



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2019

Thèse N°: 44

## DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2019

PAR

**Monsieur Anass BABAKHOUYA**  
*Né le 21 Avril 1993 à Taroudant*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés :** Syndrome; Antiphospholipide; Anticorps ; Thrombose; Lupus

Membres du Jury :

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Yassine SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Sakina EL HAMZAoui**

Professeur de Microbiologie

**Madame Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT



**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Professeur\_Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Jamal TAOUFIK

*Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

# **1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS**

## **PROFESSEURS :**

### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR  
Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du  
CEDOC+Directeur du Médicament

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS -Rabat*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - *Directeur du Service de Santé des FAR*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie  
Neurologie

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie ***Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat***  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*

Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

#### **Decembre 2006**

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale Dir. Hôp.Av.Marrakech

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation Directeur ERSSM

Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussein\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2008**

Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie biologique  
 Anatomie pathologique

### **Decembre 2010**

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

## **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

*\*Enseignants Militaires*

## **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie biologique  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie

Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **Mai 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir

Toxicologie

### **Mars 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SABRY Mohamed\*  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Géynecologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### **AVRIL 2014**

Pr. ZALAGH Mohammed

ORL

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI Nezha  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

\* *Enseignants Militaires*

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018  
Khaled Abdellah  
Chef du Service des Ressources Humaines



***Dédicaces***

***Je dédie cette thèse :***

***À Allah***

*Le tout puissant l'unique et miséricordieux*

*Qui m'a inspiré toujours, qui me guide dans le chemin droit*

*Je vous dois tout ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.*

***À la mémoire de mes chers grands-parents paternels et maternels***

*Ce travail est le fruit de vos Prières.*

*Que vos âmes reposent en paix.*

***À mes très chers parents***

***BABAKHOUYA Belaid et GHOUNBAR Mina***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que je vous porte, vos conseils m'ont guidé vers la lumière. Nulle dédicace ne saurait décrire mes sincères et profonds sentiments d'amour et de reconnaissance que je vous porte, je tiens à vous remercier pour tous vos sacrifices, vos prières et votre bénédiction. Je vous remercie d'être et d'exister.*

*Puisse Dieu tout puissant vous préserver et vous accorder la santé, une longue vie et plein de bonheur. Pour vous, je vous souhaite le meilleur, vous le méritez amplement.*

*Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué. Votre bonté et votre générosité sont sans limite. J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi, et que je réalise l'un de vos rêves.*

*Chaque ligne de cette thèse chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents.*

*Je vous aime...*

***À mon très cher frère***

***Ayoub le geek***

*J'espère avoir été à la hauteur de ton estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour toi. Je ne trouve pas les lettres pour t'exprimer tout ce que je ressens envers toi. Tu as toujours été à mes côtés, ton amour et ton confiance en moi m'ont poussé vers l'avant et j'espère être à la hauteur de tes espérances. Je te remercie énormément pour ton soutien et j'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection.*

***À Yacine AÏT BAHCINE et sa famille***

***Mon confident et ma moitié***

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi. Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles de ma vie, tu étais toujours à mes côtés, Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect.*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

### **À Houda BENFARES et sa famille**

*Je te remercie pour ton soutien tout le long de ces années d'études et pour les moments passés de joie ou de tristesse, toujours on a été épaulés l'un à l'autre. Je prie Dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité. Nous avons partagé des souvenirs agréables et tu as toujours fait preuve d'une vraie amitié et d'un amour propre.*

### **À Salma LOTFI et sa famille**

*Pour ton aide, ta générosité extrême, ton soutien, qui étaient pour moi une source de courage, de conscience et de patience ; Je te dédie ce travail. Puisse Dieu, le tout puissant, te combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie.*

### **À Marwa NABIL et sa famille**

*Tu es plus qu'une amie, tu es mon âme sœur et tu n'as jamais cessé de me soutenir et m'écouter durant toute notre amitié.*

*Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance.*

*En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Je prie Dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.*

***À Issam ERRAOUI et sa famille***

*Tu as toujours fait la preuve d'attachement, de sincérité, et de considération envers ma personne. Je voudrais pouvoir t'apporter ici la chaleur de mon affection et de mon amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie.*

***À Mohamed GHALMANE et sa famille***

*Je te remercie pour ton soutien tout le long de ces années de travail et pour les moments passés de joie ou de tristesse, et je prie Dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.*

***À tous mes oncles et leurs épouses***

***À toutes mes adorables tantes et leurs époux***

***À tous ceux qui me sont chers***

***À toute ma famille***

***À mes autres amis, amies et leurs familles***

*Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes gravés dans ma mémoire à jamais, l'oubli du nom n'est pas celui du cœur, affectueusement. À tous mes enseignants tout au long de mes études. À toute la 29ème promotion.*

**À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ À  
L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL**

**À TOUS CEUX QUE J'AI OMIS INVOLONTAIREMENT DE  
CITER.**



***Remerciements***

***A mon maître et Président de Thèse***

***Monsieur Mimoun ZOUHDI***

***Professeur de Microbiologie***

*Vous m'avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence du jury de thèse. Je vous prie, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de ma haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.*

***A mon maître et Rapporteur de thèse***

***Monsieur Yassine SEKHSOKH***

***Professeur de microbiologie***

*Je tiens à remercier mon rapporteur de thèse, Monsieur Yassine SEKHSOKH. Je le connais maintenant depuis près de 2 ans. Il a d'abord été pour moi un professeur parmi tant d'autres avant de devenir mon directeur de thèse. De plus en plus passionné par tout ce qui avait trait aux sciences biomédicales, j'ai donc décidé d'en remettre une couche et de faire ma thèse de doctorat avec lui. Il a énormément contribué à ce que ma thèse se déroule dans d'excellentes conditions scientifiques et dans une bonne ambiance générale due à sa bonne humeur inébranlable, même dans certains moments délicats.*

***A mon maître et juge de thèse***  
***Madame EL HAMZAOUI Sakina***  
***Professeur de microbiologie***  
***A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V***

*Vous me faites un immense plaisir en acceptant de juger ma thèse.*

*Qu'il me soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes mon admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour moi le meilleur exemple.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer ma gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.*

***A mon maître et juge de thèse***

***Monsieur Ahmed Gaouzi***

***Professeur de pédiatrie***

***A l'hôpital d'enfants de Rabat***

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi le jury de thèse. Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que je porte à votre personne. Veuillez croire à mes sincères remerciements.*

***A notre maître et juge de thèse***

***Madame Saida Tellal***

***Professeur de Biochimie***

***A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V***

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger  
cette thèse.*

*J'ai apprécié vos qualités d'enseignant et de médecin, votre dynamisme et  
votre extrême sympathie.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de ma vive reconnaissance et  
ma gratitude.*



***Liste  
des abréviations***

## Abréviations

<b>AA</b>	: Acide arachidonique
<b>a<math>\beta</math><sub>2</sub>-GPI</b>	: Anticorps anti-bêta-2 glycoprotéine I
<b>ACC</b>	: Anticoagulant circulant
<b>aCL</b>	: Anticorps anticardiolipine
<b>AIT</b>	: Accident ischémique transitoire
<b>APC</b>	: Activated proteïn C (Protéine C activée)
<b>aPE</b>	: Anti-phosphatidyléthanolamine
<b>aPLs</b>	: Anticorps antiphospholipides
<b>APL-S</b>	: Antiphospholipides score
<b>ApoE</b>	: Apolipoprotéine E
<b>ApoER2'</b>	: Récepteur 2' de l'apoprotéine E
<b>APOH</b>	: Apolipoprotéine H
<b>aPS/PT</b>	: Complexe phosphatidylsérine prothrombine
<b>aPT</b>	: Anti-prothrombine
<b>aPTT</b>	: Activated partial thromboplastin time
<b>ARA</b>	: American Rheumatism Association
<b>AVC</b>	: Accident Vasculaire Cérébral
<b>AVCI</b>	: Accident vasculaire cérébral ischémique
<b>AVK</b>	: Antivitamines K
<b><math>\beta</math><sub>2</sub>-GPI</b>	: La bêta-2 glycoprotéine I
<b>BW</b>	: Test de Bordet-Wasserman
<b>C4bBP</b>	: C4b binding protein
<b>CAPS</b>	: Syndrome catastrophique des antiphospholipides

<b>CCP</b>	: Complement Control Protein
<b>CIVD</b>	: Coagulation intravasculaire disséminée
<b>CLSI</b>	: Clinical and Laboratory Standard Institute
<b>CTAD</b>	: Citrate, théophylline, adénine, dipyridamole
<b>CV</b>	: Coefficient de variation
<b>DAF</b>	: Decay accelerating factor
<b>dRVV</b>	: Venin de vipère de Russell dilué
<b>dRVVT</b>	: Temps de venin de vipère Russell dilué
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr Virus
<b>EEG</b>	: Électroencéphalogramme
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>eNOS</b>	: NO synthase
<b>EPCR</b>	: Endothelial protein C receptor
<b>Fab</b>	: Fragment antigen-binding
<b>Fc</b>	: Fragment crystallizable region
<b>FC</b>	: Fausses couches
<b>FT</b>	: Facteur tissulaire
<b>FvW</b>	: Facteur de von Willebrand
<b>GAPSS</b>	: Global Anti-Phospholipid Syndrome Score
<b>GP</b>	: Glycoprotéine
<b>GPIb<math>\alpha</math></b>	: Glycoprotéine Ib $\alpha$
<b>GPL</b>	: G phospholipid
<b>HBPM</b>	: Héparines de bas poids moléculaire
<b>hCG</b>	: Hormone Chorionique Gonadotrope
<b>HELLP syndrome</b>	: Hemolysis elevated liver enzyme low platelet

<b>HNF</b>	: Héparines non fractionnées
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>ICAM-1</b>	: Intercellular adhesion molecule-1
<b>IDM</b>	: Infarctus du myocarde
<b>IgM, IgA et IgG</b>	: Immunoglobuline M, A, G
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>ISAPA</b>	: International Symposium on Antiphospholipid Antibodies
<b>ISTH</b>	: International Society of Thrombosis and Haemostasis
<b>KHPM</b>	: Kininogènes de haut poids moléculaire
<b>LA</b>	: Lupus anticoagulant
<b>LB</b>	: Lymphocyte B
<b>LDL</b>	: Low density lipoprotein
<b>LEAD</b>	: Lupus érythémateux aigu disséminé
<b>LED</b>	: Lupus érythémateux disséminé
<b>LES</b>	: Lupus érythémateux systémique
<b>LPS</b>	: Lipopolysaccharides
<b>MAC</b>	: Membrane attack complex (complexe d'attaque membranaire)
<b>MAT</b>	: Microangiopathie thrombotique
<b>MFIU</b>	: Mort fœtal <i>in utero</i>
<b>MPL</b>	: M phospholipid
<b>MyD88</b>	: Myeloid differentiation factor 88
<b>NET</b>	: Neutrophil extracellular traps
<b>NFKB</b>	: Nuclear factor kappa B
<b>NO</b>	: Monoxyde d'azote

<b>OR</b>	: Odds ratio
<b>p38 MAPK</b>	: p38 mitogen-activated protein kinase
<b>PAI</b>	: Plasminogen activator inhibitor
<b>PC</b>	: Protéine C
<b>PCa</b>	: Protéine C activée
<b>PE</b>	: Phosphatidyléthanolamine
<b>PK</b>	: Prékallikréine
<b>PL</b>	: Phospholipides
<b>PLA2</b>	: Phospholipase A2
<b>PM</b>	: Poids moléculaire
<b>PNP</b>	: Procédure de neutralisation plaquettaire
<b>PP2A</b>	: Protein phosphatase 2A
<b>PS</b>	: Protéine S
<b>PSGL-1</b>	: Ligand-1 de la glycoprotéine P-sélectine
<b>PT</b>	: Prothrombine
<b>PTI</b>	: Purpura thrombopénique immunologique
<b>RCIU</b>	: Retard de croissance <i>in utero</i>
<b>RVV</b>	: Venin de vipère de Russell
<b>SAPL</b>	: Syndrome des antiphospholipides
<b>SDRA</b>	: Syndrome de détresse respiratoire aigüe
<b>SEP</b>	: Sclérose en plaques
<b>SIRS</b>	: Syndrome de réponse inflammatoire systémique
<b>Tc</b>	: Temps de coagulation
<b>TCA</b>	: Temps de céphaline activée
<b>TCK</b>	: Temps de céphaline kaolin

<b>TFPI</b>	: Tissue factor pathway inhibitor type I
<b>TIH</b>	: Thrombopénie induite par l'héparine
<b>TLR</b>	: Toll-like receptor
<b>Tm</b>	: Thrombomoduline
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tumor necrosis factor $\alpha$
<b>tPA</b>	: Tissue plasminogen activator
<b>TPHA</b>	: Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay
<b>TTD</b>	: Temps de thromboplastine dilué
<b>TXA2</b>	: Thromboxane A2
<b>UGPL</b>	: Unité GPL
<b>UMPL</b>	: Unité MPL
<b>uPA</b>	: Urokinase plasminogen activator
<b>VCAM-1</b>	: Vascular-cell adhesion molecule-1
<b>VDRL</b>	: Venereal Disease Research Laboratory
<b>VEGF</b>	: Vascular endothelial growth factor
<b>VHC</b>	: Virus de l'hépatite C
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine
<b>VLDL</b>	: Very low density lipoprotein



***Liste  
des illustrations***

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> De multiples facteurs influencent la composition et la fonction du microbiote au niveau des sites barrières.....	14
<b>Figure 2 :</b> Classification des principaux anticorps anti-phospholipides.....	16
<b>Figure 3 :</b> Modèles pour les structures proposées de la $\beta_2$ -GPI.....	18
<b>Figure 4 :</b> Structure cristalline de la $\beta_2$ -GPI avec les cinq domaines de la CCP (CCP-I à CCP-V).....	19
<b>Figure 5 :</b> Interaction de la $\beta_2$ -glycoprotéine I avec des anticorps anti- $\beta_2$ -glycoprotéine I et la liaison aux cellules endothéliales, aux monocytes et aux plaquettes.....	20
<b>Figure 6 :</b> Structure de la cardiolipine.....	22
<b>Figure 7 :</b> Site d'action des antiphospholipides (lupus anticoagulant).....	26
<b>Figure 8 :</b> Prévalence et distribution des aPL chez les patients atteints de LES.....	31
<b>Figure 9 :</b> Notion de syndrome des antiphospholipides primaire / secondaire.....	34
<b>Figure 10 :</b> Enchaînement des événements de l'activation cellulaire induite par les $\alpha\beta_2$ -GPI.....	40
<b>Figure 11 :</b> Modèle de sensibilisation des plaquettes à leurs agonistes par les $\alpha\beta_2$ -GPI.....	42
<b>Figure 12 :</b> Modèle général d'activation cellulaire par les $\alpha\beta_2$ -GPI.....	43
<b>Figure 13 :</b> Modèle d'activation des cellules endothéliales par les $\alpha\beta_2$ -GPI.....	45
<b>Figure 14 :</b> Modèle d'activation des monocytes par les $\alpha\beta_2$ -GPI.....	46
<b>Figure 15 :</b> Modèle d'inactivation du système protéine C/protéine S par les $\alpha\beta_2$ -GPI.....	48
<b>Figure 16 :</b> Modèle du mécanisme physiopathologique de l'annexine A5.....	50
<b>Figure 17 :</b> Interaction de la $\beta_2$ -GPI avec l'annexine II, TLR4 et l'héparane sulfate de membrane endothéliale vasculaire.....	52

<b>Figure 18</b> : Rôle de l'activation du complément dans les pertes fœtales induites par les aPLs .....	54
<b>Figure 19</b> : Pathogénie du SAPL obstétrical.....	57
<b>Figure 20</b> : Circulation veineuse collatérale thoracique supérieure révélatrice d'une thrombose veineuse sous-clavière gauche.....	62
<b>Figure 21</b> : Gangrène d'orteil au cours d'un syndrome primaire des antiphospholipides.....	63
<b>Figure 22</b> : Photographie de livedo racemosa au cours du syndrome de Sneddon.....	69
<b>Figure 23</b> : Livédo réticularis au cours du SAPL.....	73
<b>Figure 24</b> : Purpura avec cicatrice atrophique de type atrophie blanche ou « livedoid vasculitis » au cours d'un SAPL.....	74
<b>Figure 25</b> : Gangrène distale digitale au cours du SAPL.....	75
<b>Figure 26</b> : Nécroses cutanées extensives chez une femme ayant un SAPL associé au LEAD.....	76
<b>Figure 27</b> : Hémorragies en flammèches multiples au cours d'un SAPL.....	77
<b>Figure 28</b> : Anticorps induisant une activité lupus anticoagulant.....	91
<b>Figure 29</b> : Algorithme décisionnel pour mettre en évidence un lupus anticoagulant.....	105
<b>Figure 30</b> : Anticorps détectés par l'ELISA aCL.....	107
<b>Figure 31</b> : Anticorps détectés par l'Elisa $\alpha\beta_2$ -GPI.....	109

## Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> Congrès internationaux sur les antiphospholipides.....	7
<b>Tableau II.</b> Agents infectieux associés aux anticorps $\alpha\beta_2$ -GPI et au syndrome des antiphospholipides.....	11
<b>Tableau III.</b> Caractéristiques de la $\beta_2$ -glycoprotéine I humaine.....	21
<b>Tableau IV :</b> Caractéristiques des anticorps anticardiolipines (aCL). .....	24
<b>Tableau V :</b> Prévalence des antiphospholipides dans différentes situations cliniques.....	31
<b>Tableau VI :</b> Classification biologique du SAPL. ....	37
<b>Tableau VII :</b> Classification clinique du syndrome des antiphospholipides. ....	37
<b>Tableau VIII :</b> Spectre clinique des anticorps antiphospholipides.....	61
<b>Tableau IX :</b> Syndrome catastrophique des antiphospholipides : consensus international sur les critères de classification.....	82
<b>Tableau X :</b> Situations dans lesquelles il faut rechercher un SAPL.....	86
<b>Tableau XI :</b> Critères diagnostiques du SAPL de Sapporo (1999).....	88
<b>Tableau XII :</b> Critères diagnostiques du SAPL de Sydney (2006).....	89
<b>Tableau XIII :</b> Interprétation des valeurs selon le test utilisé. ....	103
<b>Tableau XIV :</b> Détection des anticorps aCL et $\alpha\beta_2$ -GPI par ELISA : paramètres de variabilité des résultats. ....	110



# ***Sommaire***

<b>Introduction</b> .....	1
<b>I. Historique</b> .....	5
<b>II. Anticorps antiphospholipides</b> .....	9
1. Antigènes cibles des anticorps antiphospholipides.....	9
2. Variété des anticorps antiphospholipides .....	10
3. Origine des anticorps antiphospholipides.....	10
3.1. Infections.....	11
3.2. Hypothèse du mimétisme moléculaire.....	12
3.3. Microbiome .....	13
3.4. Mort cellulaire .....	14
4. Anticorps antiphospholipides dits conventionnels.....	16
4.1. Anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine I .....	17
4.2. Anticorps anti-cardiolipine .....	22
4.3. Lupus anticoagulant.....	24
5. Anticorps antiphospholipides non conventionnels .....	26
5.1. Anticorps anti-prothrombine .....	27
5.2. Anticorps anti-phosphatidyléthanolamine .....	28
5.3. Anticorps anti-annexine V .....	29
5.4. Anticorps dirigés contre la protéine C ou la protéine S.....	30
5.5. Autres anticorps.....	30
6. Prévalence des principaux anticorps .....	30
<b>III. Définition du syndrome des anti-phospholipides</b> .....	33

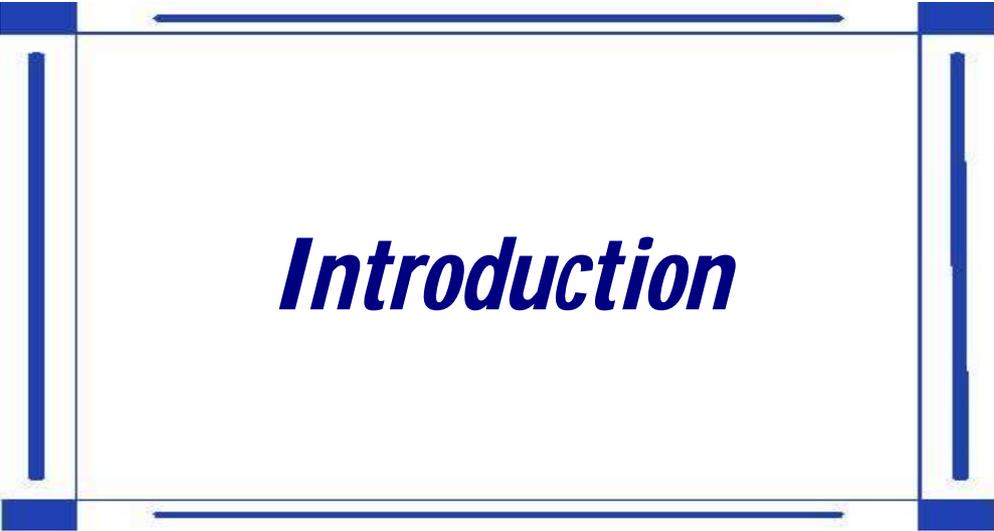
<b>IV. Classification biologique et clinique du syndrome des antiphospholipides.....</b>	<b>36</b>
1. Classification biologique du syndrome des antiphospholipides.....	36
2. Classification clinique du syndrome des antiphospholipides.....	37
<b>V. Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides .....</b>	<b>39</b>
1. Activation cellulaire au cours du syndrome des antiphospholipides.....	39
1.1. Activation des plaquettes .....	41
1.2. Activation des cellules endothéliales.....	44
1.3. Activation des monocytes .....	46
2. Effets des anticorps antiphospholipides sur la coagulation sanguine : effet procoagulant .....	47
2.1. Inhibition du système protéine C–protéine S.....	47
2.2. Inhibition de l’effet anticoagulant de l’annexine A5.....	49
2.3. Inhibition du tissue factor pathway inhibitor type I.....	51
2.4. Inhibition de la fibrinolyse et l’annexine II .....	51
3. Rôle du complément .....	53
4. Effets additionnels des antiphospholipides .....	55
4.1. Pathogénie des pertes fœtales.....	55
4.1.1. Hypothèse thrombotique .....	56
4.1.2. Hypothèse inflammatoire .....	58
4.1.3. Mécanismes différents.....	58
4.2. Antiphospholipides et athérosclérose .....	59
<b>VI. Manifestations cliniques du syndrome des antiphospholipides .....</b>	<b>61</b>
1. Thromboses veineuses et artérielles.....	61
2. Complications obstétricales.....	63

2.1. Complications maternelles .....	63
2.1.1. Pré-éclampsie.....	64
2.1.2. Syndrome Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (syndrome HELLP).....	64
2.1.3. Thromboses veineuses et artérielles.....	65
2.2. Complications fœtales.....	65
3. Localisations particulières .....	65
3.1. Manifestations cardiaques.....	65
3.1.1. Valvulopathies .....	66
3.1.2. Atteinte coronaire.....	66
3.1.3. Thrombus intracardiaque.....	67
3.1.4. Dysfonction ventriculaire .....	67
3.2. Manifestations neurologiques .....	68
3.2.1. Manifestations neurologiques thrombotiques.....	68
3.2.1.1. Accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire (AIT).....	68
3.2.1.2. Syndrome de Sneddon .....	68
3.2.1.3. Démence vasculaire .....	69
3.2.1.4. Autres manifestations neurologiques thrombotiques.....	69
3.2.2. Manifestations neurologiques non thrombotiques .....	70
3.2.2.1. Migraine .....	70
3.2.2.2. Dysfonction cognitive et démence.....	70
3.2.2.3. Crise d'épilepsie .....	70
3.2.2.4. Chorée et autres mouvements anormaux .....	71

3.2.2.5. Pseudo-sclérose en plaques .....	71
3.2.2.6. Psychose et autres troubles psychiatriques.....	72
3.3. Manifestations cutanées .....	72
3.3.1. Livédo.....	72
3.3.2. Ulcérations cutanées.....	73
3.3.3. Gangrènes digitales .....	74
3.3.4. Phlébites superficielles .....	75
3.3.5. Lésions cutanées évoquant une vascularite .....	75
3.3.6. Nécrose cutanée extensive superficielle.....	76
3.3.7. Multiples hémorragies en flammèches sous-unguéales .....	76
3.4. Manifestations rénales .....	77
3.4.1. Forme artérielle .....	77
3.4.2. Forme veineuse .....	78
3.5. Manifestations hépatiques et digestives.....	78
3.6. Manifestations respiratoires .....	79
3.7. Autres manifestations cliniques rares .....	79
3.7.1. Atteintes endocriniennes .....	79
3.7.2. Atteintes osseuses.....	80
3.7.3. Atteinte ophtalmique .....	80
3.7.4. Atteinte ORL.....	80
4. Syndrome catastrophique des antiphospholipides .....	80
4.1. Critères de classification.....	81
4.2. Manifestations cliniques du syndrome catastrophique des antiphospholipides.....	83

<b>VII. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides .....</b>	<b>86</b>
1. Situations dans lesquelles il faut rechercher un SAPL.....	86
2. Critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides .....	87
2.1. Critères de Sapporo (1999) .....	88
2.2. Critères de Sydney (2006).....	89
3. Tests de détection des anticorps anti-phospholipides .....	90
3.1. Tests de coagulation : Lupus anticoagulant .....	90
3.1.1. Phase pré-analytique .....	92
3.1.2. Tests de dépistage .....	95
3.1.2.1. Temps de céphaline avec activateur .....	95
3.1.2.2. Temps de venin de vipère Russell dilué.....	99
3.1.2.3. Temps de thromboplastine diluée .....	102
3.1.3. Autres tests de dépistage .....	102
3.1.4. Mise en évidence d'une activité inhibitrice.....	102
3.1.5. Confirmation de la dépendance en antiphospholipides.....	103
3.1.6. Exclusion d'une coagulopathie associée .....	104
3.2. Tests immunologiques .....	106
3.2.1. Anticorps anticardioline .....	106
3.2.2. Anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine I.....	108
3.2.3. Recommandations .....	110
3.2.4. Discordances aCL/a $\beta$ 2-GPI.....	111
3.2.5. Isotypes recherchés .....	112
3.3. Autres tests immunologiques (non critères diagnostiques) .....	112

3.3.1. Anti-phosphatidyléthanolamine .....	112
3.3.2. Anticorps antiprothrombine.....	113
3.3.3. Anticorps anti-phosphatidylsérine/prothrombine .....	113
3.3.4. Dosage des isotypes IgA aCL et IgA aβ <sub>2</sub> -GPI.....	113
3.3.5. Autres dosages immunologiques d'antiphospholipides.....	114
3.4. Multiple positivité des essais critères du syndrome des antiphospholipides et risque clinique .....	114
3.5. Nouveaux marqueurs prédictifs.....	115
3.5.1. Test de génération de thrombine.....	115
3.5.2. Anticorps anti-domaine 1 de la bêta-2 glycoprotéine I.....	115
3.5.3. Lupus anticoagulant dépendant de la bêta-2 glycoprotéine I .....	116
3.5.4. Résistance à l'annexine V.....	116
3.5.5. Combinaisons de tests incluant les anticorps antiphospholipides non conventionnels .....	116
3.6. Études génétiques, génomiques et protéomiques sur le syndrome des antiphospholipides.....	117
3.7. En pratique : que prescrire ? Quand prescrire ? .....	118
<b>VIII. Questions demeurrées en suspens.....</b>	<b>120</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>121</b>
<b>Résumés .....</b>	<b>123</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>127</b>



***Introduction***

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une affection auto-immune. Il s'agit d'une entité clinicobiologique parfois sévère mais curable qui se caractérise par des thromboses veineuses et artérielles récidivantes, des avortements spontanés à répétition et une thrombopénie, associées à la présence persistante à douze semaines d'intervalle d'anticorps antiphospholipides (aPLs). D'autres localisations thrombotiques sont décrites, ainsi que des manifestations extrathrombotiques, contribuent à la diversité symptomatique de l'affection.

Les aPLs constituent une famille très hétérogène d'autoanticorps mis en évidence soit par des tests de coagulation pour les anticoagulants circulants de type lupique, ou lupus anticoagulant, soit par des tests ELISA pour les anticorps anticardiolipines et les anticorps antibêta-2-glycoprotéine I.

Le SAPL initialement décrit au cours du lupus systémique peut aussi survenir en dehors de tout contexte pathologique auto-immun. Ainsi, on distingue d'une part, un syndrome primaire caractérisé par l'association des anomalies cliniques et biologiques mais sans aucune maladie auto-immune associée. C'est la forme la plus fréquente du SAPL, et d'autre part, un syndrome secondaire associé à une maladie auto-immune, essentiellement à un lupus systémique. Comme il peut évoluer de façon inaugurale ou secondaire vers un tableau de défaillances multiviscérales, prenant alors le nom de syndrome catastrophique des antiphospholipides dont le taux de mortalité reste élevé.

Le diagnostic du SAPL est fondé sur l'association de critères cliniques (accidents thrombotiques ou/et complications obstétricales) et biologiques (anticorps antiphospholipides). Ces critères élaborés lors du 8e Symposium international sur les anticorps antiphospholipides de Sapporo en 1998, ont été remplacés par ceux de Sidney (11e ISAPA) publiés en 2006. La présence d'au moins un critère clinique et d'au moins un critère biologique permet de poser le diagnostic de SAPL.

Ainsi, le diagnostic biologique du SAPL est centré sur trois paramètres qui sont la recherche de lupus anticoagulants, d'anticorps anticardiolipine et d'anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine I d'isotypes IgG ou IgM.

D'autres auto-anticorps comme les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine ou les anticorps anti-complexes phosphatidylsérine/prothrombine pourraient avoir un intérêt diagnostique en l'absence des anticorps habituellement présents, mais font encore l'objet d'évaluation.

Malgré de nombreux travaux, la mise en évidence d'un SAPL s'avère souvent délicate et les tests disponibles actuellement ne sont toujours pas standardisés, ce qui a pour conséquence une variabilité entre les laboratoires et les réactifs utilisés.

Il est donc indispensable d'effectuer le monitoring biologique des syndromes des antiphospholipides dans un même laboratoire, et si possible, avec les mêmes réactifs.

L'objectif de notre travail est de mettre le point sur les différentes techniques utilisées pour le diagnostic du syndrome des antiphospholipides à travers une revue de la littérature, tout en passant en revue l'aspect historique et les nouvelles données cliniques et physiopathologiques de ce syndrome, sans oublier les aspects pratiques de l'interprétation des tests biologiques qui sont également discutés.



***Historique***

## I. Historique

Les anticorps antiphospholipides (aPLs) sont reconnus depuis plusieurs années comme étant des marqueurs spécifiques de la syphilis. Cependant, grâce aux découvertes et à l'évolution rapide et continue des sciences, en particulier celles des techniques biologiques, les propriétés et les associations cliniques de ces anticorps se sont beaucoup diversifiées.

C'est en **1906** que ces anticorps ont été découverts pour la première fois. Wassermann et ses collaborateurs [1] ont découvert une « réagine », un anticorps dirigé contre un antigène situé dans des extraits alcoolique de cellules hépatiques fœtales de syphilis congénitale. Cette découverte a eu lieu lors d'un test diagnostique de la syphilis qui utilisait la réaction de fixation du complément développée par Jules Bordet, le fameux test de Bordet-Wasserman (BW). Pangborn [2] a montré, en **1941**, que la réagine était un phospholipide nommé « cardiolipine », puisqu'il a été isolée à partir de muscle cardiaque. L'utilisation du mélange de cardiolipine avec la phosphatidylcholine et le cholestérol a conduit à la mise au point de diverses techniques de fixation du complément afin de détecter l'anticorps.

Durant la seconde guerre mondiale, des individus présentant des résultats sérologiques positifs pour la syphilis, sans aucun signe clinique de maladie, ont été identifiés. Il est devenu évident que des résultats « faussement positifs » pourraient survenir, généralement à la suite d'une infection aiguë telle que le paludisme ou une endocardite. En **1955**, et grâce aux travaux de Moore et Mohr, il a été démontré que les patients souffrant d'endocardite présentaient une incidence élevée de lupus érythémateux disséminé (LED) [3]. C'est ainsi que le « faux BW » était devenu un des critères biologiques de diagnostic du LED établis par l'American Rheumatism Association (ARA).

En **1952**, un inhibiteur de la coagulation *in vitro* a été trouvé chez deux patients atteints de LED. Cet inhibiteur était associé à des résultats de tests sérologiques faussement positifs pour la syphilis et pouvait être absorbé à partir du plasma par les phospholipides (PL). Cet épisode a permis l'introduction du terme « anticoagulant circulant » (ACC) [4]. En **1972**, ce phénomène est devenu « lupus anticoagulant » (LA) et, bien que ce dernier agisse comme un anticoagulant *in vitro*, il est associé à des événements thrombotiques *in vivo* [5]. Une association entre la présence de LA et des manifestations thrombotiques chez des patients

lupiques a été décrite par certains auteurs, dont Soulier et Boffa qui, dès **1980**, ont rapporté l'association d'avortements répétés et de thromboses avec la présence d'un anticoagulant circulant [6].

Au début des années **1980**, les études menées au London Hammersmith Hospital par G.R.V. Hughes et ses collaborateurs ont conduit à la mise au point de tests immunologiques en phase solide visant à détecter les anticorps anticardiolipine (aCL) [7]. Une corrélation élevée entre l'aCL IgG et la thrombose a été documentée et une relation étroite entre l'aCL et le LA a également été démontrée [8]. Ces découvertes ont conduit à la reconnaissance du soi-disant « syndrome des anticardiolipines », appelé plus tard syndrome des antiphospholipides (SAPL) [9]. En **1987**, le groupe a reconnu que certains individus sans LA ni anticorps antinucléaires ont développé un SAPL. Ils ont été classés comme ayant un SAPL primaire [10], également appelé SAPL isolé. Les descriptions formelles des SAPL primaire ont été publiées simultanément par deux groupes en **1989** [11, 12]. Lors du congrès international des aPLs de **2007** tenu à Florence en Italie, il a été établi que le SAPL primaire sera appelé SAPL, tandis que la forme «secondaire» du syndrome sera appelée SAPL, associée à l'autre trouble auto-immunitaire systémique.

Une avancée majeure est survenue au début des années 90 avec la reconnaissance concomitante par trois groupes que l'aPL avait besoin d'un cofacteur de protéines plasmatiques : la bêta-2 glycoprotéine I ( $\beta_2$ -GPI) pour se lier à la cardiolipine sur des plaques de dosage ELISA. Depuis lors, d'autres cofacteurs, notamment la prothrombine (PT), ont été décrits. En **1992**, Asherson a décrit un sous-groupe de patients présentant une coagulopathie étendue affectant principalement de petits vaisseaux et conduisant à une défaillance multiorgane rapide, appelé syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) [13] pour *catastrophic antiphospholipid syndrome* en anglais.

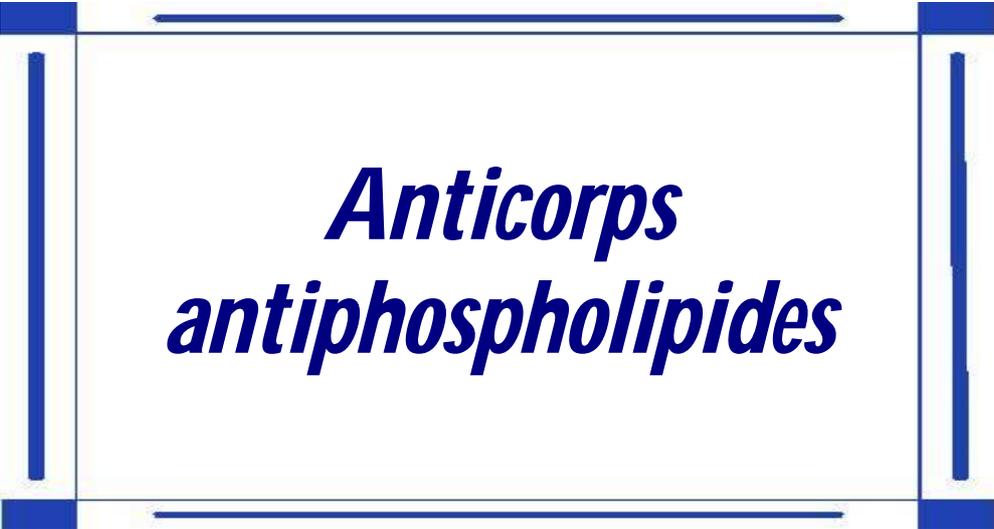
En **1998**, des critères de classification préliminaires ont été proposés par un atelier d'experts organisé à Sapporo, au Japon [14], après le 8<sup>ème</sup> Congrès international. La nécessité de parvenir à un consensus sur les critères du SAPL a été soulignée par la diversité des disciplines cliniques et des sciences fondamentales qui contribuent à son diagnostic et à son traitement. Par la suite, en **2004**, un atelier sur les critères s'est tenu à Sydney, en Australie, lors du 11<sup>ème</sup> Congrès International, et des modifications ont été proposées, telles que

l'inclusion d'anticorps anti- $\beta_2$ GPI ( $\alpha\beta_2$ -GPI) et la confirmation en laboratoire dans un délai de 12 semaines. Bien qu'aucun nouveau critère clinique n'ait été ajouté, certaines caractéristiques particulières du SAPL ont été mises en évidence, telles que l'atteinte des valves cardiaques, le livedo reticularis, la thrombocytopénie, la néphropathie du SAPL et les manifestations du système nerveux central non thrombotiques [15].

Depuis la première réunion en **1984**, le congrès international sur les anticorps aPL et le congrès international du SAPL ont rassemblé un nombre croissant de participants et ont présenté les dernières découvertes dans ce domaine. Il s'agit d'une réunion multidisciplinaire associant les sciences fondamentales et cliniques liées aux anticorps aPL et au SAPL. Le **Tableau I** résume les différents congrès qui ont eu lieu depuis **1984** :

**Tableau I. : Congrès internationaux sur les antiphospholipides [16]**

Événement	Année	Ville, Pays	Participants/Résumés	Organisateur(s)
I	1984	Londres, Royaume Uni	120/60	G.R.V. Hughes, E.N. Harris, et A.E. Gharavi
II	1986	Londres, Royaume Uni	100/80	G.R.V. Hughes, E.N. Harris, et A.E. Gharavi
III	1988	Kingston, Jamaïque	120/120	E.N. Harris
IV	1990	Sirmione, Italie	200/150	A. Tincani, P.-L. Meroni, et G. Balestrieri
V	1992	San Antonio, TX, États-Unis	-/-	R.L. Brey
VI	1994	Louvain, Belgique	-/-	J. Arnout
VII	1996	La Nouvelle-Orléans, LA, États-Unis	350/222	W. Wilson et A.E. Gharavi
VIII	1998	Sapporo, Japon	350/220	T. Koike
IX	2000	Tours, France	-/-	M.-C. Boffa et J.C. Piette
X	2002	Taormine, Italie	730/600	Y. Shoenfeld
XI	2004	Sydney, NSW, Australie	350/199	S. Krilis
XII	2007	Florence, Italie	500/250	A. Tincani et P.-L. Meroni
XIII	2010	Galveston, TX, États-Unis	280/157	S.S. Pierangeli et R.L. Brey
XIV	2013	Rio de Janeiro, Brésil	780/330	R.A. Levy et Y. Shoenfeld
XV	2016	Istanbul, Turquie	À venir	D. Erkan



***Anticorps  
antiphospholipides***

## **II. Anticorps antiphospholipides**

Les anticorps antiphospholipides constituent un groupe très hétérogène d'auto-anticorps circulants dirigés contre des phospholipides anioniques ou, plus particulièrement, contre des protéines à forte affinité pour les phospholipides anioniques ou les complexes formés par ces molécules.

Les aPLs ont commencé à susciter un intérêt quand leur association a été établie avec des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique (LES). Dans les années **1980**, leur intérêt s'est encore accru avec la mise en évidence de leur association avec la survenue de thromboses artérielles ou veineuses et/ou la survenue de pertes fœtales répétées. Ainsi une nouvelle entité clinique a été décrite : le syndrome des antiphospholipides. Ces événements thromboemboliques peuvent se manifester dans le cadre clinique du lupus ou, plus rarement, d'autres maladies auto-immunes ; il s'agit alors d'un SAPL secondaire ou en dehors de toute pathologie identifiée, on parle alors de SAPL primaire [17].

Ces anticorps ne sont pas spécifiques du SAPL mais peuvent être rencontrés au cours de nombreuses autres situations cliniques telles que des infections diverses (dont la syphilis, la lèpre, les hépatites virales et l'infection par le VIH ou l'EBV, par exemple), certains traitements médicamenteux (chlorpromazine, bêtabloquants, quinidiniques et interférons principalement), des néoplasies (hémopathies malignes et tumeurs solides), voire chez des individus sains. Ces aPL sont généralement transitoires et ne prédisposent pas à un risque thrombotique, contrairement à ceux détectés chez les patients avec SAPL [18].

### **1. Antigènes cibles des anticorps antiphospholipides**

Plusieurs des antigènes ciblés par les aPL ont déjà été identifiés. La glycoprotéine plasmatique  $\beta_2$ -GPI est la mieux connue et la plus étudiée [19]. En effet, les aPLs reconnaissent non pas des phospholipides isolés, mais des complexes de phospholipides anioniques liés à des protéines sériques. Ces protéines sont nombreuses et portent parfois le nom de cofacteur. Les plus importantes semblent être la  $\beta_2$ -GPI [20-22], la cardiolipine [8, 23], la protéine S [24], la prothrombine [25] et l'annexine V [26]. D'autres protéases sériques, moins importantes que les précédentes, ont été identifiées comme la protéine C activée [27] ou la plasmine [28].

Ces protéines, dites cofacteurs, sont très nombreuses. Grâce à l'évolution et au développement rapide des sciences, il est fort probable que de nouvelles protéines associées aux phospholipides anioniques seront encore à découvrir. Ces protéines possèdent un grand nombre de propriétés communes, telles que leur capacité à lier les phospholipides anioniques (cela est particulièrement connu pour la  $\beta_2$ -GPI dont un des domaines protéiques lie de façon spécifique les phospholipides anioniques) [29], leur implication dans des processus de coagulation ou de contrôle de la coagulation et leur rôle probable dans la clairance de cellules apoptotiques ou de débris apoptotiques [30].

## **2. Variété des anticorps antiphospholipides**

Étant donné la grande variété des complexes antigéniques reconnus par les anticorps antiphospholipides, il est évident que les aPLs eux-mêmes soient extrêmement hétérogènes. Cette hétérogénéité s'observe déjà par les isotypes produits. En effet, les aPL sont de deux principaux isotypes : les immunoglobulines G (IgG) et immunoglobulines M (IgM) [15]. L'isotype IgG est le plus souvent retrouvé au cours des maladies auto-immunes et du SAPL. L'isotype IgM est rare (le plus souvent au cours de maladies infectieuses), mais une étude récente a rapporté la présence d'aCL d'isotype IgM sans IgG chez des femmes ayant des complications obstétricales évocatrices d'un SAPL [31, 32].

Quant à l'isotype immunoglobuline G (IgA), il est rare et sa recherche ne présente aucun intérêt devant une suspicion de SAPL car aucune différence statistiquement significative de la prévalence des IgA-aPLs n'a été observée entre les patients ayant un SAPL et la population normale [31].

## **3. Origine des anticorps antiphospholipides**

Les agents infectieux sont parmi les principaux déclencheurs de la production d'anticorps  $\alpha\beta_2$ -GPI. Le mimétisme moléculaire entre les peptides synthétiques dérivés de la  $\beta_2$ -GPI et les structures des bactéries, des virus, de l'anatoxine tétanique et du cytomégalovirus entraîne l'induction d'un SAPL expérimental [33-36]. Le microbiome et la mort cellulaire sont d'autres déclencheurs potentiels de la production d'aPLs.

### 3.1. Infections

Au cours de la dernière décennie, des bactéries et des virus courants ainsi que des vaccins ont été associés à l'induction du SAPL [33-36]. De nombreuses infections sont accompagnées de l'apparition des aPLs qui, dans certains cas, sont associées à des manifestations cliniques du SAPL (révisées dans [37-39]). Les infections cutanées (18%), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (17%), la pneumonie (14%), le virus de l'hépatite C (VHC) (13%) et les infections des voies urinaires constituent les infections les plus courantes qui déclenchent l'apparition des aPLs et du SAPL. Dans plusieurs cas, plus d'un agent/organisme a été identifié comme source d'infection. Les autres infections moins fréquemment associées au SAPL incluent *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) (la lèpre), *Spirillum minus* (la fièvre par morsure de rat), *Treponema carateum* (la pinta), *Pneumocystis carinii*, le mycoplasme, la tuberculose pulmonaire, le paludisme et la leptospirose. Récemment, un SAPL catastrophique (CAPS) a été associée à une infection par le virus influenza H1N1 [39].

Les principaux agents infectieux associés au développement des anticorps a $\beta$ <sub>2</sub>-GPI et du SAPL sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau II. Agents infectieux associés aux anticorps a $\beta$ <sub>2</sub>-GPI et au syndrome des antiphospholipides.**

<b>L'agent infectieux</b>	<b>Les manifestations du SAPL</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	CAPS [40]
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Lésions valvulaires et lésions du SNC [41, 42]
<i>Escherichia coli</i>	CAPS [43]
<i>Klebsiella</i>	CAPS [44]
Virus de l'hépatite C	Thrombose, infarctus cérébral [45]
Epstein-Barr virus	Embolie pulmonaire, thrombose [46]
Parvovirus B19	Thrombose [47]
Cytomégalo virus	Thrombose, accident vasculaire cérébral [34, 48]
Virus de l'immunodéficience humaine	La nécrose de l'ulcère de la jambe, thrombose artérielle et veineuse, vascularite, livedo reticularis [49]
Virus herpès simplex	CAPS [50]

### 3.2. Hypothèse du mimétisme moléculaire

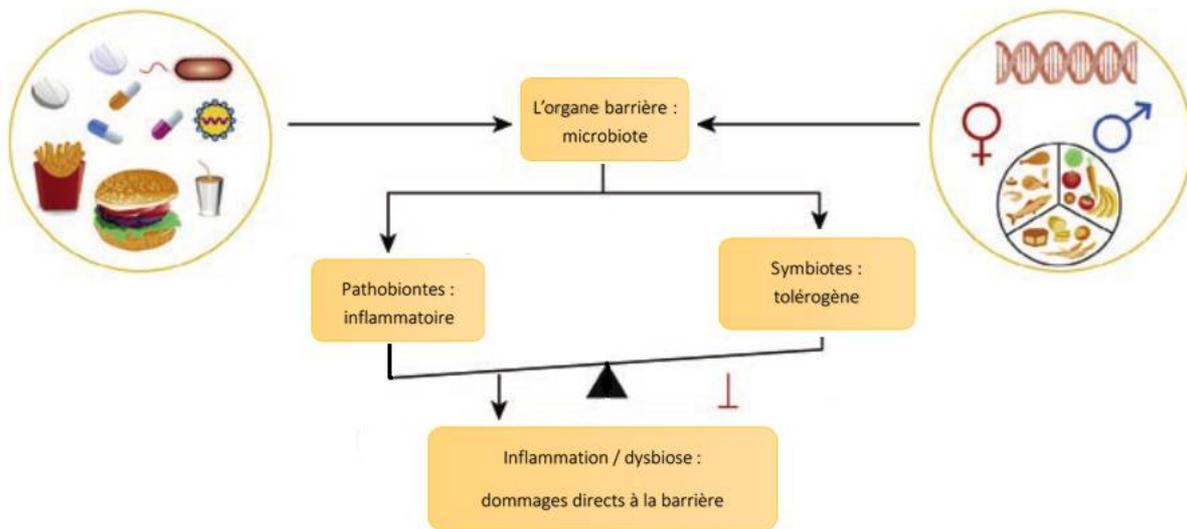
Blank et ses collaborateurs [51, 52] ont émis l'hypothèse que le mimétisme moléculaire entre les agents pathogènes infectieux et la  $\beta_2$ -GPI pourrait servir d'origine à la production des aPL et, par la suite, à la manifestation d'un SAPL. Leur théorie reposait sur deux éléments de preuve : l'association frappante entre le SAPL et les agents infectieux, et une forte similarité d'acides aminés entre les peptides dérivés de la  $\beta_2$ -GPI et divers agents pathogènes courants. À l'aide d'une bibliothèque de phage display hexapeptidique, ils ont [51] identifié plusieurs peptides synthétiques, qui présentaient une forte homologie avec les protéines des particules membranaires de différents virus et bactéries, en tant qu'épitopes cibles de l'anticorps  $\alpha\beta_2$ -GPI monoclonal dérivé de patients atteints de SAPL. Par exemple, la séquence LKTPRV présentait une homologie avec huit bactéries différentes, telles que *Pseudomonas aeruginosa*, et cinq types de virus, tels que le cytomégalovirus humain, tandis que la séquence TLRVYK présentait une homologie avec d'autres bactéries et virus. En outre, en neutralisant l'anticorps  $\alpha\beta_2$ -GPI pathogène, ces peptides ont inhibé l'activation *in vitro* des cellules endothéliales et l'induction du SAPL expérimentale *in vivo*.

Pour démontrer que le mimétisme moléculaire peut déclencher un SAPL expérimental, Blank et ses collègues [33] ont immunisé des souris naïves avec des agents microbiens pathogènes partageant une homologie structurelle avec l'hexapeptide TLRVYK. Toutes les souris immunisées ont développé des aCL et des  $\alpha\beta_2$ -GPI ; les taux les plus élevés d'anticorps  $\alpha\beta_2$ -GPI ont été observés chez des souris immunisées avec *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans* ou l'anatoxine tétanique, tandis que les taux les plus bas d'anticorps  $\alpha\beta_2$ -GPI ont été trouvés chez des souris immunisées avec *Klebsiella pneumoniae*. Le transfert passif d'anticorps anti-TLRVYK (provenant de souris immunisées) chez des souris naïves a entraîné une thrombocytopénie, une activité LA et une augmentation de la perte fœtale, c'est-à-dire un SAPL expérimental semblable à celui observé chez des souris injectées avec un anticorps  $\alpha\beta_2$ -GPI monoclonal pathogène [33]. Ces résultats démontrent que les bactéries ayant des séquences protéiques homologues à la glycoprotéine  $\beta_2$ -GPI peuvent induire des anticorps  $\alpha\beta_2$ -GPI et des manifestations du SAPL [33], et fournissent la preuve du rôle que pourrait jouer le mimétisme moléculaire dans une SAPL expérimental.

### 3.3. Microbiome

Les déclencheurs chroniques qui maintiennent les aPL chez les patients atteints d'un SAPL sont difficiles à décrire. De nouvelles données suggèrent que le microbiote, qui constitue des organismes commensaux colonisant des hôtes humains, contribue probablement à la pathogenèse du SAPL [53]. Le «commensalisme» est une relation symbiotique entre deux organismes d'espèces différentes dont l'un tire un avantage, tandis que l'autre n'est pas affecté. Le microbiote colonise toutes les niches du corps humain, y compris la muqueuse buccale, le tube digestif, le tractus sino-broncho-pulmonaire (respiratoire), la peau et le tractus urogénital [54]. L'organe barrière avec la plus grande diversité de microbiote est l'intestin ; d'autres niches peuvent également abriter des déclencheurs des aPL.

Les organismes commensaux de l'intestin exercent une influence sur de nombreux aspects de l'immunité innée et adaptative [55]. Le microbiome intestinal, caractérisé de manière approfondie à l'état normal et dans plusieurs maladies à médiation immunitaire [54, 56], est actuellement à l'étude chez les patients atteints de SAPL [57]. Bien que les relations de cause à effet entre le microbiome et les maladies auto-immunes soient difficiles à établir dans les études humaines, des progrès ont été réalisés sur les modèles animaux. Plusieurs modèles murins de maladies auto-immunes sont modulés par le microbiote intestinal [58]. Des facteurs environnementaux autres que la propreté, telles que des composantes diététiques spécifiques, peuvent également avoir un impact sur le microbiote intestinal et donc sur la fonction immunitaire et l'auto-immunité (**Figure 1**) [58-61]. Les effets alimentaires sur le microbiote observés dans d'autres maladies auto-immunes [62] pourraient avoir un impact similaire sur le SAPL.



**Figure 1: De multiples facteurs influencent la composition et la fonction du microbiote au niveau des sites barrières (figure adaptée de la Réf. [58]).**

Vieira et ses collaborateurs ont exploré le microbiote intestinal chez la souris F1 (NZWxBXSB), un modèle spontané du LES et du SAPL [62, 63]. Les souris traitées avec un cocktail d'antibiotiques à spectre large par voie orale (Vancomycine, Métronidazole, Néomycine et Ampicilline), ou avec la Vancomycine ou l'Ampicilline seule, n'ont pas développé d'IgG  $\alpha\beta_2$ -GPI sérique, plus encore, elles ne sont pas mortes de thromboembolie [63]. La charge bactérienne (ADN ribosomal 16S) contrôlée dans les matières fécales des souris a été profondément supprimée par un traitement antibiotique à large spectre. Ces données suggèrent que les organismes commensaux de l'intestin pourraient jouer un rôle dans le modèle F1 (NZWxBXSB) du SAPL.

### 3.4. Mort cellulaire

Les cellules apoptotiques constituent une cible naturelle potentielle et immunogène pour les aPL ainsi que pour la plupart des auto-anticorps trouvés au cours d'un LES [64-67]. La surface cellulaire apoptotique contient un phospholipide anionique (Phosphatidylsérine) non présent à la surface des cellules viables [68-70], permettant l'interaction de protéines liant les phospholipides telles que la  $\beta_2$ -GPI [71] et la prothrombine [72], deux importants antigènes

cibles des aPL. L'interaction de la  $\beta_2$ -GPI avec des cellules apoptotiques génère des épitopes immunogènes chez des souris normales [73]. Des découvertes plus récentes indiquent que la  $\beta_2$ -GPI est hautement immunogène lorsqu'elle est présentée dans le contexte d'une activation immunitaire innée, telle que celle induite par les lipopolysaccharides (LPS) bactériens [74]. En fait, les souris immunisées avec des  $\beta_2$ -GPI développent non seulement des taux élevés d'anticorps a $\beta_2$ -GPI et d'aCL, mais également de multiples auto-anticorps apparentés au LES et une glomérulonéphrite de type lupus [74]. Salem et ses collaborateurs [75] ont montré que la propagation d'épitope dans la réponse en auto-anticorps des  $\beta_2$ -GPI à plusieurs auto-antigènes est associée à une forte réponse des cellules T aux  $\beta_2$ -GPI, indépendamment de la spécificité particulière de l'épitope des cellules T aux  $\beta_2$ -GPI. Les auteurs suggèrent que les cellules B spécifiques des auto-antigènes de surface associés aux cellules apoptotiques prennent en charge les cellules apoptotiques par des IgG de surface spécifiques de l'antigène, conduisant à la présentation en surface, associée au CMH de classe II, de multiples peptides dérivés de cellules apoptotiques, y compris ceux de  $\beta_2$ -GPI. De cette manière, une cellule T spécifique à une  $\beta_2$ -GPI peut aider une cellule B qui intériorise une cellule apoptotique avec une  $\beta_2$ -GPI liée à la surface [74, 75].

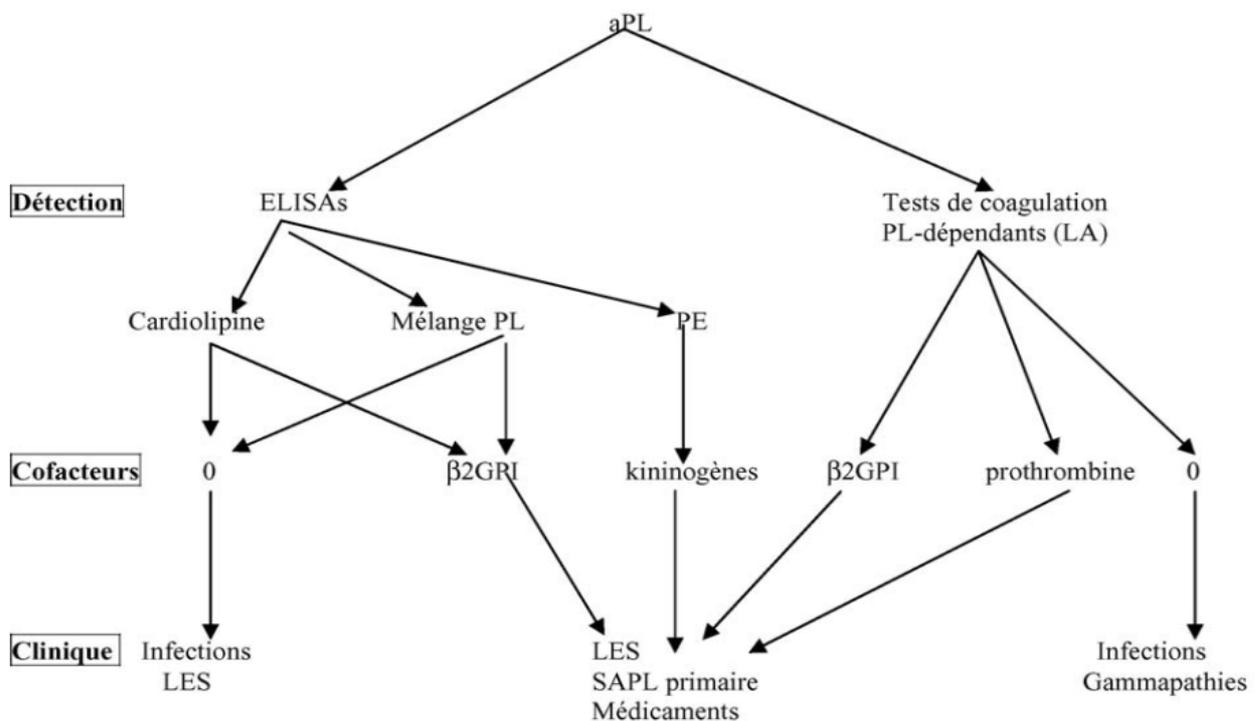
Récemment, une forme de mort cellulaire appelée « NETosis » (NET pour Neutrophil extracellular traps en anglais, Pièges extracellulaires des neutrophiles) a été impliquée dans plusieurs maladies auto-immunes, notamment le SAPL et le LES [76]. Les pièges extracellulaires des neutrophiles sont responsables d'une forme de mort cellulaire distincte de l'apoptose ou de la nécrose. Yalavarthi et ses collaborateurs [77] ont rapporté que les neutrophiles fraîchement isolés de patients atteints d'un SAPL primaire avaient des niveaux de libération spontanée de NET plus élevés que ceux de sujets témoins sains. En outre, l'exposition de neutrophiles de contrôles sains au sérum de patients atteints d'un SAPL ou à l'IgG, ou à l'IgG monoclonal a $\beta_2$ -GPI, stimule la NETosis. Les pièges extracellulaires des neutrophiles peuvent être immunogènes, car ils présentent des microorganismes capturés et des auto-antigènes dans un milieu inflammatoire qui stimule une réponse immunitaire [78]. Cependant, le rôle de NETosis dans la production des aPL reste incertain.

## 4. Anticorps antiphospholipides dits conventionnels

Les aPL sont traditionnellement classés en deux groupes [79] en accord avec leurs méthodes de détection (**Figure 2**) :

- 1) Les aPLs mis en évidence par des réactions immunoenzymatiques, essentiellement l'ELISA : c'est le cas des aCL et des anticorps a $\beta_2$ -GPI ;
- 2) Les aPLs mis en évidence par des tests fonctionnels de la coagulation : c'est le cas du LA.

Les anticorps détectés par ces tests sont présents dans le plasma des patients à des concentrations très variables [80].

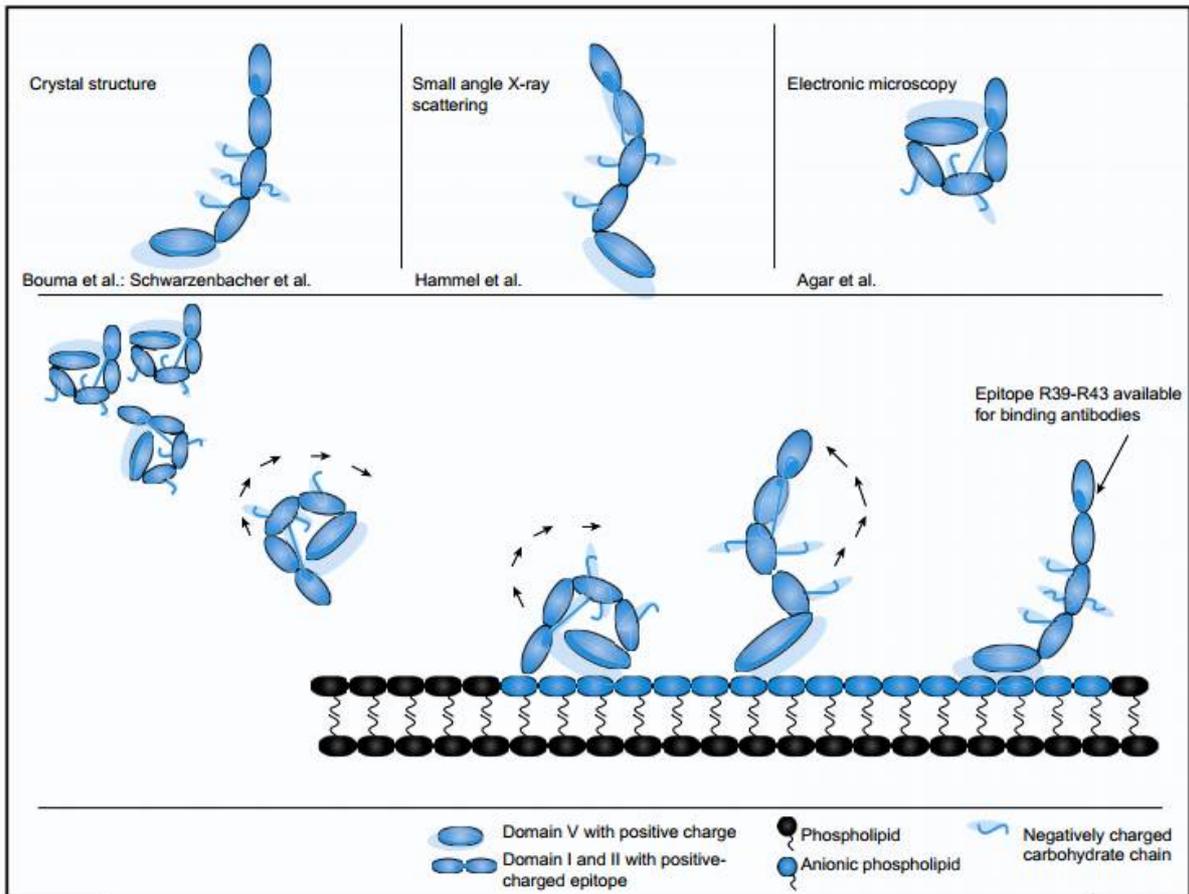


**Figure 2 : Classification des principaux anticorps anti-phospholipides [81].**

En ce qui concerne les aPLs mis en évidence par des tests immuno-enzymatiques, les critères de Sydney incluent la recherche des deux principaux isotypes de ces aPLs : IgG et IgM.

## 4.1. Anticorps anti- $\beta_2$ -glycoprotéine I

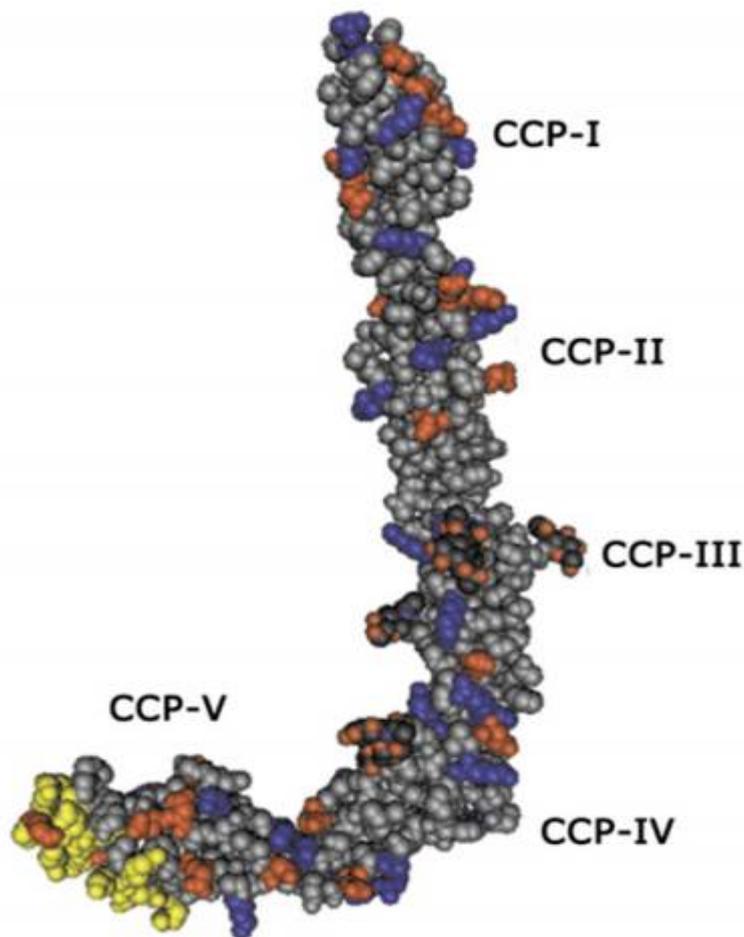
La  $\beta_2$ -glycoprotéine I ( $\beta_2$ -GPI) a été décrite dans la littérature pour la première fois en **1961** [82], et sept ans plus tard, le premier individu apparemment sain et déficient en  $\beta_2$ GPI a été identifié [83]. Le nom alternatif de la  $\beta_2$ -GPI, apolipoprotéine H (APOH), suggère une fonction dans le métabolisme des lipides, mais ceci repose sur une publication unique datant de 1979 dans laquelle il a été démontré que la  $\beta_2$ -GPI était distribué sur différentes lipoprotéines humaines [84]. Depuis **1983**, les noms  $\beta_2$ -GPI et apolipoprotéine H ont été utilisés côte à côte pour la même protéine [85], et la désignation officielle du gène  $\beta_2$ GPI est devenue APOH. À partir de **1990**, l'intérêt pour cette protéine a considérablement augmenté lorsqu'on a identifié la  $\beta_2$ -GPI comme l'antigène le plus important du syndrome des antiphospholipides, caractérisé notamment par la présence d'anticorps dirigés contre la  $\beta_2$ -GPI [86, 87]. En **2010**, une deuxième conformation tridimensionnelle de la  $\beta_2$ -GPI a été identifiée [88] en plus de la conformation connue en forme d'hameçon suggérée par la structure cristalline de la protéine [89, 90].



**Figure 3 : Modèles pour les structures proposées de la  $\beta_2$ -GPI [91].**

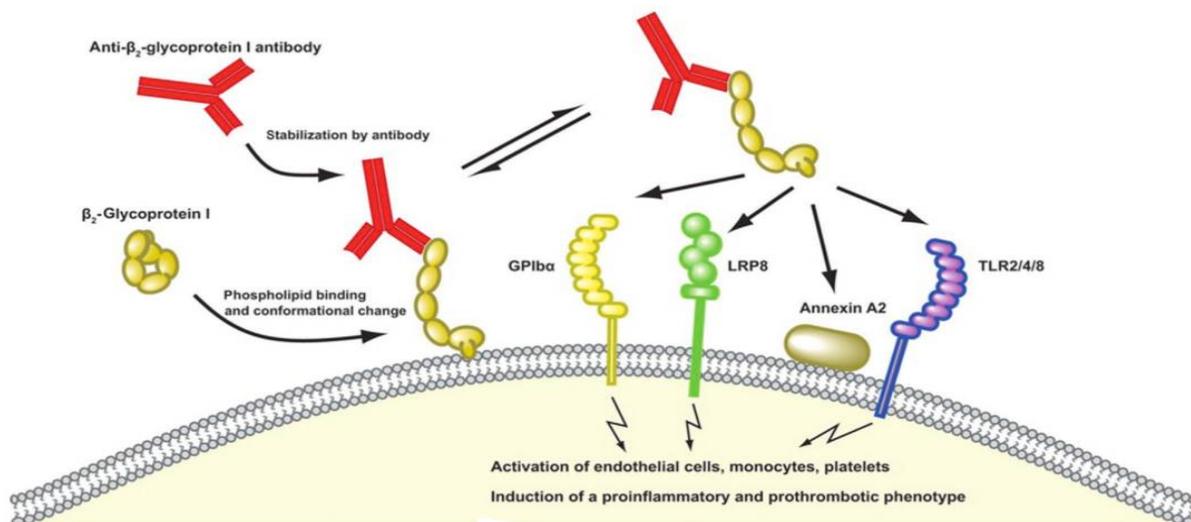
La  $\beta_2$ -GPI est une protéine de 43 kDa et consiste en un ensemble 326 résidu d'acides aminés [92]. La  $\beta_2$ -GPI est synthétisé dans le foie et circule dans le sang à des niveaux variables [93]. Des études récentes ont montré qu'il y aurait aussi une synthèse de cette protéine par des cellules pouvant être engagées dans les manifestations cliniques du SAPL, comme les cellules endothéliales vasculaires, les neurones, les cellules placentaires et les lymphocytes. La  $\beta_2$ -GPI est une glycoprotéine anionique de liaison aux phospholipides composée de cinq répétitions homologues de la protéine de contrôle du complément, CCP-I à CCP-V [89, 90]. Ces CCP (Complement Control Protein) se trouvent généralement dans les protéines du système du complément et assurent la liaison des facteurs du complément aux virus et aux bactéries [94, 95]. Les quatre premiers domaines contiennent environ 60 acides

aminés chacun, alors que le cinquième domaine a une insertion de 6 résidus et une extension supplémentaire au niveau du C-terminale de 19 acides aminés. Les acides aminés supplémentaires sont responsables de la formation d'une large pièce de charge positive dans le cinquième domaine de la  $\beta_2$ -GPI [96] qui forme le site de liaison pour les phospholipides anioniques (**Figure 4**). La structure cristalline de  $\beta_2$ -GPI a été résolue en **1999** par deux groupes [89, 90], et a révélé une structure qui ressemble à un hameçon en forme de J (**Figure 3**). Le site de liaison des phospholipides est situé sur la face inférieure de la CCP-V et comprend deux parties principales, une large partie positive de 14 résidus d'acides aminés chargés et une boucle hydrophobe flexible. Cette boucle flexible a le potentiel de s'insérer dans les membranes.



**Figure 4 : Structure cristalline de la  $\beta_2$ -GPI avec les cinq domaines de la CCP (CCP-I à CCP-V) [97].**

Les épitopes reconnus par les anticorps anti- $\beta_2$ -GPI seraient surtout situés sur le premier domaine, mais des cibles antigéniques localisées sur d'autres domaines ont aussi été décrites. Dans les conditions physiologiques, la  $\beta_2$ -GPI se lie aux phospholipides anioniques des membranes cellulaires avec une faible affinité, et il est peu probable qu'elle exerce une activité anticoagulante en interférant avec la fixation des protéines de la coagulation. En revanche, après liaison aux anticorps, l'affinité de la  $\beta_2$ -GPI est suffisante pour instaurer des conditions prothrombotiques, soit en inhibant certaines protéines ayant une activité anticoagulante (protéine C activée, annexine V) soit en induisant l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales (**Figure 5**). Les conditions nécessaires à la reconnaissance de la  $\beta_2$ -GPI par les anticorps sont sources de débat. Pour certains, les anticorps réagiraient avec des épitopes cryptiques exposés sur la  $\beta_2$ -GPI après sa liaison à des phospholipides anioniques. Pour d'autres, la liaison aux phospholipides permettrait d'augmenter la densité de la  $\beta_2$ -GPI in situ et de faciliter la liaison des anticorps par des interactions bivalentes. C'est pourquoi la plupart des trousse ELISA pour la recherche de ces anticorps utilisent des plaques irradiées dont la surface est chargée négativement, afin de mimer les phospholipides anioniques. L'irradiation  $\gamma$  des plaques a pour effet d'augmenter le nombre de groupements carbonyles chargés négativement [98].



**Figure 5 : Interaction de la  $\beta_2$ -glycoprotéine I avec des anticorps anti- $\beta_2$ -glycoprotéine I et la liaison aux cellules endothéliales, aux monocytes et aux plaquettes [38].**

Le détail des caractéristiques biochimiques et fonctionnelles de cette protéine sont présentées dans le **Tableau III**.

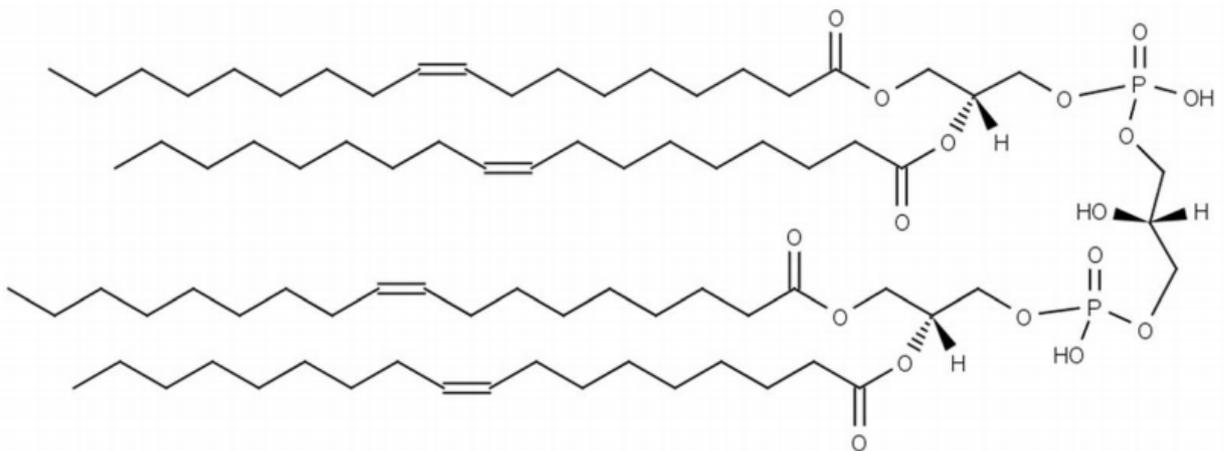
**Tableau III. Caractéristiques de la  $\beta_2$ -glycoprotéine I humaine [99, 100].**

<b>Caractéristiques biochimiques</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Polypeptide monocaténaire</b></li> <li>- 326 aminoacides ;</li> <li>- Fortement glycosylé (20%) ;</li> <li>- PM : 50 KD ;</li> <li>- 5 domaines répétitifs de 60 aminoacides ;</li> <li>- Forte homologie inter-espèces ;</li> <li>- Polymorphisme allélique : 4 isoformes décrites ;</li> <li>- Concentration plasmatique : de 60 à 300 mg/l.</li> </ul>	
<b>Propriétés</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Liaison aux molécules chargées négativement :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phospholipides anioniques ;</li> <li>- ADN ;</li> <li>- Héparine.</li> </ul> </li> <li>• <b>Particules :</b> Mitochondries, virus, corps apoptotiques Plaquettes activées, lipoprotéine Lp(a).</li> <li>• <b>Cellules épithéliales :</b> Récepteurs d'endocytose (mégaline).</li> </ul>	
<b>Fonctions</b>	
<b>In vitro</b>	<b>In vivo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inhibition de :</b></li> <li>- la conversion prothrombine-thrombine ;</li> <li>- l'activation de la cascade de la coagulation Intrinsèque ;</li> <li>- l'activation de la phase contact et de la Prékallitréine ;</li> <li>- la génération des facteurs Xa et IIa ;</li> <li>- l'activité du facteur tissulaire ;</li> <li>- l'interaction entre protéine S et C4b binding protein ;</li> <li>- l'activation de la protéine C ;</li> <li>- l'agrégation plaquettaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inconnues</b></li> <li>- Anticoagulante ?</li> <li>- Anti-athérogène ?</li> <li>- Opsonine ?</li> </ul>

## 4.2. Anticorps anti-cardiolipine

La cardiolipine est un phospholipide anionique. C'est un constituant de la membrane interne des mitochondries où elle aurait pour rôle de rendre cette dernière imperméable aux ions, et sa présence a été établie dans le plasma sous forme complexée à des lipoprotéines [101] et à la surface de cellules apoptotiques [70]. Elle est absente sur la membrane des plaquettes et des cellules endothéliales, contrairement à la phosphatidylsérine.

La cardiolipine (**Figure 6**) a été découverte au départ dans les cellules cardiaques, d'où son nom, mais elle est présente dans une grande variété de cellules. Elle est également détectée dans le plasma où elle représente le phospholipide anionique circulant majoritaire ( $14,9 \pm 3,7$  g/ml). Comme d'autres PL, plus de 94 % de cardiolipine se trouve dans les lipoprotéines plasmatiques principalement au sein des LDL (low density lipoprotein) [101]. La cardiolipine peut exercer une activité anticoagulante en renforçant l'activité du système inhibiteur majeur de la coagulation, le système protéine C/protéine S.



**Cardiolipin**  
**1',3'-Bis-[1,2-di-(9Z-octadecenoyl)-sn-glycero-3-phospho]-sn-glycerol**

Figure 6 : Structure de la cardiolipine [102].

Les anticorps anticardiolipines ont été les premiers anticorps antiphospholipides à la base de la définition du SAPL [17, 103, 104]. Par ailleurs, les premiers tests ELISA pour mettre en évidence la présence d'aPLs utilisaient de la cardiolipine et, depuis, toutes les différentes tentatives de standardisation ont été pratiquées avec la cardiolipine comme antigène.

Les aCL sont polyspécifiques : ils sont capables de reconnaître la cardiolipine, mais aussi les autres phospholipides anioniques : phosphatidylglycérol, phosphatidylinositol et phosphatidylsérine ainsi que la  $\beta_2$ -GPI [105] qu'ils peuvent reconnaître en absence de cardiolipine. Des études récentes rapportent que même la prothrombine et la protéine C sont des antigènes des aCL [105]. Ainsi, on décrit deux grands types d'anticorps :

- les anticorps dont la fixation à la cardiolipine se fait par l'intermédiaire d'un cofacteur protéique, par exemple la  $\beta_2$ -GPI. Ce sont ces anticorps qui se retrouvent dans les maladies auto-immunes et le SAPL. De ce fait, les tests ELISA doivent utiliser des solutions de saturation ou des tampons de dilutions des échantillons contenant du sérum ou du plasma d'origine animale afin d'apporter les cofacteurs nécessaires à la réactivité de ces anticorps.

- les anticardiolipines proprement dits ou «vrais» : ils se fixent directement à la cardiolipine. Ce sont ces auto-anticorps qui sont décrits associés à certaines infections telles que la syphilis, les hépatites virales, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), etc. Ils sont présents à la phase aiguë de l'infection et disparaissent en général en deux à trois mois (hormis pour le VIH). Ces anticorps transitoires,  $\beta_2$ -GPI indépendants, seraient peu thrombogènes [17].

Au cours du SAPL, les aCL sont dans la majorité des cas d'isotype IgG [81], l'isotype IgM est rare et presque toujours associé à l'isotype IgG. On peut le retrouver isolé, mais dans ce cas sa présence est le plus souvent transitoire et associée à un contexte infectieux ou à la prise de certains médicaments [100]. Les IgG et IgA aCL sont plus liés aux phénomènes thrombotiques que les IgM, les IgA sont liés aux pertes fœtales [106]. L'isotype IgA paraît être similaire aux IgG en terme de thrombogénéicité et de besoin au cofacteur [81]. Les principales caractéristiques des aCL sont présentées dans le **Tableau IV**.

La  $\beta_2$ -GPI n'étant pas le seul cofacteur reconnu par les aCL, la recherche d'aCL demeure cependant recommandée. La prothrombine est également un cofacteur maintenant bien identifié, et le spectre des spécificités antigéniques des aPLs s'accroît progressivement : annexine V, protéine S, protéine C activée, kininogènes de bas et de haut poids moléculaire, LDL oxydés, activateur tissulaire du plasminogène, facteurs de coagulation XII et VII/VIIa, fraction C4 du complément et facteur H.

**Tableau IV : Caractéristiques des anticorps anticardiolipines (aCL) [99, 100].**

Antigènes cibles	Isotypes	Cofacteur	Dépendance en cofacteurs
- Cardiolipine ; - Acide phosphatidique ; - Phosphatidylsérine ; - Phosphatidylinositol ; - Phosphatidylglycérol.	- IgG : le plus fréquent dans les maladies autoimmunes ; - IgM : rare.	- La $\beta_2$ -glycoprotéine I.	- Anticorps dépendants : maladies autoimmunes ; - Anticorps non dépendants : maladies infectieuses.

L'effort de normalisation de la détection des aCL par ELISA est initialement impulsé par Harris [103], en proposant des étalons de référence standardisés en unités GPL et MPL. Ainsi les trousse commercialisées utilisent des standards internes dont la valeur a été définie par rapport à des sérums produits par l'université de Louisville (États-Unis), appelés communément «standards Harris». Ces tests ELISA détectent les aCL d'isotype IgG (quantifiés en unité GPL [isotype G phospholipid]) et IgM (quantifiés en unités MPL [isotype M phospholipid]). Une unité GPL ou MPL correspond à une concentration d'aCL de 1 g/ml. Selon les recommandations de la conférence de consensus de Sydney, un test ne peut être retenu pour les critères de classification du SAPL que si son titre est moyen ou élevé (> 40 UGPL [UMPL], ou > 99<sup>e</sup> percentile), l'établissement des seuils étant réalisé à l'aide d'une population saine contrôlée de donneurs de sang [17].

### 4.3. Lupus anticoagulant

Le terme de LA désigne des anticorps polyclonaux de types IgG, IgM et IgA ou associe plusieurs classes d'Ig, définis par leur capacité d'allonger les tests de coagulation phospholipides dépendants, d'où le terme également employé anticorps antiprothrombinase ; anticoagulants circulants ou encore antiphospholipides [107].

Le terme LA est porteur de plusieurs confusions. D'une part, il est appelé « lupus » en référence à son association fréquente avec le lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) alors que cette association est inconstante et non spécifique. D'autre part, le qualificatif d'« anticoagulant » se rapporte à l'allongement des tests de coagulation qu'il provoque, alors qu'in vivo, il est paradoxalement responsable de phénomènes thrombotiques [108].

Le lupus anticoagulant regroupe des anticorps qui diffèrent par leur dépendance ou non à la présence de cofacteurs plasmatiques, par la nature de ces cofacteurs et par leur implication dans les complications thrombotiques. Les LA non dépendants en cofacteur sont, comme les aCL, retrouvés essentiellement au cours d'infections [31]. Quant aux LA dépendant de cofacteurs, ces cofacteurs sont représentés par plusieurs protéines plasmatiques, en premier lieu la  $\beta_2$ -GPI.

Plusieurs auteurs, en particulier Arnout [109], ont montré que certains LA étaient en fait l'expression fonctionnelle des a $\beta_2$ -GPI. De même Roubey et al [110] ont montré que des plasmas avec activité LA étaient capables de prolonger le temps de coagulation d'un plasma normal et que cet effet disparaissait quand la  $\beta_2$ -GPI était éliminée de ces plasmas.

Parmi les aPLs, les LA dépendant en  $\beta_2$ -GPI sont considérés comme les plus associés à un risque de thrombose et les plus impliqués dans la pathogénie thrombotique [111]. L'activité anticoagulante in vitro de certains LA est dépendante de la présence de prothrombine [112]. Cependant, la relation entre le risque de thrombose et ce type de LA est moindre, comparée à celle des LA dépendant en  $\beta_2$ -GPI. En effet, seuls les rares LA dont la cible antigénique est la prothrombine et qui entraînent une hypoprothrombinémie (moins de 10%) peuvent s'accompagner de manifestations hémorragiques.

La détection des anticoagulants circulants lupiques dans le plasma repose sur une démarche en plusieurs étapes passant par un dépistage simple basé sur des tests d'hémostase de routine, puis par des tests plus spécifiques. Ces différentes étapes ont fait l'objet de recommandations internationales, émises par le comité scientifique de standardisation de l'ISTH – International Society of Thrombosis and Haemostasis, en **1995**, recommandations actualisées en **2009** [98].

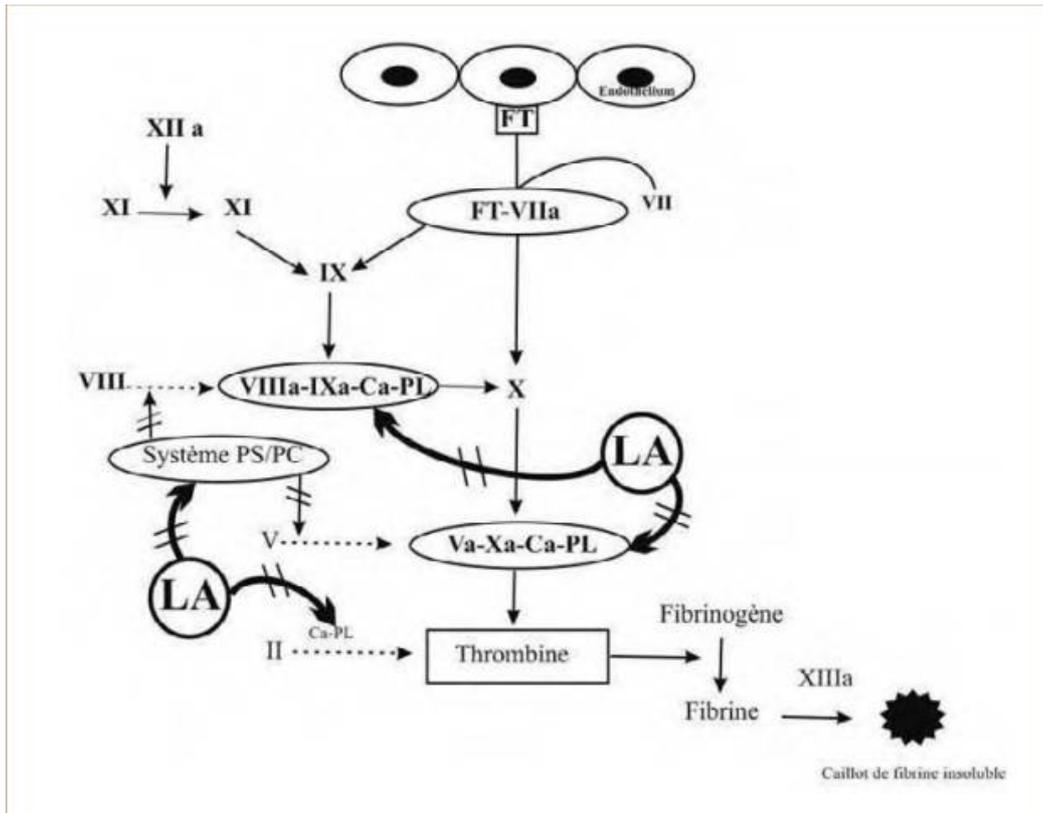


Figure 7 : Site d'action des antiphospholipides (lupus anticoagulant) [113].

## 5. Anticorps antiphospholipides non conventionnels

D'autres anticorps antiphospholipides ont été décrits, comme les anticorps anti-prothrombine (aPT), anti-phosphatidyléthanolamine (aPE), anti-annexine V, anti-protéine S, anti-protéine C, etc. Ces différentes spécificités constituent le "puzzle des anti phospholipides". Certains de ces anticorps n'ont pas d'importance diagnostic alors que d'autres, en particulier les anticorps anti-prothrombine et les aPE, parce qu'ils sont très associés aux complications cliniques du SAPL, peuvent apporter une aide au diagnostic. Comme dans le cas des aPLs conventionnels, les deux isotypes doivent être recherchés car ils peuvent être présents isolément ; mais, contrairement aux aCL, la présence de ces anticorps avec l'isotype IgM n'est pas essentiellement associée aux maladies infectieuses.

## 5.1. Anticorps anti-prothrombine

La prothrombine humaine, ou facteur II, fait partie du complexe prothrombinase avec les facteurs Va et Xa en présence de calcium et de phospholipides de la membrane plaquettaire. C'est sur la partie N terminale de la prothrombine (domaine GLA) que se trouve le site de liaison aux phospholipides anioniques. Bajaj et ses collaborateurs [114] ont été les premiers à décrire la présence d'anticorps anti-prothrombine chez deux patients ayant un LA et une hypoprothrombinémie acquise. Par la suite, d'autres auteurs, dans des contextes cliniques très variés, ont rapporté la présence de ces anticorps chez des patients ayant un LA, avec une prévalence d'environ 70 %. Les anticorps anti-prothrombine (IgG ou IgM) reconnaissent aussi bien la prothrombine d'origine humaine que bovine, mais, dans les tests ELISA, leur réactivité est nettement supérieure avec la première [115].

La concentration de prothrombine dans le plasma humain est de 200µg/ml. Le déficit en prothrombine est une anomalie rare et autosomique associée à une tendance hémorragique sévère.

Comme les  $\alpha\beta_2$ -GPI, les anticorps anti-prothrombine sont hétérogènes en matière de spécificité antigénique et certains reconnaîtraient des épitopes natifs alors que d'autres reconnaîtraient des néo-épitopes.

La réactivité de ces anticorps vis-à-vis de la prothrombine nécessite que celle-ci soit préalablement liée à une surface anionique, c'est à dire à des phospholipides anioniques ou des plaques ELISA irradiées [116, 117].

Un changement de conformation consécutif à la liaison avec des surfaces anioniques induirait des néo-épitopes reconnus par ces anticorps. La mise en évidence de ces anticorps par Elisa a permis d'identifier deux populations d'anticorps anti-prothrombine ; ceux dirigés contre la prothrombine (aPT) et ceux dirigés contre le complexe phosphatidylsérine prothrombine (aPS/PT) [118, 119]. Ces deux populations d'anticorps sont souvent présentes simultanément chez un même patient, mais les aPS/PT sont plus étroitement associés avec le SAPL et la présence de LA que les aPT.

Les antiprothrombines ne sont pas spécifiques du SAPL, ils ont été décrits dans des contextes cliniques très variés, allant du lupus aux pathologies infectieuses. Leur présence est fortement associée à celle d'un lupus anticoagulant, en particulier chez les patients ayant une maladie autoimmune, lupus ou SAPL [116-119]. La plus part des études sur les associations cliniques des antiprothrombines ont montré une association avec les thromboses veineuses, mais la relation entre la présence de ces anticorps et un risque thrombotique n'est pas encore bien défini.

## **5.2. Anticorps anti-phosphatidyléthanolamine**

La phosphatidyléthanolamine (PE) est un phospholipide neutre, qui représente un des composants majeurs (20 à 50%) des membranes cellulaires, comme la phosphatidylsérine, dans la partie interne de la membrane. Pour permettre l'apparition d'une réactivité dirigée contre la PE, il faut qu'il y ait une expression de l'antigène sur le feuillet externe de la membrane cellulaire. L'apoptose des cellules serait un des événements responsables de l'exposition extracellulaire de la PE.

À l'instar des anticorps dirigés contre les phospholipides anioniques, les anticorps aPE représentent un groupe hétérogène d'anticorps quant à leur spécificité antigénique et leur dépendance à l'égard de certaines protéines plasmatiques. Comme les aCL, les aPE peuvent réagir soit avec la PE seule, soit avec des complexes PE-protéines plasmatiques.

En ce qui concerne les cofacteurs des aPE, les kininogènes de haut poids moléculaire (KHPM), ont été décrits comme la cible antigénique de certains aPE qui reconnaîtraient des épitopes générés par la formation d'un complexe PE-KHPM [120]. D'autres protéines plasmatiques ont été proposées comme cofacteurs des aPE, en particulier, le facteur XI et la prékallikreine [121].

Il faut remarquer que, contrairement aux aCL, la réactivité des aPE vis-à-vis de la PE seule n'est pas associée essentiellement à des pathologies infectieuses mais se retrouve dans des contextes cliniques divers dont certains sont évocateurs d'un SAPL. De façon intéressante, que les aPE soient dépendants ou non de la présence d'un cofacteur plasmatique, ils ont été décrits significativement associés à la présence de pertes fœtales récidivantes [122,

123]. En ce qui concerne l'autre caractéristique du SAPL, la thrombose, ils ont été trouvés dans 18 % de cas de thromboses dites « inexplicables ». Ce résultat a été confirmé par une étude multicentrique européenne [124] qui a montré que, comparativement aux aPLs conventionnels, les aPE avec l'isotype IgG représentaient le facteur de risque le plus élevé de survenue de thrombose veineuse. L'intérêt de ces anticorps réside dans le fait qu'ils sont détectés, le plus souvent, en l'absence des aPLs conventionnels. Leur recherche n'est pas encore généralisée parce qu'il existe peu de trousse commercialisées sur le marché. À ce jour, aucune tentative de standardisation de l'ELISA pour la détection des aPE n'a été menée.

Pour ces différentes raisons, il est préférable que la recherche des aPE soit pratiquée dans des laboratoires spécialisés dans l'exploration du SAPL.

### **5.3. Anticorps anti-annexine V**

Les annexines constituent une large famille de protéines calcium dépendants capable de se lier aux phospholipides anioniques avec une avidité supérieure à celle des protéines vitamine K dépendantes. L'annexine V est une protéine placentaire retrouvée en faible quantité dans le plasma.

In vitro, l'annexine V est connue comme un puissant anticoagulant, aussi il est tentant de suggérer qu'un déficit en annexine V pourrait représenter une des causes possibles des avortements à répétition.

Il a été montré que, d'une part, l'annexine V inhibe l'agrégation des plaquettes activées, d'autre part l'annexine V est extrêmement efficace dans la prévention de la formation de thrombus in vitro [125].

Ces anticorps ont été détectés au cours de SAPL compliqués de thromboses mais surtout de pertes fœtales. En effet, il a été rapporté, que les IgG anti annexines V constituent des facteurs de risque indépendants des pertes fœtales [126].

Des taux élevés d'anticorps anti-annexine V ont été rapportés chez des patients avec thrombose. Cependant, cette association n'est pas confirmée par d'autres auteurs [126].

#### **5.4. Anticorps dirigés contre la protéine C ou la protéine S**

La protéine C et la protéine S sont des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. La protéine C est une protéine plasmatique vitamine K dépendante qui peut être activée par le complexe thrombine-thrombomoduline. Son activation permet avec son cofacteur, la protéine S, l'inhibition des facteurs Va et VIIIa. Ainsi un déficit congénital ou acquis en protéine C ou protéine S est un facteur de risque de survenue de thrombose.

Des anticorps dirigés contre ces protéines plasmatiques ont été décrits chez des patients ayant un SAPL. Cependant, ces résultats sont contredits par d'autres études, les relations entre thromboses et ces anticorps nécessitent d'être clairement définies [100].

#### **5.5. Autres anticorps**

Ont été décrits de façon anecdotique chez des patients ayant des anomalies cliniques du SAPL : anti-facteurs X, XI, XII, anti-thrombomoduline et récemment anti-TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire) [100].

### **6. Prévalence des principaux anticorps**

Les aPL sont retrouvés chez 1 à 5% de la population générale sans provoquer de symptômes, seule une minorité de ces individus développe le SAPL. Leur prévalence semble augmenter chez les sujets âgés, alors que la prévalence exacte du SAPL dans la population générale est mal connue. Son estimation est de 40 à 50 cas par 100 000 habitants et son incidence est de 5 nouveaux cas par 100 000 habitants par an [127].

Il ne faut pas confondre la fréquence des aPL décrits dans différentes populations et celle du SAPL. Au cours du LEAD, la prévalence du SAPL est de 20 à 30% [127].

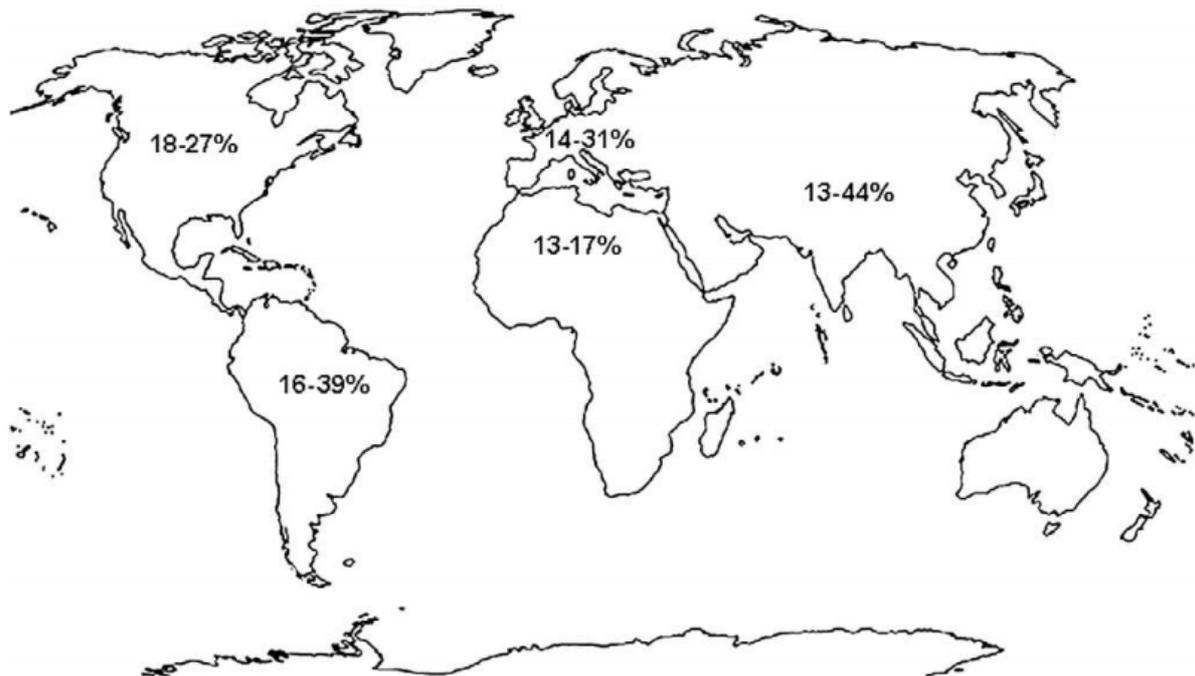
La forme primaire de la maladie est la forme la plus fréquente. Elle représente 53%, tandis que le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) complique au moins 1% des SAPL [128].

La prévalence et la distribution isotypique de l'aCL et le lupus anticoagulant (LA) se produisent avec une grande variabilité [129].

En général, les aCL de type IgG est l'isotype le plus commun et le plus étroitement associés à des thromboses et des pertes fœtales [129].

**Tableau V : Prévalence des antiphospholipides dans différentes situations cliniques [129].**

Situations cliniques	aPL	Prévalence %	Références
Sujets sains asymptomatiques	- aCL	1-5	[130]
	- a $\beta_2$ -GPI	3	[130]
	- LA	1-5	[130]
Thromboses artérielles	- aCL	0,1-9,7	[131-133]
	- a $\beta_2$ -GPI	0,02-0,3	[132, 134]
	- LA	ND	[133]
Thromboses veineuses	- aCL	4-24	[130, 133]
	- a $\beta_2$ -GPI	ND	[130, 135]
	- LA	0,6-16	[130, 133]
Pertes foetales	- aCL	29	[136, 137]
	- a $\beta_2$ -GPI	ND	[136]
	- LA	10,6	[136, 137]
Pré-éclampsie, éclampsie	- aCL	11-29	[130]
	- a $\beta_2$ -GPI	ND	
	- LA	ND	
Maladies des tissus conjonctifs	- aCL	12-44	[130]
	- a $\beta_2$ -GPI	10-19	[130]
	- LA	15-34	[130]



**Figure 8 : Prévalence et distribution des aPL chez les patients atteints de LES [129].**



***Définition du  
syndrome des  
anti-phospholipides***

### III. Définition du syndrome des anti-phospholipides

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) ou syndrome de Hughes est une affection auto-immune du sujet jeune. Sa définition est clinicobiologique puisqu'il est caractérisé par l'association de manifestations thromboemboliques (veineuses et/ou artérielles) et/ou obstétricales, et d'anticorps antiphospholipides durables (anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anticardiolipine IgG ou IgM à titre moyen ou élevé ou anticorps anti  $\beta_2$ -glycoprotéine IgG ou IgM). Ceci sur au moins deux prélèvements espacés de plus de 12 semaines [15].

Le SAPL est la cause la plus fréquente de thromboses veineuses inexpliquées (20 à 30% des thromboses veineuses profondes). Elles peuvent avoir des localisations très diverses (rénales, hépatiques, mésentériques, cérébrales, etc.), mais elles affectent surtout les veines profondes des membres inférieurs. Elles peuvent se compliquer d'embolies pulmonaires, parfois mortelles. Les thromboses artérielles sont plus rares ; elles aussi peuvent être diversement localisées (coronaires, mésentère, rétine, etc.). Les complications obstétricales représentent l'autre caractéristique clinique du SAPL : elles sont récidivantes et peuvent être isolées ou associées à des manifestations thrombotiques. D'autres manifestations cliniques, par exemple un livedo reticularis, une thrombopénie, sont assez fréquentes au cours de ce syndrome, mais elles ne constituent pas des critères diagnostiques.

Le SAPL initialement décrit au cours du lupus érythémateux aigu disséminé peut aussi survenir en dehors de tout contexte pathologique auto-immun. Ainsi, on distingue :

- Un syndrome primaire (SAPL I) caractérisé par l'association des anomalies cliniques (thromboses vasculaires, complications obstétricales) et biologiques (présence des anticorps LA, aCL ou  $\alpha\beta_2$ -GPI), mais sans aucune maladie auto-immune associée ; c'est la forme la plus fréquente de SAPL (53 %).
- Un syndrome secondaire (SAPL II) associé à une maladie auto-immune (47%), essentiellement à un LEAD (37%) ; ce syndrome est mal nommé parce qu'il n'est pas secondaire à une maladie auto-immune ; il convient de remarquer qu'environ 30 à 40% des patients lupiques ont des anticorps antiphospholipides et, parmi eux, environ la moitié développera un SAPL dans les 10 à 15 ans à venir.

- Un syndrome catastrophique (catastrophic antiphospholipid syndrome [CAPS]) ou syndrome d'Asherson : ce syndrome est rare, c'est la forme la plus sévère du SAPL avec une évolution fatale dans 50 % des cas ; il est caractérisé par la survenue quasi simultanée de multiples thromboses sur de nombreux organes, associées à la présence des anticorps antiphospholipides [31, 138].

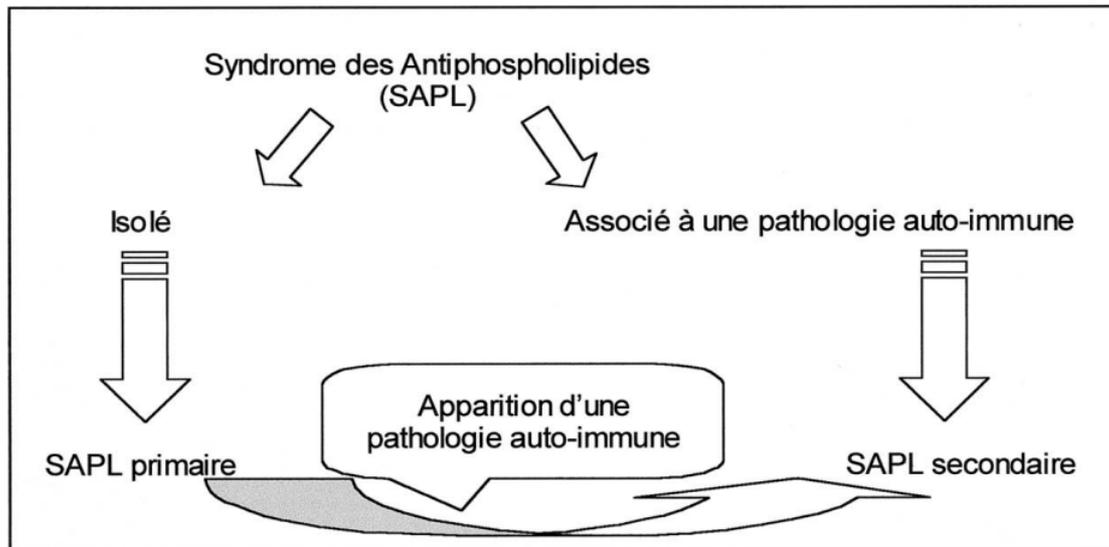


Figure 9 : Notion de syndrome des antiphospholipides primaire / secondaire [139].



# ***Classification***

## **IV. Classification biologique et clinique du syndrome des antiphospholipides**

La classification du SAPL nécessite la preuve d'un ou de plusieurs événements cliniques spécifiques et documentés (soit une thrombose vasculaire et / ou un événement obstétrical indésirable), ainsi que de la présence biologique confirmée d'un anticorps aPL répété.

### **1. Classification biologique du syndrome des antiphospholipides**

Vu le manque de spécificité des critères biologiques, ces derniers doivent être réservés aux patients chez qui le diagnostic du SAPL est évoqué cliniquement, ou à l'initiative du biologiste lors de l'exploration d'un allongement du Temps de céphaline activée (TCA) [108].

Les experts recommandent de classer les patients en fonction du type et du nombre de critères biologiques présents. Cette classification était validée par une équipe anglaise qui a analysé le profil sérologique de 123 patients consécutifs avec présence persistante d'aPLs et étudié la répartition de ces derniers dans les différents types biologiques, en considérant que les patients porteurs d'aCL isolés étaient classés en type 4 [81].

Cette étude particulièrement intéressante montre clairement que le dosage des aCL ne peut être abandonné si l'on veut maintenir un bon niveau de sensibilité diagnostic pour le SAPL [140]. En effet, sur 96 patients avec manifestations cliniques de SAPL, 25 n'avaient comme marqueurs biologiques que des anticorps anticardiolipine isolés (type 4). Avec la nouvelle classification biologique, le diagnostic de SAPL n'aurait pas été posé chez ces patients [81].

Ainsi, on distingue les aPLs de type I lorsqu'au moins 2 critères biologiques sont présents et de type II lorsqu'un seul critère biologique est retrouvé de façon isolée. Au sein du type II, on distingue le type IIa, lorsque seul un LA est retrouvé, le type IIb lorsque seul un aCL est retrouvé et le type IIc lorsque seul un a $\beta_2$ -GPI est retrouvé (**Tableau VI**) [108].

L'intérêt de cette classification repose sur la notion déjà bien établie que le risque de thrombose et de complications obstétricales dépend du type d'aPL mise en évidence et sera d'autant plus élevé s'il y a plus d'un critère biologique positif. Ainsi, les anticorps les plus

pathogènes reconnaissent le domaine 1 de la  $\beta_2$ -GPI et induisent une dimérisation de la protéine responsable de son activité LA in vitro. Ces anticorps sont détectés par les 3 tests biologiques (LA, aCL et  $\alpha\beta_2$ -GPI) et il n'est donc pas étonnant qu'une triple positivité soit associée à un très fort risque relatif de thromboses [141, 142] et de complications obstétricales [143].

**Tableau VI : Classification biologique du SAPL.**

<b>Classification des patients selon le type et le nombre d'anticorps antiphospholipides (aPLs) présents, confirmés au moins deux fois, à 12 semaines ou plus d'intervalle [15, 144]</b>
- <b>Type I</b> : présence d'au moins deux critères biologiques - <b>Type II</b> : présence d'un seul critère biologique <b>Type IIa</b> : présence d'un LA isolé <b>Type IIb</b> : présence d'un aCL isolé <b>Type IIc</b> : présence d'un $\alpha\beta_2$ -GPI isolé

## 2. Classification clinique du syndrome des antiphospholipides

Les manifestations cliniques du SAPL peuvent être subdivisées en six types (**Tableau VII**).

**Tableau VII : Classification clinique du syndrome des antiphospholipides (d'après Bick RL [145]) [139].**

<b>Syndrome de type I</b>	Thrombose veineuse profonde associée ou non à une embolie pulmonaire
<b>Syndrome de type II</b>	Thrombose coronaire Thrombose artérielle périphérique Thrombose aortique Thrombose carotidienne
<b>Syndrome de type III</b>	Thrombose de l'artère rétinienne Thrombose de la veine rétinienne Thrombose cérébrale Accidents ischémiques cérébraux transitoires
<b>Syndrome de type IV (rare)</b>	Association des types I, II et III
<b>Syndrome de type V (pertes fœtales)</b>	Thrombose placentaire Pertes fœtales fréquentes au 1 <sup>er</sup> trimestre Pertes fœtales possibles aux 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> trimestres Thrombopénie maternelle (rare)
<b>Syndrome de type VI</b>	Présence d'anticorps antiphospholipides sans manifestations cliniques



***Physiopathologie***

## V. Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides

La physiopathologie du syndrome des antiphospholipides reste en grande partie méconnue. En effet, le rôle pathogène direct des aPLs ou des anticofacteurs est rarement démontré malgré l'existence de modèles expérimentaux. Il semble nécessaire de faire intervenir à côté des anticorps une « deuxième frappe » pour parvenir à créer une thrombose : lésion endothéliale ou activation plaquettaire ou monocytaire par exemple sous l'effet d'une agression microbienne, virale ou mécanique [146].

Un grand nombre de mécanismes pathogéniques potentiels des aPLs ont été proposés, à partir de systèmes in vitro contenant sérum ou plasma de populations ayant des aPLs mal définies, quant aux spécificités antigéniques reconnues. En effet, ces auto-anticorps interfèrent avec les voies physiologiques de contrôle de la coagulation par leur réactivité avec la  $\beta_2$ -GPI, la prothrombine, la protéine C, la protéine S, et il est généralement admis que ces auto-anticorps dérèglent la balance de l'hémostase dans le sens prothrombotique. Une réévaluation s'impose donc pour étayer l'hypothèse selon laquelle des autoanticorps particuliers (ou des combinaisons d'autoanticorps) expliqueraient la gamme des manifestations cliniques observées dans le cadre du SAPL. De plus, certains de ces anticorps ne sont probablement délétères qu'en présence d'autres facteurs de risque associés (chirurgie, traumatisme, contraceptifs oraux, immobilisation prolongée).

Etant donné l'hétérogénéité du système, il est possible que différents mécanismes soient impliqués.

### 1. Activation cellulaire au cours du syndrome des antiphospholipides

La  $\beta_2$ -GPI native doit d'abord se lier à une surface telle que les PL anioniques exposés au niveau des membranes des cellules activées avant que les anticorps puissent les reconnaître. À travers la liaison aux PL, la  $\beta_2$ -GPI change sa conformation et expose un néo-épitope avec lequel elle se lie aux anticorps de haute affinité [147].

Par la suite, la  $\beta_2$ -GPI va subir une dimérisation par les anticorps (complexes bivalents faits d'un seul anticorps (Ac) et deux molécules protéiques) [105, 147, 148].

Le complexe Ac- $\beta_2$ -GPI ainsi stabilisé à l'interface PL est capable d'interagir avec plusieurs récepteurs cellulaires (plaquettes, monocytes et cellules endothéliales) [147].

La liste des sites potentiels de liaison au complexe Ac- $\beta_2$ -GPI ne cesse de s'étendre incluant l'annexine A2 [149], le récepteur 2' de l'apoprotéine E (ApoER2') [150, 151], la glycoprotéine Iba (GPIba) [152, 153], la protéine liée aux récepteurs de lipoprotéines de basse densité [154], la mégaline [154], le toll-like receptor 2 (TLR2) [155], le toll-like receptor 4 (TLR4) [156], le récepteur des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) [154] et le ligand-1 de la glycoprotéine P-sélectine (PSGL-1) [157]. La plupart de ces récepteurs sont exprimés sur divers types de cellules dans différentes combinaisons.

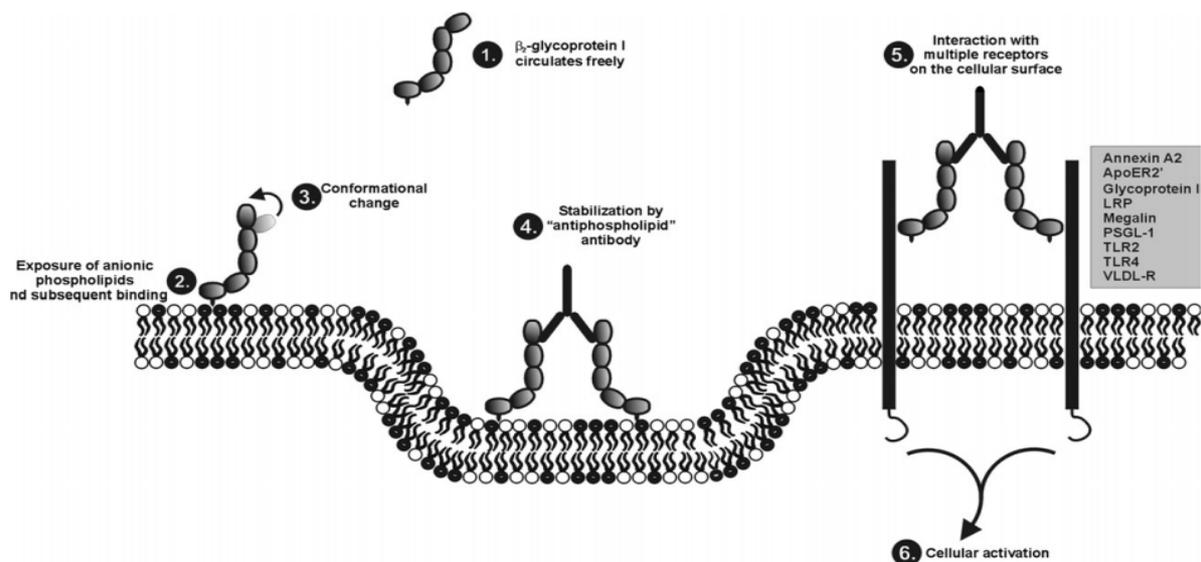


Figure 10 : Enchaînement des évènements de l'activation cellulaire induite par les  $\alpha\beta_2$ -GPI [147].

- 1 : La  $\beta_2$ -GPI circule librement**
- 2 : Exposition des PL anioniques et liaison ultérieure**
- 3 : Modification conformationnelle**
- 4 : Stabilisation par un anticorps antiphospholipide**
- 5 : Interaction avec de multiples récepteurs au niveau de la surface cellulaire**
- 6 : Activation cellulaire.**

## 1.1. Activation des plaquettes

Les plaquettes jouent un rôle central dans l'hémostase primaire ; elles adhèrent au niveau des structures sous endothéliales mises à nu directement ou par le biais du facteur von Willebrand (FvW) qui crée un pont entre la glycoprotéine Ib (GPIb) plaquettaire et un récepteur sous endothélial entraînant ainsi l'activation plaquettaire suivie de leur agrégation et le recrutement d'autres plaquettes. La résultante de cette activation est la formation du clou plaquettaire.

Ce clou plaquettaire hémostatique est formé de plaquettes reliées par des molécules de fibrinogène qui forment un lien entre les récepteurs membranaires plaquettaires GP IIb IIIa.

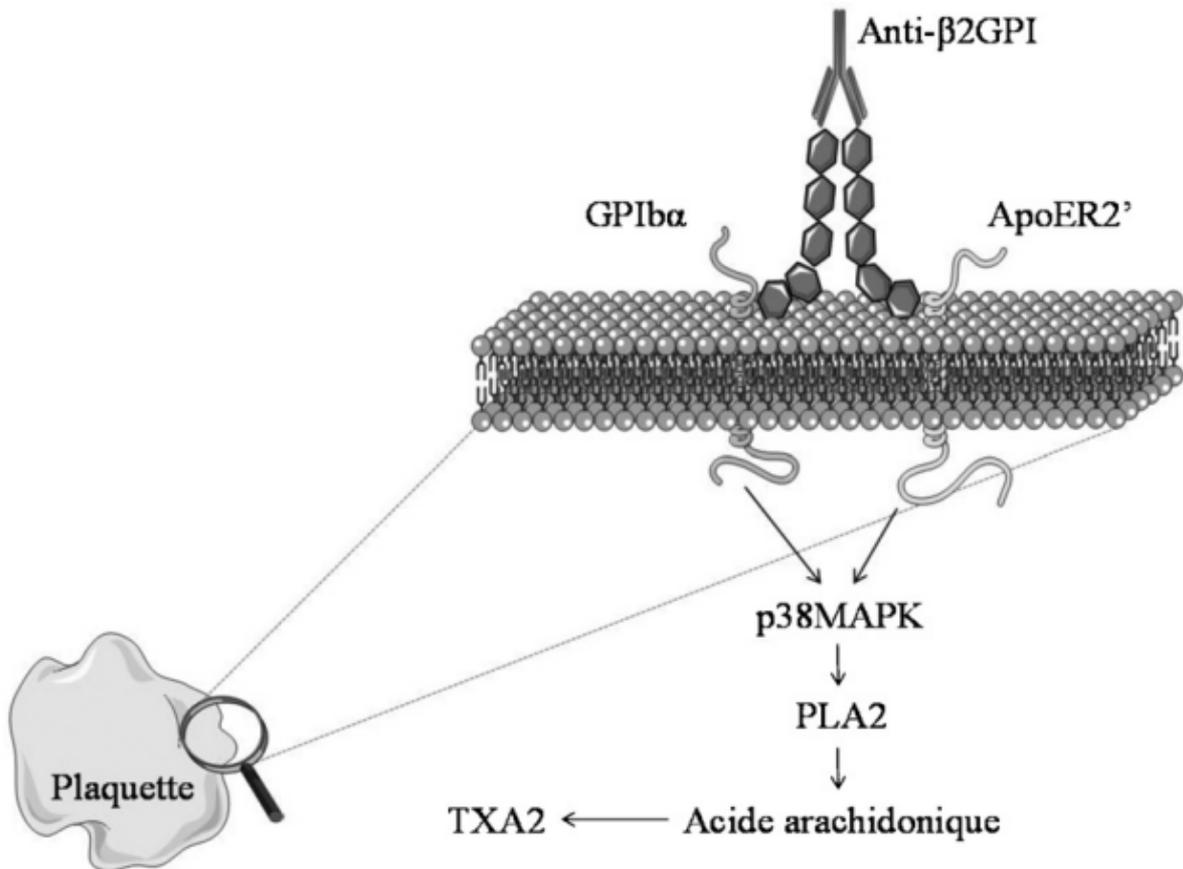
Les anticorps antiphospholipides entraînent une augmentation de l'adhésion plaquettaire *in vitro* [147, 158]. Cependant, une activation directe de l'agrégation plaquettaire par les anticorps antiphospholipides n'est pas établie. En effet, des études ont montré que la liaison aPL avec les plaquettes activées ou endommagées est plus importante que leur liaison avec les plaquettes au repos.

D'autre part, Pierangeli et ses collaborateurs [159] ont montré que les aPL augmentent l'expression des glycoprotéines membranaires plaquettaires notamment GP IIb IIIa et la GP IIIa.

Une thrombopénie avec une numération plaquettaire inférieure à 100 G/l est observée chez environ 30 % des patients avec SAPL [18].

Le mécanisme de cette thrombopénie est auto-immun mais contrairement à la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type 2, elle n'est pas due à une puissante activation plaquettaire mais plutôt à la présence d'anticorps anti-GPIIbIIIa ou anti-GPIb-IX [160-162] comme dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI).

Au cours du SAPL, l'activation des plaquettes aboutit surtout à un effet prothrombotique principalement dû à l'interaction du complexe  $\beta_2$ -GPI/ $\alpha\beta_2$ -GPI avec deux récepteurs présents à la surface des plaquettes, le récepteur 2' de l'apoprotéine E (ApoER2') [153] et la glycoprotéine Iba (GPIb $\alpha$ ) [152] (**Figure 11**).



**Figure 11 : Modèle de sensibilisation des plaquettes à leurs agonistes par les  $\alpha\beta_2$ -GPI [18].**

Les anticorps dimérisent la  $\beta_2$ -GPI qui se lie à son récepteur plaquettaire l'ApoER2' et interagit avec la GPIIb qui via la p38MAPK va induire une augmentation de thromboxaneA2 plaquettaire proaggrégant.

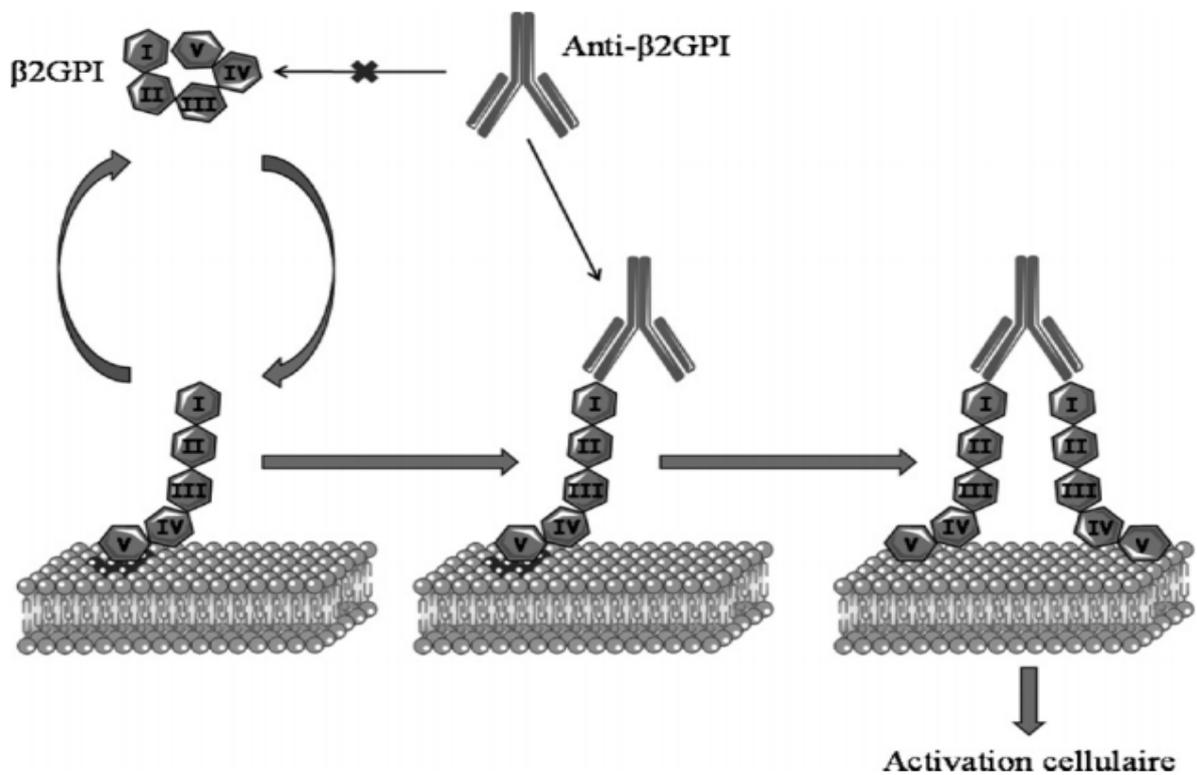
**PLA2 : phospholipase A2 ; TXA2 : thromboxane A2.**

Le récepteur ApoER2' fait partie de la famille des récepteurs des lipoprotéines et la GPIIb est l'un des membres du complexe GPIIb-IX-V qui lie entre autres le facteur de von Willebrand (FvW).

Les événements intracellulaires impliqués ensuite dans l'activation plaquettaire ne sont pas complètement élucidés mais il semble que la stimulation de ces deux récepteurs partagerait des effecteurs intracellulaires communs qui aboutissent à l'activation de la p38MAPK. Cette kinase est capable de phosphoryler de nombreux substrats dont la

phospholipase A2 (PLA2) qui conduit à la libération d'acide arachidonique, puis de thromboxane A2 (TXA2) [152]. Il a d'ailleurs été montré que les patients avec SAPL avaient une excrétion urinaire des métabolites du TXA2 plus importante que des individus sains [163].

Contrairement à la TIH de type 2 où les anticorps dirigés contre le complexe PF4-héparine activent le récepteur FcγRII plaquettaire via leur fragment Fc, l'effet des αβ<sub>2</sub>-GPI est dicté par leur fragment Fab qui permet la dimérisation de la β<sub>2</sub>-GPI et l'augmentation de son affinité pour les membranes plasmiques (**Figure 12**).



**Figure 12 : Modèle général d'activation cellulaire par les αβ<sub>2</sub>-GPI [18].**

La β<sub>2</sub>-GPI est sous forme circulaire au niveau plasmatique et sa fixation au niveau des phospholipides induit un changement conformationnel permettant la reconnaissance par les anticorps qui vont induire une dimérisation de la β<sub>2</sub>-GPI augmentant encore son affinité pour les phospholipides et les récepteurs membranaires de la β<sub>2</sub>-GPI conduisant à l'activation cellulaire.

Selon les études, entre 4 et 57% des patients avec SAPL présentent des anticorps anti-PF4-héparine détectés par ELISA [164] et ce, pour certains patients, en l'absence de toute exposition à l'héparine. Il s'agit en fait très probablement d'auto anticorps qui n'induisent pas de positivité des tests fonctionnels de la TIH potentiellement dus, entre autres, à une réaction croisée entre les  $\alpha\beta_2$ -GPI et les anti-PF4-héparine [165] due à l'interaction récemment décrite entre ces deux protéines [166].

## 1.2. Activation des cellules endothéliales

Physiologiquement, les cellules endothéliales ont des propriétés anticoagulantes empêchant la formation inappropriée d'un caillot dans la lumière vasculaire en exprimant à sa surface des différentes molécules anticoagulantes : héparine sulfates, thrombomoduline, activateurs du plasminogène...

Il est actuellement admis que les aPL induisent in vivo et in vitro une activation de la cellule endothéliale. Plusieurs études publiées ont montré (en utilisant des modèles murins) que les aPL monoclonaux et polyclonaux humains étaient capables d'abolir cet effet anticoagulant en activant les cellules endothéliales pour leur conférer un phénotype procoagulant en l'absence de toute brèche vasculaire [167].

Les  $\alpha\beta_2$ -GPI peuvent, en effet, induire une surexpression de facteur tissulaire (FT) [168] et de molécules d'adhésion [169] par les cellules endothéliales.

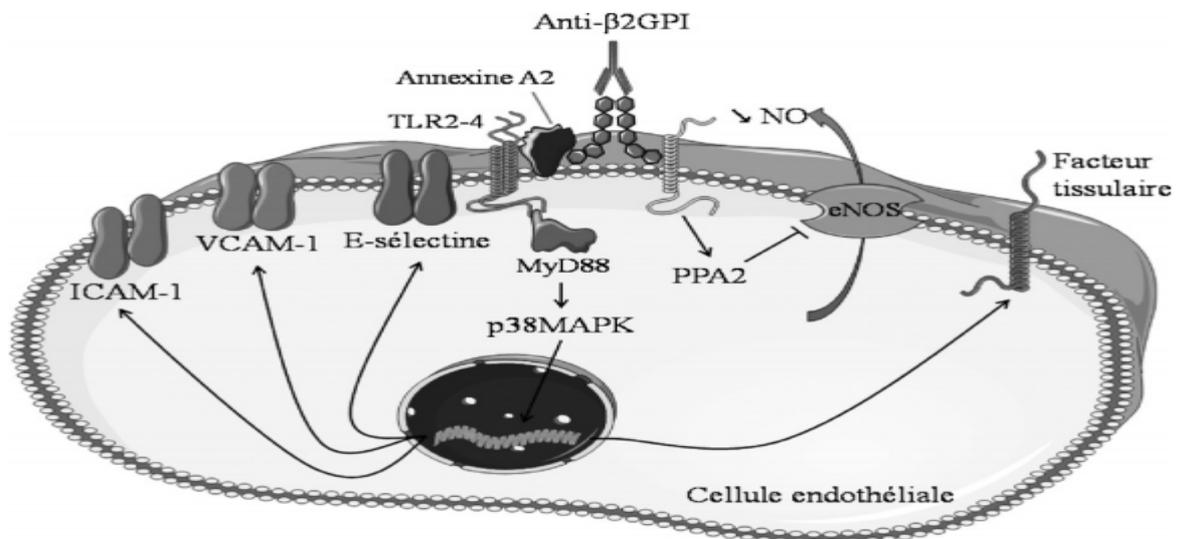
Comme pour les plaquettes, l'ensemble des effecteurs cellulaires en jeu dans l'activation des cellules endothéliales n'est pas identifié. Il a cependant été montré que le complexe trivalent  $\alpha\beta_2$ -GPI/dimère de  $\beta_2$ -GPI interagissait avec l'annexine A2 au niveau de la membrane des cellules endothéliales [170].

D'autres effecteurs semblent également intervenir, à ce niveau, comme les récepteurs TLR2 et TLR4 [171, 172], récepteurs des endotoxines bactériennes de la famille des *toll-like récepteur* (TLR) et le *myeloid differentiation factor 88* (MyD88) [156] qui est une molécule adaptatrice des TLR.

La cascade de signalisation se poursuit par l'activation de la p38MAPK [173] qui va phosphoryler de nombreux substrats aboutissant à l'augmentation de l'expression de FT et de molécules d'adhésion dont *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular-cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) et la sélectine E (**Figure 13**).

Il a récemment été proposé que le complexe  $\alpha\beta_2$ -GPI/ $\beta_2$ -GPI inhiberait également la production de NO (monoxyde d'azote) par les cellules endothéliales. Les effets vasculaires qui en résultent, et en particulier l'adhésion des leucocytes à l'endothélium, participeraient aux manifestations thrombotiques du SAPL [174].

Au niveau de la surface des cellules endothéliales, l'interaction entre le complexe  $\alpha\beta_2$ -GPI/ $\beta_2$ -GPI et le récepteur ApoER2' serait ainsi capable d'activer la phosphatase *protein phosphatase 2A* (PP2A) qui inhiberait à son tour l'isoforme endothéliale de la NO synthase (eNOS). La réduction de la libération de NO s'accompagne d'un dysfonctionnement majeur de l'endothélium en altérant ses interactions avec les leucocytes et en favorisant ainsi la formation de thromboses.



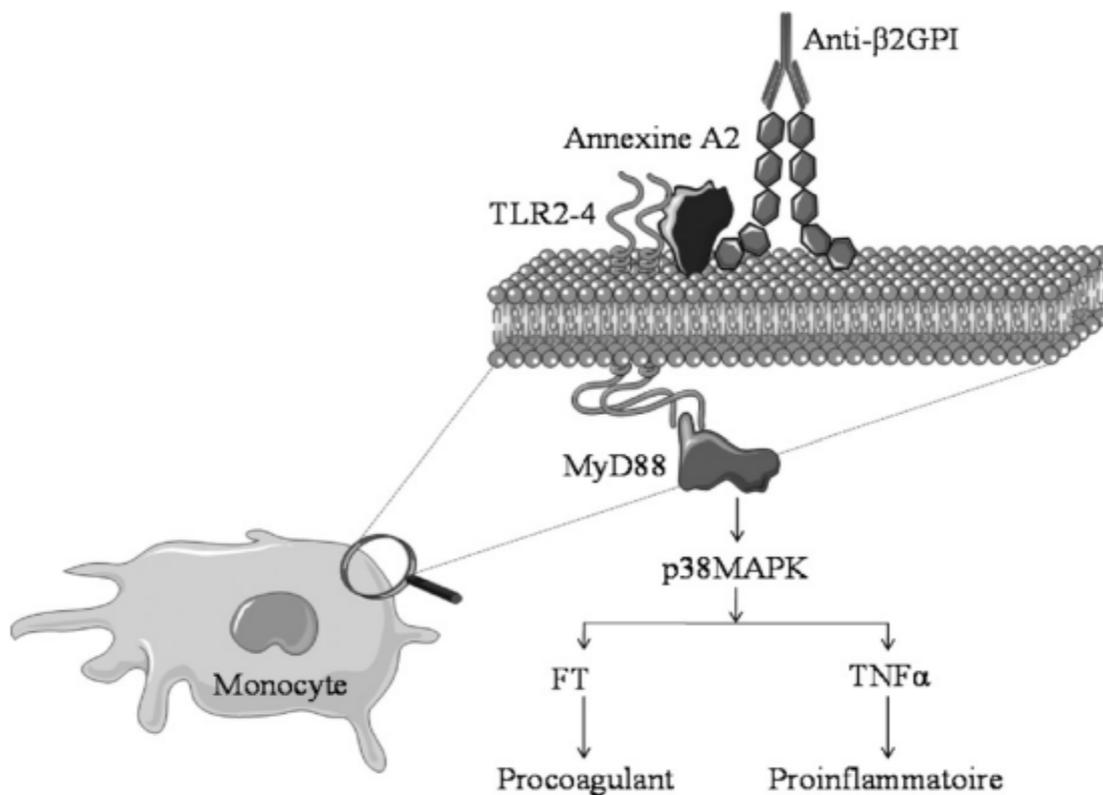
**Figure 13 : Modèle d'activation des cellules endothéliales par les  $\alpha\beta_2$ -GPI [18].**

Les anticorps dimérisent la  $\beta_2$ GPI qui se lie à son récepteur de la cellule endothéliale l'annexine A2 et aux TLR2-4 qui via la p38MAPK vont induire une surexpression de facteur tissulaire et de molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1 et E-sélectine). Ces anticorps inhibent aussi la production par la cellule endothéliale de NO antiagrégant et vasodilatateur.

### 1.3. Activation des monocytes

Au niveau des monocytes, l'activation cellulaire induite par les aPL s'accompagne d'une surexpression de FT [175] et de cytokines pro-inflammatoires dont le  $\text{TNF}\alpha$ .

Cette tendance procoagulante et pro-inflammatoire des monocytes participe activement à la formation de thromboses retrouvées dans le SAPL. Les voies de signalisation impliquées dans l'activation des monocytes et des cellules endothéliales par les aPL partagent de nombreux effecteurs communs. Ainsi, les complexes  $\text{a}\beta_2\text{-GPI}/\beta_2\text{-GPI}$  qui se fixent à la surface des monocytes vont activer le complexe TLR2-4/annexine A2 et la transduction du signal va se poursuivre par l'activation de la p38MAPK, puis par l'expression de FT et de  $\text{TNF}\alpha$  [176] (Figure 14).



**Figure 14 : Modèle d'activation des monocytes par les  $\text{a}\beta_2\text{-GPI}$  [18].**

Les anticorps  $\text{a}\beta_2\text{-GPI}$  par la voie de la p38MAPK vont induire une surexpression par les monocytes de facteur tissulaire procoagulant et  $\text{TNF}\alpha$  pro-inflammatoire.

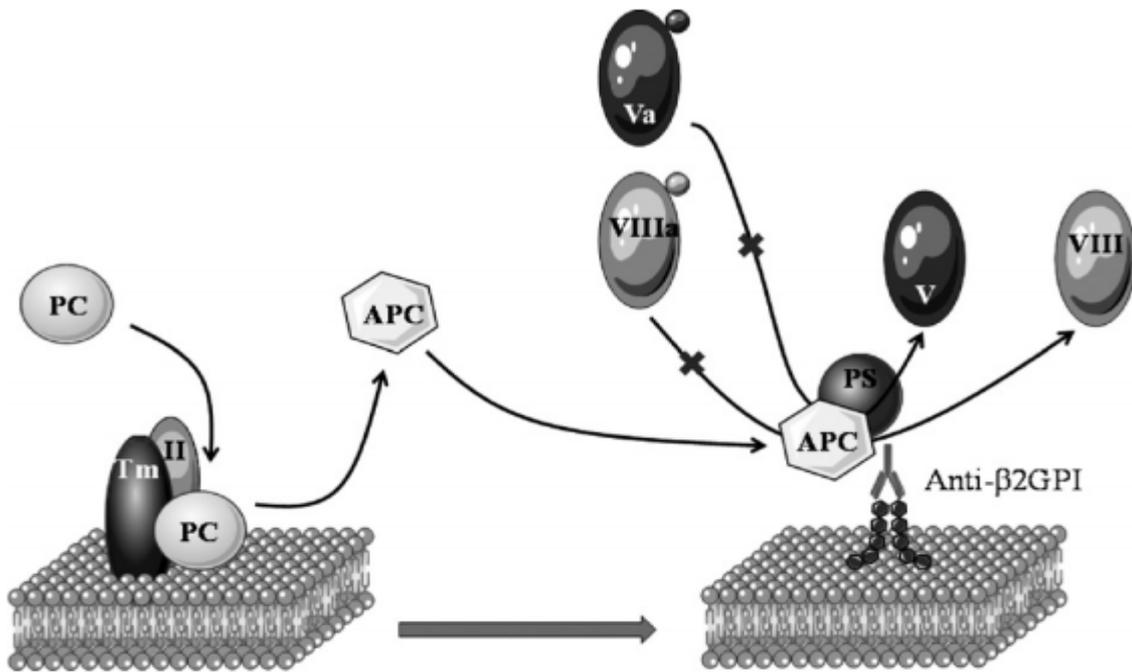
## 2. Effets des anticorps antiphospholipides sur la coagulation sanguine : effet procoagulant

### 2.1. Inhibition du système protéine C–protéine S

Au cours du processus de coagulation, une fraction de la thrombine générée est capable de se lier à la thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales pour activer la protéine C fixée à ce niveau par l'*endothelial protein C receptor* (EPCR). La protéine C activée (APC) va ainsi interagir avec son cofacteur, la protéine S libre, et exercer son effet anticoagulant en inactivant les facteurs Va et VIIIa par clivage enzymatique.

De nombreuses études ont montré que les aPL étaient capables d'interférer avec la voie de la protéine C et plusieurs mécanismes d'inhibition ont été proposés. Les études initiales suggéraient que les aPL empêchaient l'activation de la protéine C [177] alors que d'autres études ont ensuite montré que les aPL, comme les a $\beta_2$ -GPI, perturbaient plutôt la formation du complexe entre protéine C activée et facteurs Va et VIIIa (**Figure 15**) étant ainsi à l'origine d'une résistance acquise à la protéine C activée [178, 179].

Les a $\beta_2$ -GPI seraient également capables d'induire un déficit fonctionnel en protéine S en empêchant la  $\beta_2$ -GPI de déplacer la liaison entre la protéine S et son inhibiteur plasmatique, la *C4b binding protein* (C4bBP), et en diminuant ainsi le taux de protéine S libre [180].



**Figure 15 : Modèle d'inactivation du système protéine C/protéine S par les  $\alpha\beta_2$ -GPI [18].**

In vivo, les anticorps  $\alpha\beta_2$ -GPI induisent probablement une résistance acquise à la protéine C activée en diminuant la fixation du complexe protéine C activée-protéine S sur les phospholipides.

**PC** : protéine C ; **Tm** : thrombomoduline ; **II** : thrombine ; **APC** : protéine C activée ; **PS** : protéine S.

Il a également été décrit dans le SAPL des anticorps dirigés contre l'EPCR détectés par ELISA et significativement corrélés à la survenue de thromboses et de pertes fœtales [181].

Récemment, on a pu détecter de nouveaux anticorps antiphospholipides dirigés contre la protéine C, la protéine S et contre la thrombomoduline [158] ainsi qu'une association de faibles taux plasmatiques de la protéine C et de la thrombomoduline et la survenue de thrombose au cours du SAPL ainsi que de faibles taux [182].

## 2.2. Inhibition de l'effet anticoagulant de l'annexine A5

Dans les conditions physiologiques, la couche externe des membranes cellulaires est relativement pauvre en PL anioniques comme la phosphatidylsérine. Pourtant, au cours de l'apoptose ou de divers processus d'activation cellulaire, on peut observer une exposition des phosphatidylsérines sur le feuillet externe des membranes plasmiques.

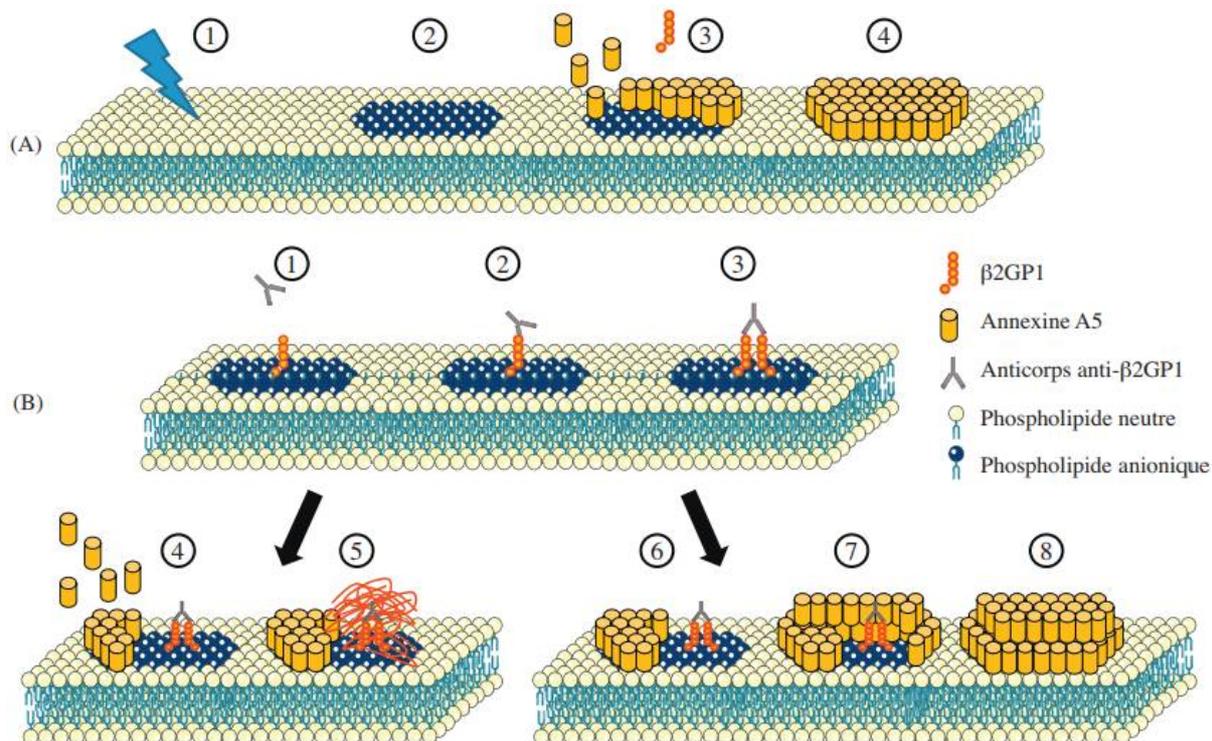
Au cours de l'activation plaquettaire, par exemple, cette exposition de PL anioniques permet le recrutement des facteurs de coagulation vitamine K-dépendant via leur résidu Gla en présence de calcium.

Cet assemblage de facteurs de la coagulation à la surface des plaquettes, notamment au niveau des complexes « tenases » qui vont activer le facteur X et « prothrombinases » qui vont transformer la prothrombine en thrombine, est indispensable à la coagulation plasmatique.

L'annexine A5 est une protéine capable de venir recouvrir les phosphatidylsérines au cours de l'activation plaquettaire pour former un bouclier protecteur qui va diminuer la disponibilité des PL anioniques pour les enzymes de la coagulation et exercer ainsi une action anticoagulante [183].

La dimérisation de la  $\beta_2$ -GPI par les anticorps reconnaissant le domaine I de la  $\beta_2$ -GPI augmente son affinité pour les PL anioniques empêchant ainsi la mise en place du bouclier protecteur d'annexine A5 inhibant alors ses propriétés anticoagulantes [184].

Ce blocage de l'annexine A5 par les aPL serait corrélé à des manifestations thrombotiques et obstétricales [185]. Plus récemment, l'équipe de Rand, à l'origine des travaux sur la résistance à l'annexine A5, a montré que l'hydroxychloroquine pouvait diminuer la fixation des  $\beta_2$ -GPI à la bicouche phospholipidique des membranes plasmiques et rétablir l'activité anticoagulante de l'annexine A5 in vitro à des concentrations utilisables en thérapeutique [186-188].



**Figure 16 : Modèle du mécanisme physiopathologique de l'annexine A5 (inspiré de [184] et [186]).**

- (A) : Chez un sujet sain, une lésion ou une activation cellulaire (1) entraîne l'exposition de phospholipides anioniques (2). Un bouclier d'annexine A5 se forme alors sur ces phospholipides (3,4) empêchant la  $\beta_2$ -GPI de se fixer (moindre affinité de la  $\beta_2$ -GPI pour les phospholipides anioniques par rapport à l'annexine A5).
- (B) : Chez un patient porteur d'aPLs et notamment a $\beta_2$ -GPI (1), l'anticorps va induire une dimérisation de la  $\beta_2$ -GPI (2, 3), augmentant l'affinité de ce complexe pour les phospholipides anioniques. Ce dernier va donc empêcher la mise en place du bouclier d'annexine A5 (4) et l'effet anticoagulant de l'annexine A5 ne sera pas suffisant pour empêcher l'initiation de la coagulation à la surface cellulaire (5). En revanche, en présence d'hydroxychloroquine (6, 8), on observe une restauration d'un bouclier d'annexine A5, empêchant l'initiation de la coagulation et rétablissant l'effet anticoagulant de l'annexine A5.

### 2.3. Inhibition du tissue factor pathway inhibitor type I

Le facteur tissulaire est une protéine transmembranaire qui forme un complexe avec le facteur VII activé pour déclencher la cascade de la voie exogène de la coagulation.

Le *tissue factor pathway inhibitor type I* (TFPI), synthétisé par les cellules endothéliales, est un inhibiteur de l'activité catalytique du complexe FT-FVIIa et diminue ainsi la génération de thrombine et la formation du caillot de fibrine.

De nombreuses études ont rapporté une diminution de l'activité du TFPI corrélée à une augmentation de la génération de thrombine chez les patients atteints de SAPL [189]. Cet effet serait lié à la présence d'anticorps dirigés directement contre le TFPI [190] ou bien à une activité inhibitrice des anti  $\beta_2$ -GPI sur le TFPI [191].

### 2.4. Inhibition de la fibrinolyse et l'annexine II

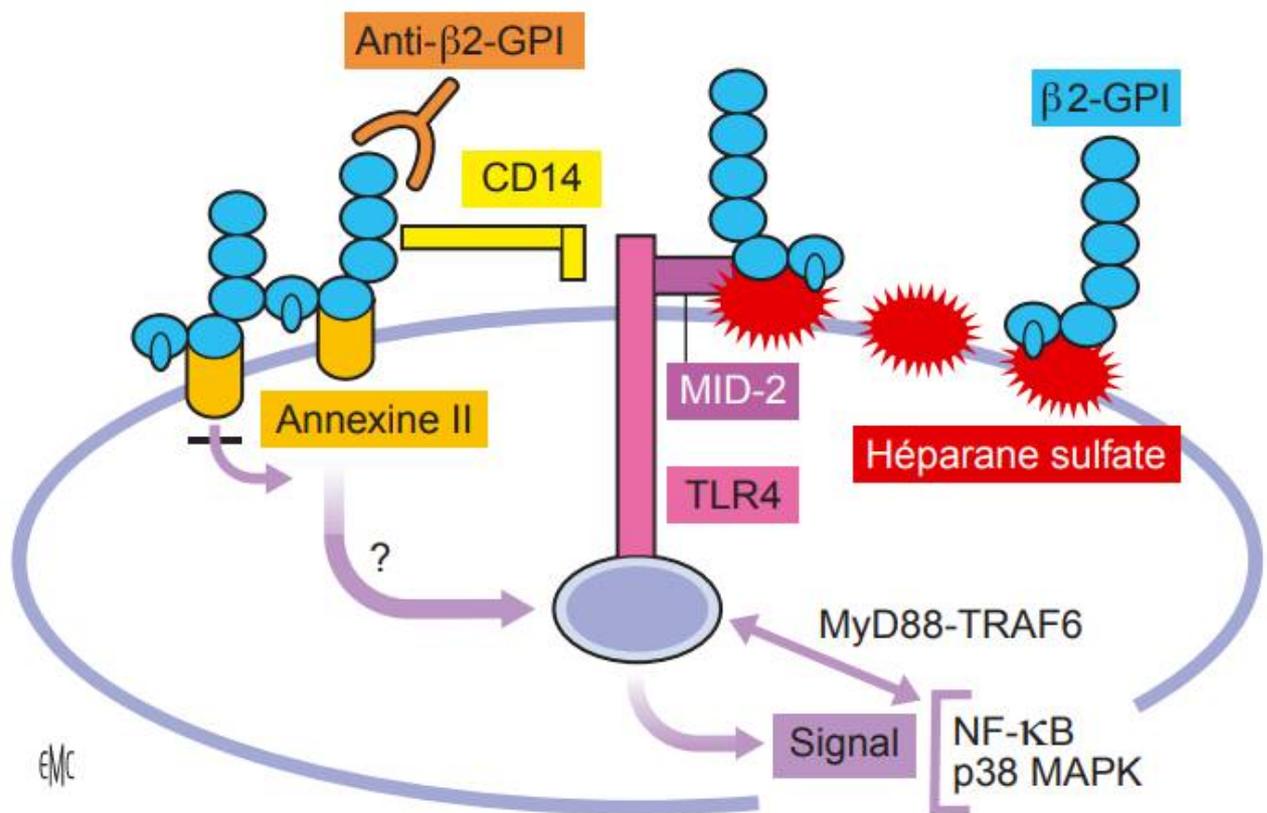
La fibrinolyse correspond au processus de dégradation du caillot de fibrine par la plasmine qui est formée à partir du plasminogène.

La conversion du plasminogène en plasmine est un mécanisme finement régulé dans lequel interviennent des inhibiteurs dont le *plasminogen activator inhibitor* (PAI) et des activateurs comme le *tissue plasminogen activator* (tPA) et *urokinase plasminogen activator* (uPA) qui sont tous synthétisés par la cellule endothéliale.

En outre, la plasmine peut cliver une fraction minoritaire de la  $\beta_2$ -GPI au niveau du domaine V. Cette  $\beta_2$ -GPI tronquée de son domaine V porte le nom de *nicked*  $\beta_2$ -GPI et peut, sous cette forme, se lier au plasminogène et offrir un mécanisme de régulation de la fibrinolyse en diminuant la génération de plasmine [192].

Plusieurs études ont permis de montrer que la présence de certains anticorps chez les patients atteints de SAPL contribuerait à inhiber le système fibrinolytique. Des anticorps dirigés contre la plasmine ont, par exemple, été décrits [193] même si le rôle précis de ces anticorps dans le risque thrombotique reste encore méconnu.

De plus, l'annexine A2 est un récepteur endothélial capable de lier la  $\beta_2$ -GPI et qui a une activité profibrinolytique en liant également le tPA et en favorisant ainsi la génération de plasmine à la surface des cellules endothéliales. Chez les patients avec SAPL, le complexe  $\beta_2$ -GPI/a $\beta_2$ -GPI se fixe à l'annexine A2 au niveau des cellules endothéliales et empêche ainsi l'activation du plasminogène en plasmine par le tPA [194]. La même équipe a montré que la présence d'anticorps se fixant à l'annexine A2 était significativement corrélée à un risque accru de thromboses veineuses cérébrales [195].



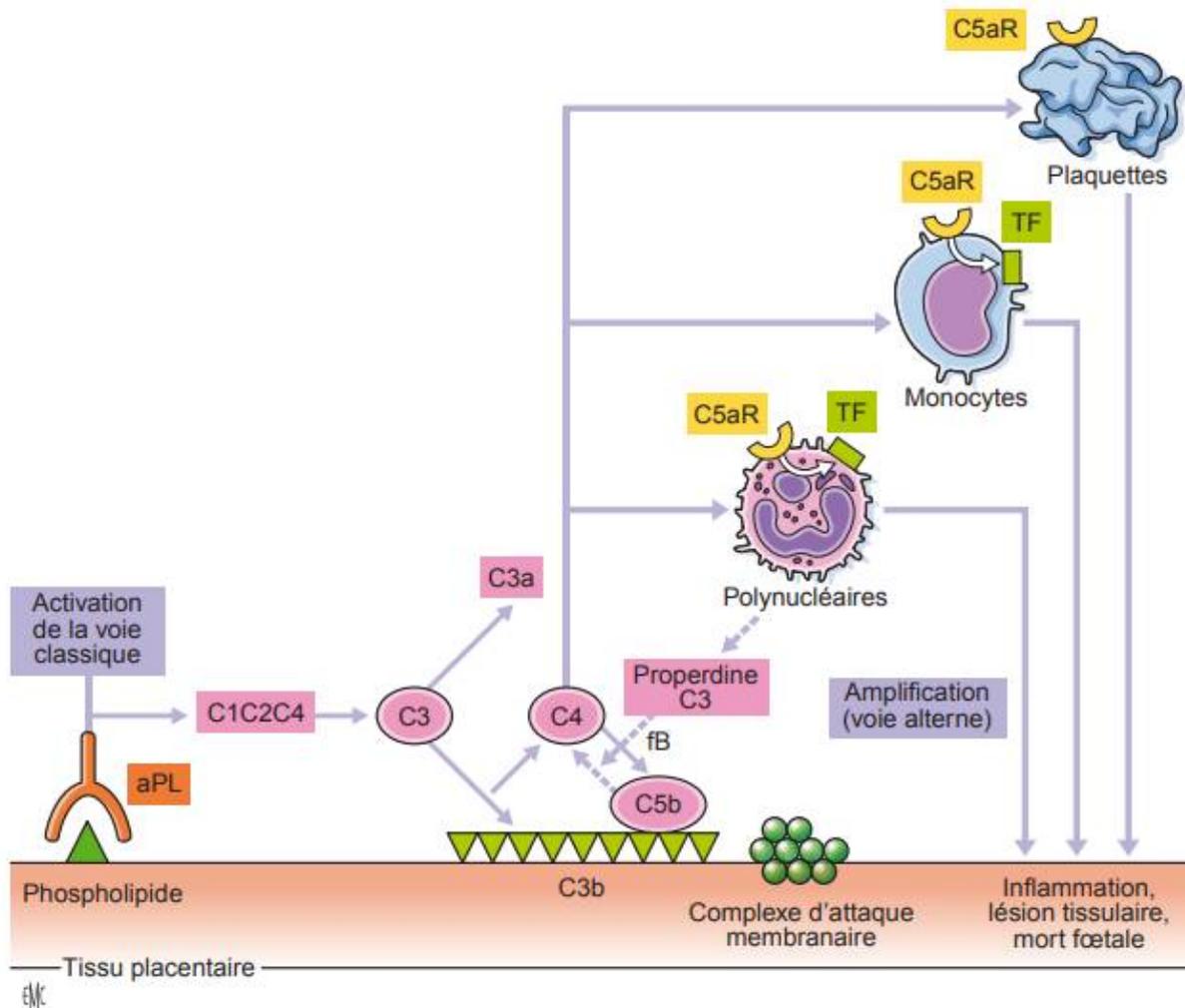
**Figure 17 : Interaction de la  $\beta_2$ -GPI avec l'annexine II, TLR4 et l'héparane sulfate de membrane endothéliale vasculaire [146].**

### 3. Rôle du complément

C'est au travers d'un modèle murin de SAPL obstétrical que G. Girardi et ses collaborateurs ont démontré le rôle prépondérant de la cascade du complément à l'origine des lésions placentaires, des pertes fœtales et de retard de croissance induit par les aPLs. Ainsi, les souris Balb/c (souche de souris de laboratoire), âgées de deux à trois mois gestantes de 8 à 12 jours, qui reçoivent des injections intrapéritonéales d'IgG humaines antiphospholipides (10 mg) vont développer un retard de développement et des résorptions fœtales nombreuses comparées aux souris injectées avec des IgG normales. L'implication du complément est attestée par l'absence de résorption fœtale si les souris sont *knock-out* pour le gène du C3 ou si elles reçoivent simultanément l'inhibiteur soluble du complément Crry-Ig (3 mg tous les deux jours de j8 à j12) [196]. Cette protéine de fusion s'oppose à l'action de la C3 convertase classique et alterne, bloquant ainsi l'activation du complément. Parmi les facteurs du complément, la même équipe a montré le rôle primordial des deux voies du complément, la voie classique (les souris déficitaires en C4 sont protégées) et la voie alterne d'amplification (les souris déficitaires en facteur B sont aussi protégées) (**Figure 18**).

Il est possible d'inhiber le SAPL obstétrical dans ce modèle murin en utilisant des souris génétiquement déficitaires en C5 ou en C5aR (récepteur du C5a présent sur les polynucléaires, les monocytes ou les plaquettes). Seules les IgG antiphospholipides complètes (avec partie Fab et Fc) sont efficaces dans cette activation du complément, la partie F(ab')<sub>2</sub> étant sans effet. C'est le site de fixation/activation du complément qui est important et non la capacité à se fixer sur les Fcγ récepteurs. Dans un modèle murin de thrombose induite par striction de la veine fémorale et injection d'IgG humaines antiphospholipides, il a été possible de mettre en évidence le même rôle de l'activation du complément. Les souris déficitaires en C4 sont protégées, de même qu'un prétraitement par un anticorps monoclonal anti-C5. Parmi les aPLs, les IgG αβ<sub>2</sub>-GPI se sont montrées capables d'induire l'activation du complément dans un modèle de thrombose mésentérique induite par l'injection conjointe d'antiphospholipides chez des rats préalablement sensibilisés par une injection de LPS. En aval de cette activation complémentaire par les antiphospholipides fixés sur les membranes trophoblastiques ou vasculaires, deux phénomènes semblent survenir : une production accrue

de *tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ) dans le tissu décidual qui se traduit par des taux sériques augmentés et une libération importante de récepteur soluble de type 1 du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (sVEGFR -1) ou sFlt-1, molécule puissamment antiangiogénique [197], ce qui va freiner le développement normal du placenta, et conduire aux complications obstétricales.



**Figure 18 : Rôle de l'activation du complément dans les pertes fœtales induites par les aPLs [146]. TF : facteur tissulaire**

L'héparine est un puissant anticoagulant et son utilisation a été recommandée sur cette propriété pour traiter le SAPL thrombotique et obstétrical lorsque ce dernier résiste à l'acide acétylsalicylique à dose antiagrégante. L'héparine est également un puissant agent inhibiteur du complément et l'équipe de G.Girardi [198] a démontré que c'était cette propriété anticomplémentaire qui expliquait son efficacité clinique, qu'il s'agisse d'héparines non fractionnées (HNF) ou d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM). En effet, d'autres antithrombotiques puissants, tels le fondaparinux ou les hirudines sont incapables de prévenir les pertes fœtales du SAPL murin. Cette propriété conforte la pratique clinique actuelle et si le modèle est transposable à l'homme, c'est un encouragement à utiliser plus précocement les HBPM dans les SAPL obstétricaux.

## **4. Effets additionnels des antiphospholipides**

### **4.1. Pathogénie des pertes fœtales**

Les pertes fœtales constituent l'une des manifestations cliniques les plus fréquentes du SAPL. Cependant, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont encore mal connus et les agents thérapeutiques visant la prévention de thromboses administrés aux femmes enceintes avec un SAPL ne sont que partiellement efficace pour éviter les pertes fœtales [199].

Selon Miykis et ses collaborateurs [200], l'immunisation des rats par des aPLs obtenus à partir de femmes atteintes de SAPL entraîne des pertes fœtales ce qui confirme le rôle pathogène de ces anticorps. Selon la même équipe, la  $\beta$ 2GPI est la principale cible antigénique dans les pertes fœtales méditées par les aPLs.

Initialement, ces accidents ont été volontiers attribués à des phénomènes de thrombose intra-placentaire, vu l'association entre les aPLs et les manifestations thrombotiques chez ces patientes. Cependant, ces accidents précoces ont vraisemblablement des mécanismes variés, et sont très certainement directement imputables à certains aPLs. Deux hypothèses sont actuellement dominantes, mais n'excluent pas d'autres mécanismes [201].

#### 4.1.1. Hypothèse thrombotique

La pathogénie du SAPL obstétrical est mal connue. Le rôle des cellules endothéliales, des plaquettes, des monocytes et du système du complément dans la survenue de la vasculopathie placentaire a été largement souligné (**Figure 19**).

La séquence pathologique actuellement proposée fait intervenir l'activation des monocytes et des cellules endothéliales par les aPLs, via différents récepteurs (TLR4, TLR8 annexine A2) [149, 171, 202] et les facteurs de transcription *nuclear factor KB* (NFKB) et *p38 mitogen-activated protein kinase* (p38 MAPK) [146, 173, 203-206].

Les cellules endothéliales expriment alors des molécules d'adhésion telles que ICAM1, VCAM-1 et E-selectin, et libèrent, de même que les monocytes activés, du facteur tissulaire. Celui-ci, associé au facteur VII activé, est le principal activateur de la coagulation.

Les plaquettes activées via les récepteur APO-E2 et GP1b [153], puis par la voie de la p38 MAPK, expriment la glycoprotéine GPIIb/IIIa impliquée dans les phénomènes d'agrégation plaquettaire via le fibrinogène et libèrent du thromboxane A2, puissant agent proagrégant et vasoconstricteur [163].

De plus, les  $\alpha\beta_2$ -GPI seraient susceptibles de neutraliser l'interaction inhibitrice naturelle qui existe entre la  $\beta_2$ -GPI et le facteur Von Willebrand, majorant ainsi l'adhésion plaquettaire [207].

Parallèlement, l'interaction des aPLs avec différents facteurs de la coagulation tels que la protéine C, la protéine S, le facteur X, la prothrombine et plus particulièrement l'annexine V, majore l'état procoagulant [208, 209].

L'annexine V est une protéine dotée d'une puissante activité anticoagulante liée à sa haute affinité pour les phospholipides anioniques et sa capacité à déplacer les facteurs de la coagulation des surfaces phospholipidiques. Elle est exprimée par les trophoblastes et abonde à la surface des microvillosités des syncytiotrophoblastes. Son expression est considérablement diminuée au cours du SAPL.

Expérimentalement, les aPLs de classe IgG diminuent la quantité d'annexine V présente sur le trophoblaste et les cellules endothéliales, et accélèrent les phénomènes de coagulation. La haute affinité des aPLs pour les phospholipides ou les complexes protéine–phospholipides empêcherait l'annexine V de former une barrière protectrice vis-à-vis des facteurs de la coagulation [210]. Enfin, il existe un déséquilibre de la balance pro et antifibrinolytique, qui majore l'état procoagulant [211] et conduit à la vasculopathie placentaire.

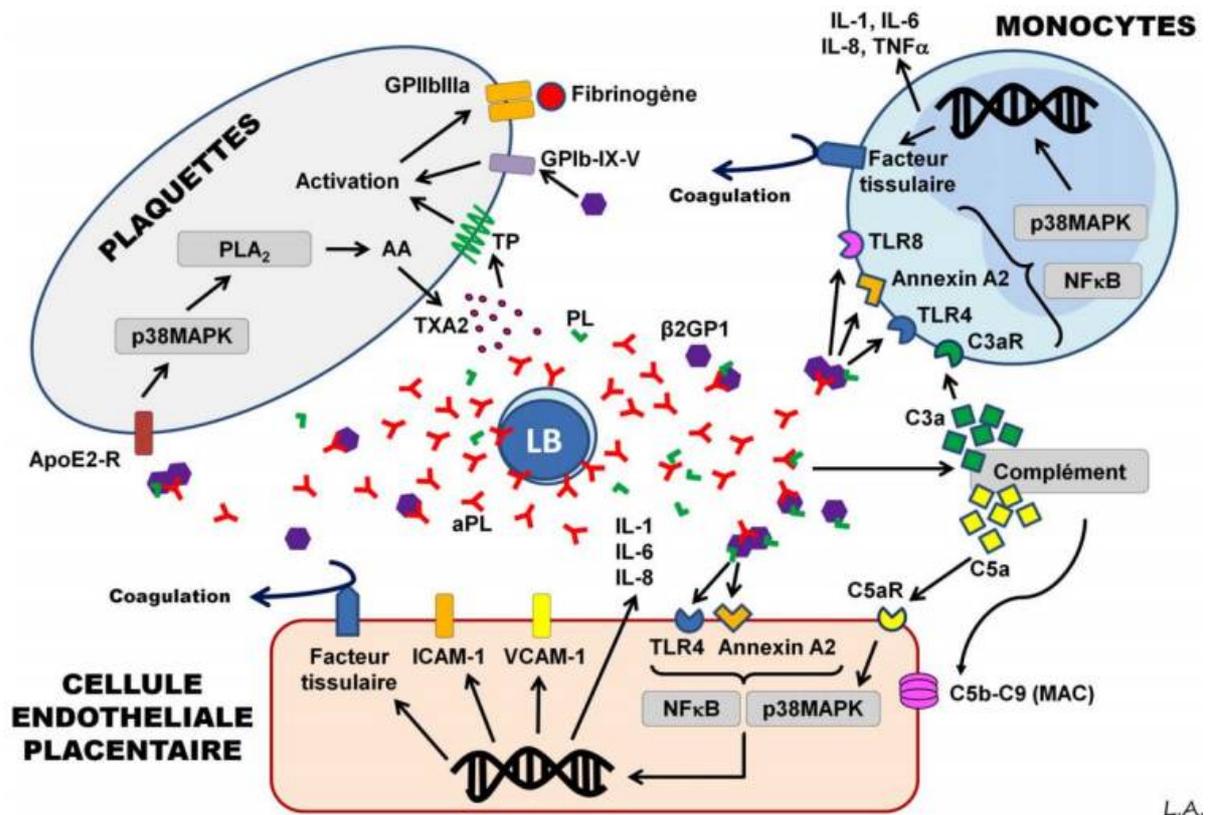


Figure 19 : Pathogénie du SAPL obstétrical [212].

IL : interleukine ; TLR : *toll-like receptor* ; LB : lymphocyte B ; PL : phospholipides ; aPL : anticorps antiphospholipides ; TP : récepteur du thromboxane ; TXA<sub>2</sub> : thromboxane A<sub>2</sub> ; AA : acide arachidonique ; PLA<sub>2</sub> : phospholipase A<sub>2</sub> ; MAC : *membrane attack complex* [complexe d'attaque terminal du complément].

### 4.1.2. Hypothèse inflammatoire

Un des éléments au cœur de la pathogénie du SAPL obstétrical semble être le système du complément [213].

Plusieurs études montrent, en effet, qu'il existe une consommation des protéines du complément lors des processus thrombotiques [214-218] et de la grossesse [196, 198, 219] au cours du SAPL, mais également de manière permanente [220]. Il a ainsi été proposé que la libération des anaphylatoxines C3a et C5a, sous l'influence des aPL, puisse entraîner ou amplifier l'activation des cellules endothéliales, des plaquettes et des monocytes circulants. Il existe des dépôts anormaux de C3 et C4, ainsi qu'une diminution de l'expression du *decay accelerating factor* (DAF), une protéine de régulation du complément, dans le tissu endométrial des patientes avec aPL [221, 222].

Plusieurs études soulignent plus particulièrement le rôle des composants terminaux du complément, et en particulier, du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) [222]. De plus, l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-C5 s'est avéré efficace pour la prévention de la thrombose dans des modèle murins de SAPL [214, 223], de même que l'utilisation d'un antagoniste du récepteur du C5a [224]. Enfin, les souris C5aR<sup>-/-</sup> sont protégées contre la thrombose induite par les aPL [216].

### 4.1.3. Mécanismes différents

En dehors des hypothèses pro-inflammatoires et prothrombotiques discutées, il semble que les aPL, de par leur hétérogénéité moléculaire, soient susceptibles d'induire des avortements par des mécanismes différents. Cette variété de mécanismes pathogéniques possibles rend bien compte de l'hétérogénéité moléculaire des cibles des aPL, ainsi que des aPL eux-mêmes [225].

Dans le cas de la  $\beta_2$ -GPI, celle-ci est capable de lier les phospholipides anioniques à la surface des trophoblastes et peut être ainsi reconnue par les anticorps aPL. In vitro, dans des cultures de trophoblastes, il apparaît que les aPL réduisent de façon significative la sécrétion de la gonadotropine chorionique et pourraient réduire l'invasion trophoblastique. Ce mécanisme est dépendant de la présence de  $\beta_2$ -GPI à la surface des cellules trophoblastiques et rendrait compte des anomalies de placentation [226].

## 4.2. Antiphospholipides et athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique multifactorielle des parois vasculaires dues au dépôt de cholestérol sur la paroi vasculaire à l'origine de plaques d'athérome. Une relation a été suggérée entre le SAPL et l'athérosclérose par certains auteurs, et l'athérosclérose a été décrite chez des patients atteints de SAPL primaire ou secondaire au LEAD [227].

La localisation de la  $\beta_2$ -GPI au niveau des plaques d'athérosclérose chez les patients atteints de SAPL et souffrant d'athérosclérose, la présence de LDL au niveau de la paroi vasculaire et ses propriétés immunogènes et athérogènes ainsi que la réaction croisée entre les anticorps dirigés contre le LDL oxydé et contre la cardiolipine chez les patients atteints de LEAD peuvent être toutes proathérogènes [228].

Il y donc une réaction croisée entre les aCL et les anticorps anti LDL oxydés, le complexe immun ainsi formé par l'anticorps et les LDL oxydés est plus rapidement internalisé par les macrophages des parois vasculaires donnant les cellules spumeuses et l'évolution vers la strie lipidique, premier stade de l'athérosclérose [229]. En plus, les aPL paraissent impliqués dans l'athérogénèse via l'activation endothéliale médiée par la  $\beta_2$ -GPI et font intervenir l'adhésion des leucocytes à la paroi vasculaire [228].



***Manifestations  
cliniques***

## VI. Manifestations cliniques du syndrome des antiphospholipides

Les manifestations cliniques associées aux aPL représentent un spectre allant du SAPL asymptomatique au SAPL catastrophique (**Tableau 8**). Les principales manifestations sont des thromboses veineuses ou artérielles et des pertes fœtales [230].

Hormis leur gravité, la jeunesse des patients affectés et leurs localisations anatomiques inhabituelles (syndrome de Budd-Chiari, thromboses du sinus sagittal et des membres supérieurs), les thromboses au cours du SAPL ne diffèrent pas cliniquement des thromboses attribuables à d'autres causes. L'accident vasculaire cérébral et l'attaque ischémique transitoire sont les manifestations les plus courantes de la thrombose artérielle, alors que la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sont les manifestations veineuses les plus courantes du SAPL. La lésion cellulaire endothéliale capillaire glomérulaire ou la thrombose des vaisseaux rénaux (microangiopathie thrombotique) provoque une protéinurie sans hypocomplémentémie et peut entraîner une hypertension grave et/ou une insuffisance rénale.

**Tableau VIII : Spectre clinique des anticorps antiphospholipides [230].**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Positivité des anticorps antiphospholipides asymptomatique<sup>a</sup> ;</li><li>- SAPL avec des événements vasculaires ;</li><li>- SAPL avec seulement une morbidité gravidique ;</li><li>- Positivité des anticorps antiphospholipides asymptomatique<sup>a</sup> avec manifestations non liées aux aPL ;</li><li>- SAPL catastrophique.</li></ul> |
|--|

<sup>a</sup>Aucun antécédent de thrombose ou de morbidité gravidique selon les critères de Sapporo [231].

### 1. Thromboses veineuses et artérielles

Les manifestations thrombotiques font partie de la définition du syndrome, et il s'agit de la manifestation clinique la plus fréquente [232].

Le SAPL se caractérise par des thromboses qui peuvent toucher tous les territoires vasculaires : artères (quel qu'en soit le calibre), artérioles, capillaires, veinules, veines profondes ou superficielles. Cela explique la diversité des tableaux cliniques observés. Ces thromboses sont généralement « spontanées », sans aucune anomalie de la paroi des

vaisseaux, ce qui permet de les distinguer des thromboses qui compliquent les vascularites, parfois, le thrombus se constitue sur une lésion athéromateuse, les aPL apparaissent alors comme un facteur précipitant [232].

Les thromboses veineuses sont les plus fréquentes. L'atteinte des veines profondes des membres inférieurs est, certes, dominante, mais toutes les localisations sont possibles (veines rénales, veines porte et sous hépatiques, veines mésentériques, veines caves inférieure et supérieure, veines pulmonaires....) voire des localisations inhabituelles [146]. Ces complications veineuses souvent récidivantes peuvent se compliquer d'embolies pulmonaires mortelles.



**Figure 20 : Circulation veineuse collatérale thoracique supérieure révélatrice d'une thrombose veineuse sous-clavière gauche [146].**

Les thromboses artérielles sont moins fréquentes, mais sont aussi polymorphes, touchant presque tous les territoires artériels en particulier ; le système nerveux central en premier (AVC ischémique transitoire ou constitué), les coronaires, les artères mésentériques, rétinienne, rénales et hépatiques [146].



**Figure 21 : Gangrène d'orteil au cours d'un syndrome primaire des antiphospholipides [233].**

## **2. Complications obstétricales**

Le SAPL est une maladie prothrombotique acquise pouvant être responsable de thromboses artérielles ou veineuses et de complications obstétricales. Ces dernières peuvent être isolées, définissant le SAPL obstétrical. Il est indispensable de rechercher l'existence d'une biologie aPL chez une femme lupique avec un désir de grossesse ou chez une femme ayant une anomalie faisant évoquer un SAPL (antécédent de pertes fœtales ou de thrombose veineuse ou artérielle, notion de TCA spontanément allongé, livedo pathologique, valvulopathie cardiaque inexplicée, thrombopénie périphérique, VDRL positif dissocié) [234].

### **2.1. Complications maternelles**

On retient essentiellement trois complications maternelles majeures liées à la présence d'une biologie antiphospholipides : la pré-éclampsie, le syndrome HELLP et les thromboses.

### **2.1.1. Pré-éclampsie**

La pré-éclampsie (ou toxémie gravidique) est définie par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg, associée à une protéinurie supérieure ou égale à 0,3 g/24 h. L'éclampsie est définie par la survenue de convulsions.

Le risque de pré-éclampsie est multiplié par 9 chez les femmes avec SAPL. Celle-ci apparaît habituellement après 20 semaines d'aménorrhée (SA) mais sa survenue peut être plus précoce. Un lupus associé, la présence d'une HTA ou d'une maladie rénale augmentent le risque de pré-éclampsie. Cependant, les deux facteurs de risque les plus importants sont un antécédent de pré-éclampsie et l'existence d'un SAPL [234].

### **2.1.2. Syndrome Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (syndrome HELLP)**

Quatre à 12 % des pré-éclampsies se compliquent d'un syndrome HELLP défini par l'association d'une élévation des transaminases pouvant atteindre 50 fois la normale, une thrombopénie et une hémolyse.

Le syndrome HELLP n'est pas toujours associé à une pré-éclampsie. Il survient généralement au cours du troisième trimestre de la grossesse, parfois au deuxième trimestre, mais également dans le postpartum et peut alors évoluer indépendamment de la grossesse. Il est parfois incomplet et peut se présenter initialement sous la forme d'une thrombopénie isolée. Il peut éventuellement se compliquer d'un infarctus hépatique.

Au troisième trimestre, le principal diagnostic différentiel est la stéatose hépatique aiguë gravidique [235]. La distinction entre syndrome HELLP, syndrome catastrophique des antiphospholipides, purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique peut être difficile.

La mortalité maternelle dans le syndrome HELLP qui est de 1 à 3,5 % survient le plus souvent dans un contexte de coagulation intra-vasculaire disséminée ou d'hématome rétro-placentaire [234].

### **2.1.3. Thromboses veineuses et artérielles**

Au cours du SAPL, le risque de thromboses chez la mère au cours de la grossesse et du postpartum sont importants. En effet, c'est Branch qui, le premier, attire l'attention sur la relation thromboses/grossesse dans les antécédents de ces patientes : les thromboses sont artérielles ou veineuses et concernent toute la grossesse [236], les patientes atteintes de SAPL et sans antécédents de thromboses ont un risque important de thromboses durant la grossesse et le postpartum.

## **2.2. Complications fœtales**

En dehors des mécanismes thrombotiques, les aPLs altèrent la production d'hCG, la formation du syncytiotrophoblaste, la différenciation et l'invasion trophoblastique et induiraient un profil pro-inflammatoire des cellules déciduales, tous ces éléments pouvant être à l'origine d'une perte fœtale.

Les complications fœtales liées à ces anticorps sont les fausses couches (FC), la mort fœtal *in utero* (MFIU), le retard de croissance *in utero* (RCIU), une naissance prématurée. Les taux de FC ont été évalués à 16,5 %, de mort fœtale à 4,8 %, de prématurité à 48,2 % et de RCIU à 26,3 % sur les 10 dernières années dans le registre européen Euro-Phospholipid Project [234, 237].

## **3. Localisations particulières**

### **3.1. Manifestations cardiaques**

Les manifestations cardiaques sont fréquentes au cours de SAPL, qu'il soit primaire ou associé au LEAD, elles sont dominées par les valvulopathies, mais d'autres manifestations sont possibles : atteinte coronaire, thrombus intracardiaque, dysfonctionnement et hypertrophie ventriculaire...

### **3.1.1. Valvulopathies**

C'est la manifestation cardiaque la plus fréquente au cours du SAPL.

Il s'agit d'épaississements diffus valvulaires surtout mitrales et ou aortiques responsables plutôt de fuites que de rétrécissement et peuvent avoir un retentissement hémodynamique ou se compliquer d'embolies surtout neurologiques et parfois bactériennes. Parfois il s'agit de véritables végétations donnant alors le tableau caractéristique de l'endocardite de Libman Sacks qui est considérée très évocatrice du SAPL [146].

Les lésions valvulaires et l'endocardite de Libman-Sacks sont classiquement retrouvées dans le lupus systémique, une méta-analyse montre que le risque de valvulopathie est cependant trois fois plus élevé lorsque des aPL sont présents [238].

Dans une étude échographique transœsophagienne effectuée chez 40 patients atteints de SAPL, Turiel et ses collaborateurs ont trouvé des anomalies valvulaires chez 82% de ces patients [239].

D'autres études échographiques ont trouvé que 40 à 77% des patients atteints de SAPL présentaient des lésions valvulaires et cette fréquence peut cependant être plus importante en ayant recours à un dépistage systématique des patients par échographie cardiaque transœsophagienne [240].

### **3.1.2. Atteinte coronaire**

L'atteinte coronaire se traduisant par une ischémie myocardique est la deuxième atteinte en fréquence parmi les atteintes cardiaques du SAPL. Elle représentait 5,5 % des patients suivis dans l'Euro-Phospholipid Project [241]. Elle relève de deux mécanismes principaux : la thrombose artérielle et une athérosclérose accélérée. En dehors de tout SAPL défini, la présence d'un titre élevé d'aCL est un facteur de risque de survenue d'infarctus du myocarde (IDM) et de décès de cause cardiaque, avec un risque relatif de 2. La présence d'aPLs et notamment d'anticorps a $\beta_2$ -GPI est aussi un facteur de risque de survenue d'infarctus du myocarde. Les a $\beta_2$ -GPI provoquent une accélération de la survenue des lésions d'athérosclérose, notamment par leur interaction avec les LDL oxydés. Ces données ne suggèrent pas le dépistage systématique des anticorps du SAPL devant tout syndrome coronarien aigu, mais celle-ci devient impérative chez un sujet jeune et/ou ayant des antécédents de thrombose veineuse et/ou artérielle ou des accidents obstétricaux.

La survenue d'un IDM au cours d'un SAPL est grave. En effet, elle était responsable du décès chez 18,9 % des 1000 patients suivis de manière prospective pendant cinq ans dans l'Euro-Phospholipid Project, soit deux fois plus que la mortalité par embolie pulmonaire. Des signes d'ischémie coronaire sans nécrose myocardique étaient présents chez 2,7 % des patients de cette même cohorte [241].

Une entité particulière est la survenue d'une ischémie coronarienne dans le contexte de CAPS. L'IDM peut révéler l'atteinte cardiaque d'un CAPS. L'atteinte cardiaque est mise en évidence chez 50 % des patients ayant un CAPS, principalement par atteinte coronarienne. Il s'agit de la deuxième cause de mortalité au cours des CAPS [242].

### **3.1.3. Thrombus intracardiaque**

Si des thromboses artérielles ou veineuses périphériques sont fréquentes dans le SAPL et font partie des critères diagnostic, les thromboses intracardiaques sont plus rarement décrites.

En effet, c'est une manifestation très rare qui représente moins de 1% [242].

Les différentes cavités peuvent être concernées, et le tableau clinique dépend de la localisation (ventricule gauche, ventricule droit ou oreillettes) et donne des symptômes thrombotiques systémiques ou pulmonaire : accident ischémique transitoire (AIT) / accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) ou infarctus pulmonaires ...

Les thrombus des oreillettes posent un problème de diagnostic différentiel avec les myxomes. Au cours du SAPL, la survenue de manifestations artérielles systémiques impose la réalisation d'une échocardiographie si possible par voie transœsophagienne.

### **3.1.4. Dysfonction ventriculaire**

Les données du SAPL et dysfonctionnement ventriculaire sont peu nombreux, le désordre peut intéresser la fonction diastolique aussi bien que la systolique.

Une étude faite par Tektonidou et ses collaborateurs [243] a souligné que les patients porteurs d'un SAPL primaire ou secondaire au LEAD ont une altération significative de la fonction diastolique du ventricule droit, en particulier pour le SAPL primaire. De plus, l'ancienneté du SAPL, la présence d'une hypertension pulmonaire, le titre d'aCL IgG sont corrélés positivement à l'altération de la fonction diastolique du ventricule droit.

## **3.2. Manifestations neurologiques**

L'atteinte neurologique du SAPL est fréquente, variée et représente une cause majeure de morbi-mortalité de la maladie [244]. En effet, l'accident vasculaire cérébral est le plus fréquent site thrombotique atteint et représente la 3ème cause de décès toutes causes confondues chez ces patients. De plus, le SAPL et le LEAD sont les maladies auto-immunes systémiques les plus fréquemment responsables de complications neurologiques [244, 245].

### **3.2.1. Manifestations neurologiques thrombotiques**

#### **3.2.1.1. Accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire (AIT)**

La fréquence des accidents vasculaires cérébraux (AVC)/accidents ischémiques transitoire (AIT) au cours du SAPL est estimée autour de 31 % selon les résultats observés dans la plus large cohorte multicentrique prospective disponible, incluant 1000 patients SAPL [246].

Récemment, Sciascas et ses collaborateurs ont montré que les aPL étaient des facteurs de risque indépendants de survenue d'un AVC/AIT [247]. Selon les experts internationaux, les données disponibles sont suffisantes pour conclure à l'association entre aPL et AVC/AIT, justifiant leur place au sein des critères cliniques de classification du SAPL [245].

L'ischémie cérébrale peut s'exprimer cliniquement sous forme d'un AVC ou d'un AIT et survient le plus souvent sur une paroi artérielle saine sans infiltrat inflammatoire ni athéromateux. Cependant, un athérome précoce a également été décrit, en dépit du faible nombre de facteurs de risque cardiovasculaire présents, rendant compte d'un phénomène d'athéromatose accélérée au cours du SAPL. Le territoire carotidien est le plus fréquemment touché, mais l'ensemble des territoires artériels peut être atteint [245].

#### **3.2.1.2. Syndrome de Sneddon**

C'est une entité particulière du sujet jeune, on parle de syndrome de Sneddon en cas d'association AVC/AIT avec un livedo (**Figure 22**).

Ce syndrome est associé aux aPL dans 41 % des cas [248]. Un livedo racemosa est un livedo à grosses mailles ouvertes, à l'inverse de livedo reticularis.



**Figure 22 : Photographie de livedo racemosa au cours du syndrome de Sneddon [245].**

### **3.2.1.3. Démence vasculaire**

C'est une détérioration neurologique progressive dont la différenciation d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence sénile pourrait être difficile et qui peut être aussi due à des infarctus multifocaux.

Elle est souvent mentionnée comme une conséquence fréquente des épisodes thromboemboliques caractéristiques du SAPL et caractérisée par la survenue à un âge plus jeune et la survenue souvent sans histoire d'AVC précédent (infarctus lacunaires silencieux) [245].

### **3.2.1.4. Autres manifestations neurologiques thrombotiques**

D'autres manifestations cliniques d'origine thrombotique sont plus rarement décrites.

Une ischémie des artérioles cérébrales peut donner un tableau d'encéphalopathie aiguë ischémique. Dans 0,7 % des cas de l'Euro-SAPL, une thrombophlébite cérébrale a été observée [246]. En comparaison avec les thrombophlébites cérébrales non associées aux aPL, celles-ci surviennent chez des sujets plus jeunes. Elles sont volontiers plus extensives et associées aux migraines post-thrombophlébites cérébrales et à la présence de plus nombreuses lésions ischémiques à l'imagerie cérébrale.

### **3.2.2. Manifestations neurologiques non thrombotiques**

Diverses manifestations neurologiques non thrombotiques ont été rapportées chez les patients SAPL. Plus récemment, il a été rétrospectivement observé, chez 374 patients SAPL, une fréquence plus élevée de ces manifestations, ce d'autant que le SAPL était secondaire à un LEAD [249].

#### **3.2.2.1. Migraine**

Bien que fréquente, l'association entre aPL et migraine n'est toujours pas clairement démontrée. Plus de la moitié des études sont négatives. En effet, plusieurs groupes l'ont étudié et ont échoué à démontrer une association entre la présence d'aCL et la migraine chez les sujets de moins de 60 ans.

La survenue de migraine est une manifestation neurologique commune dont les origines sont multiples, elle est fréquente aussi chez les patients atteints de SAPL. La spécificité du syndrome pour la migraine n'est pas claire [250].

#### **3.2.2.2. Dysfonction cognitive et démence**

Des troubles cognitifs ont également très fréquemment été rapportés au cours du SAPL. Les troubles cognitifs observés prédominent dans les domaines de la fluence verbale, la mémoire et les fonctions exécutives, et touchent des patients en moyenne plus âgés, présentant plus d'anomalies à l'EEG et à l'imagerie cérébrale que la population SAPL standard [245].

De façon inattendue, les démences associées aux aPLs étaient souvent de cause dégénérative et non pas uniquement vasculaire [245].

#### **3.2.2.3. Crise d'épilepsie**

Dans un nombre non négligeable de cas, des crises convulsives (généralisées ou localisées), comme une véritable maladie épileptique, ont été observées au cours du SAPL.

Dans une cohorte rétrospective de 538 patients SAPL, les facteurs indépendamment associés à l'épilepsie étaient un antécédent d'AVC/AIT et la présence de végétations valvulaires [251]. L'épilepsie était également associée au LEAD, à la présence d'une

thrombopénie et d'un livedo. Le tabagisme actif était le principal facteur de risque d'épilepsie dans une autre étude chez 88 patients SAPL [252]. L'association entre SAPL et épilepsie a été montrée très récemment dans une étude en population générale [245].

#### **3.2.2.4. Chorée et autres mouvements anormaux**

La chorée et le SAPL ont fait l'objet de multiples publications sous la forme de cas cliniques, entre **1985** et **2014**. Les mouvements choréiques décrits étaient autant unilatéraux que généralisés, parfois récidivants et pouvaient apparaître à tout moment de l'évolution du SAPL. Dans la plupart des cas, les chorées étaient peu graves, même si l'intensité des symptômes pouvait être importante et l'évolution était favorable spontanément ou sous traitement symptomatique classique, comme l'halopéridol.

L'association entre chorée et SAPL est, en revanche, très peu documentée. Dans la seule étude disponible, la chorée était associée à la présence d'un LEAD et la positivité des a $\beta$ <sub>2</sub>-GPI de type IgM [249].

Beaucoup plus rarement, d'autres mouvements anormaux ont été rapportés chez des patients SAPL : dystonie, ballisme, dyskinésie, syndrome parkinsonien, ataxie cérébelleuse [245].

#### **3.2.2.5. Pseudo-sclérose en plaques**

Plusieurs patients atteints de SAPL présentent des manifestations souvent rencontrées au cours de la sclérose en plaque (SEP). Les données publiées sur le sujet sont principalement limitées à des cas cliniques.

Des études se sont donc intéressées à la fréquence des aPL chez des patients répondant aux critères diagnostiques de la SEP. La fréquence des aCL, qui sont presque exclusivement les seuls aPL recherchés dans ces études, variait entre 5 % et 21 %. La comparaison avec des sujets témoins permettait de conclure à une association dans la moitié des cas environ [245].

Dans ces études, aucune caractéristique, tant clinique, que biologique ou d'imagerie, ne permettait de différencier clairement une pseudo-sclérose en plaques liée aux aPL d'une SEP classique, à l'exception d'une plus grande rareté des bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien en cas de positivité des aPL [253].

### **3.2.2.6. Psychose et autres troubles psychiatriques**

Des psychoses, délires aiguës, troubles de l'humeur (dépression, manie et trouble bipolaire), troubles du comportement avec agressivité et troubles anxieux ont été observés chez certains patients [245].

Néanmoins, les données de la littérature sont trop rares pour conclure quant à une éventuelle association avec les aPL ou le SAPL. Une seule étude a montré une association entre positivité des aCL IgG et psychose chez 34 patients psychotiques en comparaison à 20 sujets sains (24 % versus 0 %) [254].

## **3.3. Manifestations cutanées**

Depuis la description du SAPL, une grande variété de manifestations dermatologiques a été rapportée. Bien qu'aucune ne soit pathognomonique du SAPL, certaines d'entre elles permettent de l'évoquer.

### **3.3.1. Livédo**

Le terme de livédo est utilisé pour désigner des marbrures violacées dessinant un réseau d'origine vasculaire. Il s'agit d'une manifestation cutanée fréquente, le plus souvent sans aucune signification pathologique. Le terme livédo « reticularis » désignant dans la littérature anglo-saxonne tout livédo pathologique [255].

Le livédo du SAPL, présent dans 16 à 25 % des cas, est un livédo ramifié, c'est à dire à mailles ouvertes, relativement fines à l'opposé de celles du livédo du syndrome de Sneddon sans aPLs aux mailles beaucoup plus larges. Aussi n'est-il pas surprenant qu'il soit peu gênant esthétiquement, parfois caché sous les poils des hommes. Il est suspendu ou diffus, localisé aux 4 membres mais aussi généralement présent sur le tronc et/ou sur les fesses [256]. Son analyse est plus aisée sur le tronc du fait de l'absence d'interférence avec un livédo physiologique qui peut lui être associé. Il est non infiltré à la différence du livédo des vascularites. Sa couleur est rouge, et non livide comme celle du livédo des embolies de cholestérol. Il est non douloureux.



**Figure 23 : Livédo réticularis au cours du SAPL [230].**

L'étude histologique d'une biopsie cutanée du livédo, prélevée sur les mailles ou entre les mailles, est le plus souvent non contributive ne permettant d'objectiver qu'une hyperplasie vasculaire non spécifique. Le livédo devrait être considéré comme une cicatrice et non comme une lésion active [257].

Le livédo est associé aux thromboses artérielles cérébrales et extracérébrales, aux anomalies valvulaires cardiaques dépistées sur l'échographie, à l'hypertension artérielle ( $\geq 160-90$  mm/Hg). Inversement, un livédo est moins souvent observé chez les sujets ayant un phénotype uniquement veineux du SAPL [257].

### **3.3.2. Ulcérations cutanées**

La prévalence des ulcérations cutanées au cours du SAPL varie entre 5,5% et 8% selon les études et plusieurs types d'ulcérations sont observés [257] :

- Les ulcères post-thrombotiques, rarement inauguraux, sont observés à la suite de thromboses veineuses profondes, plus ou moins extensives ou récidivantes ;

- À l'opposé, les ulcérations secondaires à des nécroses cutanées circonscrites sont fréquemment inaugurales (3,5 %), souvent seule manifestation clinique du SAPL. L'aspect clinique correspond à celui observé dans l'atrophie blanche ou « *livedoid vasculitis* » idiopathique des Anglo-Saxons. Il s'agit d'ulcérations de petite taille (0,5 à 3 cm de diamètre), très douloureuses, bordées d'un liseré purpurique. Les lésions sont limitées aux membres inférieurs avec souvent une atteinte de la plante des pieds ;
- Plusieurs observations d'ulcérations torpides ressemblant à un *Pyoderma gangrenosum* ont été rapportées dans la littérature en association avec un SAPL.



**Figure 24 : Purpura avec cicatrice atrophique de type atrophie blanche ou « *livedoid vasculitis* » au cours d'un SAPL [255].**

### **3.3.3. Gangrènes digitales**

Des gangrènes digitales ont été observées dans 3,3 à 7,5 % des séries de malades, révélatrices dans environ 2,5 % des cas. La gangrène est parfois précédée d'un érythème distal, de macules cyanotiques ou d'aspect pseudo-cellulitique. L'imagerie objective relativement aisément les sténoses ou occlusions vasculaires des vaisseaux de gros ou moyen calibre [257].



**Figure 25 : Gangrène distale digitale au cours du SAPL [146].**

### **3.3.4. Phlébites superficielles**

Des phlébites superficielles étaient présentes chez 11,7 % des 1000 malades de la cohorte européenne [246].

Pourtant, cette manifestation, considérée comme peu spécifique, a été exclue des critères de classification du SAPL. Le diagnostic de phlébite superficielle est habituellement cliniquement évident, requérant cependant dans quelques cas un écho-Doppler ou une biopsie cutanée [257]. Au cours du SAPL, ces phlébites superficielles sont surtout localisées sur les membres inférieurs.

### **3.3.5. Lésions cutanées évoquant une vascularite**

Les lésions cutanées pseudo-vasculitiques ressemblent cliniquement à des lésions de vascularite. Elles ne sont généralement rapportées à un événement thrombotique qu'après les résultats de la biopsie cutanée, surtout chez les sujets ayant un LEAD. Elles sont inaugurales du SAPL dans 3 % des cas et observées au cours de la maladie dans 3–4 % des cas. Différents aspects cliniques sont possibles : purpura, lésions érythémateuses ou cyanotiques des mains et des pieds, papules ou nodules des membres ou des extrémités [257].

### **3.3.6. Nécrose cutanée extensive superficielle**

Des nécroses cutanées superficielles extensives ont été rapportées dans 2 % environ des cas de SAPL. Elles n'ont pas de caractéristiques cliniques distinctives, similaires à celles observées au cours des déficits en protéine C, en protéine S ou au cours de cryoglobulinémies monoclonales ou des cryofibrinogénémies [257].

Les biopsies de la bordure purpurique mettent généralement en évidence des thromboses diffuses des vaisseaux dermiques et hypodermiques avec nécrose cutanée secondaire. C'est une des manifestations du syndrome catastrophique des antiphospholipides [257].



**Figure 26 : Nécroses cutanées extensives chez une femme ayant un SAPL associé au LEAD [255].**

### **3.3.7. Multiples hémorragies en flammèches sous-unguéales**

Les hémorragies en flammèches sous-unguéales forment des lésions purpuriques, linéaires, situées au tiers externe de l'ongle, dans l'axe des rainures du lit unguéal ; elles ne disparaissent pas sous la pression. Les hémorragies en flammèches sous-unguéales sur ongles sains ont été initialement décrites comme une manifestation de l'endocardite infectieuse, elles peuvent en fait être secondaires à différents processus thrombotiques ou emboliques. Au cours du SAPL, leur apparition brutale sur plusieurs ongles est généralement associée à des thromboses profondes concomitantes d'où souvent leur méconnaissance [257]. Sa prévalence est faible, ne dépassant le 1% (0,7% précisément) [246].



**Figure 27 : Hémorragies en flammèches multiples au cours d'un SAPL [255].**

### **3.4. Manifestations rénales**

L'atteinte rénale au cours du SAPL est probablement plus fréquente mais sous-estimée car non documentée en raison du risque que représente une biopsie rénale chez ces patients souvent hypertendus, thrombopéniques et traités par anticoagulants. Sa prévalence dans la cohorte européenne est estimée à 2,7% [246].

Il s'agit classiquement d'une néphropathie vasculaire pouvant toucher toutes les structures vasculaires rénales dont on décrit deux types : une forme artérielle (proximale et/ou distale, aiguë et/ ou chronique) et une forme veineuse [258].

#### **3.4.1. Forme artérielle**

Il peut s'agir :

- **Néphropathie artérielle proximale :**

Elle est définie par la présence d'une sténose ou d'une thrombose dans les artères rénales de gros calibre. La clinique est celle de l'infarctus rénal : douleur lombaire, HTA, hématurie, fièvre, insuffisance rénale aiguë et anurie si rein unique. La confirmation diagnostique est radiologique [258].

- **Néphropathie artérielle distale :**

Il s'agit de l'atteinte rénale la plus fréquente. Dans la mesure du possible, le diagnostic est fait sur la biopsie rénale [258]. On décrit la coexistence de deux formes histologiques qui sont le continuum l'une de l'autre :

- La forme aiguë : se traduit cliniquement par un tableau d'insuffisance rénale aiguë, d'HTA maligne voire de nécrose corticale ou de microangiopathie thrombotique de type syndrome hémolytique et urémique.
- La forme chronique : se traduit cliniquement par un tableau de néphropathie vasculaire chronique : HTA, insuffisance rénale chronique, protéinurie et hématurie. La protéinurie lorsqu'elle existe ne dépasse pas 1g/24 h et l'hématurie est en règle absente ou de type microscopique en faible quantité, car il s'agit d'un syndrome de néphropathie vasculaire. Elle évolue soit vers une stabilisation, soit vers une aggravation progressive ou aiguë.

### **3.4.2. Forme veineuse**

Elle est plus rare que la forme artérielle. Elle se caractérise essentiellement par une thrombose de la veine rénale ou des veines en amont. Le diagnostic est habituellement donné par l'imagerie. La recherche d'une extension cave, d'une hémorragie bilatérale des surrénales ou d'une embolie pulmonaire doit être systématique [258].

## **3.5. Manifestations hépatiques et digestives**

Les manifestations hépatiques sont rares et diverses [259] :

- Thrombose des veines sus- hépatiques, le SAPL constitue la seconde cause de syndrome de Budd- Chiari non tumoral ;
- Maladie veino- occlusive ;
- Infarctus hépatique ;
- Infarctus splénique ;

- Ischémie intestinale par microthrombi disséminés dans le cadre du syndrome catastrophique ;
- Ischémie du territoire cœliaque par artériopathie oblitérante ;
- Hyperplasie nodulaire régénérative ;
- Thrombose de la veine porte ;
- Cholécystite ischémique alithiasique.

L'intégration de la pancréatite aiguë dans le cadre des manifestations du SAPL reste discutée.

### **3.6. Manifestations respiratoires**

De nombreuses manifestations pulmonaires peuvent survenir chez les patients atteints de SAPL, les principales étant l'embolie pulmonaire, l'hypertension pulmonaire et l'hémorragie intra-alvéolaire. Alors que la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire n'est pas élucidée, la prolifération endothéliale (lésion plexiforme) associée à un remodelage vasculaire a récemment été identifiée comme un des principaux mécanismes. Des cas d'hypertension pulmonaire associée à des lésions plexiformes ont été décrits chez des patients porteurs d'aPLs et sans antécédent d'embolie pulmonaire [260].

Les recommandations actuelles suggèrent l'instauration d'un traitement anticoagulant en cas d'hypertension pulmonaire.

### **3.7. Autres manifestations cliniques rares**

#### **3.7.1. Atteintes endocriniennes**

Elles se manifestent par une insuffisance surrénale aiguë, secondaire à une thrombose des veines surrénaliennes bilatérales, responsable d'une nécrose hémorragique de la surrénal [261].

Les autres complications endocriniennes sont exceptionnelles ; elles sont surtout caractérisées par des atteintes ischémiques hypophysaires et/ou hypothalamiques.

### **3.7.2. Atteintes osseuses**

Des fractures non traumatiques du métatarse sont décrites chez la population des patients atteints du SAPL, aussi bien que de nombreux cas d'ostéonécroses aseptiques surtout fémorales ont été rapportés dans la littérature qui compliquent surtout le SAPL associé au LEAD [262].

L'élément central dans la pathogénie des manifestations osseuses est la thrombose vasculaire [262].

### **3.7.3. Atteinte ophtalmique**

L'occlusion de la veine centrale de la rétine est la manifestation ophtalmique la plus retrouvée dans le SAPL (environ 1%), mais le SAPL peut affecter le segment antérieur (télangiectasie, microanévrisme, sécheresse oculaire, sclérite et épisclérite, uvéite, kératite et diplopie), que le segment postérieur (vascularite rétinienne, vitrites, décollement rétinien, sclérite postérieure, occlusion de l'artère centrale de la rétine) aussi bien qu'atteinte neuro-ophtalmique (névrite rétrobulbaire, neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle) [263].

### **3.7.4. Atteinte ORL**

De rares observations de surdité et de perforation de cloison nasale thrombotique secondaire au SAPL ont été rapportées dans la littérature [232].

## **4. Syndrome catastrophique des antiphospholipides**

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) ou syndrome d'Asherson concerne moins de 1 % des patients avec syndrome des antiphospholipides (SAPL).

C'est une pathologie du sujet jeune (âge moyen de survenue :  $37 \pm 14$  ans), qui touche les femmes dans 72 % des cas. Le CAPS survient aussi souvent au cours du SAPL primaire (46 %) que chez des patients atteints de SAPL associé à une autre pathologie autoimmune, surtout un lupus systémique (40 %) complet ou incomplet [264].

Il est caractérisé par la survenue simultanée de thromboses multiples, typiques par leur prédominance microcirculatoire, pouvant conduire à un tableau de défaillance multiviscérale [265, 266]. Des macro-thromboses artérielles ou veineuses peuvent parfois s'y associer. La majorité des données disponibles sur ce syndrome proviennent du registre international de CAPS créé en **2000** [266-269].

Dans plus de la moitié des cas (53 %) l'apparition du CAPS est précipitée par un ou plusieurs facteurs. Il peut s'agir d'une infection (22 %), d'une intervention chirurgicale (10 %), de l'arrêt ou de la mauvaise équilibration du traitement anticoagulant (8 %), d'une grossesse (7 %), d'une prise médicamenteuse (7 %) notamment œstroprogestatifs, d'un cancer (5 %) ou d'une poussée lupique (3 %) [267].

#### **4.1. Critères de classification**

Les critères de classification du CAPS établis en **2003** [138] et modifiés en **2010** [270] sont résumés dans le **Tableau IX**. Le CAPS est défini si les 4 critères suivants sont présents :

- Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus ;
- Se constituant en moins d'une semaine ;
- Avec confirmation anatomopathologique d'une occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu ;
- Présence d'anticorps antiphospholipides confirmés après au moins 12 semaines.

Le diagnostic de CAPS est considéré comme probable lorsqu'il n'y a que 2 atteintes (critère 1), ou lorsque le délai d'une semaine n'est pas respecté et que le 3e événement clinique survient entre une semaine et un mois après le début du CAPS en dépit du traitement anticoagulant (critère 2), ou lorsque la confirmation histologique n'est pas obtenue (critère 3), ou enfin en l'absence de confirmation biologique du fait du décès précoce du patient (critère 4) [128].

**Tableau IX : Syndrome catastrophique des antiphospholipides : consensus international sur les critères de classification [128, 264].**

<b>Critères de classification</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus</li> <li>• Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine</li> <li>• Confirmation anatomopathologique d'une occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu</li> <li>• Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'un anticorps anti-cardiolipine).</li> </ul>
<b>CAPS certain</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence des 4 critères.</li> </ul>
<b>CAPS probable</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence des critères 2, 3 et 4 mais atteinte de seulement 2 organes, systèmes ou tissus</li> <li>• Présence des critères 1, 2 et 3, mais absence de confirmation biologique à au moins 6 semaines d'intervalle, due au décès précoce d'un patient jamais testé pour la présence d'anticorps antiphospholipides avant la survenue du CAPS</li> <li>• Présence des critères 1, 2 et 4</li> <li>• Présence des critères 1, 3 et 4, avec développement du 3e événement clinique une semaine à un mois après le début du CAPS, en dépit du traitement anticoagulant.</li> </ul>

## **4.2. Manifestations cliniques du syndrome catastrophique des antiphospholipides**

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) ou syndrome d'Asherson a été décrit sous ce terme pour la première fois en **1992** [13]. Il s'agit d'une entité rare, concernant moins de 1 % des patients avec SAPL, soit SAPL primaire ou secondaire, mais dont le nombre de cas rapportés a nettement augmenté depuis sa description initiale [128].

Le CAPS est caractérisé par la survenue simultanée de thromboses multiples, typiques par leur prédominance microcirculatoire, pouvant conduire à un tableau de défaillance multiviscérale, mettant en jeu le pronostic vital. Des macro-thromboses artérielles ou veineuses peuvent parfois s'y associer [264].

Les données concernant cette entité sont disponibles sur un registre international de CAPS créé en **2000**.

Il peut être inaugural et donc révélateur du SAPL (50 % des cas environ), ou survenir en cours d'évolution. La survenue du CAPS est volontiers favorisée par une infection, un geste chirurgical et/ou un arrêt transitoire ou une modification de l'anticoagulation [264].

La mortalité globale du CAPS est classiquement très élevée, de l'ordre de 44% [128].

Les manifestations cliniques résultent de deux facteurs : l'étendue des thromboses et les manifestations du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Tous les organes peuvent être atteints, l'atteinte microcirculatoire prédominant largement. L'association d'une atteinte rénale, cardiaque et pulmonaire est la combinaison la plus fréquente [128, 264].

L'atteinte rénale touche 71 % des patients (HTA sévère voire maligne, une insuffisance rénale aiguë nécessitant souvent le recours à la dialyse), alors que l'atteinte pulmonaire (64 %) se présente le plus souvent sous la forme d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dont la mortalité est proche de 40 % [128, 264].

L'atteinte neurologique centrale est retrouvée dans 62 % des cas du CAPS, prenant la forme d'une souffrance encéphalique diffuse se traduisant par des troubles de la vigilance, un syndrome confusionnel, un tableau déficitaire, ou plus rarement des céphalées ou des convulsions. Et l'atteinte myocardique (51 % des cas) responsable d'insuffisance cardiaque et la survenue d'un infarctus myocardique [128].

L'atteinte abdominale est hétérogène : atteinte hépatique (33% des cas), tube digestif (25% des cas, douleurs abdominales, ischémiques pancréatite) ou une atteinte splénique (19% des cas)... [128, 264].

L'atteinte cutanée est très fréquente (50 % des cas) et revêt des aspects divers. D'autres atteintes ont été décrites : atteinte surrénalienne (13 % des cas), atteinte rétinienne (7 % des cas), atteinte neurologique périphérique (5 %) [128, 264].

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres microangiopathies thrombotiques, la thrombopénie induite par l'héparine et la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).



***Diagnostic  
biologique***

## VII. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides

### 1. Situations dans lesquelles il faut rechercher un SAPL

Pour faciliter le travail des cliniciens, des recommandations ont été faites pour déterminer dans quelles circonstances, il peut être justifié d'évoquer ou de rechercher un SAPL (**Tableau X**).

De même, il faut connaître les difficultés d'interprétation du dosage des antiphospholipides pour ne pas poser ce diagnostic par excès, en particulier quand ces autoanticorps sont induits par une infection, un traitement (même par les anti-TNF $\alpha$ ) ou une affection néoplasique sans aucune complication thrombotique [271].

**Tableau X : Situations dans lesquelles il faut rechercher un SAPL [271].**

<b>Situations dans lesquelles il faut rechercher un SAPL</b>
- Thromboses veineuses ou embolies pulmonaires récidivantes
- Thromboses veineuses de localisation inhabituelle : mésentérique, hépatique, rénale, cérébrale...
- Thromboses artérielles répétées et précoces (< 45 ans)
- Pertes fœtales répétées, soit précoces (> 3) soit plus tardives (après 10e semaine gestationnelle) (> 1)
- Éclampsie ou pré-éclampsie atypique ou récidivante
- Livedo ou autres manifestations dermatologiques thrombotiques
- Manifestations neurologiques inhabituelles : chorée, myélite transverse, épilepsie à révélation tardive, démence vasculaire précoce inexpliquée, ...
- Endocardite aseptique et/ou phénomènes emboliques distaux
- Athéromatose précoce et diffuse
- Hypertension artérielle pulmonaire apparemment primitive
- Insuffisance surrénale aiguë inexpliquée
- Microangiopathie thrombotique
- Hypertension rénovasculaire avec insuffisance rénale inexpliquée
- Syndrome de Budd-Chiari non tumoral
- Ostéo-nécrose aseptique multifocale
- Thrombopénie périphérique modérée inexpliquée
- Sérologie syphilitique « dissociée ».

## 2. Critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides

Les critères diagnostiques du SAPL dits « de Sapporo » élaborés lors du 8<sup>ème</sup> symposium international sur les anticorps antiphospholipides de 1998 (ISAPA) [14] ont été remplacés par ceux de Sidney (11<sup>ème</sup> ISAPA) publiés en 2006 [15] et rappelés dans les **Tableaux XI et XII**.

Si les critères cliniques n'ont subi qu'une modification de détail concernant les complications obstétricales, deux modifications importantes ont été apportées sur les critères biologiques.

Ces modifications sont d'une part l'ajout des anticorps a $\beta$ <sub>2</sub>-GPI comme critères biologiques du SAPL et d'autre part l'allongement à 12 semaines du délai de persistance de la détection des anticoagulants circulants de type lupique ou lupus anticoagulant (LA), et/ou d'anticardiolipine (aCL) et/ou d'a $\beta$ <sub>2</sub>-GPI [144].

Selon une étude récente [98], le LA apparaît comme le critère biologique le plus discriminant pour la persistance, faisant du LA le marqueur le plus spécifique de SAPL.

La notion de persistance dans le temps des aPLs a été introduite pour différencier les aPLs apparaissant lors d'infections qui sont le plus souvent transitoires et non thrombogènes de ceux développés dans le SAPL qui sont d'authentiques auto-anticorps persistants dans le temps et associés à un risque thrombotique. Pour augmenter la spécificité des critères biologiques, une augmentation de l'intervalle à 12 semaines a été proposée sur l'avis d'experts, aucune donnée objective ne permettant de valider l'intervalle de 6 semaines des critères de Sapporo [144].

Les patients avec triple positivité des marqueurs du SAPL (LA+, a- $\beta$ <sub>2</sub>-GPI+, aCL+) ont une plus forte probabilité de persistance des aPLs à 12 semaines que les patients présentant une simple positivité (98 % versus 40 % respectivement) [272].

L'association d'au moins un critère clinique à au moins un critère biologique persistant à 12 semaines suffit à poser le diagnostic de syndrome des antiphospholipides s'il n'y a pas plus de 5 ans entre la survenue de l'événement clinique et la mise en évidence d'une biologie antiphospholipide positive [144].

## 2.1. Critères de Sapporo (1999)

Les critères cliniques et biologiques du SAPL ont été actualisés lors du 8e Symposium international sur les anticorps anti-phospholipides de Sapporo et publiés en 1999 [115, 116].

Le diagnostic de SAPL est retenu en cas d'association d'au moins un critère clinique et un critère biologique.

**Tableau XI : Critères diagnostiques du SAPL de Sapporo (1999) [14, 271]**

<b>Critères cliniques</b>
<p><b>1. Thromboses vasculaires</b></p> <p>(a) Un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par imagerie doppler ou par l'histologie, à l'exception des thromboses veineuses superficielles. Pour l'histopathologie, la thrombose doit être présente sans manifestation inflammatoire de la paroi vasculaire.</p> <p><b>2. Morbidité gravidique</b></p> <p>(a) Une ou plusieurs morts inexplicables de fœtus morphologiquement normaux (échographie ou examen direct du fœtus) à la 10<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée ou au-delà, <b>ou</b></p> <p>(b) Une ou plusieurs naissances prématurées (&lt; 34 semaines d'aménorrhée) suite à une pré-éclampsie sévère, une éclampsie ou une insuffisance placentaire, <b>ou</b></p> <p>(c) Trois avortements spontanés ou plus, inexplicables avant la 10<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, après exclusion d'anomalies hormonales ou anatomiques maternelles et des causes chromosomiques paternelles ou maternelles.</p>
<b>Critères biologiques (avec confirmation au-delà de 6 semaines)</b>
<p><b>1. Anticorps anticardioline IgG et/ou M</b>, à titre moyen ou élevé, par un test ELISA standardisé pour la recherche d'anticorps anticardioline dépendants de la <math>\beta_2</math>-GPI.</p> <p><b>2. Lupus anticoagulant</b> dépisté dans le plasma selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis, dans les étapes suivantes :</p> <p>(a) allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : TCA, TCK, dRVVT, TTD, temps de textarine.</p> <p>(b) absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal pauvre en plaquettes</p> <p>(c) correction totale ou partielle du test de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides</p> <p>(d) exclusion d'autres coagulopathies, telles que héparinothérapie ou inhibiteur du facteur VIII.</p> <p>Le SAPL est « défini » s'il existe au moins un critère clinique et un critère biologique.</p>

## 2.2. Critères de Sydney (2006)

Tableau XII : Critères diagnostiques du SAPL de Sydney (2006) [113, 231]

Critères cliniques
<p><b>1. Thromboses vasculaires</b></p> <p>(a) Un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe.</p>
<p><b>2. Morbidité gravidique</b></p> <p>(a) Une ou plusieurs morts inexplicées de fœtus morphologiquement normaux (échographie ou examen direct du fœtus) à la 10<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée ou au-delà, <i>ou</i></p> <p>(b) Une ou plusieurs naissances prématurées (&lt; 34 semaines d'aménorrhée) suite à une pré-éclampsie sévère, une éclampsie ou une insuffisance placentaire, <i>ou</i></p> <p>(c) Trois avortements spontanés ou plus, inexplicés avant la 10<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, après exclusion d'anomalies hormonales ou anatomiques maternelles et des causes chromosomiques paternelles ou maternelles.</p>
Critères biologiques
<p><b>1. Lupus anticoagulant</b> présent dans le plasma, sur deux prélèvements ou plus à au moins 12 semaines d'intervalle, détecté selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH).</p>
<p><b>2. Anticorps anticardioline</b> d'isotype IgG et/ou IgM présent (dans le sérum ou le plasma) à titre moyen ou élevé (taux &gt; 40 GPL ou &gt; 40 MPL ou &gt; 99<sup>e</sup> percentile), sur deux prélèvements ou plus, au moins 12 semaines d'intervalle, mesuré par un test ELISA standardisé.</p>
<p><b>3. Anticorps anti-β2 glycoprotéine I</b> d'isotype IgG et/ou IgM présent dans le sérum ou le plasma (taux &gt; 99<sup>e</sup> percentile), sur deux prélèvements ou plus, au moins 12 semaines d'intervalle, mesuré par un test ELISA standardisé.</p>

Présence d'un syndrome des antiphospholipides si association d'au moins un critère clinique et d'un critère biologique.

### 3. Tests de détection des anticorps anti-phospholipides

Le diagnostic biologique du SAPL est centré sur trois paramètres qui sont la recherche du lupus anticoagulant (LA), d'anticorps anticardiolipine (aCL) et d'anticorps a $\beta_2$ -GPI, d'isotypes IgG ou IgM.

Les aPL peuvent être détectés par deux méthodes : méthodes immunologiques type ELISA pour les aCL et a $\beta_2$ -GPI de classe IgG et IgM, et des tests de coagulation permettant de mettre en évidence les LA.

D'autres auto-anticorps comme les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine ou les anticorps anti-complexes phosphatidylsérine/prothrombine pourraient avoir un intérêt diagnostique en l'absence des anticorps habituellement présents, mais font encore l'objet d'évaluation.

Malgré de nombreux travaux, les tests disponibles actuellement ne sont toujours pas standardisés, ce qui a pour conséquence une variabilité entre les laboratoires et les réactifs utilisés. Il est donc indispensable d'effectuer le suivi biologique du SAPL dans le même laboratoire, et si possible avec les mêmes réactifs.

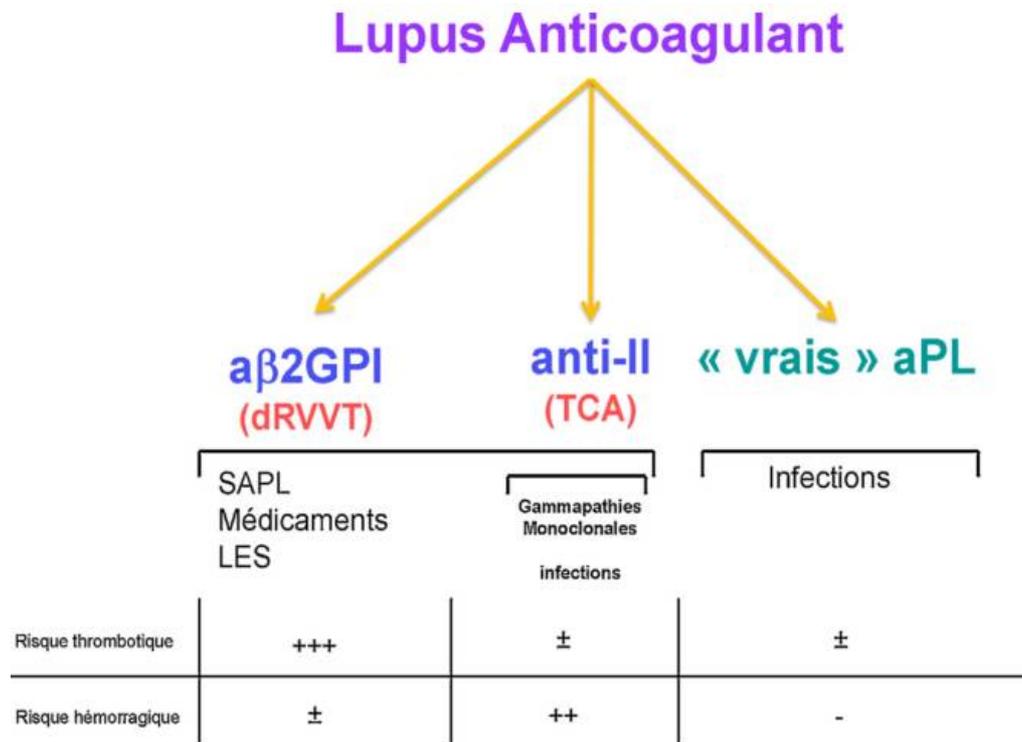
#### 3.1. Tests de coagulation : Lupus anticoagulant

La recherche de LA doit être pratiquée en suivant les recommandations du sous-comité «lupus anticoagulant/anticorps antiphospholipides» de la Société Internationale d'Hémostase et Thrombose (ISTH) de **1995**, revues dernièrement en **2009**, comportent quatre étapes [273] :

- Dépistage par la recherche d'un allongement du temps de coagulation lors des tests de coagulation faisant intervenir les phospholipides ;
- Recherche de l'effet inhibiteur qui est révélé par une absence de correction des tests de coagulation par l'ajout de plasma témoin évaluée sur l'index d'anticoagulant circulant ou indice de Rosner ;
- La confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur par correction de l'allongement du temps de coagulation en présence d'un excès de phospholipides ;
- L'exclusion des diagnostics différentiels, notamment en cas d'allongement significatif du TCA.

En 2009, les recommandations de l'ISTH ont précisé que les tests de dépistage à utiliser sont en priorité le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) et un temps de céphaline avec activateur (TCA) utilisant un réactif sensible au LA [273].

L'activité LA chez les patients avec SAPL peut être induite par la dimérisation de la  $\beta_2$ -GPI par le fragment Fab des anticorps reconnaissant le domaine 1 de la  $\beta_2$ -GPI qui augmente son affinité pour les PL anioniques et donc la compétition in vitro avec les facteurs de la coagulation du complexe prothrombinase [18, 144].



**Figure 28 : Anticorps induisant une activité lupus anticoagulant [144].**

Cette activité LA peut aussi être due à des anticorps antiprothrombine qui se rencontrent avec les  $\alpha\beta_2$ -GPI chez certains patients avec SAPL [115] ou lors d'infections ou de gammopathies monoclonales. Les anticorps antiprothrombine, notamment chez l'enfant après une infection, peuvent être responsables d'une hypoprothrombinémie associée au LA en augmentant la clairance du facteur II ou prothrombine induisant un risque hémorragique potentiel. Enfin, l'activité LA peut être due à des aPLs dirigés uniquement contre les PL (Figure. 28) [144].

### 3.1.1. Phase pré-analytique

La qualité du prélèvement et des étapes pré-analytiques est déterminante.

#### ↳ Prélèvement et son traitement

Ils doivent être effectués en respectant scrupuleusement les recommandations internationales [274].

Comme pour tout test de l'hémostase, il est indispensable de respecter les précautions suivantes :

- Le patient doit être de préférence à jeun : café, tabac et alcool doivent être évités dans l'heure qui précède le prélèvement. Un petit-déjeuner sans matières grasses peut être autorisé. En dehors d'un contexte d'urgence, le prélèvement est effectué le matin.

- Le sang est recueilli par ponction veineuse, non sur cathéter (risque d'activation de la coagulation). En cas de nécessité absolue, le sang peut être prélevé sur cathéter après rejet des 5 à 10 premiers millilitres de sang.

- Si d'autres prélèvements sont demandés, le tube destiné à l'étude de l'hémostase est prélevé en deuxième position après l'écoulement des premiers millilitres de sang pour d'autres analyses.

- Le sang veineux doit être prélevé sur citrate de sodium 9:1 (soit 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang). Le citrate doit être tamponné à pH 5,1 à 5,3 de façon à assurer un pH entre 7,3 et 7,45 dans l'échantillon plasmatique. Un recueil sur tube CTAD (citrate, théophylline, adénine, dipyridamole) est possible. Tout autre anticoagulant est proscrit [275].

- Le sang doit être collecté dans des tubes qui présentent une surface non activatrice de la coagulation. Le polystyrène ne doit donc pas être utilisé [274]. L'utilisation de tubes en verre silicone est recommandée [275]. Il est important de respecter le volume de sang à prélever tel qu'il est indiqué sur le tube fourni par le laboratoire.

- L'utilisation du garrot doit être limitée à moins d'une minute [275].

- Le sang doit être homogénéisé par 8 à 10 retournements successifs [275].

- Le patient doit idéalement être prélevé avant toute mise sous anticoagulant. Certains anticoagulants, comme les antivitamines K (AVK) et les héparines, peuvent en effet interférer avec les différents tests. L'influence des nouveaux anticoagulants oraux, inhibiteurs directs du facteur Xa (Rivaroxaban ou Xarelto<sup>®</sup>) ou de la thrombine (Dabigatran ou Pradaxa<sup>®</sup>), n'est pas connue mais très probable compte tenu de leur retentissement sur les tests de routine de la coagulation [276]. Si le patient est sous AVK, le prélèvement doit être effectué une à deux semaines après leur arrêt ou dès que l'INR est inférieur à 1,5 [277]. Pendant la période d'interruption des AVK il est recommandé d'utiliser une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et d'effectuer le prélèvement au moins 12 heures après la dernière injection.

- Le patient doit également être prélevé à distance d'un événement thrombotique afin d'éviter les interférences avec le traitement et avec le facteur VIII qui est parfois augmenté dans ces situations comme c'est également le cas pendant la grossesse [108].

#### ↳ **Transport de l'échantillon**

Le transport de l'échantillon du site de prélèvement au laboratoire doit se faire à *température ambiante*. Les conditions réfrigérées ne sont pas recommandées, car il y a un risque d'activation du FVII, de perte du facteur Willebrand et d'activation plaquettaire. Idéalement, il doit être traité dans les deux heures qui suivent la prise de sang [274].

#### ↳ **Congélation des plasmas**

Lorsque les examens ne sont pas effectués dans un délai de deux à quatre heures, les plasmas déplaquettés doivent être congelés selon la procédure suivante :

- Aliquotes de *petit volume* (pas plus de 1 mL), dans des tubes en matériau *non mouillable* et dont la capacité est adaptée à l'échantillon (*pas de volume mort*).

- La congélation sera la plus rapide possible, si possible en azote liquide, sinon à  $-70^{\circ}\text{C}$  plutôt qu'à  $-20^{\circ}\text{C}$  [274].

#### ↳ **Transport de plasmas congelés**

Lorsque le laboratoire n'effectue pas lui-même les dosages, l'envoi de plasmas congelés devra être effectué dans de la carboglace en quantité suffisante pour que la congélation soit maintenue et dans un emballage approprié, en suivant les recommandations de transport des échantillons de sang humain [274].

### ↳ Précautions avant analyse du plasma

Avant d'analyser le plasma, plusieurs précautions doivent être prises au laboratoire : il faut vérifier que :

- Le plasma ne contient pas de plaquettes résiduelles (moins de 10 G/L) car les plaquettes peuvent libérer des phospholipides qui pourraient neutraliser l'activité anticoagulante d'un éventuel anticoagulant circulant lupique. La présence de plaquettes résiduelles peut être évitée en centrifugeant les tubes de plasma à deux reprises : une première centrifugation de 15 minutes à 2000 g et à 18°C suivie d'une décantation en tube plastique et d'une seconde centrifugation à plus de 2500 g et à 18°C pendant 10 minutes [108].

- Les performances de la centrifugeuse quant à la vitesse doivent être contrôlées tous les six mois [274]. D'après Lippi et ses collaborateurs, la température de centrifugation doit être comprise entre 18 et 22 °C [278].

- Les tests sur plasmas congelés-décongelés sont autorisés si une double centrifugation préalable est effectuée. La décongélation devra être effectuée rapidement (deux à trois minutes) à une température de 37 °C ; les plasmas doivent ensuite être homogénéisés et les tests effectués sans délai. Le CLSI (*Clinical and Laboratory Standard Institute*) insiste sur l'importance de l'homogénéisation compte tenu du risque de précipitation de certaines protéines induit par la congélation [274].

- Il n'est pas conseillé de filtrer le plasma (filtres de 0,22 µm), car cela peut entraîner une altération d'autres protéines de la coagulation (FVIII) et un allongement artificiel du TCA, ni de procéder à une ultracentrifugation, risquant de provoquer une fragmentation des plaquettes et l'exposition des PL neutralisant l'aPL [277].

- L'échantillon ne contient pas d'héparine (erreur de type de tube, patient sous héparine). Néanmoins, la présence d'héparine peut être détectée par le temps de thrombine [279].

### **3.1.2. Tests de dépistage**

Aucun test n'est en mesure de détecter la totalité des LA.

Les différents tests du LA utilisent différents systèmes de coagulation pour mettre en évidence l'inhibition des réactions de coagulation sanguine dépendant de phospholipides. Ces tests incluent principalement des modifications du temps de céphaline activée (TCA) avec des réactifs sensibles au LA et insensibles au LA, le temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT) et le temps de thromboplastine diluée (TTD) [280].

Les résultats des tests du LA peuvent être variables selon les laboratoires, mais la plupart des laboratoires s'accordent sur l'identification de plasma avec une forte positivité de l'activité du LA. Le sous-comité sur les anticorps antiphospholipides de la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase (ISTH) a défini des critères spécifiques permettant de standardiser le diagnostic du LA. Ils recommandent d'effectuer deux tests de coagulation différents avec différents principes (TCA et dRVVT) comme tests de dépistage, puis d'utiliser des études de mélange sur des résultats anormaux et de répéter les tests avec des phospholipides pour confirmer la présence d'un anticorps dépendant de phospholipides [280].

#### **3.1.2.1. Temps de céphaline avec activateur**

Le temps de céphaline avec activateur (TCA) permet de dépister entre 50 et 70 % des anticoagulants circulants lupiques [281].

Les différents laboratoires d'hémostase n'utilisent pas toujours les mêmes réactifs, il est extrêmement important d'effectuer les dosages dans le même laboratoire. Il faut par ailleurs noter que la sensibilité du TCA est affectée par l'augmentation du facteur VIII, qui peut être observée dans un contexte inflammatoire et qui peut masquer l'effet d'un anticoagulant circulant lupique de faible activité.

Il faut bien noter qu'aucun test ne permet de détecter tous les anticoagulants circulants lupiques. En d'autres termes, un test de dépistage simple comme la recherche d'un allongement spontané du TCA peut être négatif, même en présence d'anticoagulants circulants lupiques.

En cas de forte suspicion clinique de SAPL, il peut être important de poursuivre les investigations à la recherche d'anticoagulants circulants lupiques même devant un TCA normal [281].

### ➤ Principe

Il s'agit d'un test global de la voie intrinsèque dont le nom anglais est *activated partial thromboplastin time* (aPTT). C'est le test de dépistage le plus utile pour détecter les déficiences en facteurs VIII, IX, XI et XII pour autant que le temps de prothrombine soit dans l'intervalle de référence.

Le TCA correspond au temps de coagulation d'un plasma, décalcifié et déplaqueté, en présence de céphaline, d'un activateur des facteurs de la phase contact et de calcium. La céphaline est un substitut des phospholipides plaquettaires dont il existe plusieurs formes commercialisées [281].

La sensibilité varie en fonction du réactif utilisé et notamment en fonction de sa composition en phospholipides (concentration totale de phospholipides et concentration de phosphatidylsérine) ainsi que de l'activateur employé avec par ordre décroissant de sensibilité: la silice, l'acide ellagique, le kaolin et la celite [282].

Le temps normal dépend des activateurs et de la céphaline utilisés par chaque laboratoire. Le TCA d'un patient donné doit être comparé au TCA témoin du laboratoire. Un temps est pathologique pour une valeur supérieure de 6 à 10 secondes au-dessus du témoin. Le TCA est normal pour un rapport temps malade/temps témoin (M/T) < 1,2. Il est physiologiquement plus long chez le nouveau-né (normal si M/T < 1,3) [280].

### ➤ Réactifs

- **Céphaline** : un substitut des phospholipides plaquettaires [283] ;
- **Activateur** : la silice, ou l'acide ellagique, ou le kaolin, ou la celite [283] ;
- **Chlorure de calcium 25 mM** [283].

## ➤ **Méthode**

Les étapes à suivre pour la réalisation du test sont les suivantes [283] :

- 1) Mettre le tube contenant le chlorure de calcium dans un bain à 37°C pendant cinq minutes avant usage.
- 2) Mettre deux tubes en verre dans le bain à 37°C et pipeter 0,1 ml du réactif donné (céphaline + activateur).
- 3) Pipeter 0,1 ml de plasma témoin dans le premier tube.
- 4) Déclencher le chronomètre et mélanger.
- 5) Ajouter 0,1 ml de plasma à tester dans le deuxième tube et mélanger.
- 6) Une fois écoulé le temps d'incubation recommandé\*, ajouter successivement 0,1 ml de chlorure de calcium dans chaque tube et déclencher à nouveau le chronomètre. Mélanger. Noter le temps nécessaire à la formation du caillot.

Pour la technique manuelle, effectuer tous les tests en double. Les temps de coagulation des deux tubes ne devraient pas varier de plus de 10%. Pour les tests automatisés comportant un coefficient de variation inter-essai de moins de 5%, il est généralement accepté qu'il n'est pas nécessaire de réaliser les dosages en double.

\* Les recommandations du fabricant du réactif employé devraient être respectées. Le temps d'incubation varie en général de deux à cinq minutes. Il est important que la période d'incubation soit chronométrée avec précision, parce que des écarts auront une influence sur les temps de coagulation. Les incubations plus longues raccourciront le temps de coagulation pour un réactif donné [280].

## ➤ **Allongements du TCA**

Un allongement spontané du TCA de plus de 10 secondes par rapport au témoin, *avec temps de Quick normal*, autrement dit un allongement isolé du TCA traduit soit un déficit en l'un des facteurs de la voie intrinsèque (endogène) de la coagulation, soit l'existence d'un anticoagulant circulant [280].

### Déficits de la voie intrinsèque

Les déficits de la voie intrinsèque les plus fréquents sont l'hémophilie A (déficit en VIII) et B (déficit en IX). Maladie héréditaire dont la transmission est récessive liée au sexe (elle est transmise par les femmes qui sont conductrices mais non atteintes), l'hémophilie se traduit par des hématomes parfois graves, des hémarthroses douloureuses, déformant les articulations.

Le temps de saignement, le temps de Quick sont normaux. L'allongement du TCA est corrigé par un plasma normal, ce qui montre qu'il n'y a pas d'anticoagulant circulant.

Le facteur VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B) est effondré. Selon la concentration de ce facteur, on distingue des hémophilies majeures (moins de 1% de facteur hémophilique), modérées (entre 1 et 5%) et mineures (5 à 25%) [280].

### Maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand est due à un défaut génétique de la concentration, la structure ou la fonction du facteur von Willebrand (FvW) qui est la protéine de transport du facteur antihémophilique A (facteur VIII). Elle se traduit par des hémorragies de gravité variable, apparaissant d'autant plus tôt dans la vie que le déficit est profond. Le mode de transmission est autosomique, le plus souvent dominant. Dans cette affection, le TCA est allongé proportionnellement au déficit fonctionnel en facteur VIII mais, à la différence de l'hémophilie, le temps de saignement est également augmenté. Le diagnostic repose sur l'étude de l'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine, le dosage (immunologique ou fonctionnel) du FvW et du FVIII [280].

### Autres déficits

Beaucoup plus rarement, l'allongement du TCA traduit un déficit en facteurs du système contact : facteur XI ou XII congénital ou acquis (syndrome néphrotique) exceptionnellement en prékallikréine (PK) ou kininogène de haut poids moléculaire (KHPM). Seul le déficit en facteur XI (maladie de Rosenthal) est symptomatique [280].

### Présence d'un anticoagulant circulant

En l'absence de traitement par l'héparine ou de déficit congénital de la voie intrinsèque, un allongement du TCA évoque la présence d'un anticoagulant circulant [280].

### 3.1.2.2. Temps de venin de vipère Russell dilué

Le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) fait intervenir un activateur du facteur X agissant en présence de phospholipides.

En comparaison au test précédent, il n'est influencé ni par la présence d'héparine, ni par les déficits touchant les facteurs VII, VIII, IX ou les facteurs contact ou par les inhibiteurs, même de titre élevé, spécifiquement dirigés contre ces facteurs [280].

Le test étant plus spécifique que le TCA ou le TTD, il permet d'exclure la présence d'un anticoagulant circulant lupique. Il permet surtout de détecter chez certains malades un anticoagulant circulant lupique non dépisté par les autres tests [280].

#### ➤ Principe

Le venin de la vipère de Russell (RVV) contient une enzyme qui active directement le facteur X, qui active à son tour la prothrombine en présence de phospholipides, d'ions calcium et de facteur V [284].

La dilution du venin et des phospholipides rend le test particulièrement sensible à la présence d'un anticoagulant lupique.

Un temps de venin de vipère Russell dilué (en anglais *diluted Russel Viper Venom Time*, dRVVT) prolongé peut donc être dû à la présence d'inhibiteurs anti-phospholipides, mais aussi par une déficience ou une anomalie des facteurs II, V, X ou du fibrinogène.

Si le temps de coagulation du dRVVT est supérieur à l'intervalle de référence établi localement, le test est refait en remplaçant les phospholipides par des plaquettes lavées et lysées par congélation-décongélation. Une correction du temps de coagulation par cette substitution indique la présence d'un anticorps antiphospholipides [284].

#### ➤ Réactifs

##### ✓ Imidazole (tampon glyoxaline) – 0,05M pH 7,3

- 3,4 g d'imidazole ;
- 5,85 g chlorure de sodium

- 1) Dissoudre dans 800 ml d'eau distillée.
- 2) Ajuster le pH à 7,3 avec de l'HCl 1M.
- 3) Compléter à 1 litre avec de l'eau distillée [284].

✓ **Venin de vipère de Russell**

- 1) Ajouter 2 ml d'eau distillée à 0,2 mg de venin pour obtenir 0,1 mg/ml.
- 2) Congeler à -35 °C ou à une température inférieure, en aliquotes de 20 µl.
- 3) Pour l'utilisation, décongeler et diluer à approximativement 1 partie pour 500 dans du tampon imidazole (10 µl dans 5 ml) pour obtenir du venin de vipère de Russell dilué (dRVV) [284].

✓ **Phospholipides**

Reconstituer avec de l'eau distillée conformément aux directives du fabricant [284].

✓ **Solution de chlorure de calcium 25mM**

✓ **Plaquettes lavées lysées par congélation-décongélation**

Des plaquettes humaines normales sont lavées et lysées par congélation-décongélation pour exposer les phospholipides procoagulants [284].

✓ **Plasma normal poolé**

Ce plasma doit être préparé soigneusement afin de s'assurer qu'un nombre minimal de plaquettes résiduelles soient présentes. Il peut être pratique d'utiliser le plasma normal poolé décrit, pourvu que le plasma poolé soit centrifugé à **deux reprises** avant d'être congelé [284].

➤ **Méthode**

Les étapes ci-dessous sont à suivre pour la réalisation du test [284] :

- 1) Dans un tube à essai en verre préchauffé à 37 °C, ajouter 0,1 ml de phospholipides et 0,1 ml de plasma normal poolé.
- 2) Chauffer à 37 °C pendant 1 à 2 minutes.

3) Ajouter 0,1 ml de RVV dilué (RVV à la température ambiante). Mélanger et laisser incuber pendant exactement 30 secondes à 37 °C.

4) Ajouter 0,1 ml de chlorure de calcium 25 mM préchauffé. Mélanger et démarrer le chronomètre.

5) Chronométrer la formation du caillot. Effectuer tous les tests en double.

Le plasma normal poolé devrait avoir un temps de coagulation (Tc) entre 30 et 35 secondes. Si le Tc < 30 secondes, diluer davantage la solution de RVV en ajoutant plus de tampon imidazole. Si le Tc > 35 secondes, ajouter plus de la solution stock de RVV. Répéter le test sur du plasma normal poolé jusqu'à l'obtention d'un temps entre 30 et 35 secondes.

6) Préparer une dilution de 1/8 de PL dans du NaCl 0.9% ; par exemple, en ajoutant 0,1 ml de PL à 0,7 ml de NaCl.

7) Répéter les étapes 1 à 5 en remplaçant les PL non dilués par la dilution de PL préparée ci-dessus.

Si le Tc (précédemment de 30 à 35 secondes) est désormais prolongé à 35 - 40 secondes cela indique que la concentration en PL est suffisamment basse pour rendre le test sensible aux anticorps phospholipides.

Si le Tc dépasse 40 secondes, répéter les étapes 1 à 5 en utilisant du PL dilué 1/4. Si le temps de coagulation demeure entre 30 et 35 secondes, répéter les étapes 1 à 5 en utilisant du PL dilué 1/16. Si le temps est entre 35 et 40 secondes, passer à l'étape suivante.

8) Avec cette solution de RVV (qui donne un temps de coagulation entre 30 et 35 secondes avec du PL pur et du plasma normal poolé) et la dilution de phospholipide qui donne un temps de coagulation de 35-40 secondes, répéter les étapes 1 à 5, en substituant le plasma normal poolé par le plasma du patient.

9) Calculer le rapport des temps de dRVV (dRVVT) : diviser le temps du patient par celui du dRVVT obtenu avec le plasma normal poolé (rapport de dRVVT).

10) Les étapes 1 à 5 sont maintenant répétées en utilisant le plasma normal poolé, et le plasma à tester, en substituant les PL par des plaquettes lavées et lysées par congélation-décongélation. Cette procédure est nommée procédure de neutralisation plaquettaire (PNP).

À l'étape 2, le mélange est incubé pendant 10 minutes. Le rapport du temps du plasma à tester divisé par le temps du plasma normal poolé est calculé pour la PNP [284].

### **3.1.2.3. Temps de thromboplastine diluée**

Le temps de Quick, qui est réalisé en excès de thromboplastine tissulaire, est rarement perturbé par la présence d'anticoagulants circulants lupiques. Le principe du temps de thromboplastine diluée (TTD) est une sensibilisation du temps de Quick plasmatique en utilisant une forte dilution de la thromboplastine (le plus souvent au 1/500e). Le TTD est perturbé par la présence d'héparine ou d'anticorps anti-facteur VIII. Il en est de même pour les hyperfibrinogénémies [285]. Le TTD manque de spécificité.

### **3.1.3. Autres tests de dépistage**

Il existe plusieurs autres tests de dépistage du LA, mais leur utilisation n'est plus recommandée dans cette indication. Le kaolin clotting time ou KCT (à ne pas confondre avec le temps de céphaline kaolin ou TCK très peu sensible aux LA) apparaît sensible mais peu reproductible. Les tests utilisant des venins comme l'écarine et la textarine, activateurs de la thrombine, n'ont pas été commercialisés en raison de difficultés de production industrielle. Selon les dernières recommandations, il convient d'utiliser comme seuil de positivité de l'allongement des tests de dépistage le 99<sup>e</sup> percentile établi pour chaque laboratoire et chaque réactif. Ces seuils de positivité, exprimés en ratio patient sur témoin, se situent généralement autour de 1,2 [280].

### **3.1.4. Mise en évidence d'une activité inhibitrice**

Devant l'allongement d'au moins un des deux tests de dépistage, la présence d'une activité inhibitrice doit être recherchée par une épreuve de correction. Le plasma à tester est mélangé à un pool de plasmas normaux strictement déplaquettés par la même procédure que le plasma à tester. Des plasmas lyophilisés disponibles dans le commerce peuvent être utilisés sous réserve qu'ils aient été validés et certifiés pour la recherche du LA. Une absence de

correction des tests de dépistage après le mélange signe la présence d'un inhibiteur, également appelé anticoagulant circulant, qui peut être un aPL ou un inhibiteur dirigé contre un facteur de la coagulation. Il est actuellement conseillé de réaliser le test dans les 30 minutes suivant le mélange. Cependant, certains LA (environ 10%) présentent une activité inhibitrice progressive et ne pourront être mis en évidence qu'après une incubation du mélange 2 heures à 37°C. On peut interpréter le résultat du mélange par comparaison au 99<sup>e</sup> percentile déterminé localement ou par le calcul de l'indice de Rosner selon la formule :  $100 \times \frac{[\text{TCA mélange} - \text{TCA témoin}]}{\text{TCA patient}}$ . Une valeur de l'indice de Rosner supérieure ou égale à 15 signe habituellement la présence d'un anticoagulant circulant. En absence de correction, il est recommandé de procéder à un temps de thrombine pour détecter une éventuelle présence d'héparine. Le dRVVT s'inscrit habituellement dans un test intégré où le plasma est testé en parallèle sur deux réactifs, l'un contenant très peu (test de dépistage) et l'autre beaucoup (test de confirmation) de phospholipides. L'étape du mélange n'est alors plus indispensable et est donc peu réalisée en pratique [280]. Le **Tableau XIII** résume les formules et l'interprétation des tests de dépistage.

**Tableau XIII : Interprétation des valeurs selon le test utilisé.**

Tests	Formule	Interprétation
<b>TCA</b>	Indice de Rosner = $100 \times \frac{[\text{TCA mélange} - \text{TCA témoin}]}{\text{TCA patient}}$	<12 : négatif 12-15 : douteux ≥15 : positif
<b>dRVVT</b>	Temps du mélange/temps du témoin	<1,10 : négatif 1,10-1,20 : douteux ≥1,20 : positif
<b>TTD</b>	Temps du mélange/temps du témoin	<1,10 : négatif 1,10-1,20 : douteux ≥1,20 : positif

### 3.1.5. Confirmation de la dépendance en antiphospholipides

Pour distinguer les LA des inhibiteurs dirigés contre un facteur de la coagulation, il faut refaire le ou les tests de dépistage allongés en présence d'un excès de phospholipides. Si l'inhibiteur présent est bien un LA, on observe une correction au moins partielle de l'allongement du test. Les phospholipides apportés doivent être en bicouches ou en phase hexagonale et l'utilisation d'extraits plaquettaires comme source de phospholipide est à

proscrire car peu reproductible. Le résultat est exprimé en pourcentage de correction :  $[(\text{dépistage} - \text{confirmation}) / \text{dépistage}] \times 100$  ou, plus simplement, en ratio (dépistage/confirmation). Dans tous les cas la valeur limite du test doit être déterminée localement par le calcul du 99<sup>e</sup> percentile [284].

### **3.1.6. Exclusion d'une coagulopathie associée**

Une fois la présence d'un LA affirmée, il est nécessaire d'éliminer une autre cause d'allongement des tests de dépistage possiblement présente et masquée par le LA. Devant un allongement très marqué du TCA ou du dRVVT il est donc nécessaire d'explorer respectivement les facteurs de la voie endogène (VIII, IX, XI et XII) ou les facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII et X) [108].

L'algorithme (**Figure 29**) résume les étapes de la recherche d'un LA.

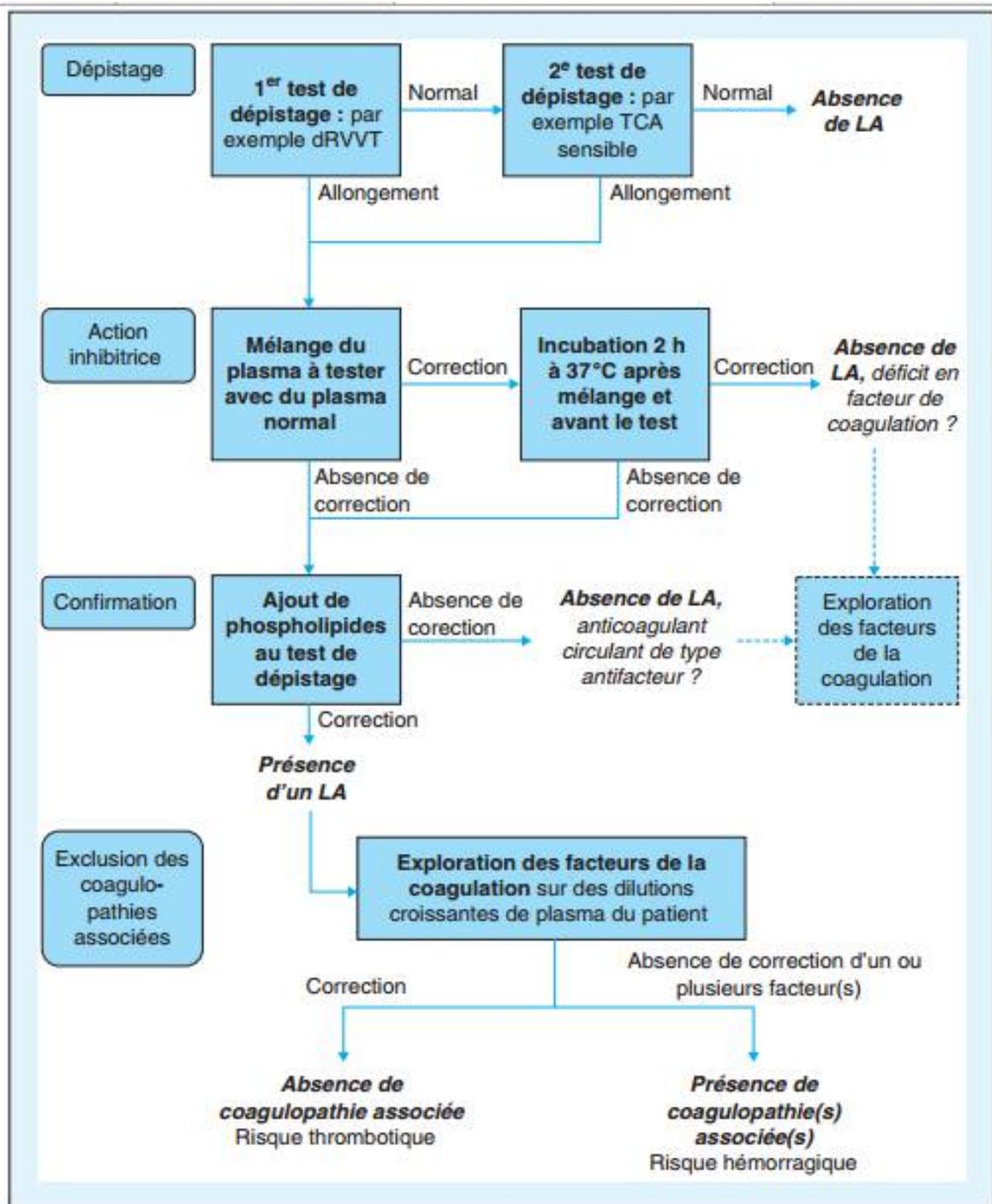


Figure 29 : Algorithme décisionnel pour mettre en évidence un lupus anticoagulant [108].

## 3.2. Tests immunologiques

### 3.2.1. Anticorps anticardioline

La cardiolipine est un phospholipide membranaire anionique présent à la surface interne des mitochondries et à l'état de trace au niveau plasmatique mais absent des membranes cellulaires. Dans le test ELISA aCL historique, l'essentiel de la  $\beta_2$ -GPI présente était apportée par le tampon de saturation et de dilution des échantillons contenant du sérum animal. Depuis les années 2000, les fabricants des tests ELISA ajoutent dans leurs kits de la  $\beta_2$ -GPI humaine afin de détecter les anticorps aCL dépendant de la  $\beta_2$ -GPI humaine, plus prédictifs du risque thrombotique [144].

Les tests ELISA aCL conventionnels ou les tests immunologiques plus récents (chimiluminescence [286], billes multiplex [287]), mettent en évidence, sans permettre de les distinguer, au moins trois types d'anticorps (**Figure 30**) :

- ceux qui reconnaissent le domaine 1 de la  $\beta_2$ -GPI qui sont les plus pathogènes et se rencontrent dans le SAPL associés ou non au LES. Ces anticorps sont essentiellement d'isotype IgG, de sous-classe IgG2, pouvant être associés à la présence d'IgM, et leur présence est durable. La présence isolée d'aCL d'isotype IgM dans le SAPL est une situation peu fréquente, rencontrée chez 12,2 % des 1000 patients avec SAPL de la cohorte européenne [246] ;
- ceux reconnaissant les autres domaines de la  $\beta_2$ -GPI dont la signification pathologique n'est pas établie ;
- ceux reconnaissant uniquement la cardiolipine de façon indépendante de la  $\beta_2$ -GPI («vrais» aCL) qui sont observés dans les infections. Ils sont d'isotype IgM ou IgG de sous-classe IgG3 et présents de façon transitoire (disparaissent en 8 à 10 semaines). Certaines infections chroniques (infection par le VIH, lèpre) peuvent s'accompagner d'aCL persistants dans le temps. Des aCL reconnaissant la  $\beta_2$ -GPI s'observent dans deux infections : la lèpre et l'infection par le parvovirus B19.

Les tests ELISA aCL ne détectent pas les anticorps dirigés contre la prothrombine qui sont détectés par un ELISA spécifique [115].

Les quantités d'aCL IgG et d'aCL IgM liés sont exprimés en unités GPL (G phospholipides) ou MPL (M phospholipides), respectivement, une unité représentant l'activité de liaison de la cardiolipine de 1 µg / mL d'anticorps aPL purifiés par affinité à partir de sérums de référence. La liaison reflète à la fois le titre et l'affinité / l'avidité de l'anticorps. La plupart des patients atteints de SAPL sont identifiés par des taux élevés d'anticorps aCL. Des taux élevés d'anticorps aCL sont associés à un risque accru de thrombose, notamment une thrombose veineuse profonde, un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral, et à une fréquence accrue de pertes fœtales. Le test des anticorps aCL a une sensibilité élevée mais une spécificité faible, en particulier chez les patients asymptomatiques. Il existe une variabilité saisonnière intéressante, avec plus de personnes en bonne santé ayant plus d'aPL en hiver que pendant les mois d'été [280].

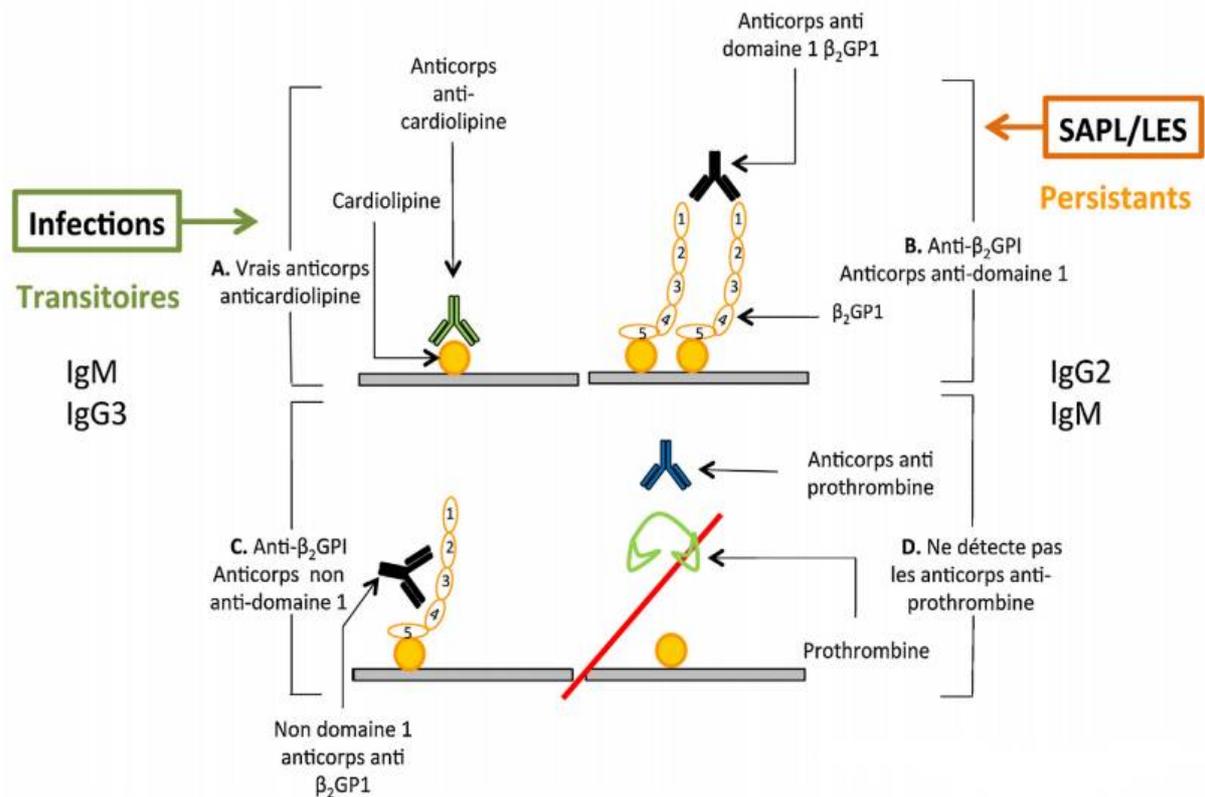


Figure 30 : Anticorps détectés par l'ELISA aCL [144].

### 3.2.2. Anticorps anti- $\beta_2$ -glycoprotéine I

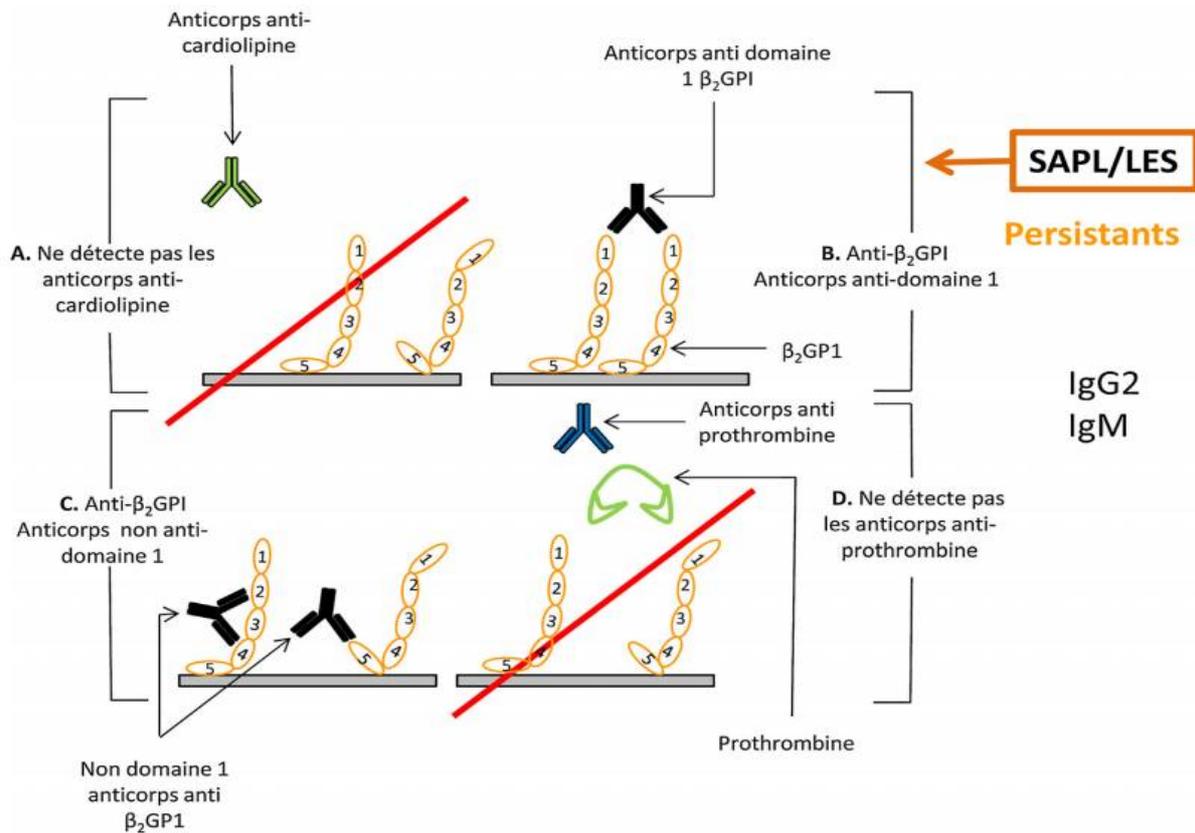
La  $\beta_2$ -GPI est la principale cible antigénique des aPLs du SAPL. Elle est synthétisée par le foie et appartient à la superfamille des protéines régulatrices du complément. Elle est organisée en 5 domaines «sushi» et a une forte affinité pour les phospholipides anioniques auxquels elle se lie par son cinquième domaine.

Les anticorps les plus pathogènes reconnaissent une séquence peptidique sur le domaine 1 de la  $\beta_2$ -GPI induisant une dimérisation de cette dernière et augmentant son affinité pour les PL anioniques. L'antigène utilisé dans ces tests ELISA ou apparentés doit être de la  $\beta_2$ -GPI humaine purifiée et non pas recombinante [144].

L'apparente plus grande simplicité de cet ELISA par rapport à l'ELISA aCL avait fait espérer une standardisation plus aisée mais une étude récente a montré qu'il existait une grande variabilité d'accessibilité de la séquence peptique du domaine 1 reconnue par les anticorps pathogènes parmi les kits commerciaux [288]. La spécificité du test ELISA a $\beta_2$ -GPI pour le diagnostic de SAPL est meilleure que l'ELISA aCL [108] car il ne détecte pas les aPLs présents dans les infections («vrais» aCL) (**Figure 31**). Cette meilleure spécificité s'accompagne d'une sensibilité plus faible [115].

Malgré leur spécificité plus élevée pour le SAPL (98%), les a $\beta_2$ -GPI seuls ne peuvent être utilisés pour le diagnostic en raison de leur faible sensibilité (40% à 50%), et un triple test pour les aCL et les a $\beta_2$ -GPI, ainsi que pour le LA, est conseillé.

Dans une revue systématique de la littérature, 34 de 60 études, dont aucune n'est prospective, ont montré des associations significatives entre les anticorps a $\beta_2$ -GPI et la thrombose. Sur 10 études incluant une analyse multivariée, seulement 2 ont confirmé que les anticorps a $\beta_2$ -GPI anti-IgG étaient des facteurs de risque indépendants de la thrombose veineuse. Les anticorps a $\beta_2$ -GPI étaient plus souvent associés à des événements veineux qu'artériels [280].



**Figure 31 : Anticorps détectés par l'Elisa aβ<sub>2</sub>-GPI [144].**

Le principe général de ces ELISAs est simple (Figures 30 et 31), c'est une méthode en sandwich dont les différents paramètres sont présents dans le **Tableau XIV**. Le choix de ces paramètres influence le résultat et représente une source de variabilité inter-laboratoires. La microplaque peut être irradiée ou non, ce qui va influencer la densité de β<sub>2</sub>-GPI fixée. Le tampon de saturation et/ou de dilutions des échantillons peut varier dans son contenu en cofacteurs ou en protéines saturantes. La qualité de l'antigène adsorbé est essentielle, en particulier dans le cas de la β<sub>2</sub>-GPI, dont les conditions d'extraction et de purification varient d'une source à l'autre. Le temps d'incubation des sérums est aussi à prendre en compte, car il varie de 15 minutes à 1 heure selon les trousse et il faudra éviter des temps trop courts (< 30 minutes), parce que les aCL et les aβ<sub>2</sub>-GPI sont des anticorps de faible avidité. L'antisérum conjugué peut être un antisérum polyspécifique (anti-IgG + IgM + IgA) ou monospécifique, anti-IgG ou anti-IgM. L'intérêt de la recherche de l'isotype IgA n'est pas certain, en particulier pour les aCL.

A ces différentes causes de variabilité se surajoute la méthode utilisée pour exprimer les résultats. Certaines trouses utilisent un système de quantification par rapport à un seul point ou par rapport à une courbe comportant 4 à 6 points. En l'absence de standards de référence, les résultats obtenus avec les différentes trouses ne sont pas homogènes. De nombreuses trouses commercialisées pour le dosage des aCL expriment les résultats en unités GPL pour l'isotype IgG et MPL pour l'IgM par rapport à des standards produits par l'université de louisville (Etats-Unis) et appelés «standards de Harris».

Cependant, la valeur de ces standards varie d'un lot à l'autre, ce qui va entraîner des discordances de résultats entre les trouses selon le lot utilisé par les fabricants.

Enfin, la détermination de la valeur seuil peut être, elle aussi, une source de variabilité des résultats entre les trouses, car elle dépend de la population témoin, de la méthode de calcul utilisée et du niveau de sensibilité et de spécificité choisi par le fabricant [100].

**Tableau XIV : Détection des anticorps aCL et a $\beta_2$ -GPI par ELISA : paramètres de variabilité des résultats [100].**

<b>Paramètre</b>	<b>Spécificités</b>
<b>La microplaque</b>	- irradiée ; - non irradiée.
<b>Le tampon de saturation</b>	- additionné de sérum animal ou de $\beta_2$ -GPI (aCL) ; - additionné d'albumine bovine, de gélatine, de tween 20 (anti $\beta_2$ -GPI).
<b>L'antigène</b>	- cardiolipine, mélange de phospholipides ; - $\beta_2$ -GPI humaine purifiée ou recombinante.
<b>L'antisérum conjugué</b>	- anti-immunoglobuline humaine (G, M, A) ; - anti-IgG ou anti-IgM ; - anti $\text{fc}\gamma$ ou $\text{fc}\mu$ .

### **3.2.3. Recommandations**

Depuis la mise au point des tests ELISA aCL au début des années **1980** pour améliorer la sensibilité et la spécificité de la simple dissociation VDRL+/TPHA- pour détecter la présence d'aCL, de très nombreux travaux collaboratifs ont été conduits pour tenter d'améliorer la standardisation de ces tests ELISA. Les experts du sous-comité sur les

anticorps antiphospholipides de l'ISTH ont publié des recommandations techniques pour ces tests immunologiques en 10 points [289] :

- 1) Sélection des patients à tester pour éviter les faux positifs ;
- 2) Sérum ou plasma citraté ;
- 3) aCL  $\beta_2$ -GPI dépendant,  $\beta_2$ -GPI humaine (non recombinante) ;
- 4) Idéalement : coefficient de variation (CV) < 20 % (voir < 10 %) ;
- 5) Interférences : facteur rhumatoïde pour IgM, hypergammaglobulinémie ;
- 6) En duplicate pour les méthodes manuelles ;
- 7) Standards et calibration ;
- 8) Expression des résultats ;
- 9) Valeurs seuils : 99<sup>e</sup> percentile calculé en testant 120 plasmas témoins ;
- 10) Résultats et conclusion : interprétation tenant compte des résultats des 3 tests (LA, aCL, a $\beta_2$ -GPI), nécessité du contrôle à au moins 12 semaines d'intervalle.

#### **3.2.4. Discordances aCL/a $\beta_2$ -GPI**

Si le diagnostic biologique est simple en cas de triple positivité, les situations où les résultats révèlent une positivité dissociée en aCL et a $\beta_2$ -GPI sont d'interprétation plus complexe et peuvent être rencontrées dans des situations cliniques variées [144].

aCL+/a $\beta_2$ -GPI- :

- aCL  $\beta_2$ -GPI indépendants : infections, tumeurs ;
- manque de sensibilité de l'ELISA  $\beta_2$ -GPI [108] ;
- a $\beta_2$ -GPI ne reconnaissant que la  $\beta_2$ -GPI animale (pour les tests effectués avant 2000).

aCL-/a $\beta_2$ -GPI+ :

- épitope au niveau du site de liaison aux phospholipides (domaine V) ;
- a $\beta_2$ -GPI ne reconnaissant que la  $\beta_2$ -GPI humaine (pour les tests effectués avant 2000).

### **3.2.5. Isotypes recherchés**

Les anticorps prédominants chez les patients avec un SAPL sont d'isotype IgG et ils semblent être associés de façon plus importante avec les événements thrombotiques que les IgM [290].

Cependant, certaines patientes présentant un SAPL purement obstétrical, présentent une positivité IgM de façon isolée, illustrant la nécessité de rechercher ces isotypes IgM en cas de forte suspicion clinique de SAPL.

La place des anticorps d'isotype IgA dans le diagnostic du SAPL n'est pas encore parfaitement définie. Actuellement, la classification de Sidney n'intègre pas les IgA dans le diagnostic, faute d'argument suffisant [15]. Les  $\alpha\beta_2$ -GPI d'isotype IgA semblent être associés de façon plus forte que les aCL d'isotype IgA [291, 292] aux manifestations cliniques du SAPL, mais de manière insuffisante pour qu'ils soient intégrés dans les critères diagnostiques du SAPL [293].

### **3.3. Autres tests immunologiques (non critères diagnostiques)**

Les tests de laboratoire «non-critères» comprennent les isotypes IgA aCL et IgA  $\alpha\beta_2$ -GPI, les anticorps dirigés contre d'autres protéines plasmatiques (comme la prothrombine, la vimentine et l'annexine V), ainsi que contre les phospholipides anioniques (comme la phosphatidylsérine, la phosphatidyléthanolamine, le phosphatidylinosol), et les complexes protéines / phospholipides (c.-à-d. aPS / PT).

Ces nouveaux tests ont été associés à des manifestations cliniques du SAPL et ont permis d'identifier des patients qui seraient autrement considérés comme des SAPL séronégatifs.

#### **3.3.1. Anti-phosphatidyléthanolamine**

La phosphatidyléthanolamine est un phospholipide neutre constitutif des membranes biologiques, localisée principalement sur le versant intracellulaire des membranes intactes. La présence d'anticorps anti-phosphatidyléthanolamine semble être associée aux complications obstétricales et aux événements thrombotiques [122, 124]. Il n'y a pas de standardisation des

ELISA aPE et ils n'ont actuellement pas de place dans le diagnostic du SAPL «conventionnel». Cependant, la recherche d'anticorps aPE peut être indiquée chez les patients avec manifestations cliniques très évocatrices du SAPL avec une recherche répétée d'anticorps antiphospholipides conventionnels négative. En effet, certains patients ayant des aPE positifs isolément (LA-, aCL-, a $\beta_2$ -GPI-) peuvent présenter des signes cliniques de SAPL [294].

### **3.3.2. Anticorps antiprothrombine**

Ces anticorps ne sont pas détectés par les aCL-ELISA et a $\beta_2$ -GPI-ELISA. Ils peuvent être mis en évidence par un ELISA antiprothrombine humaine [115]. La présence de ces anticorps ne semble pas être associée à un risque thrombotique accru [133]. Ils seront à rechercher essentiellement lors de l'association d'un LA avec une hypoprothrombinémie pour en comprendre le mécanisme et suivre la diminution du taux des anticorps habituellement en miroir avec l'élévation du taux de facteur II circulant [144, 295].

### **3.3.3. Anticorps anti-phosphatidylsérine/prothrombine**

Les tests immunologiques recherchant les anticorps dirigés contre le complexe phosphatidylsérine/prothrombine détectent un groupe hétérogène d'anticorps englobant les anticorps dirigés contre la prothrombine seule ou contre le complexe phosphatidylsérine/prothrombine. La liaison entre la prothrombine et la phosphatidylsérine induit un changement conformationnel de la prothrombine, permettant de dévoiler des épitopes particuliers et la détection des anticorps antiprothrombine correspondants. Les anticorps dirigés contre le complexe PS/PT sont associés chez les patients avec SAPL à la présence d'un LA [296], ainsi qu'à la survenue d'événements thromboemboliques [296], avec une meilleure corrélation avec le risque thrombotique que les aPT [144, 297].

### **3.3.4. Dosage des isotypes IgA aCL et IgA a $\beta_2$ -GPI**

L'intérêt clinique des tests de l'isotype IgA des anticorps aPL reste controversé. La prévalence de la vraie positivité vis-à-vis des anticorps aCL d'isotype IgA était très faible. Cependant, les anticorps a $\beta_2$ -GPI d'isotype IgA étaient associés de manière significative à la thrombose.

Les recherches des anticorps aCL et  $\alpha\beta_2$ -GPI d'isotype IgA n'étaient pas incluses dans les critères consensuels pour la classification du SAPL. Cependant, le dosage de l'isotype IgA (en particulier  $\alpha\beta_2$ -GPI IgA) était recommandé dans les cas où le SAPL était suspecté, mais les tests IgG et IgM étaient négatifs [280].

### **3.3.5. Autres dosages immunologiques d'antiphospholipides**

Des anticorps dirigés contre le phospholipide zwitterionique, la phosphatidyléthanolamine, ont été associés à une thrombose et à une résistance à la protéine C activée.

Certaines études ont suggéré que des anticorps anti-antiphosphatidyléthanolamine pouvaient apparaître au cours d'un SAPL en l'absence d'anticorps dirigés contre la cardiolipine ou d'autres phospholipides anioniques.

Des anticorps anti-phosphatidylinositol ont été rapportés chez de jeunes patients atteints d'ischémie cérébrale. Dans une étude récente portant sur près de 3 000 femmes, les anticorps IgG dirigés contre le phosphatidylinositol, l'acide phosphatidique, la phosphatidylsérine et les anticorps IgM dirigés contre la phosphatidylcholine étaient significativement plus élevés chez les patientes présentant des pertes fœtales récurrentes, un échec d'implantation et une fertilité inexplicée par rapport aux témoins fertiles.

Bien que certains chercheurs aient préconisé le dosage de ces anticorps, la dernière déclaration consensuelle concluait qu'il n'était pas avantageux de tester des patients pour des anticorps dirigés contre un large panel de phospholipides [280].

## **3.4. Multiple positivité des essais critères du syndrome des antiphospholipides et risque clinique**

Une forte positivité pour plus d'un des essais critères d'anticorps aPL a été corrélée à un risque accru de survenue d'événements cliniques dans plusieurs études rétrospectives et prospectives.

Globalement, les patients symptomatiques et asymptomatiques présentant des résultats de laboratoire triples positifs : LA positif, aCL (IgG ou IgM > 40 GPL) et a $\beta$ <sub>2</sub>-GPI (IgG ou IgM > 99<sup>e</sup> percentile) doivent être considérés comme présentant un risque élevé de survenue de futures manifestations du SAPL. Cependant, les patients qui sont doubles positifs pour le LA, l'aCL (IgG ou IgM > 40 GPL) et / ou l'a $\beta$ <sub>2</sub>-GPI (IgG ou IgM > 99<sup>e</sup> percentile) ou simples positifs pour le LA devraient être considérés comme présentant un risque moyen du SAPL. Enfin, une positivité simple pour les aCL (IgG ou IgM > 40 GPL) ou les a $\beta$ <sub>2</sub>-GPI (IgG ou IgM > 99<sup>e</sup> percentile) doit être considérée comme un risque faible du SAPL ; cependant, un traitement peut être justifié en cas de thrombose, de complications obstétricales ou d'autres facteurs à haut risque [280].

### **3.5. Nouveaux marqueurs prédictifs**

#### **3.5.1. Test de génération de thrombine**

Le test de génération de thrombine est un test de coagulation au cours duquel la quantité de thrombine générée est mesurée. Ce test permet la mise en évidence d'une résistance acquise à la protéine C activée chez les patients avec anticoagulant circulant de type lupique [298, 299].

#### **3.5.2. Anticorps anti-domaine 1 de la bêta-2 glycoprotéine I**

Les anticorps a $\beta$ <sub>2</sub>-GPI peuvent être divisés en deux sous-groupes : les a $\beta$ <sub>2</sub>-GPI dirigés contre le domaine 1 de la  $\beta$ <sub>2</sub>-GPI (plus précisément contre l'épitope Glycine40-Arginine43) et les a $\beta$ <sub>2</sub>-GPI dirigés contre les autres domaines. Des tests immunologiques (ELISA et chimioluminescence) ont été mis au point pour détecter les anticorps anti-domaine 1 de la  $\beta$ <sub>2</sub>-GPI qui sont fortement corrélés avec la fréquence de survenue des événements thrombotiques [21, 300].

L'intérêt de la détection spécifique de ces anticorps anti-domaine 1 est intimement lié à la qualité des ELISAs a $\beta$ <sub>2</sub>-GPI utilisés. En effet, l'utilisation d'ELISA a $\beta$ <sub>2</sub>-GPI avec un domaine 1 accessible, limite l'intérêt d'une détection spécifique des anti-domaine 1 [144].

### **3.5.3. Lupus anticoagulant dépendant de la bêta-2 glycoprotéine I**

La présence d'un LA dépendant de la  $\beta_2$ -GPI mise en évidence par le raccourcissement spécifique de test de coagulation de dépistage après ajout de cardiolipine (étape de confirmation de la dépendance aux PL) est associée à un risque supérieur d'événements thrombotiques (OR = 42,3) en comparaison avec les LA non dépendants de la  $\beta_2$ -GPI (OR = 1,6) [111]. Dans une étude multicentrique visant à évaluer un test commercial permettant de mettre en évidence les LA dépendants de la  $\beta_2$ -GPI, un risque thrombotique deux fois plus important a été trouvé en comparaison des tests classiques de détection d'une activité LA [301].

### **3.5.4. Résistance à l'annexine V**

L'annexine V est une protéine avec une forte affinité pour les phospholipides anioniques, ce qui lui confère une activité anticoagulante. L'affinité pour les PL anioniques du complexe  $\beta_2$ -GPI dimérisée par l'anticorps reconnaissant le domaine 1 est supérieure à celle de l'annexine V empêchant la formation du «bouclier» anticoagulant. Un test de coagulation évaluant la résistance à l'annexine V a été mis au point et est un marqueur supplémentaire de risque thrombotique chez les patients ayant des aPL. L'hydroxychloroquine semble être une thérapeutique intéressante, permettant de rétablir in vitro l'activité anticoagulante de l'annexine V [188].

### **3.5.5. Combinaisons de tests incluant les anticorps antiphospholipides non conventionnels**

Devant l'hétérogénéité des aPL et la difficulté à caractériser parfaitement la biologie des patients SAPL, différents scores existent afin d'aider les cliniciens à classer leur patient vis-à-vis de leur risque thrombotique :

- le score APL-S est un score purement biologique. Il a été établi à partir d'une population de patients avec des pathologies auto-immunes systémiques. Ce score utilise les tests diagnostiques conventionnels du SAPL : différents tests de coagulation pour la recherche du LA, les IgG et IgM aCL, les IgG et IgM a $\beta_2$ -GPI en y ajoutant la recherche d'anti-PS/PT IgG et IgM [302]. Le score APL-S est calculé par la somme des points attribués à chaque test positif et permettrait de prédire la survenue d'événements thrombotiques avec une augmentation du risque corrélée à l'augmentation du score.

• Le score GAPSS est un score clinicobiologique d'évaluation du risque thrombotique [303]. Ce score varie de 0 à 22 avec des points attribués de la manière suivante :

- aCL IgG/IgM+ : 5 points,
- a $\beta_2$ -GPI IgG/IgM+ : 4 points,
- LA+ : 4 points,
- aPS/PT IgG/IgM : 3 points,
- hypertension artérielle : 3 points,
- dyslipidémie : 3 points.

Le score GAPSS a été évalué dans une étude prospective multicentrique. Un score supérieur à 16 semble être un bon marqueur prédictif d'événements thrombotiques [304].

De nombreuses études se sont intéressées à l'impact des marqueurs ne rentrant pas dans le cadre diagnostique de la classification de Sidney. En **2014**, Sciascia et ses collaborateurs [305] ont étudié une population de patients atteints de LES dans laquelle la triple positivité LA+, a $\beta_2$ -GPI +, aPS/PT+ est à risque majeur de thrombose ou de complications obstétricales et supérieure à la combinaison des critères biologiques de Sidney : LA+, aCL+, a $\beta_2$ -GPI + [144].

### **3.6. Études génétiques, génomiques et protéomiques sur le syndrome des antiphospholipides**

Les études protéomiques ont eu pour objectif de fournir des informations sur le mécanisme et d'identifier les protéines susceptibles de prédire le risque thrombotique chez les patients atteints de SAPL.

Les protéines dont il a été rapporté qu'elles étaient exprimées de manière différentielle dans les monocytes de patients atteints de SAPL avec des antécédents de thrombose comprenaient l'annexine A1, l'annexine A2, l'ubiquitine Nedd8, la protéine Rho A, la protéine disulfure isomérase et l'Hsp60. Des études génétiques sur des patients atteints de SAPL ont identifié des gènes codant pour de nombreuses protéines impliquées dans la thrombose, telles que l'apolipoprotéine E (ApoE), le facteur de coagulation X et le thromboxane [280].

Des études complémentaires sont nécessaires pour élucider les cibles géniques potentielles.

### 3.7. En pratique : que prescrire ? Quand prescrire ?

En pratique courante, les principales indications d'une recherche d'anticorps antiphospholipides sont [144] :

- une thrombose artérielle ou veineuse (proximale ou distale) ou embolie pulmonaire idiopathique chez un patient de moins de 60 ans ;
- une thrombose de siège inhabituel (veineuses cérébrales, membres supérieurs, digestives) ;
- une microangiopathie thrombotique (MAT) avec atteintes multi-viscérales dans un délai court ;
- des complications obstétricales : accouchement prématuré < 34 semaines de gestation (et non plus  $\leq$  comme dans la classification de Sapporo), 3 fausses couches consécutives < 10 semaines de gestation, mort fœtale *in utero* > 10 semaines de gestation ;
- un livedo reticularis ;
- un diagnostic de lupus érythémateux systémique ;
- une endocardite non bactérienne ;
- un allongement inexplicé du TCA non corrigé par l'ajout de plasma témoin ;
- une dissociation VDRL+/TPHA-.

Trois tests sont à prescrire en première intention :

- recherche d'anticoagulant circulant de type lupique (dRVVT, TCA sensible au LA) ;
- recherche d'aCL (ELISA) IgG  $\pm$  IgM ;
- recherche d' $\alpha\beta_2$ -GPI (ELISA) IgG  $\pm$  IgM.

En seconde intention, il pourra être réalisé une :

- recherche d'aPE (ELISA) IgG et IgM ;
- recherche d'aPT (ELISA) IgG et IgM lors de l'association d'une activité LA et d'une hypoprothrombinémie.



***Questions demeurées  
en suspens***

## VIII. Questions demeurées en suspens

Plusieurs points en question méritent d'être approfondis dans le diagnostic du SAPL.

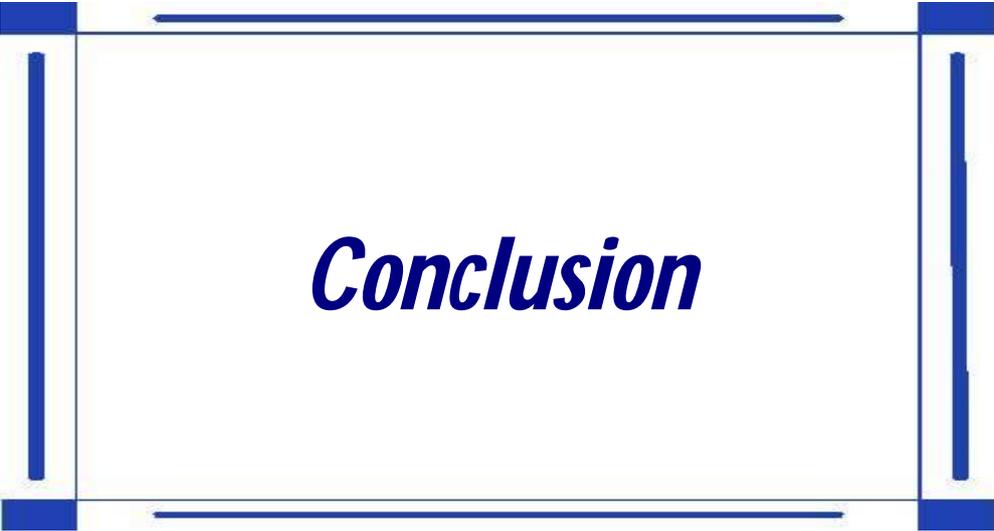
Les problèmes de standardisation ne sont pas encore résolus ; le rapport de la « Task Force » de septembre 2016 [306] sur les critères des tests de détection des aPLs, souligne la nécessité d'un protocole consensuel pour le diagnostic des aCL et a $\beta_2$ -GPI.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux et/ou polyclonaux calibrés devrait améliorer la standardisation des tests « maison » ou commerciaux.

Le développement de nouveaux tests, tels que la détection d'anticorps spécifiques dirigés contre les domaines de  $\beta_2$ GPI, semble prometteur, mais leur véritable valeur effective doit être confirmée dans les études futures [307].

À l'aide d'anticorps antidomaine 1, les chercheurs ont pu induire une thrombose et une perte fœtale chez les rats et d'inhiber ces complications en utilisant le même anticorps dépourvu de la région de liaison au complément [308].

Le SAPL catastrophique est une autre présentation de la maladie, qui est la plus grave et qui présente de nombreuses lacunes dans les connaissances et où il n'existe aucun test de laboratoire capable de prédire un événement aussi catastrophique.



***Conclusion***

Depuis la description princeps du SAPL des progrès majeurs ont été réalisés dans la compréhension de ce syndrome tant sur le plan physiopathologique et diagnostique que sur le plan thérapeutique. L'amélioration des moyens diagnostiques permettant de caractériser les aPLs apporte un soutien indispensable au clinicien pour optimiser la prise en charge thérapeutique des patients SAPL.

Les anticorps antiphospholipides sont répartis en deux catégories, ceux mis en évidence par des tests de coagulation (LA) dont la démarche diagnostique suit un protocole bien précis mis à jour en 2009 par l'ISTH et d'autres détectés par méthodes immunoenzymatiques (aCL et a $\beta_2$ -GPI) souffrant encore des problèmes de standardisation et de variabilité interlaboratoires. Il est donc indispensable d'effectuer le diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides dans un même laboratoire, et si possible, avec les mêmes réactifs.

Les recommandations internationales ont eu pour but de standardiser la démarche biologique en proposant des tests pertinents à la fois en terme de performance diagnostique qu'en terme de prédictivité clinique.

Une meilleure connaissance des cibles antigéniques des antiphospholipides a considérablement fait progresser la stratégie de détection de ces anticorps.

Une certaine expertise est toutefois requise de la part des biologistes avec un suivi des recommandations qui évoluent au rythme des workshops internationaux régulièrement organisés.



***Résumés***

## Résumé

**Titre :** Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides

**Auteur :** BABAKHOUYA Anass

**Directeur de thèse :** Professeur SEKHSOKH Yassine

**Mots-clés :** Syndrome, Antiphospholipide, Anticorps, Thrombose, Lupus

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une entité clinicobiologique associant une ou plusieurs des manifestations cliniques : thromboses veineuses répétées, accidents artériels intéressant surtout le système nerveux central, pertes fœtales récidivantes, et biologiquement, un taux élevé d'autoanticorps antiphospholipides (aPL) : anticorps anticardiolipine (aCL) d'isotype IgG ou IgM, anticorps anti- $\beta_2$ -GPI et/ou du lupus anticoagulant (LA) vérifié à deux reprises à 12 semaines d'intervalle.

La présence d'un LA et d'aCL sont les deux critères biologiques les plus anciens introduits dans la définition du SAPL. Lors de la révision des critères biologiques publiée en 2006, les principaux points à noter sont l'introduction des anticorps  $\beta_2$ -GPI comme critère biologique plus spécifique du SAPL que les aCL, l'introduction d'un seuil de positivité fixé  $> 99^{\text{e}}$  percentile, ainsi que la nécessité d'attester la persistance des aPLs pendant au moins 12 semaines.

Les aPLs constituent un groupe hétérogène d'autoanticorps détectés par deux méthodes : des tests de coagulation mettant en évidence un inhibiteur dépendant des phospholipides ou lupus anticoagulant et des tests immunologiques de type ELISA de dosage des anticorps anticardiolipine et anti- $\beta_2$ -glycoprotéine I d'isotypes IgG ou IgM. D'autres auto-anticorps comme les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine ou les anticorps anti-complexes phosphatidylsérine/prothrombine pourraient avoir un intérêt diagnostique en l'absence des anticorps habituellement présents.

La stratégie diagnostique des aPL a fait l'objet d'un effort de standardisation et de simplification mais des avancées sont encore nécessaires, notamment le développement d'étalons mono et/ou polyclonaux. Certaines questions demeurent en suspens, en particulier l'intérêt des anticorps anti-phosphatidyléthanolamine et anti-prothrombine.

Vu la variabilité inter-laboratoires des résultats, il est indispensable d'effectuer le suivi biologique du SAPL dans le même laboratoire, et si possible avec les mêmes réactifs.

# Abstract

**Title:** Biological diagnosis of antiphospholipid syndrome

**Author:** BABAKHOUYA Anass

**Director of the thesis :** Professor SEKHSOKH Yassine

**Keywords:** Syndrome, Antiphospholipid, Antibody, Thrombosis, Lupus.

Antiphospholipid syndrome (APS) is a clinical biologic entity associating one or more of the clinical manifestations: repeated venous thrombosis, arterial accidents mainly involving the central nervous system, recurrent fetal losses, and biologically, a high level of antiphospholipid antibodies (aPLs) : anticardiolipin antibodies (aCL) (IgG or IgM isotype), a $\beta_2$ -GPI antibody and / or lupus anticoagulant (LA) verified twice at 12-week intervals.

The presence of LA and aCL are the two oldest biological criteria introduced in the definition of APS. During the revision of the biological criteria published in 2006, the main points to note are the introduction of anti- $\beta_2$ -GPI antibodies as more specific biological criteria for APS than aCL, the introduction of a positivity threshold  $> 99^{\text{th}}$  percentile, and the need to demonstrate the persistence of aPL for at least 12 weeks.

Antiphospholipid antibodies are a heterogeneous group of autoantibodies detected by two methods: coagulation tests detecting a phospholipid-dependent inhibitor or lupus anticoagulant and ELISA tests detecting anticardiolipin antibodies and anti- $\beta_2$  glycoprotein I antibodies of IgG or IgM isotype. Other autoantibodies such as antiphosphatidylethanolamin or antiphosphatidylserin / prothrombin complex antibodies may be interesting in the diagnosis of APS when common antiphospholipid antibodies are missing.

The diagnosis strategy of aPLs has been the subject of an effort of standardization and simplification, but progress is still necessary, including the development of monoclonal and/or polyclonal standards. Some questions remain unanswered, in particular the value of anti-prothrombin and anti-phosphatidylethanolamine.

Given the variability of results between laboratories, it is mandatory to carry out the biological monitoring of the APS in the same laboratory, and if possible with the same reagents.

# ملخص

**العنوان:** التشخيص البيولوجي لمتلازمة مضادات الدهون الفوسفورية

**من طرف:** باباخويا أنس

**المشرف:** الأستاذ ياسين سخسوس

**الكلمات الأساسية:** متلازمة، مضادات الدهون الفوسفورية، جسم مضاد، التخثر الدموي، الذئبة.

تتميز متلازمة مضادات الدهون الفوسفورية بظهور مجموعة من الاعراض السريرية: جلطات وريدية متكررة، إصابات الشرايين وخاصة الجهاز العصبي المركزي، فقدان الجنين المتكرر، وبيولوجيا، ارتفاع معدلات الأجسام المضادة للدهنيات الفوسفورية: مضادات الكارديوليبين نمط IgG أو IgM، مضادات البروتين السكري بيتا 2 و/أو مضادات التخثر الذئبية. ويتم التحليل مرتين مع فارق زمني مدته 12 أسبوعا بين التحليل الاول والثاني.

يعتبر وجود مضادات الكارديوليبين ومضادات التخثر الذئبية من أقدم المعايير البيولوجية التي أدخلت في تعريف هذا المرض. عند مراجعة المعايير البيولوجية للمرض سنة 2006، تمت إضافة مضادات البروتين السكري بيتا 2 كمعيار بيولوجي أكثر نوعية من مضادات الكارديوليبين في متلازمة مضادات الدهون الفوسفورية، إدخال عتبة ايجابية محددة في 99 مئین، والتشديد على أهمية إستمرارية وجود الأجسام المضادة للدهنيات الفوسفورية لمدة لا تقل عن 12 أسبوعا للتأكد من تشخيص المرض.

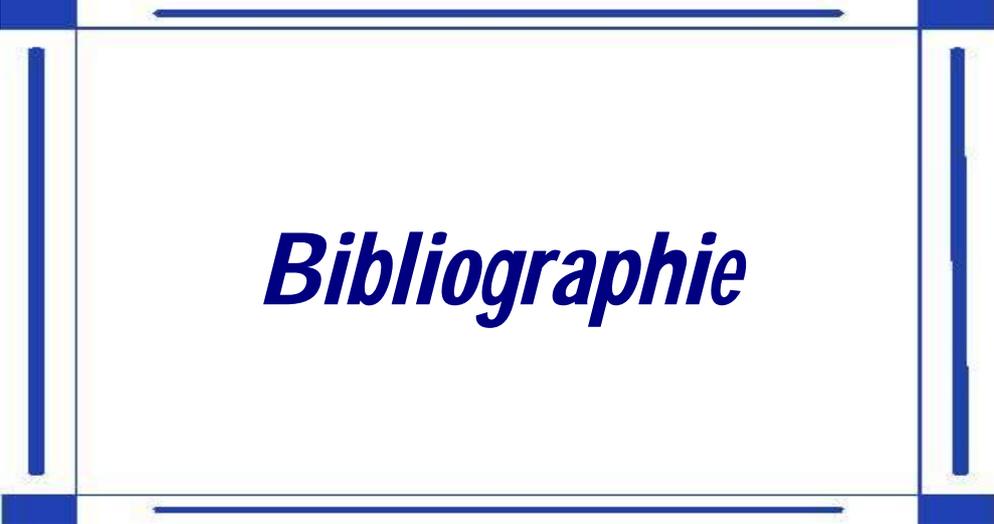
تشكل الأجسام المضادة للدهنيات الفوسفورية مجموعة غير متجانسة يتم الكشف عنها بواسطة طريقتين:

- إختبارات تخثر الدم لتسليط الضوء على وجود مانع معتمد على الدهنيات الفوسفورية أو مضادات التخثر الذئبية،
- إختبارات مناعائية من نوع ELISA لمعايرة مضادات لقياس مضادات الكارديوليبين أو البروتين السكري بيتا 2 نمط IgG أو IgM.

قد تكون للمضادات الأخرى، مثل مضادات "الفوسفاتيديل إيثانولامين" أو مضادات المركبات "فوسفاتيديل إيثانولامين/بروترومبين" فائدة تشخيصية في غياب الأجسام المضادة المعتادة.

كان الهدف من المجهودات المبذولة في السنوات الأخيرة تبسيط وتوحيد إستراتيجية تشخيص المرض، لكن الحاجة لتطورات في هذا المجال لا تزال قائمة خصوصا تطوير معايير أحادية و/أو عديدة النسيلة. وتبقى بعض الأسئلة غامضة، خصوصا ما يتعلق بأهمية مضادات "الفوسفاتيديل إيثانولامين" ومضادات "البروترومبين".

على الرغم من الدراسات والإختبارات المتاحة، فإنها لا تزال غير موحدة مما يؤدي إلى التباين بين المختبرات والكواشف المستخدمة، لذلك فمن الضروري إجراء الفحص البيولوجي للمرض في نفس المختبر وبنفس الكواشف إن كان الأمر ممكنا.



# ***Bibliographie***

- [1] **Wassermann A, Neisser A, Bruck C.** Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Dtsch med Wochenschr. 1906;32(19):745-6.
- [2] **Pangborn MC.** A New Serologically Active Phospholipid from Beef Heart. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1941;48(2):484-6.
- [3] **Moore JE, Lutz WB.** The natural history of systemic lupus erythematosus: An approach to its study through chronic biologic false positive reactors. Journal of Chronic Diseases. 1955;1(3):297-316.
- [4] **Conley CL.** A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. J Clin Invest. 1952;31:621-2.
- [5] **Feinstein Di Fau - Rapaport SI, Rapaport SI.** Acquired inhibitors of blood coagulation. Prog Hemost Thromb. 1972;1:75-95.
- [6] **Soulier JP, Boffa MC.** Avortements à répétition, thromboses et anticoagulant circulant antithromboplastine. Trois observations. Nouv Press Med. 1980;9:859-64.
- [7] **Harris EN, Boey ML, Mackworth-Young CG, Gharavi AE, Patel BM, Loizou S, et al.** Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. The Lancet. 1983;322(8361):1211-4.
- [8] **Harris E, Chan JH, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GV.** Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia: Predictive value of the anticardiolipin antibody test. Archives of Internal Medicine. 1986;146(11):2153-6.
- [9] **Hughes GR.** Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. British Medical Journal (Clinical research ed). 1983;287(6399):1088.
- [10] **Asherson RA.** A "primary" antiphospholipid syndrome? J Rheumatol. 1988;15:1742-6.

- [11] **AlarcÓN-Segovia D, DelezÉ M, Oria CV, SÁNchez-Guerrero J, GÓmez-Pacheco L, Cabiedes J, et al.** Antiphospholipid Antibodies and the Antiphospholipid Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus A Prospective Analysis of 500 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68(6):353–65.
- [12] **Asherson RA, Khamashta Ma Fau - Ordi-Ros J, Ordi-Ros J Fau - Derksen RH, Derksen Rh Fau - Machin SJ, Machin Sj Fau - Barquinero J, Barquinero J Fau - Outt HH, et al.** The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68:366–74.
- [13] **Asherson RA.** The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992 19(4):508-12.
- [14] **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J-C, et al.** International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International workshop. *Arthritis & Rheumatism*. 1999;42(7):1309-11.
- [15] **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). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(2):295-306.
- [16] **Levy RA, Gómez-Puerta JA, Cervera R.** Chapter 1 - History, Classification, and Subsets of the Antiphospholipid Syndrome. In: Cervera R, Espinosa G, Khamashta M, editors. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. 12: Elsevier; 2017. p. 1-16.
- [17] **Bardin N.** Anticorps anticardiolipine et anti-bêta 2 glycoprotéine 1. *EMC - Biologie médicale*. 2016;12(2):1-5.
- [18] **Masliah-Planchon J, Darnige L.** Anticorps antiphospholipides et hémostase. *La Revue de Médecine Interne*. 2012;33(4):181-8.

- [19] **Alessandri C, Conti F, Pendolino M, Mancini R, Valesini G.** New autoantigens in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2011;10(10):609-16.
- [20] **Yasuda S, Bohgaki M Fau - Atsumi T, Atsumi T Fau - Koike T, Koike T.** Pathogenesis of antiphospholipid antibodies: impairment of fibrinolysis and monocyte activation via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Immunobiology*. 2005;210(10):775-80.
- [21] **De Laat B, Pengo V Fau - Pabinger I, Pabinger I Fau - Musial J, Musial J Fau - Voskuyl AE, Voskuyl Ae Fau - Bultink IEM, Bultink Ie Fau - Ruffatti A, et al.** The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1767-73.
- [22] **Andreoli L, Nalli C Fau - Motta M, Motta M Fau - Norman GL, Norman GI Fau - Shums Z, Shums Z Fau - Encabo S, Encabo S Fau - Binder WL, et al.** Anti-beta(2)-glycoprotein I IgG antibodies from 1-year-old healthy children born to mothers with systemic autoimmune diseases preferentially target domain 4/5: might it be the reason for their 'innocent' profile? *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):380-3.
- [23] **Carmo-Pereira S, Bertolaccini MI Fau - Escudero-Contreras A, Escudero-Contreras A Fau - Khamashta MA, Khamashta Ma Fau - Hughes GRV, Hughes GR.** Value of IgA anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibody testing in patients with pregnancy morbidity. *Ann Rheum Dis*. 2003 62(6):540-3.
- [24] **Erkan D, Zhang Hw Fau - Shriky RC, Shriky Rc Fau - Merrill JT, Merrill JT.** Dual antibody reactivity to beta2-glycoprotein I and protein S: increased association with thrombotic events in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2002;11(4):215-20.
- [25] **Bidot CJ, Jy W Fau - Horstman LL, Horstman LI Fau - Huisheng H, Huisheng H Fau - Jimenez JJ, Jimenez Jj Fau - Yaniz M, Yaniz M Fau - Ahn YS, et al.** Factor VII/VIIa: a new antigen in the anti-phospholipid antibody syndrome. *Br J Haematol*. 2003;120(4):618-26.

- [26] **Ogawa H, Zhao D Fau - Dlott JS, Dlott Js Fau - Cameron GS, Cameron Gs Fau - Yamazaki M, Yamazaki M Fau - Hata T, Hata T Fau - Triplett DA, et al.** Elevated anti-annexin V antibody levels in antiphospholipid syndrome and their involvement in antiphospholipid antibody specificities. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(4):619-28.
- [27] **Urbanus RT, de Laat B.** Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway. *Lupus.* 2010 19(4):394-9.
- [28] **Horkko S, Miller E Fau - Branch DW, Branch Dw Fau - Palinski W, Palinski W Fau - Witztum JL, Witztum JL.** The epitopes for some antiphospholipid antibodies are adducts of oxidized phospholipid and beta2 glycoprotein 1 (and other proteins). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 94(19):10356-61.
- [29] **Hunt JE, Simpson Rj Fau - Krilis SA, Krilis SA.** Identification of a region of beta 2-glycoprotein I critical for lipid binding and anti-cardiolipin antibody cofactor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 90(6):2141-5.
- [30] **Price BE, Rauch J Fau - Shia MA, Shia Ma Fau - Walsh MT, Walsh Mt Fau - Lieberthal W, Lieberthal W Fau - Gilligan HM, Gilligan Hm Fau - O'Laughlin T, et al.** Anti-phospholipid autoantibodies bind to apoptotic, but not viable, thymocytes in a beta 2-glycoprotein I-dependent manner. *J Immunol.* 1996 157(5):2201-8.
- [31] **Sanmarco M.** Les autoanticorps anti-phospholipides sont devenus bien hétérogènes. *Immuno-analyse & biologie spécialisée.* 2011;26(2):47-54.
- [32] **Boffa MC, Boinot C Fau - De Carolis S, De Carolis S Fau - Rovere-Querini P, Rovere-Querini P Fau - Arousseau M-H, Arousseau Mh Fau - Allegri F, Allegri F Fau - Nicaise-Roland P, et al.** Laboratory criteria of the obstetrical antiphospholipid syndrome. Data from a multicentric prospective European women cohort. *Thromb Haemost.* 2009;102(1):25-8.

- [33] **Blank M, Krause I Fau - Fridkin M, Fridkin M Fau - Keller N, Keller N Fau - Kopolovic J, Kopolovic J Fau - Goldberg I, Goldberg I Fau - Tobar A, et al.** Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2002 109(6):797-804.
- [34] **Gharavi AE, Pierangeli Ss Fau - Espinola RG, Espinola Rg Fau - Liu X, Liu X Fau - Colden-Stanfield M, Colden-Stanfield M Fau - Harris EN, Harris EN.** Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):545-52.
- [35] **Shoenfeld Y.** Etiology and pathogenetic mechanisms of the anti-phospholipid syndrome unraveled. *Trends Immunol.* 2003 24(1):2-4.
- [36] **Cruz-Tapias P, Blank M Fau - Anaya J-M, Anaya Jm Fau - Shoenfeld Y, Shoenfeld Y.** Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(4):389-93.
- [37] **Cervera R, Asherson Ra Fau - Acevedo ML, Acevedo MI Fau - Gomez-Puerta JA, Gomez-Puerta Ja Fau - Espinosa G, Espinosa G Fau - De La Red G, De La Red G Fau - Gil V, et al.** Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis.* 2004 63(10):1312-7.
- [38] **de Groot PG, Urbanus RT.** The significance of autoantibodies against beta2-glycoprotein I. *Blood.* 2012 120(2):266-74.
- [39] **Durkin ML, Marchese D Fau - Robinson MD, Robinson Md Fau - Ramgopal M, Ramgopal M.** Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) induced by influenza A virus subtype H1N1. LID - 10.1136/bcr-2013-200474 [doi] LID - bcr2013200474 [pii]. *BMJ Case Rep.* 2013 pii: bcr2013200474.

- [40] **Martin E, Winn R Fau - Nugent K, Nugent K.** Catastrophic antiphospholipid syndrome in a community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a review of pathogenesis with a case for molecular mimicry. *Autoimmun Rev.* 2011 10(4):181-8.
- [41] **Blank M, Krause I Fau - Magrini L, Magrini L Fau - Spina G, Spina G Fau - Kalil J, Kalil J Fau - Jacobsen S, Jacobsen S Fau - Thiesen HJ, et al.** Overlapping humoral autoimmunity links rheumatic fever and the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(7):833-41.
- [42] **Guilherme L, Kalil J Fau - Cunningham M, Cunningham M.** Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. *Autoimmunity.* 2006;39(1):31-9.
- [43] **Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Macias-Diaz S, Vazquez de Lara F, Etchegaray-Morales I, Galvez-Romero JL, et al.** The role of infectious diseases in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015;14(11):1066-71.
- [44] **Yoo Jh Fau - Min JK, Min Jk Fau - Kwon SS, Kwon Ss Fau - Jeong CH, Jeong Ch Fau - Shin WS, Shin WS.** Symmetrical peripheral gangrene complicating *Klebsiella pneumoniae* sepsis associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(4):459-60.
- [45] **Blank M, Asherson Ra Fau - Cervera R, Cervera R Fau - Shoenfeld Y, Shoenfeld Y.** Antiphospholipid syndrome infectious origin. *J Clin Immunol.* 2004;24(1):12-23.
- [46] **Yamazaki M, Asakura H Fau - Kawamura Y, Kawamura Y Fau - Ohka T, Ohka T Fau - Endo M, Endo M Fau - Matsuda T, Matsuda T.** Transient lupus anticoagulant induced by Epstein-Barr virus infection. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1991;2(6):771-4.
- [47] **von Landenberg P, Lehmann Hw Fau - Modrow S, Modrow S.** Human parvovirus B19 infection and antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev.* 2007;6(5):278-85.

- [48] **Uthman IW, Gharavi AE.** Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(4):256-63.
- [49] **Kida Y, Maeshima E Fau - Yamada Y, Yamada Y.** Portal vein thrombosis in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis complicated with antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int.* 2009;29(12):1495-8.
- [50] **Catoggio C, Alvarez-Uria A Fau - Fernandez PL, Fernandez PI Fau - Cervera R, Cervera R Fau - Espinosa G, Espinosa G.** Catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by fulminant disseminated herpes simplex infection in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012;21(12):1359-61.
- [51] **Blank M, Shoenfeld Y Fau - Cabilly S, Cabilly S Fau - Heldman Y, Heldman Y Fau - Fridkin M, Fridkin M Fau - Katchalski-Katzir E, Katchalski-Katzir E.** Prevention of experimental antiphospholipid syndrome and endothelial cell activation by synthetic peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(9):5164-8.
- [52] **Blank M, Shoenfeld Y.** Beta-2-glycoprotein-I, infections, antiphospholipid syndrome and therapeutic considerations. *Clin Immunol.* 2004;112(2):190-9.
- [53] **Ruff WE, Vieira Sm Fau - Kriegel MA, Kriegel MA.** The role of the gut microbiota in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(1):472.
- [54] **Cho I, Blaser MJ.** The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13(4):260-70.
- [55] **Duerkop BA, Vaishnava S Fau - Hooper LV, Hooper LV.** Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity.* 2009;31(3):368-76.
- [56] **Kriegel MA.** Self or non-self? The multifaceted role of the microbiota in immune-mediated diseases. *Clin Immunol.* 2015;159(2):119-21.

- [57] **Aguiar CL, Ruff W, Goodman A, Erkan D, Kriegel MA.** Longitudinal human gut microbial community profiling in antiphospholipid syndrome reveals enrichment of a cardiolipin-producing taxon. *Lupus*. 2016;25(9):[abstract].
- [58] **Ruff WE, Kriegel MA.** Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond. *Trends Mol Med*. 2015;21(4):233-44.
- [59] **Faith JJ, McNulty Np Fau - Rey FE, Rey Fe Fau - Gordon JI, Gordon JI.** Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice. *Science*. 2011;333(6038):101-4.
- [60] **Tiniakou E, Costenbader Kh Fau - Kriegel MA, Kriegel MA.** Sex-specific environmental influences on the development of autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2013;149(2):182-91.
- [61] **Turnbaugh PJ, Ridaura Vk Fau - Faith JJ, Faith Jj Fau - Rey FE, Rey Fe Fau - Knight R, Knight R Fau - Gordon JI, Gordon JI.** The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*. 2009;1(6):6ra14.
- [62] **Vieira SM, Pagovich Oe Fau - Kriegel MA, Kriegel MA.** Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus*. 2014;23(6):518-26.
- [63] **Vieira SM, Yu A, Pagovich OE, Tiniakou E, Sterpka JA, Kriegel MA.** Depletion of the gut microbiota prevents beta2-glycoprotein I antibody production and mortality in a model of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013;65(Suppl 10):556.
- [64] **Casciola-Rosen L, Andrade F Fau - Ulanet D, Ulanet D Fau - Wong WB, Wong Wb Fau - Rosen A, Rosen A.** Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. *J Exp Med*. 1999;190(6):815-26.

- [65] **Casciola-Rosen LA, Anhalt G Fau - Rosen A, Rosen A.** Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med.* 1994;179(4):1317-30.
- [66] **Casciola-Rosen LA, Miller Dk Fau - Anhalt GJ, Anhalt Gj Fau - Rosen A, Rosen A.** Specific cleavage of the 70-kDa protein component of the U1 small nuclear ribonucleoprotein is a characteristic biochemical feature of apoptotic cell death. *J Biol Chem.* 1994;269(49):30757-60.
- [67] **Utz PJ, Hottel M Fau - Schur PH, Schur Ph Fau - Anderson P, Anderson P.** Proteins phosphorylated during stress-induced apoptosis are common targets for autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 1997;185(5):843-54.
- [68] **Rudel T, Bokoch GM.** Membrane and morphological changes in apoptotic cells regulated by caspase-mediated activation of PAK2. *Science.* 1997 276(5318):1571-4.
- [69] **van Engeland M, Kuijpers Hj Fau - Ramaekers FC, Ramaekers Fc Fau - Reutelingsperger CP, Reutelingsperger Cp Fau - Schutte B, Schutte B.** Plasma membrane alterations and cytoskeletal changes in apoptosis. *Exp Cell Res.* 1997;235(2):421-30.
- [70] **Sorice M, Circella A Fau - Misasi R, Misasi R Fau - Pittoni V, Pittoni V Fau - Garofalo T, Garofalo T Fau - Cirelli A, Cirelli A Fau - Pavan A, et al.** Cardiolipin on the surface of apoptotic cells as a possible trigger for antiphospholipids antibodies. *Clin Exp Immunol.* 2000;122(2):277-84.
- [71] **Price BE, Rauch J Fau - Shia MA, Shia Ma Fau - Walsh MT, Walsh Mt Fau - Lieberthal W, Lieberthal W Fau - Gilligan HM, Gilligan Hm Fau - O'Laughlin T, et al.** Anti-phospholipid autoantibodies bind to apoptotic, but not viable, thymocytes in a beta 2-glycoprotein I-dependent manner. *J Immunol.* 1996;157(5):2201-8.

- [72] **D'Agnillo P, Levine Js Fau - Subang R, Subang R Fau - Rauch J, Rauch J.** Prothrombin binds to the surface of apoptotic, but not viable, cells and serves as a target of lupus anticoagulant autoantibodies. *J Immunol.* 2003 170(6):3408-22.
- [73] **Levine JS, Subang R Fau - Koh JS, Koh Js Fau - Rauch J, Rauch J.** Induction of anti-phospholipid autoantibodies by beta2-glycoprotein I bound to apoptotic thymocytes. *J Autoimmun.* 1998;11(5):413-24.
- [74] **Levine JS, Subang R Fau - Nasr SH, Nasr Sh Fau - Fournier S, Fournier S Fau - Lajoie G, Lajoie G Fau - Wither J, Wither J Fau - Rauch J, et al.** Immunization with an apoptotic cell-binding protein recapitulates the nephritis and sequential autoantibody emergence of systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2006;177(9):6504-16.
- [75] **Salem D, Subang R, Okazaki Y, Laplante P, Levine JS, Kuwana M, et al.** beta2-Glycoprotein I-specific T cells are associated with epitope spread to lupus-related autoantibodies. *J Biol Chem.* 2015;290(9):5543-55.
- [76] **Barnado A, Crofford LJ, Oates JC.** At the Bedside: Neutrophil extracellular traps (NETs) as targets for biomarkers and therapies in autoimmune diseases. *J Leukoc Biol.* 2016;99(2):265-78.
- [77] **Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Nunez-Alvarez C, et al.** Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(11):2990-3003.
- [78] **Grayson PC, Kaplan MJ.** At the Bench: Neutrophil extracellular traps (NETs) highlight novel aspects of innate immune system involvement in autoimmune diseases. *J Leukoc Biol.* 2016;99(2):253-64.
- [79] **Arnout J, Vermylen J.** Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic disease. *J Thromb Haemost.* 2003;1(5):931-42.

- [80] **Nojima J, Kuratsune H Fau - Suehisa E, Suehisa E Fau - Futsukaichi Y, Futsukaichi Y Fau - Yamanishi H, Yamanishi H Fau - Machii T, Machii T Fau - Iwatani Y, et al.** Association between the prevalence of antibodies to beta(2)-glycoprotein I, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. *Clin Chem.* 2001;47(6):1008-15.
- [81] **Darnige L.** Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides. *La revue de médecine interne.* 2006;27(4):296-301.
- [82] **E. Schultze H, Heide K, Haupt H.** Über ein bisher Unbekanntes Niedermolekulares  $\beta$ -Globulin des Humanserums. *Naturwissenschaften.* 1961;48(23):719-21.
- [83] **Haupt H, Schwick HG, Storiko K.** On a hereditary beta-2-glycoprotein I deficiency. *Humangenetik.* 1968;5(4):291-3.
- [84] **Polz E Fau - Kostner GM, Kostner GM.** The binding of beta 2-glycoprotein-I to human serum lipoproteins: distribution among density fractions. *FEBS Lett.* 1979;102(1):183-6.
- [85] **Lee Ns Fau - Brewer HB, Jr., Brewer Hb Jr Fau - Osborne JC, Jr., Osborne JC, Jr.** beta 2-Glycoprotein I. Molecular properties of an unusual apolipoprotein, apolipoprotein H. *J Biol Chem.* 1983;258(8):4765-70.
- [86] **McNeil HP, Simpson Rj Fau - Chesterman CN, Chesterman Cn Fau - Krilis SA, Krilis SA.** Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(11):4120-4.
- [87] **Galli M, Comfurius P Fau - Maassen C, Maassen C Fau - Hemker HC, Hemker Hc Fau - de Baets MH, de Baets Mh Fau - van Breda-Vriesman PJ, van Breda-Vriesman Pj Fau - Barbui T, et al.** Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet.* 1990;335(8705):1544-7.

- [88] **Ağar C, van Os Gm Fau - Morgelin M, Morgelin M Fau - Sprenger RR, Sprenger Rr Fau - Marquart JA, Marquart Ja Fau - Urbanus RT, Urbanus Rt Fau - Derksen RHW, et al.** Beta2-glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010;116(8):1336-43.
- [89] **Bouma B, de Groot Pg Fau - van den Elsen JM, van den Elsen Jm Fau - Ravelli RB, Ravelli Rb Fau - Schouten A, Schouten A Fau - Simmelink MJ, Simmelink Mj Fau - Derksen RH, et al.** Adhesion mechanism of human beta(2)-glycoprotein I to phospholipids based on its crystal structure. *EMBO J*. 1999;18(19):5166-74.
- [90] **Schwarzenbacher R, Zeth K Fau - Diederichs K, Diederichs K Fau - Gries A, Gries A Fau - Kostner GM, Kostner Gm Fau - Laggner P, Laggner P Fau - Prassl R, et al.** Crystal structure of human beta2-glycoprotein I: implications for phospholipid binding and the antiphospholipid syndrome. *EMBO J*. 1999;18(22):6228-39.
- [91] **de Laat B, de Groot PG.** Autoantibodies directed against domain I of beta2-glycoprotein I. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(1):70-6.
- [92] **Lozier J Fau - Takahashi N, Takahashi N Fau - Putnam FW, Putnam FW.** Complete amino acid sequence of human plasma beta 2-glycoprotein I. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(12):3640-4.
- [93] **Rioche M Fau - Masseyeff R, Masseyeff R.** Synthesis of plasma beta 2 glycoprotein I by human hepatoma cells in tissue culture. *Biomedicine*. 1974 21(10):420-3.
- [94] **Pangburn MK, Rawal N.** Structure and function of complement C5 convertase enzymes. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(Pt 6):1006-10.
- [95] **Brier Am Fau - Snyderman R, Snyderman R Fau - Mergenhagen SE, Mergenhagen Se Fau - Notkins AL, Notkins AL.** Inflammation and herpes simplex virus: release of a chemotaxis-generating factor from infected cells. *Science*. 1970;170(3962):1104-6.

- [96] **Hunt JE, Simpson Rj Fau - Krilis SA, Krilis SA.** Identification of a region of beta 2-glycoprotein I critical for lipid binding and anti-cardiolipin antibody cofactor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(6):2141-5.
- [97] **Agar C, de Groot Pg Fau - Marquart JA, Marquart Ja Fau - Meijers JCM, Meijers JC.** Structural Changes in  $\beta$ 2-Glycoprotein I and the Antiphospholipid Syndrome. In: INTECH, editor. *ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: INTECH;* 2012. p. 23-35.
- [98] **LeRoy G.** Profils cliniques et biologiques associés à la persistance des anticorps antiphospholipides au-delà de douze semaines: Faculté de médecine d'Amiens - UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE; 2015.
- [99] **Arvieux J.** Immuno-analyse et biologie spécialisée. Biologie du syndrome des antiphospholipides. 2002. 76-81 p.
- [100] **Sanmarco M.** Le syndrome des antiphospholipides: aspects biologiques. *Revue Française des Laboratoires.* 2002;341(1):10-4.
- [101] **Deguchi H, Fernandez Ja Fau - Hackeng TM, Hackeng Tm Fau - Banka CL, Banka Cl Fau - Griffin JH, Griffin JH.** Cardiolipin is a normal component of human plasma lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(4):1743-8.
- [102] **Hsu YH, Dumlao Ds Fau - Cao J, Cao J Fau - Dennis EA, Dennis EA.** Assessing phospholipase A2 activity toward cardiolipin by mass spectrometry. *PLoS One.* 2013;8(3):e59267.
- [103] **Harris En Fau - Khamashta M, Khamashta M.** Anticardiolipin test and the antiphospholipid (Hughes) syndrome: 20 years and counting! *J Rheumatol.* 2004;31(11):2099-101.
- [104] **Wong RC.** Consensus guidelines for anticardiolipin antibody testing. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):559-71.

- [105] **Shoenfeld Y, Twig G Fau - Katz U, Katz U Fau - Sherer Y, Sherer Y.** Autoantibody explosion in antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2008;30(1-2):74-83.
- [106] **Sanmarco M.** Exploration biologique des anticorps anti-phospholipides. *GEAI'info.* 2011;4(1):11-7.
- [107] **Arnoux D.** Les anticoagulants antiphospholipides détectés par les tests de la coagulation : les anticoagulants lupiques. *Cahier de formation biologie médicale N°22 Octobre 2001.* p. 33-52.
- [108] **Visseaux B, Masliah-Planchon J Fau - Fischer A-M, Fischer Am Fau - Darnige L, Darnige L.** Antiphospholipid syndrome diagnosis: an update. *Ann Biol Clin (Paris).* 2011;69(4):411-8.
- [109] **Arnout J.** Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2001;86(1):83-91.
- [110] **Roubey RA, Pratt Cw Fau - Buyon JP, Buyon Jp Fau - Winfield JB, Winfield JB.** Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon beta 2-glycoprotein I. *J Clin Invest.* 1992;90(3):1100-4.
- [111] **de Laat HB, Derksen Rh Fau - Urbanus RT, Urbanus Rt Fau - Roest M, Roest M Fau - de Groot PG, de Groot PG.** Beta2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2004;104(12):3598-602.
- [112] **Bervers Em Fau - Galli M, Galli M.** Cofactors involved in the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 1992;1(2):51-3.
- [113] **Ellouze R, Guermazi S.** Le syndrome des anti-phospholipides. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2011;2011(436):83-8.
- [114] **Bajaj Sp Fau - Rapaport SI, Rapaport Si Fau - Fierer DS, Fierer Ds Fau - Herbst KD, Herbst Kd Fau - Schwartz DB, Schwartz DB.** A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood.* 1983;61(4):684-92.

- [115] **Arvieux J, Darnige L Fau - Caron C, Caron C Fau - Reber G, Reber G Fau - Bensa JC, Bensa Jc Fau - Colomb MG, Colomb MG.** Development of an ELISA for autoantibodies to prothrombin showing their prevalence in patients with lupus anticoagulants. *Thromb Haemost.* 1995;74(4):1120-5.
- [116] **Wu JR, Lentz BR.** Phospholipid-specific conformational changes in human prothrombin upon binding to procoagulant acidic lipid membranes. *Thromb Haemost.* 1994;71(5):596-604.
- [117] **Galli M, Beretta G Fau - Daldossi M, Daldossi M Fau - Bevers EM, Bevers Em Fau - Barbui T, Barbui T.** Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 1997;77(3):486-91.
- [118] **Bardin N, Alessi Mc Fau - Dignat-George F, Dignat-George F Fau - Vague IJ, Vague Ij Fau - Sampol J, Sampol J Fau - Harle JR, Harle Jr Fau - Sanmarco M, et al.** Does the anti-prothrombin antibodies measurement provide additional information in patients with thrombosis? *Immunobiology.* 2007;212(7):557-65.
- [119] **Sugi T, McIntyre JA.** Phosphatidylethanolamine induces specific conformational changes in the kininogens recognizable by antiphosphatidylethanolamine antibodies. *Thromb Haemost.* 1996;76(3):354-60.
- [120] **Sugi T, McIntyre JA.** Certain autoantibodies to phosphatidylethanolamine (aPE) recognize factor XI and prekallikrein independently or in addition to the kininogens. *J Autoimmun.* 2001;17(3):207-14.
- [121] **Gris JC, Quere I Fau - Sanmarco M, Sanmarco M Fau - Boutiere B, Boutiere B Fau - Mercier E, Mercier E Fau - Amiral J, Amiral J Fau - Hubert AM, et al.** Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss. The Nimes Obstetricians and Haematologists Study--NOHA. *Thromb Haemost.* 2000;84(2):228-36.

- [122] **Sugi T, Matsubayashi H Fau - Inomo A, Inomo A Fau - Dan L, Dan L Fau - Makino T, Makino T.** Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004;30(4):326-32.
- [123] **Sanmarco M, Alessi Mc Fau - Harle JR, Harle Jr Fau - Sapin C, Sapin C Fau - Aillaud MF, Aillaud Mf Fau - Gentile S, Gentile S Fau - Juhan-Vague I, et al.** Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses. *Thromb Haemost.* 2001;85(5):800-5.
- [124] **Sanmarco M, Gayet S Fau - Alessi M-C, Alessi Mc Fau - Audrain M, Audrain M Fau - de Maistre E, de Maistre E Fau - Gris J-C, Gris Jc Fau - de Groot PG, et al.** Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 2007;97(6):949-54.
- [125] **Cederholm A, Frostegard J.** Annexin A5 in cardiovascular disease and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology.* 2005;210(10):761-8.
- [126] **Rand JH, Wu XX.** Antibody-mediated interference with annexins in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):383-9.
- [127] **Gomez-Puerta JA, Cervera R.** Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014;48(49):20-5.
- [128] **Costedoat-Chalumeau N, Coutte L, Le Guern V, Morel N, Leroux G, Paule R, et al.** Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) : revue 2016. *La Presse Médicale.* 2016;45(12, Part 1):1084-92.
- [129] **Biggioggero M, Meroni PL.** The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):299-304.

- [130] **Mchrani T, Petri M.** Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson R, editor. Handbook of systemic autoimmune diseases. 10. Amsterdam Elsevier; 2009. p. 13–34.
- [131] Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group (APASS). *Neurology*. 1997;48(1):91-4.
- [132] **Meroni PL, Peyvandi F Fau - Foco L, Foco L Fau - Bernardinelli L, Bernardinelli L Fau - Fetiveau R, Fetiveau R Fau - Mannucci PM, Mannucci Pm Fau - Tincani A, et al.** Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies and the risk of myocardial infarction in young premenopausal women. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2421-8.
- [133] **Galli M, Luciani D Fau - Bertolini G, Bertolini G Fau - Barbui T, Barbui T.** Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2003;102(8):2717-23.
- [134] **Cervera R, Khamashta Ma Fau - Shoenfeld Y, Shoenfeld Y Fau - Camps MT, Camps Mt Fau - Jacobsen S, Jacobsen S Fau - Kiss E, Kiss E Fau - Zeher MM, et al.** Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1428-32.
- [135] **Opatrny L, David M Fau - Kahn SR, Kahn Sr Fau - Shrier I, Shrier I Fau - Rey E, Rey E.** Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2214-21.
- [136] **Vora S, Shetty S Fau - Ghosh K, Ghosh K.** Thrombophilic dimension of recurrent fetal loss in Indian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(6):581-4.
- [137] **Lee RM, Brown Ma Fau - Branch DW, Branch Dw Fau - Ward K, Ward K Fau - Silver RM, Silver RM.** Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003;102(2):294-300.

- [138] **Asherson RA, Cervera R Fau - de Groot PG, de Groot Pg Fau - Erkan D, Erkan D Fau - Boffa MC, Boffa Mc Fau - Piette JC, Piette Jc Fau - Khamashta MA, et al.** Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-4.
- [139] **Depasse F, Ebel A, Samama MM.** Acquisitions récentes dans le syndrome des antiphospholipides. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2002;17(4):207-17.
- [140] **Nash MJ, Camilleri Rs Fau - Kunka S, Kunka S Fau - Mackie IJ, Mackie Ij Fau - Machin SJ, Machin Sj Fau - Cohen H, Cohen H.** The anticardiolipin assay is required for sensitive screening for antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2004;2(7):1077-81.
- [141] **Pengo V, Biasiolo A Fau - Pegoraro C, Pegoraro C Fau - Cucchini U, Cucchini U Fau - Noventa F, Noventa F Fau - Iliceto S, Iliceto S.** Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2005;93(6):1147-52.
- [142] **Pengo V, Ruffatti A Fau - Legnani C, Legnani C Fau - Gresele P, Gresele P Fau - Barcellona D, Barcellona D Fau - Erba N, Erba N Fau - Testa S, et al.** Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-42.
- [143] **Ruffatti A, Tonello M Fau - Cavazzana A, Cavazzana A Fau - Bagatella P, Bagatella P Fau - Pengo V, Pengo V.** Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res*. 2009;123(3):482-7.
- [144] **Joste V, Dragon-Durey MA, Darnige L.** Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39(1):34-41.
- [145] **Bick RL.** Antiphospholipid thrombosis syndromes. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001;7(4):241-58.

- [146] **Meyer O.** Syndrome des antiphospholipides. EMC - Appareil locomoteur. 2010;5(4):1-19.
- [147] **Urbanus RT, Derksen Rh Fau - de Groot PG, de Groot PG.** Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. Blood Rev. 2008;22(2):93-105.
- [148] **Koike T, Bohgaki M Fau - Amengual O, Amengual O Fau - Atsumi T, Atsumi T.** Antiphospholipid antibodies: lessons from the bench. J Autoimmun. 2007;28((2-3)):129-33.
- [149] **Ma K, Simantov R Fau - Zhang JC, Zhang Jc Fau - Silverstein R, Silverstein R Fau - Hajjar KA, Hajjar Ka Fau - McCrae KR, McCrae KR.** High affinity binding of beta 2-glycoprotein I to human endothelial cells is mediated by annexin II. J Biol Chem. 2000;275(20):15541-8.
- [150] **van Lummel M, Pennings Mt Fau - Derksen RHW, Derksen Rh Fau - Urbanus RT, Urbanus Rt Fau - Lutters BCH, Lutters Bc Fau - Kaldenhoven N, Kaldenhoven N Fau - de Groot PG, et al.** The binding site in {beta}2-glycoprotein I for ApoER2' on platelets is located in domain V. J Biol Chem. 2005;280(44):36729-36.
- [151] **Lutters BC, Derksen Rh Fau - Tekelenburg WL, Tekelenburg WI Fau - Lenting PJ, Lenting Pj Fau - Arnout J, Arnout J Fau - de Groot PG, de Groot PG.** Dimers of beta 2-glycoprotein I increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2'. J Biol Chem. 2003;278(36):33831-8.
- [152] **Pennings MT, Derksen Rh Fau - van Lummel M, van Lummel M Fau - Adelmeijer J, Adelmeijer J Fau - VanHoorelbeke K, VanHoorelbeke K Fau - Urbanus RT, Urbanus Rt Fau - Lisman T, et al.** Platelet adhesion to dimeric beta-glycoprotein I under conditions of flow is mediated by at least two receptors: glycoprotein Ialpha and apolipoprotein E receptor 2'. J Thromb Haemost. 2007;5(2):369-77.

- [153] **Shi T, Giannakopoulos B Fau - Yan X, Yan X Fau - Yu P, Yu P Fau - Berndt MC, Berndt Mc Fau - Andrews RK, Andrews Rk Fau - Rivera J, et al.** Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(8):2558-67.
- [154] **Pennings MT, van Lummel M Fau - Derksen RHW, Derksen Rh Fau - Urbanus RT, Urbanus Rt Fau - Romijn RA, Romijn Ra Fau - Lenting PJ, Lenting Pj Fau - de Groot PG, et al.** Interaction of beta2-glycoprotein I with members of the low density lipoprotein receptor family. *J Thromb Haemost*. 2006;4(8):1680-90.
- [155] **Satta N, Dunoyer-Geindre S Fau - Reber G, Reber G Fau - Fish RJ, Fish Rj Fau - Boehlen F, Boehlen F Fau - Kruithof EKO, Kruithof Ek Fau - de Moerloose P, et al.** The role of TLR2 in the inflammatory activation of mouse fibroblasts by human antiphospholipid antibodies. *Blood*. 2007;109(4):1507-14.
- [156] **Raschi E, Testoni C Fau - Bosisio D, Bosisio D Fau - Borghi MO, Borghi Mo Fau - Koike T, Koike T Fau - Mantovani A, Mantovani A Fau - Meroni PL, et al.** Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood*. 2003;101(9):3495-500.
- [157] **Pendu RP, Weeterings CU, R.T., al. e.** PSGL-1 and LDL-receptors mediate adhesion of leucocytes to Beta2-Glycoprotein I [abstract]. *J Thromb Haemost*. 2007;5(supplement 2):PM-463.
- [158] **Sherer Y, Blank M Fau - Shoenfeld Y, Shoenfeld Y.** Antiphospholipid syndrome (APS): where does it come from? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(6):1071-8.
- [159] **Pierangeli SS, Vega-Ostertag M Fau - Harris EN, Harris EN.** Intracellular signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells: a pathway to targeted therapies. *Thromb Res*. 2004;114((5-6)):467-76.

- [160] **Godeau B, Piette Jc Fau - Fromont P, Fromont P Fau - Intrator L, Intrator L Fau - Schaeffer A, Schaeffer A Fau - Bierling P, Bierling P.** Specific antiplatelet glycoprotein autoantibodies are associated with the thrombocytopenia of primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 1997;98(4):873-9.
- [161] **Moulis G, Delavigne K, Huguet F, Fortenfant F, Beyne-Rauzy O, Adoue D.** Profil des anticorps antiphospholipides et risque de thrombose : étude comparative entre thrombopénie immunologique chronique et syndrome des antiphospholipides primaire. *La Revue de Médecine Interne.* 2011;32(12):724-9.
- [162] **Macchi L, Rispal P Fau - Clofent-Sanchez G, Clofent-Sanchez G Fau - Pellegrin JL, Pellegrin JI Fau - Nurden P, Nurden P Fau - Leng B, Leng B Fau - Nurden AT, et al.** Anti-platelet antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and the primary antiphospholipid antibody syndrome: their relationship with the observed thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1997;98(2):336-41.
- [163] **Lellouche F, Martinuzzo M Fau - Said P, Said P Fau - Maclouf J, Maclouf J Fau - Carreras LO, Carreras LO.** Imbalance of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. *Blood.* 1991;78(11):2894-9.
- [164] **Alpert Dr Fau - Salmon JE, Salmon JE.** False-positive tests for heparin-induced thrombocytopenia in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a rebuttal. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1439-41.
- [165] **Bourhim M, Darnige L Fau - Legallais C, Legallais C Fau - Arvieux J, Arvieux J Fau - Cevallos R, Cevallos R Fau - Pouplard C, Pouplard C Fau - Vijayalakshmi MA, et al.** Anti-beta2-glycoprotein I antibodies recognizing platelet factor 4-heparin complex in antiphospholipid syndrome in patient substantiated with mouse model. *J Mol Recognit.* 2003;16(3):125-30.
- [166] **Sikara MP, Routsias Jg Fau - Samiotaki M, Samiotaki M Fau - Panayotou G, Panayotou G Fau - Moutsopoulos HM, Moutsopoulos Hm Fau - Vlachoyiannopoulos PG, Vlachoyiannopoulos PG.** {beta}2 Glycoprotein I ({beta}2GPI) binds platelet factor 4 (PF4): implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2010 115(3):713-23.

- [167] **Pierangeli SS, Colden-Stanfield M Fau - Liu X, Liu X Fau - Barker JH, Barker Jh Fau - Anderson GL, Anderson Gl Fau - Harris EN, Harris EN.** Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation*. 1999;99(15):1997-2002.
- [168] **Reverter JC, Tassies D Fau - Font J, Font J Fau - Khamashta MA, Khamashta Ma Fau - Ichikawa K, Ichikawa K Fau - Cervera R, Cervera R Fau - Escolar G, et al.** Effects of human monoclonal anticardiolipin antibodies on platelet function and on tissue factor expression on monocytes. *Arthritis & Rheumatism*. 1998;41(8):1420-7.
- [169] **Simantov R, LaSala Jm Fau - Lo SK, Lo Sk Fau - Gharavi AE, Gharavi Ae Fau - Sammaritano LR, Sammaritano Lr Fau - Salmon JE, Salmon Je Fau - Silverstein RL, et al.** Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest*. 1995;96(5):2211-9.
- [170] **Romay-Penabad Z, Montiel-Manzano Mg Fau - Shilagard T, Shilagard T Fau - Papalardo E, Papalardo E Fau - Vargas G, Vargas G Fau - Deora AB, Deora Ab Fau - Wang M, et al.** Annexin A2 is involved in antiphospholipid antibody-mediated pathogenic effects in vitro and in vivo. *Blood*. 2009;114(14):3074-83.
- [171] **Pierangeli SS, Vega-Ostertag Me Fau - Raschi E, Raschi E Fau - Liu X, Liu X Fau - Romay-Penabad Z, Romay-Penabad Z Fau - De Micheli V, De Micheli V Fau - Galli M, et al.** Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: in vivo studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1327-33.
- [172] **Satta N, Kruithof Ek Fau - Fickentscher C, Fickentscher C Fau - Dunoyer-Geindre S, Dunoyer-Geindre S Fau - Boehlen F, Boehlen F Fau - Reber G, Reber G Fau - Burger D, et al.** Toll-like receptor 2 mediates the activation of human monocytes and endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Blood*. 2011;117(20):5523-31.
- [173] **Vega-Ostertag M, Casper K Fau - Swerlick R, Swerlick R Fau - Ferrara D, Ferrara D Fau - Harris EN, Harris En Fau - Pierangeli SS, Pierangeli SS.** Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(5):1545-54.

- [174] **Ramesh S, Morrell Cn Fau - Tarango C, Tarango C Fau - Thomas GD, Thomas Gd Fau - Yuhanna IS, Yuhanna Is Fau - Girardi G, Girardi G Fau - Herz J, et al.** Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via beta2GPI and apoER2. *J Clin Invest.* 2011;121(1):120-31.
- [175] **Cuadrado MJ, Lopez-Pedrerera C Fau - Khamashta MA, Khamashta Ma Fau - Camps MT, Camps Mt Fau - Tinahones F, Tinahones F Fau - Torres A, Torres A Fau - Hughes GR, et al.** Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: a pivotal role for monocyte tissue factor expression. *Arthritis & Rheumatism.* 1997;40(5):834-41.
- [176] **Sorice M, Longo A Fau - Capozzi A, Capozzi A Fau - Garofalo T, Garofalo T Fau - Misasi R, Misasi R Fau - Alessandri C, Alessandri C Fau - Conti F, et al.** Anti-beta2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts. *Arthritis & Rheumatism.* 2007;56(8):2687-97.
- [177] **Cariou R, Tobelem G Fau - Bellucci S, Bellucci S Fau - Soria J, Soria J Fau - Soria C, Soria C Fau - Maclouf J, Maclouf J Fau - Caen J, et al.** Effect of lupus anticoagulant on antithrombogenic properties of endothelial cells--inhibition of thrombomodulin-dependent protein C activation. *Thromb Haemost.* 1988;60(1):54-8.
- [178] **Marciniak E, Romond EH.** Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood.* 1989;74(7):2426-32.
- [179] **Regnault V, Beguin S Fau - Wahl D, Wahl D Fau - de Maistre E, de Maistre E Fau - Coenraad Hemker H, Coenraad Hemker H Fau - Lecompte T, Lecompte T.** Thrombinography shows acquired resistance to activated protein C in patients with lupus anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2003;89(2):208-12.

- [180] **Merrill JT, Zhang Hw Fau - Shen C, Shen C Fau - Butman BT, Butman Bt Fau - Jeffries EP, Jeffries Ep Fau - Lahita RG, Lahita Rg Fau - Myones BL, et al.** Enhancement of protein S anticoagulant function by beta2-glycoprotein I, a major target antigen of antiphospholipid antibodies: beta2-glycoprotein I interferes with binding of protein S to its plasma inhibitor, C4b-binding protein. *Thromb Haemost.* 1999;81(5):748-57.
- [181] **Hurtado V, Montes R Fau - Gris J-C, Gris Jc Fau - Bertolaccini ML, Bertolaccini Mi Fau - Alonso A, Alonso A Fau - Martinez-Gonzalez MA, Martinez-Gonzalez Ma Fau - Khamashta MA, et al.** Autoantibodies against EPCR are found in antiphospholipid syndrome and are a risk factor for fetal death. *Blood.* 2004;104(5):1369-74.
- [182] **Lopez-Lira F, Rosales-Leon L Fau - Martinez VM, Martinez Vm Fau - Ruiz Ordaz BH, Ruiz Ordaz BH.** The role of beta2-glycoprotein I (beta2GPI) in the activation of plasminogen. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1764(4):815-23.
- [183] **Andree HA, Stuart Mc Fau - Hermens WT, Hermens Wt Fau - Reutelingsperger CP, Reutelingsperger Cp Fau - Hemker HC, Hemker Hc Fau - Frederik PM, Frederik Pm Fau - Willems GM, et al.** Clustering of lipid-bound annexin V may explain its anticoagulant effect. *J Biol Chem.* 1992;267(25):17907-12.
- [184] **de Laat B, Wu Xx Fau - van Lummel M, van Lummel M Fau - Derksen RHWM, Derksen Rh Fau - de Groot PG, de Groot Pg Fau - Rand JH, Rand JH.** Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood.* 2007;109(4):1490-4.
- [185] **Rand JH, Wu Xx Fau - Andree HA, Andree Ha Fau - Lockwood CJ, Lockwood Cj Fau - Guller S, Guller S Fau - Scher J, Scher J Fau - Harpel PC, et al.** Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome--a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med.* 1997;337(3):154-60.

- [186] **Rand JH, Wu Xx Fau - Quinn AS, Quinn As Fau - Ashton AW, Ashton Aw Fau - Chen PP, Chen Pp Fau - Hathcock JJ, Hathcock Jj Fau - Andree HAM, et al.** Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood*. 2010;115(11):2292-9.
- [187] **Rand JH, Wu Xx Fau - Quinn AS, Quinn As Fau - Chen PP, Chen Pp Fau - Hathcock JJ, Hathcock Jj Fau - Taatjes DJ, Taatjes DJ.** Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood*. 2008;112(5):1687-95.
- [188] **Szymezak J, Ankri A, Fischer AM, Darnige L.** Hydroxychloroquine : une nouvelle approche thérapeutique des manifestations thrombotiques du syndrome des antiphospholipides. *La Revue de Médecine Interne*. 2010;31(12):854-7.
- [189] **Adams MJ, Donohoe S Fau - Mackie IJ, Mackie Ij Fau - Machin SJ, Machin SJ.** Anti-tissue factor pathway inhibitor activity in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2001;114(2):375-9.
- [190] **Forastiero Rr Fau - Martinuzzo ME, Martinuzzo Me Fau - De Larranaga G, De Larranaga G Fau - Broze GJ, Broze GJ.** Antibodies to tissue factor pathway inhibitor are uncommonly detected in patients with infection-related antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2003;1(10):2250-1.
- [191] **Salemink I, Blezer R Fau - Willems GM, Willems Gm Fau - Galli M, Galli M Fau - Bevers E, Bevers E Fau - Lindhout T, Lindhout T.** Antibodies to beta2-glycoprotein I associated with antiphospholipid syndrome suppress the inhibitory activity of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost*. 2000;84(4):653-6.
- [192] **Horbach DA, van Oort E Fau - Lisman T, Lisman T Fau - Meijers JC, Meijers Jc Fau - Derksen RH, Derksen Rh Fau - de Groot PG, de Groot PG.** Beta2-glycoprotein I is proteolytically cleaved in vivo upon activation of fibrinolysis. *Thromb Haemost*. 1999;81(1):87-95.

- [193] **Yang CD, Hwang Kk Fau - Yan W, Yan W Fau - Gallagher K, Gallagher K Fau - FitzGerald J, FitzGerald J Fau - Grossman JM, Grossman Jm Fau - Hahn BH, et al.** Identification of anti-plasmin antibodies in the antiphospholipid syndrome that inhibit degradation of fibrin. *J Immunol.* 2004;172(9):5765-73.
- [194] **Cesarman-Maus G, Rios-Luna Np Fau - Deora AB, Deora Ab Fau - Huang B, Huang B Fau - Villa R, Villa R Fau - Cravioto MdC, Cravioto Mdel C Fau - Alarcon-Segovia D, et al.** Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin 2, in antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2006;107(11):4375-82.
- [195] **Cesarman-Maus G, Cantu-Brito C Fau - Barinagarrementeria F, Barinagarrementeria F Fau - Villa R, Villa R Fau - Reyes E, Reyes E Fau - Sanchez-Guerrero J, Sanchez-Guerrero J Fau - Hajjar KA, et al.** Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin A2, in cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2011;42(2):501-3.
- [196] **Holers VM, Girardi G Fau - Mo L, Mo L Fau - Guthridge JM, Guthridge Jm Fau - Molina H, Molina H Fau - Pierangeli SS, Pierangeli Ss Fau - Espinola R, et al.** Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med.* 2002;195(2):211-20.
- [197] **Girardi G, Yarilin D Fau - Thurman JM, Thurman Jm Fau - Holers VM, Holers Vm Fau - Salmon JE, Salmon JE.** Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med.* 2006;203(9):2165-75.
- [198] **Girardi G, Redecha P Fau - Salmon JE, Salmon JE.** Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med.* 2004;10(11):1222-6.
- [199] **Salmon JE, Girardi G.** Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol.* 2008;77(1):51-6.
- [200] **Miyakis S, Giannakopoulos B Fau - Krilis SA, Krilis SA.** Beta 2 glycoprotein I--function in health and disease. *Thromb Res.* 2014;114(5-6):335-46.

- [201] **Pasquali JL, Sibilia J, Poindron V, Korganow AS, Soulas-Sprauel P, Martin T.** Aspects immunologiques du syndrome des antiphospholipides. *La Revue de Médecine Interne.* 2012;33(4):189-93.
- [202] **Zhang J, McCrae KR.** Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-beta2 glycoprotein I antibodies. *Blood.* 2005;105(5):1964-9.
- [203] **Bohgaki M, Atsumi T Fau - Yamashita Y, Yamashita Y Fau - Yasuda S, Yasuda S Fau - Sakai Y, Sakai Y Fau - Furusaki A, Furusaki A Fau - Bohgaki T, et al.** The p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway mediates induction of the tissue factor gene in monocytes stimulated with human monoclonal anti-beta2Glycoprotein I antibodies. *Int Immunol.* 2004;16(11):1633-41.
- [204] **Dunoyer-Geindre S, de Moerloose P Fau - Galve-de Rochemonteix B, Galve-de Rochemonteix B Fau - Reber G, Reber G Fau - Kruithof EKO, Kruithof EK.** NFkappaB is an essential intermediate in the activation of endothelial cells by anti-beta(2)-glycoprotein 1 antibodies. *Thromb Haemost.* 2002;88(5):851-7.
- [205] **Simoncini S, Sapet C Fau - Camoin-Jau L, Camoin-Jau L Fau - Bardin N, Bardin N Fau - Harle J-R, Harle Jr Fau - Sampol J, Sampol J Fau - Dignat-George F, et al.** Role of reactive oxygen species and p38 MAPK in the induction of the pro-adhesive endothelial state mediated by IgG from patients with antiphospholipid syndrome. *Int Immunol.* 2005;17(4):489-500.
- [206] **Montiel-Manzano G, Romay-Penabad Z Fau - Papalardo de Martinez E, Papalardo de Martinez E Fau - Meillon-Garcia LA, Meillon-Garcia La Fau - Garcia-Latorre E, Garcia-Latorre E Fau - Reyes-Maldonado E, Reyes-Maldonado E Fau - Pierangeli SS, et al.** In vivo effects of an inhibitor of nuclear factor-kappa B on thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:540-53.
- [207] **Hulstein JJ, Lenting Pj Fau - de Laat B, de Laat B Fau - Derksen RHWM, Derksen Rh Fau - Fijnheer R, Fijnheer R Fau - de Groot PG, de Groot PG.** beta2-Glycoprotein I inhibits von Willebrand factor dependent platelet adhesion and aggregation. *Blood.* 2007;110(5):1483-91.

- [208] **Cariou R Fau - Tobelem G, Tobelem G Fau - Soria C, Soria C Fau - Caen J, Caen J.** Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. *N Engl J Med.* 1986;314(18):1193-4.
- [209] **Galli M, Willems Gm Fau - Rosing J, Rosing J Fau - Janssen RM, Janssen Rm Fau - Govers-Riemslog JWP, Govers-Riemslog Jw Fau - Comfurius P, Comfurius P Fau - Barbui T, et al.** Anti-prothrombin IgG from patients with antiphospholipid antibodies inhibits the inactivation of factor Va by activated protein C. *Br J Haematol.* 2005;129(2):240-7.
- [210] **Le Thi Huong D, Wechsler B Fau - Piette JC, Piette JC.** Pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Rev Med Interne.* 2008;29(9):725-30.
- [211] **Ames PR, Tommasino C Fau - Iannaccone L, Iannaccone L Fau - Brillante M, Brillante M Fau - Cimino R, Cimino R Fau - Brancaccio V, Brancaccio V.** Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies--a crucial role for acquired free protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 1996;76(2):190-4.
- [212] **Arnaud L, Mathian A, Le Thi Huong D, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z.** Syndrome des antiphospholipides et grossesse. *La Revue de Médecine Interne.* 2011;32:S26-S30.
- [213] **Devreese Km Fau - Hoylaerts MF, Hoylaerts MF.** Is there an association between complement activation and antiphospholipid antibody-related thrombosis? *Thromb Haemost.* 2010;104(6):1279-81.
- [214] **Fischetti F, Durigutto P Fau - Pellis V, Pellis V Fau - Debeus A, Debeus A Fau - Macor P, Macor P Fau - Bulla R, Bulla R Fau - Bossi F, et al.** Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood.* 2005;106(7):2340-6.
- [215] **Pierangeli SS, Vega-Ostertag M Fau - Liu X, Liu X Fau - Girardi G, Girardi G.** Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:413-20.

- [216] **Romay-Penabad Z, Liu Xx Fau - Montiel-Manzano G, Montiel-Manzano G Fau - Papalardo De Martinez E, Papalardo De Martinez E Fau - Pierangeli SS, Pierangeli SS.** C5a receptor-deficient mice are protected from thrombophilia and endothelial cell activation induced by some antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:554-66.
- [217] **Shinzato MM, Bueno C Fau - Trindade Viana VS, Trindade Viana Vs Fau - Borba EF, Borba Ef Fau - Goncalves CR, Goncalves Cr Fau - Bonfa E, Bonfa E.** Complement-fixing activity of anticardiolipin antibodies in patients with and without thrombosis. *Lupus.* 2005;14(12):953-8.
- [218] **Peerschke EI, Yin W Fau - Alpert DR, Alpert Dr Fau - Roubey RAS, Roubey Ra Fau - Salmon JE, Salmon Je Fau - Ghebrehiwet B, Ghebrehiwet B.** Serum complement activation on heterologous platelets is associated with arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2009;18(6):530-8.
- [219] **Redecha P, Tilley R Fau - Tencati M, Tencati M Fau - Salmon JE, Salmon Je Fau - Kirchhofer D, Kirchhofer D Fau - Mackman N, Mackman N Fau - Girardi G, et al.** Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. *Blood.* 2007;110(7):2423-31.
- [220] **Oku K, Atsumi T Fau - Bohgaki M, Bohgaki M Fau - Amengual O, Amengual O Fau - Kataoka H, Kataoka H Fau - Horita T, Horita T Fau - Yasuda S, et al.** Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):1030-5.
- [221] **Francis J, Rai R Fau - Sebire NJ, Sebire Nj Fau - El-Gaddal S, El-Gaddal S Fau - Fernandes MS, Fernandes Ms Fau - Jindal P, Jindal P Fau - Lokugamage A, et al.** Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2006;12(7):435-42.

- [222] **Shamonki JM, Salmon Je Fau - Hyjek E, Hyjek E Fau - Baergen RN, Baergen RN.** Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):167.e1-5.
- [223] **Pierangeli SS, Girardi G Fau - Vega-Ostertag M, Vega-Ostertag M Fau - Liu X, Liu X Fau - Espinola RG, Espinola Rg Fau - Salmon J, Salmon J.** Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2120-4.
- [224] **Carrera-Marin A, Romay-Penabad Z, Qu H, Papalardo E, Lambris J, Reyes Maldonado E, et al.** A c5a receptor antagonist ameliorates in vivo effects of antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009;60(s767).
- [225] **Lambrianides A, Carroll Cj Fau - Pierangeli SS, Pierangeli Ss Fau - Pericleous C, Pericleous C Fau - Branch W, Branch W Fau - Rice J, Rice J Fau - Latchman DS, et al.** Effects of polyclonal IgG derived from patients with different clinical types of the antiphospholipid syndrome on monocyte signaling pathways. *J Immunol.* 2010;184(12):6622-8.
- [226] **Di Simone N, Meroni Pl Fau - de Papa N, de Papa N Fau - Raschi E, Raschi E Fau - Caliandro D, Caliandro D Fau - De Carolis CS, De Carolis Cs Fau - Khamashta MA, et al.** Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):140-50.
- [227] **Belizna CC, Richard V Fau - Primard E, Primard E Fau - Kerleau JM, Kerleau Jm Fau - Cailleux N, Cailleux N Fau - Louvel JP, Louvel Jp Fau - Marie I, et al.** Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome: an intrinsic finding. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(6):373-80.
- [228] **Belizna CC, Richard V, Thuillez C, Levesque H, Shoenfeld Y.** Insights into atherosclerosis therapy in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2007;7(1):46-51.

- [229] **Hachulla E, Piette AM, Hatron PY, Blétry O.** Aspirine et syndrome des antiphospholipides. *La Revue de Médecine Interne.* 2000;21:S83-S8.
- [230] **Ortel TL, Erkan D, Lockshin MD.** 61 - Antiphospholipid Syndrome. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM, editors. *Clinical Immunology (Fifth Edition).* London: Content Repository Only!; 2019. p. 835-41.e1.
- [231] **Miyakis S, Lockshin Md Fau - Atsumi T, Atsumi T Fau - Branch DW, Branch Dw Fau - Brey RL, Brey Rl Fau - Cervera R, Cervera R Fau - Derksen RHWM, et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
- [232] **Arnaud L, Amoura Z.** Syndrome des anticorps antiphospholipides. *EMC - Traité de Médecine Akos.* 2012;7(3):1-4.
- [233] **SARROT-REYNAULD DF.** Syndrome des antiphospholipides. *Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble.* 2005.
- [234] **Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Morel N, Vauthier D, Tsatsaris V, Pannier E, et al.** Lupus systémique et syndrome des antiphospholipides : comment prendre en charge la grossesse ? *La Revue de Médecine Interne.* 2015;36(3):173-81.
- [235] **Costedoat-Chalumeau N, Guettrot-Imbert G, Leguern V, Leroux G, Le Thi Huong D, Wechsler B, et al.** Grossesse et syndrome des antiphospholipides. *La Revue de Médecine Interne.* 2012;33(4):209-16.
- [236] **Milan KE, Branch DW.** CHAPTER 54 - Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. In: Lahita RG, editor. *Systemic Lupus Erythematosus (Fifth Edition).* San Diego: Academic Press; 2011. p. 1015-25.
- [237] **de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, et al.** 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13(8):795-813.

- [238] **Zuily S, Regnault V Fau - Selton-Suty C, Selton-Suty C Fau - Eschwege V, Eschwege V Fau - Bruntz JF, Bruntz Jf Fau - Bode-Dotto E, Bode-Dotto E Fau - De Maistre 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;124(2):215-24.
- [239] **Turiel M, Sarzi-Puttini P Fau - Peretti R, Peretti R Fau - Bonizzato S, Bonizzato S Fau - Muzzupappa S, Muzzupappa S Fau - Atzeni F, Atzeni F Fau - Rossi E, et al.** Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol*. 2005;96(4):574-9.
- [240] **D. Wahl MD, S. Zuily, V. Eschwège, S. Mohamed, T. Lecompte, V. Regnault.** Syndrome des antiphospholipides. In: SAS EM, editor. *La maladie thromboembolique veineuse* 2015. p. 201-5.
- [241] **Cervera R, Boffa Mc Fau - Khamashta MA, Khamashta Ma Fau - Hughes GRV, Hughes GR.** The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):889-93.
- [242] **Geri G, Cacoub P.** Atteinte cardiaque au cours du syndrome des antiphospholipides. *La Presse Médicale*. 2011;40(7):758-64.
- [243] **Tektonidou MG, Ioannidis Jp Fau - Moysakis I, Moysakis I Fau - Boki KA, Boki Ka Fau - Vassiliou V, Vassiliou V Fau - Vlachoyiannopoulos PG, Vlachoyiannopoulos Pg Fau - Kyriakidis MK, et al.** Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(1):43-8.
- [244] **Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramon E, et al.** Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1011-8.

- [245] **Yelnik CM, Lambert M, Hachulla E.** Manifestations neurologiques centrales du syndrome des anticorps antiphospholipides. *Pratique Neurologique - FMC.* 2015;6(4):245-53.
- [246] **Cervera R, Piette Jc Fau - Font J, Font J Fau - Khamashta MA, Khamashta Ma Fau - Shoenfeld Y, Shoenfeld Y Fau - Camps MT, Camps Mt Fau - Jacobsen S, et al.** Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-27.
- [247] **Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, Cuadrado MJ, Erkan D, Andreoli L, et al.** The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):2028-33.
- [248] **Frances C, Piette JC.** The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2000;15(2):139-43.
- [249] **Stojanovich L, Kontic M Fau - Smiljanic D, Smiljanic D Fau - Djokovic A, Djokovic A Fau - Stamenkovic B, Stamenkovic B Fau - Marisavljevic D, Marisavljevic D.** Association between non-thrombotic neurological and cardiac manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(5):756-60.
- [250] **Miesbach W, Gilzinger A Fau - Gokpinar B, Gokpinar B Fau - Claus D, Claus D Fau - Scharrer I, Scharrer I.** Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with neurological symptoms. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(2):135-42.
- [251] **Shoenfeld Y, Lev S Fau - Blatt I, Blatt I Fau - Blank M, Blank M Fau - Font J, Font J Fau - von Landenberg P, von Landenberg P Fau - Lev N, et al.** Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2014 31(7):1344-8.

- [252] **de Carvalho JF, Pasoto Sg Fau - Appenzeller S, Appenzeller S.** Seizures in primary antiphospholipid syndrome: the relevance of smoking to stroke. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:1-7.
- [253] **Vilisaar J, Wilson M Fau - Niepel G, Niepel G Fau - Blumhardt LD, Blumhardt Ld Fau - Constantinescu CS, Constantinescu CS.** A comparative audit of anticardiolipin antibodies in oligoclonal band negative and positive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(4):378-80.
- [254] **Schwartz M, Rochas M Fau - Weller B, Weller B Fau - Sheinkman A, Sheinkman A Fau - Tal I, Tal I Fau - Golan D, Golan D Fau - Toubi N, et al.** High association of anticardiolipin antibodies with psychosis. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(1):20-3.
- [255] **Francès C, Barete S, Soria A.** Manifestations dermatologiques du syndrome des antiphospholipides. *La Revue de Médecine Interne.* 2012;33(4):200-5.
- [256] **Frances C, Niang S Fau - Laffitte E, Laffitte E Fau - Pelletier Fl, Pelletier Fl Fau - Costedoat N, Costedoat N Fau - Piette JC, Piette JC.** Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1785-93.
- [257] **Francès C.** Manifestations cutanées du syndrome des antiphospholipides (SAPL). *La Revue de Médecine Interne.* 2015;36:A14-A5.
- [258] **Dekeyser M, Zuily S, Champigneulle J, Eschwège V, Frimat L, Perret-Guillaume C, et al.** Le syndrome des antiphospholipides en néphrologie. Atteinte rénale et aspects pratiques de la prise en charge. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2014;10(1):1-9.
- [259] **Meyer O.** 3 - Manifestations cliniques et biologiques Diagnostic du lupus érythémateux. In: Lipsker D, Sibilia J, editors. *Lupus érythémateux.* Paris: Elsevier Masson; 2013. p. 41-72.

- [260] **Zuily S, Siddique S, Wahl D.** Chapitre 57 - Atteinte artérielle du syndrome des antiphospholipides. *Maladies Artérielles*. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 509-12.
- [261] **Espinosa G, Santos E Fau - Cervera R, Cervera R Fau - Piette J-C, Piette Jc Fau - de la Red G, de la Red G Fau - Gil V, Gil V Fau - Font J, et al.** Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 86 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(2):106-18.
- [262] **Rosenthal E, Sangle SR, Khamashta MA, D'Cruz D, Hughes GRV.** Manifestations osseuses du syndrome des antiphospholipides. *La Revue de Médecine Interne*. 2007;28(2):103-7.
- [263] **Suvajac G, Stojanovich L Fau - Milenkovich S, Milenkovich S.** Ocular manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2007;6(6):409-14.
- [264] **Costedoat-Chalumeau N, Chastre J, Piette JC.** Le syndrome catastrophique des antiphospholipides. *La Revue de Médecine Interne*. 2012;33:S21-S4.
- [265] **Asherson RA, Cervera R Fau - Piette JC, Piette Jc Fau - Font J, Font J Fau - Lie JT, Lie Jt Fau - Burcoglu A, Burcoglu A Fau - Lim K, et al.** Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(3):195-207.
- [266] **Bucciarelli S, Cervera R Fau - Espinosa G, Espinosa G Fau - Gomez-Puerta JA, Gomez-Puerta Ja Fau - Ramos-Casals M, Ramos-Casals M Fau - Font J, Font J.** Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev*. 2006;6(2):72-5.
- [267] **Cervera R, Bucciarelli S Fau - Plasin MA, Plasin Ma Fau - Gomez-Puerta JA, Gomez-Puerta Ja Fau - Plaza J, Plaza J Fau - Pons-Estel G, Pons-Estel G Fau - Shoenfeld Y, et al.** Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun*. 2009;32(3-4):240-5.

- [268] **Cervera R, Font J Fau - Gomez-Puerta JA, Gomez-Puerta Ja Fau - Espinosa G, Espinosa G Fau - Cucho M, Cucho M Fau - Bucciarelli S, Bucciarelli S Fau - Ramos-Casals M, et al.** Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1205-9.
- [269] **Asherson RA, Espinosa G Fau - Menahem S, Menahem S Fau - Vinh J, Vinh J Fau - Bucciarelli S, Bucciarelli S Fau - Bosch X, Bosch X Fau - Cervera R, et al.** Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome: report of three cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(6):366-72.
- [270] **Erkan D, Espinosa G Fau - Cervera R, Cervera R.** Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev.* 2010;10(2):74-9.
- [271] **Sibilia J.** Syndrome des antiphospholipides : pourquoi faut-il y penser et comment faire le diagnostic ? *Revue du Rhumatisme.* 2003;70(3):228-34.
- [272] **Pengo V, Ruffatti A, Del Ross T, Tonello M, Cuffaro S, Hoxha A, et al.** Confirmation of initial antiphospholipid antibody positivity depends on the antiphospholipid antibody profile. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2013;11(8):1527-31.
- [273] **Pengo V, Tripodi A Fau - Reber G, Reber G Fau - Rand JH, Rand Jh Fau - Ortel TL, Ortel Tl Fau - Galli M, Galli M Fau - De Groot PG, et al.** Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1737-40.
- [274] **Martine Alhenc-Gelas M-FA, Bénédicte Delahousse, Geneviève Freyburger, Agnès Le Querrec, Guido Reber.** La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse: état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang thrombose vaisseaux.* 2009;21(S2):12-39.

- [275] **Caquet R.** Temps de céphaline avec activateur – temps de céphaline kaolin. In: Caquet R, editor. 250 examens de laboratoire (Douzième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2015. p. 343-4.
- [276] **Lindahl TL, Baghaei F Fau - Blixter IF, Blixter If Fau - Gustafsson KM, Gustafsson Km Fau - Stigendal L, Stigendal L Fau - Sten-Linder M, Sten-Linder M Fau - Strandberg K, et al.** Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):371-8.
- [277] **Jeanne L.** Anticoagulants lupiques: mise au point. *Option/Bio.* 2011;22(464):20-1.
- [278] **Lippi G Fau - Salvagno GL, Salvagno GI Fau - Montagnana M, Montagnana M Fau - Poli G, Poli G Fau - Guidi GC, Guidi GC.** Influence of centrifuge temperature on routine coagulation testing. *Clin Chem.* 2016;52(3):537-8.
- [279] **Miyara M, Diemert MC, Amoura Z, Musset L.** Anticorps antiphospholipides en pratique. *La Revue de Médecine Interne.* 2012;33(4):176-80.
- [280] **Wolgast LR.** Chapter 158 - Laboratory Diagnosis of Lupus Anticoagulant and Antiphospholipid Antibodies. In: Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M, editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*: Elsevier; 2019. p. 925-31.
- [281] **Kershaw G.** Performance of Activated Partial Thromboplastin Time (APTT): Determining Reagent Sensitivity to Factor Deficiencies, Heparin, and Lupus Anticoagulants. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:75-83.
- [282] **Fritsma GA, Dembitzer Fr Fau - Randhawa A, Randhawa A Fau - Marques MB, Marques Mb Fau - Van Cott EM, Van Cott Em Fau - Adcock-Funk D, Adcock-Funk D Fau - Peerschke EI, et al.** Recommendations for appropriate activated partial thromboplastin time reagent selection and utilization. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(6):904-8.

- [283] **Roshal M, Reyes Gil M.** Chapter 129 - Activated Partial Thromboplastin Time. In: Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M, editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*: Elsevier; 2019. p. 779-81.
- [284] **Pengo V, Bison E, Banzato A, Zoppellaro G, Jose SP, Denas G.** Lupus Anticoagulant Testing: Diluted Russell Viper Venom Time (dRVVT). *Methods Mol Biol.* 2017;1646:169-76.
- [285] **Jacob J, Goldstein Y, Reyes Gil M.** Chapter 161 - Molecular Testing in Coagulation. In: Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M, editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*: Elsevier; 2019. p. 945-53.
- [286] **Persijn L, Decavele As Fau - Schouwers S, Schouwers S Fau - Devreese K, Devreese K.** Evaluation of a new set of automated chemiluminescence assays for anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in the laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2011;128(6):565-9.
- [287] **Senant M, Rostane H, Fernani-Oukil F, Hosking F, Bellery F, Courchinoux A, et al.** Increased Performances of the Biological Diagnosis of the Antiphospholipid Syndrome by the Use of a Multiplex Assay. *J Immunol Res.* 2015;2015(2314-7156):983094.
- [288] **Pelkmans L, Kelchtermans H, de Groot PG, Zuily S, Regnault V, Wahl D, et al.** Variability in exposure of epitope G40-R43 of domain i in commercial anti-beta2-glycoprotein I IgG ELISAs. *PLoS One.* 2013;8(8):e71402.
- [289] **Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL, et al.** Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(5):792-5.
- [290] **Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese KM.** IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2016;14(8):1530-48.

- [291] **Mehrani T, Petri M.** Association of IgA Anti-beta2 glycoprotein I with clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2011;38(1):64-8.
- [292] **Murthy V, Willis R, Romay-Penabad Z, Ruiz-Limon P, Martinez-Martinez LA, Jatwani S, et al.** Value of isolated IgA anti-beta2 -glycoprotein I positivity in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3186-93.
- [293] **Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, Atsumi T, Chighizola CB, Forastiero R, et al.** 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):917-30.
- [294] **Desauw C, Hachulla E Fau - Boumbar Y, Boumbar Y Fau - Bouroz-Joly J, Bouroz-Joly J Fau - Ponard D, Ponard D Fau - Arvieux J, Arvieux J Fau - Dubucquoi S, et al.** [Antiphospholipid syndrome with only antiphosphatidylethanolamine antibodies: report of 20 cases]. *Rev Med Interne.* 2002;23(4):357-63.
- [295] **Mauge L, Passeron A, Alhenc-Gelas M, Pouchot J, Darnige L.** Activated partial thromboplastin time sensitivity to lupus anticoagulant in a patient with transient arthritis and lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome. *Ann Hematol.* 2015;94(4):713-5.
- [296] **Bertolaccini ML, Sciascia S, Murru V, Garcia-Fernandez C, Sanna G, Khamashta MA.** Prevalence of antibodies to prothrombin in solid phase (aPT) and to phosphatidylserine-prothrombin complex (aPS/PT) in patients with and without lupus anticoagulant. *Thromb Haemost.* 2013;109(2):207-13.
- [297] **Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML.** Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2014;111(2):354-64.

- [298] **Devreese K, Peerlinck K Fau - Arnout J, Arnout J Fau - Hoylaerts MF, Hoylaerts MF.** Laboratory detection of the antiphospholipid syndrome via calibrated automated thrombography. *Thromb Haemost.* 2009;101(1):185-96.
- [299] **Zuily S, Ait Aissa K, Membre A, Regnault V, Lecompte T, Wahl D.** Thrombin generation in antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2012;21(7):758-60.
- [300] **de Laat B, Derksen Rh Fau - Urbanus RT, Urbanus Rt Fau - de Groot PG, de Groot PG.** IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood.* 2005;105(4):1540-5.
- [301] **De Laat B, Derksen Rh Fau - Reber G, Reber G Fau - Musial J, Musial J Fau - Swadzba J, Swadzba J Fau - Bozic B, Bozic B Fau - Cucnik S, et al.** An international multicentre-laboratory evaluation of a new assay to detect specifically lupus anticoagulants dependent on the presence of anti-beta2-glycoprotein autoantibodies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):149-53.
- [302] **Otomo K, Atsumi T Fau - Amengual O, Amengual O Fau - Fujieda Y, Fujieda Y Fau - Kato M, Kato M Fau - Oku K, Oku K Fau - Horita T, et al.** Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):504-12.
- [303] **Sciascia S, Sanna G Fau - Murru V, Murru V Fau - Roccatello D, Roccatello D Fau - Khamashta MA, Khamashta Ma Fau - Bertolaccini ML, Bertolaccini ML.** GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(8):1397-403.
- [304] **Zuily S, de Laat B, Mohamed S, Kelchtermans H, Shums Z, Albesa R, et al.** Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(11):2071-5.

- [305] **Sciascia S, Murru V Fau - Sanna G, Sanna G Fau - Roccatello D, Roccatello D Fau - Khamashta MA, Khamashta Ma Fau - Bertolaccini ML, Bertolaccini ML.** Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities. *J Thromb Haemost.* 2012;10(12):2512-8.
- [306] 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies - Abstract Index. *Lupus.* 2016;25(1 Suppl):101-4.
- [307] **Pengo V, Bison E, Denas G, Jose SP, Zoppellaro G, Banzato A.** Laboratory Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(5):439-44.
- [308] **Agostinis C, Durigutto P, Sblattero D, Borghi MO, Grossi C, Guida F, et al.** A non-complement-fixing antibody to beta2 glycoprotein I as a novel therapy for antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2017;123(22):3478-87.

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلة صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 44

سنة : 2019

## التشخيص البيولوجي لمتلازمة مضادات الدهون الفسفورية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2019

من طرفه

السيد أنس باباخويا

المزاد في 21 أبريل 1993 بتارودانت

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : متلازمة؛ مضادات الدهون الفسفورية؛ جسم مضاد؛ التخثر الدموي؛  
الذئبة

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سكينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية