. *Stroke*. 2005 Mar;36(3):592–6.
15. Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, Crema C, Sarzi-Puttini P, Rossi E. Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography. *Lupus*. 2000;9(6):406–12.
16. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Bonizzato S, Muzzupappa S, Atzeni F, et al. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol*. 2005 Aug 15;96(4):574–9.

17. Zavaleta NE, Montes RM, Soto ME, Vanzzini NA, Amigo M-C. Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic followup study. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2402–7.
18. Pardos-Gea J, Avegliano G, Evangelista A, Vilardell M, Ordi-Ros J. Cardiac manifestations other than valvulopathy in antiphospholipid syndrome: long-time echocardiography follow-up study. *Int J Rheum Dis*. 2015 Jan;18(1):76–83.
19. Perez-Villa F, Font J, Azqueta M, Espinosa G, Pare C, Cervera R, et al. Severe valvular regurgitation and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: A prospective, long-term, followup study. *Arthritis Care Res*. 2005 Jun 15;53(3):460–7.
20. Morelli S, Bernardo ML, Viganego F, Sgreccia A, De Marzio P, Conti F, et al. Left-sided heart valve abnormalities and risk of ischemic cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(11):805–12.
21. Tektonidou M, Ioannidis J, Moysakis I, Boki K, Vassiliou V, Vlachoyiannopoulou... P, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001 Jan;60(1):43–8.
22. Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, Sibbitt WL. Valvular heart disease by transthoracic echocardiography is associated with focal brain injury and central neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cardiology*. 2007;108(4):331–7.
23. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, McCarty G, Forastiero R, Krilis S, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus*. 2003;12(7):518–23.
24. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):165–73.
25. Colli A, Mestres CA, Espinosa G, Plasín MA, Pomar JL, Font J, et al. Heart valve surgery in patients with the antiphospholipid syndrome: analysis of a series of nine cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Jan 1;37(1):154–8.
26. Gorki H, Malinovski V, Stanbridge RDL. The antiphospholipid syndrome and heart valve surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2008 Feb;33(2):168–81.
27. Cervera R, Boffa M-C, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009 Sep;18(10):889–93.
28. Paran D, Caspi D, Levartovsky D, Elkayam O, Kaufman I, Litinsky I, et al. Cardiac dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):506–10.
29. Hasnie AM, Stoddard MF, Gleason CB, Wagner SG, Longaker RA, Pierangeli S, et al. Diastolic dysfunction is a feature of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J*. 1995 May;129(5):1009–13.
30. Coudray N, de Zuttere D, Blétry O, Piette JC, Wechsler B, Godeau P, et al. M mode and Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in primary antiphospholipid syndrome. *Br Heart J*. 1995 Nov;74(5):531–5.
31. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002 Mar;61(3):195–8.
32. Zuily S, Wahl D. Pulmonary hypertension in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Jan;17(1):478.

33. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019–27.
34. Erdogan D, Goren MT, Diz-Kucukkaya R, Inanc M. Assessment of cardiac structure and left atrial appendage functions in primary antiphospholipid syndrome: a transesophageal echocardiographic study. *Stroke.* 2005 Mar;36(3):592–6.
35. Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, Neme RO, Sevillano JFA, Maiori ME, et al. Left ventricular thrombus mimicking primary cardiac tumor in a patient with primary antiphospholipid syndrome and recurrent systemic embolism. *Cardiol J.* 2009;16(6):560–3.
36. Bijl M, Brouwer J, Kallenberg GG. Cardiac abnormalities in SLE: pancarditis. *Lupus.* 2000;9(4):236–40.
37. Erdozain J-G, Ruiz-Irastorza G, Segura M-I, Amigo M-C, Espinosa G, Pomar J-L, et al. Cardiac valve replacement in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Care Res.* 2012 Aug 1;64(8):1256–60.
38. Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb;65(2):464–71.
39. Pons I, Espinosa G, Cervera R. [Efficacy and safety of rituximab in the treatment of primary antiphospholipid syndrome: analysis of 24 cases from the bibliography review]. *Med Clin (Barc).* 2015 Feb 2;144(3):97–104.
40. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008 Apr;61(4):344–9.
41. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725.
42. Zuily S, Regnault V, Guillemin F, Kaminsky P, Rat A-C, Lecompte T, et al. Superficial vein thrombosis, thrombin generation and activated protein C resistance as predictors of thromboembolic events in lupus and antiphospholipid patients. A prospective cohort study. *Thromb Res.* 2013 Jul;132(1):e1-7.
43. Cooper A. New ASE Guidelines for Evaluating Valve Regurgitation – An Integrative Approach | American Society of Echocardiography [Internet]. [cited 2018 Mar 23]. Available from: <http://asecho.org/new-ase-guidelines-for-evaluating-valve-regurgitation-an-integrative-approach/>
44. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: - eacvi-recommendations-valvular-regurgitation-summary.pdf [Internet]. [cited 2018 Mar 23]. Available from: https://www.esccardio.org/static_file/Esccardio/Subspecialty/EACVI/position-papers/eacvi-recommendations-valvular-regurgitation-summary.pdf
45. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol.* 2016 Jun;3(2):75–84.
46. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, McCarty G, Forastiero R, Krilis S, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus.* 2003;12(7):518–23.

47. Blank M, Shani A, Goldberg I, Kopolovic J, Amigo MC, Magrini L, et al. Libman-Sacks endocarditis associated with antiphospholipid syndrome and infection. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):589-92.
48. Watad A, Tiosano S, Grysman N, Comaneshter D, Cohen AD, Shoenfeld Y, et al. The association between systemic lupus erythematosus and valvular heart disease: an extensive data analysis. *Eur J Clin Invest.* 2017 May;47(5):366-71.
49. Vivero F, Gonzalez-Echavarri C, Ruiz-Estevez B, Maderuelo I, Ruiz-Irastorza G. Prevalence and predictors of valvular heart disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2016 Dec;15(12):1134-40.
50. Katsi V, Georgiopoulos G, Oikonomou D, Aggeli C, Grassos C, Papadopoulos DP, et al. Aortic stenosis, aortic regurgitation and arterial hypertension. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018 Jan 1;
51. Liakos CI, Grassos CA, Papadopoulos DP, Dimitriadis KS, Tsioufis CP, Tousoulis D. Arterial hypertension and aortic valve stenosis: Shedding light on a common "liaison." *Hellenic J Cardiol.* 2017 Jul 1;58(4):261-6.
52. Stojanovich L, Kontic M, Smiljanic D, Djokovic A, Stamenkovic B, Marisavljevic D. Association between non-thrombotic neurological and cardiac manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Oct;31(5):756-60.
53. Krause I, Leibovici L, Blank M, Shoenfeld Y. Clusters of disease manifestations in patients with antiphospholipid syndrome demonstrated by factor analysis. *Lupus.* 2007;16(3):176-80.
54. Chapman J, Rand JH, Brey RL, Levine SR, Blatt I, Khamashta MA, et al. Non-stroke neurological syndromes associated with antiphospholipid antibodies: evaluation of clinical and experimental studies. *Lupus.* 2003;12(7):514-7.
55. Keranen T, Palmio J. Antiphospholipid and antinuclear antibodies in patients with epilepsy or new-onset seizure disorders. *Am J Med [Internet].* [cited 2018 Feb 26]; Available from: http://www.academia.edu/29229341/Antiphospholipid_and_antinuclear_antibodies_in_patients_with_epilepsy_or_new-onset_seizure_disorders
56. Djokovic A, Stojanovich L, Kontic M, Stanisavljevic N, Radovanovic S, Marisavljevic D. Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc J IMAJ.* 2014 Mar;16(3):162-7.
57. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An Echocardiographic Study of Valvular Heart Disease Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 1996 Nov 7;335(19):1424-30.
58. Cieřla M, Wypasek E, Undas A. IgA Antiphospholipid Antibodies and Anti-Domain 1 of Beta 2 Glycoprotein 1 Antibodies are Associated with Livedo Reticularis and Heart Valve Disease in Antiphospholipid Syndrome. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* 2014 Oct;23(5):729-33.
59. Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, Matteson EL, Lerman LO, Lerman A. Antiphospholipid Syndrome: Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics. *J Am Coll Cardiol.* 2017 May 9;69(18):2317-30.
60. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël L-H, et al. Inhibition of the mTORC Pathway in the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):303-12.

Supplemental Table

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

| | Item No | Recommendation |
|---------------------------|---------|--|
| Title and abstract | 1 | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract: page 36 (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found: page 36 |
| Introduction | | |
| Background/rationale | 2 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported: page 37 |
| Objectives | 3 | State specific objectives, including any prespecified hypotheses: page 37 |
| Methods | | |
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper: page 38 |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection: page 38 |
| Participants | 6 | (a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up: page 38 |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable: page 38 |
| Data sources/measurement | 8* | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group: page 38 |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias: page 46 |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at: FLOW CHART |
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses: page 38 |
| Statistical methods | 12 | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding: page 40 (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions: page 40 (c) Explain how missing data were addressed: page 39 (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed: page 40 |
| Results | | |
| Participants | 13* | (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed: FLOW CHART (b) Give reasons for non-participation at each stage: FLOW CHART (c) Consider use of a flow diagram: FLOW CHART |
| Descriptive data | 14* | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders: Table 1 (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest: Table 1 (c) Summarise follow-up time: page 42 |
| Outcome data | 15* | Report numbers of outcome events or summary measures over time |
| Main results | 16 | (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included: page 42 |
| Discussion | | |
| Key results | 18 | Summarise key results with reference to study objectives: page 44 |

| | | |
|--------------------------|----|---|
| Limitations | 19 | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias: page 46 |
| Interpretation | 20 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence: page 46 |
| Generalisability | 21 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results: page |
| Other information | | |
| Funding | 22 | Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based: page |

**TROISIEME PARTIE:
CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

L'atteinte valvulaire au cours du SAPL, bien que ne faisant pas partie des critères diagnostiques de la maladie est une manifestation fréquente. Nous avons identifié que le lupus était associé à la présence d'une valvulopathie alors que l'hypertension artérielle et l'épilepsie étaient associées à l'endocardite de Libman-Sacks. Enfin, l'atteinte rénale (glomérulonéphrite lupique ou la néphropathie du SAPL) était un facteur de risque de nouvelle atteinte valvulaire ou de dégradation des atteintes valvulaires pré-existantes, alors qu'un antécédent obstétrical était un facteur protecteur de l'aggravation valvulaire.

L'atteinte valvulaire du SAPL est dans la grande majorité des cas asymptomatique (10). Elle n'est ainsi diagnostiquée que dans le cadre d'un bilan échocardiographique effectué à titre systématique. Cependant lorsqu'elle devient symptomatique, cette atteinte valvulaire est associée à une morbidité importante liée à sa principale complication les accidents vasculaires cérébraux, responsables d'une altération de la qualité de vie des patients. Par ailleurs, dans un nombre de cas moins important, cette atteinte valvulaire peut nécessiter un remplacement valvulaire chirurgical, qui est lui associé à une morbidité péri-opératoire élevée.

Nos résultats ont montré que l'atteinte rénale était associée à un risque 4 fois supérieur de détérioration des atteintes valvulaires. Ces deux manifestations du SAPL, atteinte rénale et atteinte valvulaire, pourraient avoir des étiologies communes, les lésions vasculaires rénales étant localisées dans les micro-vaisseaux rénaux, et pouvant être en lien avec une occlusion d'origine thrombotique (45).

En gardant l'hypothèse d'une étiologie commune à l'atteinte rénale, on peut se poser la question des ressources thérapeutiques potentielles. Une étude pilote de phase II menée sur l'effet du Rituximab dans les manifestations non thrombotiques du SAPL n'a pas démontré son efficacité dans le traitement des atteintes valvulaires cardiaques, alors qu'il y avait une réponse partielle dans les atteintes rénales liées aux aPL (38). Pons et al ont souligné le faible nombre de patients avec atteinte valvulaires dans l'étude précédente, et émis l'hypothèse de résultats qui pourraient s'avérer positifs si ce nombre était majoré (39). Plus récemment, une revue de la littérature a fait un état des lieux sur le rôle des cellules endothéliales vasculaires et les cibles thérapeutiques en rapport dans le SAPL (59). Les auteurs ont fait une synthèse sur la dysfonction des cellules endothéliales induite par les aPL, et consécutivement l'activation du complément qui jouent un rôle majeur dans la pathogenèse du SAPL. Parmi les processus menant à la vasculopathie induite par les aPL, sont inclus la prolifération et l'hyperplasie intimale, l'athérosclérose accélérée et la dysfonction micro-vasculaire.

Concernant l'activation des cellules endothéliales, deux importantes études ont montré que les aCL et les anti- β_2 GP1 induisent une prolifération des cellules endothéliales et une hyperplasie intinale à travers l'activation de la voie p13K/AKT et consécutivement de la cible du complexe rapamycine mTORC. De plus, l'activation de la voie mTORC est corrélée aux taux d'aPL, et un inhibiteur des mTORC le sirolimus préviendrait des récives rénales chez les patients greffés rénaux avec SAPL (60). Ainsi, si l'on garde l'hypothèse d'une étiologie commune entre atteinte valvulaire et atteinte rénale dans le SAPL médiée par des lésions vasculaires, l'effet d'un traitement par sirolimus pourrait être étudié chez les patients SAPL avec atteinte valvulaire.

Notre étude pourra ainsi servir de base à de futures études physio-pathogéniques afin de confirmer notre hypothèse sur une atteinte valvulaire médiée par des lésions vasculaires. Ces études permettront de mettre en place des études prospectives randomisées pour établir un traitement étiologique ciblé sur cette manifestation cardiaque du SAPL.

Bibliographie

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH*. 2006 Feb;4(2):295–306.
2. Nochy D, Daugas E, Hill G, Piette J-C. [Anti-phospholipid syndrome nephropathy]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003 Feb;154(1):51–8.
3. Zuily S, Domingues V, Suty-Selton C, Eschwège V, Bertoletti L, Chaouat A, et al. Antiphospholipid antibodies can identify lupus patients at risk of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2017 Jun;16(6):576–86.
4. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017 Mar;151 Suppl 1:S43–7.
5. Wahl D, Saadi L, Perret-Guillaume C, Membre A, Frederic M, Devignes J, et al. Syndrome des antiphospholipides. Classification actuelle et indications thérapeutiques. *Médecine Thérapeutique*. 2007 Mar 1;13(2):111–21.
6. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the “CAPS Registry.” *J Autoimmun*. 2009 Jun;32(3–4):240–5.
7. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016 Dec;15(12):1120–4.
8. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Revisiting Libman-Sacks endocarditis: a historical review and update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 Jun;36(2–3):126–30.
9. Silbiger JJ. The cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome and their echocardiographic recognition. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2009 Oct;22(10):1100–1108; quiz 1195.
10. Zuily S, Huttin O, Mohamed S, Marie P-Y, Selton-Suty C, Wahl D. Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Apr;15(4):320.
11. Moysakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med*. 2007 Jul;120(7):636–42.
12. Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwège V, Bruntz J-F, Bode-Dotto E, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation*. 2011 Jul 12;124(2):215–24.
13. Espinola-Zavaleta N, Amigo MC, Vargas-Barrón J, Keirns C, Cárdenas AR, Vidal M, et al. Two and three-dimensional echocardiography in primary antiphospholipid syndrome: misdiagnosis as rheumatic valve disease. *Lupus*. 2001 Jul 1;10(7):511–3.
14. Erdogan D, Goren MT, Diz-Kucukkaya R, Inanc M. Assessment of cardiac structure and left atrial appendage functions in primary antiphospholipid syndrome: a transesophageal echocardiographic study. *Stroke*. 2005 Mar;36(3):592–6.
15. Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, Crema C, Sarzi-Puttini P, Rossi E. Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography. *Lupus*. 2000;9(6):406–12.
16. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Bonizzato S, Muzzupappa S, Atzeni F, et al. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol*. 2005 Aug 15;96(4):574–9.

17. Zavaleta NE, Montes RM, Soto ME, Vanzzini NA, Amigo M-C. Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic followup study. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2402–7.
18. Pardos-Gea J, Avegliano G, Evangelista A, Vilardell M, Ordi-Ros J. Cardiac manifestations other than valvulopathy in antiphospholipid syndrome: long-time echocardiography follow-up study. *Int J Rheum Dis*. 2015 Jan;18(1):76–83.
19. Perez-Villa F, Font J, Azqueta M, Espinosa G, Pare C, Cervera R, et al. Severe valvular regurgitation and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: A prospective, long-term, followup study. *Arthritis Care Res*. 2005 Jun 15;53(3):460–7.
20. Morelli S, Bernardo ML, Viganego F, Sgreccia A, De Marzio P, Conti F, et al. Left-sided heart valve abnormalities and risk of ischemic cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(11):805–12.
21. Tektonidou M, Ioannidis J, Moysakis I, Boki K, Vassiliou V, Vlachoyiannopoulou... P, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001 Jan;60(1):43–8.
22. Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, Sibbitt WL. Valvular heart disease by transthoracic echocardiography is associated with focal brain injury and central neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cardiology*. 2007;108(4):331–7.
23. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, McCarty G, Forastiero R, Krilis S, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus*. 2003;12(7):518–23.
24. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):165–73.
25. Colli A, Mestres CA, Espinosa G, Plasín MA, Pomar JL, Font J, et al. Heart valve surgery in patients with the antiphospholipid syndrome: analysis of a series of nine cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Jan 1;37(1):154–8.
26. Gorki H, Malinovski V, Stanbridge RDL. The antiphospholipid syndrome and heart valve surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2008 Feb;33(2):168–81.
27. Cervera R, Boffa M-C, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009 Sep;18(10):889–93.
28. Paran D, Caspi D, Levartovsky D, Elkayam O, Kaufman I, Litinsky I, et al. Cardiac dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):506–10.
29. Hasnie AM, Stoddard MF, Gleason CB, Wagner SG, Longaker RA, Pierangeli S, et al. Diastolic dysfunction is a feature of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J*. 1995 May;129(5):1009–13.
30. Coudray N, de Zuttere D, Blétry O, Piette JC, Wechsler B, Godeau P, et al. M mode and Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in primary antiphospholipid syndrome. *Br Heart J*. 1995 Nov;74(5):531–5.
31. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002 Mar;61(3):195–8.
32. Zuily S, Wahl D. Pulmonary hypertension in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Jan;17(1):478.

33. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019–27.
34. Erdogan D, Goren MT, Diz-Kucukkaya R, Inanc M. Assessment of cardiac structure and left atrial appendage functions in primary antiphospholipid syndrome: a transesophageal echocardiographic study. *Stroke.* 2005 Mar;36(3):592–6.
35. Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, Neme RO, Sevillano JFA, Maiori ME, et al. Left ventricular thrombus mimicking primary cardiac tumor in a patient with primary antiphospholipid syndrome and recurrent systemic embolism. *Cardiol J.* 2009;16(6):560–3.
36. Bijl M, Brouwer J, Kallenberg GG. Cardiac abnormalities in SLE: pancarditis. *Lupus.* 2000;9(4):236–40.
37. Erdozain J-G, Ruiz-Irastorza G, Segura M-I, Amigo M-C, Espinosa G, Pomar J-L, et al. Cardiac valve replacement in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Care Res.* 2012 Aug 1;64(8):1256–60.
38. Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb;65(2):464–71.
39. Pons I, Espinosa G, Cervera R. [Efficacy and safety of rituximab in the treatment of primary antiphospholipid syndrome: analysis of 24 cases from the bibliography review]. *Med Clin (Barc).* 2015 Feb 2;144(3):97–104.
40. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008 Apr;61(4):344–9.
41. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725.
42. Zuily S, Regnault V, Guillemin F, Kaminsky P, Rat A-C, Lecompte T, et al. Superficial vein thrombosis, thrombin generation and activated protein C resistance as predictors of thromboembolic events in lupus and antiphospholipid patients. A prospective cohort study. *Thromb Res.* 2013 Jul;132(1):e1-7.
43. Cooper A. New ASE Guidelines for Evaluating Valve Regurgitation – An Integrative Approach | American Society of Echocardiography [Internet]. [cited 2018 Mar 23]. Available from: <http://asecho.org/new-ase-guidelines-for-evaluating-valve-regurgitation-an-integrative-approach/>
44. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: - eacvi-recommendations-valvular-regurgitation-summary.pdf [Internet]. [cited 2018 Mar 23]. Available from: https://www.esccardio.org/static_file/Esccardio/Subspecialty/EACVI/position-papers/eacvi-recommendations-valvular-regurgitation-summary.pdf
45. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol.* 2016 Jun;3(2):75–84.
46. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, McCarty G, Forastiero R, Krilis S, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus.* 2003;12(7):518–23.

47. Blank M, Shani A, Goldberg I, Kopolovic J, Amigo MC, Magrini L, et al. Libman-Sacks endocarditis associated with antiphospholipid syndrome and infection. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):589-92.
48. Watad A, Tiosano S, Grysman N, Comaneshter D, Cohen AD, Shoenfeld Y, et al. The association between systemic lupus erythematosus and valvular heart disease: an extensive data analysis. *Eur J Clin Invest.* 2017 May;47(5):366-71.
49. Vivero F, Gonzalez-Echavarri C, Ruiz-Estevez B, Maderuelo I, Ruiz-Irastorza G. Prevalence and predictors of valvular heart disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2016 Dec;15(12):1134-40.
50. Katsi V, Georgiopoulos G, Oikonomou D, Aggeli C, Grassos C, Papadopoulos DP, et al. Aortic stenosis, aortic regurgitation and arterial hypertension. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018 Jan 1;
51. Liakos CI, Grassos CA, Papadopoulos DP, Dimitriadis KS, Tsioufis CP, Tousoulis D. Arterial hypertension and aortic valve stenosis: Shedding light on a common "liaison." *Hellenic J Cardiol.* 2017 Jul 1;58(4):261-6.
52. Stojanovich L, Kontic M, Smiljanic D, Djokovic A, Stamenkovic B, Marisavljevic D. Association between non-thrombotic neurological and cardiac manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Oct;31(5):756-60.
53. Krause I, Leibovici L, Blank M, Shoenfeld Y. Clusters of disease manifestations in patients with antiphospholipid syndrome demonstrated by factor analysis. *Lupus.* 2007;16(3):176-80.
54. Chapman J, Rand JH, Brey RL, Levine SR, Blatt I, Khamashta MA, et al. Non-stroke neurological syndromes associated with antiphospholipid antibodies: evaluation of clinical and experimental studies. *Lupus.* 2003;12(7):514-7.
55. Keranen T, Palmio J. Antiphospholipid and antinuclear antibodies in patients with epilepsy or new-onset seizure disorders. *Am J Med [Internet].* [cited 2018 Feb 26]; Available from: http://www.academia.edu/29229341/Antiphospholipid_and_antinuclear_antibodies_in_patients_with_epilepsy_or_new-onset_seizure_disorders
56. Djokovic A, Stojanovich L, Kontic M, Stanisavljevic N, Radovanovic S, Marisavljevic D. Association between cardiac manifestations and antiphospholipid antibody type and level in a cohort of Serbian patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc J IMAJ.* 2014 Mar;16(3):162-7.
57. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An Echocardiographic Study of Valvular Heart Disease Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 1996 Nov 7;335(19):1424-30.
58. Cieřła M, Wypasek E, Undas A. IgA Antiphospholipid Antibodies and Anti-Domain 1 of Beta 2 Glycoprotein 1 Antibodies are Associated with Livedo Reticularis and Heart Valve Disease in Antiphospholipid Syndrome. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* 2014 Oct;23(5):729-33.
59. Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, Matteson EL, Lerman LO, Lerman A. Antiphospholipid Syndrome: Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics. *J Am Coll Cardiol.* 2017 May 9;69(18):2317-30.
60. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël L-H, et al. Inhibition of the mTORC Pathway in the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):303-12.

VU

NANCY, le 02 mars 2018
Le Président de Thèse

Professeur Denis WAHL

NANCY, le 16 mars 2018
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10216

NANCY, le 20 mars 2018

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE:

Objectifs: Décrire les caractéristiques échocardiographiques d'un groupe de patient porteurs d'anticorps antiphospholipides (aPL) et/ou atteints de lupus érythémateux systémique (LES), identifier les variables cliniques et biologiques associées aux atteintes valvulaires et rechercher les facteurs de risque de progression des atteintes valvulaires.

Méthodes: 97 patients (76 femmes) avec aPL et / ou LES réalisées entre 2005 and 2017, ont été analysées rétrospectivement.

Résultats: La présence d'atteintes valvulaires a été mise en évidence chez 39 patients (40%). La présence d'une endocardite de Libman-Sacks a été trouvée chez 13 patients (13%). En analyse multivariée, le lupus (OR= 3.44 [IC 95% ; 1.3-8.9]) était associé à la présence d'une atteinte valvulaire tandis qu'un plus jeune âge (OR= 0.94 [IC 95% ; 0.91-0.97]) était protecteur. En analyse multivariée, les facteurs associés avec une endocardite de Libman-Sacks (LS) étaient l'hypertension artérielle (OR=11.95 [IC 95% ; 2.35-60.84]) et l'épilepsie (OR=12.97 [IC 95% ; 2.08-80.83]) tandis qu'un jeune âge (OR= 0.92 [IC 95% ; 0.87-0.98]) était protecteur. Durant le suivi, 51 patients ont bénéficié d'une échocardiographie de contrôle, parmi lesquels 17 ont présenté soit une nouvelle lésion valvulaire soit une aggravation d'une lésion pré-existante. En analyse multivariée, l'atteinte rénale était le seul facteur de risque associé à la progression de la maladie valvulaire (OR= 4.29 [IC 95% ; 1.05-17.52]), tandis qu'un antécédent d'atteinte obstétricale était un facteur protecteur (OR=0.12 [IC 95% ; 0.015-0.971]).

Conclusion: Notre étude a confirmé l'association du lupus avec l'atteinte valvulaire, tandis que l'hypertension artérielle et l'épilepsie sont associées à l'endocardite de Libman-Sacks. De plus, l'atteinte rénale est un facteur de risque indépendant d'aggravation des atteintes valvulaires.

Heart Valve Disease In Antiphospholipid Syndrome: Clinical And Laboratory Associations And Risk Factors For Disease Progression.

THESE: Médecine Spécialité Année 2018

MOTS CLES :

Antiphospholipid Syndrome, Antiphospholipid Antibodies, Systemic Lupus Erythematosus, Heart Valve Disease, Libman-Sacks Endocarditis, Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis

INTITULE ET ADRESSE:**UNIVERSITE DE LORRAINE****Faculté de Médecine de Nancy****9, Avenue de la Forêt de Haye****54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX**