

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 74

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Mlle. Najwa MODNI

Née le 24 Juin 1990

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Anticoagulant lupique – Anticardiolipine – Anti β 2-GPI – Thrombose –
Perte fœtale.

JURY

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. A. DAMI

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
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	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiothérapie

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. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
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

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
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
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

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. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
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. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

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

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. Hop.d'Enfants
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale



Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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. BICHTA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdelouhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie

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. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

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
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique



(mise en disponibilité)

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. KEBDANI Tayeb

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

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Microbiologie
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie



Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
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 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
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
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie



Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
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 *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-physiologie



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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

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
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
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
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

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

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

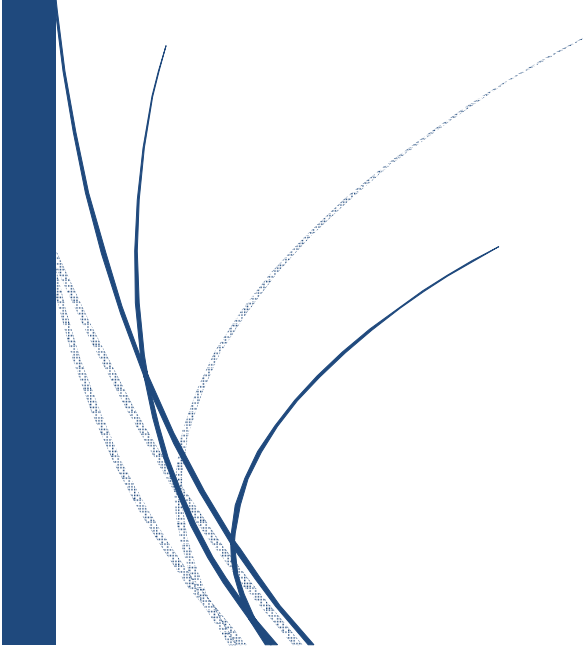
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces





LOUANGE A DIEU

Que la prière et le salut soit sur le prophète.

Que ce présent mémoire présente mon aviné.

Je dédie ce travail :

A MES TRÈS CHÈRS PARENTS,

*A mon très cher père, merci pour votre amour,
pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis,
pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu,
pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement
sans limites que vous ne cessez de m'offrir...*

*A ma très chère mère, merci pour vous être sacrifiée
pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans
relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants,
merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles,
pour votre courage et patience...*

*Mes chers parents, aucun mot ne pourra exprimer
mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression
de mes sentiments les plus forts, mon profond respect
et ma plus grande gratitude.*

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.

A MA TRÈS CHÈRE SŒUR SAMIRA

*Pour le soutien et le dévouement dont tu m'a fait preuve
le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail.*

*Qu'il soit le témoignage de mon affection
et la récompense de tes sacrifices.*

*Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente
sur qui je peux compter.*

*Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites
ainsi que ta petite famille.*

A MES FRÈRES AMINE, HAKIM ET YASSINE

*Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur les jours de
préparation, je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et
affection. Que dieu vous protège.*

A MES NIECES MES BOUTS D CHOUX

SARA ET HAJAR,

Je vous aime tant.



A MES GRANDS PARENTS

Que Dieu vous accorde sa miséricorde.

*A TOUTE LA FAMILLE
MODNI ET RHAZOIANI*

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes cotés, et je vous
souhaite beaucoup de bonheur.*

*Veillez retrouver en ce travail l'expression
de mon amour, ma gratitude et mon grand attachement.*



A MES TRÈS CHÈRES AMIS (ES)

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration
de ce travail.*



*A TOUS CEUX QUI ME SONT TRÈS CHÈRS
ET QUE J'AI OMIS DE CITER*

*A TOUTES LES PERSONNES MALADES
ET QUI SOUFFRENT*

*Que Dieu vous garde et vous accorde des jours
meilleurs.*



Remerciements



*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE
DE JURY MADAME M. NAZIH, PROFESSEUR
AGREGEE D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE*

*En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous avons eu la chance et le privilège d'être parmi vos étudiants et de profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.
Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.*

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR
DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MASRAR
PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE,*

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts
que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.
Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les
étapes de ce travail.
Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous
remercions pour vos efforts inlassables.
Veuillez accepter ma profonde reconnaissance.*

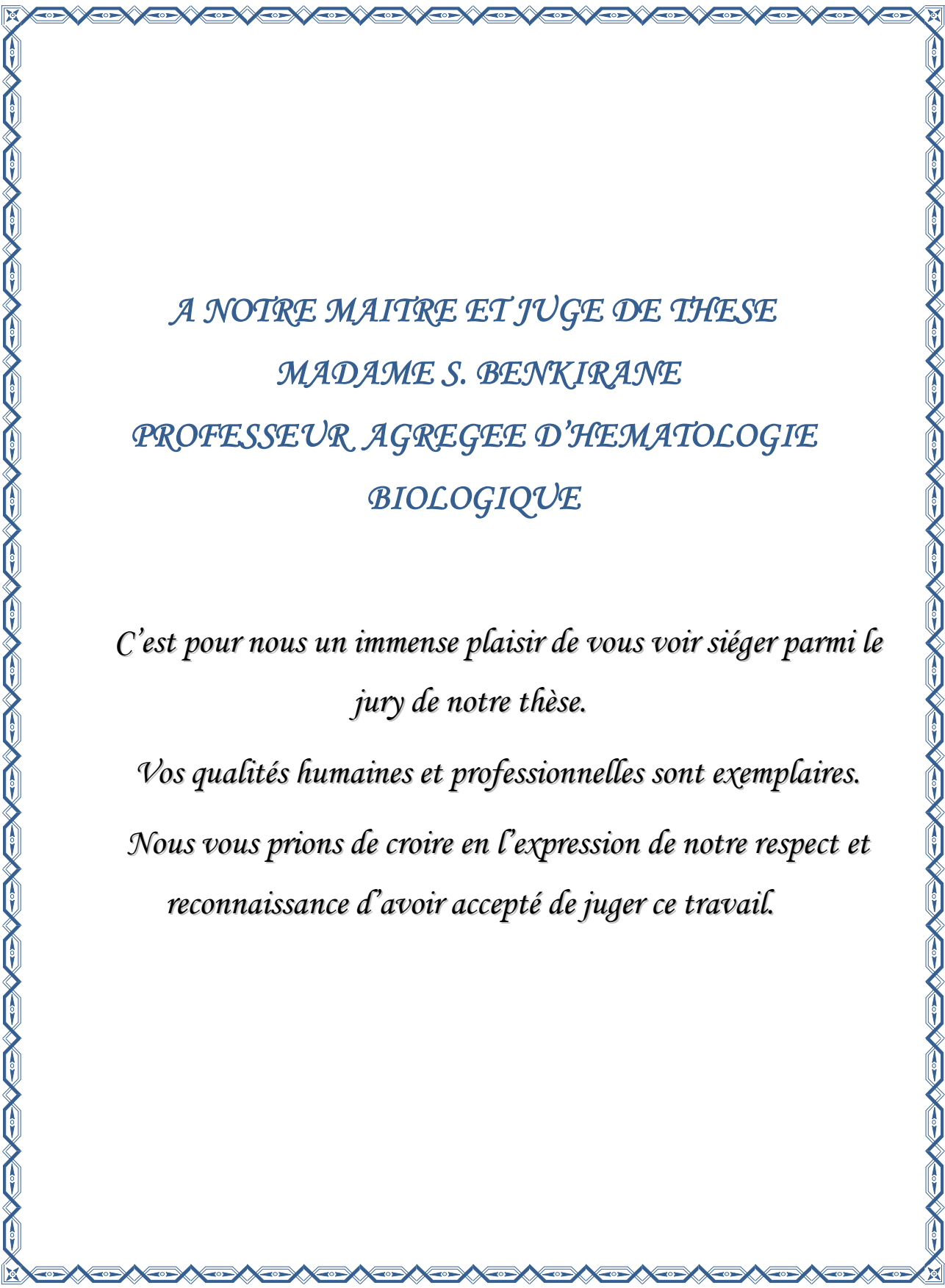


*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
A. DAMI, PROFESSEUR DE BIOCHIMIE*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.*

*Permettez-nous de vous exprimer notre admiration pour vos
qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs
remerciements.*



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME S. BENKIRANE
PROFESSEUR AGREGÉE D'HEMATOLOGIE
BIOLOGIQUE

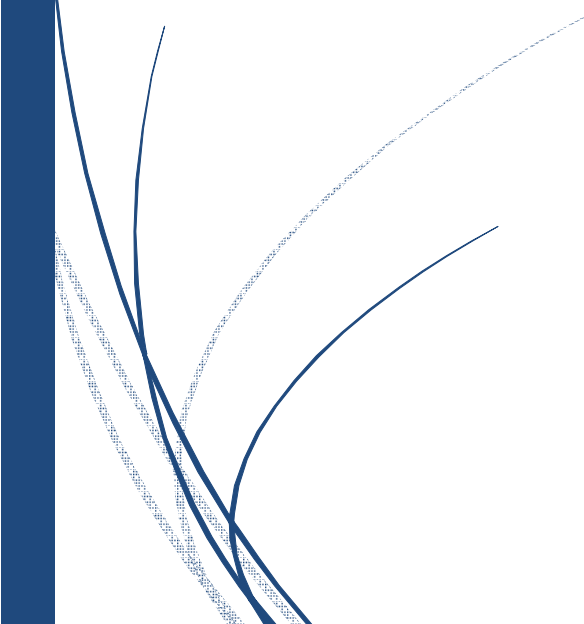
*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le
jury de notre thèse.*

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

*Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et
reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.*



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

ACC	: Anticoagulant circulant
aCL	: Anticorps anticardiolipine
AIT	: Accident ischémique transitoire
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AOD	: Anticoagulants oraux directs
aPE	: Anti-phosphatidyléthanolamine
aPLs	: Anticorps antiphospholipides
ApoR2'	: Récepteur 2' de l'apolipoprotéine E
aPT	: Anti-prothrombine
ARA	: American Rheumatism Association
AT	: Antithrombine
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
AVK	: Antivitamines K
CAPS	: Catastrophic antiphospholipid syndrome
CD20	: Cluster de différenciation 20
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMV	: Cytomégalovirus
Crry-Ig	: Complement receptor 1-related gene/protein y- Ig
dRVVT	: Temps de venin de vipère Russell dilué
EBV	: Epstein-Barr Virus
EEG	: Electroencéphalogramme
Elisa	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ECMO	: Extracorporeal membrane oxygenation
ET-1	: Endothéline-1
Euro-APS	: Europhospholipid project
FC	: Fausses couches
FCS	: Fausses couches spontanées
FDRCV	: Facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels
GAPSS	: Global Anti-Phospholipid Syndrome Score
GLA	: Acide γ -carboxyglutamique

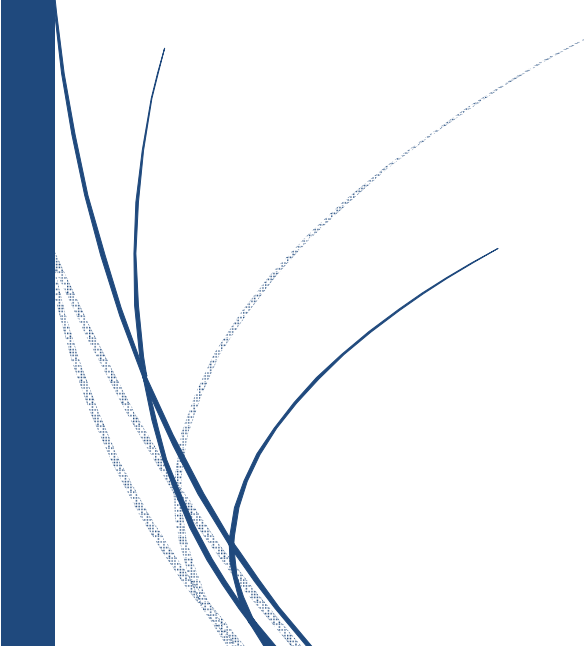
GPL	: G phospholipid
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HCG	: Hormone Chorionique Gonadotrope
HCQ	: Hydroxychloroquine
HELLP syndrome	: Haemolysis elevated liver enzyme low platelet
HLA	: Human leukocyte antigen
HNF	: Héparine non fractionnée
HTA	: Hypertension artérielle
IDM	: Infarctus du myocarde
IgIV	: Immunoglobulines intraveineuses
IgM, IgA et IgG	: Immunoglobuline M, A, G
INR	: International Normalized Ratio
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
ISTH	: International Society of Thrombosis and Haemostasis
KCT	: Kaolin clotting time
KD	: Kilodalton
KHPM	: High Molecular Weight Kininogen
LA	: Anticoagulant lupique
LDL	: Low density lipoprotein
LEAD	: Lupus érythémateux aigu disséminé
LES	: Lupus érythémateux systémique
Lp	: Lipoprotéine
M	: Malade
MAPkinase p38	: Mitogen-activated protein kinases P38
MAT	: Microangiopathie thrombotique
MFIU	: Mort fœtal in utero
MPL	: M phospholipid
mTOR	: Mechanistic target of rapamycin
MyD88-	: Myeloid Differentiation factor 88
NACO	: Nouveaux anticoagulants oraux
NK-kB	: Nuclear factor-kappa B
ONA	: Ostéonécrose aseptique

PAI	: Plasminoge activator inhibitor
PAP-1	: Placental anticoagulant protein 1
PCa	: Protéine C activée
PE	: Pré-éclampsie
PE	: Phosphatidyléthanolamine
PE-HK	: Phosphatidyléthanolamine-High Molecular Weight Kininogen
PL	: Phospholipides
PM	: Poids moléculaire
PRES	: Encéphalopathie postérieure réversible
PS/PT	: Prothrombine/phosphatidylsérine
PTT	: Purpura thrombotique thrombocytopénique
RATIO	: Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives
RCIU	: Restriction de croissance in utero
RFLP	: Parrestriction fragment length polymorphism
SA	: Semaines d'aménorrhée
SAPL	: Le syndrome des antiphospholipides
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigüe
SEP	: Sclérose en plaques
SIRS	: Syndrome de réponse inflammatoire systémique
sVEGFR -1	: Human soluble vascular endothelial growth factor receptor-1
T	: Temoin
TCA	: Temps de céphaline avec activateur
TCK	: Temps de céphaline kaolin
Test BW	: Test de Bordet-Wasserman
TF	: Facteur Tissulaire
TFPI	: Tissue factor pathway inhibitor type I
TIH	: Thrombopénie induite par l'héparine
TLR4	: Récepteur toll-ike 4
TNFα	: Tumor necrosis factor α
tPA	: Tissue plasminogen activator
TPHA	: Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay
TRAP	: Thrombin receptor agonist peptide

TTD	: Temps de thromboplastine dilué
TXA2	: Thromboxane A2
UI	: Unité Internationale
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
VII	: Virus de l'immunodéficience humaine
β2-GPI	: Anticorps anti-bêta-2-glycoprotéine I
II	: Prothrombine
V	: Proaccélérine
VIII	: Facteur anti hémophilique A
IX	: Facteur anti hémophilique B
X	: Facteur Stuart
XI	: Facteur Rosenthal
XII	: Facteur Hageman



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

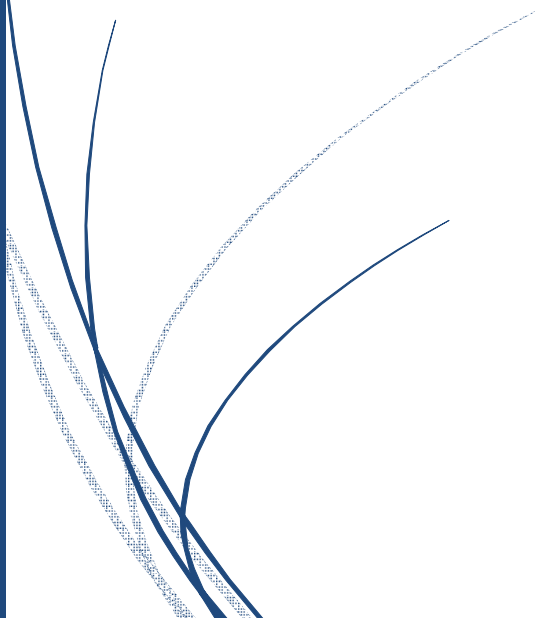
Figure. 1. Structure chimique générale des phospholipides.	9
Figure. 2. Classification des principaux anticorps anti-phospholipides	15
Figure. 3. Structure chimique du cardiolipide.	16
Figure. 4. Représentations structurales de la β 2-GPI. A : la forme ouverte, B : la forme fermée.	18
Figure. 5. Activation de la coagulation par le facteur tissulaire (TF) associé aux phospholipides de membrane en cas d'absence d'annexine V.....	34
Figure. 6. Modèle du mécanisme physiopathologique de l'annexine A5.....	36
Figure. 7. Interaction de la β 2-GPI avec l'annexine II, TLR4 et l'héparane sulfate de membrane endothéliale vasculaire.....	37
Figure. 8. Rôle de l'activation du complément dans les pertes fœtales induites par les aPLs.....	39
Figure. 9. Circulation veineuse collatérale thoracique supérieure révélatrice d'une thrombose veineuse sous- clavière gauche	47
Figure. 10. Thrombose cutanée dans le SAPL.....	47
Figure. 11. Livedo pathologique (mailles ouvertes) dans un contexte de syndrome des antiphospholipides.	57
Figure. 12. Gangrène distale digitale au cours du SAPL	58
Figure. 13. Nécrose cutanée du menton chez une patiente atteinte de HELLP syndrome révélant un syndrome primaire des antiphospholipides.	59
Figure. 14. Atteinte artériolaire rénale avec prolifération endothéliale (flèche) à la biopsie rénale.	62
Figure. 15. Radiographie du pied montrant une fracture du troisième métatarsien chez un patient présentant un syndrome des antiphospholipides secondaire.	63
Figure.16. Lésions cutanées de cuisse au moment du syndrome catastrophique avec CIVD	70
Figure. 17. Livedo témoin d'une ischémie microcirculatoire lors d'un épisode de SAPL catastrophique.....	70
Figure. 18. Anticorps détectés par Elisa aCL.	82
Figure. 19. Anticorps détectés par Elisa β 2-GPI1.	83
Figure. 20. Anticorps induisant une activité lupus anticoagulant.	87
Figure. 21. Algorithme décisionnel pour la recherche des anticorps anti-phospholipides	96
Figure. 22. Gestion du traitement antithrombotique au long cours chez les patients avec aPLs (à l'exclusion du SAPL obstétrical).	111
Figure. 23. Arbre décisionnel. Algorithme de traitement du syndrome catastrophique des antiphospholipides (d'après avec mise à jour en 2016)	118

LISTE DES TABLEAUX

Tableau. 1: Congrès internationaux sur les le syndrome des antiphospholipides.....	7
Tableau. 2: Caractéristiques des anticorps anticardiolipines.....	17
Tableau. 3 : Caractéristiques de la β 2-glycoprotéine I humaine.....	20
Tableau. 4 : Principaux mécanismes impliqués dans l'activité thrombogène des anticorps antiphospholipides	32
Tableau. 5: Syndrome catastrophique des antiphospholipides : consensus international sur les critères de classification	67
Tableau. 6 : Critères d'exclusion du syndrome des antiphospholipides primaire	73
Tableau. 7 : Principaux médicaments et principales maladies infectieuses potentiellement associés à la présence d'anticorps antiphospholipides	76
Tableau. 8 : Critères diagnostiques du SAPL : critères de Sapporo	78
Tableau. 9 : Critères diagnostiques du SAPL : critères de Sidney	79
Tableau. 10: détection des anticorps aCL et a β 2-GPI par Elisa : paramètres de variabilité des résultats	85
Tableau. 11: interférences analytiques et pièges pour l'interprétation des tests diagnostiques du syndrome des antiphospholipides.	97
Tableau. 12: Classification biologique du SAPL	98
Tableau. 13: La thromboprophylaxie primaire dans le syndrome des antiphospholipides	102
Tableau. 14 : La thromboprophylaxie secondaire dans le syndrome des antiphospholipides.	105
Tableau. 15 : Recommandations internationales pour le traitement du SAPL.....	110
Tableau. 16: Traitement du SAPL au cours de la grossesse.....	114



Sommaire



I. INTRODUCTION	2
II. Historique	4
III. DEFINITIONS :	9
III-1. Les phospholipides membranaires :	9
III-2. Les Anticorps antiphospholipides :	10
III-2-1. Les antigènes reconnus	11
III-2-2. La variété des anticorps antiphospholipides	12
III-2-3. Origine des anticorps antiphospholipides	13
III-2-4. Les anticorps antiphospholipides dits conventionnels	15
III-2-4-1. Anticorps anti-cardiolipine :	15
III-2-4-2. Anticorps anti-β2-glycoprotéine I ($\alpha\beta$2-GPI):	18
III-2-4-3. Le lupus anticoagulant (la):	21
III-2-5. Les autres spécificités :	22
III-2-5-1. Les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE)	22
III-2-5-2. Les anticorps anti-prothrombine (anti-PT)	23
III-2-5-3. Les anticorps anti-annexine V	24
III-2-5-4. Divers	24
III-3. Le syndrome des antiphospholipides	25
IV. EPIDEMIOLOGIE	28
V. PHYSIOPATHOLOGIE ET HISTOPATHOLOGIE	30
V-1. Physiopathologie	30
V-1-1. Antiphospholipides et facteurs de la coagulation ou de la fibrinolyse	31
V-1-1-1. Rôle de la β2-GPI et des anticorps $\alpha\beta$2-GPI:	33
V-1-1-2. Prothrombine (PT) et antiprothrombine	34

V-1-1-3. Rôle de l'annexine V et de l'annexine II et anticorps correspondants	34
V-1-1-4. Le tissu factor pathway inhibitor type I (TFPI)	38
V-1-1-5. Rôle du complément :	39
V-2. Histopathologie :	41
VI. GENETIQUE DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES	43
VII. MANIFESTATIONS CLINIQUES	45
VII-2. Les complications obstétricales :	47
VII-2-1. Complications maternelles	47
VII-2-1-1. Pré-éclampsie	48
VII-2-1-2. Syndrome HELLP	48
VII-2-1-3. Thromboses	48
VII-2-2. Complications fœtales	48
VII-2-3. Facteurs pronostiques	49
VII-3. Les manifestations cardiaques :	49
VII-3-1. Atteinte endocardique	49
VII-3-2. Atteinte coronaire	51
VII-3-3. Atteinte myocardique	52
VII-3-4. Thromboses intracardiaques	52
VII-3-5. Atteinte péricardique	53
VII-4. Manifestations neurologiques	53
VII-4-1. Manifestations neurologiques thrombotiques	53
VII-4-2. Manifestations neurologiques non thrombotiques	54
VII-5. Manifestations dermatologiques	56
VII-5-1. Livédo	56
VII-5-2. Ulcérations cutanées	57

VII-5-3. Gangrènes digitales.....	58
VII-5-4. Phlébites superficielles.....	58
VII-5-5. Lésions cutanées évoquant une vascularite.....	58
VII-5-6. Nécrose cutanée extensive superficielle.....	59
VII-5-7. Multiples hémorragies en flammèches sous-unguéales	59
VII-6. Manifestations rénales.....	60
VII-6-1. La forme artérielle.....	60
VII-6-2. La forme veineuse.....	62
VII-7. Manifestations osseuses	62
VII-7-1. Fractures non traumatiques du métatarse	62
VII-7-2. Ostéonécroses	63
VII-7-3. Ostéonécroses atypiques.....	63
VII-8. Manifestations endocriniennes :	64
VII-9. Manifestations hépatiques et digestives	64
VI-10. Manifestations hématologiques	65
VII-11. Manifestations respiratoires.....	65
VII-12. Manifestations rares du SAPL.....	65
VII-13. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides.....	66
VII-13-1. Critères de classification.....	66
VII-13-2. Physiopathologie.....	68
VII-13-3. Manifestations cliniques du syndrome catastrophique des antiphospholipides	68
VII-13. Le SAPL et Lupus	73
VIII. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :.....	76
VIII-1. Critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides	76
VIII-2. Tests de détection des anticorps anti-phospholipides	80

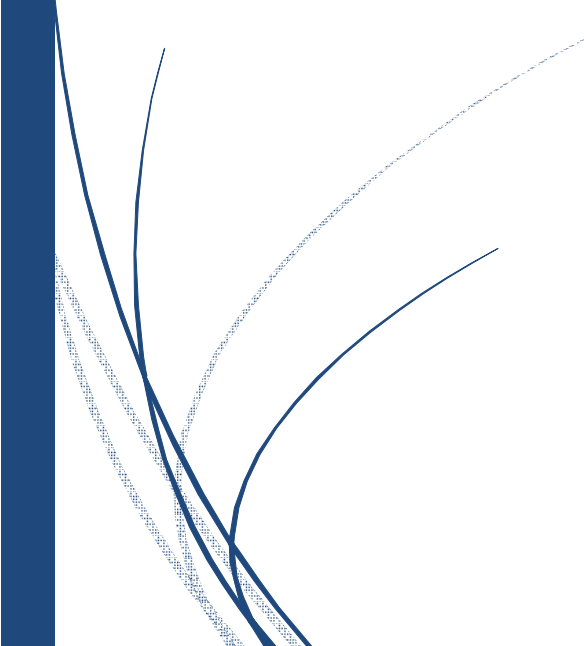
VIII-2-1. Tests immunologiques	80
VIII-2-1-1. Anticorps anticardiolipine	80
VIII-2-1-2. Anticorps anti-β2-glycoprotéine I	82
VIII-2-1-3. Recommandations	85
VIII-2-1-4. Discordances aCL/aβ2-GPI	86
VIII. 2.1.5. Les isotypes recherchés	86
VIII-2-2. Tests de coagulation : Anticoagulant lupique (LA)	87
VIII-2-2-1. Contraintes pré-analytiques	88
VIII-2-2-2. Choix des tests de dépistage	89
VIII-2-2-3. Les autres tests de dépistage	90
VIII-2-2-4. Mise en évidence d'une activité inhibitrice	90
VIII-2-2-5. Confirmation de la dépendance en antiphospholipides	91
VIII-2-2-6. Exclusion d'une coagulopathie associée	91
VIII-3. Autres tests immunologiques (non critères diagnostiques)	92
VIII. 3.1. Anti-phosphatidyléthanolamine (aPE)	92
VIII. 3.2. Anticorps antiprothrombine (aPT)	92
VII. 3.3. Anticorps anti-PS/PT	92
VIII. 4. Nouveaux marqueurs prédictifs	93
VIII. 4.1. Test de génération de thrombine	93
VIII. 4.2. Anticorps anti-domaine 1 de la β2GPI	93
VIII. 4.3. LA dépendant de la β2GPI	93
VIII. 4.4. Résistance à l'annexine V	93
VIII. 4.5. Combinaisons de tests incluant les aPLs non conventionnels	94
VIII. 5. En pratique : que prescrire ? Quand prescrire ? [15]	95
VIII. 6. Certaines situations cliniques ou traitements anticoagulants gênent la réalisation et l'interprétation des tests du diagnostic biologique du SAPL	97

VIII-7. Classification biologique du sapl	98
VIII-8. SAPL séronégatif	100
IX- TRAITEMANT	102
IX-1. Traitement du SAPL thrombotique.....	102
IX-1-1. Thromboprophylaxie primaire.....	102
IX-1-2. Thromboprophylaxie secondaire.....	104
IX-1-3. Nouveaux anticoagulants oraux	105
IX-1-4. Autres anticoagulants	106
IX-1-5. Statins.....	106
IX-1-6. Inhibiteurs de mTOR.....	107
IX-1-7. Thérapie d'appauvrissement cellulaire	107
IX-1-8. Inhibition du complément.....	108
IX-1-9. Glucocorticoïdes, échange de plasma et immunoglobulines intraveineuses	108
IX-1-10. Antagonistes des domaines I et V de la β 2-GPI.	109
IX-1-11. Recommandations internationales pour le traitement du syndrome des antiphospholipides.....	109
IX-2. Traitement du SAPL obstétrical	112
IX-2-1. Antécédent de fausses couches à répétition (SAPLobstétrical défini par des fausses couches récidivantes)	112
IX-2-2. Antécédent de MFIU, de pré-éclampsie ou de HELLP.....	112
IX-2-3. Antécédent de thrombose (SAPL artériel ou veineux).....	113
IX-2-4. Biologie antiphospholipides isolée	113
IX-2-5. SAPL obstétrical réfractaire	113
IX-3. Traitement DU CAPS	115
IX-3-1. Traitement de première ligne	115
IX-3-2. Traitement de deuxième ligne.....	116

IX-3-3. Autres traitements	116
IX-3-4. À distance du CAPS	117
IX-3-5. Prévention du CAPS	117
Conclusion	119
Bibliographie	125



Introduction



I. INTRODUCTION

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est 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) car ils peuvent être présents de façon transitoire chez certains patients sains comme en atteste leur recherche systématique les retrouvant pour les anticorps anticardiolipines chez 1 à 5,6 % des donneurs de sang et pour l'anticoagulant circulant chez 1,2 à 3,8 % des sujets sains et chez 11 à 16 % des sujets âgés. 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 anti-bêta-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 8^e Symposium international sur les anticorps antiphospholipides de Sapporo en 1998, ont été remplacés par ceux de Sidney (11^e 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.

La prise en charge thérapeutique repose sur le traitement anticoagulant à dose efficace maintenu de façon indéfinie, associé pour certaines déterminations à l'aspirine à dose antiagrégante, seule capable d'éviter une évolution récidivante, venant mettre en jeu le pronostic vital.

Le développement de marqueurs biologiques comme les anticorps antiphosphatidylsérine/prothrombine et de scores clinicobiologiques devrait permettre à l'avenir de mieux cibler les patients à risque et de leur proposer les thérapeutiques préventives des événements thrombotiques et des complications obstétricales les plus adaptées.

Notre objectif est de mettre le point sur les nouvelles données cliniques, physiopathologique et thérapeutiques de ce syndrome et sur les tests biologiques disponibles dans le domaine de la coagulation et des tests immunologiques, les aspects pratiques de l'interprétation des tests biologiques sont également discutés.



Historique

II. HISTORIQUE

Les anticorps antiphospholipides sont connus depuis longtemps comme marqueurs de la syphilis. Cependant, au cours du temps et des découvertes, leurs caractéristiques et leurs associations cliniques se sont considérablement diversifiées. C'est August Wasserman qui, en 1906 [1], est à l'origine de la découverte de ces anticorps avec 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). L'antigène utilisé dans le BW initial était un extrait de foies issus de fœtus avec syphilis congénitale appelé « réagine ». Il fut remplacé par un extrait de tissus sains grâce aux travaux de Landsteiner, et la méthode de détection évolua du test de fixation du complément au test de flocculation sur lame.

En 1941, Marie Pangborn démontrait que la réagine était un phospholipide anionique dénommé par la suite « cardiolipine » parce qu'il était isolé à partir de muscle cardiaque [2]. C'est ainsi que, durant plusieurs décennies, un extrait alcoolique de cœur de bœuf fut utilisé comme antigène dans le test de dépistage de la syphilis connu sous le terme de Venereal Disease Research Laboratory (VDRL). L'utilisation à grande échelle du VDRL dans le cadre des campagnes de dépistage de la syphilis allait permettre la mise en évidence d'un syndrome, jusque-là ignoré : le syndrome des antiphospholipides. En effet, ces campagnes ont révélé un nombre important d'individus avec une sérologie de la syphilis dite « faussement positive », car ils ne présentaient aucun symptôme clinique de la syphilis et le test d'immobilisation du tréponème était négatif. La plupart d'entre eux étaient des femmes.

En 1952, Moore et Mohr ont été les premiers à décrire une telle « fausse sérologie » [3]. Lorsqu'elle était transitoire, elle se retrouvait au cours de maladies infectieuses autres que la syphilis ; et lorsqu'elle était persistante, elle était le plus souvent associée à une maladie auto-immune, essentiellement le lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD). C'est ainsi que le « faux BW » était devenu un des critères biologiques de diagnostic du LEAD établis par l'American Rheumatism Association (ARA).

En 1952, la présence d'un temps prolongé de coagulation in vitro chez deux patients lupiques a permis l'introduction du terme «anticoagulant circulant» [4], devenu, 20 ans plus tard, «anticoagulant lupique» «LA». 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 [5]. C'est à partir de 1983 que Harris a largement contribué à l'étude des associations cliniques, avec la présence des anticorps anticardiolipine (aCL). Avec ses collaborateurs, ils ont mis au point un test radio-immunologique pour la détection des aCL [6], remplacé deux ans plus tard par un test Elisa, ce qui en a facilité l'usage et a permis d'étudier la signification clinique de ces anticorps chez les patients lupiques. Une incidence élevée de thromboses et de morbidité fœtale chez des patients lupiques positifs pour ces anticorps a été observée, et c'est ainsi qu'une nouvelle entité, à la fois clinique et biologique, a émergé. Elle fut, dans un premier temps, appelée «syndrome des anticardiolipine» [7, 8], puis SAPL parce que les anticorps reconnaissaient des phospholipides autres que la cardiolipine [9].

Depuis 1990, plusieurs équipes ont montré que les anticorps les plus pathogènes n'étaient pas dirigés uniquement contre les phospholipides anioniques mais contre les protéines plasmatiques liant ces phospholipides appelés cofacteurs protidiques: la bêta-2 glycoprotéine I (β 2-GPI) et la prothrombine, principalement.

D'autres cofacteurs protidiques, comme les protéines C et S, l'annexine V et le kininogène de haut poids moléculaire peuvent être plus rarement impliqués.

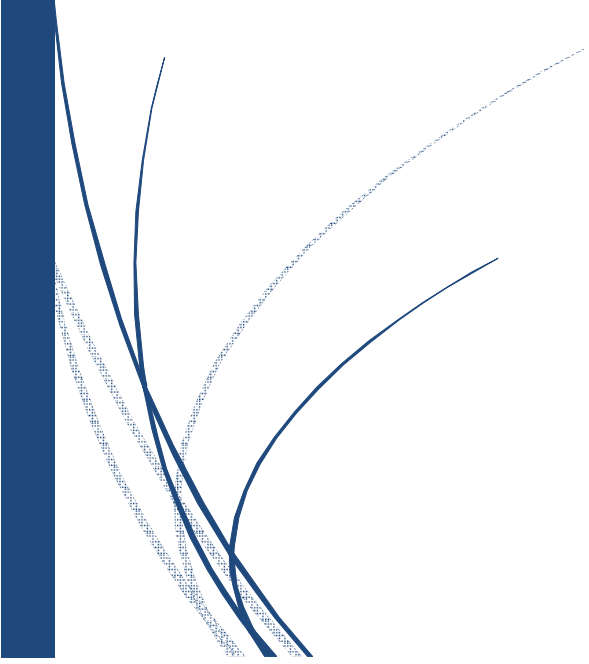
L'ensemble des critères diagnostiques a été affiné en 1998 par les critères dits de Sapporo, puis réactualisé lors de la conférence de Sydney dont les recommandations ont été publiées en 2006 [10].

Evénement	Année	Ville, pays	Participants/résumés	organisateurs
I	1984	Londre, royaume uni	120/60	G.R.V. Hughes, E.N. Harris et A.E. Gharavi
II	1986	Londre, 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	Taormina, Italie	730/600	Y. Shoenfeld
XI	2004	sydney, NSW, Australie	350/199	S. Krili
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	Prochain	D. Erkan

Tableau. 1: Congrès internationaux sur les le syndrome des antiphospholipides [11]



Definitions



III. DEFINITIONS :

III-1. Les phospholipides membranaires :

Les phospholipides (PL) cellulaires (*Figure.1*) sont constitués d'une très grande variété d'espèces moléculaires qui sont impliquées dans de nombreuses fonctions cellulaires, ils interviennent dans les propriétés physicochimiques des membranes cellulaires, ils sont également les précurseurs de nombreux messagers intra- et intercellulaires, impliqués dans des phénomènes aussi différents que la réponse aux stimulations hormonales, l'inflammation et l'agrégation plaquettaire. Leur métabolisme, extrêmement complexe, reste imparfaitement connu [12].

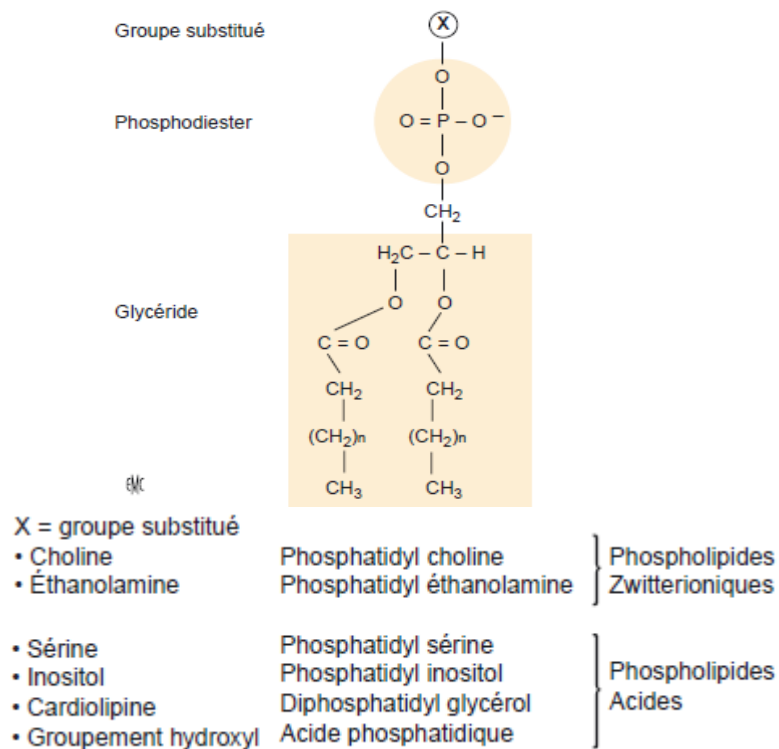


Figure.1. Structure chimique générale des phospholipides [13].

La diversité des différentes espèces moléculaires de phospholipides est assurée en premier lieu par la nature des têtes polaires : sérine, éthanolamine, choline, glycérol, inositol et phosphoinositols, et par la nature saturée ou insaturée des chaînes grasses. Elle résulte aussi de la nature des liaisons entre la chaîne grasse et le squelette glycérophosphate.

Les glycérophospholipides acides comprennent l'acide phosphatidique, le diphosphatidyl glycérol (appelé communément la cardiolipine), le phosphatidyl-inositol et la phosphatidyl-sérine. Les glycérophospholipides neutres ou zwitterioniques: la phosphatidylcholine (lécithine) et la phosphatidyl éthanolamine.

Les phospholipides dans les membranes : Elles sont asymétriques, la phosphatidylsérine est localisée sur le feuillet interne. L'asymétrie est maintenue par une pompe. La cardiolipine est seulement présente sur les membranes des mitochondries. Deux anticorps spécifiques des mitochondries sont retrouvés chez les sujets ayant des anticorps antiphospholipides, le type 1 est observé dans la syphilis et le type 5 dans le SAPL.

Sur les plaquettes activées, la phosphatidylsérine apparaît quasi instantanément sur le feuillet externe (facteur 3 plaquettaire) et correspond à l'apparition de l'activité procoagulante de la plaquette.

Le taux de phosphatidylsérine sur le feuillet externe de la membrane augmente avec le vieillissement cellulaire et c'est un des marqueurs précoces de l'apoptose. Les aPLs pourraient intervenir dans l'élimination des cellules vieillissantes ou en apoptose. Chez les sujets normaux des auto-anticorps naturels rempliraient cette fonction [12, 14].

III-2. Les Anticorps antiphospholipides :

Les anticorps antiphospholipides constituent un groupe très hétérogène d'autoanticorps 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 lorsque 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 [15].

La présence des aPLs n'est pas spécifique du SAPL et du LES, elle peut s'observer dans de nombreuses situations cliniques comme lors d'infections (syphilis, EBV, CMV, parvovirus B19, lèpre, etc.), de cancers solides, d'hémopathies lymphoïdes notamment avec gammopathie monoclonale, d'autres maladies auto-immunes que le SAPL (notamment la sclérose en plaque), la drépanocytose ou encore dans les maladies inflammatoires du tube digestif. La présence d'aPLs peut être également induite par des médicaments (bêtabloquants, quinidiniques, chlorpromazine, interféron, etc. Ces aPLs sont généralement transitoires et ne prédisposent pas à un risque thrombotique, contrairement à ceux détectés chez les patients avec SAPL.

Les principales techniques de détection des aPLs, reposent sur la recherche de l'anticoagulant lupique, d'anticorps anticardioline et plus récemment d'anticorps anti-bêta-2 glycoprotéine I [15, 16].

III-2-1. Les antigènes reconnus

Il est probable qu'un certain nombre d'aPLs soient capables de reconnaître isolément des PL anioniques (chargés négativement). En effet, ces PL anioniques tels que la cardioline et la phosphatidylsérine peuvent apparemment être reconnus par des auto-anticorps dits naturels ainsi que par des auto-anticorps apparus transitoirement au cours d'états infectieux divers. Le plus souvent cependant, 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 β 2-GP1 [17], la protéine S, la prothrombine, l'annexine V [18, 19, 20]. Plus récemment, d'autres protéases sériques ont été désignées comme la protéine C activée ou la plasmine [21], [22]. Ces protéines, dites cofacteurs, sont donc nombreuses et il est probable que de nouvelles protéines associées aux phospholipides anioniques seront encore à découvrir. Elles semblent avoir en commun des caractéristiques telles que leur capacité à lier les phospholipides anioniques (cela est particulièrement connu pour la β 2-GP1 dont un des domaines protéiques lie de façon spécifique les phospholipides anioniques) [23], 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 [24].

Les complexes antigéniques (protéines-PL) reconnus au cours du SAPL varient ainsi d'un patient à l'autre mais aussi d'un autoanticorps à l'autre chez un même patient. Cela a pu être démontré chez un patient atteint de SAPL où l'analyse clonale des lymphocytes B produisant des anticorps aCL a pu être réalisée et où les différents anticorps monoclonaux produits se sont avérés avoir des spécificités antigéniques différentes, des affinités différentes et surtout des dépendances aux cofacteurs différents [25]. De même, l'utilisation d'anticorps monoclonaux provenant de patients distincts dans le but de préciser la spécificité antigénique des aPLs confirme l'hétérogénéité des cibles reconnues, mais aussi l'absence de corrélation claire entre l'activité antiphospholipide et le caractère pathogène de l'anticorps étudié.

La détection des aPLs, en particulier lors de tests Elisa, ne permet pas de faire la différence entre les autoanticorps réellement pathogènes et ceux qui ne le sont pas. Le sérum du patient contient un mélange varié des deux types d'autoanticorps, tous deux reconnaissant des phospholipides anioniques complexés à des protéines qui positivent tous deux les tests Elisa réalisés en pratique courante (aCL ou β 2-GP1). Différents travaux, réalisés à l'échelon clonal, ont montré également que les aPLs ont fréquemment une réactivité croisée les rendant capables de reconnaître différents complexes de phospholipides anioniques couplés à des protéines. La conjonction de l'existence de complexes antigéniques variés au cours du SAPL et de réactions croisées des différents auto-anticorps antiphospholipides avec ses complexes antigéniques rend la recherche de causalité entre des événements cliniques et les données biologiques très délicate [26].

III-2-2. La variété des anticorps antiphospholipides

Compte tenu de la variété des complexes antigéniques reconnus par les auto-anticorps antiphospholipides, il n'est pas étonnant que les aPLs eux-mêmes soient extrêmement hétérogènes. Cette hétérogénéité apparaît déjà par les isotypes produits : IgM, IgA et IgG. L'association la plus claire entre aPLs et événements cliniques classant le SAPL porte sur les IgG antiphospholipides. Cela laisse à penser que le processus de maturation antigénique qui accompagne une réponse immunitaire et qui induit la commutation de classe (passage de la production d'une IgM à la production d'une IgG par le même lymphocyte B) ainsi que l'apparition de mutations somatiques dans les régions variables de l'auto-anticorps sont impliqués pour la production des auto-anticorps antiphospholipides dans les situations pathologiques.

Un faible pourcentage de sujets normaux produit des aPLs à faible taux, le plus souvent d'isotype IgM. Cependant, il a pu être montré que le sujet normal dispose également d'un pool de lymphocytes B mémoires capables de produire des IgG antiphospholipides dont la spécificité antigénique n'est pas très différente de celle observée au cours du SAPL [27]. Ces lymphocytes B semblent sous le contrôle de phénomènes régulateurs et ne produisent pas ces aPLs en quantité significative. Au cours d'états infectieux divers, la production des aPLs augmente transitoirement, sans être responsable de phénomènes thrombotiques. Il est toutefois possible que les phénomènes infectieux répétés contribuent à alimenter le pool de lymphocytes B mémoires antiphospholipides.

III-2-3. Origine des anticorps antiphospholipides

Les aPLs observés en pathologie sont le résultat de l'existence d'une ou plusieurs fuites dans les mécanismes mis en place par le système immunitaire pour éviter l'auto-réactivité pathogène. En effet, l'auto-immunité B lymphocytaire potentiellement dangereuse est évitée grâce à plusieurs mécanismes naturels existant à deux niveaux ; le niveau central (médullaire) et le niveau périphérique. Ces mécanismes de contrôle ont pour conséquence la délétion des lymphocytes B auto-réactifs, l'anergie des lymphocytes B auto-réactifs ou la modification de l'immunoglobuline de membrane de sorte à lui faire perdre son auto-réactivité [28]. En fonction de différents paramètres (affinité de l'auto-anticorps membranaire, nature soluble ou membranaire de l'antigène et valence de l'antigène), l'un ou l'autre de ces processus destinés à éviter la sortie de la moelle osseuse de ces lymphocytes B auto-réactifs deviendra opérationnel. Dans un tel modèle transgénique, il a pu être montré que des lymphocytes B dont le hasard a pu leur donner une immunoglobuline de membrane anti-phosphatidylsérine (phospholipide anionique) sont strictement contrôlés par un mécanisme modifiant l'immunoglobuline de membrane (édition de récepteurs) [29]. Il n'en reste pas moins qu'en pratique courante, à la fois chez le sujet normal et dans certaines situations infectieuses, des lymphocytes B ayant une activité antiphospholipide anionique peuvent produire de tels auto-anticorps essentiellement de classe IgM sans être éliminés lors du processus de maturation intra-médullaire. Ils ont pu ainsi échapper aux phénomènes de tolérance centrale classiques, circulent en périphérie et peuvent s'activer dans des états infectieux produisant des

antiphospholipides détectables en clinique. Ces aPLs sont également mutés dans leurs régions variables et ont la capacité de reconnaître également des complexes phospholipides-protéines mais, semble-t-il, avec une moindre affinité [27].

Ce processus de maturation d'affinité qui peut survenir au cours de la vie périphérique des lymphocytes B lors d'une réaction immunitaire est en général lié à une coopération avec les lymphocytes T. Il semblerait que les patients atteints de SAPL aient des lymphocytes T auto-réactifs dirigés contre un peptide cryptique de la β 2-GP1, peptide localisé dans le site de liaison aux phospholipides anioniques [30]. Les cellules dendritiques ou les macrophages sont ainsi capables, après internalisation de β 2-GP1, couplée à des phospholipides anioniques d'induire une réponse lymphocytaire T spécifique qui est probablement susceptible d'aider à la maturation lymphocytaire B au cours du SAPL. L'aide lymphocytaire T, ici spécifique de complexes antigéniques repérés par les aPLs, peut aussi conceptuellement être non spécifique et accompagner des situations infectieuses sans lien direct avec l'antigène phospholipidique. Cette hypothèse est soutenue par un scénario selon lequel les aPLs reconnaissant la β 2-GP1 sont également capables de lier le récepteur toll-ike 4 et d'amplifier une réponse anti-infectieuse ici induite par les lipopolysaccharides [31, 32, 33].

III-2-4. Les anticorps antiphospholipides dits conventionnels

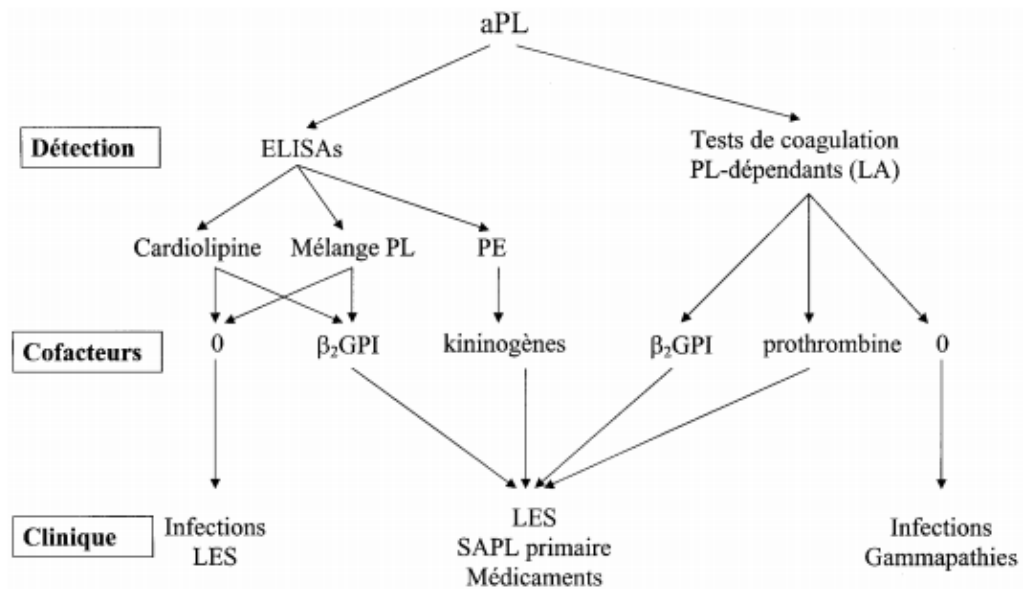


Figure. 2. Classification des principaux anticorps anti-phospholipides [34].

III-2-4-1. Anticorps anti-cardiolipine :

La cardiolipine (Figure.3) est un phospholipide anionique qui se situe principalement au niveau de la membrane interne des mitochondries. Elle 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) [35]. La cardiolipine peut exercer une activité anticoagulante en renforçant l'activité du système inhibiteur majeur de la coagulation, le système protéine C/protéine S.

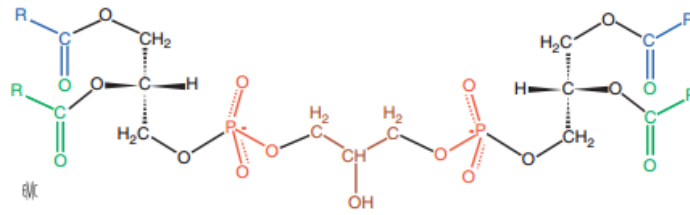


Figure. 3. Structure chimique du cardiolipide. R : chaîne d'acide gras. [15]

Les anticorps anticardiolipines ont été les premiers anticorps antiphospholipides à la base de la définition du syndrome des antiphospholipides [15, 36, 37]. 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 β 2-GP1. 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, β 2-GP1 indépendants, seraient peu thrombogènes [15].

Au cours du SAPL, les aCL sont dans la majorité des cas d'isotype IgG, 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 [38].

La recherche d'aCl reste cependant recommandée, la β 2-GP1 n'étant pas le seul cofacteur reconnu par les aCl. 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/VIIIa, fraction C4 du complément et facteur H.

Les aCl permettent donc de dépister différents anticorps reconnaissant divers cofacteurs, dont certains nous sont probablement encore inconnus et, de ce fait, non accessibles à une recherche spécifique [39].

L'effort de normalisation de la détection des aCL par Elisa est initialement impulsé par Harris [40], 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^e percentile), l'établissement des seuils étant réalisé à l'aide d'une population saine contrôlée de donneurs de sang [15].

Les principales caractéristiques des aCL sont présentées dans le *tableau 2*:

Antigènes cibles
-Cardiolipine, acide phosphatidique, phosphatidylsérine, phosphatidylinositol, phosphatidylglycérol.
Isotype
-IgG : le plus fréquent dans les maladies autoimmunes. -IgM : rare.
Cofacteur
-β2 –glycoprotéine I.
Dépendance en cofacteurs
-Anticorps dépendants : maladies autoimmunes. -Anticorps non dépendants : maladies infectieuses.

Tableau. 2: Caractéristiques des anticorps anticardiolipines [38,41]

III-2-4-2. Anticorps anti- β 2-glycoprotéine I ($\alpha\beta$ 2-GPI):

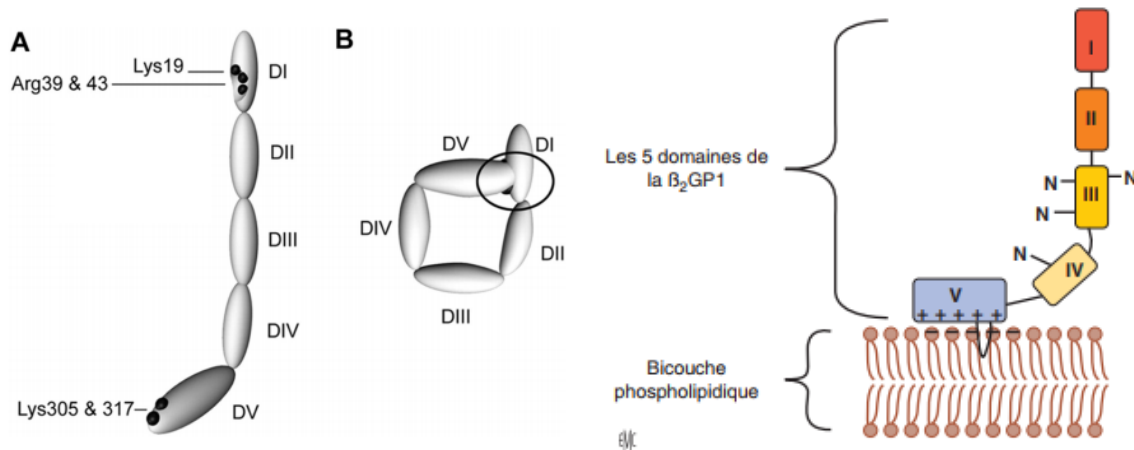


Figure. 4. Représentations structurales de la β 2-GPI.

A : la forme ouverte, B : la forme fermée [42, 15].

La β 2-GPI est une glycoprotéine synthétisée par le foie et présente dans le plasma de sujets normaux avec une concentration moyenne de 200 μ g/ml, elle est formée d'une unique chaîne polypeptidique composée de 326 acides aminés et organisée en cinq domaines «sushi ». 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. Les caractéristiques biochimiques et fonctionnelles de cette protéine sont présentées dans le *tableau 3*.

Les épitopes reconnus par les anticorps anti- β 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 β 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 β 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. Les conditions nécessaires à la reconnaissance de la β 2-GPI par les anticorps sont sources de débat. Pour certains, les anticorps réagiraient avec des épitopes cryptiques exposés sur la β 2-GPI après sa liaison à des phospholipides anioniques. Pour d'autres, la liaison aux phospholipides permettrait d'augmenter la densité de la β 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 γ des plaques a pour effet d'augmenter le nombre de groupements carbonyles chargés négativement [39].

Selon les recommandations de la conférence de consensus de Sydney, un test doit être pris en considération si son titre est moyen ou élevé ($> 99^{\text{e}}$ percentile). Comme pour le dosage des aCL, la question de la standardisation du dosage des $\alpha\beta$ 2-GPI par Elisa reste ouverte. Par ailleurs, il est admis que les anticorps dirigés contre la β 2-GPI constituent une population hétérogène d'anticorps potentiellement dirigés contre tous les domaines de la protéine [15].

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

Tableau. 3 : Caractéristiques de la β 2-glycoprotéine I humaine [38, 41].

III-2-4-3. Le lupus anticoagulant (LA):

Cette appellation ambiguë repose sur la description initiale, en 1952, d'un allongement inexplicable des tests de coagulation chez des patients lupiques, et c'est en 1972 que le terme lupus anticoagulant est introduit. Secondairement, ces anomalies ont été associées à des phénotypes particuliers de sujets lupiques, sujets à thrombose plutôt qu'hémorragie. La présence de LA est ensuite décrite chez des patients non lupiques ayant présenté une maladie thromboembolique veineuse dans le cadre d'un SAPL primaire.

Plus tard, des anticorps spécifiques de cette nouvelle entité ont été découverts et leur détection était fortement corrélée à la présence d'un anticoagulant circulant : la recherche de LA mesure l'activité fonctionnelle d'un certain nombre de ces anticorps appelés antiphospholipides.

Le LA, associé in-vivo à des phénomènes thrombotiques, est paradoxalement responsable d'un allongement des tests de coagulation dépendants des phospholipides, en interférant avec la formation de la prothrombinase, d'où une spécificité dite antiprothrombinase. Ces tests sont d'autant plus sensibles que le réactif utilisé est pauvre en phospholipides [39].

Sous le terme « LA » sont regroupés 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 cofacteurs sont, comme les aCL, retrouvés essentiellement au cours d'infections [43].

Quant aux cofacteurs, plusieurs protéines plasmatiques sont impliquées et, en premier lieu, la β 2-GPI. Plusieurs auteurs, et en particulier Arnout [43, 44], ont montré que certains LA étaient en fait l'expression fonctionnelle des $\alpha\beta$ 2-GPI. De même, Roubey et al. 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 β 2-GPI était éliminée de ces plasmas [43, 45].

Les LA dépendants en β 2-GPI sont considérés comme les plus associés à un risque de thrombose et les plus impliqués dans la pathogénie thrombotique [43, 46].

L'activité anticoagulante in vitro de certains LA est dépendante de la présence de prothrombine et il a été rapporté que certains anticorps anti-prothrombine peuvent, eux aussi, exercer une activité LA. Cependant, la relation entre le risque de thrombose et ces LA est moindre, comparée à celle des LA dépendants en β 2-GPI.

L'hétérogénéité des LA est d'autant plus acceptée que des protéines plasmatiques, autres que la β 2-GPI et la prothrombine, ont aussi été proposées comme cofacteurs des LA. Parmi elles, l'annexine V qui est une protéine essentiellement placentaire, mais la relation entre LA dépendants en annexine V et thrombose est fortement controversée [43].

La recherche de LA a 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 [39].

III-2-5. Les autres spécificités :

III-2-5-1. Les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE)

La phosphatidyléthanolamine (PE) est un phospholipide neutre, un des principaux phospholipides représentant 20 à 50 % de la composition des membranes cellulaires. La PE est présente de façon physiologique au niveau du feuillet interne de la membrane cellulaire. 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. Pour certains auteurs, les aPE ne reconnaîtraient pas directement la PE mais plutôt les protéines plasmatiques porteuses de PE comme la High Molecular Weight Kininogen (HK), la prékallikrein ou le facteur XI. Ainsi le complexe PE-HK induirait un changement conformationnel de la HK qui permettrait l'exposition d'épitopes antigéniques reconnus par les aPE. Comme pour les aPLs conventionnels, dont le caractère pathogène est principalement défini par la dépendance à la protéine β 2-GPI, il est vraisemblable que certains aPE soient dépendants d'un cofacteur (kininogène). Bien que l'influence de ce cofacteur sur la

pathogénicité de ces aPE reste encore à définir, il existe des arguments in vitro en faveur de leur rôle dans l'induction d'une agrégation plaquettaire via l'activation de la thrombine. Ceci explique en partie les difficultés de standardisation des méthodes de dosages des aPE qui sont discutées ci-dessous. La PE semble avoir aussi un rôle dans la régulation du système de la coagulation : elle possède des propriétés à la fois anti- et procoagulantes. D'une part, la PE favorise l'activité de la protéine C activée, un puissant anticoagulant naturel. Elle est capable d'activer le facteur X et la thrombine par un phénomène de compétitivité avec la phosphatidylsérine. La PE serait aussi impliquée dans l'activité du complexe prothrombinase en favorisant la translocation à travers la membrane cellulaire de l'asérpine, un inhibiteur de la protéine C, permettant ainsi la levée de l'inhibition de la cascade de la coagulation [47, 48, 49].

La PE semble également impliquée dans le bon fonctionnement placentaire. On retrouve des quantités importantes de PE dans le placenta. Chez des souris, dont la synthèse de la PE a été génétiquement invalidée, il a été observé un dysfonctionnement placentaire majeur. [47]

Les aPE sont retrouvés au cours du SAPL et du lupus, le plus souvent associés à la présence des anticorps antiphospholipides conventionnels, LA et/ou aCL l'intérêt de ces anticorps réside dans leur présence isolée chez des patients présentant des accidents thromboemboliques et/ou des pertes fœtales récidivantes, mais aussi d'autres symptômes associés au SAPL.

Les tests pour la recherche de ces anticorps ne sont pas standardisés et pas encore pratiqués en routine dans la plupart des laboratoires non spécialisés [38].

III-2-5-2. Les anticorps anti-prothrombine (aPT)

Comme pour les anticorps a β 2-GPI, la réactivité des anticorps vis-à-vis de la prothrombine nécessite que celle-ci soit préalablement liée à une surface négative, c'est-à-dire, à des phospholipides anioniques ou à des plaques ELISA irradiées. C'est sur la partie N terminale de la prothrombine (domaine GLA) que se trouve le site de liaison aux phospholipides anioniques. Les épitopes reconnus par les aPT ne sont pas encore bien définis, ils seraient situés sur le fragment 1 et la préthrombine 1. De nombreux ELISAs ont été

développés, et il n'existe pas encore de standardisation de ces tests. Le mode de présentation de la prothrombine dans l'ELISA influence grandement sa reconnaissance qui, d'après M. Galli et coll., serait supérieure lorsqu'elle est liée à des surfaces recouvertes de phosphatidylserine en présence d'ions Ca^{++} . Les aPT ont une certaine spécificité d'espèce puisqu'ils réagissent plus fortement avec la prothrombine humaine qu'avec la molécule bovine. Les propriétés fonctionnelles de ces anticorps sont très dépendantes de leur affinité Leur intérêt clinique n'est pas encore établi et leur présence a été décrite dans de nombreuses situations cliniques autres que le SAPL. Aussi leur dépistage en routine n'est pas encore recommandé [38, 50].

III-2-5-3. Les anticorps anti-annexine V

L'annexine V est une protéine placentaire retrouvée en faible quantité dans le plasma. In vitro, elle exerce une puissante activité anticoagulante, mais ses fonctions physiologiques ne sont pas connues. Des études ont décrit la présence d'anticorps anti-annexine V chez des patients présentant des événements cliniques évocateurs d'un SAPL, thromboses et/ou pertes fœtales. Cependant, leur prévalence dans ces contextes cliniques est faible et les études étant peu nombreuses, leur valeur clinique est loin d'être établie [38, 51].

III-2-5-4. Divers

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 activée et son cofacteur, la protéine S, inhibent les facteurs Va et VIIIa. Des anticorps dirigés contre ces protéines 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 [38].

D'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) [38].

III-3. Le syndrome des antiphospholipides

Le maître mot qui caractérise ce syndrome systémique et autoimmun est «hétérogénéité», aussi bien sur le plan clinique que biologique, ce qui peut parfois compliquer la démarche diagnostique. Le diagnostic de SAPL est basé sur l'association de critères cliniques (accidents thrombotiques et/ou complications obstétricales) et biologiques (anticorps antiphospholipides). Ces critères ont été définis en 1999 et appelés «critères de Sapporo», puis réactualisés en 2004 et publiés en 2006 sous la dénomination «critères de Sydney», [43, 52] présentés dans le *Tableau 9*.

Le SAPL est la cause la plus fréquente de thromboses veineuses inexplicées (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. Les caractéristiques de ces complications sont aussi rapportées dans le *Tableau 9*. 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 LEAD peut aussi survenir en dehors de tout contexte pathologique autoimmun. Ainsi, on distingue :

- Un syndrome primaire (SAPL I) caractérisé par l'association des anomalies cliniques et biologiques présentées dans le *Tableau 9*, 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 [43, 53].



Epidemiologie

IV. EPIDEMIOLOGIE

L'incidence réelle du SAPL demeure inconnue ; Les estimations ont indiqué une incidence d'environ 5 nouveaux cas par 100 000 personnes par an, avec une prévalence d'environ 40-50 cas pour 100 000 personnes [54]. Par contre, les données sur la prévalence des aPIs dans la population générale sont un peu plus étoffées. Ainsi, le LA était retrouvé dans le sérum de 1,2 à 3,8 % et les aCI de 1 à 5,6 % de sujets volontaires sains. Cette prévalence semble augmenter avec l'âge et, dans une étude concernant des patients âgés de 81 ans en moyenne, la prévalence des aCI, uniquement d'isotype IgG (immunoglobuline G), était même de 51,6% (versus 2,3% chez des patients plus jeunes). Le LA serait un marqueur plus discriminant chez les personnes âgées. D'autre part, seuls 30 à 40% des patients porteurs d'aPIs auraient une histoire de thrombose [39].

Dans l'étude de l' 'Europhospholipid project' (Euro-APS) [39, 55], analysant une cohorte de 1000 patients suivis pour un SAPL dans différents centres européens, l'âge moyen d'apparition des premiers symptômes était de 34 ans et l'âge moyen au diagnostic, 42ans. Le **sexratio** était de l'ordre de 4.6 femmes pour 1 homme. Le SAPL était primaire chez 53,1% des patients ou associé à un lupus érythémateux disséminé (LED - 36,2%), un syndrome «lupus-like» (5%) ou d'autres pathologies (5.7%).

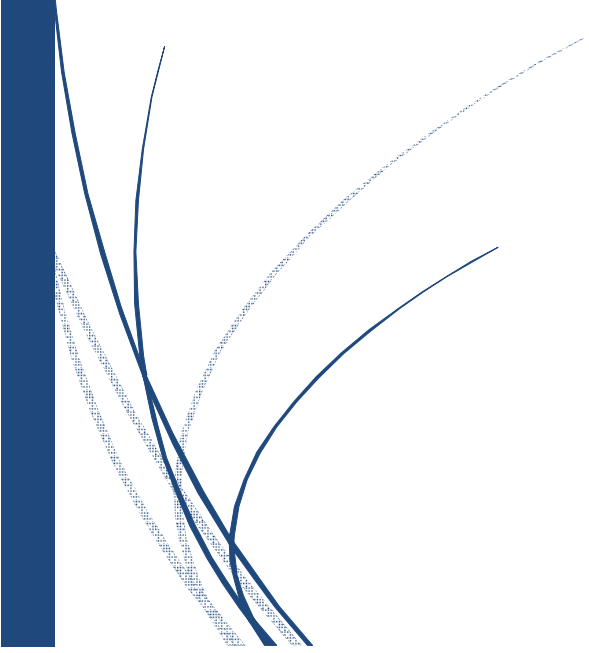
S'ils sont souvent associés, le risque d'évolution vers un LED pour les patients présentant un SAPL primaire semble relativement faible : 8% si l'on considère une étude portant sur 128 patients avec un suivi moyen de 8,2 ans.

Au terme du suivi de 10 ans de la cohorte Euro-APS, on notait une surmortalité chez les patients porteurs d'un SAPL par rapport à la population générale avec un SMR (Standardized Mortality Ratio) à 1,8 [1,4 – 2,5]. L'âge moyen au décès était de 59 ans et les événements thromboemboliques majeurs en représentaient l'étiologie principale (36,5%). Les autres causes de décès étaient principalement les infections (26,9%), les pathologies néoplasiques (13,9%) et les accidents hémorragiques (10,7%) [39].

Le CAPS est une variante plus sévère avec thrombose microvasculaire généralisée et forte morbidité / mortalité, survient chez 1% des patients avec SAPL [55].



Physiopathologie et histopathologie



V. PHYSIOPATHOLOGIE ET HISTOPATHOLOGIE

V-1. Physiopathologie

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 [13].

Les aPLs représentent une famille hétérogène d'immunoglobulines avec des spécificités antigéniques très variées qui compliquent la définition des aPLs. Ces autoanticorps ne sont pas dirigés vis-à-vis des phospholipides, mais vis-à-vis des protéines liées aux phospholipides, ce qui explique la variété d'antigènes (β 2-GPI, prothrombine annexine, cardiolipine, etc.) [56].

Les mécanismes par lesquels les aPLs se fixent sur les membranes cellulaires sont peu connus et font l'objet d'un nombre important de recherches. Les anticorps fixés à la surface cellulaire sont internalisés, s'accumulent dans les endosomes et bloquent le trafic protéique entre l'appareil de Golgi et les endosomes. Si les récepteurs membranaires des aPLs sont mal connus, un nombre important de protéines sont identifiées soit comme récepteur soit comme cofacteur dans l'activation cellulaire induite par les aPLs. Ainsi, au niveau de la cellule endothéliale les récepteurs les plus spécifiques sont la famille des récepteurs dénommée Toll-like (TLR) dont le rôle dans les maladies auto-immunes est reconnu pour les TLR9 et TLR2. Au niveau plaquettaire, les aPLs interagissent avec les récepteurs ApoR2' ou VLDLR.

Quel que soit le type cellulaire, la signalisation intracellulaire induite par les aPLs est dépendante de la MAPkinase p38 et du facteur transcriptionnel NK-kB. L'utilisation in vitro d'inhibiteurs de la MAPkinase p38 diminue la taille du thrombus, diminue l'expression du facteur tissulaire par la cellule endothéliale et ainsi la production de la thromboxane A2 par la plaquette. Dans le domaine thérapeutique les inhibiteurs spécifiques de la p38 sont utilisés actuellement dans les essais cliniques [56, 57].

La fixation du complexe au niveau du récepteur induit une activation cellulaire se traduisant par la perte du «phénotype anticoagulant», en faveur du «phénotype procoagulant». Cette activation rend la cellule plus sensible à des concentrations «suboptimales» d'autres activateurs cellulaires qui déclenchent en final la thrombose. De ce fait, la présence d'aPLs ne constitue pas la seule cause de la thrombose, leur présence augmentant uniquement le risque d'un accident thrombotique. D'ailleurs, malgré leur présence plasmatique constante, les malades ne développent pas des complications thrombotiques permanentes (concept «two-hit») [56].

V-1-1. Antiphospholipides et facteurs de la coagulation ou de la fibrinolyse

De nombreuses interactions ont été mises en évidence entre les IgG ou IgM antiphospholipides ou anticofacteurs, certains anticoagulants circulants et diverses voies de la coagulation ou de la fibrinolyse, ainsi qu'avec certaines fonctions cellulaires des plaquettes ou de l'endothélium vasculaire. Le *Tableau 4* et la *Figure 5* résument les principaux points d'interaction possibles des antiphospholipides, et en particulier avec l'endothélium. La liste n'est pas exhaustive et aucune d'entre elles ne paraît rendre compte de l'ensemble des phénomènes [13].

Mécanisme	Autoanticorps potentiel associé
1. Inhibition de la fibrinolyse	
-Inhibition de la fibrinolyse facteur XII-dépendante.	Anti-β2-GPI
-Augmentation du plasminogen activator inhibitor (PAI-1).	?
-Inhibition de l'activation du tPA (tissue plasminogen activator) par la β2-GPI.	Anti-β2-GPI
2. Inhibition des activités anticoagulantes	
-Inhibition de l'activation de la protéine C.	Antithrombomoduline Antiprotéine C Antithrombine
-Inhibition de l'activité de la protéine C activée.	Antiprotéine C Antiprotéine S Antifacteur V Anti-β2-GPI
-Inhibition de l'activité anticoagulante de la β2-GPI.	Anti-β2-GP
-Diminution de la production d'annexine V placentaire.	
-Déplacement de l'annexine V de la surface de la membrane endothéliale.	
-Inhibition de l'inactivation de la thrombine et FXa par l'antithrombine (AT).	Anti-FIXa
3. Modification des activités produites par les cellules	
▪ Cellules endothéliales	
-Induction d'un phénotype proadhésif et pro-inflammatoire. -Production accrue de facteur tissulaire. -Interaction avec le système protéine C/protéine S. -Déplacement de l'annexine V de la surface des cellules endothéliales. -Interaction avec le métabolisme des éicosanoïdes : inhibition de synthèse de la PGI1. -Induction de la synthèse de pré-/pro-ET-1 (endothéline-1). -Induction d'apoptose. -Interaction avec les endosomes tardifs.	Anti-β2-GPI Anti-PLA2 Antiannexine V
▪ Plaquettes	
-Augmentation de l'activation plaquettaire induite par dose suboptimale d'ADP, de thrombine ou de collagène ou de TRAP (thrombin receptor agonist peptide). -Augmentation de l'expression du complexe activé glycoprotéine IIb/IIIa. -Augmentation de la production de thromboxane A2 (TXA2) par les complexes anti-PL-β2-GPI.	Anti-β2-GPI, antithrombine
▪ Monocytes	
Expression augmentée du facteur tissulaire procoagulant.	

Tableau. 4 : Principaux mécanismes impliqués dans l'activité thrombogène des anticorps antiphospholipides [13].

V-1-1-1. Rôle de la β 2-GPI et des anticorps $\alpha\beta$ 2-GPI:

La β 2-GPI (apoprotéine H) est une glycoprotéine plasmatique, de synthèse hépatique, le mécanisme par lequel les autoanticorps reconnaissant la β 2-GPI n'est pas complètement élucidé. Récemment sur la molécule de la β 2-GPI a été identifiée l'existence d'un «épitope cryptique» G4R43 qui représente le site de fixation des autoanticorps. À l'état basal l'épitope n'est pas «accessible» aux anticorps, étant «masqué» par l'interposition d'une chaîne de carbohydrates. Lors du phénomène d'activation cellulaire, la β 2-GPI se fixe sur les phospholipides anioniques des membranes cellulaires. Cette fixation permet le déplacement de la chaîne de carbohydrates, qui libère ainsi l'épitope cryptique. Donc le phénomène clé dans la fixation d'auto-anticorps sur la β 2-GPI est la modification conformationnelle de la β 2-GPI avec l'exposition du cryptique épitope : le G4R43. Récemment deux types d'anticorps $\alpha\beta$ 2-GPI ont été décrits comme suit:

-Les anticorps de type A, qui reconnaissent l'épitope G4R43 et qui ont en même temps une activité de type LA dont la présence est corrélée avec les accidents thrombotiques.

-Les anticorps de type B, qui n'ont pas de spécificité pour l'épitope G4R43, pas d'activité LA et qui ne sont pas impliqués dans la pathogénie de la thrombose.

Le complexe β 2-GPI/ $\alpha\beta$ 2-GPI a une grande affinité pour les phospholipides anioniques des surfaces membranaires, entraînant à ce niveau une interférence avec la fixation de facteurs de la coagulation. Les aPLs interfèrent avec le système anticoagulant de la protéine C activée (PCa), régulateur de la génération de la thrombine. Tout dysfonctionnement du système entraîne des complications thrombotiques. Le système fonctionne de manière optimale, lorsque la membrane cellulaire expose de la phosphatidylethanolamine (PE), l'inhibition de l'activité anticoagulante de la PCa par les complexe β 2-GPI/ $\alpha\beta$ 2-GPI est favorisée par la présence de PE oxydée. Donc l'activité thrombogène des aPLs peut être liée à l'état d'oxydation de la membrane cellulaire [56].

V-1-1-2. Prothrombine (PT) et antiprothrombine (aPT)

Certains anticorps anti-prothrombine peuvent induire une augmentation de la clairance de la prothrombine et être ainsi responsables des rares cas (moins de 10 %) de LA associés à des hypoprothrombinémies. Ces anticorps font partie des aPLs en raison de l'affinité de la prothrombine pour les phospholipides, mais leur présence n'est pas corrélée au risque thrombotique [58].

V-1-1-3. Rôle de l'annexine V et de l'annexine II et anticorps correspondants

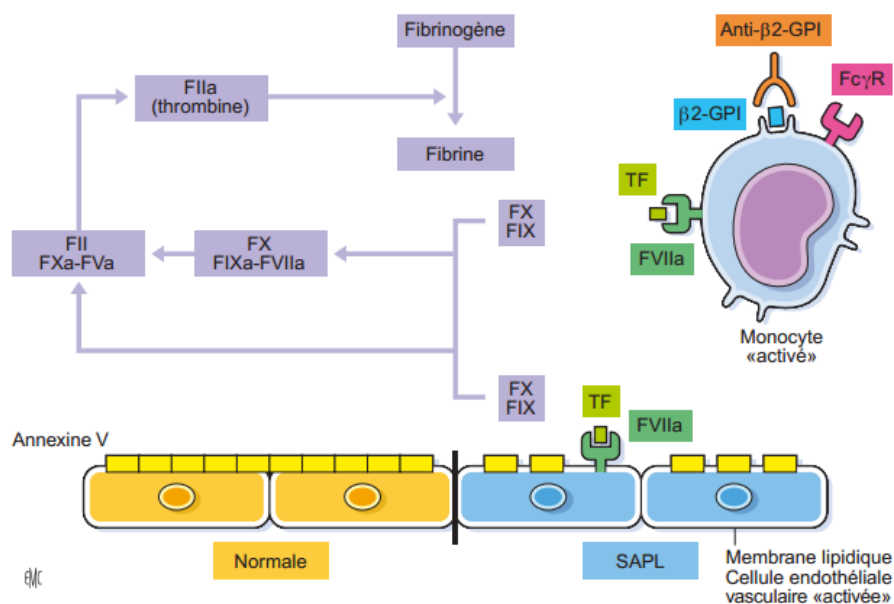


Figure. 5. Activation de la coagulation par le facteur tissulaire (TF) associé aux phospholipides de membrane en cas d'absence d'annexine V. En cas de désorganisation de la pellicule d'annexine V à la surface des cellules endothéliales et/ou après interaction des aβ2-GPI avec la β2-GPI adsorbée sur la membrane phospholipidiques, il se produit une expression accrue de TF à l'origine d'une activation du facteur VII de la coagulation. La conséquence ultime est une formation de fibrine intravasculaire [13].

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 (*Figure. 6*).

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. La dimérisation de la β 2-GPI par les anticorps reconnaissant le domaine I de la β 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. Ce blocage de l'annexine A5 par les aPLs serait corrélé à des manifestations thrombotiques et obstétricales [59].

Plus récemment, l'équipe de Rand, à l'origine des travaux sur la résistance à l'annexineA5, a montré que l'hydroxychloroquine pouvait diminuer la fixation des $\alpha\beta$ 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 [59, 60, 61].

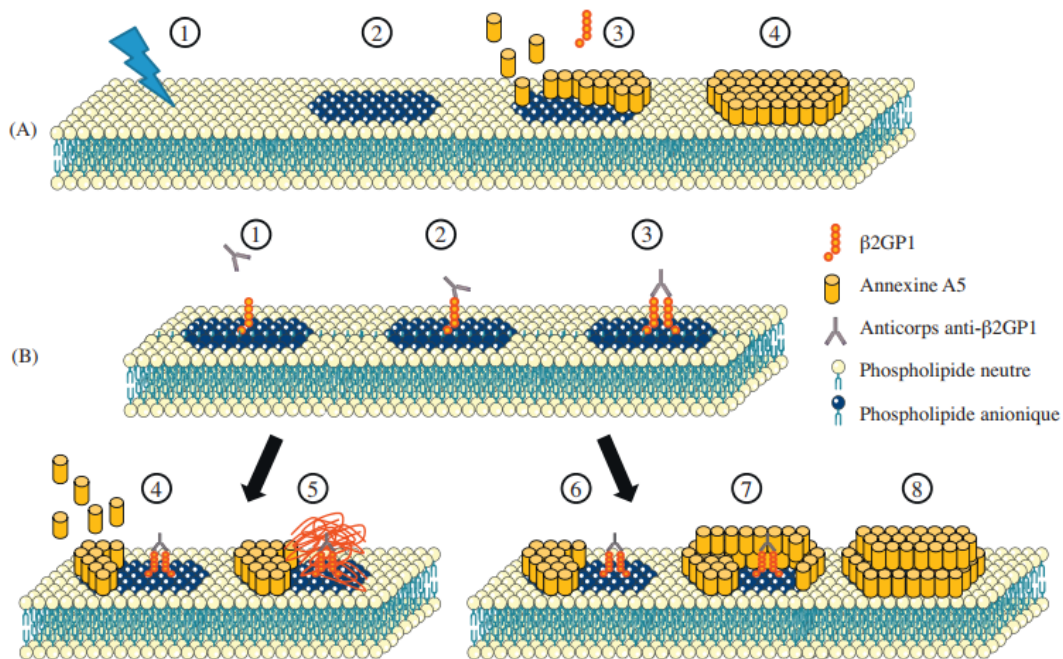


Figure. 6. Modèle du mécanisme physiopathologique de l'annexine A5 [61].

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 β 2-GP1 de se fixer (moindre affinité de la β 2-GP1 pour les phospholipides anioniques par rapport à l'annexine A5).

B : Chez un patient porteur d'aPLs et notamment a β 2-GP1 (1), l'anticorps va induire une dimérisation de la β 2-GP1 (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.

✚ Inhibition de la fibrinolyse et l'annexine II

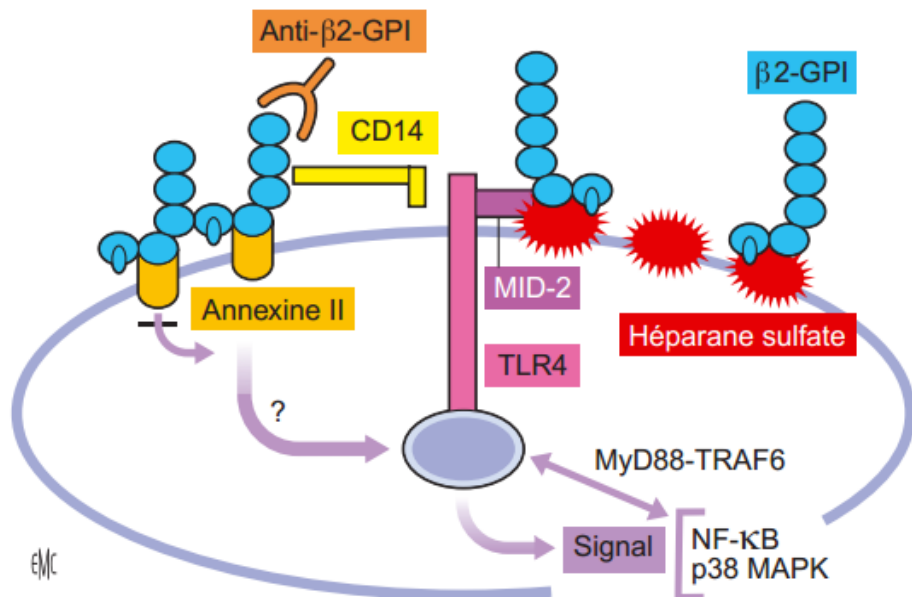


Figure.7. Interaction de la $\beta 2$ -GPI avec l'annexine II, TLR4 et l'héparane sulfate de membrane endothéliale vasculaire [13].

La fibrinolyse correspond au processus de dégradation du caillot de fibrine par la plasmine. 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). 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.

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 même si le rôle précis de ces anticorps dans le risque thrombotique reste encore méconnu [59].

L'annexine A2 est un récepteur endothélial capable de lier la β 2-GPI et qui a une activité profibrinolytique en liant également le tPA (protéine clé dans la fibrinolyse) et en favorisant ainsi la génération de plasmine à la surface des cellules endothéliales. Chez les patients avec SAPL, le complexe β 2-GPI/ α β 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.

Il a été récemment montré que la présence d'anticorps se fixant à l'annexine A2 était significativement corrélée à un risque accru de thromboses veineuses cérébrales [59, 62].

V-1-1-4. Le tissue factor pathway inhibitor type I (TFPI)

Le facteur tissulaire (TF) 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.

Cet effet serait lié à la présence d'anticorps dirigés directement contre le TFPI [59, 63] ou bien à une activité inhibitrice des α β 2-GPI sur le TFPI [59].

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')₂ 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 (*Figure. 8*). 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 aβ₂-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 (TNFα) 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 [65], ce qui va freiner le développement normal du placenta, et conduire aux complications obstétricales. 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 et al a démontré que c'était cette propriété anticomplémentaire qui expliquait son efficacité clinique, qu'il s'agisse des HNF ou des 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 [13, 64].

V-2. Histopathologie :

Les données histopathologiques proviennent de prélèvements de peau, de pièces d'amputation, de biopsies rénales, neuropathologiques et valvulaires. Tous les travaux publiés insistent sur le caractère purement thrombotique des lésions histologiques observées, même si, cliniquement, les manifestations peuvent mimer une vascularite.

Les artères de gros calibre présentent un épaississement important de l'intima, une prolifération de la média, et un épaississement de l'adventice. Il en résulte une diminution nette du calibre de la lumière vasculaire. Une endartérite proliférante sans vascularite caractérise les vaisseaux cutanés du syndrome de Sneddon ainsi que les artéριοles méningées et corticales. Parmi les viscères, le rein a fait l'objet de descriptions histopathologiques qui, toutes, insistent sur l'ischémie glomérulaire, la présence d'une fibrose intimale des artères interlobulaires et parfois de thrombi hyalins dans les lumières artériolaires. L'histopathologie des valvulaires reste d'interprétation délicate : s'agit-il de dépôts fibrinocruoriques sur valves saines, d'une endocardite marastique ou d'une endocardite type Libman Sacks ? La vasculopathie décidual décrite lors des avortements répétés est d'interprétation également difficile, car une infiltration par des cellules inflammatoires est habituellement rapportée dans les artères spiralées. Cela est à rapprocher des travaux expérimentaux mettant en lumière le rôle de l'activation du complément et du C5a à l'origine des lésions placentaires. Les marquages immunohistochimiques insistent sur la diminution de l'annexine V (ou PAP-1), protéine ayant une activité antithrombotique [13, 66].



*Genetique du syndrome des
antiphospholipides*

VI. GENETIQUE DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

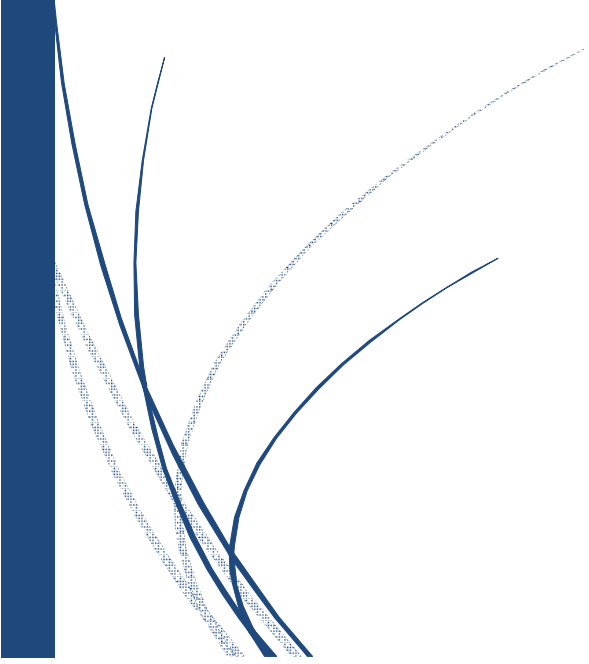
Une prédisposition génétique aux anticorps antiphospholipides est fortement suggérée à travers les études portant sur les familles ou les jumeaux dont plusieurs membres sont, soit porteurs sains d'antiphospholipides, soit atteints d'un syndrome primaire des antiphospholipides alors que d'autres germains ont un lupus ou une autre affection auto-immune. Une transmission autosomique dominante est proposée.

Dans le syndrome primaire des antiphospholipides, il existe un excès de DR4, DR53, DQB1*0301 (DQ7) et DQB1*0302, résultat confirmé pour DR4 et DQ7, et pour certaines études DR7, plus récemment DRB1*1302. Les allèles DR4 ou DR7, DQB1*0301, 0302 et 0303 sont souvent portés par le même haplotype et sont en déséquilibre de liaison. DQB1*0302 (DQ8) et l'ensemble des allèles DQB1*03 sont corrélés à la présence d'anticorps anti-b2-GPI.

DQB1*0301, mais aussi DQB1*0302, *0303 et *0602 partagent la même séquence d'acides aminés en position 71-77 du troisième segment hypervariable DQB1, soit «TRAELDT» selon le code des acides aminés. Dans le syndrome primaire, l'étude phénotypique du C4 par restriction fragment length polymorphism (RFLP) a révélé une association entre haplotypes portant les allèles silencieux C4AQO ou C4BQO et la présence d'anticardiolipine chez les sujets afroaméricains. Parmi les gènes non human leucocyte antigen (HLA) certaines associations ont été rapportées avec des polymorphismes des gènes codant pour la β 2-GPI, le récepteur Fc γ RIIA et l'annexine I [13].



Manifestation cliniques



VII. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Bien que dans le SAPL, l'association thrombose et présence d'aPLs sont évidentes, en ce qui concerne les conséquences des accidents thrombotiques il n'y a pas de différence essentielle entre le syndrome primaire et secondaire. Les manifestations cliniques dépendent surtout du calibre du vaisseau impliqué et/ou de l'évolution aiguë et chronique du processus thrombotique.

La thrombose veineuse et spécialement au niveau des jambes est la manifestation la plus commune touchant 29–35 % des malades suivis pendant six années; La thrombose artérielle est moins fréquente et se manifeste avec ischémie et infarctisation.

Le cerveau est le site le plus concerné, suivi par les coronaires avec 23 %, le reste de 27% représentant la localisation rénale, rétinienne, etc.

Les complications obstétricales : pertes fœtales, fausses couches, sont la conséquence clinique de la thrombose et de l'infarctisation du placenta [56].

VII-1. Les thromboses veineuses et artérielles :

L'association entre aCL, a β 2-GPI, LA et la survenue d'une thrombose veineuse ou artérielle est clairement définie. La présence d'aPLs expose également le patient à une augmentation du risque de rechute thrombotique de l'ordre de 29 à 37 %. Classiquement, la rechute touche le même type de vaisseau, mais des cas de thromboses artérielles après une thrombose veineuse profonde, et inversement, ont été décrits [67, 68].

Le réseau veineux est le plus fréquemment atteint. La thrombose veineuse profonde peut survenir dans des territoires atypiques : thrombose veineuse portale ou sus-hépatique (syndrome de Budd-Chiari), thrombose surrénalienne bilatérale (infarctus hémorragique des surrénales), thrombophlébite cérébrale, etc. La présence d'aPLs chez un sujet jeune ou atteint d'une autre maladie auto-immune (en particulier en cas de LES) est un élément important qui détermine la durée d'anticoagulation. Cependant la thrombose étant souvent multifactorielle, les aPLs peuvent parfois être considérés plutôt comme des facteurs de risque thrombotiques que comme une étiologie de thrombose. Les artères peuvent également être atteintes, qu'il

préexiste ou non des lésions athéromateuses. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques constitués (AVC) ou transitoires (AIT) sont les événements artériels les plus souvent rapportés, avec une fréquence estimée à 31 % au cours du SAPL. Les patients atteints de SAPL sont en moyenne dix ans plus jeunes, soit âgés de moins de 45 ans, qu'usuellement lors de la survenue d'un premier AVC/AIT et présentent en moyenne moins de facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels. Le territoire carotidien est le plus fréquemment touché, mais l'ensemble des territoires artériels peut être atteint. On parle de syndrome de Sneddon en cas d'association AVC/AIT avec un livedo racemosa, c'est-à-dire un livedo à grosses mailles ouvertes. Ce syndrome est associé aux aPLs dans 41 % des cas. À côté des thromboses cérébrales in situ, qui restent les plus fréquentes, des lésions thromboemboliques sont également observées. Une valvulopathie a été rapportée chez 11,6 % des patients de la cohorte Euro-APS et jusqu'à plus de 30 % des cas dans les études échographiques. Elle est définie par un épaissement valvulaire de plus de 3 mm, par un épaissement localisé de la portion proximale ou médiale des valves, ou par la présence de nodules valvulaires irréguliers jusqu'à la présence de véritables végétations (endocardite de Libman-Sacks) et délabrement valvulaire. La valvulopathie constitue l'atteinte cardiaque la plus fréquente du SAPL et est fortement associée à la survenue d'un AVC/AIT. Au cours du LES, les aPLs sont également associés à l'atteinte valvulaire et à la survenue d'une endocardite de Libman-Sacks [67].

Les aPLs constituent également des facteurs de risque indépendants de survenue d'un infarctus du myocarde (IDM). La persistance d'un titre élevé d'aCL constitue même un facteur de risque indépendant de récurrence d'événement cardiaque conférant un risque relatif équivalent à celui d'un tabagisme actif ou d'un diabète. Si la recherche systématique d'aPL chez tout patient victime d'un IDM n'est pas indiquée, en revanche elle est nécessaire dans les conditions suivantes : sujet d'âge inférieur à 45 ans, antécédents de thrombose artérielle ou veineuse ou de pertes fœtales à répétition, et ceux ayant des antécédents familiaux de maladies auto-immunes, particulièrement le LES [67, 69].



Figure 9. Circulation veineuse collatérale thoracique supérieure révélatrice d'une thrombose veineuse sous- clavière gauche [13].

Figure. 10. Thrombose cutanée dans le SAPL [70].

VII-2. Les 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) [71].

VII-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.

VII-2-1-1. Pré-éclampsie

Le risque de Pré-éclampsie (PE) 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 PE. Cependant, les deux facteurs de risque les plus importants sont un antécédent de pré-éclampsie et l'existence d'un SAPL [71, 72].

VII-2-1-2. Syndrome HELLP

Le syndrome HELLP peut survenir dès le 2^e trimestre mais également au cours du post-partum. Il n'est pas toujours associé à une PE et peut être révélateur du SAPL. Le principal diagnostic différentiel au 3^e trimestre est la stéatose hépatique aiguë gravidique. Il est parfois difficile de faire la différence entre syndrome HELLP, CAPS, purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et syndrome hémolytique et urémique. L'atteinte hépatique peut évoluer vers un hématome sous-capsulaire du foie dont le pronostic est sombre.

Le HELLP apparaît de façon plus sévère et plus précoce chez les patientes avec SAPL que dans la population générale. La mortalité maternelle varie entre 1 et 3,5 % et est généralement liée à une coagulation intravasculaire disséminée ou à un hématome rétroplacentaire [71, 73].

VII-2-1-3. Thromboses

Des thromboses artérielles ou veineuses peuvent survenir, voire un CAPS défini par l'atteinte de plusieurs organes (au moins 3) dans un laps de temps très court (moins d'une semaine) avec confirmation histologique de la présence de thrombi dans les capillaires. Un CAPS est survenu au cours de la grossesse chez 4,6 % des 409 patients du registre européen de CAPS. D'autres facteurs peuvent précipiter sa survenue tels qu'une infection, une poussée lupique ou une interruption de l'anticoagulation en péripartum. Le CAPS est associé à un syndrome HELLP dans 53 % à 92 % des cas [71, 72, 75].

VII-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 MFIU, le 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 [71, 76].

VII-2-3. Facteurs pronostiques

Le risque lié au SAPL varie selon le mode d'entrée dans la maladie. Un antécédent de thrombose est un facteur de mauvais pronostic obstétrical, ceci même en présence d'un traitement adapté. À l'inverse, les patientes ayant un SAPL se manifestant par des FCs récurrentes ont habituellement un bon pronostic au décours du premier trimestre. Les autres facteurs de risque retrouvés sont l'association à un LES ou à une autre maladie auto-immune et un antécédent de complication au cours d'une grossesse antérieure.

Les différents anticorps ne confèrent également pas tous le même risque obstétrical. Il est établi que l'association d'un anticoagulant circulant, d'anticorps a β 2-GP1 et d'aCL (triple positivité aPLs) confère un risque élevé d'accidents obstétricaux. Dans l'étude PROMISSE, la présence d'un anticoagulant circulant était le facteur de mauvais pronostic prédominant avec 39 % de complications obstétricales lorsqu'il était présent versus 3 % en son absence. Il n'y avait aucun lien entre le pronostic obstétrical et l'existence de taux élevés d'aCL ou d'a β 2-GP1. Au cours du doppler effectué au 2^e trimestre, la présence d'un index de résistance utéro-placentaire anormalement élevé, la persistance d'un notch et une diminution du flux diastolique sont considérées comme de mauvais pronostic [71, 77].

VII-3. Les manifestations cardiaques :

VII-3-1. Atteinte endocardique

L'atteinte valvulaire est la plus fréquente des atteintes cardiaques du SAPL. La prévalence de l'atteinte valvulaire du SAPL est estimée à environ 30 %. Elle touche 11,6 % des 1000 patients suivis de manière prospective dans le groupe européen Euro-APS [78]. Inversement, des aCL étaient détectés chez (30 %) patients ayant une insuffisance aortique

et/ou mitrale sans cause dégénérative ou congénitale trouvée. La détection d'aPLs est associée aux atteintes valvulaires au cours du LES. Des végétations valvulaires et/ou une fuite valvulaire étaient constatées chez respectivement 16 et 38 % contre 1,2 et 12 % des patients suivis pour un LES avec et sans aPLs. Le SAPL était la cause auto-immune la plus fréquente (64 %) d'endocardite non infectieuse ayant nécessité un remplacement valvulaire dans une série de 30 patients opérés entre 1985 et 2000 à la Mayo Clinic [79]. L'atteinte valvulaire est plus fréquente au cours des SAPL secondaires au LES qu'au cours des SAPL primaires. Les aCL d'isotype IgG semblent associés à un risque d'atteinte valvulaire supérieur par rapport aux isotypes IgM, mais si le(s) mécanisme(s) reste(nt) débattu(s) [80].

Les deux principaux types d'atteintes au cours du SAPL sont l'épaississement des feuillets valvulaires et la formation de végétations. Ces deux aspects échographiques peuvent être associés et conduire à un dysfonctionnement valvulaire, plus souvent à type de fuite qu'à type de sténose. Toutes les valves cardiaques peuvent être concernées mais les atteintes des valves du cœur gauche, et notamment l'atteinte mitrale, sont les plus fréquentes. L'épaississement peut être important, comme l'illustre le travail de Galve et al. qui objectivait une épaisseur respective moyenne de 7 et 3 mm chez les patients ayant une atteinte valvulaire du SAPL et chez les témoins, rendant compte des complications hémodynamiques et rhéologiques de cette atteinte. La présence de végétations valvulaires stériles (endocardite de Liebmann Sachs), est une atteinte classique du SAPL. Elle est également décrite dans le LES et peut se développer sur l'ensemble du tissu endocardique, préférentiellement sur les valves du cœur gauche, notamment la valve mitrale. Elle est moins fréquente que les valvulopathies et concerne environ 3 % des patients. En cas de lésions florides, l'endocardite de Liebmann-Sachstransforme à terme la valve en une plaque fibreuse contenant parfois des calcifications avec un fort dysfonctionnement valvulaire. Deux autres types d'atteinte valvulaire au cours du SAPL ont été décrites de manière ponctuelle : dégénérescence myxoïde d'une valve aortique et une thrombose de valve mitrale survenant sur une valve sous-jacente saine.

La physiopathologie des lésions valvulaires au cours du SAPL reste mal connue. Des dépôts d'aCL et de complément dans les lésions valvulaires plaident pour un mécanisme immunologique. Le mécanisme est probablement plus complexe car les lésions inflammatoires

décrites à l'examen anatomopathologique des valves de sujets suivis pour SAPL et opérés pour remplacement valvulaire ne sont pas expliquées par une «destruction» immunologique pure.

L'évolution de l'atteinte endocardique du SAPL repose sur plusieurs études de suivi à long terme. Vingt-deux des 24 patients n'ayant pas de lésion valvulaire au diagnostic du SAPL ne développèrent pas d'atteinte endocardique, en 12 ans de suivi dans l'étude de Pardos-Gea et al. En revanche, l'atteinte valvulaire persistait chez 27 des 29 patients ayant une atteinte valvulaire au diagnostic de la maladie. Les patients ayant une atteinte valvulaire avaient un risque de survenue de thromboses artérielles plus élevé (69 % vs. 20 %), de livedo (48 % vs. 16 %) et de migraine (41 % vs. 12 %). Les données de la littérature sont rares sur le suivi à long terme des patients suivis pour un SAPL et opérés d'un remplacement valvulaire. La période postopératoire immédiate est souvent marquée par des complications emboliques et d'ischémie coronarienne. Le suivi à long terme est essentiellement marqué par des événements emboliques cérébraux. Cervera et al. ont rapporté le suivi prospectif, pendant au moins 5 ans de 55 patients avec un SAPL, dont 21 avec atteinte valvulaire, 52,4 % des patients ont eu au cours du suivi un accident vasculaire cérébral versus 14,7 % patients sans atteinte valvulaire [80, 81, 82, 83].

VII-3-2. 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 [78]. 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. L'OR de survenue d'un IDM en présence d'un ACC a été évalué à 5,3 (IC 95 % 1,4–20,8) chez les femmes incluses dans l'étude prospective RATIO (risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives [82, 83]). Ce risque était augmenté à 21,6 (1,9–242,0) chez les femmes utilisant une contraception orale et à 33,7 (6,0–189,0) chez celles qui fumaient. La présence d'aPLs et notamment d'anticorps a β 2-GP1 est aussi un facteur de risque de survenue d'infarctus du myocarde. Les a β 2-GP1 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 [78]. 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. Ils'agit de la deuxième cause de mortalité au cours des CAPS [80].

VII-3-3. Atteinte myocardique

Les myocardiopathies au cours du SAPL sont peu décrites et mal connues. Elles peuvent résulter de deux types d'atteinte : l'atteinte diffuse microvasculaire comme au cours du CAPS et l'atteinte diffuse macrovasculaire thrombotique coronaire. Tektonidou et al. ont rapporté une prévalence plus élevée de dysfonction diastolique du coeur droit au cours du SAPL primaire, en comparaison au SAPL secondaire au LES avec et sans aCL. La présence d'aCL était significativement associée à une dysfonction diastolique plus sévère. Ces données ont été confirmées par Paran et al., qui avaient objectivé une altération de la fonction diastolique gauche au cours du SAPL. En revanche, la fonction systolique était moins altérée chez les patients suivis pour SAPL en comparaison de ceux suivis pour un LES [80].

VII-3-4. Thromboses intracardiaques

La thrombose intracardiaque est rare au cours du SAPL. Elle ne concernait que 0,4 % patients de l'Euro-Phospholipid Project. Elle touche préférentiellement les cavités cardiaques gauches. Elle peut être révélée par des embolies systémiques. Elle est parfois partiellement calcifiée. Le diagnostic échographique est parfois difficile, notamment pour les cavités droites, posant essentiellement un problème diagnostique avec les tumeurs cardiaques. L'apport de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est alors important car elle permet de distinguer après injection de gadolinium la masse avec prise de contraste (myxome) du thrombus non rehaussé [80, 86].

VII-3-5. Atteinte péricardique

Un unique cas de péricardite associée à un SAPL a été rapporté par Bijl et al. Celle-ci survenait dans un contexte depoussée d'insuffisance cardiaque globale avec atteinte des trois tuniques chez un patient suivi pour un SAPL secondaire à un LES. Il est possible que cette péricardite rentre dans le cadre de la sérite liée au lupus. La survenue d'un épanchement péricardique chez un patient recevant une anticoagulation pour un SAPL doit faire rechercher un hémopéricarde, même si cette complication spécifique reste exceptionnelle [80].

VII-4. Manifestations neurologiques

VII-4-1. Manifestations neurologiques thrombotiques

VII-4-1-1. Clinique

Les patients SAPL sont en moyenne 10 ans plus jeunes (soit âgés < 45 ans) qu'usuellement lors de la survenue d'un premier AVC/AIT et présentent en moyenne moins de facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels (FDRCV). L'ischémie cérébrale peut s'exprimer cliniquement sous forme d'un AVC ischémique 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 FDRCV 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. On parle de syndrome de Sneddon en cas d'association AVC/AIT avec un livedo racemosa, c'est-à-dire un livedo à grosses mailles ouvertes [87].

VII-4-1-2. Mécanismes des infarctus cérébraux

La thrombose in situ est le mécanisme majoritairement à l'origine de l'AVC/AIT. Cependant, un mécanisme cardio-emboligène est aussi possible. Une valvulopathie a été retrouvée chez 11,6 % des patients de Euro-APS et jusqu'à plus de 30 % des cas dans les études échographiques. Elle est définie par un épaissement valvulaire de plus de 3 mm, par un épaissement localisé de la portion proximale ou médiale des cuspes, ou par la présence de nodules valvulaires irréguliers jusqu'à la présence de véritables végétations (endocardite de Libman-Sacks) et délabrement valvulaire. Une association forte a été rapportée entre

valvulopathie et survenue d'un AVC au cours du SAPL. Ces lésions touchent préférentiellement le cœur gauche. Des mécanismes à la fois thrombotique et inflammatoire seraient à l'origine des lésions valvulaires, comme l'attestent les dépôts de fibrines avec thrombi capillaires et calcifications intravalvulaires associés à des dépôts d'IgG, d'aCL et de complément sur les analyses immuno-histologiques de valves de patients SAPL. Très rarement, chez 0,4 % des patients de Euro-APS, l'embolie provient d'un thrombus intraventriculaire, formé le plus souvent au niveau du cœur droit artériel, ce risque n'est pas limité au risque de récurrence d'AVC/AIT, mais une nouvelle thrombose peut survenir sur l'ensemble du territoire artériel ou veineux; la rechute peut aussi prendre la forme d'un syndrome catastrophique des aPLs de pronostic sévère. Le risque de rechute est identique que le SAPL soit isolé (primaire) ou associé à un LES (secondaire). La grossesse et le post-partum sont également des périodes critiques, ce d'autant que la grossesse est compliquée d'une prééclampsie [87, 88].

VII-4-1-3. Autres tableaux cliniques

À côté des AVC/AIT, d'autres manifestations cliniques d'origine thrombotique sont plus rarement décrites. Une ischémie des artérioles cérébrales peut donner un tableau d'encéphalopathie aiguë ischémique. La répétition d'infarctus lacunaires silencieux peut conduire à un tableau de démence vasculaire. Dans 0,7 % des cas d'Euro-APS, une thrombophlébite cérébrale a été observée. En comparaison avec les thrombophlébites cérébrales non associées aux aPLs, 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 [87, 89].

VII-4-2. Manifestations neurologiques non thrombotiques

VII-4-2-1. Migraine

Bien que fréquente, l'association entre aPLs et migraine n'est toujours pas clairement démontrée. Plus de la moitié des études sont négatives, avec parmi celles-ci, l'étude de Tiejn et al., d'un intérêt particulier car prospective, de large effectif et utilisant une valeur seuil de positivité des aCL 40 UI (aCL positifs chez 3,1 % des migraineux versus 3,6 % des contrôles

sains) . Un lien entre migraine et AVC/AIT a été suggéré, mais à la fois des cas de migraine sans antécédent d'ischémie cérébrale ont été observés et aucune étude ne permet d'affirmer la dépendance des migraines aux AVC en cas de SAPL. En revanche, 2 études ont rapporté un lien entre migraine et valvulopathie du SAPL [87, 90].

VII-4-2-2. Dysfonction cognitive et démence

Des troubles cognitifs ont également très fréquemment été rapportés au cours du SAPL. La fréquence de la démence varie entre 1,9 et 56 % en fonction des études. 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. De façon inattendue, les démences associées aux aPLs étaient souvent de cause dégénérative et non pas uniquement vasculaire [87, 91].

VII-4-2-3. 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. L'épilepsie était également associée au LES, 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 [87].

VII-4-2-4. Chorée et autres mouvements anormaux

La chorée et le SAPL ont fait l'objet de multiples publications sous la forme de case reports, 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. En revanche, les chorées étaient associées à une fréquence accrue de complications obstétricales lors de grossesses ultérieures.

L'association entre chorée et SAPL est, en revanche, très peu documentée. Beaucoup plus rarement, d'autres mouvements anormaux ont été apportés chez des patients SAPL: dystonie, ballisme, dyskinésie, syndrome parkinsonien, ataxie cérébelleuse [87].

VII-4-2-5. Sclérose en plaques-like syndrome et myélite transverse

De même, les données publiées sur le sujet sont principalement limitées à des case reports. Chez certains patients SAPL, des symptômes mimant une sclérose en plaques (SEP) ont été décrits. Des études se sont donc intéressées à la fréquence des aPLs chez des patients répondant aux critères diagnostiques de SEP. La fréquence des aCL, qui sont presque exclusivement les seuls aPLs recherchés dans ces études, variait entre 5 % et 21 %. Dans ces études, aucune caractéristique, tant clinique, que biologique ou d'imagerie, ne permettait de différencier clairement un SEP-like syndrome lié aux aPLs d'une SEP classique, à l'exception d'une plus grande rareté des bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien en cas de positivité des aPLs. Concernant les myélites transverses, aucune étude ne permet d'évaluer leur réelle association avec le aPLs/SAPL [87].

VII-4-2-6. Psychose et autres troubles psychiatriques

Des psychoses, délires aigus, troubles de l'humeur (dépression, manie et trouble bipolaire), troubles du comportement avec agressivité et troubles anxieux ont été observés chez certains patients. Cependant, les données de la littérature sont ici encore trop rares pour conclure quant à une éventuelle association avec les aPLs 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%) [87].

VII-5. Manifestations dermatologiques

VII-5-1. Livédo

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 anticorps antiphospholipides 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. 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. 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. Le livédo est moins souvent observé chez les sujets ayant un phénotype uniquement veineux du SAPL [92, 93, 94].



Figure.11. Livedo pathologique (mailles ouvertes) dans un contexte de SAPL. [93]

VII-5-2. Ulcérations cutanées

Plusieurs types d'ulcérations sont observés au cours du SAPL. 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 inauguraux (3,5 %), souvent seule manifestation clinique du SAPL. Plusieurs observations d'ulcérations torpides ressemblant à un Pyoderma gangrenosum ont été rapportées dans la littérature en association avec un SAPL [92, 94].

VII-5-3. 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 [92, 94].



Figure.12. Gangrène distale digitale au cours du SAPL [13, 70]

VII-5-4. Phlébites superficielles

Des phlébites superficielles étaient présentes chez 11,7 % des 1000 malades de la cohorte européenne. Pourtant, cette manifestation, considérée comme peu spécifique, a été exclue des critères de classification du SAPL [89, 92, 94].

VII-5-5. Lésions cutanées évoquant une vascularite

Des lésions cutanées, ressemblant cliniquement à des lésions de vascularite, ne sont généralement rapportées à un événement thrombotique qu'après les résultats de la biopsie cutanée, surtout chez les sujets ayant un lupus systémique. 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. Le purpura est fréquemment nécrotique, pouvant précéder des lésions d'atrophie blanche de plusieurs années. Les lésions ressemblant à celles de la papulose atrophiante maligne de Degos sont incluses dans ce groupe [92, 94, 95].

VII-5-6. 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. Les biopsies de la bordure purpurique met 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 [92, 94].



Figure.13. Nécrose cutanée du menton chez une patiente atteinte de HELLP syndrome révélant un SAPL primaire [96].

VII-5-7. 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 [92, 94].

VII-6. Manifestations rénales

Il s'agit classiquement d'une néphropathie vasculaire pouvant toucher toutes les structures vasculaires rénales dont on décrit deux types : une forme artérielle et une forme veineuse. La pathogénie de l'atteinte rénale n'est pas encore complètement élucidée. Il a été décrit à quelques reprises des atteintes rénales non vasculaires associées au SAPL primitif. L'analyse rétrospective de l'atteinte rénale de 160 patients atteints de SAPL primaire retrouvait, outre des néphropathies vasculaires, des glomérulonéphrites extramembraneuses et des glomérulonéphrites prolifératives, tandis que d'autres glomérulopathies de types lésions glomérulaires minimales ou hyalinose segmentaire et focale ainsi que des glomérulonéphrites rapidement progressives pauci-immunes ont aussi été décrites [97].

VII-6-1. La forme artérielle

La forme artérielle peut comporter :

- ✚ Une néphropathie artérielle proximale.
- ✚ Une néphropathie artérielle distale.

VII-6-1.1. Néphropathie artérielle proximale.

Elle est définie par la présence d'une sténose ou d'une thrombose (in situ ou à partir d'embolies) 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 [97].

VII-6-1.2. 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. 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. Certains facteurs tels qu'une infection ou la prise d'un médicament vasoconstricteur peuvent déclencher une crise. La description anatomopathologique retrouve un aspect de microangiopathie thrombotique avec

occlusion non inflammatoire sans dépôts d'Ig des artérioles et/ou de la lumière des capillaires glomérulaires par des thrombi fibrinoïdes. On observe également une congestion dans les capillaires glomérulaires avec présence d'espaces clairs sous-endothéliaux et de doubles contours des parois des capillaires glomérulaires. 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/24h 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. Sur le plan histologique, on retrouve un épaissement fibrocellulaire de l'intima avec des variations de calibres de la lumière artérielle. On observe des lésions histologiques spécifiques : hyperplasie intimale fibreuse (prolifération intimale des cellules musculaires lisses faisant «hernie» dans la lumière vasculaire avec formation de thrombus organisé obstruant la lumière d'une artériole) ; atrophie corticale focale (cicatrice fibreuse du cortex superficiel sous la capsule rénale à limites nettes. Tous les éléments du parenchyme rénal sont altérés avec des glomérules pseudokystiques par collapsus du flocculus, une fibrose interstitielle dense avec atrophie tubulaire et dilatation microkystique donnant un aspect tubulaire pseudothyroïdien).

On peut observer sur la même biopsie des lésions aiguës et chroniques suite aux différents épisodes de thromboses/reperméabilisations vasculaires. L'artériosclérose des artères interlobulaires ou des artères arquées est peu spécifique. L'aorte et ses branches de division sont rarement atteintes, contrairement à l'artériosclérose classique [97].

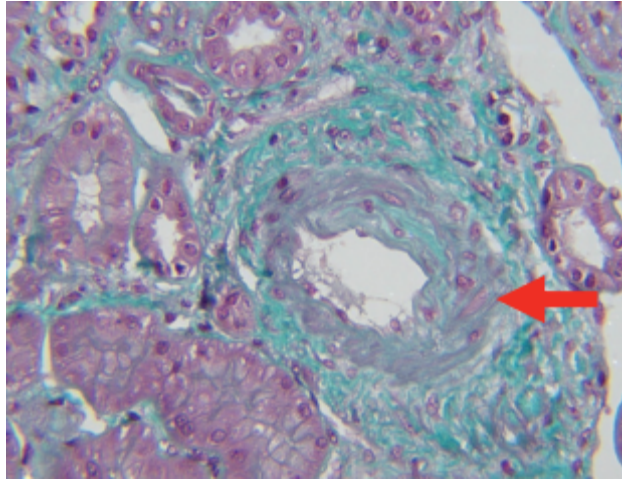


Figure.14. Atteinte artériolaire rénale avec prolifération endothéliale (flèche) à la biopsie rénale [95].

VII-6-2. La forme veineuse

La forme veineuse 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.

Sur le plan histologique, on retrouve un thrombus adhérent à la paroi veineuse avec congestion hémorragique du parenchyme sous-jacent témoin d'une souffrance ischémique [97].

VII-7. Manifestations osseuses

VII-7-1. Fractures non traumatiques du métatarse

Des fractures non traumatiques du métatarse ont été observé chez 19 patients suivis à la Louise Coote LupusUnit, Saint-Thomas's Hospital pour un LED, associé ou non à un SAPL.

La pathogénie et le mécanisme des fractures du métatarse sont parfaitement inconnus. Bien que le rôle de l'ostéoporose et de la corticothérapie puisse être discuté, d'autres facteurs sont probablement impliqués. La survenue de microthromboses favorisées par la présence d'aPLs et responsables de lésions osseuses fait partie des hypothèses possibles [98].



Figure.15. Radiographie du pied montrant une fracture du troisième métatarsien chez un patient présentant un syndrome des antiphospholipides secondaire [98].

VII-7-2. Ostéonécroses

La survenue d'ostéonécroses au cours d'un SAPL secondaire à un LED, le rôle des aPLs et leur pathogénie sont mieux décrits même s'ils restent controversés. L'ostéonécrose est définie comme une nécrose «in situ» d'un segment osseux. De nombreuses situations cliniques peuvent être associées à une ostéonécrose aseptique (ONA), telles que l'éthylisme, les traitements cortisoniques, la grossesse ou les connectivites. Des mécanismes pathogéniques multiples pouvant entraver la vascularisation osseuse ont été impliqués : embolies, thromboses, atteinte de la paroi vasculaire. La responsabilité potentielle d'anomalies de la coagulation dans la genèse d'une ONA a été soulevée, en 2003, Jones et al. [98] ont montré que 82 % des patients développant une ONA présentaient une hypofibrinolyse ou des anomalies thrombophiles, versus 30 % des témoins appariés [98].

VII-7-3. Ostéonécroses atypiques

Les localisations habituelles des ONA sont la tête fémorale, le genou, l'épaule et la cheville. Les localisations atypiques ou multifocales sont habituellement associées à une maladie systémique sous-jacente. Ce type d'ONA a été rapporté en association avec les corticoïdes, le VIH, la consommation d'alcool et le SAPL. Une étude a montré la très forte prévalence des aPLs (93 %) chez des patients infectés par le VIH avec une ONA.

Des sites « atypiques » d'ONA ont été décrits, notamment au niveau du carpe.

Enfin, des ostéonécroses multifocales ont été décrites au cours du syndrome catastrophique des antiphospholipides, et plus récemment, une observation d'ostéonécroses costales multiples histologiquement prouvées a été rapportée chez un patient présentant une connectivité mixte et un SAPL secondaire [98].

VII-8. Manifestations endocriniennes :

Elles sont dominées par l'insuffisance surrénale périphérique qui semble résulter d'un infarctus veineux bilatéral. Le tableau clinique est volontiers celui d'une insuffisance surrénale aiguë. La tomодensitométrie visualise une hémorragie surrénale bilatérale qui disparaît en quelques mois. Plus rarement, il s'agit d'un infarctus ischémique ou asymptomatique, de découverte fortuite [100, 101].

VII-9. Manifestations hépatiques et digestives

Les manifestations hépatiques sont rares et diverses [100] :

- ✚ 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.

VI-10. Manifestations hématologiques

L'existence d'une thrombopénie périphérique est statistiquement associée à la présence d'aPLs au cours du LES ; la signification de cette thrombopénie est probablement différente selon qu'elle est aiguë, accompagnant une poussée lupique, ou à l'inverse durable. Une thrombopénie est également fréquente dans le SAPL primaire, habituellement modérée, durable, fluctuante et surtout latente. L'anémie hémolytique auto-immune est statistiquement associée à la présence d'aPLs au cours du LES ; elle serait liée à la présence d'aPLs de classe IgM [100].

VII-11. 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.

Les recommandations actuelles suggèrent l'instauration d'un traitement anticoagulant en cas d'hypertension pulmonaire [95].

VII-12. Manifestations rares du SAPL

D'autres atteintes seront simplement mentionnées [100] :

- ✚ Occlusions vasculaires rétiniennes artérielles ou veineuses.
- ✚ Phlébite de Mondor.
- ✚ Perforation de la cloison nasale.
- ✚ Thrombose des pavillons auriculaires.
- ✚ Une fièvre durable doit faire rechercher une thrombose profonde notamment cave inférieure, un infarctus viscéral, une greffe infectieuse sur des lésions valvulaires spécifiques, ou un hématome intra-abdominal survenu sous anticoagulants.

VII-13. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) ou syndrome d'Asherson concerne moins de 1 % des patients avec SAPL. C'est une maladie du sujet jeune (âge moyen de survenue : 37 ± 14 ans). Il touche les femmes dans 72 % des cas. Il survient aussi souvent au cours du SAPL primaire (46 %) que chez des patients atteints de SAPL associé à une autre maladie auto-immune, surtout un LES (40 %) complet ou incomplet [102]. Il est caractérisé par la survenue simultanée de thromboses multiples, typiques par leur prédominance microcirculatoire, pouvant conduire à un tableau de défaillance multiviscérale. Des macro-thromboses artérielles ou veineuses peuvent parfois s'y associer [103]. Dans le registre international des CAPS, des facteurs précipitant l'apparition du CAPS sont décrits chez 53 % des patients : infection (22 %), intervention chirurgicale (10 %), arrêt ou mauvaise équilibration du traitement anticoagulant (8 %), grossesse (7 %), prise médicamenteuse (7 %) notamment œstro-progestatif, cancer (5 %), poussée lupique (3 %) [104].

VII-13-1. Critères de classification

Les critères de classification du CAPS établis en 2003 [53] et modifiés en 2010 [105] sont résumés dans le *tableau 5*. 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 3^e 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) [103].

Critères de classification

- Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus.
- Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine.
- Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu.
- Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'un anticorps anti-cardiolipine).

CAPS certain

- présence des 4 critères.

CAPS probable

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

Tableau. 5: Syndrome catastrophique des antiphospholipides : consensus international sur les critères de classification [102, 103].

VII-13-2. Physiopathologie

Les mécanismes immunologiques qui sous-tendent la survenue d'un CAPS sont complexes. Ils restent mal élucidés et impliquent à la fois l'immunité innée et adaptative, en plus d'une possible prédisposition génétique (HLA DRB1, DR5, DQ8), les travaux menés dans ce sens ont trouvé des arguments en faveur d'un mimétisme moléculaire, avec notamment une homologie de structure entre la partie de la β 2-GPI reconnue par les anticorps $\alpha\beta$ 2-GPI et certaines séquences peptidiques virales ou bactériennes. Le fréquent déclenchement d'un CAPS à l'occasion d'une infection pourrait s'expliquer par l'activation des cellules endothéliales par les $\alpha\beta$ 2-GPI, conduisant à l'acquisition d'un phénotype procoagulant et prothrombotique et au relargage de molécules d'adhésion. Cette activation, qui mettrait en jeu le Toll-like Receptor (TLR-4) 4, semble similaire à celle qui est induite par les lipopolysaccharides bactériens. Il en résulte une production explosive de cytokines par les organes lésés, une réponse inflammatoire systémique (syndrome de réponse inflammatoire systémique [SIRS] des anglo-saxons) secondaire au relargage de cytokines et une augmentation de synthèse de facteur tissulaire par les monocytes.

La thrombose elle-même entretiendrait le processus thrombotique avec génération excessive de thrombine et de fibrine associée à une diminution de la fibrinolyse par augmentation de synthèse de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène [102, 103].

VII-13-3. Manifestations cliniques du syndrome catastrophique des antiphospholipides

Les manifestations cliniques du CAPS résultent de deux facteurs : l'étendue des thromboses et les manifestations du SIRS. Tous les organes peuvent être atteints car l'atteinte microcirculatoire est très prédominante bien que non exclusive. La combinaison la plus fréquente est l'association d'une atteinte rénale, cardiaque et pulmonaire.

L'atteinte rénale se manifeste par une hypertension artérielle (HTA) souvent sévère, une protéinurie modérée, une hématurie microscopique, ainsi que par une insuffisance rénale aiguë, inconstante, d'importance très variable, mais pouvant nécessiter rapidement le recours à la dialyse. Si l'obtention d'une histologie est jugée indispensable, elle sera généralement

réalisée par voie transjugulaire chez ces patients souvent thrombopéniques et qui nécessitent une anticoagulation efficace permanente. Une récupération plus ou moins complète de la fonction rénale survient le plus souvent en quelques semaines.

L'atteinte pulmonaire est une manifestation fréquente du CAPS (64 %). Elle se présente le plus souvent sous la forme d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dont la mortalité est proche de 40 %. La survenue d'une embolie pulmonaire est moins fréquente (15 %). En pratique, il est difficile d'identifier la part respective d'une infection parfois causale, des microthromboses diffuses, de la défaillance ventriculaire gauche et du SIRS dans la genèse de ces manifestations [102, 103, 106].

L'atteinte neurologique centrale est fréquente (62 %) au cours du CAPS, prenant la forme d'une souffrance encéphalique diffuse se traduisant par des troubles de la vigilance, un syndrome confusionnel, ou plus rarement des céphalées ou des convulsions. Au cours du lupus systémique, l'apparition d'une HTA sévère peut se traduire par un tableau d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) dont la présence peut parfois faire évoquer à tort la constitution d'un CAPS [102, 103, 106].

L'atteinte myocardique (51 % des cas) peut être responsable d'une insuffisance cardiaque qui résulte des mêmes mécanismes intriqués. L'échographie quantifie la réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et visualise parfois la présence d'une valvulopathie préalable.

L'atteinte cutanée est très fréquente (50 % des cas) et revêt des aspects divers : livedo ramifié non infiltré, nécroses cutanées, gangrène ischémique des extrémités, purpura ou hémorragies sous-unguéales en flammèches. La réalisation d'une biopsie cutanée permet souvent d'obtenir la preuve histologique d'une microthrombose, requise pour le diagnostic du CAPS [102, 103, 106].



Figure.16. Lésions cutanées de cuisse au moment du CAPS avec CIVD [104].



Figure. 17. Livedo témoin d'une ischémie microcirculatoire lors d'un épisode de CAPS [95].

L'atteinte abdominale est très hétérogène avec notamment atteinte hépatique de mécanismes divers, atteinte splénique ou dutube digestif.

L'atteinte surrénalienne n'est pas rare (13 % des cas). Le diagnostic de nécrose surrénalienne doit être systématiquement évoqué devant une normo- ou une hypotension artérielle «paradoxe» au cours d'un CAPS, à fortiori s'il existe des douleurs abdominales lombaires. En l'absence de corticothérapie préalable pour un lupus associé, cette atteinte se traduit par une insuffisance surrénalienne aiguë, sinon elle est découverte lors de la réalisation d'un scanner abdominal [102, 103, 106, 107].

D'autres atteintes ont été décrites, notamment rétinienne, neurologique périphérique, médullaire à type de nécrose diffuse de la moelle osseuse, utérine, testiculaire, thyroïdienne ou œsophagienne. Enfin, bien que les macrothromboses soient au second plan au cours du CAPS, la survenue d'une thrombose veineuse ou artérielle périphérique a été notée dans 23 et 11 % des cas respectivement [102, 103, 106, 108].

Les manifestations biologiques comportent les anomalies durables liées au SAPL parfois associé à un lupus et les anomalies non spécifiques contemporaines du processus de microangiopathie aiguë. Sauf rares exceptions la biologie antiphospholipides est explicite : un anticoagulant circulant est présent chez 82 % des patients du registre et les anticorps anticardiolipine sont positifs en IgG ou en IgM dans 83 % et 38 % des cas respectivement.

Enfin, 66 % des patients du registre ont des facteurs antinucléaires, ce qui reflète la fréquence d'un lupus sous-jacent. La recherche de ces anomalies est impérative devant tout tableau de microangiopathie thrombotique diffuse, en particulier s'il existe un antécédent de thrombose, d'accident obstétrical, de «fausse sérologie syphilitique» ou bien une histoire familiale de lupus ou de SAPL.

Les anomalies contemporaines de la microangiopathie aiguë associent une thrombopénie, une anémie hémolytique mécanique (35 %) avec présence de schizocytes dans 16 % des cas, et des stigmates biologiques de CIVD présents dans 15 % des cas [102, 103, 106].

Le traitement repose sur une anticoagulation efficace, même en cas de thrombopénie, par héparine ou héparine de bas poids moléculaire (en l'absence d'insuffisance rénale), une corticothérapie (débutée habituellement en bolus) et des échanges plasmatiques et/ou des immunoglobulines intraveineuses. L'éculizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre un composant du système du complément (C5), pourrait être efficace, comme au cours d'autres microangiopathies [109].

VII-13. Le SAPL et Lupus

Initialement considéré comme un sous-groupe entièrement inclus au sein du LES, le SAPL est aussi rencontré de façon totalement isolée de toute manifestation clinique ou biologique du lupus : on parle de SAPL primaire (SAPL I) par opposition au SAPL secondaire (SAPL II) à un lupus (plus rarement à une autre connectivite, une vascularite systémique ou une affection maligne) (Matériel complémentaire, tableau S1).

La distinction entre LES et SAPL est parfois difficile à établir, d'une part, certains critères de classification du LES peuvent se rencontrer dans le SAPL (pleurésie par infarctus pulmonaire juxta-pleural post-embolique, protéinurie ou insuffisance rénale par thrombose artérielle ou artériolaire intrarénale ou thrombose des veines rénales, atteinte du système nerveux central post-thrombotique, thrombopénie de consommation ou anémie hémolytique microthrombotique) et, d'autre part, des aPLs sont observés chez 30 à 40 % des malades souffrant de LES indépendamment du SAPL, 10 à 15 % seulement des LES présentant des manifestations cliniques entrant dans la classification du SAPL. La distinction entre SAPL I et SAPL II à un LES est ainsi parfois difficile. Piette et al. ont proposé des critères d'exclusion du SAPL I mais ces critères nécessitent une validation par d'autres équipes (*Tableau 6*) [110, 111].

Tableau. 6: Critères d'exclusion du syndrome des antiphospholipides primaire [110, 111]

- Selon les auteurs, la présence de l'un quelconque de ces critères n'est pas compatible avec le diagnostic de SAPL primaire.
- Éruption malarique.
- Lupus discoïde.
- Ulcération orale ou pharyngée (sauf ulcération ou perforation de la cloison nasale).
- Arthrite franche.
- Pleurésie, en l'absence d'embolie pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque gauche.
- Péricardite, en l'absence d'infarctus myocardique ou d'insuffisance rénale marquée.
- Protéinurie supérieure à 0,5 g/j due à une glomérulonéphrite par complexes immuns prouvée histologiquement.
- Lymphopénie inférieure à 1000/mm³.
- Anticorps anti-ADN natif par radio-immunologie ou immunofluorescence sur Crithidia.
- Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles.
- Anticorps antinucléaires à un titre supérieur à 1/320.
- Traitement connu comme inducteur d'antiphospholipides.

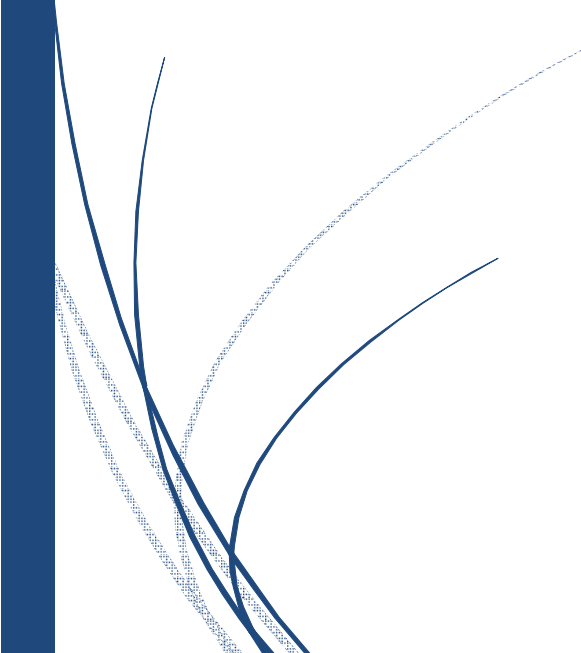
La recherche des aPLs doit faire partie du bilan biologique systématique réalisé lorsqu'un diagnostic de lupus est porté. Il a même été proposé que la présence d'aCL fasse désormais partie des critères diagnostiques de lupus

En l'absence de prophylaxie, le risque d'accident thrombotique serait de 50 %. Les travaux initiaux suggéraient que la présence d'aPLs avait une influence péjorative sur le pronostic du lupus. Cette donnée est contestée par les études les plus récentes, probablement en raison d'une meilleure prévention des accidents thrombotiques. Les travaux de Petri *et al.* présentés au *10th international congress on antiphospholipid antibodies* en Italie notent cependant une grande fréquence d'infarctus du myocarde (21%) et d'évènements cardiovasculaires (19 %) au sein d'une cohorte de 1 000 patients lupiques suivis aux États-Unis. Cette fréquence d'évènements cardiovasculaires est significativement plus élevée chez les patients lupiques ayant un ACC [112, 113].

Lorsque le SAPL est isolé au départ, il est exceptionnel qu'il évolue ultérieurement vers un lupus. En revanche, certains patients répondant initialement aux critères diagnostiques de SAPL ont des signes de lupus sans remplir pour autant tous les critères de l'*American College of Rheumatology*. Il a été proposé le terme de «lupus-like syndrome» pour caractériser cette situation [112].



Diagnostic biologique



VIII. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

VIII-1. Critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides

La présence d'anticorps antiphospholipides n'est pas spécifique du SAPL et peut s'observer dans de nombreuses situations cliniques comme lors d'infections (syphilis, EBV, CMV, parvovirus B19, lèpre, etc.), de cancers solides, d'hémopathies lymphoïdes notamment avec gammopathie monoclonale, d'autres maladies auto-immunes que le SAPL et le lupus érythémateux systémique (notamment la sclérose en plaque), la drépanocytose ou encore dans les maladies inflammatoires du tube digestif. La présence d'aPLs peut être également induite par des médicaments (bêtabloquants, quinidiques, chlorpromazine, interféron, etc.), les aPLs ne disparaissant après l'arrêt du médicament potentiellement inducteur que dans 50 % des cas entre 6 et 12 mois [16, 58].

Médicaments associés à la présence d'anticorps antiphospholipide	Maladies infectieuses associées à la présence d'anticorps antiphospholipide
-β-bloquants	-Syphilis
-Chlorpromazine	-Kala-Azar
-Cocaïne	-Leptospirose
-Hydralazine	-Maladie de Lyme
-Interféron α	-Mycoplasme
-Phénothiazine	-Tuberculose
-Phénytoïne	-Paludisme
-Procaïnamide	-Pneumocystose
-Pyriméthamine/sulfadoxine	-Infections virales :
-Quinidine	*VIH
-Quinine	*Epstein-Barr virus
	*Parvovirus B19
	*Hépatites

Tableau. 7 : Principaux médicaments et principales maladies infectieuses potentiellement associés à la présence d'anticorps antiphospholipides [114].

Les critères diagnostiques du SAPL dits « de Sapporo » élaborés lors du 8^e symposium international sur les anticorps antiphospholipides de 1998 (ISAPA) [116] ont été remplacés par ceux de Sidney (11^e ISAPA) publiés en 2006 [52] et rappelés dans les *Tableaux 8 et 9*.

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 β 2-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 β 2-GPI. Selon une étude récente [39], 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. En pratique une persistance des aPLs jusqu'à 10 semaines a été observée notamment lors d'infections par l'EBV, ce qui illustre le gain de spécificité permis par le délai de 12 semaines (données non publiées). Les patients avec triple positivité des marqueurs du SAPL (LA+, a β 2-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), d'autres facteurs indépendants sont associés à la persistance des aPLs : un âge supérieur à 50 ans et le sexe féminin [16, 39].

A contrario, un délai de prélèvement supérieur à 6 mois est corrélé négativement à une confirmation des aPLs.

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 [16, 39].

Tableau.8 : Critères diagnostiques du SAPL : critères de Sapporo

Les critères cliniques et biologiques du SAPL ont été actualisés lors du 8^e 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.

Les critères cliniques (une manifestation au moins)

➔ **Thromboses vasculaires :**

- 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.

➔ **Complications obstétricales :**

- Une ou plusieurs morts inexplicées de fœtus morphologiquement normaux (échographie ou examen direct du fœtus) à la 10^e semaine de gestation ou au-delà.
- Une ou plusieurs naissances prématurées (< 34 semaines de gestation) suite à une pré-éclampsie sévère, une éclampsie ou une insuffisance placentaire.
- Trois avortements spontanés ou plus, inexplicés avant la 10^e semaine de gestation, après exclusion d'anomalies hormonales ou anatomiques maternelles et des causes chromosomiques paternelles ou maternelles.

-
- **Les critères biologiques** (une anomalie au moins)
-

➔ **aCL** : IgG et/ou IgM à des taux moyens ou forts, mesurés par des méthodes ELISA standardisées détectant les anticorps anti-cardiolipine dits β 2-GP1 dépendants.

➔ **LA** : (ACC anti-prothrombinase): détecté selon les recommandations de l'ISTH (International society of thrombosis and haemostasis). Selon les critères de Sapporo, la présence d'un titre positif doit être reconfirmée après six semaines au moins, pour exclure des anticorps non thrombogènes et transitoires, souvent associée aux infections virales.

Tableau. 9 : Critères diagnostiques du SAPL : critères de Sidney [115, 52]

(au moins un critère clinique et un critère biologique sont nécessaires pour retenir le diagnostic).

Critères cliniques

➔ **Thromboses vasculaires :**

- Au moins un épisode clinique de thrombose artérielle et/ou veineuse.

➔ **Complications obstétricales :**

- Au moins une mort fœtale inexplicée au-delà de la 10^e semaine d'aménorrhée.
- Au moins une naissance prématurée avant la 34^e semaine d'aménorrhée (due à une éclampsie, une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire).
- Au moins 3 fausses couches spontanées consécutives avant la 10^e semaine d'aménorrhée.

Critères biologiques (présence sur deux prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle)

➔ **LA :** Allongement des tests de coagulation plasmatique, selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

➔ **aCL :** Présence (sérum ou plasma) d'anticorps aCL isotype G et/ou M à des taux moyens à élevés (taux > 40 GPL ou > 40 MPL ou > 99^e percentile), détecté par un test Elisa.

➔ **aβ2-GPI :** Présence (sérum ou plasma) d'anticorps aβ2-GPI isotype G et/ou M (taux > 99^e percentile), détecté par un test Elisa.

VIII-2. Tests de détection des anticorps anti-phospholipides

Les critères biologiques du SAPL sont basés sur 3 tests : la recherche d'anticoagulant circulant de type lupique (LA) effectuée par des tests de coagulation, la recherche des anticorps anticardiolipine (aCL) et des anticorps $\alpha\beta 2$ -GPI détectés par des tests immunologiques [16].

VIII-2-1. Tests immunologiques

VIII-2-1-1. Anticorps anticardiolipine

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.

Les tests Elisa aCL conventionnels ou les tests immunologiques plus récents (chimiluminescence [117], billes multiplex [118]), mettent en évidence, sans permettre de les distinguer, au moins trois types d'anticorps (*Figure. 18*) :

- 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 [89].
- 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 β 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 β 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 [16].

Ce critère immunologique reste critiquable malgré les efforts importants réalisés dans ce domaine. Le test Elisa-aCL, reste peu standardisé dans le mode d'expression des résultats, et le seuil de positivité est encore trop souvent calculé en moyenne plus 2, 3 voire 5 DS, alors que la répartition des valeurs n'est pas de type gaussienne et que la méthode des percentiles devrait être utilisée en précisant quel percentile (95^e, 98^e, ou 99^e) est retenu. Par ailleurs, la définition des taux moyens à élevés n'est pas claire et les seuils suggérés (supérieurs à 15 à 20 UI, supérieurs au 99^e percentile, supérieurs à 2 à 2,5 fois la valeur moyenne en unités) n'ont jamais été validés. Enfin, chez les patients avec une hypergammaglobulinémie (supérieure à 16,5 g/l) le dosage des aCL perd de sa spécificité vis-à-vis du SAPL en raison d'une fixation non spécifique des immunoglobulines.

Les recommandations du forum européen sur les anticorps antiphospholipides afin de diminuer la variabilité inter-laboratoire sont au minimum de tester les échantillons en double, de déterminer le seuil de positivité de chaque laboratoire en analysant au moins 50 échantillons de sujets sains si possible appariés selon le sexe et l'âge avec la population de patients attendue dans chaque centre, de calculer le seuil en percentiles et enfin d'utiliser un contrôle externe stable dans le temps [34].

ELISA aCL

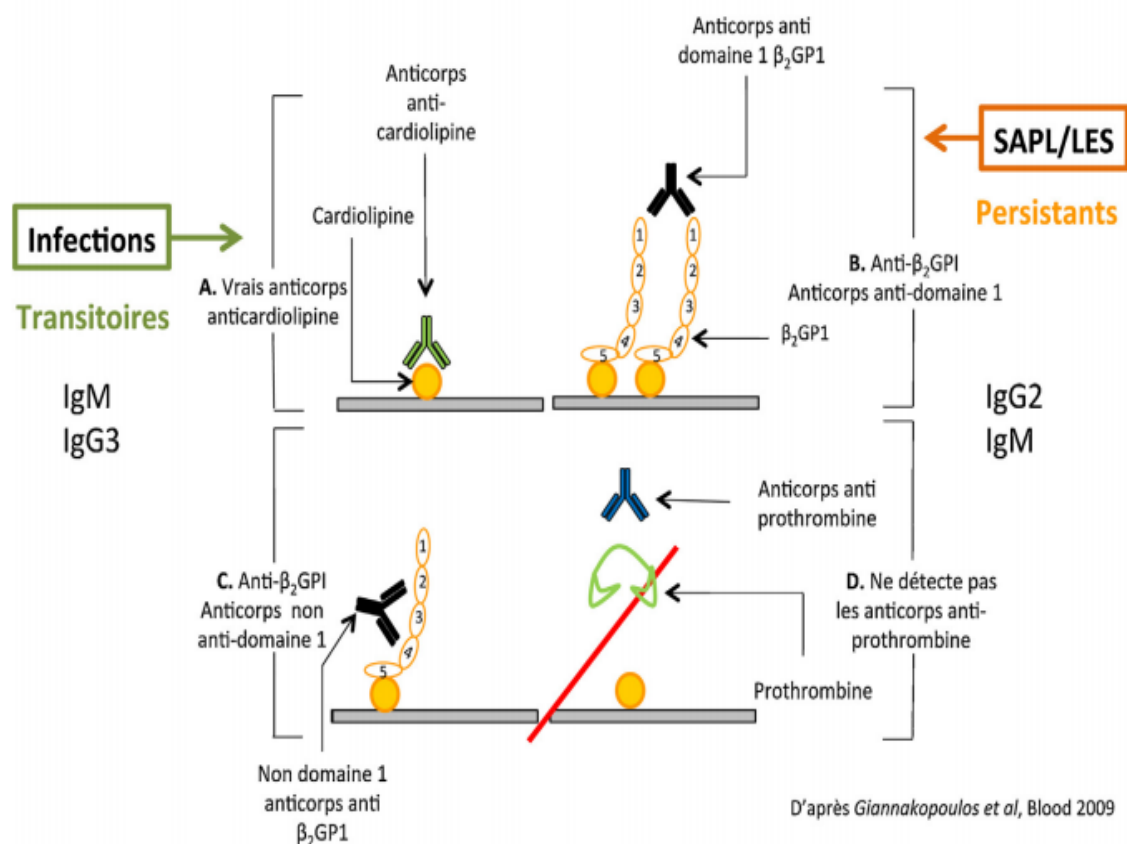


Figure.18. Anticorps détectés par Elisa aCL [16].

VIII-2-1-2. Anticorps anti-β₂-glycoprotéine I

La β₂-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 β_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 β_2 -GPI humaine purifiée et non pas recombinante.

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 peptidique du domaine 1 reconnue par les anticorps pathogènes parmi les kits commerciaux [119]. La spécificité du test Elisa a β_2 -GPI pour le diagnostic de SAPL est meilleure que l'Elisa aCL [58] car il ne détecte pas les aPLs présents dans les infections («vrais» aCL) (Figure. 19). Cette meilleure spécificité s'accompagne d'une sensibilité plus faible [16].

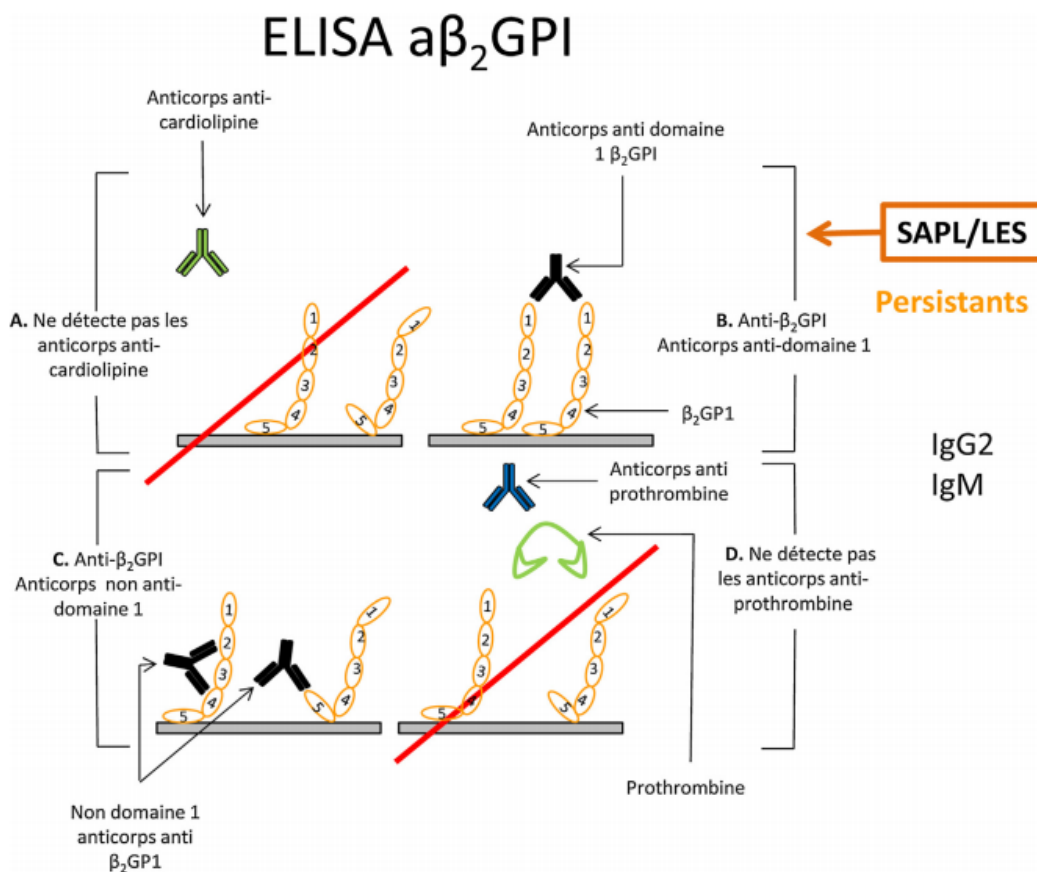


Figure.19. Anticorps détectés par Elisa a β_2 -GP1 [16].

Le principe général de ces ELISAs est simple (*figure 18, 19*), c'est une méthode en sandwich dont les différents paramètres sont présents dans le *tableau 10*. 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 2-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 2-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 a β 2-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 [38].

A ces différentes causes de variabilité se surajoute la méthode utilisée pour exprimer les résultats. Certaines trousse 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 trousse ne sont pas homogènes. De nombreuses trousse 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 trousse 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 trousse, 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 [38].

La microplaque	- irradiée - non irradiée
Le tampon de saturation	- additionné de sérum animal ou de β 2-GPI (aCL) - additionné d'albumine bovine, de gélatine, de tween 20 (anti β 2-GPI)
L'antigène	-cardiolipine, mélange de phospholipides - β 2-GPI humaine purifiée ou recombinante
L'antisérum conjugué	-anti-immunoglobuline humaine (G, M, A) -anti-IgG ou anti-IgM -anti $f\gamma$ ou $f\mu$

Tableau. 10: détection des anticorps aCL et β 2-GPI par Elisa : paramètres de variabilité des résultats [38].

VIII-2-1-3. 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 antiphospholipides de la société internationale d'hémostase et thrombose ont publié des recommandations techniques pour ces tests immunologiques en 10 points [16, 120]:

- ✚ Sélection des patients à tester pour éviter les faux positifs.
- ✚ Sérum ou plasma citraté.
- ✚ aCL β 2-GPI dépendant, β 2-GPI humaine (non recombinante).
- ✚ Idéalement : CV < 20 % (voir < 10 %).
- ✚ Interférences : facteur rhumatoïde pour IgM, hypergammaglobulinémie.
- ✚ En duplicate pour méthodes manuelles.
- ✚ Standards et calibration.
- ✚ Expression des résultats.
- ✚ Valeurs seuils : 99^e percentile calculé entendant 120 plasmas témoins.
- ✚ Résultats et conclusion : interprétation tenant compte des résultats des 3 tests (LA, aCL, β 2-GPI), nécessité du contrôle à au moins 12 semaines d'intervalle.

VIII-2-1-4. Discordances aCL/aβ2-GPI

Si le diagnostic biologique est simple en cas de triple positivité, les situations où les résultats révèlent une positivité dissociée en aCL et aβ2-GPI sont d'interprétation plus complexe et peuvent être rencontrées dans des situations cliniques variées [16].

aCL+/aβ2-GPI- :

- ✚ aCL β2-GPI indépendants : infections, tumeurs.
- ✚ Manque de sensibilité de l'Elisa β2-GPI.
- ✚ aβ2-GPI ne reconnaissant que la β2-GPI animale (pour les tests effectués avant 2000).

aCL-/aβ2-GPI+ :

- ✚ épitope au niveau du site de liaison aux phospholipides (domaine V).
- ✚ aβ2-GPI ne reconnaissant que la β2-GPI humaine (pour les tests effectués avant 2000).

VIII. 2.1.5. Les 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.

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 [52]. Les aβ2-GPI d'isotype IgA semblent être associés de façon plus forte que les aCL d'isotype IgA aux manifestations cliniques du SAPL, mais de manière insuffisante pour qu'ils soient intégrés dans les critères diagnostiques du SAPL [16, 121].

VIII-2-2. Tests de coagulation : Anticoagulant lupique (LA)

➡ LA présent dans le plasma, à au moins deux occasions espacées d'au moins 12 semaines, détecté selon les recommandations de l'ISTH [122].

L'activité LA chez les patients avec SAPL peut être induite par la dimérisation de la β 2-GPI par le fragment Fab des anticorps reconnaissant le domaine 1 de la β 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. Cette activité LA peut aussi être due à des anticorps antiprothrombine qui se rencontrent avec les α 2-GPI chez certains patients avec SAPL 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. 20*).

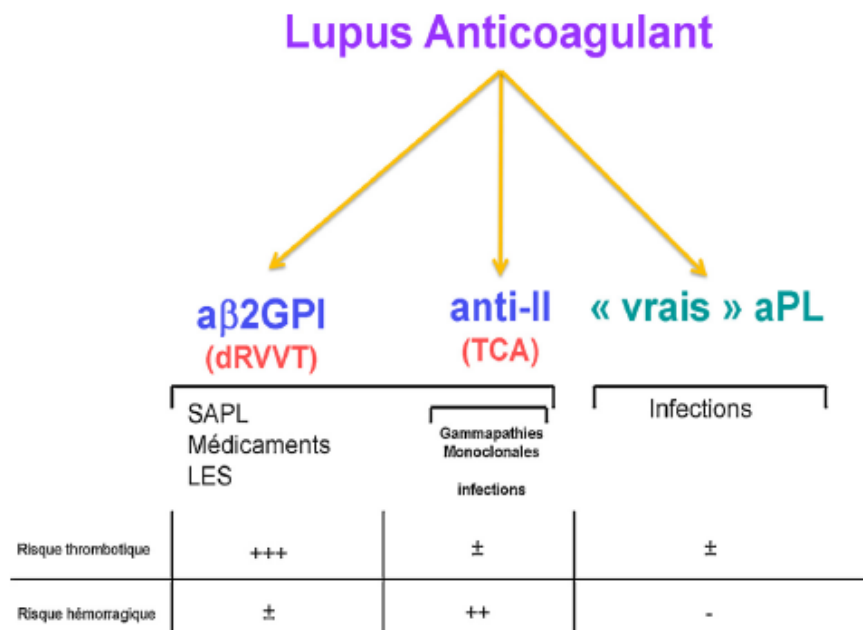


Figure. 20. Anticorps induisant une activité lupus anticoagulant [16].

Selon les recommandations 1995 de l'ISTH [123], la recherche d'anticoagulants circulants de type lupique est basée sur 4 étapes successives :

- ✚ une étape de dépistage basée sur l'allongement de tests de coagulation.
- ✚ une étape de 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 de Rosner.
- ✚ une étape de confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur par correction de l'allongement des tests de coagulation après ajout de phospholipides.
- ✚ Une 4^e étape d'exclusion des diagnostics différentiels, notamment en cas d'allongement significatif du TCA.

Les recommandations de l'ISTH pour la recherche de LA ont été mises à jour en 2009 en précisant 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 [122].

VIII-2-2-1. Contraintes pré-analytiques

La qualité du prélèvement et des étapes pré-analytiques est déterminante. 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®) ou de la thrombine (dabigatran ou Pradaxa®), n'est pas connue mais très probable compte tenu de leur retentissement sur les tests de routine de la coagulation [11]. 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. 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. Si l'arrêt des AVK n'est pas possible et que l'INR est compris entre 1,5 et 3,0 une dilution à parts égales du plasma du patient avec un pool de plasma normal peut être pratiquée.

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.

Le sang veineux doit être prélevé sur citrate de sodium 9:1. Il faut s'assurer d'avoir éliminé le maximum de plaquettes résiduelles possible du plasma (<107/mL) qui pourraient apporter des phospholipides et réduire considérablement la sensibilité des tests. Pour cela, il est donc conseillé de procéder à une double centrifugation : une première centrifugation de 15 minutes à 2000g et à 18°C suivi d'une décantation en tube plastique et d'une seconde centrifugation à plus de 2500 g et à 18°C pendant 10 minutes. Si l'analyse n'est pas réalisée immédiatement, le plasma doit être congelé à une température inférieure ou égale à -70°C. Avant l'analyse, le plasma sera décongelé au bain-marie, 5 minutes à 37°C [58].

VIII-2-2-2. Choix des tests de dépistage

Aucun test n'est en mesure de détecter la totalité des LA. Il est donc indispensable de réaliser en parallèle deux tests de dépistage sensibles et explorant des segments différents de la cascade de la coagulation. Le dépistage du LA sera considéré comme positif si au moins un des deux tests est allongé. La réalisation de plus de deux tests est à proscrire car cela augmente sensiblement le nombre de faux positifs. Les deux tests actuellement recommandés sont le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) et un temps de céphaline avec activateur (TCA) utilisant un réactif sensible au LA [58].

Le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT)

Le venin de vipère à l'origine de ce test active le facteur X en présence de phospholipides. Il est insensible aux déficits en facteurs VIII et IX ou à la présence d'inhibiteurs de ces mêmes facteurs de la coagulation. Ce test est donc plus spécifique du LA que le TCA et de nombreux tests commerciaux contiennent un agent neutralisant l'héparine jusqu'à 1 UI/mL.

Le temps de céphaline avec activateur (TCA)

La sensibilité de ce test varie considérablement en fonction des réactifs employés. D'un fabricant à l'autre la composition et la teneur en phospholipides ainsi que le type d'activateur de la coagulation employé (silice, acide ellagique et kaolin par exemple) varient et influent sur la sensibilité du test. Les TCA les plus sensibles ont une faible concentration en phospholipides et utilisent la silice comme activateur.

VIII-2-2-3. Les autres tests de dépistage

Il existe plusieurs autres tests de dépistage des 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. Le temps de thromboplastine dilué ou TTD manque de spécificité. 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^e 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. Lambert et al. ont montré que plus le ratio était élevé pour le dRVVT meilleure était la spécificité vis-à-vis du SAPL [124].

VIII-2-2-4. 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 déplaquetés 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 de 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^e 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 [58].

VIII-2-2-5. 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^e percentile [58].

VIII-2-2-6. 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). La présence d'un LA peut interférer avec les dosages chromométriques des facteurs explorés par le TCA entraînant un déficit apparent en un seul ou, plus fréquemment, en plusieurs facteurs. Ceci doit conduire à la réalisation de dosages des facteurs du TCA sur des dilutions croissantes du plasma testé en appliquant au résultat le facteur de correction lié à la dilution. Si l'abaissement du taux des facteurs est induit par le LA on observe alors une normalisation du taux des facteurs au fur et à mesure des dilutions. En cas de doute, notamment et surtout pour le dosage du facteur VIII pour lequel cette méthode de dilution ne suffit pas toujours, le recours à des méthodes de dosage chromogéniques non influencées par le LA doit être envisagé [125].

VIII-3. Autres tests immunologiques (non critères diagnostiques)

VIII. 3.1. Anti-phosphatidyléthanolamine (aPE)

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 [47]. Il n'y pas de standardisation des Elisa-aPE et ils n'ont actuellement pas de place dans le diagnostic de SAPL «conventionnel». Cependant, la recherche d'anticorps anti-PE 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⁻, aβ2-GPI⁻) peuvent présenter des signes cliniques de SAPL [16].

VIII. 3.2. Anticorps antiprothrombine (aPT)

Ces anticorps ne sont pas détectés par les aCL-Elisa et aβ2-GPI-Elisa (*Figure. 18 et 19*). Ils peuvent être mis en évidence par un Elisa antiprothrombine humaine. La présence de ces anticorps ne semble pas être associée à un risque thrombotique accru. 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 [16, 126].

VII. 3.3. Anticorps anti-PS/PT

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, ainsi qu'à la survenue d'événements thromboemboliques, avec une meilleure corrélation avec le risque thrombotique que les aPT [16].

VIII. 4. Nouveaux marqueurs prédictifs

VIII. 4.1. 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 [127].

VIII. 4.2. Anticorps anti-domaine 1 de la β 2-GPI

Les anticorps $\alpha\beta$ 2-GPI peuvent être divisés en deux sous-groupes : les $\alpha\beta$ 2-GPI dirigés contre le domaine 1 de la β 2-GPI (plus précisément contre l'épitope Glycine40-Arginine43) et les $\alpha\beta$ 2-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 β 2-GPI qui sont fortement corrélés avec la fréquence de survenue des événements thrombotiques.

L'intérêt de la détection spécifique de ces anticorps antidomaine 1 est intimement lié à la qualité des Elisa $\alpha\beta$ 2-GPI utilisés. En effet, l'utilisation d'Elisa $\alpha\beta$ 2-GPI avec un domaine 1 accessible, limite l'intérêt d'une détection spécifique des anti-domaine 1 [16].

VIII. 4.3. LA dépendant de la β 2-GPI

La présence d'un LA dépendant de la β 2-GPI mise en évidence par le raccourcissement spécifique de test de coagulation de dépistage après ajout de CL (étape de confirmation de la dépendanceaux PL) est associée à un risque supérieur d'événements thrombotiques (en comparaison avec les LA non dépendants de la β 2-GPI). Dans une récente étude multicentrique visant à évaluer un test commercial permettant de mettre en évidence les LA dépendants de la β 2-GPI, un risque thrombotique deux fois plus important a été trouvé en comparaison des tests classiques de détection d'une activité LA [128].

VIII. 4.4. 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 β 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 aPLs. L'hydroxychloroquine semble être une thérapeutique intéressante, permettant de rétablir in vitro l'activité anticoagulante de l'annexine V [61].

VIII. 4.5. Combinaisons de tests incluant les aPLs non conventionnels

Devant l'hétérogénéité des aPLs 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 autoimmunes 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 β 2-GPI en y ajoutant la recherche d'anti-PS/PT IgG et IgM. 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 [129]. Ce score varie de 0 à 22 avec des points attribués de la manière suivante :

- ✚ aCL IgG/IgM+ : 5 points.
- ✚ a β 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.

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 al. ont étudié une population de patients atteints de LES dans laquelle la triple positivité LA+, a β 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 β 2-GPI + [16, 129, 130].

VIII. 5. En pratique : que prescrire ? Quand prescrire ? [16]

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

- ✚ 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 multiviscérales 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 inexplicable 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 ± IgM.
- ✚ Recherche d'a β2-GPI (Elisa) IgG ± 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.

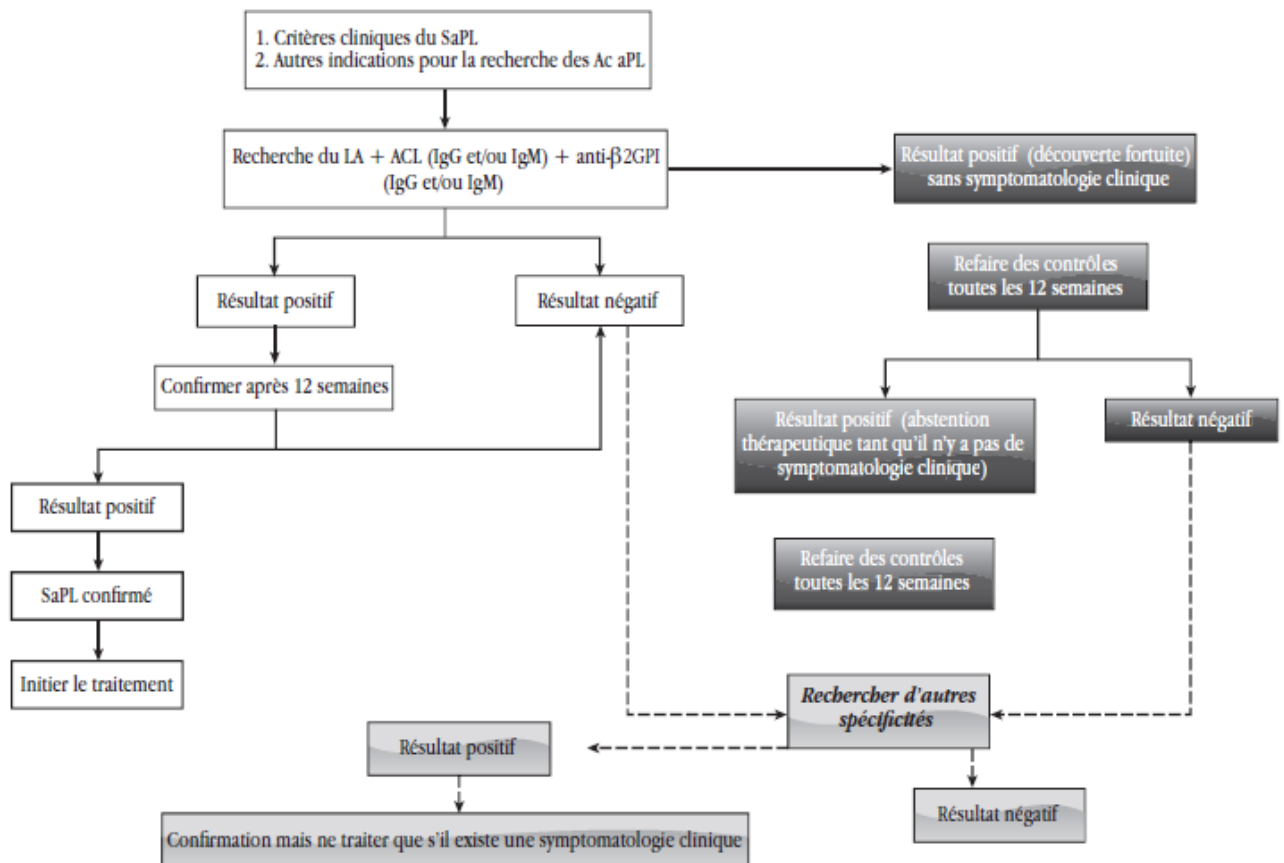


Figure. 21. Algorithme décisionnel pour la recherche des anticorps antiphospholipides [131].

VIII. 6. Certaines situations cliniques ou traitements anticoagulants gênent la réalisation et l'interprétation des tests du diagnostic biologique du SAPL

Ces situations figurent dans le *Tableau 11* qui précise les risques de faux positifs et faux négatifs associés à ces situations [16, 122].

	Test immunologique	Lupus anticoagulant
Faux positifs	Complications obstétricales: peuvent induire des aCL de faible taux transitoires Hypergammaglobulinémie Facteur rhumatoïde	-Phase aiguë de la thrombose -Syndrome inflammatoire Ces situations induisent une augmentation de la CRP qui a la faculté de se lier aux phospholipides anioniques et de gêner les réactions de coagulation in vitro.
Faux négatifs	Lors du dernier trimestre de grossesse, il existe un risque de faux négatif par dilution des anticorps	-Phase aiguë de la thrombose -Syndrome inflammatoire -Grossesse Ces situations induisent une augmentation du facteur VIII pouvant masquer un allongement des temps de coagulation.
AVK	Aucune interférence	Les tests de coagulation sont directement réalisés sur un mélange du plasma du patient avec un plasma témoin (mélange M + T). Il existe un risque de faux négatif par dilution de l'anticorps.
HNF	Aucune interférence	Il n'est pas recommandé de rechercher un LA tant que le temps de thrombine est allongé. La présence d'HNF est en effet responsable d'allongement des temps de coagulation à l'origine d'un risque de faux positif.
HBPM	Aucune interférence	La recherche de LA doit se faire en résiduel (12 à 24 h après la dernière injection). La présence d'HBPM est responsable comme les HNF d'allongement des temps de coagulation avec risque de faux positif.
AOD	Aucune interférence	Les AOD allongent les tests de coagulation in vitro. Il est recommandé d'attendre au moins 72 h après la dernière prise d'AOD pour la recherche de LA afin d'éviter les faux positifs Une étude autrichienne a récemment étudié l'influence des AOD sur les tests de coagulation. Le pourcentage de faux positif est majeur, même lorsque les concentrations sont < à 30 ng/ml.

Tableau. 11: interférences analytiques et pièges pour l'interprétation des tests diagnostiques du syndrome des antiphospholipides.

VIII-7. Classification biologique du sapl

Du fait du manque de spécificité des critères biologiques, ils doivent être réservés aux patients chez qui le diagnostic de SAPL est évoqué cliniquement, ou à l'initiative du biologiste lors de l'exploration d'un allongement du TCA [58].

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 [34].

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. 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 [34].

On distingue ainsi 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, du type IIb lorsque seul un aCL est retrouvé et du type IIc lorsque seul un a β 2-GPI est retrouvé (*tableau 12*) [58].

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 β 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 a β 2-GPI) et il n'est donc pas étonnant qu'une triple positivité soit associée à un très fort risque relatif de thromboses et de complications obstétricales [58].

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 [16,52]
- Type I : présence d'au moins deux critères biologiques
- Type II : présence d'un seul critère biologique
Type IIa : présence d'un LA isolé
Type IIb : présence d'un aCL isolé
Type IIc : présence d'un d'anti-2GPI isolé

Tableau. 12: Classification biologique du SAPL

VIII-8. SAPL séronégatif

Le concept de SAPL «séronégatif» («SN-APS» des Anglo-Saxons) se développe depuis 2003. C'est une entité qui a été suggérée par des observations de patients présentant des manifestations cliniques de SAPL mais dont les recherches répétées des critères conventionnels biologiques internationaux (aCL ou a β 2-GP1 d'isotype IgG et IgM détectés par Elisa standardisé, ou LA détectés par les tests de coagulation selon les recommandations de l'ISTH) restent négatives [104].

Ces patients pourraient être classés dans ce cadre nosologique si ils ont, en plus d'un critère clinique majeur de SAPL, au moins deux critères mineurs parmi : livedo réticularis, phénomène de Raynaud, céphalées migraineuses, troubles cognitifs, chorée, autre manifestation neurologique mimant une sclérose en plaque, présence d'anomalies de la substance blanche à l'IRM, valvulopathie mitrale ou aortique, des antécédents d'au moins 2 FCS avant 10 SA ou un taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm³. Malgré l'absence de diagnostic bien défini, ces patients «SAPL séronégatifs» semblent avoir des profils évolutifs avec un risque de récurrence thrombotique ou de morbidité obstétricale identique à celui des patients remplissant les critères diagnostiques de SAPL [47]

La réalité de ces SAPL séronégatifs est contestée. En effet le SAPL séronégatif est probablement un cadre d'attente, étant donné que la liste de nouvelles cibles antigéniques des aPLs au cours des SAPL progresse régulièrement : à côté des aPLs «conventionnels» (aCL et a β 2-GP1 d'isotype IgG et IgM, LA) ont été incriminés les aCL et a β 2-GPI d'isotype IgA et divers aPLs dirigés contre d'autres sites antigéniques non pris en compte dans les tests de routine de laboratoires non spécialisés : les aPE, anti-phosphatidylsérine, anti-acide-phosphatidique, antiphosphatidylinositol, anti prothrombine, anti-protéine C, antiprotéine S, anti-annexine V, anti-vimentine, etc. [104, 132].

Par ailleurs, un certain nombre de situations peut négativer ou obérer la recherche des aPLs [104, 132] :

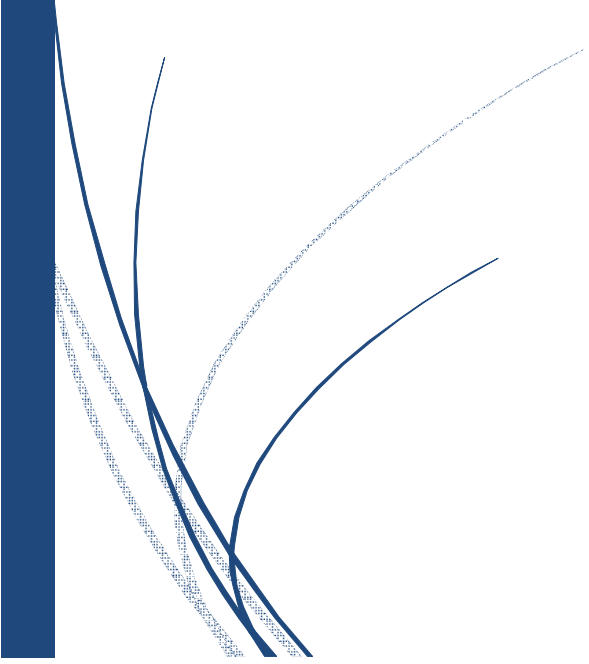
- ✚ Un LA ne peut pas être recherché de façon exhaustive en présence d'héparine, de fondaparinux ou chez les patients traités par des NACO (anti-Xa [rivaroxaban, apixaban] et anti-thrombine [dabigatran]) avec les tests de coagulation recommandés en pratique usuelle. En effet, seuls les réactifs de dRVVT contiennent un inhibiteur capable de neutraliser l'héparine, ce qui limite à un seul test de dépistage dans cette situation.
- ✚ Le taux des aPLs peut être abaissé au cours d'un syndrome néphrotique (par fuite urinaire des IgG, diminution de synthèse ou augmentation de leur catabolisme).
- ✚ Les aPLs peuvent disparaître temporairement par consommation en phase thrombotique aiguë.
- ✚ Le taux des aPLs peut être abaissé au cours d'un traitement par corticoïdes.
- ✚ Les différentes techniques Elisa souffrent d'un manque de standardisation.

Tenant compte de ces notions, Cervera et al. [132] proposent la démarche diagnostique suivante avant d'envisager un diagnostic de SAPL séronégatif.

- ✚ Rechercher des aCL d'isotype IgA.
- ✚ Rechercher des anticorps aPE, anti-acidephosphatidique, antiphosphatidylinositol.
- ✚ Rechercher des anticorps anti-prothrombine, anti-protéine C, anti-protéine S, anti-annexine V.
- ✚ Rechercher un syndrome néphrotique.
- ✚ Envisager l'effet «masquant» d'un traitement corticoïde.
- ✚ Répéter les recherches d'aPL à 3 et 6 mois.



Traitement



IX- TRAITEMENT

IX-1. Traitement du SAPL thrombotique

Le risque élevé de récurrence après un premier événement thrombotique du SAPL justifie la prescription d'un traitement de fond. Cependant, à l'heure actuelle, ce traitement n'est que symptomatique et partiellement codifié. En l'absence de traitement capable de faire disparaître durablement les aPLs, la discussion repose sur les modalités du traitement antithrombotique et des mesures préventives.

IX-1-1. Thromboprophylaxie primaire

La thrombophilie demeure la marque du SAPL, et la prévention de la thrombose est un objectif majeur du traitement. Les patients asymptomatiques avec aPLs positifs peuvent développer des événements thrombotiques à un taux de 0% à 4% par an, en particulier dans le contexte du LES. Bien que les outils de stratification du risque thromboembolique pour les patients atteints de SAPL soient limités, une thromboprophylaxie chez des patients à haut risque de LES et chez des patients non-LES avec une sérologie aPLs positive a été proposée (*Tableau 13*).

Mesures générales pour tous Patients aPLs positifs	<ul style="list-style-type: none">• Évaluation et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels.• Dans les situations à haut risque (puerpéralité, chirurgie, immobilisation prolongée), utiliser les doses habituelles d'HBPM.
aPLs-positifs, patients non-LES (SAPL obstétrical et porteurs asymptomatiques)	<ul style="list-style-type: none">• Aspirine à faible dose (75-100 mg / jour) chez les patients ayant un profil d'aPLs à haut risque, en particulier en présence d'autres facteurs de risque thrombotiques
Patients avec LES et aPLs-positifs	<ul style="list-style-type: none">• Hydroxychloroquine (200–400 mg/jour)• Aspirine à faible dose (75–100 mg/jour)

Tableau. 13: La thromboprophylaxie primaire dans le syndrome des antiphospholipides [133].

Le 13^e Congrès international sur la prévention et la gestion des anticorps antiphospholipides a recommandé l'évaluation et le contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels dans le cadre de la prophylaxie primaire du SAPL. Bien que l'hypertension ait été associée à une thrombose chez les patients aPLs positifs, l'hypertriglycéridémie, faibles taux de lipoprotéines de haute densité et l'obésité sont les facteurs de risque cardiovasculaires les plus communs associés au SAPL primaire. Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels est important pour aider à prévenir une altération supplémentaire à l'endothélium vasculaire chez les patients atteints de SAPL. Le groupe de travail a également recommandé que tous les patients aPLs positifs reçoivent une thromboprophylaxie appropriée avec de l'héparine dans des situations à haut risque, comme la chirurgie, le post-partum et l'immobilisation prolongée [134].

Deux études récentes ont suggéré que le risque du premier événement thrombotique était significativement diminué par l'aspirine à faible dose chez les sujets asymptomatiques aPLs-positifs, les patients avec LES et les patients avec SAPL obstétrical [134,135]. Un récent essai clinique randomisé en ouvert n'a montré aucun avantage de la thromboprophylaxie primaire incrémentale en ajoutant de l'anticoagulation à la warfarine à l'aspirine à faible dose seule [137]. En tant que tel, la prophylaxie primaire avec des agents anticoagulants n'est pas recommandée chez les patients ambulatoires, autrement en bonne santé sans antécédents thrombotiques. À l'heure actuelle, les lignes directrices recommandent l'utilisation de faible dose d'aspirine dans le cas d'aPLs-positifs, sans ou avec LES, avec un profil aPLs à risque élevé et/ou des facteurs de risque thrombotiques supplémentaires [133, 136].

L'hydroxychloroquine (HCQ) est un antipaludique largement utilisé dans les maladies auto-immunes pour ses propriétés immunomodulatrices et possiblement antithrombotiques. Il a été montré que l'HCQ peut réduire la taille du thrombus et l'agrégation plaquettaire dans des modèles de souris. L'efficacité antithrombotique du HCQ chez l'humain a été démontrée lors de son utilisation pour la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde après une chirurgie de la hanche. HCQ est largement utilisé dans le LES pour ses effets modificateurs de la maladie et son utilisation chez les patients asymptomatiques avec une sérologie aPLs positive

a entraîné une réduction des événements thromboemboliques. Chez les patients atteints du SAPL obstétrical, l'HCQ a été envisagée après l'échec du traitement standard par l'héparine et l'aspirine. Les lignes directrices actuelles recommandent l'utilisation de HCQ en plus de l'aspirine à faible dose uniquement chez les patients aPLs-positifs avec LES. Il n'y a pas de recommandations concernant l'utilisation de l'HCQ pour la thromboprophylaxie primaire dans d'autres populations d'aPLs-positives [133, 136, 138].

IX-1-2. Thromboprophylaxie secondaire

L'anticoagulation est le traitement de base de la thromboprophylaxie secondaire chez les patients atteints de SAPL. Les recommandations actuelles pour la thromboprophylaxie secondaire, résumées dans le *tableau 14*, recommandent de considérer si le premier événement thrombotique était veineux ou artériel. Si l'événement initial était la thromboembolie veineuse, il est recommandé d'instaurer un traitement à la warfarine d'intensité modérée ciblant un INR (international normalized ratio) compris entre 2,0 à 3,0, avec un pontage à l'héparine.

En comparaison, la prise en charge des événements thrombotiques artériels a été moins bien étudiée et plus controversée, avec 2 approches proposées: intensité modérée (objectif INR 2 à 3) versus anticoagulation à la warfarine à haute intensité (INR > 3). Une revue systématique des études d'observation a conclu que le taux de thrombose artérielle récidivante était significativement plus faible avec INR > 3 (3,8%) versus INR < 3 (23%). Bien que APASS (Antibospholipid Antibodies and Stroke Study), étude de 1770 patients, n'a trouvé aucune différence dans l'AVC récurrent et la mort chez les patients traités par warfarine d'intensité modérée (INR 1,4 à 2,8) par rapport à ceux traités avec de l'aspirine à haute dose (325 mg / jour). Chez les patients ayant un SAPL et un AVC ischémique il a été montré que les patients traités avec une association d'aspirine à faible dose (100 mg / jour) et de warfarine d'intensité modérée (INR 2,0 à 3,0) présentaient une incidence d'AVC récidivante plus faible que celle présentée chez les patients traitée avec de l'aspirine seule à faibles doses. Cependant, il est important de noter qu'aucun des patients inclus dans l'étude APASS ne répondait aux critères diagnostiques actuellement acceptés pour le SAPL. Le groupe de travail du 13^e Congrès international sur les anticorps antiphospholipides a recommandé un traitement

par warfarine à haute intensité (INR > 3,0) ou un traitement combinant la warfarine à intensité modérée (INR 2,0 à 3,0) et un agent antiplaquettaire pour la thromboprophylaxie secondaire chez les patients atteints d'événements thrombotiques artériels [133, 136, 139].

Il est important de noter que les patients présentant une thrombose veineuse ou artérielle qui ne remplissent pas les critères d'un diagnostic SAPL définitif doivent être traités de la même manière que les patients aPLs-négatifs présentant une thrombose veineuse ou artérielle similaire [136].

SAPL définitif et premier événement veineux	<ul style="list-style-type: none"> • Thérapie anticoagulante orale indéfinie pour un INR cible de 2,0 à 3,0.
SAPL définitif et thrombose artérielle	<ul style="list-style-type: none"> • Thérapie anticoagulante orale indéfinie pour un INR cible > 3.0 ou combiné anti agrégant-anticoagulant (INR 2.0-3.0).
Patients présentant une thrombose veineuse ou artérielle ne répondant pas aux critères du SAPL	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement selon les recommandations habituelles pour la thrombose artérielle ou veineuse.

Tableau. 14 : La thromboprophylaxie secondaire dans le syndrome des antiphospholipides [133].

La thromboprophylaxie secondaire, qu'il s'agisse de thrombose veineuse ou artérielle, doit se poursuivre indéfiniment. Une étude rétrospective a révélé une augmentation significative de la thrombose récurrente après l'arrêt des anticoagulants oraux. Des titres élevés d'anticorps anti-aCL prédisent une thrombose récurrente et la mort dans une période de 6 mois suivant l'épisode initial de thromboembolie veineuse [133].

IX-1-3. Nouveaux anticoagulants oraux

L'efficacité des nouveaux anticoagulants oraux (NACO), l'inhibiteur direct de la thrombine **dabigatran** et les inhibiteurs directs anti-facteur Xa **rivaroxaban**, **apixaban** et **edoxaban**, dans le SAPL reste peu claire, et est largement basée sur des rapports de cas et des séries de cas. Une étude systématique récente a montré qu'environ 20% des patients avec SAPL sur NACOs ont développé des événements vasculaires au cours d'une période de suivi moyenne de 12 mois, alors qu'un tiers des patients a développé des événements récurrents pendant 2 ans de suivi [133, 140].

Le RAPS (rivaroxaban contre la warfarine pour traiter les patients atteints du SAPL thrombotique, avec ou sans LES) n'a inclus que des patients présentant des événements thrombotiques veineux, et une mesure de substitution en laboratoire (potentiel thrombotique endogène) était le critère principal. Le rivaroxaban n'a pas atteint le seuil de non-infériorité du point de vue du substitut du laboratoire, mais il n'y a pas eu d'augmentation du risque thrombotique par rapport à la warfarine standard [133, 141].

Deux essais cliniques contrôlés randomisés actuellement en cours, ASTRO-APS (Apixaban pour la prévention secondaire de la thromboembolie chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides) et TRAPS (Rivaroxaban dans le syndrome des antiphospholipides thrombotiques), aideront à clarifier le rôle des NACO dans la gestion du SAPL. Actuellement, le groupe de travail du 14^e Congrès international sur les anticorps antiphospholipides recommande l'utilisation des NACO uniquement en cas d'allergie connue à la warfarine, d'intolérance à la warfarine ou d'un mauvais contrôle anticoagulant [133].

IX-1-4. Autres anticoagulants

La base de preuve pour l'utilisation d'autres anticoagulants, tels que le **fondaparinux** ou l'**argatroban**, dans le SAPL est également limitée aux rapports de cas et aux séries de cas et se situe principalement dans le contexte de la thrombocytopénie induite par l'héparine. Le groupe de travail du 14^e congrès international sur les anticorps antiphospholipides recommande l'utilisation de ces anticoagulants uniquement dans le contexte de la thrombocytopénie induite par l'héparine dans le SAPL [133].

IX-1-5. Statins

Les propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires des statines peuvent être bénéfiques dans le SAPL. La **simvastatine** et la **fluvastatine** suppriment l'activation endothéliale médiée par l'anticorps a β 2-GPI, et la fluvastatine réduit également la régulation de l'expression du facteur tissulaire sur les cellules endothéliales. De plus, les patients avec SAPL traités avec la fluvastatine ont montré des diminutions de plusieurs biomarqueurs inflammatoires et prothrombotiques, dont l'interleukine 1b, le facteur de croissance vasculaire endothéliale, le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), la protéine inductible 10, le ligand

CD40 soluble et le facteur tissulaire soluble. À ce jour, il n'y a pas de recommandations formelles pour l'utilisation des statines chez les patients atteints du SAPL qui ont des profils lipidiques normaux; cependant, les statines peuvent être envisagées chez les patients ayant un SAPL réfractaire malgré une anticoagulation adéquate. De plus, nous estimons que l'évaluation de la fonction endothéliale pourrait jouer un rôle dans l'identification des patients atteints du SAPL et de profils lipidiques normaux susceptibles de bénéficier d'un traitement par statine [133, 142].

IX-1-6. Inhibiteurs de mTOR

La mTOR est une kinase modulant la croissance cellulaire, la prolifération et l'apoptose, qui a récemment été montré être engagé par l'aPL.

L'inhibiteur mTOR **sirolimus** a été prescrit aux patients atteints de néphropathie au cours du SAPL nécessitant une transplantation rénale ces derniers ne présentaient pas de récurrence de lésions vasculaires et montrent une diminution de la prolifération vasculaire à la biopsie, par rapport aux patients avec des aPLs qui ne prenaient pas de sirolimus. Bien que la voie mTOR puisse représenter de futures cibles thérapeutiques potentielles pour le traitement de la vasculopathie au cours du SAPL, les effets prothrombotiques des inhibiteurs de mTOR pourraient limiter leur efficacité dans ce syndrome [133, 143].

IX-1-7. Thérapie d'appauvrissement cellulaire

Le **rituximab**, un anticorps monoclonal chimérique ciblant les cellules CD20, une protéine de surface exprimée dans la membrane cytoplasmique des lymphocytes B. L'étude Rituximab dans le syndrome des antiphospholipides (RITAPS), a montré que le rituximab permettait un contrôle satisfaisant de certaines manifestations non réfractaires aux thérapies conventionnelles, sans affecter le profil des aPLs.

Le rituximab a été utilisé efficacement dans les cas de CAPS, d'échec d'anticoagulation, de thrombose récurrente et de thrombocytopénie. Dans une étude rétrospective monocentrique, le rituximab a diminué les événements thrombotiques (période de suivi moyenne de 40 mois) chez les patients avec SAPL associée à une thrombose récidivante malgré un traitement adéquat par la warfarine ou une maladie active potentiellement mortelle

réfractaire au traitement conventionnel. Il est important de noter que l'immunosuppression a été ajoutée au traitement anticoagulant en cours.

De plus, le traitement par rituximab a été associé à une réponse clinique aux manifestations de SAPL non thrombotiques, y compris la thrombocytopénie, la valvulopathie, les ulcères cutanés, la néphropathie et le dysfonctionnement cognitif dans un petit essai pilote portant sur 20 patients atteints de SAPL. Il est intéressant de noter qu'il n'y avait pas de variation significative parmi les personnes interrogées au moment du suivi.

Bien que le rôle du rituximab dans le SAPL ne soit pas encore clairement défini, les anticorps anti-CD20 pourraient être un outil important dans la prise en charge des manifestations hématologiques et microangiopathiques, ainsi que dans les cas thrombotiques réfractaires aux anticoagulants [133, 143].

IX-1-8. Inhibition du complément

L'activation du système de complément joue un rôle important dans la pathogenèse et la formation de thrombus dans le SAPL. L'**éculizumab** est un anticorps monoclonal qui se lie à la protéine C5, inhibant son clivage en C5a et C5b. En bloquant la cascade du complément, la formation du complexe d'attaque membranaire est inhibée. Un petit nombre de rapports de cas et de séries de cas ont rapporté une utilisation réussie de l'eculizumab dans le CAPS aiguë, ainsi que dans le traitement et la prévention de la microangiopathie thrombotique après transplantation rénale chez des patients avec CAPS.

Actuellement, il n'y a pas de recommandations pour l'utilisation mondiale de l'eculizumab dans le SAPL [133, 143].

IX-1-9. Glucocorticoïdes, échange de plasma et immunoglobulines intraveineuses

L'utilisation de glucocorticostéroïdes, d'échange plasmatique et d'immunoglobulines intraveineuses dans le SAPL est limitée aux cas réfractaires de thrombose récidivante malgré une anticoagulation adéquate et un CAPS. La combinaison d'anticoagulation à l'héparine, de glucocorticostéroïdes et d'échange plasmatique, d'immunoglobulines intraveineuses, ou des deux a réduit la mortalité par rapport à d'autres stratégies de traitement chez les patients avec CAPS [133, 143].

IX-1-10. Antagonistes des domaines I et V de la β 2-GP1

La liaison d'aPLs au domaine I des récepteurs β 2-GP1 sur les cellules endothéliales induit un changement conformationnel dans le récepteur et favorise la liaison du domaine V à l'apoER2. Cette liaison se traduit par un dysfonctionnement des cellules endothéliales et finalement une thrombose. De même, la liaison des aPLs au domaine I du récepteur β 2-GP1 sur les plaquettes induit la formation de thrombus du fait de l'augmentation de la sécrétion de thromboxane B2, de l'adhésion accrue des plaquettes au collagène et de l'agrégation plaquettaire accrue. À ce jour, seule une poignée d'études in vitro et chez la souris ont étudié les antagonistes potentiels de la β 2-GP1. Ioannou et al. [144] ont démontré que le domaine I mutant des récepteurs β 2-GP1 était associé à une liaison réduite aux aPLs in vitro, et que le domaine peptidique cible recombinant antigénique I de β 2-GP1 inhibait les événements thrombotiques veineux et diminution de l'expression de la molécule 1 d'adhésion cellulaire vasculaire sur les cellules endothéliales aortiques chez des souris ayant reçu une injection d'aPLs. De plus, Ostertag et al. ont démontré que TIFI, un peptide synthétique de 20 acides aminés avec des similarités conformationnelles au domaine V de β 2-GP1, inhibait la thrombose induite par le SAPL chez la souris. De même, Kolyada et al. [145] ont démontré que la molécule A1-A1, qui inhibe la liaison de l'apoER2 au domaine V de β 2-GP1, a réduit la taille du thrombus artériel chez les souris SAPL. Ces études appuient la poursuite de cibles uniques, possiblement dans le récepteur β 2-GP1, pour le développement de médicaments futurs au-delà de la simple thérapie anticoagulante [133].

IX-1-11. Recommandations internationales pour le traitement du syndrome des antiphospholipides

Une conférence de consensus s'est réunie lors du congrès sur le SAPL (Galveston, États-Unis) et des recommandations ont été établies résultant de l'analyse de la littérature [136]. La force des recommandations a été cotée 1 (élevée, correspondant à «nous recommandons») ou 2 (faible, correspondant à «nous suggérons»). Le niveau de preuve était coté de A (élevé) à C (faible), voire non coté quand les recommandations ne reposaient que sur l'expérience des auteurs (*Tableau 15*).

	Recommandations	Niveau des recommandations
1	1. Un contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires devrait être obtenu chez tous les patients avec un profil d'aPLs à haut risque.	Non coté
	2. Les experts recommandent que tous les patients ayant des aPLs aient une thromboprophylaxie par HBPM préventive en cas de chirurgie, immobilisation prolongée et de post-partum.	IC
2	1. Les patientes lupiques devraient avoir des recherches régulières d'aPLs	Non coté
	2. Les auteurs recommandent que les patients ayant un LES et, soit un LA, soit des aCL persistants à un taux moyen ou élevé, aient une thromboprophylaxie par hydroxychloroquine (1) et aspirine à dose anti agrégante (2).	1B (1) 2B (2)
3	1. Les experts suggèrent que les patients ayant un profil d'aPLs à haut risque (et plus particulièrement ceux ayant d'autres facteurs de risque de thrombose) aient une thromboprophylaxie par aspirine à dose anti agrégante.	2C
4	1. Les experts recommandent que les patients ayant une thrombose veineuse ou artérielle et des aPLs ne remplissant pas les critères de classification pour le SAPL (donc ayant des titres faibles ou des aPLs non persistants), soient pris en charge de la même façon que s'ils n'avaient pas d'aPLs.	1C
	2. Les auteurs recommandent que les patients ayant un SAPL défini et un premier épisode de thrombose veineuse reçoivent des AVK avec un objectif d'INR entre 2 et 3.	1B
	3. Les patients ayant un SAPL défini et une thrombose artérielle devraient être traités par AVK avec un objectif d'INR supérieur à 3 ou par aspirine à dose anti-agrégante et AVK avec un objectif d'INR entre 2 et 3.	Non coté du fait d'un manque de consensus
	4. Une estimation du risque hémorragique devrait être faite avant de prescrire des AVK avec un objectif d'INR supérieur à 3 ou une combinaison d'aspirine et d'AVK (non coté).	Non coté
	5. Les patients non lupiques, ayant un premier épisode d'AVC (embolies d'origine cardiaque exclus) avec un profil d'aPLs à faible risque et ayant un facteur déclenchant réversible, peuvent être traités par aspirine à dose anti-agrégante.	Non coté
5	1. Les experts recommandent que les patients ayant un SAPL défini avec thrombose soient traités de façon indéfinie par anticoagulants.	IC
	2. En cas de premier épisode de thrombose veineuse avec un profil d'aPLs à faible risque et avec un facteur déclenchant identifié et transitoire, l'anticoagulation pourrait être limitée à 3 à 6 mois.	Non coté
6	1. Pour les patients dont la prise en charge est difficile du fait de thromboses récidivantes, de fluctuations de l'INR, de saignement majeur ou de risque important de saignements graves, les alternatives thérapeutiques incluent les traitements par HBPM au long cours, l'hydroxychloroquine ou les statines.	Non coté

Tableau. 15 : Recommandations internationales pour le traitement du SAPL [67].

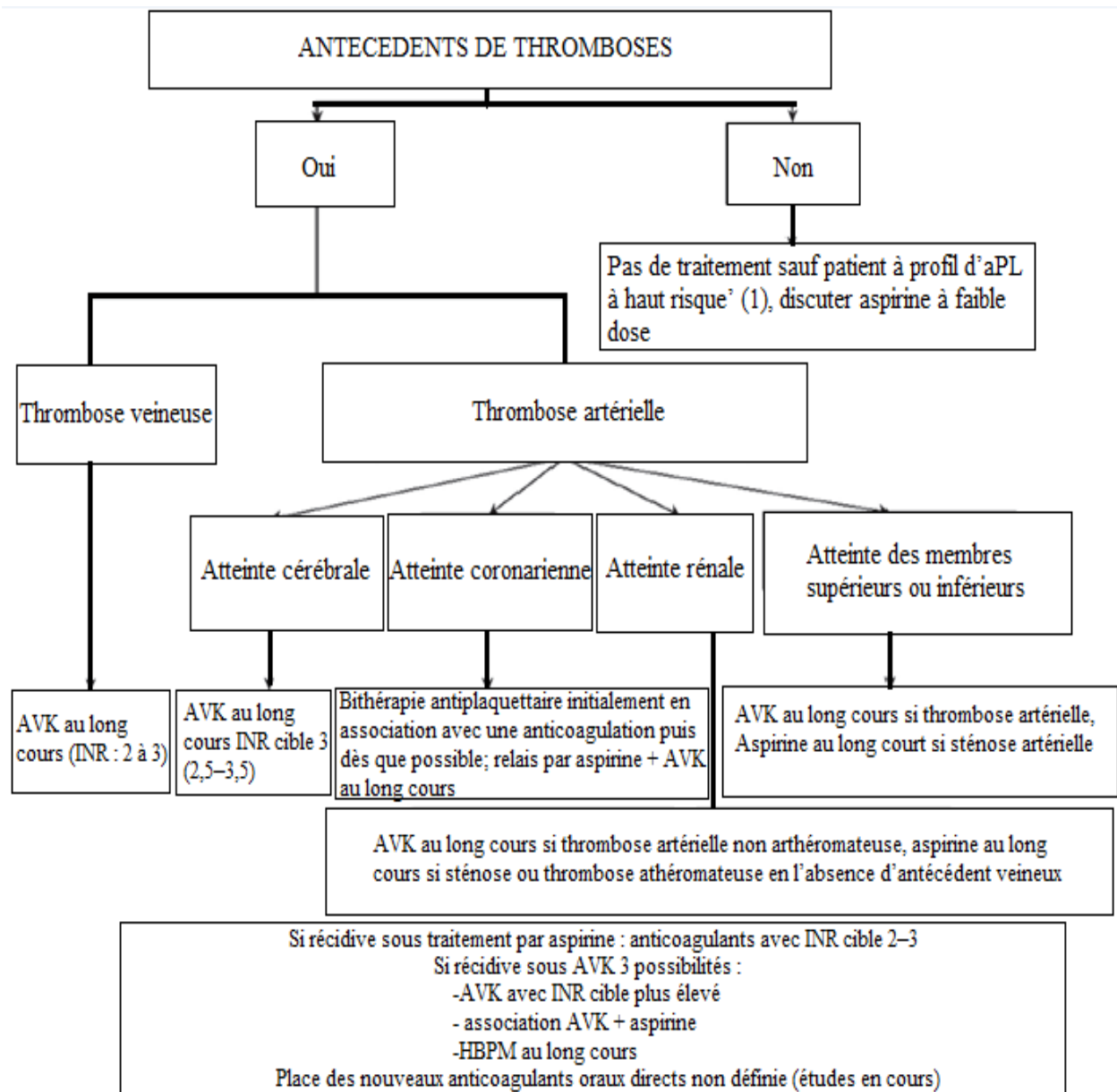


Figure. 22. Gestion du traitement antithrombotique au long cours chez les patients avec aPLs (à l'exclusion du SAPL obstétrical). (1) Profil d'aPLs à haut risque : présence d'un LA, association de plusieurs aPLs ou titre persistant d'ACL à un taux moyen ou élevé [146].

IX-2. Traitement du SAPL obstetrical

Les études contrôlées randomisées sur ce sujet sont peu nombreuses et hétérogènes (nombre de pertes foetales, divergence des définitions des FC et MFIU, taux bas d'anticorps, absence de contrôle de la biologie à 12 semaines). Le traitement du SAPL obstétrical est donc le sujet de nombreux débats et aucun schéma thérapeutique n'est clairement établi, la dernière conférence d'experts de 2013 (14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome) laissant le choix du traitement à la discrétion du clinicien entre l'aspirine à dose antiagrégante, l'héparine, parfois l'hydroxychloroquine, les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses et les diverses combinaisons possibles. Ce qui est certain est que la décision thérapeutique doit être adaptée au risque maternel et obstétrical. L'aspirine est habituellement commencée avant la conception et les HBPM dès le diagnostic de grossesse. L'ordonnance pourra être rédigée et expliquée au cours de la consultation pré-conceptionnelle [71, 76].

IX-2-1. Antécédent de fausses couches à répétition (SAPLobstétrical défini par des fausses couches récidivantes)

Une revue de la littérature de la Cochrane publiée en 2005 (13 études, 849 femmes) conclut que l'association aspirine et héparine non fractionnée (HNF) réduit significativement le nombre de pertes foetales. Des études plus récentes n'ont pas mis en évidence de supériorité de l'association aspirine et HNF versus aspirine et HBPM en termes de complications obstétricales ou de morbidité néonatale. En pratique, les HBPM sont majoritairement prescrites hors AMM au cours du premier trimestre de part une meilleure biodisponibilité, une demi-vie plus longue, un risque moins élevé de thrombopénie et d'ostéoporose. Les immunoglobulines intraveineuses n'ont pas démontré leur efficacité [71, 147].

IX-2-2. Antécédent de MFIU, de pré-éclampsie ou de HELLP

Il existe peu d'études concernant ce groupe de patientes. Les recommandations actuelles des experts sont l'association d'aspirine à une HBPM. La posologie de l'HBPM varie selon les antécédents. Si les événements obstétricaux sont survenus en l'absence de traitement, une

HBPM à dose isocoagulante est choisie par certains (énoxaparine 0,4 mL par jour en sous-cutané). Si les événements obstétricaux sont survenus sous traitement, l'HBPM pourra alors être prescrite à dose efficace sous la forme de deux injections journalières. Ces pratiques restent bien sûr à adapter au cas par cas [71].

IX-2-3. Antécédent de thrombose (SAPL artériel ou veineux)

Les patientes devront arrêter leur traitement par antivitamine K dès le diagnostic de grossesse compte tenu du risque d'embryopathie, ce qui peut parfois justifier une surveillance mensuelle des tests de grossesse si les cycles sont très irréguliers. Celui-ci sera remplacé par une HBPM à dose efficace, en 2 injections afin de prévenir une récurrence thromboembolique maternelle mais aussi en raison du risque obstétrical élevé chez ces patientes. De l'aspirine à dose antiagrégante sera ajoutée [71].

IX-2-4. Biologie antiphospholipides isolée

La majorité des spécialistes introduisent un traitement par aspirine, ceci malgré l'absence d'études randomisées. L'adjonction d'une HBPM peut se discuter lorsqu'il existe une biologie antiphospholipides «forte», en particulier un anticoagulant circulant, a fortiori une «triple positivité» [71, 74].

IX-2-5. SAPL obstétrical réfractaire

S'il existe des antécédents obstétricaux répétés malgré un traitement bien conduit associant aspirine et héparine à dose efficace, certains proposent l'adjonction de corticoïdes à faible dose ou d'hydroxychloroquine, y compris en cas de SAPL primaire. Le rôle des immunoglobulines intraveineuses dans ces situations d'échec n'a jamais été rigoureusement évalué. Les différentes prises en charge proposées en fonction des antécédents de la patiente sont résumées dans le *Tableau 16* [71, 148].

	Traitement au cours de la grossesse ^a
Biologie antiphospholipides positive sans antécédent thrombotique ou obstétrical	Aspirine ^b seule (100 mg/j) L'ajout d'HBPM préventive se discute selon l'importance de la biologie aPL et la coexistence d'un lupus.
SAPL avec antécédent de thrombose	Aspirine ^b à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM ^c curative (énoxaparine : 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures en sous-cutané).
SAPL sans antécédent de thrombose mais avec FCS à répétition	Aspirine ^b à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM ^c à dose prophylactique (énoxaparine 0,4 mL par jour en sous-cutané).
SAPL sans antécédent de thrombose mais avec antécédent de MFIU, pré-éclampsie, HELLP ou autre manifestation d'insuffisance placentaire	En l'absence de traitement antérieur : aspirine ^b à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM ^c à dose préventive (énoxaparine 0,4 mL par jour en sous cutané). Malgré un traitement antérieur (ou parfois d'emblée): aspirine ^b à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM ^c à dose curative (énoxaparine 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures en sous-cutané).

Tableau. 16: Traitement du SAPL au cours de la grossesse [71].

^a: Les thérapeutiques proposées seront toujours associées au port de bas de contention.

^b: L'aspirine sera commencée avant la conception.

^c: L'héparine sera introduite dès le diagnostic de grossesse.

IX-3. Traitement du CAPS

IX-3-1. Traitement de première ligne

L'analyse des données issues du registre de CAPS a clairement montré que l'utilisation d'un traitement anticoagulant efficace réduisait significativement le risque de décès. Même si l'utilisation des autres traitements considéré individuellement n'a pas montré de différence significative en termes de mortalité, l'utilisation combinée des anticoagulants, des corticoïdes et, soit des échanges plasmatiques, soit des IgIV (voire des deux) était associée à une survie accrue (78 % et 69 % respectivement). Il s'agit donc du traitement actuellement recommandé.

L'anticoagulation doit être introduite même si la thrombopénie initiale est sévère. Les héparines de bas poids moléculaire sont contre-indiquées si l'insuffisance rénale est marquée, l'héparine, non fractionnée étant alors utilisée. Si le patient a un anticoagulant circulant, la surveillance du traitement par héparine doit se faire sur l'héparinémie (et pas le TCA). Dans ce contexte, la majoration de la thrombopénie pose la difficile question de l'existence d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH). Cette éventualité, rare en pratique, peut conduire à remplacer l'héparine par un autre antithrombotique. Enfin, il est admis que le relais par les AVK doit être entrepris dès que la situation semble durablement contrôlée et que la perspective d'un geste chirurgical paraît exclue. L'aspirine est associée en l'absence de thrombopénie importante ou de complication hémorragique.

La corticothérapie est habituellement empiriquement débutée par des bolus de méthylprednisolone. En l'absence de lupus, elle vise à traiter les manifestations de SIRS et sa prescription est de courte durée (1 à 2 ou 3 semaines). En cas de nécrose des surrénales, elle est relayée par une opothérapie substitutive.

Les échanges plasmatiques sont initialement quotidiens, puis ils sont espacés lorsque la situation est stabilisée. Ils paraissent particulièrement indiqués en présence de schizocytes et sont alors couplés avec l'administration de plasma frais congelé par analogie avec le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

Les IgIV sont préférées lorsque la situation hémodynamique est instable, notamment du fait d'une atteinte cardiaque sévère ou lorsque la thrombopénie prédomine. Compte tenu du risque de majoration de l'insuffisance rénale, les IgIV sont habituellement perfusées sur 4 ou 5 jours, la dose usuelle totale étant de 2 g/kg.

L'utilisation complémentaire du cyclophosphamide n'étant associée à une amélioration de la survie que si le CAPS survient au cours d'un LES, ce traitement doit être réservé à cette situation quand le lupus est actif [103,133, 149, 150, 151].

IX-3-2. Traitement de deuxième ligne

Dans une série ouverte de 20 patients du registre international des CAPS, l'utilisation d'anticorp anti-CD20 (rituximab) semblait intéressante en cas de CAPS réfractaire au traitement de première ligne et/ou de CAPS récidivants, 75 % des patients guérissant de l'épisode.

L'éculizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément, suscite un intérêt certain dans le traitement du CAPS. Son efficacité en traitement curatif du CAPS a été rapportée chez 4 patients et son possible intérêt en prévention des rechutes chez 3 autres patients, ce dernier aspect étant cependant discutable [103, 133, 152, 153].

IX-3-3. Autres traitements

Diverses molécules actives sur l'hémostase, notamment la prostacycline ou le défibrotide ont parfois été employées. L'utilisation d'un inhibiteur de mTOR (sirolimus) mérite probablement d'être étudiée, compte tenu de données récentes sur son rôle dans le SAPL. Lorsqu'il est possible, le traitement de l'éventuel facteur déclenchant, notamment infectieux, est bien sûr indispensable.

Le traitement symptomatique comporte la ventilation mécanique (nécessaire dans 14 % des cas), l'épuration extrarénale et les mesures de réanimation habituelles, voire l'utilisation d'une extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) transitoire [103, 133, 154].

IX-3-4. À distance du CAPS

En raison du risque élevé de récurrence thrombotique, il est recommandé empiriquement de faire une association AVK (visant un INR supérieur à 3) et aspirine. Une supplémentation transitoire par HBPM est nécessaire si l'INR est inférieur à une valeur-seuil comprise entre 2 et 2,4 décidée empiriquement au cas par cas. L'ajout d'hydroxychloroquine, justifiée en cas de lupus associé, se discute aussi dans les formes incomplètes de cette affection, voire en cas de SAPL primaire [103, 155].

IX-3-5. Prévention du CAPS

La prévention du CAPS est un concept plus récent. Un facteur déclenchant (infection, intervention chirurgicale, arrêt indu ou insuffisance du traitement anticoagulant) étant noté dans 53 % des cas de CAPS, l'éducation des patients (et des soignants) est particulièrement importante, a fortiori en cas d'antécédent de CAPS et/ou de «triple positivité» aPLs (anticoagulant circulant, IgG anti-cardiolipine, a β 2-GP1). Les infections doivent être traitées rapidement (en tenant bien sûr compte d'éventuelles interactions entre les antibiotiques et les AVK) et prévenues par la mise à jour des vaccins. L'anticoagulation ne doit être arrêtée qu'en cas de nécessité absolue (saignement intracrânien notamment). En péripartum, la suspension de l'héparinothérapie lors de l'accouchement doit être minimale et la patiente particulièrement surveillée en postpartum, surtout si la grossesse s'est compliquée d'un syndrome HELLP. Les interventions chirurgicales qui ne sont pas strictement nécessaires (chirurgie esthétique par exemple) doivent être évitées et les gestes invasifs remplacés par leurs équivalents non-invasifs lorsque cela est possible (colo-scanner plutôt que coloscopie). En cas de geste chirurgical, la prise en charge périopératoire est essentielle, la période de suspension éventuelle de l'anticoagulation devant être la plus courte possible avec relais précoce par héparine à dose efficace. En effet, sauf cas particulier, le risque thrombotique est beaucoup plus élevé dans la période périopératoire que le risque de saignement, même après reprise d'une anticoagulation efficace immédiatement après l'intervention. L'adjonction de traitements complémentaires préventifs (corticoïdes ou IgIV) peut se discuter en milieu spécialisé dans des situations très particulières [103, 106, 156].

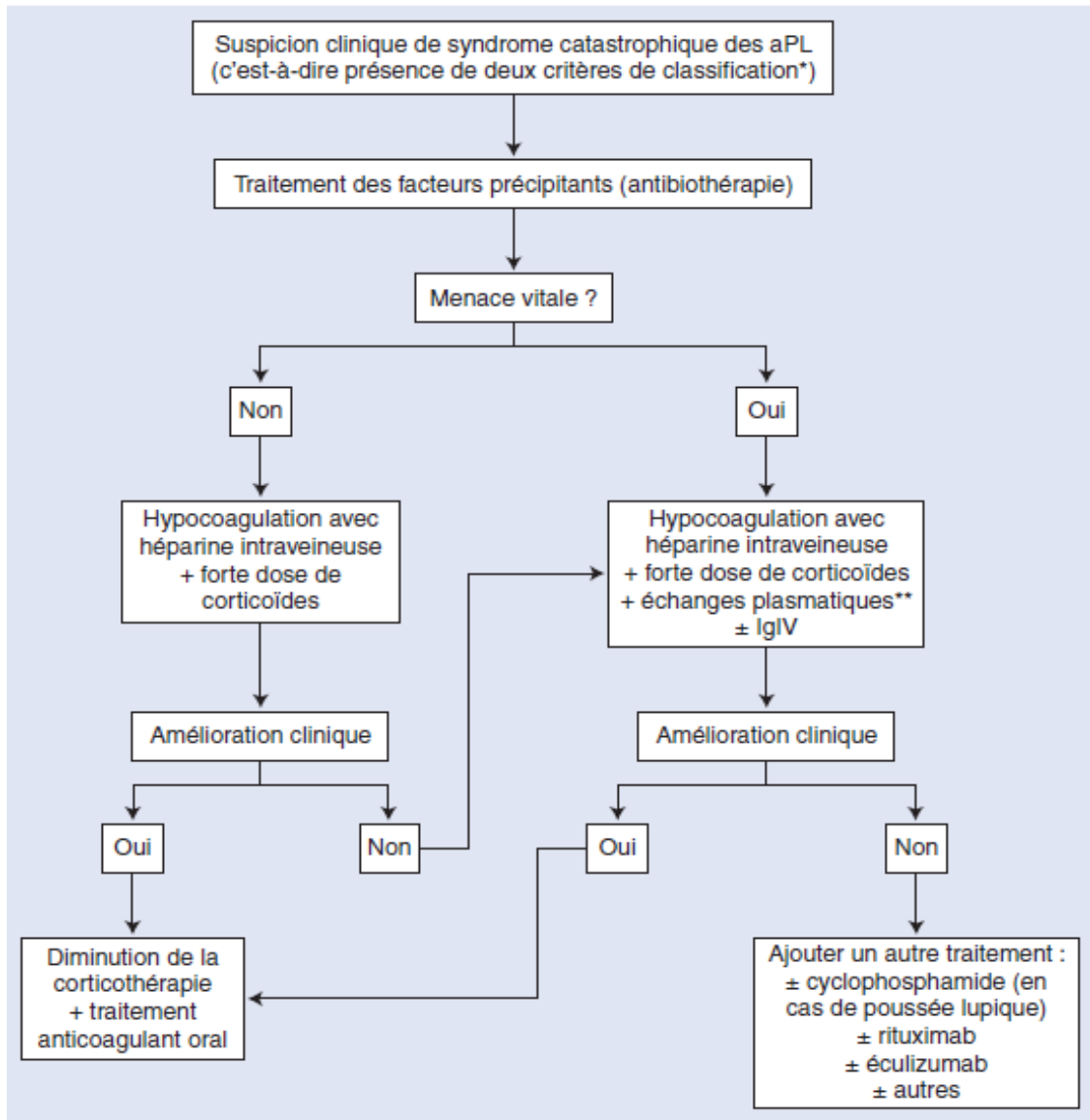


Figure. 23. Arbre décisionnel. Algorithme de traitement du syndrome catastrophique des antiphospholipides (d'après [157] avec mise à jour en 2016) [67].



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.

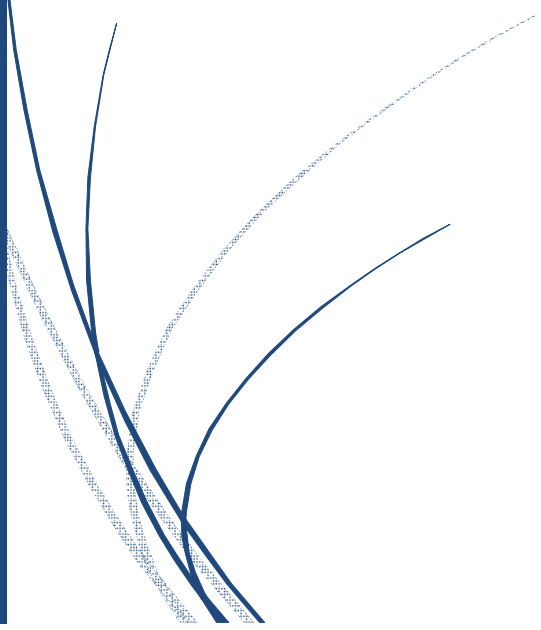
De nombreux tests biologiques sont disponibles, ils regroupent des tests fonctionnels de coagulation et des tests immunologiques variés. Les recommandations internationales ont eu pour but de standardiser la démarche biologique en proposant des tests pertinents à la fois en terme de performance diagnostique qu'en terme de prédictivité clinique. Des incertitudes demeurent néanmoins, notamment en raison du manque de standardisation de certains tests, de leur coût et de leur disponibilité commerciale. La démarche diagnostique doit associer une recherche d'anticoagulant circulant à l'aide de tests adaptés, la recherche d'anticorps anticardioline et anti- β 2-glycoprotéine-I.

Les marqueurs conventionnels du SAPL permettent d'évaluer le risque clinique et notamment thrombotique des patients avec SAPL et on distingue des profils biologiques à haut risque : triple positivité des marqueurs biologiques (LA+, β 2-GPI+, aCL+), la présence d'un LA et la persistance d'aCL à taux moyens ou élevés et des profils biologiques à faible risque avec des titres intermittents et isolés d'aCL ou β 2-GPI à taux faible ou moyen.

Le traitement repose essentiellement sur la thérapeutique antithrombotique (anticoagulation plus ou moins antiplaquettaire en fonction du tableau artériel, veineux ou obstétrical et d'une éventuelle pathologie associée comme le LEAD.) sans que les immunosuppresseurs aient fait preuve de leur efficacité hormis dans le CAPS. La prise en charge de ces patients doit être réalisée dans des centres spécialisés de manière pluridisciplinaire et avec des attitudes codifiées. Une surveillance attentive est indispensable ainsi qu'une prévention systématique du CAPS lors des situations à risque, sa survenue pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.



Résumés



Résumé :

Titre : syndrome des antiphospholipides

Auteur : Modni Najwa

Mots-clés : Anticoagulant lupique, anticardiolipine, anti- β 2-GPI, thrombose, perte fœtale.

Les anticorps antiphospholipides (aPLs) représentent une famille hétérogène d'autoanticorps 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; ils ont un effet thrombogène, les plus importants en clinique sont l'anticoagulant lupique (LA), les anticorps anticardiolipine (aCL) et les anticorps $\alpha\beta$ 2-GPI.

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'aCL d'isotype IgG ou IgM, d'anticorps $\alpha\beta$ 2-GPI et/ou de LA vérifié à deux reprises à 12 semaines d'intervalle.

Les critères diagnostiques du SAPL ont été actualisés lors du 11^e Symposium international sur les anticorps antiphospholipides de SIDNEY et publiés en 2006 (Ces critères intègrent les thromboses, les complications obstétricales : critères cliniques, et la recherche de LA, aCL et des $\alpha\beta$ 2-GPI : critères biologiques) La présence d'au moins un critère clinique et d'au moins un critère biologique permet de poser le diagnostic du SAPL.

Le traitement a pour objectif de prévenir les thromboses. La prescription d'aspirine en prévention primaire est recommandée chez les patients lupiques avec ACC ou des aCL positifs persistants à un taux significatif. La prévention secondaire des thromboses repose sur une anticoagulation très prolongée. Un INR entre 2 et 3 semble suffisant dans les formes veineuses. En cas d'atteinte artérielle, l'attitude est discutée. Il est recommandé de garder un objectif d'INR compris entre 3 et 3,5. La survenue éventuelle d'une récurrence malgré une anticoagulation dans la cible thérapeutique conduit à l'adjonction d'aspirine. Le développement de nouveaux antithrombotiques pourrait modifier la prise en charge du SAPL dans les années à venir.

Summary :

Title: Antiphospholipid syndrome

Author: Modni Najwa

Keywords: Lupus anticoagulant, anticardiolipin, anti- β 2-GPI, thrombosis, fetal loss.

Antiphospholipid antibodies (aPLs) represent a heterogeneous family of autoantibodies directed against very diverse antigens such as anionic or neutral phospholipids, but also protein-phospholipid complexes, or even single proteins; they have a thrombogenic effect, the most important clinically important are lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (aCL) and β 2-GPI antibodies.

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 aPLs, aCL (IgG or IgM isotype), β 2-GPI antibody and / or LA verified twice at 12-week intervals.

The diagnostic criteria of the APS were updated at the 11th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies of SIDNEY published in 2006 (These criteria include thrombosis, obstetric complications: clinical criteria, and research of LA, aCL and β 2-GPI: biological criteria) The presence of at least one clinical criterion and at least one biological criterion makes it possible to pose the diagnosis of the APS.

The treatment aims to prevent thrombosis. The prescription of aspirin in primary prevention is recommended in patients with SLE with ACC or persistent positive aCL at a significant rate. Secondary prevention of thrombosis is based on a very prolonged anticoagulation. An INR between 2 and 3 seems sufficient in the venous forms. In case of arterial damage, the attitude is discussed. It is recommended to keep an INR target between 3 and 3.5. The eventual occurrence of recurrence despite anticoagulation in the therapeutic target leads to the addition of aspirin. The development of new antithrombotics may change the management of APS in the coming years.

ملخص

العنوان: متلازمة مضادات الدهون الفوسفورية

من طرف: نجوى المودني

الكلمات الأساسية: مضادات التخثر الذئبية، مضاد الكارديوليبين، مضادات البروتين السكري بيتا2، الجلطة ، فقدان الجنين.

الأجسام المضادة الدهنيات الفوسفورية تمثل عائلة غير متجانسة من الأجسام المضادة الموجهة ضد مجموعة كبيرة من مولدات المضادات مثل الدهنيات الفوسفورية الأنثونية أو المحايدة ، و أيضا ضد المركبات فوسفوربروتين ، أو حتى البروتينات فقط ؛ تسبب تجلط الدم (التخثر) أهمها سريريا :مضادات التخثر الذئبية (LA) ، مضادات الكارديوليبين (aCL) و مضادات البروتين السكري بيتا 2 (aβ2-GPI) .

تتميز متلازمة مضادات الدهون الفوسفورية بظهور مجموعة من الاعراض السريرية: جلطات ورؤية متكررة، إصابات الشرايين وخاصة الجهاز العصبي المركزي، وفقدان 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 . و يتم التحليل مرتين على الأقل بين التحليل الاول و الثاني 12 أسبوع.

لقد تم تحديث المعايير البيولوجية لمتلازمة مضادات الدهون الفوسفورية في الندوة الدولية الحادية عشرة حول الأجسام المضادة للفوسفوليبيد في سيدني والتي تم نشرها سنة 2006 (تشمل هذه المعايير التخثر، مضاعفات الولادة: المعايير السريرية ، والبحث عن وجود LA ، aCL ، و aβ2-GPI: معايير بيولوجية). وجود معيار سريري واحد على الأقل ومعيار بيولوجي واحد على الأقل يجعل من الممكن تشكيل تشخيص.

يهدف العلاج لمنع تجلط الدم والوقاية من ذلك. ينصح وصف الأسبرين للوقاية الأولية للمرضى الذين يعانون من مرض الذئبة الحمامية ولديهم مضادات التخثر الذئبية. الوقاية الثانوية من الجلطات تعتمد على استعمال مضادات التجلط لمدة طويلة. اختبار الدم الذي يسمى INR يجب ان يكون بين 2 و 3 في حالة الجلطات الوريدية. اما في حالة الجلطات الشريانية يجب ان يكون معدل INR محصورا بين 3 و 3.5. و في حالة حدوث الجلطات رغم استعمال مضادات التجلط يجب اضافة الأسبرين.

قد يمكن تطوير مضادات التخثر الجديدة إلى تغيير لإدارة العلاجية لهذه المتلازمة في السنوات القادمة.

A vertical decorative bar on the left side of the page. It consists of a dark blue vertical bar with a lighter blue square positioned near the top. Below the bar, several thin, curved lines in dark blue and light blue extend outwards and downwards.

Bibliographie

- [1] **Wasserman A, Neisser A, Bruck C.** Eineserodiagnostischereaktion bei syphilis. Deutsche Med Wochenschr 1906; 32:745-6.
- [2] **Pangborn MC.** A new serologically active phospholipid from beef heart. Proc Soc Exp Biol Med 1941; 48: 484-6.
- [3] **Moore JE, Mohr CF.** Biologically false-positive tests for syphilis. JAMA 1952; 150: 463-73.
- [4] **Conley MR, Hartman RC.** A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. J Lab Clin Invest 1952; 31: 621-2.
- [5] **Soulier JP, Boffa MC.** Avortements à répétition, thromboses, anticoagulant circulant anti-thromboplastine. Trois observations. Nouv Presse Med 1980; 9: 859-65.
- [6] **Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S.** Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet 1983; 2: 1211-4.
- [7] **Loizou S, McCrea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC, Harris EN.** Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 738-45.
- [8] **Hughes GR.** The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 285-6.
- [9] **Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV.** Clinical and serological features of the “antiphospholipid syndrome”. *Br J Rheumatol* 1987; 26 (2): 19.
- [10] **Darnige L.** Anticorps antiphospholipides: aspects analytiques et physiopathologiques. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2001; 16: 359-367.
- [11] **Levy R A, Gómez-Puerta J A et Cervera R.** History, Classification, and Subsets of the Antiphospholipid Syndrome. *Antiphospholipid Syndrome in Systemic Autoimmune Diseases* 2017 ; 12 : 1-16

- [12] **Eréziat G, Ambaz J, Colard O, Wolf C.** Les multiples fonctions des phospholipides cellulaires ; médecine /sciences 1988 ; 4 : 8-15
- [13] **Meyer O.** Syndrome des antiphospholipides. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur 2010; 14: 244-30.
- [14] Les anticorps anti-phospholipides dans le syndrome des antiphospholipides et autres pathologies p.4. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_117b/site/html/cours.pdf. Consulté le 20/12/2017.
- [15] **Bardin N.** Anticorps anticardiolipine et anti-bêta 2 glycoprotéine 1. EMC - Biologie médicale 2017; 12(2): 1-5 [Article 90-30-0020-A].
- [16] **Joste V, et al.** Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides: des critères à la pratique. Rev Med Interne (2017).
- [17] **McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, 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 USA 1990; 87: 4120–4.
- [18] **Erkan D, Zhang HW, Shriky RC, Merrill JT.** Dual antibody reactivity to beta2-glycoprotein I and protein S: increased association with thrombotic events in the antiphospholipid syndrome. Lupus 2002; 11: 215–20.
- [19] **Bevers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RF.** Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. Thromb Haemost 1991; 66: 629–32.
- [20] **Ogawa H, Zhao D, Dlott JS, Cameron GS, Yamazaki M, Hata T, et al.** Elevated antiannexin V antibody levels in antiphospholipid syndrome and their involvement in antiphospholipid antibody specificities. Am J Clin Pathol 2000; 114: 619–28.
- [21] **Chen PP, Giles I.** Antibodies to serine proteases in the antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep 2010; 12: 45–52.

- [22] **Urbanus RT, de Laat B.** Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway. *Lupus* 2010; 19: 394–8.
- [23] **Hunt JE, Simpson RJ, Krilis SA.** Identification of a region of beta2-glycoprotein I critical for lipid binding and anti-cardiolipin antibody cofactor activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2141–5.
- [24] **Price BE, Rauch J, Shia MA, Walsh MT, Lieberthal W, Gilligan HM, et al.** Antiphospholipid autoantibodies bind to apoptotic, but not viable, thymocytes in a beta 2-glycoprotein I-dependent manner. *J Immunol* 1996; 157: 2201–8.
- [25] **Lieby P, Soley A, Levallois H, Hugel B, Freyssinet JM, Cerutti M, et al.** The clonal analysis of anticardiolipin antibodies in a single patient with primary antiphospholipid syndrome reveals an extreme antibody heterogeneity. *Blood* 2001; 97: 3820–8.
- [26] **Lin WS, Chen PC, Yang CD, Cho E, Hahn BH, Grossman J, et al.** Some antiphospholipid antibodies recognize conformational epitopes shared by beta2-glycoprotein I and the homologous catalytic domains of several serine proteases. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1638–47.
- [27] **Lieby P, Soley A, Knapp AM, Cerutti M, Freyssinet JM, Pasquali JL, et al.** Memory B cells producing somatically mutated antiphospholipid antibodies are present in healthy individuals. *Blood* 2003; 102: 2459–65.
- [28] **Pasquali JL, Soulas-Sprauel P, Korganow AS, Martin T.** Auto-reactive B cells in transgenic mice. *J Autoimmun* 2007; 29: 250–6.
- [29] **Li H, Jiang Y, Cao H, Radic M, Prak EL, Weigert M.** Regulation of antiphosphatidylserine antibodies. *Immunity* 2003; 18: 185–92.
- [30] **Kuwana M, Matsuura E, Kobayashi K, Okazaki Y, Kaburaki J, Ikeda Y, et al.** Binding of beta 2-glycoprotein I to anionic phospholipids facilitates processing and presentation of a cryptic epitope that activates pathogenic autoreactive T cells. *Blood* 2005; 105: 1552–7.

- [31] **Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, Raschi E, Liu X, Romay-Penabad Z, et al.** Tolllike receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: in vivo studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1327–33.
- [32] **Raschi E, Borghi MO, Grossi C, Brogгинi V, Pierangeli S, Meroni PL.** Toll-like receptors: another player in the pathogenesis of the anti-phospholipid syndrome. *Lupus* 2008; 17: 937–42.
- [33] **Pasquali J-L, Sibilia J, Poindron V, Korganow A.S, Soulas-Sprauel P, Martina T.** Aspects immunologiques du syndrome des antiphospholipides. *Revue de médecine interne* 2012 ; 33 : 189–193
- [34] **Darnige L.** Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides. *La revue de médecine interne* 2006; 27: 296–301.
- [35] **Deguchi H, Fernandez JA, Hackeng TM, Banka CL, Griffin JH.** Cardiolipin is a normal component of human plasma lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1743–8.
- [36] **Harris EN, Khamashta M.** Anticardiolipin test and the antiphospholipid (Hughes) syndrome: 20 years and counting! *J Rheumatol* 2004; 31: 2099–101.
- [37] **Wong R.** Consensus guidelines for anticardiolipin antibody testing. *Thromb Res* 2004; 114: 559–71.
- [38] **Sanmarco M.** LE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES: ASPECTS BIOLOGIQUES. *Revue Française des Laboratoires* 2002; 341: 10-14.
- [39] **Gaëlle Le Roy.** Profils cliniques et biologiques associés à la persistance des anticorps antiphospholipides au delà de douze semaines. Thèse d'exercice : Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01293215>
- [40] **Harris EN, Khamashta M.** Anticardiolipin test and the antiphospholipid (Hughes) syndrome: 20 years and counting! *J Rheumatol* 2004; 31: 2099-101.
- [41] **Arvieux J.** Biologie du syndrome des antiphospholipides. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 2002; 17 : 76–81.

- [42] **Chaturvedia S, McCrae K R.** Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Reviews* 2017; 31 : 406–417.
- [43] **Sanmarco M.** Les autoanticorps anti-phospholipides sont devenus bien hétérogènes. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2011; 26 : 47-54.
- [44] **Arnout J.** Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001; 86: 83-91.
- [45] **Roubey RAS, Pratt CW, Buyon JP, Winfield JB.** Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent up on β 2-glycoprotein 1. *J Clin Invest* 1992; 90: 1100-4.
- [46] **de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG.** Beta2-glycoprotein I dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2004; 104: 3598-602.
- [47] **Yelnik CM, Dubucquoi S, Houfflin-Debarge V, Lambert M.** Anticorps antiphosphatidyléthanolamine, un marqueur du syndrome des antiphospholipides?. *Presse Med.* 2015; 44: 284–291.
- [48] **Zhixin Li, Wells CW, North PE, Kumar S, Duris CB, McIntyre JA, et al.** Phosphatidylethanolamine at the luminal endothelial surface—implications for hemostasis and thrombotic autoimmunity. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17: 158-63.
- [49] **Velayuthaprabhu S, Matsubayashi H, Sugi T, Nakamura M, Ohnishi Y, Ogura T, et al.** A unique preliminary study on placental apoptosis in mice with passive immunization of antiphosphatidylethanolamine antibodies and anti-factor XII antibodies. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66: 373–84.
- [50] **Galli M, Beretta G, Daldossi M, Bevers E.M, Barbui T,** Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies, *Thromb. Haemost.* 1997; 77: 486-491.

- [51] **Matsuda J, Gotoh M, Saitoh N, Gohchi K, Tsukamoto W, Anti-annexin V** antibody in the sera of patients with habitual fetal loss or pre-eclampsia, *Thromb. Res.* 1994; 75: 105-106.
- [52] **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4(2): 295-306.
- [53] **Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al.** Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-4.
- [54] **Igawa T and Sato Y,** TAFRO Syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2018. **32**(1): 107-118.
- [55] **Clark K EN, Giles I.** Antiphospholipid syndrome. *MEDICINE* 2018; 46(2): 118-125.
- [56] **Scrobohaci M-L.** Anticorps antiphospholipides et cancer. *Pathologie Biologie* 2008; 56: 245–250.
- [57] **Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA.** Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2007; 109: 42–430.
- [58] **Visseaux B, Masliah-Planchon J, Fischer AM, Darnige L.** Diagnostic du syndrome des antiphospholipides : actualités. *Ann Biol Clin* 2011 ; 69(4) : 411-8.
- [59] **Masliah-Planchon J, Darnige L.** Anticorps antiphospholipides et hémostasie. *La Revue de médecine interne* 2012; 33 : 181–188.
- [60] **Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, Hathcock JJ, Taatjes DJ.** Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta 2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood* 2008; 112: 1687–95.
- [61] **Szymezak J, Ankri A, Fischer AM, Darnige L.** Hydroxychloroquine : une nouvelle approche thérapeutique des manifestations thrombotiques du syndrome des antiphospholipides. *Rev Med Interne* 2010; 31: 854–7.

- [62] **Cesarman-Maus G, Cantú-Brito C, Barinagarrementeria F, Villa R, Reyes E, SanchezGuerrero J, et al.** Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin A2, in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2011; 42: 501–3.
- [63] **Forastiero RR, Martinuzzo ME, De Larrañaga G, Broze GJ.** Antibodies to tissue factor pathway inhibitor are uncommonly detected in patients with infectionrelated antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2250–1.
- [64] **Meyer O.** Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides et aspects thérapeutiques. *Revue du Rhumatisme* 2007; 74: 751–758.
- [65] **Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE.** Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med* 2006; 203: 2165–75.
- [66] **McCarthy G.** Vascular pathology of antiphospholipid antibody syndrome. In: Khamashta M, editor. *Hughes syndrome*. Singapore: Springer; 2006; 341-61.
- [67] **Yelnik CM, Caron C, Dubucquoi S, Hachulla E, Lambert M.** Syndrome des antiphospholipides. *EMC-Hématologie* 2017; 12(4) :1-8 [Article 13-022-C-10].
- [68] **Mok MY, Chan EY, Fong DY, Leung KF, Wong WS, Lau CS.** Antiphospholipid antibody profiles and their clinical associations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005; 32: 622–8.
- [69] **Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwège V, Bruntz JF, BodeDotto 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; 1 24: 215–24.
- [70] **William M. Rafelson M.D, M.B.A et John L. Reagan M.D.** *Ferri's Clinical Advisor* 2018; 1: 107-109.

- [71] **Guettrot-Imberta G, Le Guernb V, Morelb N, Vauthier D, Tsatsaris V, Pannier E, Piette J-C, Costedoat-Chalumeau N.** Lupus systémique et syndrome des antiphospholipides: comment prendre en charge la grossesse?. *La Revue de médecine interne* 2015; 36: 173–181.
- [72] **Schramm AM, Clowse ME.** Aspirin for prevention of pre-eclampsia in lupus pregnancy. *Autoimmune Dis* 2014; 2014: 920-467.
- [73] **Guettrot-Imbert G, Hillaire PA, Delluc S, Leroux C, Le Guern G, Costedoat-Chalumeau N.** Pathologies hépatiques et grossesse. *Rev Med Interne* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.10.355>.
- [74] **Gomez-Puerta JA, Espinosa G, Cervera R.** Catastrophic antiphospholipid syndrome: diagnosis and management in pregnancy. *Clin Lab Med* 2013; 33: 391–400.
- [75] **Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D, et al.** Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1635–41.
- [76] **de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Flint Porter T, et al.** 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev* 2014; 13(8): 795–813.
- [77] **Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, et al.** Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2311–8.
- [78] **Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR.** The Euro-phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18 (10): 889-93.

- [79] **Eiken PW, Edwards WD, Tazelaar HD, McBane RD, Zehr KJ.** Surgical pathology of non bacterial thrombotic endocarditis in 30 patients, 1985-2000. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(12): 1204-12.
- [80] **Guillaume Geri, Patrice Cacoub.** Atteinte cardiaque au cours du syndrome des antiphospholipides. *Journées européennes de la Société française de cardiologie. Presse Med.* 2011; 40: 758–764.
- [81] **Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Bonizzato S, Muzzupappa S, Atzeni Fet al.** Five year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96(4): 574-9.
- [82] **Gorki H, Malinovski V, Stanbridge RD.** The antiphospholipid syndrome and heart valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(2): 168-81.
- [83] **Hegde VA, Vivas Y, Shah H, Haybron D, Srinivasan V, Dua A et al.** Cardiovascular surgical outcomes in patients with the antiphospholipid syndrome—acase-series. *Heart Lung Circ* 2007; 16(6): 423-7.
- [84] **Tanis BC, Van den Bosch MAAJ, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A et al.** Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(25): 1787-93.
- [85] **Kemmeren JM, Tanis BC, Van den Bosch MAAJ, Bollen ELEM, Helmerhorst FM, van der Graaf Y et al.** Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33(5): 1202-8.
- [86] **Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, Neme RO, Sevillano JF, Maiori ME et al.** Left ventricular thrombus mimicking primary cardiac tumor in a patient with primary antiphospholipid syndrome and recurrent systemic embolism. *Cardiol J* 2009; 16(6): 560-3.
- [87] **C.M. Yelnik, M. Lambert, E. Hachulla.** Manifestations neurologiques centrales du syndrome des anticorps antiphospholipides. *Pratique Neurologique—FMC* 2015; 6: 245–253.

- [88] **Denas G, Jose SP, Bracco A, Zoppellaro G, Pengo V.** Antiphospholipid syndrome and the heart: a case series and literature review. *Autoimmun Rev* 2015; 14(3): 214–22.
- [89] **Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.** Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4): 1019–27.
- [90] **Tomietto P, Annese V, D'agostini S, Venturini P, La Torre G, De Vita S, et al.** General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 57(8): 1461–72.
- [91] **Erkan D, Barbhuiya M, George D, Sammaritano L, Lockshin M** Moderate versus high-titer persistently anticardiolipin antibody positive patients: are they clinically different and does high-titer anti-beta 2-glycoprotein-I antibody positivity offer additional predictive information? *Lupus* 2010; 19(5): 613–9.
- [92] **Francès C.** Manifestations cutanées du syndrome des antiphospholipides (SAPL). *La Revue de médecine interne* 2015; 36: 14–15.
- [93] **Item 190—UE 7** Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides : aspects dermatologiques. *Ann Dermatol Venereol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.01.024>. Consulté le 14/02/2018.
- [94] **Francès C, Barete S, Soria A.** Manifestations dermatologiques du syndrome des antiphospholipides. *La Revue de médecine interne* 2012; 33: 200–205.
- [95] **Zuily S, Siddique S et Wahl D, Chapitre 57 -** Atteinte artérielle du syndrome des antiphospholipides. Société française de médecine vasculaire, Collège des enseignants de médecine vasculaire, © 2016 Elsevier Masson: Paris. 509-512.
- [96] **SARROT-REYNAULD F.** Syndrome des antiphospholipides (117b) 2005. Disponible sur : http://www.sante.ujfgrenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/medint/gdsyndr/117b/lec_onimprim.pdf. Consulté le 18/01/2018.

- [97] **Dekeyser M, Zuily S, Champigneulle J, Eschwege V, Frimat L, Perret-Guillaume C, Wahl D.** Le syndrome des antiphospholipides en néphrologie. Atteinte rénale et aspects pratiques de la prise en charge. *Néphrologie et Thérapeutique* 2014; 1 : 1–9.
- [98] **Rosenthal. E, Sangle S. R, Khamashta M. A, D’Cruz D, Hughes G. R. V.** Manifestations osseuses du syndrome des antiphospholipides. *La Revue de Médecine Interne*, 2007; **28**(2): 103-107.
- [99] **Jones LC, Mont MA, Le TB, Petri M, Hungerford DS, Wang P, et al.** Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 783.
- [100] **Meyer O.** Manifestations cliniques et biologiques ; Diagnostic du lupus érythémateux. *Lupus érythémateux*, 2013: 41-72.
- [101] **Uthman I, Salti I, Khamashta M.** Endocrinologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006; 8: 485- 9.
- [102] **Costedoat-Chalumeau N, Chastre J, Piette J-C.** Le syndrome catastrophique des antiphospholipides. *La Revue de médecine interne* 2012; 33: 21–24.
- [103] **Costedoat-Chalumeau N, Coutte L, Le Guern V, Morel N, Leroux G, Paule R, Mouthon L, Piette J-C.** Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS). *Presse Med.* 2016; 45: 1084–1092.
- [104] **Joalland F, de Boysson H, Darnige L, Johnson A, Jean C, Cheze S, Augustin A, Auzary C, Geffraya L.** Syndrome des antiphospholipides «séronégatif», syndrome catastrophique, nouveaux anticoagulants: enseignements d’une observation de prise en charge difficile. *La Revue de médecine interne* 2014; 35: 752–756.
- [105] **Erkan D, Espinosa G, Cervera R.** Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010;10: 74–9.
- [106] **Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, GomezPuerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al.** Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS registry". *J Autoimmun* 2009; 32: 240–5.

- [107] **Michon A, Darnige L, Pouchot J, Arlet JB.** Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting with bilateral massive adrenal haemorrhage. A case report. *Joint Bone Spine* 2015; 82: 288–9.
- [108] **Jung SM, Ju JH, Kwok SK, Park KS, Park SH.** Multiple osteonecrotic lesions mimicking a piano keyboard in the spine of a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 29-14.
- [109] **Lipsker D, Sibilia J.** Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS). *Lupus érythémateux* 2013; 303.
- [110] **O. Meyer.** Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides : Critères de diagnostic et de suivi. *Revue du rhumatisme monographies* 2010; 77: 82–88.
- [111] **Piette JC, Wechsler B, Frances C, et al.** Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1802–4.
- [112] **Godeau B, Piette J-C.** Le syndrome des antiphospholipides : signification et traitement. *Presse Med* 2004; 33: 944-52.
- [113] **Lambert M.** 10th International congress on antiphospholipid antibodies, septembre 2002. *Rev Med Interne* 2003; 24: 411-16.
- [114] **Depasse F, Ebel A, Samama M.M.** Acquisitions récentes dans le syndrome des antiphospholipides. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 2002; 17 : 207–217.
- [115] **Ellouzea R, Guermazi S.** Le syndrome des anti-phospholipides. *Revue francophone des laboratoires* 2011; 436: 83-88.
- [116] **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al.** International consensus statement on preliminary classification for definite Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7): 1309-11.
- [117] **Persijn L, Decavele A-S, Schouwers S, 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: 565–9.

- [118] **Sénant 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; 98: 30-94.
- [119] **Pelkmans L, Kelchtermans H, de Groot PG, Zuily S, Regnault V, Wahl D, et al.** Variability in exposure of epitope G40-R43 of domain 1 in commercial antibeta2-glycoprotein I IgG ELISAs. *PloS One* 2013; 8: 71462.
- [120] **Devreese KM, Pierangeli SS, Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL.** Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 792–5.
- [121] **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: 1530–48.
- [122] **Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al.** Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1737–40.
- [123] **Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharer I,** On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific, Standardisation Committee of the ISTH. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185–90.
- [124] **Lambert M, Ferrard-Sasson G, Dubucquoi S, Hachulla E, Prin L, Hatron P, et al.** Diluted Russell viper-venom time improves identification of antiphospholipid syndrome in a lupus anticoagulant-positive patient population. *Thromb Haemost* 2009; 101: 577-81.
- [125] **de Maistre E, Wahl D, Perret-Guillaume C, Regnault V, Clarac S, Briquel ME, et al.** A chromogenic assay allows reliable measurement of factor VIII levels in the presence of strong lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 1998; 79: 237-8.

- [126] **Mauge L, Passeron A, Alhenc-Gelas M, Pouchot J, Darnige L.** Activated partial thromboplast in time sensitivity to lupus anticoagulant in a patient with transient arthritis and lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome. *Ann Hematol* 2015; 94: 713–5.
- [127] **Zuily S, Ait Aissa K, Membre A, Regnault V, Lecompte T, Wahl D.** Thrombin generation in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2012; 21: 758–60.
- [128] **De Laat B, Derksen RHW, Reber G, Musial J, Swadzba J, Bozic B, 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: 149–53.
- [129] **Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML.** GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology* 2013; 52: 1397–403.
- [130] **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* 2015; 54: 2071–5.
- [131] **KSOURI H, MELLOULI F ET BEJAOUI M.** LE SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES: PHYSIOPATHOLOGIE ET ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES. *Archs. Inst. Pasteur Tunis*, 2008; 85(1-4) : 91-105.
- [132] **Cervera R, Conti F, Doria A, Laccarino L, Valesini G.** Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? *Autoimmun Rev* 2012; 11: 581–4.
- [133] **Michel T. Corban, MD, Ali Duarte-Garcia, MD, Robert D. McBane, MD, Eric L. Matteson, MD, MPH, Lilach O. Lerman, MD, PHD, Amir Lerman, MD.** Antiphospholipid Syndrome: Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2317–30.
© 2017 by the American College of Cardiology Foundation.

- [134] **Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, et al.** Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 192–200.
- [135] **Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al.** Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 281–91.
- [136] **Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al.** Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206–18.
- [137] **Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, et al.** Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 275–84.
- [138] **Sciascia S, Branch DW, Levy RA, et al.** The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost* 2016;115: 285–90.
- [139] **Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA.** A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1487–95.
- [140] **Yazici A, Unlu O, Erkan D.** A systematic review of direct oral anticoagulant use in antiphospholipid syndrome. Presented at: 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies; September 21–24, 2016; Istanbul, Turkey (Relocated to North Cyprus).

- [141] **Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al.**, for the RAPS Trial Investigators. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: 426–36.
- [142] **Erkan D, Willis R, Murthy VL, et al.** A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1176–80.
- [143] **C.B. Chighizola, et al.**, The treatment of anti-phospholipid syndrome: A comprehensive clinical approach, *Journal of Autoimmunity* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.02.003>
- [144] **Ioannou Y, Pericleous C, Giles I, Latchman DS, Isenberg DA, Rahman A.** Binding of antiphospholipid antibodies to discontinuous epitopes on domain I of human b2-glycoprotein I: mutation studies including residues R39 to R43. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 280–90.
- [145] **Kolyada A, Porter A, Beglova N.** Inhibition of thrombotic properties of persistent autoimmune anti-b2GPI antibodies in the mouse model of antiphospholipid syndrome. *Blood* 2014; 123: 1090–7.
- [146] **Wahl D, Dekeyser M, Zuily S, Eschwège V, Mohamed S, Lecompte T, Regnault V.** Syndrome des antiphospholipides. La maladie thrombo-embolique veineuse, 2015; 201-207.
- [147] **Fouda UM, Sayed AM, Abdou AM, Ramadan DI, Fouda IM, Zaki MM.** **Enoxaparin** versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112: 211–5.
- [148] **Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ.** First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011; 117: 6948–51.

- [149] **Cervera R, Group CRP.** Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the "CAPS registry". *Lupus* 2010; 19: 412–8.
- [150] **Tun NT, Krishnamurthy M, Snyder R.** Catastrophic antiphospholipid syndrome and heparin-induced thrombocytopenia-related diseases or chance association? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26: 214–9.
- [151] **Costedoat-Chalumeau N, Frances C, Pouchot J, Piette JC.** Les nouveaux criteres de classification du lupus systemique (SLICC). *Rev Med Interne* 2014; 35(8): 487–90.
- [152] **Lonze BE, Zachary AA, Magro CM, Desai NM, Orandi BJ, Dagher NN, et al.** Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14: 459–65.
- [153] **Lonze BE, Singer AL, Montgomery RA.** Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS. *N Engl J Med* 2010; 362: 1744–5.
- [154] **Canaud G, Bienaime F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noel LH, et al.** Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 303–12.
- [155] **Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, et al.** Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 530–3.
- [156] **Costedoat-Chalumeau N, Saadoun D, Piette JC.** Le syndrome des antiphospholipides en 2012 : son hétérogénéité impose une prise en charge personnalisée. *Rev Med Interne* 2012; 33: 173–5.
- [157] **Erkan D, Cervera R, Asherson RA.** Catastrophic antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3320–7.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 74

سنة : 2018

متلازمة مضادات الدونيات الفسفورية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم

من طرف

الآنسة: نجوى المودني

المزودة في: 24 يونيو 1990

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مضادات التخثر الذنبية - مضاد الكارديوليبين - مضاد البروتين السكري بيتا 2 -
الجلطة - فقدان الجنين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: منى نزيه

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعاد بنكيران

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية