



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2017

Thèse N° 071

Recherche d'anticoagulants circulants, à propos de 10 cas et revue de littérature

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 /05/2017

PAR

Mlle. MAZIGHI SARA

Née Le 10/10/1990

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Anticoagulants circulants – lupus anticoagulant – coagulation – thrombose –
syndrome des antiphospholipides – temps de céphaline avec activateur.

JURY

M.	M. ZYANI	PRESIDENT
	Professeur de médecine interne	
M.	M. CHAKOUR	RAPPORTEUR
	Professeur agrégé d'Hématologie	
M.	A. ABOUCHADI	JUGES
	Professeur agrégé de Chirurgie maxillo faciale	
M.	M. AIT AMEUR	
	Professeur agrégé d'Hématologie	

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ
نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا
تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي دِينِي
وَأَن تَتَّبِعَ إِلَيَّ
وَأَن مِّنَ
الْمُسْلِمِينَ

سورة النمل





Serment d'hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

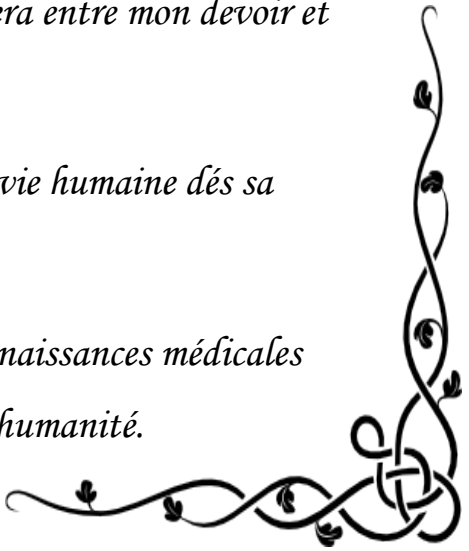
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino-laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SARF Ismail	Urologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HADEF Rachid	Immunologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique

AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUESS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale

CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale

ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

A mon adorable père: Mohammed Mazighi

A celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenu toute ma vie, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. Voici le jour que tu as attendu impatiemment. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices.

Sans toi, je ne saurais arriver où je suis. Avec toi, j'ai appris tout ce qu'il me faut pour y arriver à ce stade : la discipline, l'honnêteté, et beaucoup de valeurs qu'il me faut un ouvrage pour les citer. J'espère rester toujours digne de ton estime. Ta bonté et ta générosité sont sans limites. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

Puisse Dieu tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence

A ma très chère mère : Saadia Koraichi

Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que je te dois ce que je suis. Tu m'as donné la vie, tu m'as élevée, tu m'as comblée de ton amour et de ta tendresse.

Il me faudra plus que les mots pour exprimer mon amour. Je t'aime, maman, plus que tout dans ce monde. Tu m'as rendu heureuse lorsque tu m'as remonté le moral, en me faisant oublier les problèmes de vie, tu m'as conseillé du courage pour battre surtout pour ne pas m'affaiblir devant les banalités de la vie et je savais si quelque chose m'arrivait, tu seras là et toujours à mes côtés, et c'est avec ta présence et ton soutien, que j'ai dû surmonter des longues années d'étude.

Dans ce travail modeste que je te dédie, j'espère que tu trouveras le fruit de ton amour, de ta tendresse et de ta patience, et en ce jour, je souhaite réaliser l'un de tes rêves et que tu seras fière de moi.

Ma très chère Maman, je t'aime très fort et je t'aimerai toujours. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. J'espère que tu seras toujours fière de moi.

Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence

A ma chère soeur : Houda Mazighi

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour envers toi. Tu n'as pas cessé de me soutenir et m'encourager durant toutes les années de mes études. Tu as toujours été présentes à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, te protège et te garde.

A Mes frères et sœurs : Fayssal, Amal, Khalid

L'affection et l'amour fraternel que vous me portez m'ont soutenu durant mon parcours.

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous et que je suis
parvenue à vous rendre fier de votre soeur.*

*Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous aider à réaliser
vos rêves.*

A mes amies :

Elalia Ennaji, Marya Slimani, Fatima ezzahra Toumi

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés
et aux liens solides qui nous unissent.*

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

*J'ai reconnu en vous une sincérité et un amour fraternel authentique .Aucun mot ne
saurait décrire à quel point je suis fière de vous. Avec toute mon affection et estime, je
vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur,
autant dans votre vie professionnelle que privée.*

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.

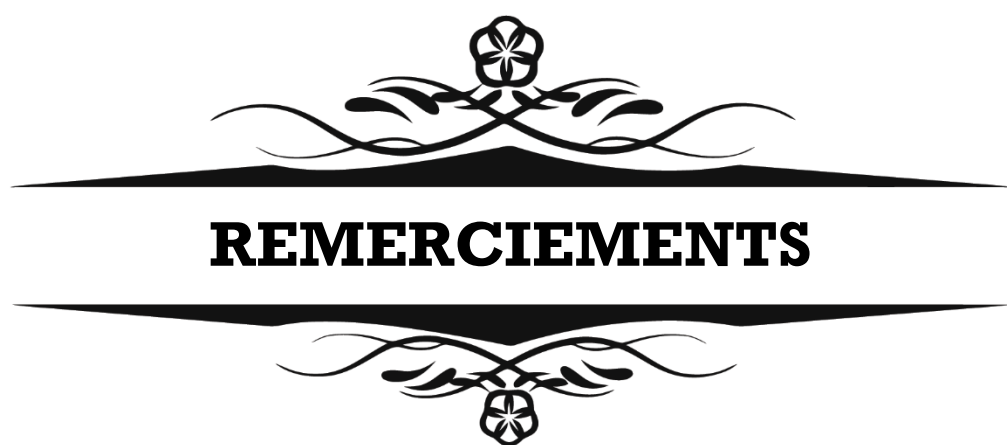
***A TOUS MES COLLEGUES, CONFRERES ET ENSEIGNANTS
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE MARRAKECH***

A TOUS LES MEDECINS DIGNES DE CE NOM

***A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI OMI DE
LES CITER***

Je vous dédie ce travail modeste.....

Cette thèse





A Allah

*Le Tout Puissant Qui m'a inspiré Et m'a guidée dans le bon
chemin. Je Lui dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements Pour Sa clémence
et Sa miséricorde*

A NOTRE MAÎTRE, PRÉSIDENT DE JURY :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOHAMED ZYANI

Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous vous remercions énormément.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOHAMED CHAKOUR

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction, nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie, nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Nous espérons, cher Maître, de trouver ici, le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ABDELJALIL ABOUCHADI

*Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans
notre jury.*

*Nous sommes très reconnaissantes de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de
juger notre travail.*

*Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de notre haute
considération.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MUSTAPHA AIT AMEUR

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de siéger parmi cet honorable jury.

*Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre
modestie qui reste exemplaires.*

*Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer notre reconnaissance et notre
grande estime*



**LISTES DES GRAPHIQUES
ET DES FIGURES**



Liste des Graphique

Graphique 1	: Répartition des patients selon le sexe
Graphique 2	: Répartition des patients selon l'âge
Graphique 3	: Répartition des patients selon les antécédents
Graphique 4	: Répartition selon les circonstances de découverte
Graphique 5	: Répartition selon le résultat du TCA
Graphique 6	: Répartition selon le résultat de l'indice de Rosner
Graphique 7	: Répartition selon le résultat de STA Staclot LA
Graphique 8	: Répartition selon les résultats de DRVV screen
Graphique 9	: Répartition selon les résultats de DRVV CONFIRM
Graphique 10	: Répartition des patients selon leurs étiologies

Liste des figures

- Figure 1** : Déroulement de l'hémostase primaire
- Figure 2** : Rôle du facteur tissulaire dans l'initiation de la coagulation
- Figure 3** : Inhibiteurs physiologiques de la coagulation
- Figure 4** : Schéma moderne simplifié de la coagulation in vivo
- Figure 5** : Fibrinoformation
- Figure 6** : Schéma général de la voie de coagulation in vivo
- Figure 7** : Exploration in vitro de la coagulation
- Figure 8** : Schéma général de la fibrinolyse
- Figure 9** : Diverses cibles antigéniques des anticorps anti phospholipides
- Figure 10** : Hétérogénéité des anticorps anti phospholipides
- Figure 11** : Structure de la $\beta 2\text{GPI}$
- Figure 12** : Mode d'activation cellulaire par les $\alpha\beta 2\text{GPI}$
- Figure 13** : Site d'action des anti phospholipides (lupus anticoagulant)
- Figure 14** : Modèle d'inactivation du système protéine C/protéine S par l'anti- $\beta 2\text{GPI}$
- Figure 15** : Modèle du mécanisme physiopathologique de l'annexine A5 et de l'effet de l'hydroxychloroquine
- Figure 16** : Modèle de sensibilisation des plaquettes à leurs agonistes par les anti $\beta 2\text{GPI}$
- Figure 17** : Modèle d'activation des cellules endothéliales par l'anti- $\beta 2\text{GPI}$
- Figure 18** : Modèle d'activation des monocytes par l'anti- $\beta 2\text{GPI}$
- Figure 19** : Perturbation du complexe prothrombinase par les anti $\beta 2\text{GPI}$ avec une activité anticoagulante circulant expliquant les allongements des tests de coagulation dépendant des phospholipides in vitro
- Figure 20** : Structure primaire et mécanisme d'activation du F VIII
- Figure 21** : Mécanismes d'action des anticorps anti-F.VIII
- Figure 22** : Structure du FVIII et du FIX
- Figure 23** : Notion de syndrome des SAPL primaire et secondaire



LISTE DES TABLEAUX



Liste des tableaux

Tableau I	: Répartition des patients selon le service d'origine
Tableau II	: Résultats du Ratio normalisé
Tableau III	: Caractéristiques des protéines de la coagulation
Tableau IV	: Situations cliniques auxquelles des antiphospholipides (aPLs) peuvent être associés
Tableau V	: Caractéristiques des anticorps anticardiolipines (aCL)
Tableau VI	: Mécanismes d'action potentiels des aPLs, symptômes associés et cibles thérapeutiques
Tableau VII	: Comparaison selon le sexe dans notre série et d'autres séries de la littérature
Tableau VIII	: Comparaison selon l'âge moyen dans notre série et les autres séries de la littérature
Tableau IX	: Circonstances de découverte des ACC
Tableau X	: Comparaison de l'Indice de Rosner dans notre série et la série de CHU de Nice
Tableau XI	: Résultats du Ratio Normalisé dans notre série
Tableau XII	: Tableau récapitulatif
Tableau XIII	: Critères diagnostic du SAPL selon Sydney
Tableau XIV	: Critères de classification de syndrome des SAPL ; Critères biologiques
Tableau XV	: Syndrome catastrophique des antiphospholipides: consensus international sur les critères de classification



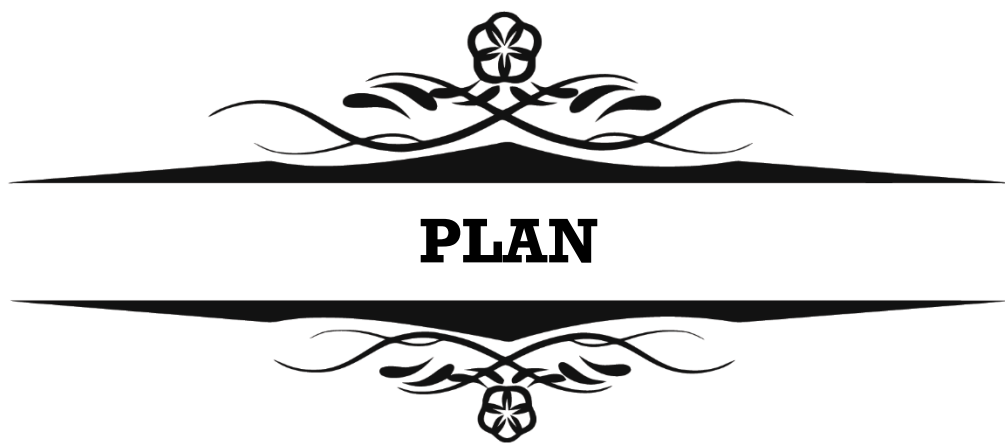
ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

ACC	: Anticoagulant circulant
aβ2GPI	: Anticorps anti-béta-2-glycoprotéine I
aCL	: Anticardiolipines
aPE	: Antiphosphatidyléthanolamine
aPL	: Antiphospholipide
ApoER2'	: Récepteur 2'de l'apolipoprotéine E
ARA	: American Rheumatism Association
AT	: Antithrombine
AvWS	: Syndrome de Willebrand acquis
β2GPI	: béta-2-glycoprotéine I
CAPS	: syndrome catastrophique des antiphospholipides
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CTAD	: Citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole
EGF	: Epidermal growth factor
EPCR	: Endothelial protein C receptor
F	: Facteur
FVIIIc	: Facteur VIII coagulant
FT	: Facteur tissulaire
FvW	: Facteur de von Willbrand
HAA	: L'hémophilie A acquise
HCII	: Cofacteur de l'héparine
IAC	: Indice d'Anticoagulant circulant
ICAN-1	: Intracellular adhesion molecule-1
Ig G	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
IgA	: Immunoglobuline A
INR	: International Normalized Ratio
ISI	: Indice De Sensibilité International
ISTH	: International Society on Thrombosis and Haemostasis
IDM	: Infarctus du myocarde
KCT	: Kaolin Clotting Time
KHPM	: Kininogène de haut poids moléculaire
LA	: Lupus anticoagulant
LES	: Lupus érythémateux systémique
MyD88	: Myeloid differentiation factor 88

NO	: Monoxyde d'azote
ORL	: oto-rhino-laryngologie
PC	: Protéine C
PCa	: Protéine C activée
PK	: Prékallicréine
PE	: phosphatidyléthanolamine
PL	: Phospholipides
PLA2	: Phospholipases A2
PP2A	: Phosphatase protein phosphatase 2A
PS	: Protéine S
PM	: Poids moléculaire
PTI	: Purpura thrombopénique immunologique
SAPL	: Syndrome antiphospholipides
TCA	: Temps de céphaline avec activateur
TCK	: Temps de céphaline avec kaolin
TLR	: Toll-like-recepteur
TP	: Temps de prothrombine
TFHI	: Tissue factor pathway inhibitor
TQ	: Temps de Quick
TT	: Temps de thrombine
TTD	: Temps de Thromboplastine Dilué
TXA2	: Thromboxane A2
VCAM1	: Vascular-celladhesion molecule-1
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
vWF Ag	: Antigène du vWF



INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	4
PATIENTS et METHODES	7
I. Patients	8
II. Méthodes	8
1. Critères d'inclusion	8
2. Critères d'exclusion	8
3. Collecte des données	8
4. Fiche d'exploitation	9
5. Analyse des données	9
III. Cadre d'étude	9
IV. Détermination des paramètres biologiques	10
RESULTATS	14
I. Etude épidémiologique	15
1. Répartition des patients selon le sexe	15
2. Répartition selon l'âge	15
3. Répartition selon le service d'origine	16
II. Répartition selon les antécédents	16
III. Répartition selon les circonstances de découverte	16
IV. Diagnostic des ACC	17
1. Exploration de la voie intrinsèque de la coagulation	17
1.1. Test de dépistage : Temps de céphaline avec activateur	17
1.2. Mise en évidence d'un inhibiteur : test de mélange	17
1.3. Test de neutralisation : STA Staclot LA	18
2. Exploration de la voie extrinsèque de la coagulation	19
2.1. Test de dépistage : Temps de Quick	19
2.2. Temps de Thromboplastine Dilué	19
3. Exploration de la voie commune de la coagulation	19
3.1. DRVV SCREEN	19
3.2. DRVV CONFIRM	19
3.3. Calcul du Ratio Normalisé	20
V. Répartition selon l'étiologie	21
DISCUSSION	22
I. RAPPELS	23
1. Rappels physiologiques	23
1.1. Hémostase primaire	23
1.2. Coagulation	24
1.3. Fibrinolyse	37
2. Rappels physiopathologiques	38

II. DISCUSSION DE NOS RESULTATS	69
1. Epidémiologie	69
2. Circonstances de découverte	71
3. Diagnostic des ACC	72
3.1. Tests de coagulation	73
a. Tests de dépistage	74
a.1. Tests de la voie intrinsèque	74
❖ Temps de céphaline avec activateur	74
a.2. Tests de la voie extrinsèque	75
❖ Temps de Thromboplastine Diluée	75
a.3. Tests de la voie commune	76
❖ Temps de Venin Vipère Russell Dilué	76
a.4. Autres tests de dépistage	77
b. Mise en évidence d'un inhibiteur : test de mélange	77
c. Confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur : tests de neutralisation	79
d. Exclusion d'une coagulopathie associée	81
4. Etiologies	83
5. ACC spécifiques	84
6. Nos recommandations pour le diagnostic des ACC	84
7. Limites et perspectives du diagnostic des ACC	85
 CONCLUSION	 87
 ANNEXES	 89
 RESUMES	 97
 BIBLIOGRAPHIE	 103



INTRODUCTION



Les anticoagulants circulants (ACC) sont des inhibiteurs acquis de la coagulation. C'est un groupe hétérogène d'auto-anticorps faisant partie de la famille des immunoglobulines G et/ou M et plus rarement A. Ce sont des substances ayant les caractéristiques d'anticoagulants dont certains sont spécifiques de facteurs de coagulation.

Les ACC sont produits par l'organisme, et sont retrouvés dans le sang de certains patients. Ils inhibent la formation normale du caillot sanguin in vitro et apparaissent dans certaines pathologies. Il faut les distinguer ; des inhibiteurs physiologiques de la coagulation tel que l'antithrombine, la protéine C, la protéine S, le tissu factor pathway inhibitor (TPHI) et des inhibiteurs thérapeutiques tel que l'héparine exogène.

Les ACC sont dirigés contre un facteur de coagulation ou contre une phase de coagulation. Ils allongent les tests de la coagulation dépendants des phospholipides (TCA et / ou TP et /ou TT) en l'absence de correction par adjonction d'un plasma témoin [1]. Ils peuvent être subdivisés en deux groupes d'expression clinique distincte ; les inhibiteurs dirigés contre un facteur de coagulation (anti facteur VIII, anti IX, anti XI...) et les anticorps dirigés contre une phase de coagulation ou inhibiteur de type anti phospholipides (aPLs) autrement antiprothrombinase ou lupus anticoagulant (LA).

Il est très important de les différencier car les anticorps anti facteurs entraînent des hémorragies alors que les anticorps anti phospholipides entraînent des thromboses. Le terme d'anticoagulant ne se justifie que pour décrire les perturbations d'hémostase observées in vitro puisque in vivo les ACC n'entraînent pas de syndrome hémorragique ; mais sont plutôt responsables de thromboses, ce qui constitue la cause majeure de leur recherche.

❖ Intérêt de l'étude

Il s'agit d'une perturbation complexe nécessitant une standardisation des tests. La recherche d'ACC permet de préciser l'origine d'une augmentation isolée des tests de coagulation dont le Temps de céphaline avec activateur (TCA) et le Temps de Quick (TQ). Si la recherche est positive il convient alors de préciser la nature de l'ACC.

Le diagnostic et l'interprétation des ACC restent délicats en rapport avec le comportement différent des ACC in vitro et in vivo, d'où le rôle important du biologiste dans le diagnostic, l'évaluation du risque et le suivi du traitement.

❖ **L'objectif de notre travail**

1. Etablir une bonne démarche pour un diagnostic précis des ACC.
2. Savoir interpréter les résultats en les incluant dans le cadre clinique globale du patient.
3. Ecarter un déficit vrai en un des facteurs de coagulation responsable de l'allongement des tests de coagulation.

HISTORIQUE

Pour mieux comprendre l'hétérogénéité des aPLs, il est important de connaître leur histoire. Ces anticorps 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 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) [2]. L'antigène utilisé dans le BW initial était un extrait de foie issu 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 floculation sur lame. En 1941, Marie Pangborn démontrait que la réagine était un phospholipide anionique dénommé par la suite « cardiolipin » parce qu'il était isolé à partir du muscle cardiaque [3]. 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 connus 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 (SAPL). 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 plus part d'entre eux étaient des femmes. En 1952, Moore et Mohr ont été les premiers à décrire une telle « fausse sérologie » [4]. 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 » devenu 20 ans plus tard « anticoagulant lupique » (LA) [5].

Une association entre la présence de LA et les manifestations thrombotiques chez les 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'anticoagulant circulant [6]. C'est à partir de 1983 que Harris a largement contribué à l'étude des associations cliniques, avec la présence d'anticorps anticardiolipines (aCL). Avec ses collaborateurs, ils ont mis au point un test radioimmunologique pour la détection des aCL [7], remplacé deux ans plus tard par le test Elisa [8], 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 morbidités fœtales 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 anticardiolipines » puis SAPL parce que les anticorps reconnaissaient des phospholipides autres que la cardiolipine [9, 10].

L'historique des anti-facteurs s'est dessiné dans le temps selon le type d'anticorps atteint. Ainsi la découverte des anticorps anti-facteur VIII et IX s'est faite en 1940 par la découverte de l'hémophilie acquise qui est une maladie mettant en jeu à court terme la vie des patients. Elle a fait beaucoup de chemin depuis sa découverte. Son incidence varie entre un à quatre millions d'individus par an ce qui explique qu'elle soit encore largement méconnue et qu'aucun consensus n'existe quant à son traitement. Il est vrai qu'elle surprend toujours et tue souvent.

La découverte du syndrome de Willebrand acquis (AvWS) a été décrite pour la première fois en 1968 au cours d'un lupus érythémateux disséminé [11]. Il reste encore largement méconnu puisque seulement 300 cas ont été rapportés dans la littérature depuis cette date [12,13].

Le FV a été identifié dans les années 1940. Le premier déficit constitutionnel en FV a été publié pour la première fois en 1947 par Owren. Son cas index était une jeune femme de 29 ans souffrant d'épistaxis prolongées et de ménorragies très importantes. Owren en 1944 démontra qu'elle avait un déficit en un facteur pro coagulant encore inconnu qu'il appela facteur V. Ce facteur a ensuite été renommé proaccéléline.



PATIENTS & METHODES



I. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 2 ans, entre 2014 et 2016, à propos de 10 cas d'anticoagulants circulants, diagnostiqués au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

II. Méthodes

1. critères d'inclusion

Notre étude a inclus les patients porteurs d'un anticoagulant circulant symptomatique (thrombose vasculaire, manifestation obstétricale, maladie auto immune, néoplasie...), ou bien asymptomatique avec découverte fortuite par un allongement isolé du TCA, ou dans le cadre d'un bilan systématique.

Le diagnostic a été orienté par le bilan de coagulation de première intention, dont le temps de céphaline avec activateur (TCA). Ce test était réalisé par méthode chronométrique automatisée en respectant scrupuleusement la phase pré analytique (prélèvement sur tube citraté sans garrot, non précédé par un tube héparine avec élimination des premières gouttes, acheminé rapidement au laboratoire et traité dans les quatre heures). La perturbation est confirmée sur un deuxième prélèvement.

2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude les déficits congénitaux en facteurs de coagulation.

3. Collecte des données

Les données de cette étude rétrospective ont été collectées pour chaque patient par exploitation de son dossier médical.

4. Fiche d'exploitation: (Annexe 1)

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation qui comportait les rubriques suivantes :

- Les données épidémiologiques.
- Les circonstances de découverte de la maladie.
- L'exploration des voies de coagulation.
- Les étiologies.

5. Analyse des données

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Word XP et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP.

III. Cadre d'étude

Le laboratoire se compose d'une unité de cytohématologie et d'une unité d'hémostase. Dans les locaux des laboratoires, on distingue:

Une salle dans laquelle sont installés 3 automates de cytohématologie.

Une salle d'hémostase équipée de deux automates et deux centrifugeuses.

Le personnel est composé d'un chef de service, une spécialiste et un résident en formation.

Quant aux techniciens, ils sont au nombre de deux au niveau de la paillasse d'hémostase, le premier s'occupe des tests de routine TP, TCA, fibrinogène et le deuxième s'occupe des tests spécialisés.

L'activité démarre à 8 heures du matin. Les techniciens procèdent à la réception, à la centrifugation puis à la réalisation des tests demandés.

IV. Détermination des paramètres biologiques

1. Détermination du temps de Quick sur les appareils STA Compact Stago®

1.1. Principe du test

Le principe du temps de Quick (TQ) consiste à comparer, en présence de thromboplastine calcique, le temps de coagulation d'un plasma à étudier par rapport à un témoin normal servant de référence.

1.2. Intérêt clinique

Le TQ permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de coagulation de la voie extrinsèque (facteurs du complexe prothrombinique) ; Facteur II (prothrombine), Facteur V (proaccéléline), Facteur VII (proconvertine), Facteur X (facteur Stuart). Les résultats sont exprimés en secondes par rapport à un pool de plasmas témoin.

1.3. Recueil et traitement de l'échantillon

Le prélèvement du sang se fait sur un tube contenant solution de citrate trisodique 0,109 M en respectant le rapport (1 volume de citrate pour 9 volumes de sang). S'en suit une centrifugation : 10 minutes à 2500 g. Le traitement de l'échantillon se fait sans délai, sinon pas plus de deux heures.

1.4. Mode opératoire

a. Automate <<STA®compact>>

C'est un automate d'analyse qui permet de réaliser un certain nombre d'analyses biologiques et médicales de façon automatique et en un temps limité.

b. Etalonnage

(Anciennement appelé la calibration)

c. Les contrôles

Ces contrôles sont nécessaires pour vérifier l'exactitude et la reproductibilité des résultats. Ces contrôles sont utilisés purs.

d. Plasmas à tester

Les plasmas à tester sont utilisés purs.

e. Dosage

La détermination du TQ des plasmas à tester est réalisée automatiquement par l'automate.

2. Détermination du temps de céphaline avec activateur (TCA)

2.1. Principe du test

Temps de recalcification plasmatique en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et d'activateur comme la silice (activation standardisée du facteur XII).

Il explore ainsi la voie intrinsèque de la coagulation (facteurs XII, XI, IX, VIII, X) et le tronc commun (V, II et I) à l'exception des plaquettes.

Les résultats sont exprimés en temps de coagulation du plasma du patient (secondes) par rapport à celui d'un pool de plasmas normaux appelé «témoin».

Ratio (TCA patient /TCA témoin) : $< 1,20$ chez l'adulte.

2.2. Intérêt clinique :

Le TCA permet d'étudier globalement l'activité des facteurs de la coagulation de la voie intrinsèque (facteurs XII, XI, IX, VIII et X) et le tronc commun (V, II et I) ainsi que le fibrinogène.

Nous observons un allongement du TCA dans les cas suivants :

a. Déficits congénitaux des facteurs de coagulation

- ✚ Si le TQ est normal nous rechercherons un déficit en : facteur VIII, facteur IX, facteur XI, facteur XII
- ✚ Si le TQ est allongé nous rechercherons un déficit en : facteur II, facteur V, facteur VII, facteur X
- ✚ Si tous ces facteurs sont normaux, nous rechercherons un déficit en Prékallicréine, Kininogène de haut poids moléculaire.

b. Anomalies ou déficits acquis

- ✚ Affections hépatiques
- ✚ Coagulopathies de consommation
- ✚ Anticoagulants circulants (ACC) (antithrombine ou ACC dirigé contre un facteur)
- ✚ Traitement anticoagulant (héparine, antivitamine K)

2.3. Recueil et traitement de l'échantillon :

(Idem pour le temps de Quick)

2.4. Mode opératoire :

(Idem pour le temps de Quick)

Le TCA du malade doit être comparé à celui du temps du témoin du laboratoire.

3. Test de correction

Le test de correction a pour but d'orienter vers un déficit en facteur ou vers la présence d'un anticoagulant circulant. Cette épreuve de mélange est classiquement réalisée sur le temps de céphaline avec activateur.

La correction, ou la non correction, du TCA est objectivée par le calcul de l'indice de Rosner (IR) de la manière suivante :

$$IR = [(TCA \text{ mélange} - TCA \text{ témoin}) / TCA \text{ patient}] \times 100$$

Nous estimons que le TCA est corrigé si l'indice de Rosner est inférieur à 12 %. Il n'est pas corrigé si l'indice de Rosner est supérieur à 15 %. Il existe une zone grise entre 12 et 15 % où le test doit être refait.

La correction du TCA lors de l'épreuve du mélange est en faveur d'un déficit en facteur de la coagulation et oriente vers la mesure des activités facteurs de coagulation.

La non correction du TCA oriente plutôt vers un ACC.



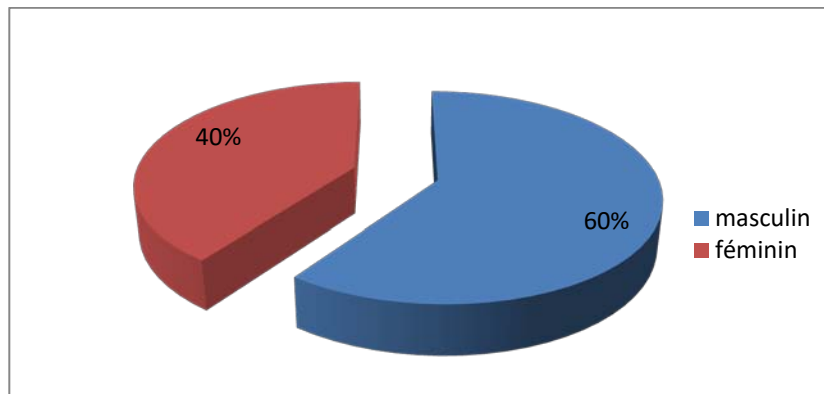
RESULTATS



I. Etude épidémiologique

1. Répartition des patients selon le sexe

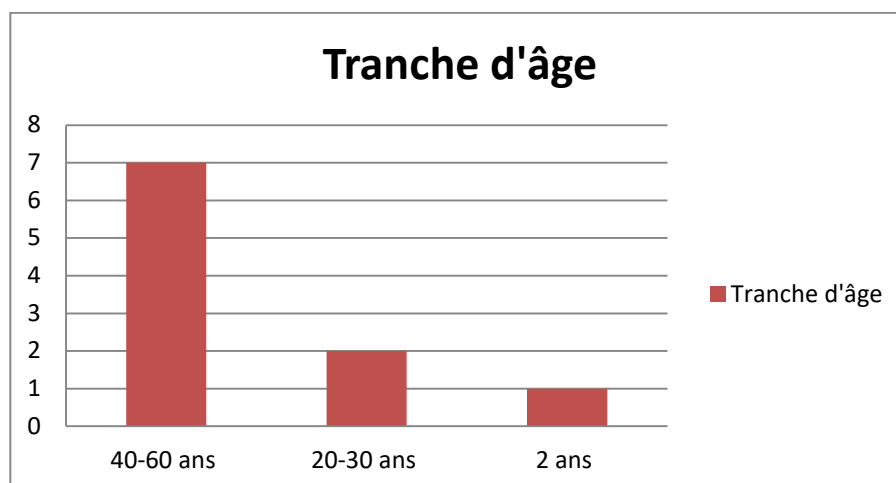
L'étude de la répartition par sexe trouve que 6 patients de notre série étaient de sexe masculin soit 60%, contre 4 de sexe féminin soit 40%. Le sexe ratio était de 1,5 (Graphique 1).



Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe

2. Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients dans notre série était de 44.4 ans avec des extrêmes allant de 2 ans à 60 ans.



Graphique 2 : Répartition des patients selon l'âge

3. Répartition selon le service d'origine

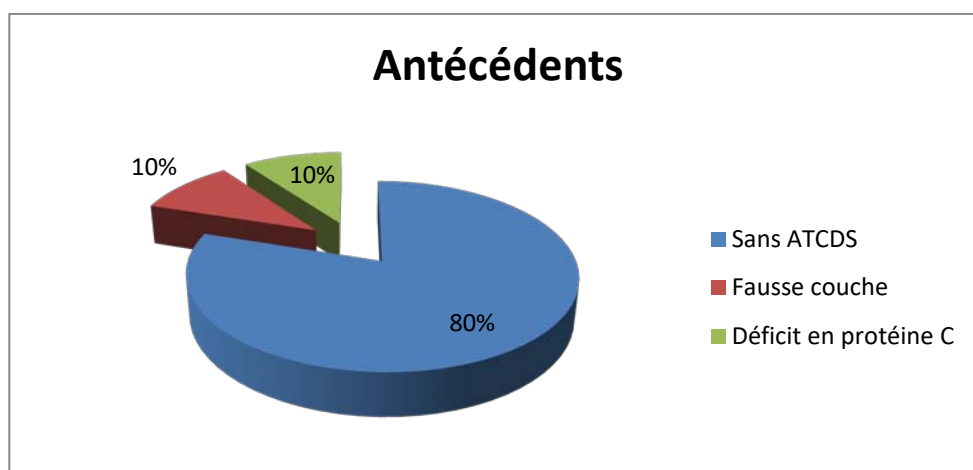
Dans notre série, 5 patients soit 50% étaient externes, contre 4 patients hospitalisés au service de médecine, et un seul patient hospitalisé au service de chirurgie thoracique.

Tableau I : Répartition des patients selon le service d'origine

Service	externe	médecine	Chirurgie thoracique
Nombre de patients	5	4	1
Pourcentage	50%	40%	10%

II. Répartition selon les antécédents

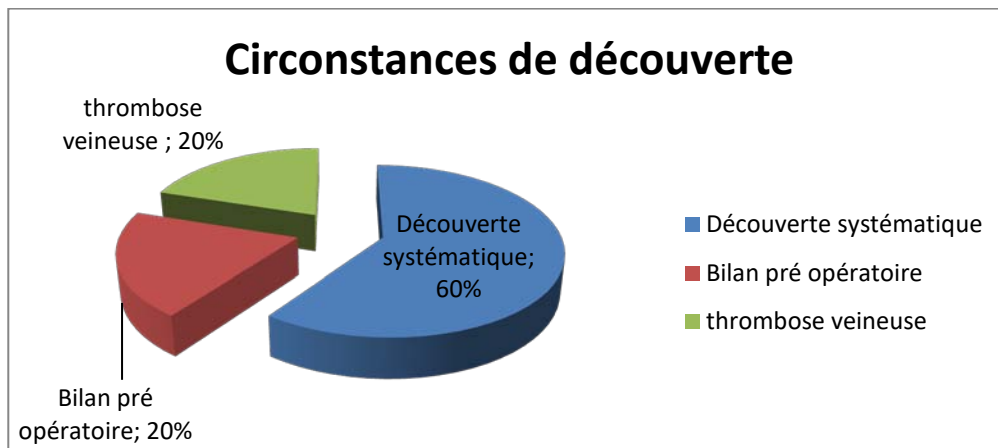
Dans notre série une patiente avait un antécédent de fausse couche soit 10%, une patiente avait un déficit en protéine C soit 10%, alors que le reste de nos malades n'avaient pas d'antécédents pathologiques particuliers soit 80%.



Graphique 3 : Répartition des patients selon les antécédents

III. Répartition selon les circonstances de découverte

La découverte de l'ACC était systématique chez 6 patients de notre série soit 60% des cas, alors qu'elle était au cours d'un bilan préopératoire chez 2 patients soit 20% des cas, au cours d'une thrombose veineuse chez 2 patients soit 20% (thrombose veineuse profonde).



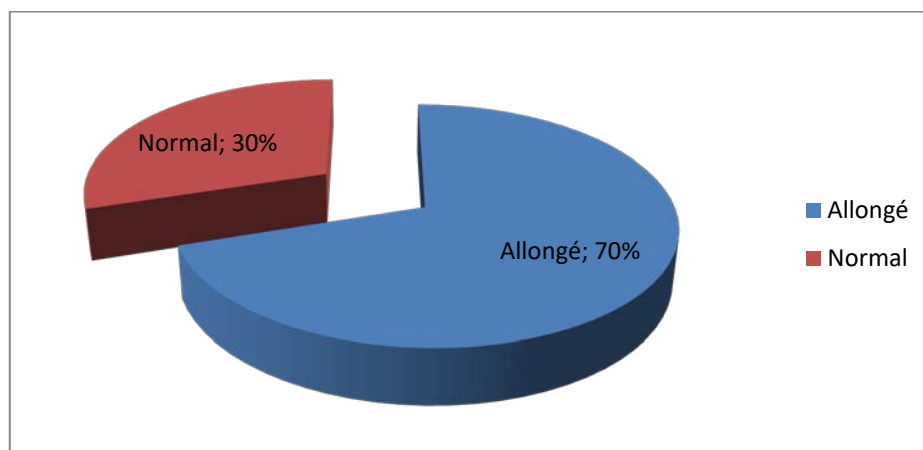
Graphique 4 : Répartition selon les circonstances de découverte

IV. Diagnostic des ACC

1. Exploration de la voie intrinsèque de la coagulation

1.1. Test de dépistage : Temps de céphaline avec activateur

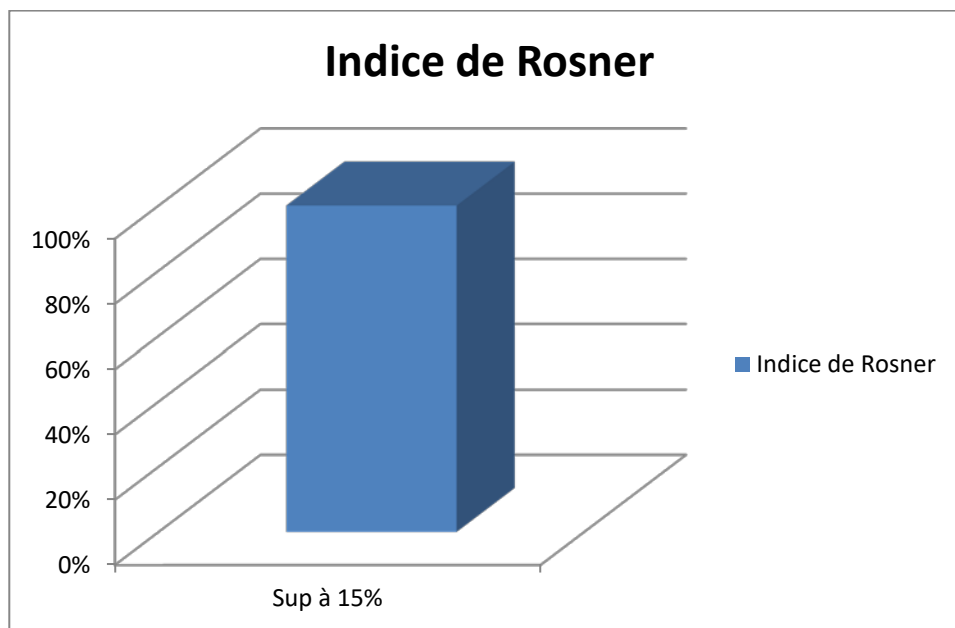
Dans notre série, le TCA était allongé chez 7 patients soit 70%, alors qu'il était normal chez 3 patients soit 30% des cas.



Graphique 5 : Répartition selon le résultat du TCA

1.2. Mise en évidence d'un inhibiteur : test de mélange (Indice de Rosner)

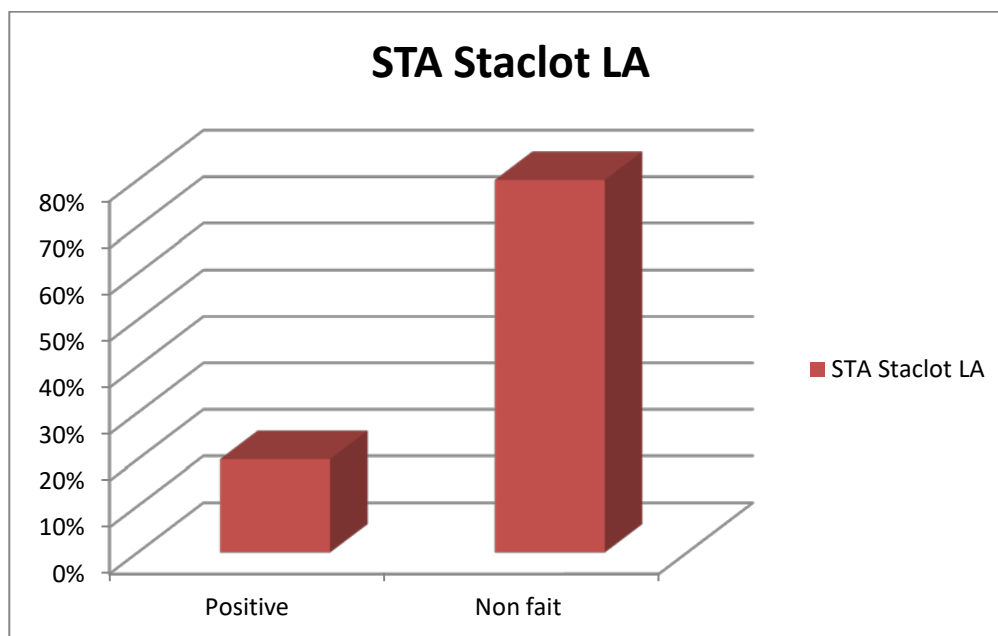
L'indice de Rosner était supérieur à 15% chez 100% de nos patients.



Graphique 6 : Répartition selon le résultat de l'indice de Rosner

1.3. Test de neutralisation : STA Staclot LA

Le STA Staclot LA était fait chez 2 patients de notre série soit 20% où il était positif, alors qu'il n'était pas fait chez 8 de nos patients soit 80%.



Graphique 7 : Répartition selon le résultat de STA Staclot LA

2. Exploration de la voie extrinsèque de la coagulation

2.1. Test de dépistage : Temps de Quick (TQ)

Le temps de Quick était normal chez 100% de nos patients.

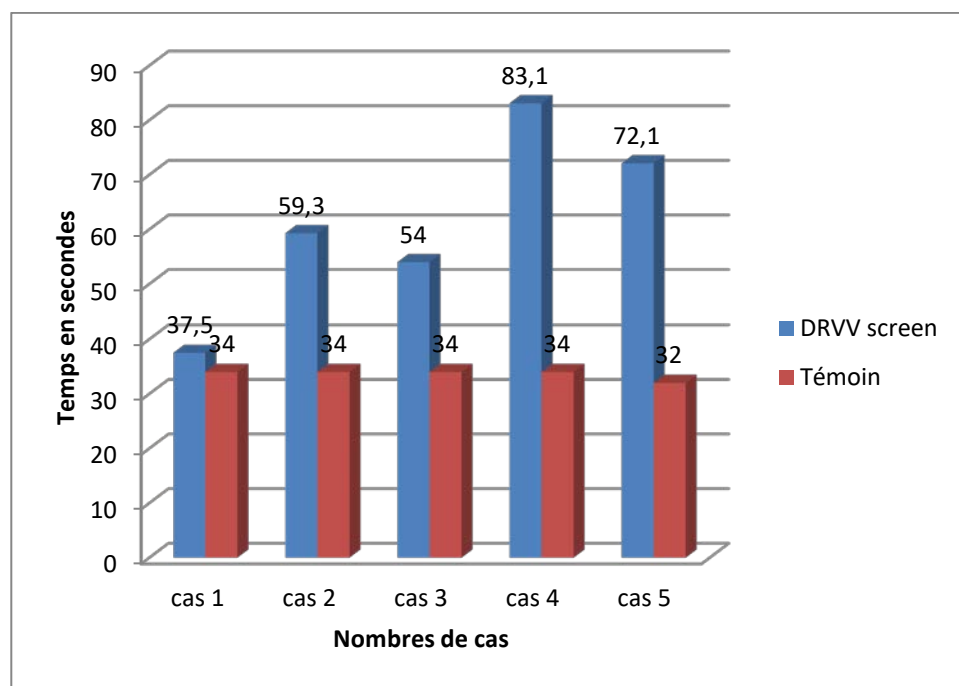
2.2. Temps de Thromboplastine Dilué (TTD)

Le temps de thromboplastine dilué n'était pas fait chez nos patients.

3. Exploration de la voie commune de la coagulation

3.1. DRVV SCREEN

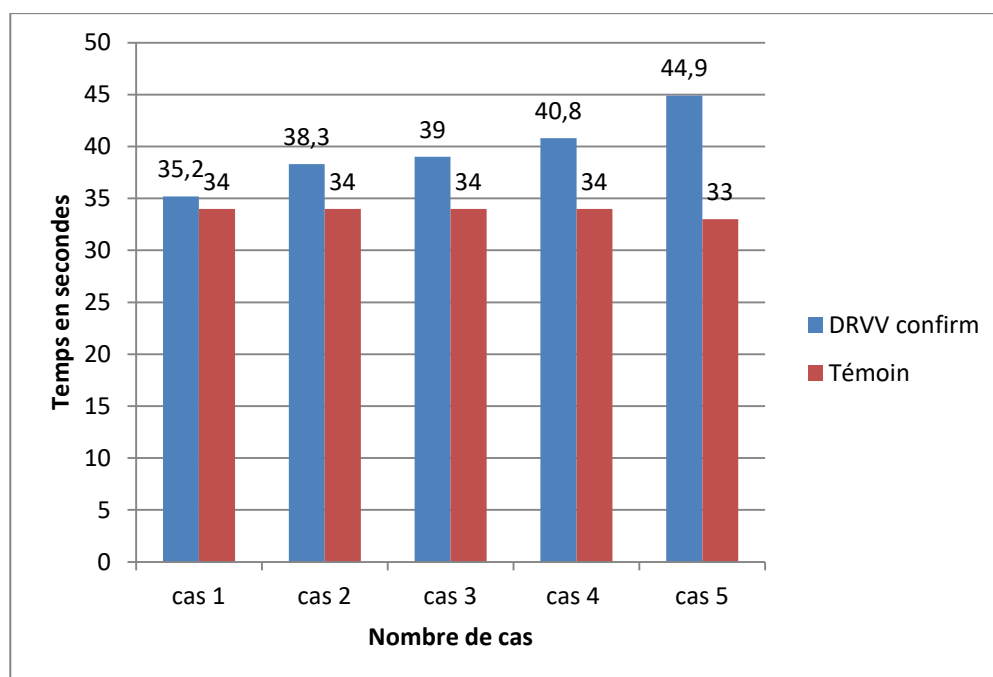
Le DRVV SCREEN était fait chez 5 patients soit 50% des cas où il était positif (supérieur à 1,2).



Graphique 8 : Répartition selon les résultats de DRVV screen

3.2. DRVV CONFIRM

Le DRVV CONFIRM était fait chez 5 patients soit 50% des cas, où il était positif (supérieur à 1,2).



Graphique 9 : Répartition selon les résultats de DRVV CONFIRM

3.3. Calcul du Ratio Normalisé

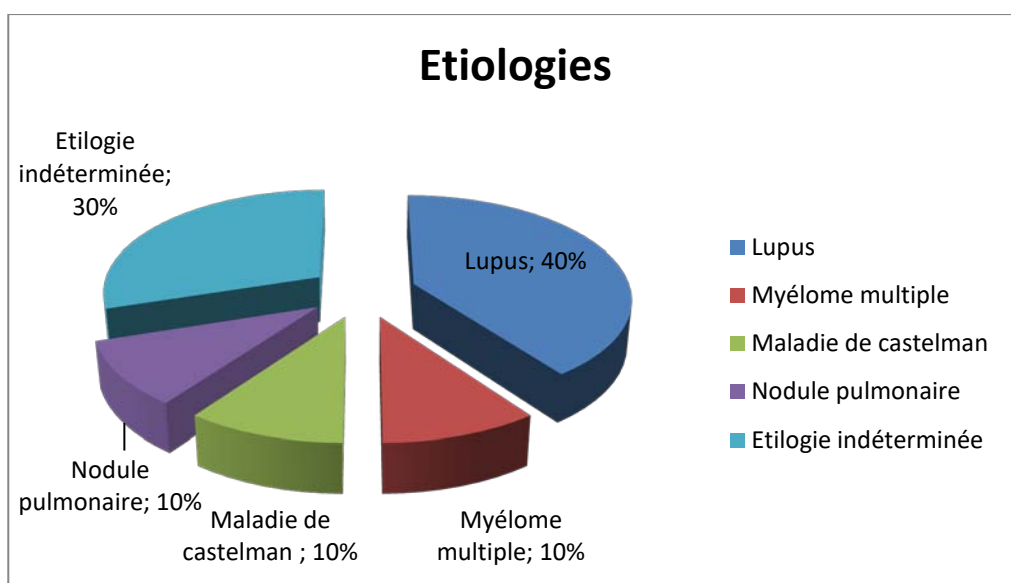
Le Ratio normalisé était calculé chez les patients qui avaient bénéficié du DRVV screen et confirm selon la formule suivante ; $Ratio\ normalisé = \frac{Ratio\ screen}{Ratio\ confirm}$. Il était positif (supérieur à 1,2).

Tableau II : Résultats du Ratio normalisé

Nombre de cas	DRVV screen	DRVV confirm	Ratio normalisé
Cas 1	72,1s	44,9s	1,6
Cas 2	54s	39s	1,38
Cas 3	59,3s	38,3s	1,54
Cas 4	37,5s	35,2s	1,2
Cas 5	83,1s	40,8s	2,03

V. Répartition selon l'étiologie

Dans notre série l'étiologie la plus fréquente était le lupus retrouvé chez 4 patients soit 40%. Un patient était suivi pour un myélome multiple soit 10%. Un autre était suivi pour maladie de castelman soit 10%. Un patient avait un nodule pulmonaire soit 10% et 3 n'avaient pas d'étiologie définie soit 30%.



Graphique 10 : Répartition des patients selon leurs étiologies

DISCUSSION

I. RAPPELS

1. Rappels physiologiques

L'hémostase est l'ensemble de mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (soit arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses). Nous distinguons classiquement trois temps ; l'hémostase primaire qui ferme la brèche vasculaire par un thrombus blanc clou plaquettaire, la coagulation ou hémostase secondaire consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge), et la fibrinolyse qui permet la destruction des caillots et empêcher leur extension.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès que le processus d'hémostase est enclenché.

1.1. Hémostase primaire ou temps endothélio-plaquettaire

Il s'agit de l'ensemble de mécanismes physiologiques conduisant à l'obturation initiale de la brèche vasculaire et aux premières étapes de sa réparation. Le clou plaquettaire, ou thrombus blanc, est le produit final de l'hémostase primaire qui est secondairement consolidé par la mise en œuvre des processus de la coagulation.

Quatre acteurs principaux dominent cette phase ; les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines, le fibrinogène et le facteur Willebrand(VWF).

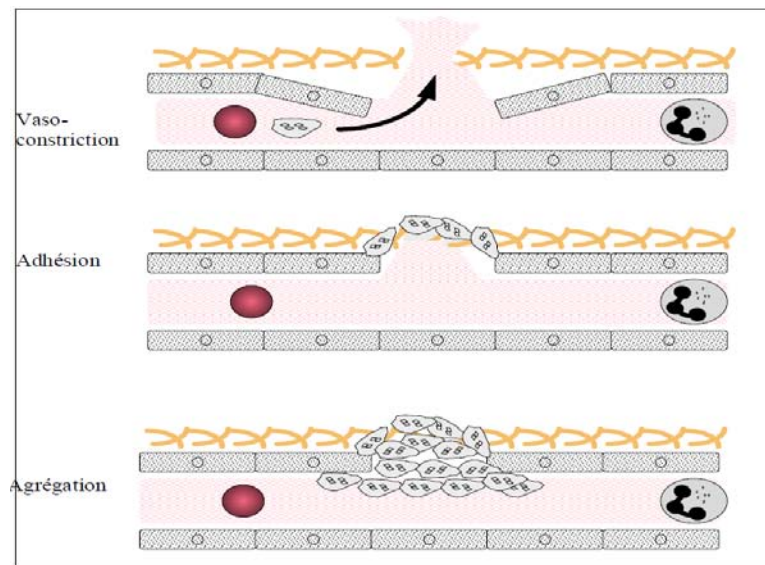


Figure 1 : Déroulement de l'hémostase primaire [14]

1.2. Coagulation

La coagulation est une étape de l'hémostase ayant pour but la formation d'un thrombus solide. C'est donc la transformation d'un plasma liquide en un gel. Cette gélification est due à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble [15]. La thrombine est l'enzyme clé qui clive le fibrinogène en fibrine visant à consolider le caillot formé lors de l'hémostase primaire [16]. La thrombine ne peut circuler sous sa forme enzymatique, elle se trouve dans le plasma sous sa forme inactive (zymogène), son activation est l'aboutissement d'une série d'activation par d'autres molécules inactives.

a. Protéines de la coagulation

La paroi vasculaire participe grâce à ses propriétés contractiles et / ou sécrétoires au processus de la coagulation au même titre que le plasma et les plaquettes sanguines. Les protéines de la coagulation sont des protéines plasmatiques qui incluent les facteurs (F) et les inhibiteurs physiologiques de la coagulation.

Le facteur tissulaire est une protéine membranaire présente dans la tunique externe du vaisseau, c'est l'élément principal déclenchant le processus de la coagulation quand une lésion vasculaire l'amène au contact du sang [17].

Tableau III : Caractéristiques des protéines de la coagulation [18]

Acteurs	Noms	Fonctions	Lieux de synthèse	Vitamine K dépendants
Facteurs de coagulation				
I	fibrinogène	substrat	foie	
II	prothrombine	Zymogène	foie	oui
V	Pro accélélerine	cofacteur	foie	
VII	Proconvertine	Zymogène	foie	oui
VIII	Anti hémophilique A	cofacteur	foie	
IX	Anti hémophilique B	Zymogène	foie	oui
X	Facteur de Stuart	Zymogène	Foie	oui
XI	Facteur de rosenthal	Zymogène	foie	
XII	Facteur de hageman	Zymogène	foie	
XIII	Facteur stabilisant la fibrine	Zymogène	Foie	
Facteur tissulaire		Récepteur VIIa	Multicellulaire	
Facteurs inhibiteurs				
Antithrombine		Inhibiteur	foie	
Protéine C		Zymogène	foie	Oui
Protéine S		Cofacteur	Foie	Oui
Thrombomoduline		Récepteur IIa	Foie	

a.1. Facteur tissulaire

Il s'agit d'une glycoprotéine membranaire synthétisée de façon constitutive par les fibroblastes présents dans l'adventis des vaisseaux. Il forme une enveloppe hémostatique autour de l'arbre vasculaire et est séparé du sang par l'endothélium mais il intervient en cas de lésion du vaisseau. Il est inséré dans la bicouche lipidique des membranes des cellules qui l'expriment, le F.T est à la fois l'initiateur de l'activation de la coagulation sanguine et un vrai récepteur appartenant à la famille des récepteurs de cytokines de classes 2. La fixation du F.VII sur le F.T et son activation déclenchent des signaux intracellulaires et des réponses qui participent au remodelage de la paroi vasculaire.

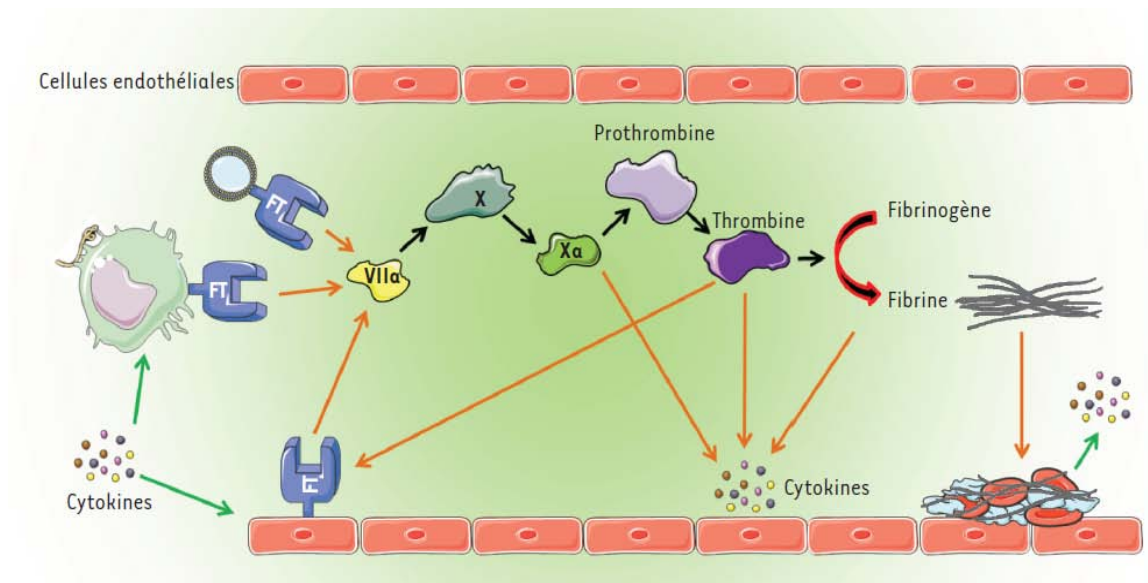


Figure 2 : Rôle du facteur tissulaire dans l'initiation de la coagulation [19]

a.2. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Il est très important pour l'organisme que les enzymes formés lors de l'activation de la coagulation (thrombine, facteur Xa, etc...) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. Pour éviter ceci et maintenir leur équilibre, chaque facteur activé à son inhibiteur. Le déficit en ses inhibiteurs est une cause de thrombophilie. Ils comprennent :

✓ Inhibiteurs de sérine protéase ou serpins

Ils forment des complexes irréversibles avec leur(s) enzyme(s) cibles(s). Ils incluent l'antithrombine (AT), le cofacteur II de l'héparine (HCII) et plus accessoirement l' $\alpha 1$ -antitrypsine et le C1- inhibiteur. L'AT et le HCII possèdent dans leur région N terminal des structures qui leur permettent de se fixer sur certains glycosaminoglycanes, ce qui accélère considérablement leur interaction avec leur(s) enzymes(s) cibles(s).

L'antithrombine inhibe le facteur IIa, Xa, IXa et XIa. Son activité anticoagulante est augmentée par l'héparine, le déficit en antithrombine en présence de facteur favorisant sera responsable de thrombose à répétition.

✓ Système de la protéine C (PC) et protéine S (PS)

C'est le système inhibiteur des cofacteurs. La protéine C et la protéine S sont des glycoprotéines synthétisées par le foie, vitamine k dépendantes. La protéine C activée par la thrombomoduline présente à la surface endothéliale, va inhiber les 2 cofacteurs de l'hémostase, les facteurs Va et VIIIa, et ralentir ainsi la coagulation. La protéine S est un cofacteur de la protéine C par le fait qu'elle favorise la fixation de la protéine C sur les phospholipides [20].

✓ Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)

C'est une protéine plasmatique monocaténaire qui porte trois domaines présentant des homologies avec les inhibiteurs de type Kunitz (inhibiteurs qui se présentent comme de faux substrats vis-à-vis de leurs enzymes ciblent). Il se fixe aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire inhibant ainsi l'activation du facteur X par le complexe (FVIIa-FT).

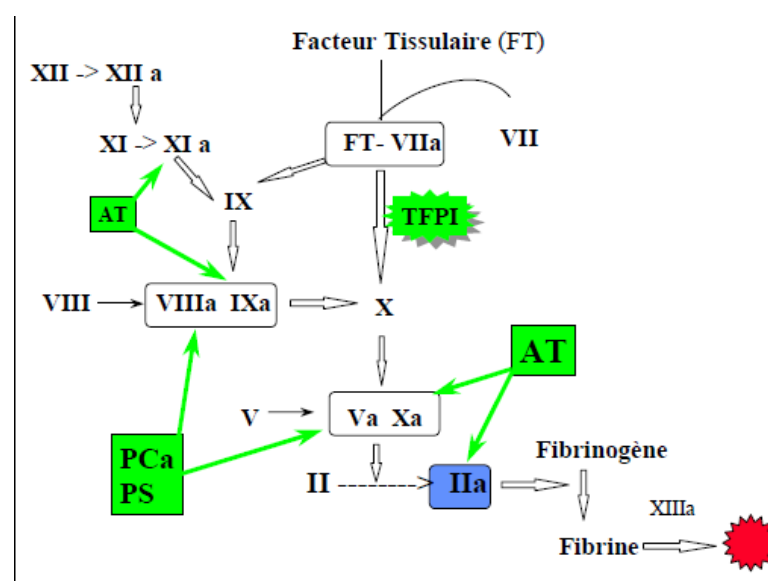


Figure 3 : Inhibiteurs physiologiques de la coagulation [21]

b. Déroulement de processus de coagulation

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine. L'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la thrombine. Le processus de formation de la thrombine est complexe avec une série d'activations enzymatiques

qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires des plaquettes, cellules endothéliales ou monocytes.

➤ **Conception classique du phénomène de coagulation comportait 2 voies d'activation**

La voie intrinsèque dans laquelle tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur. Cette voie s'active en présence de surface mouillable comme le verre.

La voie extrinsèque qui pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires appelés thromboplastine tissulaire.

Le déroulement de la coagulation in vivo ne respecte pas cette distinction voie intrinsèque – voie extrinsèque. Cette conception duelle de la coagulation correspond en fait aux processus de coagulation in vitro, et sera très utile pour l'exploration de la coagulation, car la voie intrinsèque (ou endogène) et la voie extrinsèque (ou exogène) sont respectivement explorées par le temps de céphaline avec activateur et le temps de Quick. C'est donc sur ce schéma que pourra se faire le raisonnement diagnostique d'interprétation des tests de coagulation bien que ce schéma ne correspond pas à la réalité in vivo.

➤ **Conception actuelle de la coagulation in vivo [24]**

🚦 **Initiation de la coagulation par le facteur tissulaire**

La coagulation est initiée par la mise à nu du facteur tissulaire. Il est présent dans le sous-endothélium mais n'apparaît au niveau de l'endothélium que lorsque celui-ci est anormal, lésé ou activé. Il a été récemment démontré que des traces de facteur tissulaire soluble existent dans le sang circulant, véhiculé par des microparticules [22]. Le facteur tissulaire fixé aux microparticules circule dans le sang normal et s'accumule dans le thrombus qui se développe après lésion de la paroi vasculaire par un mécanisme dépendant de l'interaction PSGL-1 (P-Selectin Glycoprotein Ligand-1) des microparticules et de la P-sélectine présente à la surface des

plaquettes activées. Nous ne savons pas encore pourquoi le facteur tissulaire inactif présent dans le sang circulant ne s'active qu'après association au thrombus [23].

Le facteur VII est le seul facteur de la coagulation présent à l'état de traces, sous sa forme activée, dans la circulation (sa demi-vie à l'état activé est plus longue que celles des autres facteurs Va, VIIIa et facteur tissulaire). Le complexe facteur tissulaire – VIIa est le détonateur de la réaction, il initie rapidement la génération des premières traces de thrombine indispensables à la continuation et à l'amplification du processus de la coagulation.

Le complexe facteur tissulaire (FT) – VIIa active simultanément les facteurs IX et X fixés sur les phospholipides anioniques de la membrane des plaquettes activées.

Le FIXa, en présence de FVIIIa, de phospholipides et de calcium, constitue l'activateur intrinsèque du FX ou intrinsic tenase, qui amplifie l'activation du FX en FXa. Cette réaction permet la poursuite de l'activation du facteur X et elle explique le mécanisme des hémorragies dans l'hémophilie A par déficit en FVIII et dans l'hémophilie B par déficit en facteur IX. Puis, le FXa permet la formation d'une première quantité de prothrombinase constituée par le FXa, des phospholipides, le calcium et le FVa. La prothrombinase active la prothrombine (facteur II) en thrombine (IIa).

Formation de la thrombine et amplification du processus

L'apparition des premières traces de thrombine permet l'amplification du processus de coagulation à différents niveaux. La thrombine, en se fixant sur la glycoprotéine Ib, stimule les plaquettes circulantes provoquant le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes avec exposition de phospholipides anioniques membranaires. Elle active les facteurs VIII et V, le facteur VIIIa accélère l'activation du facteur X par le facteur IXa (complexe tenase) et le facteur Va accélère l'activation du facteur II par le facteur Xa (complexe prothrombinase) et enfin, la thrombine active le facteur XI présent à la surface des plaquettes.

Propagation du processus

La phase de propagation entraîne la génération de grandes quantités de thrombine à la surface des plaquettes. Dans la phase de propagation, le facteur IXa, activé dans la phase

d'initiation par le complexe facteur VIIa – facteur tissulaire, active à la surface des plaquettes en présence du facteur VIII activé le facteur X en facteur Xa. Le facteur Xa généré à surface des plaquettes est plus résistant aux inhibiteurs de la coagulation.

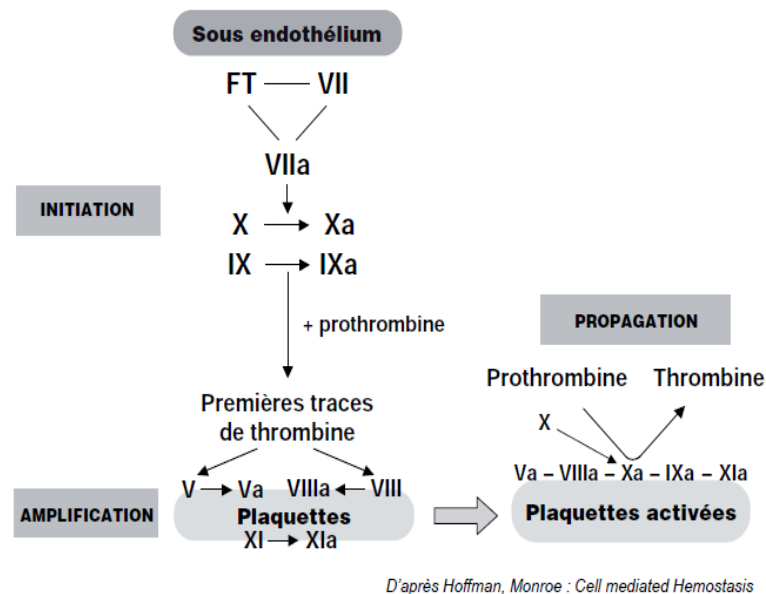


Figure 4: Schéma moderne simplifié de la coagulation in vivo [24]

🧩 Fibrinoformation

La dernière étape repose sur la transformation du fibrinogène soluble par l'hydrolyse de ces différentes chaînes polypeptidiques en monomères de fibrine, qui s'associent les uns aux autres grâce à des liaisons hydrogène de faible affinité pour former un gel de fibrine, ou le caillot de fibrine, qui est tout d'abord instable.

Le facteur XIII, facteur de stabilisation de la fibrine, préalablement activé par la thrombine, solidifie alors les molécules de fibrine par l'établissement de liaisons covalentes entre les différentes molécules conduisant à une polymérisation des monomères de fibrine.

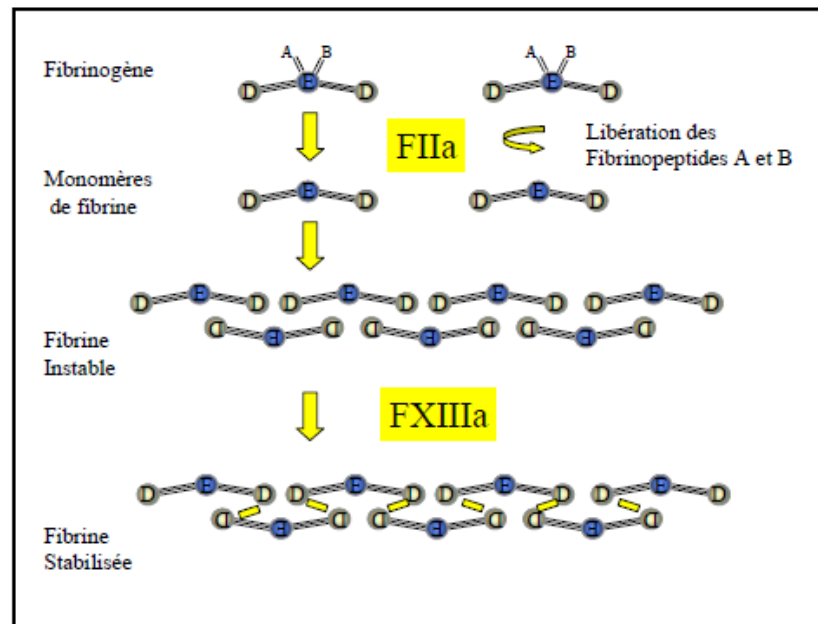


Figure 5 : Fibrinoformation [21]

La thrombine (FIIa) clive les deux petits peptides (fibrinopeptides A et B) sur la molécule de fibrinogène, libérant des sites de liaison. Cette molécule de fibrinogène modifiée est alors appelée monomère de fibrine et va pouvoir s'organiser en réseau dans les différents plans de l'espace. Ce réseau de fibrine sera stabilisé par des liaisons covalentes générées par le facteur XIIIa.

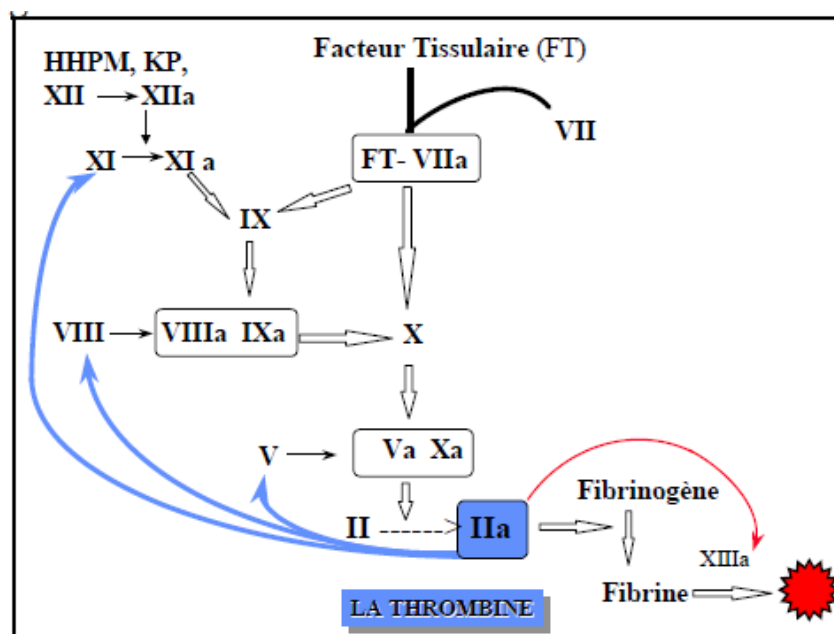


Figure 6 : Schéma général de la voie de coagulation in vivo [21]

c. Exploration de la coagulation

Les tests de coagulation consistent à mesurer la vitesse de formation d'un caillot de fibrine dans différentes conditions, les automates permettent une bonne standardisation. La voie endogène et le tronc commun sont explorés par le TCA, la voie exogène et le tronc commun sont explorés par le temps de Quick.

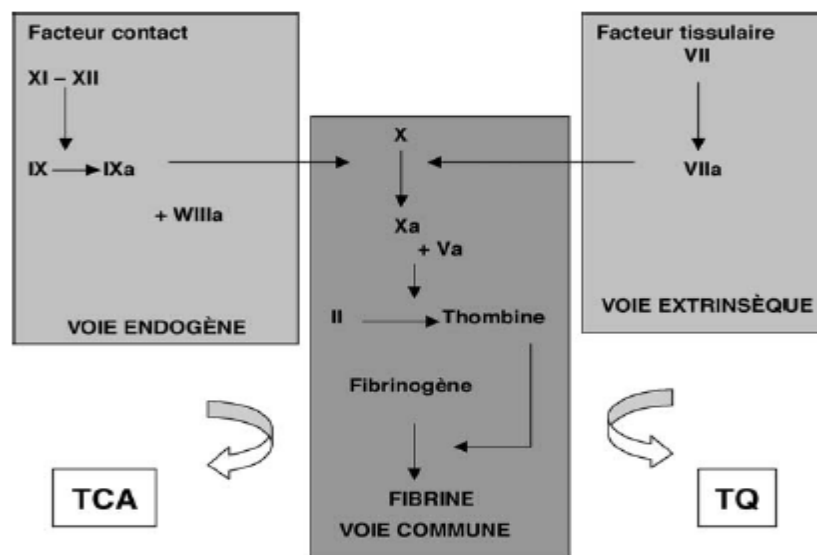


Figure 7 : Exploration in vitro de la coagulation [18]

Le temps de céphaline avec activateur (TCA) explore les facteurs de la voie endogène et de la voie commune ; le temps de Quick (TQ) explore le facteur VII activé par le facteur tissulaire et les facteurs de la voie commune.

c.1. Etape pré-analytique

❖ Prélèvement

- Il est réalisé chez des sujets à jeun, au pli du coude avec un garrot peu serré et en peu de temps.
- Il se fait par ponction veineuse, dans un tube sous vide, en verre siliconé ou plastique en éliminant les premières gouttes de sang, avec un bon remplissage du tube.

❖ *Les anticoagulants utilisés sont*

- Le citrate de sodium 0,109M (chélateur réversible du Ca^{2+}).
- Nous devons respecter 9 volumes de sang pour 1 volume de citrate.

Dans certaines situations nous utilisons :

- CTAD (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole), suivi d'une héparinothérapie.
- Citrate de sodium d'aprotinine suivi d'un traitement thrombolytique.

❖ *Acheminement*

Il doit être immédiat car les facteurs de coagulation sont labiles, en évitant le froid car cela entraîne l'activation des F.X et F.VII, mais également l'altération des fonctions plaquettaires. Le prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements.

❖ *Centrifugation*

- Centrifuger 2500 g de plasma pendant 15mn à 20°C.
- Pour la recherche d'ACC le plasma utilisé doit être pauvre en plaquettes et s'obtient par une double centrifugation.
- Réalisation des tests en moins de 2h après prélèvement.

❖ *Conservation*

Pour le plasma la conservation se fait à -70°C pendant 12 mois et la décongélation se fait en 5 mn à 35°C au bain marie.

L'exploration de la coagulation plasmatique se fait par :

Examens de première intention : ce sont des tests simples peu coûteux, ils sont utilisés pour le diagnostic d'un syndrome hémorragique, ou pour essayer de prévoir un risque hémorragique avant une intervention chirurgicale ; ou bien, dans le cadre de thromboses à répétition, pour déterminer la cause de ces maladies invalidantes et graves. Ils comprennent le temps de céphaline avec activateur (TCA), taux de prothrombine (TP) et le taux de fibrinogène.

Examens de 2^{ème} intention : ce sont des examens complémentaires qui permettent la recherche de l'étiologie responsable des perturbations des examens de première intention.

c.2. Tests de première intention : examens d'orientation

❖ *Exploration de la voie extrinsèque : le temps de Quick(TQ)*

C'est le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes en présence d'un excès de facteur tissulaire (thromboplastine) et de calcium. Le TQ explore les facteurs V, VII, X, II, fibrinogène [25]. Les résultats peuvent être exprimés en secondes par rapport à un pool de plasmas témoins, il est converti en pourcentage d'activité improprement appelé taux de prothrombine (TP) par référence à une gamme d'étalonnage réalisée à partir de plasma normal (Un TP normale est de 70 à 100 %).

Un autre mode d'expression est exclusivement réservé à la surveillance des traitements anticoagulants par les antagonistes de la vitamine k ; l'INR (International Normalized Ratio) correspond au rapport du temps de Quick du malade sur celui du témoin élevé à la puissance ISI (Indice de Sensibilité International).

Les valeurs de l'ISI=1 – 2 en fonction des réactifs utilisés.

L'INR joue un rôle primordial dans le suivi des patients sous anti-vitamine K (AVK).

Le temps de Quick est allongé en cas de traitement par les AVK.

❖ *Exploration de la voie intrinsèque : temps de céphaline avec activateur (TCA)*

C'est le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes en présence d'un excès de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact avec par ordre décroissant de sensibilité (la silice, l'acide ellagique, le kaolin, la célite.) et de calcium. Classiquement, les réactifs dont l'activateur est le kaolin sont peu sensibles aux ACC, les réactifs dont l'activateur est l'acide ellagique sont insensibles aux déficits en facteurs de la coagulation. La silice reste l'activateur de référence.

Il explore la voie intrinsèque de la coagulation et est fonction de la concentration plasmatique de chacun des facteurs de coagulation impliqués ; les facteurs de la phase contact (PK, KHPM, FXII), FXI, IX, VIII, X, V, II et le fibrinogène [26].

Les résultats sont exprimés en temps de coagulation du plasma du patient (secondes) par rapport à celui d'un pool de plasmas normaux appelé « témoin ».

Le résultat est considéré comme anormal si le rapport TCA du malade (TCA M) sur TCA du témoin (TCA T) dépasse 1,20.

TCA allongé si ration : $TCA\ patient / TCA\ témoin > 1,2$

La sensibilité de la méthode est bonne à part un déficit isolé en FIX, VIII, XI et XII mais elle reste perturbée en présence d'ACC. Le TCK est moins sensible à la présence d'ACC d'où la correction et le calcul de l'indice de Rosner.

Le TCA est perturbé en présence d'ACC.

Chez les patients sous héparinothérapie non fractionnée le TCA est 2 à 3 fois celui du témoin.

❖ *Dosage du fibrinogène*

Il s'agit du temps de coagulation d'un plasma dilué plus un excès de thrombine, ensuite vient la conversion du temps au taux de fibrinogène. La valeur normale est comprise entre 2 et 4 g/l.

c.3. Dosages spécifiques de l'activité des facteurs de coagulation

❖ *Exploration des facteurs pro coagulants*

➤ **Dosage des facteurs II, V, VII, X**

Il se fait par méthode chronométrique dans un système de temps de Quick à l'aide de réactifs dépourvus du facteur que l'on veut doser [27].

➤ **Dosage des facteurs VIII, IX, XI, XII**

Il se fait par méthode chronométrique dans un système TCA, à l'aide des réactifs dépourvus du facteur que l'on veut doser ; le dosage du facteur VIII peut également se faire par méthode colorimétrique [27].

❖ *Exploration des inhibiteurs physiologique de la coagulation*

L'exploration des systèmes de régulation de la coagulation permet de dépister des facteurs de risque de thrombose. Il n'existe actuellement pas de tests satisfaisant permettant d'apprécier de façon global le fonctionnement des inhibiteurs de la coagulation et chaque protéine doit être dosée séparément : antithrombine, protéine C, protéine S. Dans un premier temps seul le dosage fonctionnel est réalisé. S'il est anormal, le dosage immunologique précise si l'anomalie est quantitative ou qualitative.

❖ *Recherche d'un anticoagulant circulant (ACC)*

Les anticoagulants circulants sont des anticorps capables de perturber les tests de coagulations. Devant tout allongement de TCA le biologiste doit réaliser un « **test de correction** », qui consiste à mélanger à parties égales du plasma du patient et d'un pool de plasmas normaux, cette épreuve est appelée TCA du mélange (M+T). Elle permet d'orienter soit vers un déficit en un facteur de coagulation ou vers la présence d'un anticoagulant circulant (ACC).

En présence d'un déficit en facteur, le TCA (M+T) est dit « corrigé », c'est-à-dire que la valeur obtenue est proche de celle du témoin. Tandis qu'en présence d'un anticoagulant circulant, le TCA (M+T) n'est pas corrigé, c'est-à dire qu'il reste à une valeur éloignée de celle du témoin.

En pratique, la correction (ou la non-correction) du TCA est objectivée par le calcul de l'indice de Rosner :

$$\text{Indice de Rosner} = \frac{TCA(m+t) - TCA(t)}{TCA(m)} \times 100$$

Le résultat de l'indice de Rosner s'exprime en pourcentage

- Au dessous de 12% : le résultat est en faveur d'un déficit en facteur.
- Au dessus de 15% : le résultat est en faveur d'un (ACC).
- Entre les deux valeurs le résultat reste douteux.

L'ACC peut être dirigé contre les phospholipides pro coagulants (anti phospholipides) ; des tests complémentaires faisant varier la concentration de phospholipides permettent de les identifier.

L'ACC peut être spécifique d'un facteur de coagulation ; le dosage spécifique du facteur en cause permet le diagnostic.

1.3. Fibrinolyse

La fibrinolyse est le troisième temps de l'hémostase, elle entraîne une dissolution progressive de la fibrine formée au niveau de la brèche vasculaire empêchant ainsi l'installation mais surtout l'extension du caillot. La fibrine n'a pas de fonction permanente sa disparition au bon moment justifie l'existence du système de la fibrinolyse. Son rôle est de permettre la dissolution du caillot fibrino plaquettaire donc évite les dépôts excessifs de fibrines intra et extra vasculaire, et aussi elle assure la reperméabilisation des vaisseaux après la formation d'un thrombus.

Le système fibrinolytique est constitué comme celui de la coagulation d'un précurseur inactif, le plasminogène synthétisé dans le foie et présent dans le plasma qui est transformé ensuite en plasmine par des activateurs. La plasmine scinde ensuite la fibrine insoluble en produits de dégradation solubles.

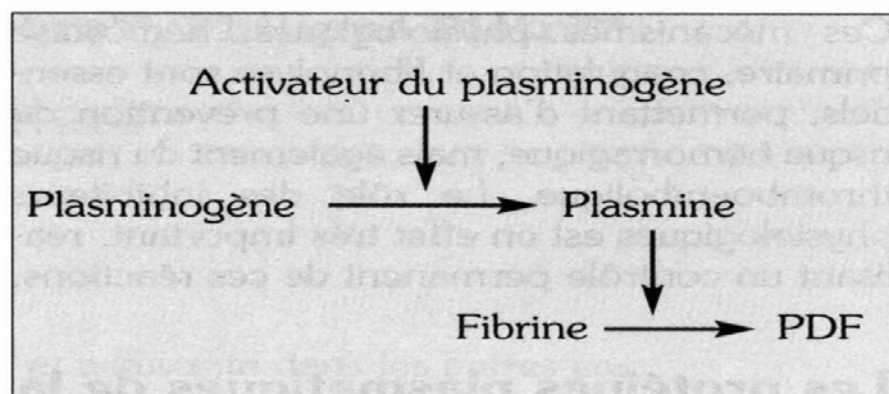


Schéma de la fibrinolyse.

Figure 8 : Schéma général de la fibrinolyse [21]

2. Rappels physiopathologiques

2.1. Etiologies

a. Allo anticorps

Ces anticoagulants circulants (ACC) sont les plus fréquemment rencontrés après administration répétées de facteurs de coagulation chez les sujets porteurs d'un déficit constitutionnel en un facteur de coagulation, il s'agit dans ce cas d'allo anticorps dirigés spécifiquement contre le facteur manquant, et qui une fois développés chez le patient rendent inefficace le traitement substitutif habituellement utilisé.

b. Auto anticorps

Ces ACC apparaissent chez les sujets indemnes de tout trouble préexistant de l'hémostase. Il s'agit d'auto anticorps souvent contemporains à une pathologie immunitaire [27].

2.2. Classification

a. ACC interférant avec une phase de coagulation : anticorps anti phospholipides

a.1. Définition [28]

Les anticorps anti phospholipides désignent une large famille hétérogène d'auto anticorps ou d'allo anticorps. Mis en évidence par des méthodes immunologiques le plus souvent de type immuno-enzymatique (ELISA) : anticardiolipines (aCL), anti bêta-2-glycoprotéine I (anti-bêta2GPI), antiphosphatidyl éthanolamine (aPE), antiprothrombine et des anticorps mis en évidence par des techniques de coagulation, les anticoagulants circulants de type lupique (LA).

Les aPLs reconnaissent comme antigène soit directement les phospholipides (PL) anioniques ou neutres, soit des protéines se fixant sur les PL comme la bêta-2-glycoprotéine I (β 2GPI) ou la prothrombine. Ces anticorps ne sont pas spécifiques du SAPL, mais peuvent être rencontrés au cours de nombreuses autres situations cliniques telles que des infections diverses (dont la syphilis, la lèpre, les hépatites virales et l'infection par le VIH ou l'EBV, par exemple), certains traitements médicamenteux (chlorpromazine, bêtabloquants, quinidiniques et

interférons principalement), des néoplasies (hémopathies malignes et tumeurs solides) et qui ne s'accompagnent généralement pas de thrombophilie. Ces aPLs sont généralement transitoires et ne prédisposent pas à un risque thrombotique, et on peut les rencontrer également chez les sujets sains contrairement à ceux détectés chez les patients avec SAPL.

Les aPLs présumés pathogènes (potentiellement thrombogènes) entrent seuls dans le cadre des pathologies auto-immunes représentées par le SAPL primaire ou secondaire au lupus érythémateux systémique (LES), ils se caractérisent par une dépendance vis-à-vis de cofacteurs /cibles protéiques pour leur fixation in vitro et in vivo.

Outre la grande hétérogénéité qui caractérise les aPLs, cette famille d'anticorps présente une autre particularité remarquable qui se traduit par un allongement paradoxal des temps de coagulation in vitro. Ce sous-type d'aPLs, caractérisé par leur capacité à allonger les tests de coagulation dépendants de la présence de PL, se dénomme anticoagulant circulant de type lupique, ou lupus anticoagulant (LA), en rapport avec leur description initiale au cours du lupus érythémateux systémique. La présence de LA ne s'accompagne pourtant pas d'un risque hémorragique comme pourrait le laisser croire l'allongement des temps de coagulation observé in vitro.

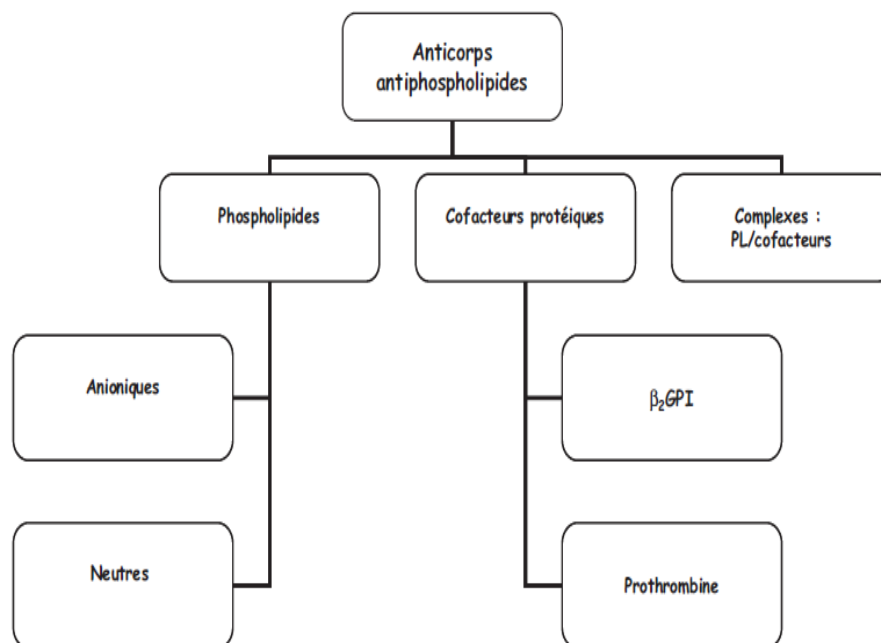


Figure 9 : Diverses cibles antigéniques des anticorps anti phospholipides [29]

Tableau IV : Situations cliniques auxquelles des antiphospholipides (aPLs) peuvent être associés [26]

- SAPL primaire
- SAPL associé au LES
- Présence isolée d'aPL
 - Sujets asymptomatiques, notamment entourage familial de SAPL
 - Maladies auto-immunes
 - LES sans SAPL
 - Polyarthrite rhizomélitique, maladie de Horton/pseudo polyarthrite Rhizomélitique,
 - Sclérodermie, syndrome de Gougerot-Sjögren,
 - Polychondrite, thrombopénie auto-immune, thyroïdite, sclérose en Plaques
 - Traitement inducteur
 - Procaïnamide, phénothiazines, hydantoïnes, quinidine, hydralazine, β -bloquants, interféron α ...
 - Infections
 - Viroses aiguës, VIH, hépatite C, syphilis, maladie de Lyme, tuberculose, paludisme...
 - Cancers solides, hémopathies malignes, immunoglobulines monoclonales
 - Divers
 - Sarcoïdose, maladie de Crohn, spondylarthropathies, diabète insulino-dépendant, insuffisance rénale terminale, insuffisance hépatocellulaire aiguë, éthyliste chronique, maladie périodique, stérilité, CIVD Artériosclérose précoce et accélérée

LES : Lupus érythémateux systémique, VIH : Virus de l'immunodéficience humaine, CIVD: coagulation intra vasculaire disséminée

Les aPLs ont commencé à susciter un vif intérêt chez les cliniciens lorsque leur association avec des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique a été clairement établie. Cet intérêt s'est encore amplifié avec la mise en évidence, dans les années 1980 de leur relation avec la survenue de manifestations thromboemboliques artérielles ou veineuse et de pertes fœtales répétées, conduisant à l'individualisation, en 1987 d'une nouvelle entité clinique le SAPL [30]. Ces

événements thromboemboliques peuvent se manifester tant dans le cadre clinique du lupus ou, plus rarement, d'autres maladies auto-immunes (Syndrome secondaire des anti phospholipides) qu'en dehors de toute pathologie identifiée (syndrome primaire des antiphospholipides).

Les aPLs admis comme critères du SAPL sont également appelés « aPLs conventionnels » par opposition à d'autres anticorps « aPLs non conventionnels » non reconnus comme critères de SAPL mais pour lesquels certaines études ont montré une association avec les anomalies cliniques de ce syndrome.

Anti phospholipides conventionnels [29]

Nous considérons deux groupes d'aPLs selon le type de méthode utilisée pour les mettre en évidence ; les aPLs mis en évidence par des réactions immuno enzymatiques, essentiellement l'Elisa, c'est le cas des aCL et des anticorps anti-beta2-glycoprotéine I (β 2GPI) et les aPLs mis en évidence par des tests fonctionnels de la coagulation, c'est le cas de LA.

En ce qui concerne les aPLs mis en évidence par des tests immuno-enzymatiques, les critères de Sydney incluent la recherche des deux principaux isotypes de ces aPLs ; IgG et IgM. L'isotype IgG est le plus fréquemment retrouvé au cours des maladies auto-immunes et du SAPL. L'isotype IgM est rare ; nous le détectons le plus souvent au cours de maladies infectieuses, mais une étude récente a rapporté la présence aCL d'isotype IgM sans IgG chez des femmes ayant des complications obstétricales évocatrices d'un SAPL [31]. Quant à l'isotype IgA, il est rare et sa recherche ne présente aucun intérêt devant une suspicion de SAPL car aucune différence statistiquement significative de la prévalence des IgA-aPLs n'a été observée entre les patients ayant un SAPL et la population normale.

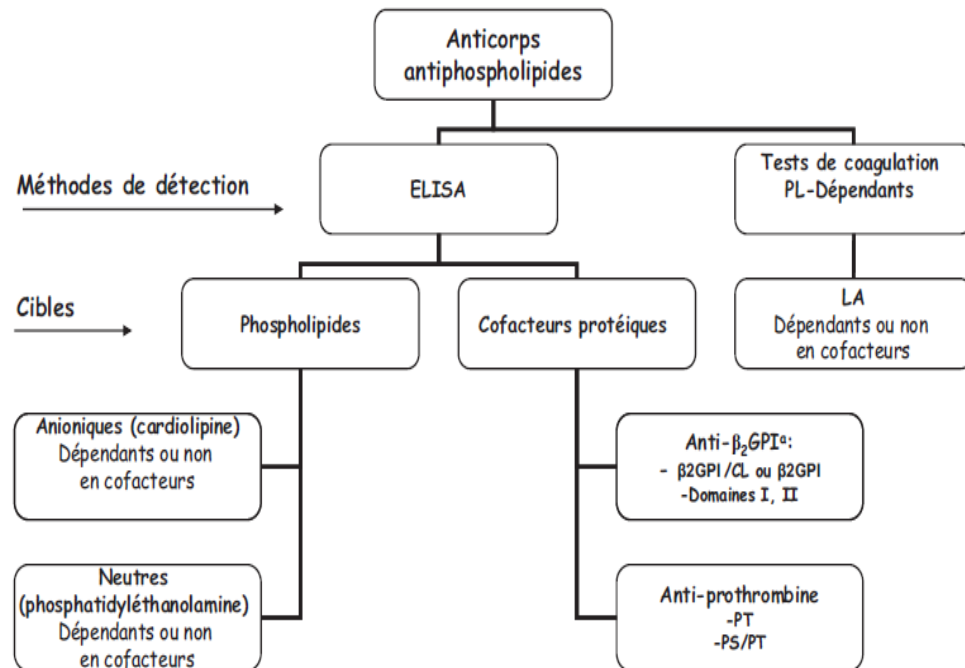


Figure 10 : Hétérogénéité des anticorps anti phospholipides [29]

✓ Anticorps anti cardiolipines

Le cardiolipide (terme français) ou cardiolipine (terme anglais) est un phospholipide anionique présent dans la membrane interne des mitochondries mais absent sur la membrane des plaquettes et des cellules endothéliales. Le nom dérive de sa description initiale dans les mitochondries des cellules cardiaques. La cible antigénique des anticorps anti-cardiolipine est en réalité un complexe cardiolipine-cofacteur(s) sérique(s). La B2GPI ou apolipoprotéine H, est le principal cofacteur des anticorps anticardiolipines. Les aCL sont poly spécifiques ; ils reconnaissent la cardiolipine mais aussi les autres phospholipides anioniques : phosphatidylglycérol, phosphatidylinositol et phosphatidylsérine.

Les anticorps anticardiolipines sont recherchés en première intention dans le diagnostic du SAPL pour des raisons historiques ; les anticardiolipines ont été les premiers anticorps anti phospholipides décrits pour la description du SAPL [32].

Au cours des maladies auto-immunes, dont le SAPL ou le lupus, la cible antigénique des aCL est constituée par un complexe cardiolipine-cofacteur plasmatique. Dans les tests Elisa pour

la recherche et le dosage des aCL, les solutions de saturation et/ ou de dilution des échantillons doivent être additionnées soit de β 2GPI humaine purifiée, soit de sérum ou de plasma d'origine animale ou humaine comme source de β 2GPI. Au contraire, la réactivité des aCL produits au cours de pathologies infectieuses n'est pas dépendante de la présence de cofacteurs dans le milieu réactionnel ; ils réagissent avec la cardiolipine seule.

Tableau V : Caractéristiques des anticorps anticardiolipines (aCL) [29]

nature	Réactivité	Isotype	Dépendance en cofacteur
Diphosphatidylglycérol Phospholipide anionique	Phospholipide anionique Acide phosphatidique Phosphatidylinositol Phosphatidylsérine	IgG IgM IgA	Cofacteur : β 2GPI aCL indépendants : MI aCL dépendants : MAI

MI : maladies infectieuses, MAI : maladies auto-immunes

✓ Anticorps anti- β 2GPI

La β 2GPI a été d'abord décrite par Schultze et al en 1961 [33]. C'est une glycoprotéine présente dans le plasma de sujets normaux avec une concentration moyenne de 200 μ g/ml.

Elle a été pendant longtemps appelée « apolipoprotéine H » parce que certains l'avaient décrite associée aux lipoprotéines, ce qui s'est avéré faux [34]. Il s'agit donc d'une protéine circulant librement dans le plasma où elle se trouve sous forme libre (environ deux tiers) ou sous forme associée aux lipoprotéines (environ un tiers).

Elle est principalement synthétisée par le foie, mais aussi par des cellules diverses comme les cellules endothéliales et placentaires, ce qui suggère la possibilité que ces organes puissent être affectés par les a β 2GPI. Cette protéine est très conservée entre les espèces (homologie de 89 % entre β 2GPI bovine et humaine) ; c'est la raison pour laquelle le sérum de veau est souvent utilisé pour la détection des aCL dépendants en β 2GPI.

Elle est constituée d'une seule chaîne polypeptidique de 326 acides aminés, organisée en cinq structures répétitives ou « domaines » de 60 acides aminés (fig11), c'est sur le cinquième domaine que se situe le site principal de liaison aux phospholipides anioniques, et sur le premier

domaine que se trouvent les principaux épitopes reconnus par les $\alpha\beta 2\text{GPI}$ [35]. La $\beta 2\text{GPI}$ présente une forte affinité pour les molécules chargées négativement comme l'ADN, l'héparine et les PL anioniques comme la phosphatidylsérine.

Ses fonctions physiologiques sont encore inconnues. Un déficit en $\beta 2\text{GPI}$ n'est pas associé à une complication thrombotique, et une activité anticoagulante naturelle in vivo est peu probable du fait de sa faible capacité de liaison aux membranes cellulaires dans les conditions physiologiques. En revanche, les anticorps qui se lient à la $\beta 2\text{GPI}$ vont augmenter sa capacité de liaison aux récepteurs cellulaires, ce qui aura pour conséquence l'induction d'un phénotype procoagulant /pro inflammatoire sur les cellules et faciliter l'apparition des symptômes cliniques du SAPL. In vitro, la $\beta 2\text{GPI}$ a des effets anticoagulants qui pourraient être la conséquence de sa liaison aux phospholipides anioniques impliqués dans la coagulation. Les $\alpha\beta 2\text{GPI}$ sont hétérogènes quant à leurs spécificités antigéniques, ce qui traduit un impact important sur les méthodes utilisées pour leur détection et sur leur valeur prédictive vis-à-vis du SAPL. Ces anticorps de spécificité différente peuvent être présents dans un même sérum [36].

Les épitopes les plus connus sont localisés sur les domaines I et II de la molécule. Récemment, des études ont montré que les $\alpha\beta 2\text{GPI}$ pathogènes reconnaissent des épitopes conformationnels essentiellement localisés dans le domaine I [35].

Elle existe sous deux états conformationnels, l'un circulaire et circulant dans le plasma et l'autre ouvert et lié aux PL. (fig12)

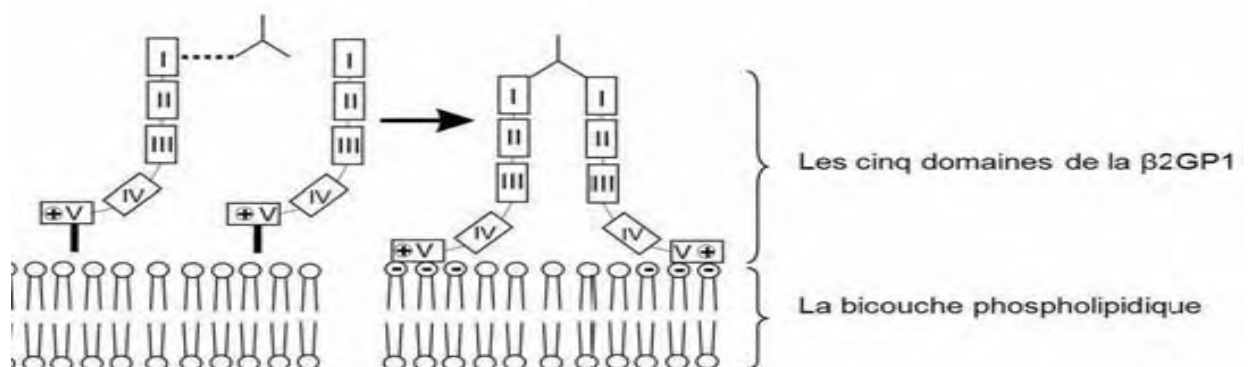


Figure 11 : Structure de la $\beta 2\text{GPI}$ [37]

La fixation des anticorps anti phospholipides sur la $\beta 2\text{GPI}$ (domaine I) entraîne sa dimérisation et augmente son affinité pour les phospholipides membranaires.

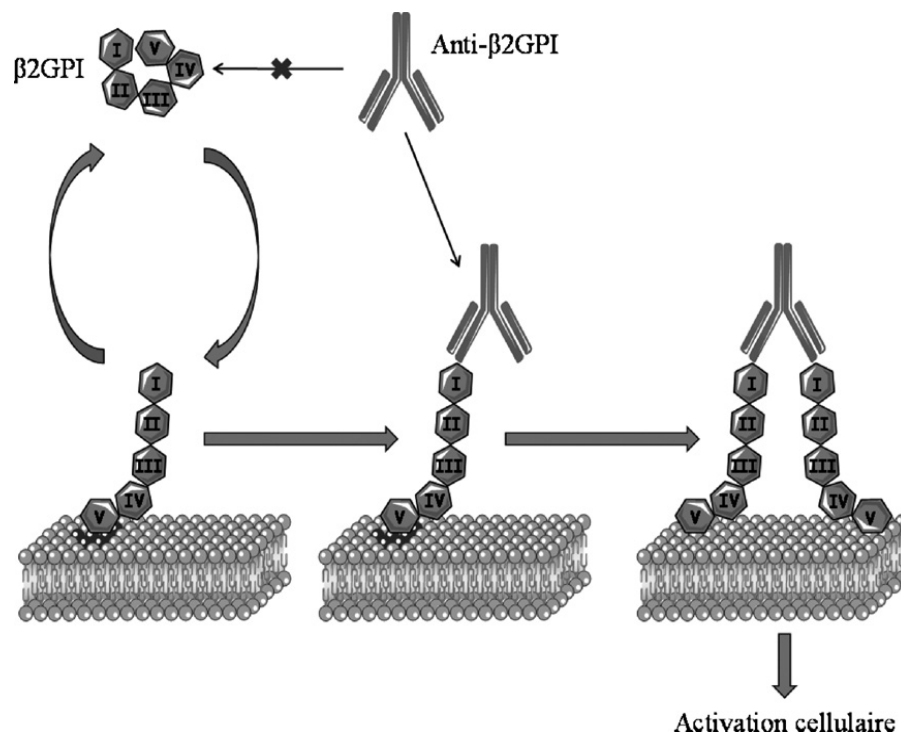


Figure 12 : Mode d'activation cellulaire par les $\alpha\beta 2\text{GPI}$ [38]

La $\beta 2\text{GPI}$ est sous forme circulaire au niveau plasmatique et sa fixation au niveau des phospholipides induit un changement conformationnel permettant la reconnaissance par les anticorps qui vont induire une dimérisation de la $\beta 2\text{GPI}$ augmentant encore son affinité pour les phospholipides et les récepteurs membranaires de la $\beta 2\text{GPI}$ conduisant à l'activation cellulaire.

✓ Anticorps anti-cardiolipine et anti $\beta 2\text{GPI}$ d'isotype IgA

La présence d'aCL d'isotype IgA permet de définir un sous-groupe de patients ayant un SAPL avec une thrombocytopénie, des ulcères cutanés ou des lésions de vascularite. L'intérêt de ces anticorps est néanmoins faible en comparaison aux aCL d'isotype IgG ou IgM. En effet, les aCL d'isotype IgA sont rarement présents de façon isolée [39]. Les aCL d'isotype IgA ne peuvent donc être utilisés à des fins diagnostiques.

Concernant les anti- β 2GPI d'isotype IgA, les données de la littérature ne permettent pas de déterminer si la présence d'IgA anti β 2GPI de façon isolée (en l'absence d'anti β 2GPI d'isotype IgG et IgM) est un facteur de risque indépendant d'événements thrombotiques dans le SAPL [40]. Dans l'état actuel des connaissances, la recherche d'IgA anti- β 2GPI n'est donc pas recommandée.

✓ Anticoagulant circulant de type lupique ou lupus anticoagulant

Les lupus anticoagulants sont des auto anticorps polyclonaux de type IgG, IgM, rarement IgA. Ces anticorps ont la capacité d'allonger les tests de coagulation phospholipides dépendants, d'où le terme également employé anticorps antiprothrombinase ; anticoagulants circulants ou encore antiphospholipides. C'est la présence relativement fréquente des LA dans le LEAD qui explique cette désignation quelque peu abusive mais néanmoins officielle adoptée par l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Les LA apparaissent ainsi au sein de la famille des antiphospholipides comme le plus fort marqueur biologique du risque thrombotique, tant veineux qu'artériel. La mise en évidence des lupus anticoagulants, bien que faisant appel à des tests de coagulation simples, peut s'avérer délicate. Leur détection doit se pratiquer selon les dernières recommandations de l'ISTH [41].

Le terme de « LA » regroupe des anticorps qui diffèrent par leur dépendance ou non à la présence de cofacteurs plasmatiques, par la nature de ces cofacteurs et par leur implication dans les complications thrombotiques. Les LA non dépendants en cofacteur sont, comme les aCL, retrouvés essentiellement au cours d'infections. Quant aux LA dépendant de cofacteurs, ces cofacteurs sont représentés par plusieurs protéines plasmatiques, en premier lieu la β 2GPI.

Plusieurs auteurs, en particulier Arnout [42], ont montré que certains LA étaient en fait l'expression fonctionnelle des a β 2GPI. 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 2GPI était éliminée de ces plasmas [43].

Parmi les aPLs, les LA dépendant en β 2GPI sont considérés comme les plus associés à un risque de thrombose et les plus impliqués dans la pathogénie thrombotique [44]. L'activité

mais, contrairement aux aCL, la présence de ces anticorps avec l'isotype IgM n'est pas essentiellement associée aux maladies infectieuses.

✓ Anticorps anti-prothrombine

La prothrombine humaine, ou facteur II, fait partie du complexe prothrombinase avec les facteurs Va, Xa et la en présence de calcium. C'est sur la partie N terminale de la prothrombine (domaine GLA) que se trouve le site de liaison aux phospholipides anioniques. Bajaj et al. Ont été les premiers à décrire la présence d'anticorps anti-prothrombine chez deux patients ayant un LA et une hypoprothrombinémie acquise [48]. Par la suite, d'autres auteurs, dans des contextes cliniques très variés, ont rapporté la présence de ces anticorps chez des patients ayant un LA, avec une prévalence d'environ 70 %. Les anticorps anti-prothrombine (IgG ou IgM) reconnaissent aussi bien la prothrombine d'origine humaine que bovine, mais, dans les tests Elisa, leur réactivité est nettement supérieure avec la première [49].

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

Comme les aβ2GPI, les anticorps anti-prothrombine sont hétérogènes quant à leur spécificité antigénique et certains reconnaîtraient des épitopes natifs alors que d'autres reconnaîtraient des néo-épitopes.

La réactivité de ces anticorps vis-à-vis de la prothrombine nécessite que celle-ci soit préalablement liée à une surface anionique, c'est à dire à des phospholipides anioniques ou des plaques Elisa irradiées [50,51].

Un changement de conformation consécutif à la liaison avec des surfaces anioniques induirait des néo-épitopes reconnus par ces anticorps. La mise en évidence de ces anticorps par Elisa a permis d'identifier deux populations d'anticorps anti-prothrombine ; ceux dirigés contre la prothrombine (aPT) et ceux dirigés contre le complexe phosphatidylsérine prothrombine (aPS/PT) [52,53]. Ces deux populations d'anticorps sont souvent présentes simultanément chez un même patient, mais les aPS/PT sont plus étroitement associés avec le SAPL et la présence de LA que les aPT.

Les antiprothrombines ne sont pas spécifiques du SAPL, ils ont été décrits dans des contextes cliniques très variés, allant du lupus aux pathologies infectieuses. Leur présence est fortement associée à celle d'un lupus anticoagulant, en particulier chez les patients ayant une maladie auto-immune, lupus ou SAPL [50, 53]. La plus part des études sur les associations cliniques des antiprothrombines ont montré une association avec les thromboses veineuses, mais la relation entre la présence de ces anticorps et un risque thrombotique n'est pas encore bien défini.

✓ Anticorps antiphosphatidyléthanolamine

Comme les anticorps dirigés contre les phospholipides anioniques, les anticorps antiphosphatidyléthanolamine (aPE) représentent un groupe hétérogène d'anticorps quant à leur spécificité antigénique et leur dépendance à l'égard de certaines protéines plasmatiques. La phosphatidyléthanolamine (PE) est un phospholipide neutre, qui représente un des composants majeurs des biomembranes localisées, comme la phosphatidylsérine, dans la partie interne de la membrane. Comme les aCL, les aPE peuvent réagir soit avec la PE seule, soit avec des complexes PE-protéines plasmatiques.

En ce qui concerne les cofacteurs des aPE, les kininogènes de haut poids moléculaire (KHPM), ont été décrits comme la cible antigénique de certains aPE qui reconnaîtraient des épitopes générés par la formation d'un complexe PE-KHPM [54]. D'autres protéines plasmatiques ont été proposées comme cofacteurs des aPE, en particulier, le facteur XI et la prékallikreine [55].

Il faut remarquer que, contrairement aux aCL, la réactivité des aPE vis-à-vis de la PE seule n'est pas associée essentiellement à des pathologies infectieuses mais se retrouve dans des contextes cliniques divers dont certains sont évocateurs d'un SAPL. De façon intéressante, que les aPE soient dépendants ou non de la présence d'un cofacteur plasmatique, ils ont été décrits significativement associés à la présence de pertes fœtales récidivantes [56,57]. En ce qui concerne l'autre caractéristique du SAPL, la thrombose, ils ont été trouvés dans 18 % de cas de thromboses dites « inexplicables » [58]. Ce résultat a été confirmé par une étude multicentrique européenne qui a montré que, comparativement aux aPLs conventionnels, les aPE avec l'isotype

IgG représentaient le facteur de risque le plus élevé de survenue de thrombose veineuse. L'intérêt de ces anticorps réside dans le fait qu'ils sont détectés, le plus souvent, en l'absence des aPLs conventionnels. Leur recherche n'est pas encore généralisée parce qu'il existe peu de trousse commercialisées sur le marché. A ce jour, aucune tentative de standardisation de l'Elisa pour la détection des aPE n'a été menée.

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

✓ Anticorps anti-annexine V

L'annexine V est une autre cible possible de certains anticorps associés à des thromboses. Les annexines constituent une large famille de protéines Ca^{++} dépendantes capable de se lier aux phospholipides anioniques avec une avidité supérieure à celle des protéines vitamine K dépendantes.

L'annexine V est une protéine placentaire retrouvée en faible quantité dans le plasma. Elle exerce in vitro une puissante activité anticoagulante. Aussi il est tentant de suggérer qu'un déficit en annexine V pourrait représenter une des causes possibles des avortements à répétition.

Certains auteurs ont décrits ces anticorps chez des patients ayant eu des pertes fœtales [59] alors que d'autres, dans une étude récente, ont montré leur faible prévalence dans le syndrome des antiphospholipides avec des pertes fœtales [60,61]. Les fonctions physiologiques de l'annexine V ne sont pas connues et l'implication pathogénique de ces anticorps dans le syndrome des antiphospholipides reste à établir, et ce d'autant plus que le taux d'annexine V placentaire n'est pas abaissé au cours de ce syndrome.

Ces anticorps ont été retrouvé par d'autres auteurs, chez des patients ayant un lupus ou une polyarthrite rhumatoïde sans complications thrombotiques ou fœtales associées. Les études sont encore peu nombreuses et d'autres seront nécessaires pour évaluer l'intérêt de ces marqueurs en tant que facteurs de risque de thromboses ou de pertes fœtales.

Peu d'études ont confirmé leur valeur diagnostique car ils peuvent être détectés au cours du lupus en dehors du SAPL.

✓ Anticorps dirigés contre la protéine C ou la protéine S

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

Des anticorps dirigés contre ces protéines plasmatiques ont été décrits chez des patients ayant des anticorps antiphospholipides, certains d'entre eux exerceraient une activité inhibitrice des fonctions anticoagulantes de ce système [62].

a.2. Mécanisme d'action des anticorps antiphospholipides

Un grand nombre de mécanismes pathogéniques potentiels des aPLs ont été proposés, à partir de systèmes in vitro contenant sérum ou plasma de populations ayant des aPLs mal définies, quant aux spécificités antigéniques reconnues. Comme nous l'avons vu plus haut ces auto-anticorps interfèrent avec les voies physiologiques de contrôle de la coagulation par leur réactivité avec la β 2GP1, la prothrombine, la protéine C, la protéine S, et il est généralement admis que ces auto-anticorps dérèglent la balance de l'hémostase dans le sens prothrombotique. Une réévaluation s'impose donc pour étayer l'hypothèse selon laquelle des autoanticorps particuliers (ou des combinaisons d'autoanticorps) expliqueraient la gamme des manifestations cliniques observées dans le cadre du SAPL. De plus, certains de ces anticorps ne sont probablement délétères qu'en présence d'autres facteurs de risque associés (chirurgie, traumatisme, contraceptifs oraux, immobilisation prolongée).

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

Diminution de l'activité des inhibiteurs physiologiques de l'hémostase

✓ Inhibition du système protéine C-protéine S

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

De nombreuses études ont montré que les aPLs étaient capables d'interférer avec la voie de la protéine C et plusieurs mécanismes d'inhibition ont été proposés. Les études initiales suggéraient que les aPLs empêchaient l'activation de la protéine C [63]. Alors que d'autres études ont ensuite montré que les aPLs, comme les anti- β 2GP1, perturbaient plutôt la formation du complexe entre protéine C activée et facteurs Va et VIIIa étant ainsi à l'origine d'une résistance acquise à la protéine C activée [64,65].

Les anti- β 2GP1 seraient également capables d'induire un déficit fonctionnel en protéine S en empêchant la β 2GP1 de déplacer la liaison entre la protéine S et son inhibiteur plasmatique, la C4b binding protein (C4bBP), et en diminuant ainsi le taux de protéines libre [66].

Il a également été décrit dans le SAPL des anticorps dirigés contre l'EPCR détectés par Elisa et significativement corrélés à la survenue de thromboses et de pertes fœtales [67]. Bien que les mécanismes par lesquels les aPLs interfèrent avec la voie de la protéine C ne soient pas encore complètement élucidés, l'effet procoagulant qui en résulte permet en partie d'expliquer la survenue d'événements thromboemboliques veineux chez les patients atteints de SAPL.

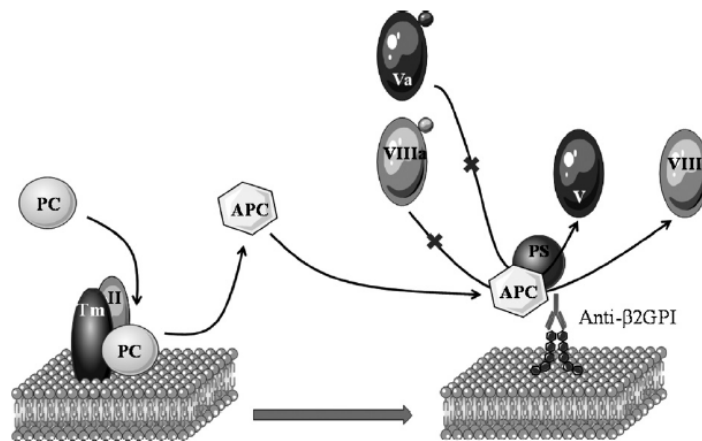


Figure 14 : Modèle d'inactivation du système protéine C/protéine S par l'anti-β2GPI [68].

In vivo, les anticorps anti-β2GPI induisent probablement une résistance acquise à la protéine C activée en diminuant la fixation du complexe protéine C activée-protéine S sur les phospholipides. PC : protéine C ; Tm : thrombomoduline ; II : thrombine ; APC : protéine C activée ; PS : protéine S

✓ *Inhibition de l'effet anticoagulant de l'annexine A5*

Dans les conditions physiologiques, la couche externe des membranes cellulaires est relativement pauvre en PL anioniques comme la phosphatidylsérine. Pourtant au cours de l'apoptose ou de divers processus d'activation cellulaire, on peut observer une exposition des phosphatidylsérines sur le feuillet externe des membranes plasmiques. Au cours de l'activation plaquettaire par exemple, cette exposition de phospholipides anioniques permet le recrutement des facteurs de coagulation vitamino K-dépendant en présence de calcium. Cet assemblage de facteurs de la coagulation à la surface des plaquettes, notamment au niveau des complexes « tenases » vont activer le facteur X (FX) et le complexe « prothrombinase » transformant ainsi la prothrombine en thrombine.

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 [69]. La

dimérisation de la $\beta 2\text{GP1}$ par les anticorps reconnaissant le domaine I de la $\beta 2\text{GP1}$ augmente son affinité pour les PL anioniques empêchant ainsi la mise en place du bouclier protecteur d'annexine A5 inhibant alors ses propriétés anticoagulantes [70]. Ce blocage de l'annexine A5 par les aPLs serait corrélé à des manifestations thrombotiques et obstétricales [71].

Plus récemment, l'équipe de Rand, à l'origine des travaux sur la résistance à l'annexine A5 a montré que l'hydroxychloroquine pouvait diminuer la fixation des anti- $\beta 2\text{GP1}$ à la bicouche phospholipidique des membranes plasmiques et rétablir l'activité anticoagulante de l'annexine A5 in vitro à des concentrations utilisables en thérapeutique [72,73].

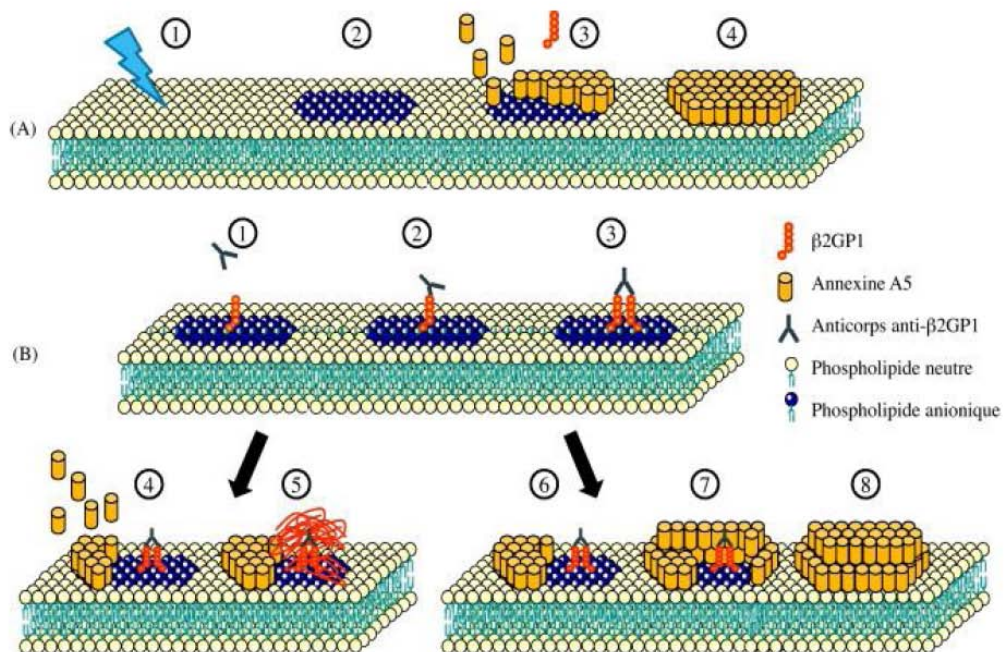


Figure 15: Modèle du mécanisme physiopathologique de l'annexine A5 et de l'effet de l'hydroxychloroquine [74].

A. Chez un sujet sain, une lésion ou une activation cellulaire (1) entraîne l'exposition de phospholipides anioniques (2). Un bouclier d'annexine A5 se forme alors sur ces phospholipides (3,4) empêchant la $\beta 2\text{GP1}$ de se fixer (moindre affinité de la $\beta 2\text{GP1}$ pour les phospholipides anioniques par rapport à l'annexine A5).

B. Chez un patient porteur d'anticorps anti-phospholipides et notamment anti- $\beta 2\text{GP1}$ (1), l'anticorps va induire une dimérisation de la $\beta 2\text{GP1}$ (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 du Tissue Factor Pathway Inhibitor type I*

Le facteur tissulaire (FT) 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 [75]. Cet effet serait lié à la présence d'anticorps dirigés directement contre le TFPI ou bien à une activité inhibitrice des anti β 2GP1 sur le TFPI [76,77].

Activation cellulaire

✓ *Activation des plaquettes*

Une thrombopénie avec une numération plaquettaire inférieure à 100 G/l est observée chez environ 30% des patients avec SAPL [78]. Le mécanisme de cette thrombopénie est auto-immun mais contrairement à la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type 2, elle n'est pas due à une puissante activation plaquettaire mais plutôt à la présence d'anticorps anti-GPIIb/IIIa ou anti-GPIb-IX comme dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI) [79-80].

Au cours du SAPL, l'activation des plaquettes aboutit surtout à un effet prothrombotique principalement du à l'interaction du complexe β 2GP1/anti- β 2GP1 avec deux récepteurs présents à la surface des plaquettes, le récepteur 2' de l'apolipoprotéine E (ApoER2') et la glycoprotéine Iba (GPIba) (Fig 16) [81].

Le récepteur ApoER2' fait partie de la famille des récepteurs des lipoprotéines et la GPIba est l'un des membres du complexe GPIb-IX-V qui se lie entre autre avec le facteur de von Willbrand (FvW).

Les événements intracellulaires impliqués dans l'activation plaquettaire ne sont pas complètement élucidés, mais il semble que la stimulation de ces deux récepteurs partageraient des effecteurs intracellulaires communs qui aboutissent à l'activation de la p38MAPK qui est une

kinase capable de phosphoryler de nombreux substrats dont la phospholipase A2 (PLA2) qui conduit à la libération d'acide arachidonique, puis de thromboxane A2 (TXA2) [82]. Il a d'ailleurs été montré que les patients avec SAPL avaient une excrétion urinaire des métabolites du TXA2 plus importante que des individus sains [83].

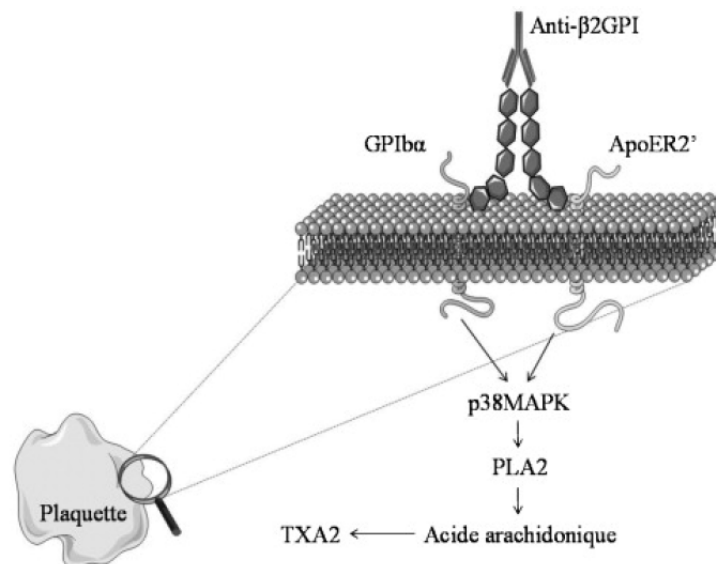


Figure 16 : Modèle de sensibilisation des plaquettes à leurs agonistes par les anti β2GPI [68].

Les anticorps dimérisent la β2GPI qui se lie à son récepteur plaquettaire l'ApoER2' et interagit avec la GPIIbα qui via la p38MAPK va induire une augmentation de thromboxane A2 plaquettaire proaggrégant. PLA2 : phospholipase A2 ; TXA2 : thromboxane A2.

✓ *Activation des cellules endothéliales*

Physiologiquement, les cellules endothéliales ont des propriétés anticoagulantes empêchant la formation inappropriée d'un caillot dans la lumière vasculaire. Plusieurs études sont montrées que les aPLs étaient capables d'inhiber cet effet anticoagulant en activant les cellules endothéliales pour leur conférer un phénotype procoagulant en l'absence de toutes brèches vasculaires [84]. Les anti- β2GPI peuvent, en effet induire une surexpression de FT et de molécule d'adhésion par les cellules endothéliales [85,86]. Comme pour les plaquettes, l'ensemble des effecteurs cellulaires mis en jeu dans l'activation des cellules endothéliales n'est

pas identifié. Il a cependant, été montré que le complexe trivalent anti- β 2GPI/dimère de la β 2GPI interagissait avec l'annexine A2 au niveau de la membrane des cellules endothéliales [87].

D'autres effecteurs semblent également intervenir, à ce niveau, comme les récepteurs TLR2 et TLR4, qui sont des récepteurs des endotoxines bactériennes de la famille des toll-like récepteur (TLR) et le myeloid différenciation factor 88 (MyD88) qui est une molécule adaptatrice des TLR [88, 89,90]. La cascade de signalisation se poursuit par l'activation de la p38MAPK qui va ensuite phosphoryler de nombreux substrats aboutissant à l'augmentation de l'expression de FT et de molécules d'adhésion dont intracellular adhesion molécules-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM1) et la sélectine E (Figure 17) [91]. Il a récemment été proposé que le complexe anti- β 2GPI / β 2GPI inhiberait également la production de NO (monoxyde d'azote) par les cellules endothéliales.

Les effets vasculaires qui en résultent et en particulier l'adhésion des leucocytes à l'endothélium, participeraient aux manifestations thrombotiques du SAPL. Au niveau de la surface des cellules endothéliales, l'interaction entre le complexe anti- β 2GPI/ β 2GPI et le récepteur ApoER2' serait ainsi capable d'activer la phosphatase protein phosphatase 2A (PP2A) qui inhiberait à son tour la libération de NO s'accompagne d'un dysfonctionnement majeur de l'endothélium en favorisant ainsi la formation de thromboses.

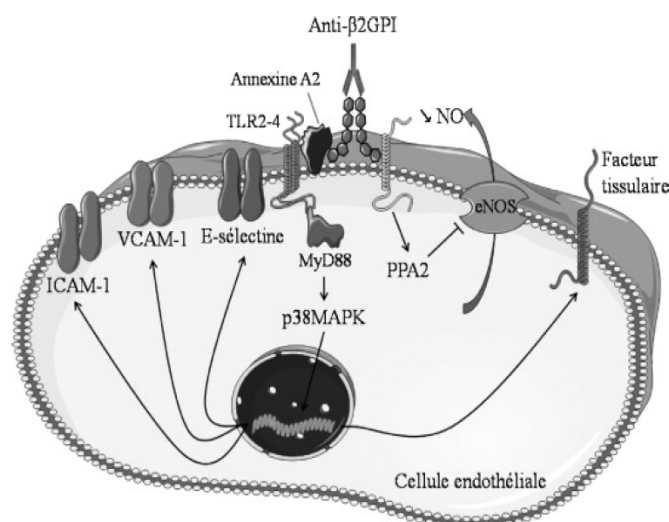


Figure 17 : Modèle d'activation des cellules endothéliales par l'anti- β 2GPI [68].

Les anticorps dimérisent la β 2GPI qui se lie à son récepteur de la cellule endothéliale l'annexine A2 et aux TLR2-4 qui via la p38MAPK vont induire une surexpression de facteur tissulaire et de molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1 et E-sélectine). Ces anticorps inhibent aussi la production par la cellule endothéliale de NO antiagrégant et vasodilatatrice.

✓ *Activation des monocytes*

Au niveau des monocytes, l'activation cellulaire induite par les aPLs s'accompagne d'une surexpression de FT et de cytokines pro-inflammatoires dont le $\text{TNF}\alpha$ [92].

Cette tendance procoagulante et pro-inflammatoire des monocytes participe activement à la formation de thromboses retrouvées dans le SAPL. Ainsi, les complexes anti- β 2GPI qui se fixent à la surface des monocytes vont activer le complexe TLR2-4/annexine A2 et la transduction du signal va se poursuivre par l'activation de la p38MAPK, puis par l'expression de FT et de $\text{TNF}\alpha$ (Figure 18) [93].

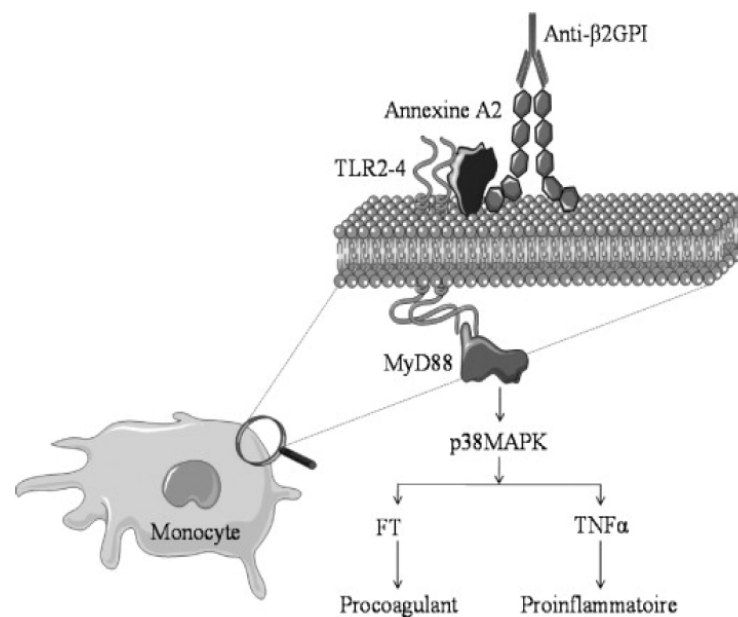


Figure 18 : Modèle d'activation des monocytes par l'anti- β 2GPI [68]

Les anticorps anti- β 2GPI par la voie de la p38MAPK vont induire une surexpression par les monocytes de facteur tissulaire procoagulant et $\text{TNF}\alpha$ pro-inflammatoire.

LA dépendant de la $\beta 2\text{GPI}$

En 2004, une méthode a été décrite pour discriminer les LA suivant que l'allongement des temps de coagulation était dû à un aPL de type anti- $\beta 2\text{GPI}$ ou d'un autre type [93]. En effet, lors de l'étape de neutralisation qui consiste à ajouter un excès de PL pour confirmer la dépendance aux PL du LA, les auteurs de cette étude ont remarqué que l'ajout de cardiolipine corrigeait l'allongement du TCA uniquement avec les LA de type anti $\beta 2\text{GPI}$. Les anti $\beta 2\text{GPI}$ étant les aPLs les plus pathogènes, la même équipe a ensuite démontré que la présence d'un LA dépendant de la présence d'anti- $\beta 2\text{GPI}$ était associée à un risque thrombotique majeur avec un RR de 42,3 alors qu'un LA non dépendant de la $\beta 2\text{GPI}$ n'induisait pas de risque thrombotique [94]. Très récemment, une étude internationale multicentrique a confirmé que ce test était plus fortement corrélé au risque de thrombose qu'une simple recherche de LA [95].

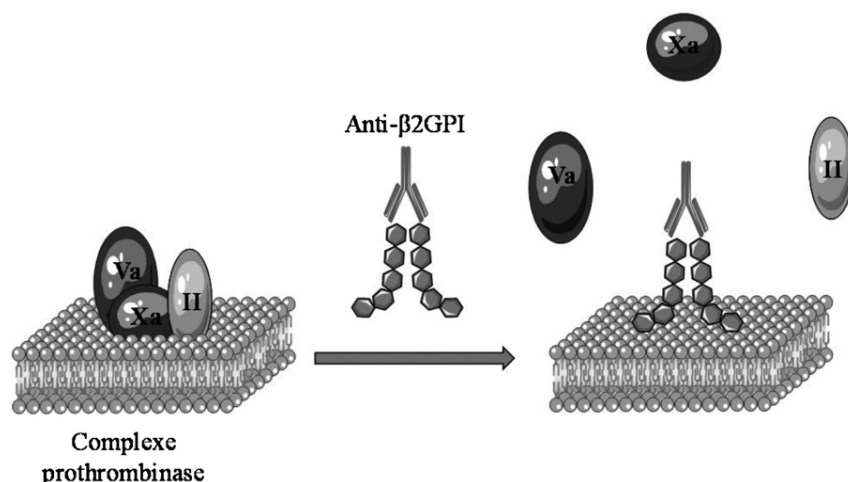


Figure 19 : Perturbation du complexe prothrombinase par les anti $\beta 2\text{GPI}$ avec une activité anticoagulante circulant expliquant les allongements des tests de coagulation dépendant des phospholipides in vitro [68].

Tableau VI : Mécanismes d'action potentiels des aPL, symptômes associés et cibles thérapeutiques [68]

Mécanismes	Symptômes	Traitement
Inhibition du système protéine C protéine S	Thrombose veineuse	AVK
Inhibition de l'activité anticoagulante de l'annexine V	Thromboses Pertes fœtales	Hydroxychloroquine
Inhibition de TFP1	Thrombose	AVK
Inhibition du système fibrinolytique	Thrombose, thrombose veineuse cérébral	AVK
Activation du système complément	Pertes fœtales	Héparines
Activation cellulaire (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes)	Thromboses artérielles Syndrome catastrophique des SAPL	Héparines, AVK Héparines, échanges plasmatiques, IgIV, corticoïdes, immunosuppresseurs

b. ACC spécifiques d'un facteur de coagulation [96]

Les ACC spécifiques d'un facteur de coagulation sont des anticoagulants circulants qui peuvent être dirigés contre n'importe lequel des facteurs de coagulation, ils sont peu fréquents, ils peuvent être observés chez des sujets déficitaires d'un facteur ayant été transfusés, ou apparaître spontanément en l'absence de tout déficit constitutionnel en facteur de coagulation.

Les inhibiteurs des facteurs VIII, IX et von Willbrand seront exposés les premiers car ils sont les plus fréquemment retrouvés. Les anti facteurs peuvent survenir spontanément en dehors de tout déficit constitutionnel dans les situations cliniques suivantes ; Maladies auto immun (LED), néoplasies, maladies dermatologiques : psoriasis, dermatite herpétiforme, pemphigus, hémopathies malignes : leucémies, myélome,..., antibiotiques : sulfamides, phénitoïne, phénylbutazone, et finalement, ils peuvent survenir sans maladie apparente.

b.1. Anticorps anti-facteur VIII

L'hémophilie A acquise est une maladie de la coagulation liée à la présence d'autoanticorps acquis dirigés contre le facteur VIII de coagulation. Cette maladie auto-immune est relativement rare car l'incidence est estimée à environ 1-2 cas par million d'habitants et par

an. C'est une maladie qui touche plus fréquemment les personnes âgées de plus de 60 ans mais il existe un pic vers 20–30 ans lié à l'HAA associée au post-partum. Elle touche aussi bien l'homme que la femme. L'hémophilie A est fréquemment associée à d'autres pathologies notamment les maladies auto immunes, les hémopathies, les cancers. Dans environ la moitié des cas, aucune étiologie associée n'est retrouvée et l'on parle alors d'HAA idiopathique.

Ce type d'anticoagulant circulant est le plus fréquent des inhibiteurs acquis de la coagulation après les anticoagulants circulants de type lupique.

Les anticorps anti facteur VIII sont des immunoglobulines, presque toujours IgG, rarement IgM, à chaîne légère lambda, exceptionnellement kappa. La sous-classe des IgG4 qui ne représente normalement que 5% de la population des IgG est ici très largement prédominante suivie par les IgG3. L'hémophilie A acquise (HAA) se caractérise par l'apparition de ces autoanticorps anti-facteur VIII chez un sujet non-déficient, se différenciant ainsi de l'hémophilie congénitale (sujet déficient) et des phénomènes d'allo-immunisation (apparition d'anticorps anti-facteur VIII substitutif utilisé en traitement des patients déficient). Ces anticorps anti-FVIII neutralisent l'activité coagulante du F VIII (F VIII) et entraîne une augmentation de sa clairance.

D'après la classification de Biggs (1972) on peut distinguer deux types d'anticorps ; les anticorps de type I caractérisés par une cinétique d'inactivation du F VIII : C linéaire, rapide et complète. Ce sont des allo-anticorps apparaissant chez 10 à 30% des hémophiles A traités, ils entraînent une résistance à la thérapie substitutive et une augmentation du risque hémorragique. Et les anticorps de type II comportant une première phase d'inactivation rapide suivie d'une deuxième phase plus lente et incomplète ainsi leur détection reste donc parfois difficile. Ce sont des auto-anticorps apparaissant chez les sujets non hémophiles. Ces anticorps peuvent être responsables d'un tableau hémorragique en général bruyant et brutal chez une personne n'ayant aucun antécédent hémorragique. La neutralisation du facteur VIII par l'auto-anticorps se caractérise in vitro par une baisse de son activité. Elle rend compte des perturbations des tests de dépistage utilisés en laboratoire.

➤ **Mécanisme d'action des anticorps anti facteur VIII**

Le FVIII est une molécule synthétisée sous la forme d'un polypeptide monocaténaire de 2332 acides aminés (aa). L'analyse de sa structure révèle plusieurs domaines homologues juxtaposés dans l'ordre A1–A2–B–A3–C1–C2 séparés entre les domaines A1 et A2, A2 et B, B et A3 de zones hyper-acides parfois appelées AR1, AR2 et AR3 (Figure 20).

Les modifications post-traductionnelles aboutissent à la production d'une molécule de F VIII à deux chaînes ; une chaîne lourde composée des domaines A1–A2–B (le domaine B étant protéolysé à des degrés divers) et une chaîne légère composée des domaines A3–C1–C2. L'activation par la thrombine produit un clivage sur deux sites de la chaîne lourde (Arg 372 et Arg 740) et un site de la chaîne légère (Arg 1680). Le F VIII activé (F VIIIa) est donc un hétérotrimère (A1/A2/A3–C1–C2) dépourvu du domaine central B et d'un petit peptide d'activation de 41 aa correspondant au domaine AR3 (Figure 20).

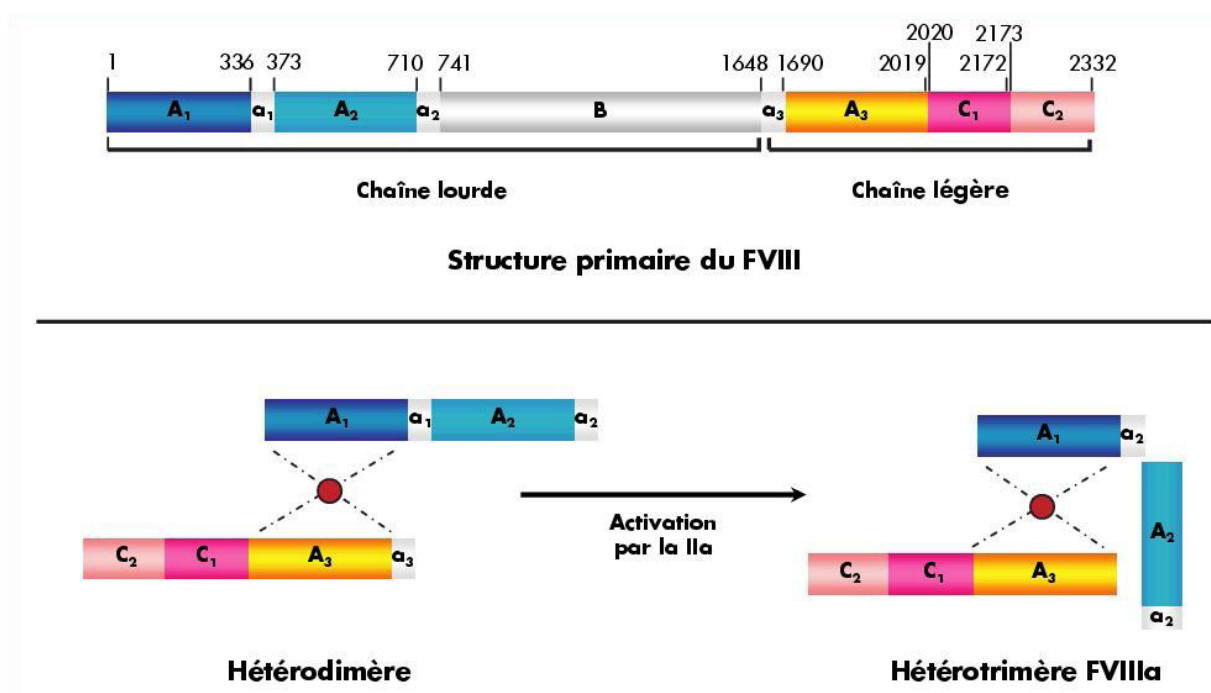


Figure 20 : Structure primaire et mécanisme d'activation du F VIII [97].

Le FVIII est une protéine de 2332 aa composée d'une chaîne lourde (A1–A2–B) et d'une chaîne légère (A3–C1–C2). Il se présente sous forme d'hétérodimères dans le plasma et va être activé par la thrombine et circuler sous forme d'hétérotrimères activés.

Dans la circulation plasmatique le FVIII circule associé au Facteur Willebrand (vWF) qui le protège des phénomènes de dégradation protéolytique et prévient la dissociation des chaînes lourdes et légères. La liaison aux phospholipides (PL) indispensable pour l'activation du facteur X, se fait sur la portion C terminale du domaine C2 sur lequel se chevauchent donc la liaison au facteur Willebrand et aux PL.

Les sites reconnus par les inhibiteurs anti-FVIII ont d'abord été étudiés par les techniques d'immunoblotting utilisant des fragments de FVIII protéolysé par la thrombine ou des fragments recombinants [98]. La majorité des épitopes reconnus par les anticorps anti-FVIII ont pu ainsi être localisés sur un fragment de 18,3 kDa en position N terminale du domaine A2 et/ou un fragment de 17,3 kDa en position C terminale du domaine C2, quelques-uns d'entre eux reconnaissent en plus le domaine A3. Certains anticorps dirigés contre la zone acide AR1 ont parfois aussi été décrits. Plusieurs méthodes ont permis de démontrer la complexité de la réponse immunitaire des hémophiles immunisés.

Dans une étude portant sur 34 plasmas d'hémophiles avec inhibiteur, l'équipe de Scandella montrait ainsi que dans 80% des cas environ la spécificité porte sur deux ou trois sites avec une composante anti-A2 dans 70% des cas, anti-C2 dans 82%, anti-AR3–A3–C1 dans 56% des cas [99]. La spécificité des auto-anticorps anti-FVIII n'est pas différente (les mêmes épitopes sont reconnus) mais la réponse apparaît plus restreinte.

La même étude fait aussi apparaître certaines différences entre les hémophiles traités par produits plasmatiques ou recombinants. On observe ainsi chez les hémophiles traités par produits plasmatiques une plus grande fréquence de la composante anti-AR3–A3–C1 ainsi que l'association anti-C2+AR3–A3–C1. En revanche, l'association anti-A2+C2 apparaît un peu moins fréquente dans le groupe plasmatique. Cependant les deux groupes ne sont pas exactement comparables ; les hémophiles traités par les produits plasmatiques étant en majorité des adultes déjà largement traités

par FVIII alors que les patients traités par les produits recombinants sont exclusivement de jeunes enfants traités depuis moins longtemps ce qui limite la portée de ces comparaisons.

Les anticorps anti-FVIII peuvent interférer avec les différents partenaires du FVIII. Certains anticorps, par encombrement stérique, vont empêcher l'activation du FVIII en FVIIIa par la thrombine ou perturber la protection du FVIII par le facteur von Willebrand. Les anticorps anti-domaine C2 inhibent la fixation du FVIII avec le facteur von Willebrand, le FXa ou les phospholipides. Les anticorps anti-domaine A2 et anti-domaine A3 perturbent l'interaction avec le FIXa. Un autre mécanisme d'inhibition est la formation de complexes immuns responsables d'une baisse de la demi-vie du FVIII et d'une augmentation de sa clairance.

Une autre catégorie d'anticorps anti-FVIII est représentée par les anticorps catalytiques. Ces anticorps possèdent une activité enzymatique et catalytique directe sur le FVIII [100]. Cette catégorie particulière d'anticorps serait présente chez plus de 50 % des hémophiles A avec inhibiteurs.

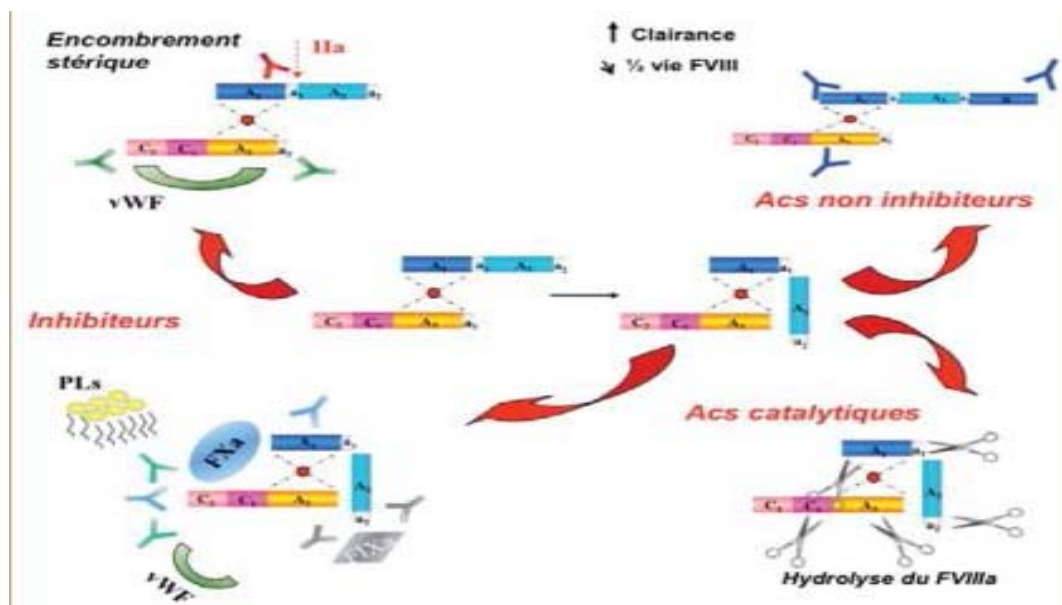


Figure 21 : Mécanismes d'action des anticorps anti-F.VIII [97].

b.2. Anticorps anti-facteur IX

Cet inhibiteur est une immunoglobuline de type IgG1 ou IgG4, kappa ou lambda mais plus rarement des IgM. Il est peu dépendant du temps, se fixant en moins de 30 minutes, est

stable à 56°C, il est non précipitant et ne fixe pas le complément. Le FIX (figure 12 : 2B) est une sérine protéase de 415 acides aminés, il est organisé en plusieurs domaines ; à l'extrémité N-terminal se trouve le domaine GLA comportant de nombreux résidus d'acides glutamiques, permettant la liaison aux phospholipides électronégatifs par l'intermédiaire d'un ion calcium.

Le FIX possède également 2 domaines de type EGF like (Epidermal Growth Factor) ; EGF 1 et EGF 2. Vers l'extrémité C-terminal, se trouve le domaine d'activation puis le domaine catalytique. Lors de son activation en FIXa, le domaine d'activation est clivé, individualisant ainsi une chaîne lourde et une chaîne légère reliées par un pont disulfure. Le FIXa est une sérine protéase permettant l'activation de FX en FXa au niveau du domaine catalytique.

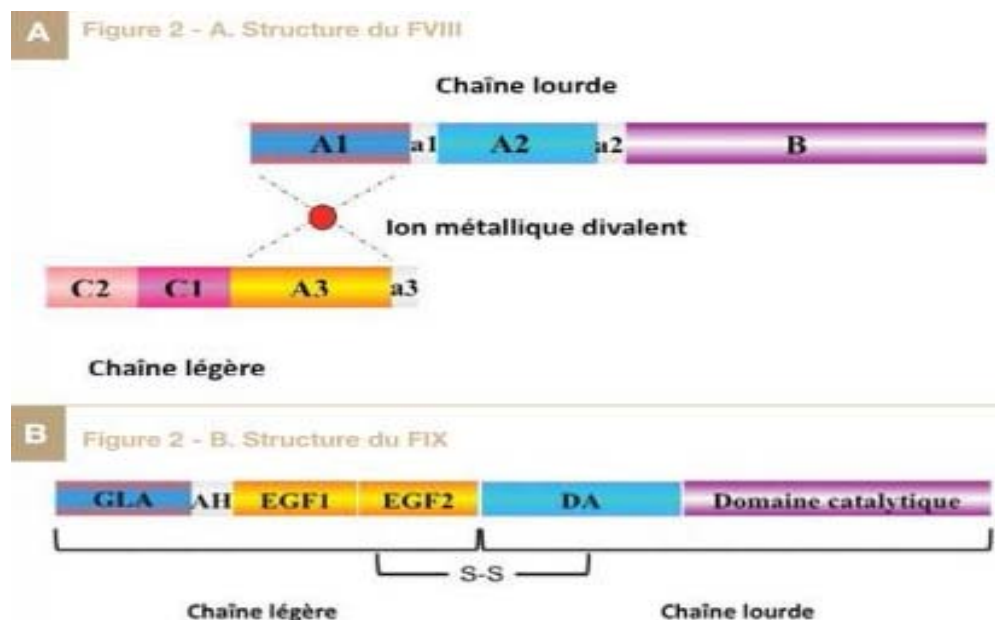


Figure 22 : Structure du FVIII et du FIX [97].

Le FVIII (A) est composé d'une chaîne lourde (domaines A1-A2-B) et d'une chaîne légère (A3-C1-C2) reliées par un ion métallique divalent.

Le FIX (B) est composé d'une chaîne légère (domaines EGF et GLA) et d'une chaîne lourde (domaine d'activation et domaine catalytique) reliées par un pont disulfure.

b.3. Anticorps anti-facteur XI

Le facteur XI est une glycoprotéine dimérique de la coagulation, formé de deux sous unités identiques unies par un pont disulfure. Il appartient, avec le facteur XII, la PK et le KHPM, au système contact de la coagulation. Ce zymogène est activé en sérine-protéase après protéolyse par le facteur XII activé et la thrombine. Son rôle sous forme active est d'initier la cascade des réactions enzymatiques amenant à la formation de fibrine en induisant l'activation du facteur IX. C'est aussi un inhibiteur de la fibrinolyse, il prend place dans le système fibrinolytique en renforçant la stabilité du caillot et en augmentant sa résistance à la fibrinolyse.

Les déficits en facteur XI, héréditaire autosomiques dominants ou acquis, existent mais sont rares. Ils peuvent être responsables de complications hémorragiques apparaissant le plus souvent dans le contexte d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale.

Le déficit acquis peut être observé en présence d'un inhibiteur spécifique dirigé contre le facteur XI. L'inhibiteur anti-facteur XI est une immunoglobuline G ou M d'action rapide, mais qui peut être progressive, notamment quand l'anticorps survient au cours d'un déficit constitutionnel [101]. Il peut avoir plusieurs sites d'action à l'égard du facteur XI. Il peut, en effet:

- Inhiber le facteur XI activé.
- L'adsorption du facteur XI et la génération du facteur XI activé par les surfaces réactives chargées négativement.
- La fixation du KHPM sur le facteur XI ou encore le clivage du facteur XI par le facteur XII activé [102].
- Ou empêcher l'activation du facteur IX par le XIa.

b.4. Anticorps anti-facteur de von Willebrand

Le facteur de von Willebrand (vWF) est un facteur plasmatique chargé de deux importantes fonctions ; adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire d'une part et le transport et la protection du facteur VIII de la coagulation d'autre part. Il est synthétisé par la cellule endothéliale vasculaire et le mégacaryocyte. Sa structure est hétérogène car il résulte

d'une polymérisation plus ou moins importante d'une structure monomérique de base de 270kD, et les formes de haut poids moléculaires sont plus efficaces pour l'hémostase primaire.

Les anticorps anti-facteur de von Willebrand n'ont été identifiés que dans 16% des cas de syndrome de Willebrand acquis (AvWS) et plus particulièrement au cours des syndromes prolifératifs, des cancers et des maladies auto-immunes.

Le syndrome de Willebrand acquis est un syndrome rare, cliniquement et biologiquement identique à la maladie de Willebrand (vWD), touchant préférentiellement des personnes sans antécédents hémorragiques personnels ni familiaux, à un âge avancé de leur vie.

Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans le AvWS dépendent des maladies causales. Un anticorps anti-facteur von Willebrand est retrouvé préférentiellement lors de proliférations lymphoïdes.

On distingue ainsi deux types d'anticorps :

Les anticorps neutralisants qui se lient à un site actif du vWF comme le site de liaison au collagène, à la glycoprotéine Ib ou à la glycoprotéine IIb/IIIa. Ces anticorps diminuent l'activité du vWF. Ils sont principalement de type IgG, rarement IgM et exceptionnellement IgA [103, 104, 105].

Les anticorps non-neutralisants qui se lient au niveau des sites non fonctionnels de la protéine comme les sites de clivage des multimères de haut poids moléculaires, Ils n'entraînent pas toujours une perte d'activité du vWF mais favorisent sa clairance [103, 106].

b.5. Anticorps anti-facteurs V

Il s'agit d'un anticoagulant rare, puisqu'une trentaine de cas seulement ont été décrits dans la littérature. Le facteur V est une protéine monocaténaire de synthèse hépatique, il est libéré dans le sang sous forme inactive. Il se répartit en FV circulant (80%) et en FV plaquettaire (20%). Cet anti-facteur est une immunoglobuline IgG4, surtout neutralisant, d'action rapide. Cet anticorps est transitoire ; il disparaît rapidement et spontanément dans la majorité des cas. La présence du facteur V, concentré dans les granules alpha des plaquettes, justifie pour certains des transfusions plaquettaires au cours des syndromes hémorragiques liés à l'anti-facteur V [107].

La structure du FV est très proche de celle du facteur VIII. Le clivage par la thrombine du facteur V donne naissance au facteur Va, dépourvu d'activité enzymatique, cofacteur du Xa avec lequel il forme en présence de Calcium et d'un phospholipide membranaire le complexe prothrombinase. Le FVa est constitué d'une chaîne lourde (domaine A1– A2) et d'une chaîne légère (domaine A3–C1–C2) reliées de façon non covalente par un ion Ca^{2+} [108]. Les domaines A3–C1–C2 obtenus après clivage du facteur V par la thrombine sont responsables de l'activité procoagulante du facteur V. Plus récemment, la purification d'anti facteur V a permis de préciser qu'il s'agissait le plus fréquemment d'IgG reconnaissant le domaine C2 [109]. In vitro ils inhibent la liaison du facteur V à la phosphatidylsérine.

II. DISCUSSION DE NOS RESULTATS

1. Epidémiologie

1.1. Sexe

En 2004, une étude rétrospective a été menée au CHU Ibn Rochd à Casablanca, au sein du service de médecine interne sur une durée de 24 ans (1981–2004), les femmes constituaient la majorité des patients avec un sex-ratio homme/femme de 0.1 [110].

Dans une étude rétrospective réalisée en 2002 par N. Magy et col, chez 124 patients porteurs d'au moins un anticorps antiphospholipide parmi les 2 suivants : anticoagulant lupique (LA), anticorps anticardiolipines (aCL) ou d'un anticorps anti-protéines de type anti-b2glycoprotéine I (anti-b2GPI) ou antiprothrombine (aPT), le sex-ratio homme/femme était 0.6 (77 femmes versus 47 hommes) [111].

En 2002, Cervera et ses collaborateurs, ont réalisé une étude cohorte de 1000 patients (la plus large cohorte à propos du SAPL décrite dans la littérature), le sex-ratio homme/femme était de l'ordre de 0.2 (820 femmes versus 180 hommes) [112].

Dans notre série, nous avons trouvé une prédominance masculine à 60% contre 40% des femmes, le sex-ratio homme/femme est de l'ordre de 1,5 ce qui est discordant avec les données de la littérature où nous constatons une nette prédominance féminine. Ceci est probablement dû à un biais de sélection car l'étude était faite à l'Hôpital Militaire où le recrutement est majoritairement masculin.

Tableau VII : Comparaison selon le sexe dans notre série et d'autres séries de la littérature [110, 111, 112]

Séries Sexe	CHU Ibn Rochd	N. Magy et col	Cervera et ses collaborateurs	Notre série
Femmes	90%	62,09%	82%	40%
Hommes	10%	37,9%	18%	60%
Sex-ratio	0,1	0,6	0,2	1,5

1.2. Age

Dans la série de Casablanca, l'âge moyen de la population était de 33.86 ans (18–51 ans) [110].

Dans l'étude de N. Magy et col, l'âge moyen de la population était de 54 ans (âges extrêmes : 12 à 92 ans) avec 17 patients âgés de plus de 75 ans [111].

Dans la cohorte Cervera et ses collaborateurs, l'âge moyen de la population était 42 ans [112].

En 1999, MUNOZ–RODRIGUEZ et collaborateurs ont réalisé une étude clinique à propos de 100 patients atteints de SAPL et l'âge moyen de la population était de 36 ans (13–79 ans) [113].

Dans notre série, comme dans la littérature, notre population était relativement jeune et l'âge moyen des patients était de 44.4 ans, avec des extrêmes allant de 2 ans à 60 ans. 70% des patients étaient âgés entre 40 et 60 ans et 20% âgés de 20 à 30 ans. Cependant nous avons eu un seul cas pédiatrique (enfant âgé de 2 ans) soit 10% des cas.

Tableau VIII : Comparaison selon l'âge moyen dans notre série et les autres séries de la littérature [110, 111, 112, 113]

Séries	CHU Ibn Rochd	N. Magy et Col	Cervera et ses collaborateurs	Munoz–Rodriguez	Notre série
Age moyen	33,86 ans	54 ans	42 ans	36 ans	44,4 ans

Dans la littérature, plusieurs cas pédiatrique d'ACC ont été décrits. Une étude rétrospective monocentrique faite au CHU de NICE, entre juillet 2006 et mars 2008 à propos de 27 enfants (ACC positifs) âgés de plus d'un an et moins de 18 ans avec un âge moyen de 6.17 ans [114].

Von Scheven et collaborateurs ont réalisé une étude rétrospective menée à l'hôpital pédiatrique de Philadelphie entre 1988 et 1993, il s'agissait de 9 cas pédiatriques avec une tranche d'âge allant de 8 mois à 17 ans et une moyenne de 10.62 ans, sex-ratio H/F est de 1/8 [115].

Entre 1994 et 2004, des cas de SAPL pédiatriques ont été publiés avec un âge allant de 2.5 ans et 13 ans (âge moyen 9.3 ans) [116, 117, 118,119].

La prévalence du syndrome des anticorps antiphospholipides dans la population générale est faible. Seul un petit pourcentage de patients qui présentent une thrombose veineuse ou artérielle a des anticorps antiphospholipides à un titre significatif et persistant.

Au cours du LES, la prévalence du LA est d'environ 15 à 30 % et celle des aCL de 15 % à 34 %. Un SAPL est observé chez 25 % à 30 % des maladies si le recul est suffisant.

Dans la population générale, la prévalence des aPLs est inférieure à 5 % tant pour le LA que pour les aCL [120]. Cette prévalence semble augmenter chez les sujets âgés. De nombreuses études transversales ont bien établi l'association entre les aPLs et thrombose veineuse, une récente méta-analyse soulignant que cette association est plus forte avec le LA qu'avec les aCL [121]. Toutefois, chez les sujets jeunes, la présence d'aPL constitue un authentique facteur de risque pour la survenue d'un premier infarctus cérébrale ou myocardique [120,122]. Les études prospectives montrent que chez les sujets sains, la présence d'aCL est prédictive de la survenue d'une thrombose veineuse [123]. Après un premier épisode veineux (thrombose profonde ou embolie pulmonaire), la présence d'un LA est fortement annonciatrice de récives [124, 125]. Concernant le territoire artériel, la présence d'aCL constitue un facteur de risque pour la survenue d'un premier infarctus myocardique [126]. De plus, la présence d'aCL est associée à un risque accru de récives après un premier épisode ischémique coronarien ou cérébral [139].

2. Circonstances de découverte

Dans notre série, la découverte de l'ACC était à la suite d'une thrombose veineuse dans 20 % des cas (2 patientes avaient une thrombose veineuse profonde), lors d'un bilan pré opératoire dans 20 % des cas (bilan pré opératoire pour amygdalectomie chez un enfant de 2 ans), et fortuite chez 60 % des cas.

Dans une étude rétrospective faite aux laboratoires d'hémostase de l'hôpital HENRI MONDOR, à propos de 134 cas de lupus anticoagulant observés entre 1975 et 1985, la découverte de l'ACC était fortuite dans 60 % des cas, lors d'une maladie auto immune dans 20 % des cas (principalement le lupus systémique), lors d'une thrombose veineuse dans 20 % [127].

Nos résultats sont donc concordants avec les données de la littérature.

Tableau IX : Circonstances de découverte des ACC [127]

Circonstances de découverte	Hôpital Henri MONDOR	Notre série
Découverte fortuite	60%	60%
Thrombose veineuse	20%	20%
Bilan pré opératoire	0%	20%
Maladies auto-immunes	20%	0%

La recherche d'anticoagulants circulants est le plus souvent faite dans les contextes suivants [128] :

- o En cas d'événement veineux thromboembolique ou thrombose artérielle inexpliquée du sujet âgé de moins de 60 ans.
- o Une complication obstétricale tardive inexpliquée : au moins une mort fœtale inexpliquée survenue au-delà de la dixième semaine de gestation, ou une naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal né avant la trente quatrième semaine de gestation en raison d'une éclampsie, d'une pré éclampsie sévère ou d'une insuffisance utéro placentaire pouvant être responsable d'un retard de croissance intra utérin.
- o En cas de deux fausses couches précoces (avant la 10^{ème} semaine de gestation) consécutives inexpliquées.
- o Patient avec LES.
- o Tout événement thrombotique ou obstétrical survenant chez un patient atteint d'une pathologie auto-immune (LES, polyarthrite rhumatoïde, purpura thrombopénique immunologique, anémie hémolytique auto-immune).
- o Découverte fortuite d'un allongement inexpliqué du TCA sur un bilan de coagulation « standard ».

3. Diagnostic des ACC

Le diagnostic des ACC est délicat, car les données des tests biologiques habituellement réalisés au laboratoire ne sont pas toujours faciles à interpréter. D'où l'intérêt d'utiliser les tests

de coagulation mettant en jeu des phospholipides et les tests immunologiques spécifiquement conçus pour détecter ces anticorps. En effet en dehors de tout signe clinique d'orientation, une recherche spécifique de lupus anticoagulant est fréquemment entreprise à l'initiative du biologiste, devant la découverte fortuite d'un allongement du TCA lors d'une exploration de routine de la coagulation. Les lupus anticoagulants associés à une pathologie infectieuse représentent une cause fréquente des allongements du TCA détectés en pédiatrie sur des bilans préopératoires [129, 114].

3.1. Tests de coagulation

Les tests de coagulation dépendant des phospholipides peuvent être perturbés en présence d'un ACC. L'existence ou l'importance de la perturbation des tests dépend d'une part de la sensibilité du test utilisé et, d'autre part, de la nature de l'ACC présent.

Les critères diagnostiques des ACC ont été définis par le sous-comité « lupus anticoagulant/anticorps antiphospholipides » de la Société Internationale d'Hémostase et Thrombose (ISTH) en 1995, revues dernièrement en 2009, comportent quatre étapes [130].

- 1) Dépistage par la recherche d'un allongement du temps de coagulation lors des tests de coagulation faisant intervenir les phospholipides [131].
- 2) Mise en évidence d'une activité inhibitrice par absence de correction de l'allongement du temps de coagulation après l'adjonction du plasma normal.
- 3) La confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur par correction du temps de coagulation en présence d'un excès de phospholipides.
- 4) L'exclusion d'une autre anomalie de coagulation associée aux anticoagulants circulants lupiques.

La phase pré analytique est une étape primordiale pour assurer la fiabilité des résultats [132]. Dans le cadre de la recherche des ACC deux autres particularités sont à prendre en compte.

Il est capitale de travailler sur un échantillon de plasma citraté dépourvu le plus possible de plaquettes résiduelles ($<10 \times 10^9/l$) pour éviter la neutralisation de l'anticoagulant circulant par les phospholipides issus de la lyse des plaquettes, tout particulièrement si l'échantillon est testé après décongélation. Dans ce but il est recommandé de faire une double centrifugation à 2500 g pendant 15min à 15°C séparées par une décantation en tube plastique à préférer à la filtration du plasma sur filtre à pores de 0.22 μ [133].

Le patient doit idéalement être prélevé avant toute mise sous anticoagulants. Certains anticoagulants, comme les antivitamines K (AVK) et les héparines, peuvent en effet interférer avec les différents tests. Il n'est actuellement pas possible d'effectuer la recherche de LA chez les patients traités par les nouveaux anticoagulants oraux, inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban) ou de la thrombine (dabigatran) car ces traitements induisent une recherche de LA faussement positive. Si le patient est sous AVK, le prélèvement doit être effectué une à deux semaines après leur arrêt ou dès que l'international normalized ratio (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 si 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 mais cela entraînera une dilution de l'échantillon et peut induire un résultat faussement négatif quand le LA est de faible intensité. 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 [128].

a. Tests de dépistage

a.1. Tests de la voie intrinsèque

❖ Temps de céphaline avec activateur (TCA) [134]

Le temps de céphaline avec activateur (TCA) permet de dépister entre 50 et 70 % des ACC lupiques. La sensibilité varie en fonction du réactif utilisé et notamment en fonction de sa

composition en phospholipides (concentration totale de phospholipides et concentration de phosphatidylsérine). Les différents laboratoires d'hémostase n'utilisant pas toujours les mêmes réactifs, il est extrêmement important d'effectuer les dosages dans le même laboratoire.

Il faut par ailleurs noter que la sensibilité du TCA est affectée par l'augmentation du facteur VIII, qui peut être observée dans un contexte inflammatoire et qui peut masquer l'effet d'un anticoagulant circulant lupique de faible activité.

Dans notre série, comme dans la littérature, le TCA était allongé chez 70 % de nos patients alors qu'il était normal chez 30 %, c'est pour ça qu'il faut bien noter qu'aucun test ne permet de détecter tous les ACC lupiques. En d'autres termes, un test de dépistage simple comme la recherche d'un allongement spontané du TCA peut être négatif.

En cas de forte suspicion clinique de l'ACC, il serait souhaitable de poursuivre les investigations à la recherche d'anticoagulants circulants lupique même devant un TCA normal [135].

a.2. Tests de la voie extrinsèque

❖ Temps de Thromboplastine Diluée (TTD)

Le temps de Quick, qui est réalisé en excès de thromboplastine tissulaire, est rarement perturbé par la présence d'anticoagulants circulants lupiques. Le Temps de Thromboplastine Diluée (TTD) permet de sensibiliser le temps de Quick avec une thromboplastine très diluée (habituellement au 1/500^{ème}). La présence d'un anticoagulant circulant lupique peut être détectée par un allongement du TTD. Nous déterminons le ratio malade/témoin. Le seuil d'alarme du TTD est de 1,2.

Dans notre série, comme dans la littérature, le TDD est non fait car cette technique est peu spécifique, le TTD peut être allongé devant toute diminution de l'un des facteurs explorés par le temps de Quick (VII, X, V, II). Le TTD peut être également allongé en cas d'hyperfibrinogénémie (syndrome inflammatoire) ou en présence d'anticorps anti- facteur VIII de titre élevé. Il faut bien garder en mémoire que le TTD est également perturbé en présence d'héparine [134].

a.3. Tests de la voie commune

❖ Temps de Venin Vipère Russell Dilué (DRVVT) [128]

Il s'agit d'un test de coagulation dépendant des phospholipides dont l'allongement est plus spécifique des LA que celui du TCA et plus sensible aux LA induits par les anticorps anti- β 2GPI qui sont les plus pathogènes. La coagulation est déclenchée par un venin activateur direct du facteur X en présence de phospholipides et de calcium.

✓ Principe

C'est un test chronométrique en un temps, réalisable sur automates d'hémostase (ou par méthode manuelle au bain-marie à 37°C).

✓ Réactifs et mode opératoire

Le réactif DRVVT utilisé dans l'étape de dépistage renferme du venin de vipère Russell, une faible concentration de phospholipides (assurant la sensibilité du test) et du calcium. La plupart des réactifs commerciaux sont rendus insensibles à la présence d'héparine (jusqu'à 1 U/ml) par ajout de polybrène.

Après incubation de quelques minutes à 37°C, plasma et réactif sont mélangés à volume égal et le temps de coagulation mesuré.

Un temps témoin (témoin « dépistage ») est mesuré dans chaque série sur un pool de plasma normaux. Il est de l'ordre de 30 à 40 secondes selon le réactif utilisé.

✓ Interprétation

Selon les dernières recommandations, il convient d'utiliser comme seuil de positivité de l'allongement des tests de dépistage le 99^{ème} percentile établi pour chaque laboratoire et chaque couple réactif–automate en testant au moins 40 plasmas de sujets adultes sains de moins de 50 ans. Le DRVVT est généralement considéré comme allongé pour un rapport temps du patient/temps témoin supérieur ou égal à 1,2.

Dans notre série, comme dans la littérature, le DRVVT screen était fait chez 50% de nos malades où il était supérieur à 1,2 [136].

Ce test est insensible aux déficits (ou inhibiteurs) touchant les facteurs contact XII, XI, IX, VIII et le facteur VII. Il est en revanche allongé, en dehors de la présence d'un LA, par la diminution des facteurs X, V et II et par des variations majeures du fibrinogène.

a.4. Autres tests de dépistage

❖ Temps de coagulation avec kaolin (kaolin clotting time : KCT)

Dans ce test la coagulation est déclenché par l'ajout de calcium et d'un activateur le kaolin, sans ajout de phospholipides, qui sont apportés en très faible quantité par le plasma testé. Ce test est très sensible mais est d'automatisation difficile [132].

❖ Temps de venin de vipère Taipan, Ratio Textarine/écarine :

La Textarine réactif issu de venin de *Pseudonaja Textilis* est capable d'activer la prothrombine en présence de facteur V et de phospholipides, alors que l'écarine issue de venin d'*Echis carinatus* ne nécessite pas la présence de phospholipides pour activer la prothrombine. Au dessus d'un seuil de 1,30, le ratio temps de Textarine/écarine est un marqueur de LA [132]. Ces tests ne sont plus recommandés.

b. Mise en évidence d'un inhibiteur : test de mélange [128]

Cette étape consiste à démontrer l'existence d'un « anticoagulant circulant » devant l'allongement des tests de dépistage. Elle permet le diagnostic différentiel de ces inhibiteurs acquis de la coagulation et des déficits en facteur(s).

b.1. Principe

Les tests de dépistage, TCA, DRVVT, initialement allongés, sont répétés sur un mélange du plasma à tester et d'un pool de plasmas normaux. Leur degré de correction est calculé.

b.2. Réactifs et modes opératoires

Les réactifs et conditions opératoires sont similaires à ceux de l'étape de dépistage. Les mesures sont réalisées sur un mélange à parties égales du plasma à tester et d'un pool de

plasmas normaux. Le pool « normal » peut être soit un pool de plasmas provenant de donneurs sains (congelé à -80°C après double centrifugation), soit un plasma commercial lyophilisé certifié conforme pour la recherche de LA. Dans certains cas, il est utile de réaliser le test de mélange avant puis après incubation du mélange pendant une heure à 37°C pour mettre en évidence des inhibiteurs d'action progressive (certains LA et la plupart des anti-FVIII).

b.3. Interprétation

En présence d'un inhibiteur, l'apport de plasma normal ne corrige pas l'allongement des tests de coagulation utilisés pour le dépistage.

Les critères de « non-corrrection » varient selon le test considéré.

❖ Pour le TCA

Il est recommandé de calculer l'indice d'anticoagulant circulant (IAC) (autre fois indice de Rosner) selon la formule :

$$\text{IAC} = [\text{TCA mélange} - \text{TCA témoin}] / \text{TCA patient} \times 100$$

o Un IAC supérieur à 15 signe la présence d'un inhibiteur, à caractériser.

Dans notre série, le calcul de l'indice d'anticoagulant circulant (indice de Rosner) était supérieur à 15 % et en faveur d'un ACC chez tous nos patients.

Dans l'étude faite au CHU de NICE, l'indice de Rosner était supérieur à 15% dans six cas sur 27 cas et douteux dans 21 cas (entre 12 et 15 %) [114].

Tableau X : Comparaison de l'Indice de Rosner dans notre série et la série de CHU de Nice [114]

Indice de Rosner	Série de CHU DE Nice	Notre série
Supérieur à 15%	22%	100%
Douteux	78%	0%

❖ Pour le DRVVT

Nous considérons le rapport : DRVVT mélange / DRVVT témoin. Un rapport supérieur ou égal à 1,2 est considéré comme positif : présence probable d'un LA (mais aussi possibilité d'antifacteur V, plus rarement antifacteur X).

c. Confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur : tests de neutralisation [128]

Devant l'absence de correction des tests de dépistage, cette étape assure le diagnostic différentiel entre LA et anticorps antifacteurs de la coagulation.

c.1. Principe

Certains des tests de dépistage initialement allongés sont répétés sur le plasma à tester en présence d'une forte concentration de phospholipides destinée à neutraliser l'inhibiteur, entraînant alors un raccourcissement significatif du temps de coagulation s'il s'agit bien d'un LA. En pratique, c'est essentiellement le DRVVT qui est utilisé dans cette étape car de nombreux fabricants du réactif DRVVT ont développé des coffrets intégrés contenant le réactif de DRVVT de dépistage (screen) à faible concentration en phospholipides et le réactif de DRVVT de confirmation (confirm), où le plasma est testé en parallèle sur ces deux réactifs et c'est le cas dans notre série. L'étape du mélange n'est alors plus indispensable et est donc moins réalisée en pratique.

Malgré que les tests intégrés sont de plus en plus proposés par les industriels, leur utilisation reste débattue. Le test de mélange reste intéressant quand le test de confirmation ne corrige pas le test de dépistage anormal, en particulier chez les patients sous AVK ou ayant un déficit en facteur ou un anticorps anti-facteur, ou bien dans des cas particuliers de LA très puissants, non neutralisés par les phospholipides du test de confirmation [137].

Dans notre série, comme dans la littérature, le DRVV confirm était fait chez 5 patients où nous avons remarqué un raccourcissement par l'ajout de phospholipides par rapport aux résultats de DRVV screen ce qui est en faveur de LA.

c.2. Réactifs et modes opératoires

- Réactifs DRVV de confirmation à concentration élevée en phospholipides
- Après incubation pendant quelques minutes à 37°C, plasma à tester et réactifs sont mélangés à volume égale et le temps de coagulation mesuré.

- Un temps témoin (témoin confirm) est déterminé dans chaque série de mesure sur un pool de plasmas normaux. Il est en général plus court (2 à 5s) que le témoin mesuré à l'étape de dépistage.

c.3. Interprétation

Nous calculons un rapport « normalisé » (RN) selon la formule :

$$RN = \frac{\frac{\text{DRVVT patient (dépistage)}}{\text{DRVVT témoin (dépistage)}}}{\frac{\text{DRVVT patient (confirmation)}}{\text{DRVVT témoin (confirmation)}}}$$

Chaque laboratoire doit établir ses propres valeurs seuils de positivité, par le calcul du 99^{ème} percentile, avec son couple automate-réactif, mais pour le DRVVT le test de neutralisation est généralement considéré comme positif, confirmant la présence d'un LA, si ce rapport est supérieur ou égal à 1,2.

Dans notre série, Le Ratio normalisé était calculé chez les patients qui avaient bénéficié du DRVV screen et confirm selon la formule suivante : Ratio normalisé = $\frac{\text{Ratio screen}}{\text{Ratio confirm}}$. Il était positif (sup à 1,2) et en faveur de LA chez les 5 cas.

Tableau XI : Résultats du Ratio Normalisé dans notre série

Nombre de cas	DRVV screen	DRVV confirm	Ratio normalisé
Cas 1	72,1s	44,9s	1,6
Cas 2	54s	39s	1,38
Cas 3	59,3s	38,3s	1,54
Cas 4	37,5s	35,2s	1,2
Cas 5	83,1s	40,8s	2,03

✓ STA StacLOT LA

Décrit par Triplett en 1993, c'est le test de neutralisation qui utilise une concentration importante de phospholipides (phosphatidyléthanolamine : PE) en phase hexagonale. Ce test est considéré comme positif lorsqu'il ya un raccourcissement de 8s du temps de coagulation par

rapport au TCA, mais ce seuil est à préciser pour chaque laboratoire. Le Staclot LA peut s'appliquer aux malades sous AVK.

Dans notre série, comme dans la littérature, le STA Staclot LA était fait chez seulement 2 patients soit 20 % avec un résultat positif est en faveur de LA [133].

d. Exclusion d'une coagulopathie associée [128]

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 ou du temps de Quick (TQ), 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).

Les LA de forte activité peuvent interférer dans la mesure chronométrique des facteurs de la voie endogène (VIII, IX, XI, XII) réalisée dans les conditions habituelles (c'est-à-dire sur une dilution au 1/10e du plasma à tester) en induisant des déficits apparents touchant un ou plusieurs facteurs, à des degrés divers. Il est alors recommandé de renouveler la mesure des facteurs abaissés sur des dilutions croissantes du plasma du patient (pouvant aller jusqu'à 1/80) et de calculer le taux des facteurs en appliquant au résultat le facteur de dilution, ce qui permet d'observer une normalisation progressive des taux de facteur. 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 [138]. La persistance de l'abaissement d'un facteur est en faveur d'un déficit sous-jacent ou d'un anticorps antifacteur associé.

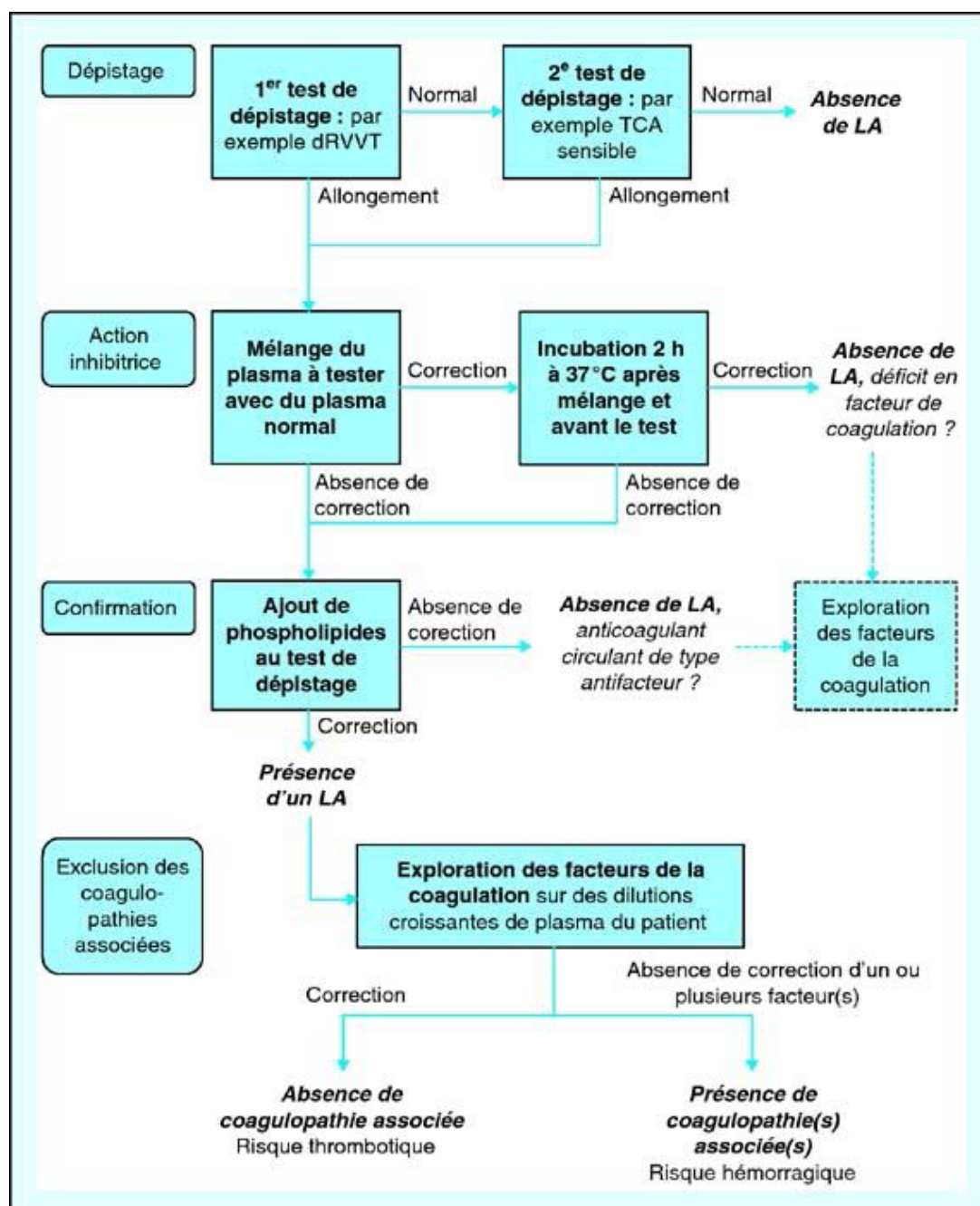


Tableau XII : Tableau récapitulatif [138]

Selon les dernières recommandations actualisées de la Société Internationale d'Hémostase et de Thrombose, les deux tests à utiliser pour la recherche de LA sont ; le DRVVT qui est particulièrement sensible aux LA induits par les anticorps anti- β_2 GPI qui sont les plus pathogènes (thromboses et complications obstétricales) et le TCA, avec un réactif réputé sensible aux LA [128].

Dans la majorité des cas, le LA est mis en évidence dans les deux systèmes DRVVT et TCA. Les patients qui ont un LA détecté uniquement par le DRVVT sont plus à risque de thrombose ou de complication obstétricale que les patients ayant un LA uniquement détecté par le TCA. En effet, le TCA est plus sensible aux LA dus aux anticorps antiprothrombine dont la présence est moins corrélée au risque thrombotique.

4. Etiologies

Dans notre série l'étiologie la plus fréquente était le lupus retrouvé chez 4 patients soit 40%. Un patient était suivi pour un myélome multiple soit 10%. Un autre était suivi pour maladie de castelman soit 10%. Un patient avait un nodule pulmonaire soit 10% et 3 n'avaient pas d'étiologie définie.

Dans une étude rétrospective, faite en 2001 à propos de 70 patients LA positifs, 9 patients présentaient un SAPL primaire (12,8%), 6 patients avaient un SAPL secondaire au LES (8,6%), 6 patients présentaient un LES (10%) et 48 patients avaient des pathologies variées (68,6%), dont 3 purpuras thrombopéniques idiopathiques (PTI), 8 gammopathies monoclonales, 6 hémopathies ou cancers et 5 maladies de Horton ou pseudo-polyarthrite rhizomélisque [139].

Nos résultats sont donc concordant avec les données de la littérature. Les lupus anticoagulants peuvent apparaître dans des pathologies variées.

Une recherche spécifique de LA doit être entreprise devant la découverte fortuite d'un allongement spontané du TCA, car il n'est pas rare de voir apparaître un LA associé ou non à d'autres anticorps antiphospholipides, dans un contexte infectieux, iatrogène (traitements par chlorpromazine, antibiotiques, interféron) ou néoplasique (hémopathies lymphoïdes, tumeurs solides).

Les LA associés à une pathologie infectieuse représentent une cause fréquente des allongements du TCA détectés en pédiatrie sur des bilans préopératoires [114]. Ces anticorps sont habituellement transitoires, disparaissant avec le traitement de l'affection sous jacente lorsqu'elle est curable ou l'arrêt du médicament inducteur, et exceptionnellement associés à des

manifestations thrombotiques. La pathogénie des antiphospholipides semble en effet être conditionnée par leur persistance, et ce n'est qu'à la suite de deux déterminations positives séparées par un délai minimum de 2 à 3 mois que la présence d'antiphospholipides pourra être prise en compte comme critère de diagnostic d'un SAPL. Les antiphospholipides ne sont donc pas spécifiques du syndrome des antiphospholipides.

5. ACC spécifiques

Dans notre série, nous n'avons pas trouvé de cas d'ACC spécifiques.

6. Nos recommandations pour le diagnostic des ACC

Après la profusion des tests proposés pour la détection des lupus anticoagulant, la démarche diagnostique actuellement recommandée en 2011 a été simplifiée [140–141] :

- o L'étape pré-analytique doit garantir un prélèvement de qualité, évitant une activation plaquettaire, et éliminant au maximum les plaquettes par double centrifugation. Il faut s'assurer de l'absence d'héparine dans le prélèvement (temps de thrombine au besoin).
- o Le pool plasma doit être irréprochable, au moins 20 donneurs sains, parfaitement déplaqueté, taux de facteur VIII très proche de 100 %. Des plasmas commerciaux spécialement dédiés à ces tests sont disponibles.
- o Il est recommandé d'associer deux tests commerciaux, le DRVVT en premier lieu car le plus spécifique et un TCA avec un réactif reconnu sensible. Cette combinaison assure actuellement le meilleur équilibre sensibilité-spécificité.
- o La confirmation de la nature phospholipidique d'un inhibiteur est réalisée par un test riche en phospholipide : DRVVT de confirmation, ou Staclot LA.
- o Le temps de Quick doit être réalisé notamment pour vérifier que le malade n'est pas sous anti-vitamines K. Il est recommandé de ne pas faire de recherche de LA tant que l'INR est supérieur à 1,5.

7. Limites et perspectives du diagnostic des ACC

Depuis quelques décennies se développent des ateliers de formation qui favorisent les échanges scientifiques. Le premier a eu lieu à Sirmione (Italie) en 1990, puis à San Antonio (Texas, Etats-Unis) en 1992, le dernier est celui qui a eu lieu à Buenos Aires en 1995. Ces activités devront continuer pour essayer de résoudre les différents problèmes qui se posent dans ce domaine.

Un des points important du diagnostic des anticoagulants circulants, et qui n'est pas encore résolu, est l'établissement de la sensibilité relative des différents tests, étant donné que la réponse dépend à la fois du plasma à étudier et du réactif à utiliser. C'est pour cette raison qu'il n'y a aucun standard anticoagulant de type lupique, pas d'unité pour l'exprimer, ni de technique pour le titrer, puisque le titre dépend du test employé.

Il y a eu quelques tentatives pour standardiser les tests de dépistage de l'anticoagulant de type lupique avec un système log-log semblable à celui utilisé pour calibrer les thromboplastines. Des plasmas de malades avec du plasma normal ont été utilisés pour éviter l'influence de déficits en facteurs de coagulation. Les problèmes posés par cette méthodologie sont d'abord l'établissement d'une méthode de référence et qu'elle soit limitée à comparer des techniques évaluant les mêmes voies d'activation. Schjetlein et al ont réalisé une étude intéressante dans ce sens, en utilisant le «rapport-lupus » d'une population normale, en assignant au seuil supérieur normal de ce rapport la valeur d'une unité anticoagulant de type lupique [96].

On peut de cette façon réaliser des dilutions d'un plasma contenant un anticoagulant de type lupique puissant avec du plasma normal et obtenir une courbe de calibration logit log pour quantifier les anticoagulants de type lupique. Il serait nécessaire de disposer d'avantage de résultats car la quantification des anticoagulants de type lupique serait sans doute importante pour l'étude de leur signification clinique et biologique.

Le problème majeur concerne la grande variation entre les laboratoires et les difficultés dans le diagnostic de l'anticoagulant de type lupique. Plusieurs études ont été réalisées récemment dans le cadre du sous-comité « lupus anticoagulant and phospholipid dependent antibodies » de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis où des échantillons [96], des réactifs, et un long questionnaire ont été envoyés à des laboratoires de référence dans différents pays de façon à avoir une idée sur le diagnostic de l'anticoagulant de type lupique dans le monde et pouvoir évaluer certains aspects méthodologiques importants.



CONCLUSION



Les anticoagulants circulants sont facilement dépistés et diagnostiqués quand ils sont puissants entraînant un net allongement des tests de coagulation, notamment celui du TCA, mais les résultats des tests réalisés à la recherche des ACC faibles sont souvent discordants. Le respect strict des procédures pré analytiques est impératif.

Les anticorps aPLs sont répartis en deux catégories, ceux mis en évidence par des tests de coagulations (LA) dont la démarche diagnostique suit un protocole bien précis mis à jour en 2009 par l'ISTH et d'autres détectés par méthodes immunoenzymatiques (aCL et anti β 2GP1) souffrant encore de problèmes de standardisation et de variabilité inter laboratoires. Une meilleure connaissance des cibles antigéniques des aPLs a considérablement fait progresser la stratégie de détection de ces anticorps. Une certaine expertise est toutefois requise de la part des biologistes et un suivi des recommandations qui évoluent au rythme des workshops internationaux régulièrement organisés.

L'apparition des auto-anticorps est rare mais est associée à un risque vital non négligeable. Un diagnostic rapide et relativement sûr ces anticorps doit être disponible dans les laboratoires de biologie médicale. Malgré une certaine standardisation des méthodes mise en place il existe une importante variabilité des méthodes. D'autres mesures sont encore nécessaires afin de réduire cette variabilité. Au sein des laboratoires le respect strict des procédures pré-analytiques est impératif. En l'absence de gold standard du fait de la diversité des ACC les seuils d'alarme des tests de dépistage doivent être précisés et varier ainsi suivant le mode de détection et suivant les laboratoires. Idéalement chaque laboratoire doit ainsi déterminer son seuil d'alarme pour chaque couple machine-test selon les recommandations des comités internationaux.



Annexe 1

Fiche d'exploitation

➤ L'identité :

- Le nom :
- Le sexe : féminin/masculin
- L'âge :

➤ Le service d'origine :

➤ Les antécédents :

• Les ATCDS innés :

- Déficit en protéine C : ☐oui ☐non
- Déficit en protéine S : ☐oui ☐non
- Déficit en antithrombine : ☐oui ☐non
- Autres antécédents :

• Les ATCDS acquis :

• Les antécédents thromboemboliques :

- | | | |
|---------|------------------------------|------------------------------|
| o IDM : | ☐ oui | ☐ non |
| o EP: | ☐ oui | ☐ non |
| o TVP : | ☐ oui | ☐ non |
| o AVC : | ☐ oui | ☐ non |

• Les antécédents obstétricaux :

- | | | |
|---|------------------------------|-------------------------------|
| o fausses couches | ☐ oui | ☐ non, |
| Si oui : à combien de semaines d'aménorrhée | | |
| o morts né : | ☐ oui | ☐ non |
| o pré-éclampsie : | ☐ oui | ☐ non |

- | | | |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| • Maladies auto immuns : | ☐ oui | ☐ non |
| Si oui laquelle : | | |

➤ Les circonstances de découverte :

1) Cliniques

- | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| • Les thromboses : | ☐ oui | ☐ non |
| o Le siège : | | |
| • Autres circonstances de découverte : | | |

2) Biologiques

- Bilan pré opératoire : ☐oui ☐non
- Découverte systématique : ☐oui ☐non

3) Diagnostic des ACC

- Temps de Quick:
- Temps de cephaline + activateur :

Si TCA allongé

Calcule de l'indice de Rosner

- IR inférieur à 12% : ☐oui ☐non
- IR supérieur à 15% : ☐oui ☐non

Si IR supérieur à 15%

- STA stacLOT LA :
- STA stacLOT DRVV SCREEN :

Si DRVV SCREEN supérieur à 1.2

- STA stacLOT DRVV CONFIRM :
- Ratio normalisé :

➤ les traitements :

- héparine : ☐oui ☐non, durée :
- AVK : ☐oui ☐non, durée : INR cible :
- Les anticoagulants oraux directs :
- les antiagrégants plaquettaires :
- autres :

Annexe 2

I. SAPL primaire et SAPL secondaire

1. Caractéristiques [142]

Le SAPL est une affection auto-immune caractérisée sur le plan clinique par des événements thrombotiques ou obstétricaux et sur le plan immunologique par la présence d'auto-anticorps favorisant la thrombose. Le SAPL est caractérisé par son hétérogénéité et ses critères diagnostiques évolutifs, aussi bien sur le plan clinique que biologique, ce qui peut parfois compliquer la démarche diagnostique.

Le SAPL est considéré comme primaire s'il n'est pas associé à aucune autre maladie sous-jacente, en particulier auto-immune. Le terme de SAPL secondaire est souvent employé pour le SAPL survenant chez un patient présentant un lupus systémique ou une autre maladie systémique auto-immune. Le SAPL primaire, dans son versant non obstétrical à une prédominance féminine moindre que le lupus et un âge de début en moyenne plus élevé de 5 à 10 ans que celui du lupus systémique. Les principales séries de la littérature avaient un âge moyen de 30 ans. Néanmoins, toutes les tranches d'âge sont concernées, y compris les enfants. La prévalence des aPL au cours du lupus varie selon les séries de 7% à 65% pour le LA, de 17% à 87% pour les aCL, et de 20% à 40% pour l'anti-β2GPI.

Cette dispersion est liée à la sensibilité des méthodes utilisées, au nombre de déterminations par patient (le titre des anticorps pouvant fluctuer dans le temps) et à la durée du suivi. Ces anticorps sont rares dans la population générale : 2% à 4% selon qu'il s'agit d'immunoglobulines G (IgG) aCL ou d'IgM (aCL), augmentant sensiblement chez les sujets très âgés. Dans ce cas il s'agit alors de vieillards et porteurs de poly pathologies nécessitant des prises médicamenteuses variées, elles-mêmes inductrices d'aPL.

Chez la femme enceinte, la prévalence des aPL serait de 1% à 1,8%. La prévalence du SAPL au cours du lupus systémique a probablement été surestimée ; la méta-analyse de Love et Santoro faisait état d'un chiffre de 42% chez les lupus porteurs d'un LA contre 12% chez ceux n'ayant pas de LA [143]. Selon Hughes, 40% des 300 lupus avec aCL ont fait des thromboses contre 18% des 364 lupus sans aCL [144]. Il n'existe aucune étude permettant de chiffrer la prévalence du SAPL primaire dans la population générale. Les seuls chiffres disponibles concernent la prévalence des aPL au cours de situations pathologiques tels que les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde chez les sujets jeunes. Ainsi, chez les sujets de moins de 50 ans, le SAPL serait associé à 36% des nouveaux accidents vasculaires cérébraux (AVC).

La présence d'aPL constitue un véritable facteur de risque vasculaire artériel (cerveau, cœur) et pour certains veineux. Enfin les enquêtes familiales ont montré que 10% à 20% des malades ayant un SAPL ont, parmi leur ascendants ou descendants direct, des sujets souffrant également d'un SAPL ou d'une maladie auto-immune : lupus systémique ou lupus incomplet surtout, mais aussi thyroïdite, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie,....

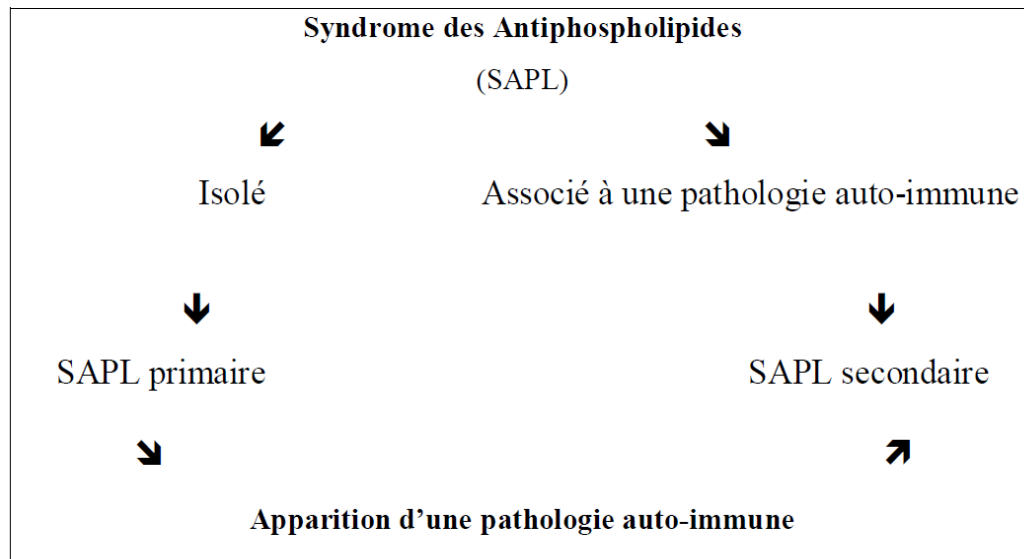


Figure 23 : Notion de syndrome des SAPL primaire et secondaire [145]

2. Nomenclature du SAPL

Au symposium de Sydney, il a été déconseillé d'utiliser le terme générique de SAPL secondaire mais de préciser à quelle maladie le SAPL était associé (SAPL associé à un lupus systémique, à une sclérodermie systémique ou à une autre pathologie auto-immune ou non).

En novembre 2004, une conférence préalable au XI Congrès international sur les anticorps antiphospholipides, a permis la révision des critères de Sapporo, et publiée comme consensus en 2006 [146]. En effet les critères de Sapporo souffrent de manque de spécificité et de sensibilité vis-à-vis des patients âgés et présentant des facteurs de risques thrombotiques acquis ou constitutionnels [147]. La principale nouveauté dans les critères de Sydney est l'introduction des anticorps anti- β 2GP1 de classe IgG ou IgM, à côté du lupus anticoagulant et des aCL IgG ou IgM (supérieurs respectivement à 40 GPL ou MPL, ou au 99 percentile). L'intervalle de temps pour la persistance de positivité des tests est passé de 6 à 12 semaines pour éliminer les aPL post-infectieux transitoire.

Tableau XIII : Critères diagnostic du SAPL selon Sydney [146]

➡ Manifestations cliniques (une manifestation) - Thromboses vasculaires : artérielles, veineuses profondes, capillaires confirmées par imagerie doppler ou histologie. - Complications obstétricales : - ≥ 1 mort fœtale in utero inexpliquée (> 10 semaines de gestation) - ≥ 1 accouchement prématuré (< 34 semaines de gestation) suite à une pré-éclampsie sévère, une éclampsie ou une insuffisance placentaire - ≥ 3 fausses couches spontanées consécutives inexpliquées (< 10 semaines de gestation). ➡ Anomalies biologiques (une anomalie) - Anticoagulant circulant de type lupique (selon recommandation ISTH). - Anticorps anti-cardiolipine IgG ou IgM : > 40 GPL (pour les IgG) ou MPL (pour les IgM) ou > 99^{ème} percentile (par ELISA standardisé). - Anticorps anti-β2GP1 IgG ou IgM (> 99^{ème} percentile) (par ELISA standardisé). Au moins deux déterminations séparées de 12 semaines ou plus.

Le diagnostic ne peut être retenu s'il y a moins de 12 semaines ou plus de 5 ans entre les manifestations cliniques et la positivité des anti-phospholipides.

Tableau XIV : Critères de classification de syndrome des SAPL : critères biologiques [148]

Au moins un des critères biologiques doit être mis en évidence Critères biologiques - o Présence d'un anticoagulant circulant (« lupus anticoagulant » [LA]), à 2 reprises au moins, à 12 semaines d'intervalle au moins, mis en évidence en suivant les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis - o Anticorps anti-cardiolipine (aCL) d'isotype IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40UGPL ou UMPL, ou > 99^{ème} percentile), présents à 2 reprises à 12 semaines d'intervalle au moins, par Elisa standardisé - o Anticorps antiβ2-glycoprotéine I d'isotype IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 99^{ème} percentile), présents à 2 reprises à 12 semaines d'intervalle au moins, par Elisa standardisé Classification biologique - o Catégorie I : plusieurs critères biologiques présents (quelle que soit la combinaison de critères biologiques positifs) - o Catégorie IIa : LA seul - o Catégorie IIb : aCL seul - o Catégorie IIc : anti-β₂-glycoprotéine I seul
--

3. Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)

3.1. Définition

Chez une minorité de malades atteints de SAPL, primaire ou en contexte lupique, les thromboses surviennent d'emblée de façon multiple, au cours d'un processus aigu responsable d'une défaillance multiviscérale conduisant souvent au décès : il s'agit du « syndrome catastrophique des antiphospholipides ».

Ce syndrome a été décrit en 1992 par Asherson [149]. Il est caractérisé par la survenue simultanée de thromboses multiples, typiques par leur prédominance microcirculatoire, pouvant conduire à un tableau de défaillance multiviscérale [150-151]. Des macro thromboses artérielles ou veineuses peuvent parfois s'y associer. Le CAPS concerne moins de 1% des patients avec syndrome des antiphospholipides (SAPL) dans la cohorte européenne de 1000 patients mais jusqu'à 7 % dans une étude multi-centrique récente impliquant nos centres [152,153]. La majorité des données disponibles sur ce syndrome proviennent du registre international des CAPS créé en 2000 qui comprend plus de 500 patients en 2015 (données en cours de publication) [150,154-155].

Le CAPS conduit, en quelque jour ou semaines, à une défaillance poly viscérale associant notamment : atteinte rénale, détresse cardiorespiratoire et diverses manifestations digestives ou cutanées. L'atteinte prédominante des petits vaisseaux constitue une des différences essentielles avec le SAPL classique. Cette microvasculopathie concerne de façon concomitante plusieurs organes : poumon, cœur, cerveau, reins, foie, surrénales, pancréas, intestin....

3.2. Critères de classification

Les critères de classification du CAPS établis en 2003 [156] et modifiés en 2010 [157] sont résumés dans le tableau.

Critères de classification

Tableau XV : Syndrome catastrophique des antiphospholipides: consensus international sur les critères de classification [156] et révision selon [157].

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 anticardiolipine et/ou anti β 2-GP1).
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 12 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 ^{ème} événement clinique une semaine à un mois après le début du CAPS, en dépit du traitement anticoagulant.

L'atteinte rénale est définie par une augmentation de 50% de la créatinine, une HTA sévère (>180/100mmHg) et/ou une protéinurie >0,5g/24heures. Notons que l'atteinte hématologique ne compte pas comme un «organe» atteint [156].

En 2010, ces critères ont été en partie revus par un groupe d'expert lors du 13^e congrès sur le SAPL (à Galveston, USA). Par analogie aux modifications des critères du SAPL, le critère biologique du CAPS (critère n°4) inclut maintenant les anticorps anti- β 2GP1 et nécessite un contrôle de la biologie antiphospholipides après au moins 12 semaines (au lieu de 6) [157].

3.3. Données épidémiologiques [158]

L'analyse d'une série rétrospective de 280 cas de CAPS issus du registre [154] a permis de préciser certaines données épidémiologiques. Le CAPS est une maladie du sujet jeune (âge moyen de survenue : 37 $\pm$ 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 lupus systémique (40%) complet ou incomplet (moins de 4 critères de l'ACR), rarement une polyarthrite rhumatoïde, une sclérodermie ou une connectivite mixte.

3.4. Anomalies biologiques

Une thrombopénie avec moins de 100 000 plaquettes par mm³ concerne la majorité des malades. Une hémolyse immunologique est également fréquemment rencontrée. Un tiers des patients a au moins un stigmate de coagulopathie de consommation intravasculaire disséminée. La différence clinique essentielle est l'absence de saignement spontané dans le SAPL catastrophique. L'association d'un anticoagulant de type lupique et d'un anticorps anticardiolipine, le plus souvent d'isotype IgG et à titre élevé, est retrouvée dans la quasi totalité des cas.



Résumé

Les anticoagulants circulants sont des inhibiteurs acquis de la coagulation. Leur recherche permet de préciser l'origine d'une augmentation des tests de coagulation dont le Temps de céphaline avec activateur et le Temps de Quick.

Dans ce travail nous rapportons l'expérience du Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 2 ans, allant de 2014 à 2016, à propos de 10 cas d'anticoagulants circulants. L'âge moyen de nos patients était de 44,4 ans avec des extrêmes allant de 2 ans à 60 ans.

La découverte fortuite de l'anticoagulant circulant lors d'un bilan systématique était prédominante dans notre série, avec une proportion de 60 %.

Les anticoagulants circulants peuvent être subdivisés en deux groupes d'expression clinique distincte ; Les anticoagulants circulants lupiques dirigés contre une phase de coagulation qui exposent à des accidents thrombotiques et les anticoagulants circulants spécifiques d'un facteur de coagulation qui exposent à des accidents hémorragiques.

Le diagnostic des lupus anticoagulants est basé sur des critères définis par le sous-comité « lupus anticoagulant/anticorps antiphospholipides » de la Société Internationale d'Hémostase et Thrombose, comporte quatre étapes :

Etape de dépistage réalisée par le temps de céphaline avec activateur et le temps de venin de vipère Russel screen. Dans notre série le temps de céphaline avec activateur était allongé chez 70 % des cas, le temps de venin vipère Russel était fait chez 50% des cas où il était positif (supérieur à 1.2) et en faveur de lupus anticoagulant.

Mise en évidence d'une activité inhibitrice par le calcul de l'indice d'anticoagulant circulant (indice de Rosner). Dans notre série, l'indice d'anticoagulant circulant était supérieur à 15% chez tous les patients.

Confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur par raccourcissement des tests de coagulation après l'ajout d'un excès de phospholipides réalisée par le temps de venin vipère Russel confirm ; qui était effectivement raccourcit par rapport au screen dans notre série. Nous avons calculé le Ratio Normalisé et le résultat était supérieur à 1,2 ce qui confirme la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique.

La dernière étape consiste à exclure une coagulopathie associée.

L'étiologie prépondérante dans notre série était dominée par le lupus érythémateux avec une proportion de 40 % des cas.

ABSTRACT

The circulating anticoagulants are acquired inhibitors of coagulation. Their research makes it possible to specify the origin of an increase the tests of coagulation of which the cephalin Time with activator and the Time of Quick.

On this project we report the experience of the Laboratory of Hematology of the Avicenne Military Hospital of Marrakech.

It is a retrospective study spread over a period of 2 years, from 2014 to 2016, about 10 cases of circulating anticoagulants. The average age of our patients was 44.4 years with a range from 2 years to 60 years.

The discover fortuite of the circulating anticoagulant in the course of systematic test was predominant in our series, with a proportion of 60%.

The circulating anticoagulants can be subdivided into two distinct clinical expression groups ; the circulating lupus anticoagulants directed against a coagulation phase which expose to thrombotic accidents and circulating anticoagulants specific to a coagulation factor that expose to haemorrhagic accidents.

The diagnosis of lupus anticoagulant is based on criteria defined by the subcommittee "Lupus anticoagulant / antiphospholipid antibody" of the International Society of Thrombosis and Hemostasis, Includes four steps :

Screening step realized by the cephalinTime with activator and dilute Russell's viper venom time. In our series the cephalin Time with activator was prolonged in 70% of the cases. The dilute Russell's viper venom time was done in 50% of cases where it was positive (higher than 1.2) and in favor of lupus anticoagulant.

Demonstration of an inhibitory activity by calculation of the circulating anticoagulant index (Rosner index). In our series, the circulating anticoagulant index was higher than 15% in all patients.

Demonstration of phospholipid dependence by shortening the coagulation tests after the addition of an excess of phospholipids realized by dilute Russell's viper venom time confirm, Which was actually shortened compared to the screen in our series. We calculated the Normalized Ratio and the result was higher than 1.2, which confirms the presence of a lupus anticoagulant.

The last step is to exclude associated coagulopathy.

The predominant etiology in our series was dominated by lupus erythematosus with 40% of cases.

ملخص

مضادات تخثر الدم هي كابحات مكتسبة للتخثر. يمكن البحث عن هاته المضادات من تحديد سبب اختلال أي من اختبارات التخثر الدموي بما فيها وقت السيفالين مع محفز ووقت كويك. في هذا العمل نقدم تجربة مختبر امراض الدم في المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش. يتعلق الامر بد راسة استعادية على مدى 2 سنوات -2014- 2016 . حوالي 10 حالات مضادات تخثر الدم. وكان متوسط عمر المرضى 44.4 سنة، بدءا من 2 سنة إلى 60 سنة. الاكتشاف المصادف لمضاد تخثر الدم كان سائدا في هذه السلسلة، مع نسبة 60%. تنقسم مضادات تخثر الدم الى قسمين. الذئبة المضادة للتخثر الدموي وهي موجهة ضد مرحلة من مراحل التخثر الدموي وتتسبب في اعراض خثارية.و كابحات خاصة بعامل من عوامل التخثر و التي تتسبب في نزيف. يستند تشخيص مضادات تخثر الدم على معايير من طرف اللجنة الفرعية « lupus anticoagulant/anticorps antiphospholipides » وذلك عبر اربع مراحل مرحلة الفحص الاولي و التي تستند على وقت السيفالين مع محفز ووقت الفينان فيبر غوسل.في هذه السلسلة وقت السيفالين مع محفز كان ممدودا عند 70 في المئة من الحالات ووقت الفينان فيبر غوسل كان ايجابيا عند 5 حالات. مرحلة تبيين النشاط المكبح عن طريق حساب مؤشر مضاد تخثر الذئبة (مؤشر روزنر). في هذه السلسلة مؤشر مضاد تخثر الذئبة كان اكبر من 15 بالمئة عند كل الحالات. تأكيد فوسفورية الاعتماد بتقصير اختبارات التخثر بعد إضافة فائض من الدهون الفوسفاتية باستعمال ووقت الفينان فيبر غوسل التاكيدي. والذي تقلص بالمقارنة مع الفحص الاولي في هذه السلسلة. حسبنا النسبة الموحدة وكانت النتيجة اكبر من 1.2 مؤكدا وجود الذئبة المضادة للتخثر الدموي. الخطوة الأخيرة هي استبعاد نقص في عامل من عوامل تخثر الدم المسببات السائدة في سلسلتنا كانت الذئبة الحمامية المناعية بنسبة 40 في المئة.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Martin-Toutain,**
Maladies acquises de la coagulation ACC, Service d'hématologie Biologique, GH Pitié-Salpêtrière-Paris.
2. **Wassermann A, Neisser A, Bruck C.**
Eine serodiagnostische reak- tion bei syphilis. Deutsche Med Wochenschr 1906;32:745—6.
3. **Pangborn MC.**
A new serologically active phospholipid from beef heart. Proc Soc Exp Biol Med 1941;48:484—6.
4. **Moore JE, Mohr CF.**
Biologically false-positive tests for syphilis. JAMA 1952;150:463—73.
5. **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.
6. **Soulier JP, Boffa MC.**
Avortements à répétition, thromboses, anticoagulant circulant. Nouv Presse Med 1980;9:859—65. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young.
7. **CG, Loizou S.**
Anticardiolipin antibodies: detection by radioim- munoassay and association with thrombosis in SLE. Lancet 1983;2:1211—4.
8. **Loizou S, McCrea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC, Har- ris 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
9. **Hughes GR.**
The anticardiolipin syndrome. Clin Exp Rheumatol 1985;3:285—6.
10. **Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV.**
Clinical and serological features of the “antiphospholipid syndrome”. Br J Rheumatol 1987;26(Suppl. 2):19.
11. **Simone JV, Cornet JA, Abilgaard CF.**
Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus Blood 1968 ; 31 / 806-12.

12. **Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Bude U, van Geredon PJJ, Mohiri H, et al .**
Acquired von Willebrand syndrome : data from an international registry. Thromb Haemost 2000 ; 84 : 345–9.
13. **Briat A, Tapon–Bretaudière J.**
Le syndrome de Willebrand acquis . Hematologie 2005 ;11 :111–6.
14. **<http://www.adhet.org>**
15. **Hesmostase et thrombose,**
4ème édition J.Leryoy et Al. Coagulation.
16. **Nathan N, Julia A,**
Trouble de l'hémostase aux urgences. Elsevier, 2007, 25–080–20.
17. **A. Masrar, A. Jaaidi, R. Seddik, S. Benkirane.**
Laboratoire Central d'Hématologie, Centre hospitalier Ibn Sina, Rabat Journal de biologie médical / Avril 2012 N°1
18. **B Boneu, J.P Cazenave J Sampol, D Arnoux, B**
Boutière, Elsevier 2004, Pages 71– 81.
19. **Olivier Reynard, Beatriz Escudero–Perez,Viktor Volchkov.**
Dérégulation de l'hémostase dans les infections à filovirus. médecine/sciences 2015 ; 31 : 143–50
20. **EL FIHRI N , YAACOUBI A.**
l'hémostase physiologie et exploration.la chronique IBN ROCHD, n°3 décembre 1996
21. **Françoise Baledent, Biologiste,**
Hôpital de Saint–Denis, 93205, France.
22. **Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B et al.**
Blood–born tissue factor : another view of thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A 1999 ; 96 : 2311–5.
23. **Furie B.**
Pathogenesis of thrombosis, Hematology. American society of Hematology, Educational Program book, 2009 ; 255–8.

24. **Ismail ELALAMY, François DEPASSE, Gregoris GEROTZIAFAS, Meyer-Michel SAMAMA.**
RAPPELS DE LA PHYSIOPATHOLOGIE ET DE LA SÉMIOLOGIE CLINICOBIOLOGIQUE (2016)
25. **SIE P.**
coagulation, hématologie clinique et biologique, 1998, pp : 393-398
26. **Abrèges d'hématologie et transfusion, J-P Lévy, B. Varet, J-P Clauvel, F. Lefrère,**
2ème édition MASSON.
27. **CHAPPEY B, HORILOU M, CONARD J , SAMAMA M .**
Diagnostic biologique des anticoagulants circulants. Feuillet de biologie, vol XXVIII, N°159 , 1987, pp : 19-29
28. **J. Masliah-Planchon , L.**
Darnige*.Anticorps antiphospholipides et hémostase. Service d'hématologie biologique, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France 2012.
29. **Les autoanticorps anti-phospholipides sont devenus bien hétérogènes. M.**
Sanmarco Laboratoire d'immunologie, hôpital de La Conception, 147, 2011
30. **Harris EN, Baguley E., Asherson RA, Hugue GRV.**
Clinical and serological features of the « antiphospholipides syndrome » Br J. Rheumatol 1987 :26 :19.
31. **Boffa MC, Boinot C, De Carolis S, Rovere-Querini P, Aurousseau MH, Allegri F, et al.**
Laboratory criteria of the obstetrical antiphospholipid syndrome. Data from a multicentric prospective European women cohort. Thromb Haemost 2009;102: 25—8.
32. **Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, et al.**
Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet 1983;2:1211-4.
33. **Schultze HE.**
Glycoproteins of human plasma. Bull Schweiz Akad Med Wiss 1961;17:77—91.
34. **Añgar C, de Groot PG, Levels JH, Marquart JA, Meijers JC.**
Beta2- glycoprotein I is incorrectly named apolipoprotein H. J Thromb Haemost 2009;7:235—6.

35. **Iverson GM, Victoria EJ, Marquis DM.**
Anti-beta2 glycoprotein I (beta2GPI) autoantibodies recognize an epitope on the first domain of beta2GPI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95: 15542—6.
36. **Sanmarco M, Soler C.**
Heterogeneity of anti-2-glycoprotein I. *Nouv Rev Fr Hematol* 1995;37:S57—60.
37. **Rym Ellouze,**
Sami Guermazi, *Revue Francophone des Laboratoires* 2011, 436 : 83–88.
38. **Spiros Miyakis, Bill Gianna Kopoulos, Steven A.**
Krilis Beta 2 glycoprotein I,
Function in health and disease. *Science direct Elsevier*, 2004 ;114 :335–346.
39. **Selva-O'Callaghan A, Ordi-Ross and al .**
Ig A anticardiolipin antibodies—relation with other antiphospholipid antibodies and clinical significance. *Thromb Haemost* 1998 ;25 :675–80.
40. **Fanopoulous D, Teodorescu MR,, Varga J Teodorescu M,**
High frequency of abnormal levels of IgA anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with systemic lupus erythematosus : relationship with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998, 25 :675–80.
41. **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.
42. **Arnout J.**
Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001;86:83—91.
43. **Roubey RAS, Pratt CW, Buyon JP, Winfield JB.**
Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon 2-glycoprotein I. *J Clin Invest* 1992;90:1100—4.
44. **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.
45. **Bervers EM, Galli M.**
Cofactors involved in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1992;1:51—3.

46. **Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, Herbst KD, Schwartz DB.**
A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood* 1983;61:684—92.
47. **Rym Ellouze*, Sami Guermazia.**
Le syndrome des anti-phospholipides. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* – NOVEMBRE 2011 – N°436 //
48. **Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, Herbst KD, Schwartz DB.**
A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood* 1983;61:684—92.
49. **Arvieux J, Darnige L, Caronc and al.**
Development of an Elisa for autoantibodies to prothrombin showing their prevalence in patients with lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 1995, 74 : 1120–5
50. **Wu JR, Lentz Br,**
Phospholipid-specific conformational changes in human prothrombin upon binding to procoagulant acidic lipid membranes. *Thromb Haemost* 1994;71 :596–604.
51. **Galli M, Beretta G, Daldossi M, Bevers EM, Barbui T.**
Different anticoagulant and immunological properties of antiprothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1997;77:486—91.
52. **Bardin N, Alessi MC, Dignat-George F, Vague IJ, Sampol J, Harle JR, et al.**
Does the anti-prothrombin antibodies measurement provide additional information in patients with thrombosis? *Immunobiology* 2007;212:557—65.
53. **Sugi T, McIntyre JA.**
Phosphatidylethanolamine induces specific conformational changes in the kininogens recognizable by antiphosphatidylethanolamine antibodies. *Thromb Haemost* 1996;76:354—60.
54. **Sugi T, McIntyre JA.**
Certain autoantibodies to phosphatidylethanolamine (aPE) recognize factor XI and prekallikrein independently or in addition to the kininogens. *J Autoimmun* 2001;17:207—14.
55. **Gris JC, Quere I, Sanmarco M, Boutiere B, Mercier E, Amiral J, et al.**
Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss. The Nimes Obstetricians and Haematologists Study-NOHA. *Thromb Haemost* 2000;84:228—36.

56. **Sugi T, Matsubayashi H, Inomo A, et al.**
Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss. *Obstet Gynaecol Res* 2004;30:326—32.
57. **Sanmarco M, Alessi MC, Harle JR, Sapin C, Aillaud MF, Gentile S, et al.**
Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses. *Thromb Haemost* 2001;85: 800—5.
58. **Sanmarco M, Gayet S, Alessi MC, Audrain M, de Maistre E, Gris JC, et al.**
Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2007;97:949—54.
59. **Matsuda J, Gotoh M, Saitoh N, Gohchi K, Tsukamoto W, Yamamoto T.**
Antiannexin V antibody in the sera of patients with habitual fetal loss or preeclampsia. *Thromb Res* 1994, 75 : 105–6.
60. **Hachulla E et Arvieux J.**
Syndrome des antiphospholipides. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris, Hématologie, 13-022-C-10,2001
61. **antiphospholipid antibodies :**
récent progress on their origin and pathogenicity Editorial, *Joint Bone Spine* 71, Elsevier (2004) 172_174
62. **Sanmarco Marielle.**
LE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES : ASPECTS BIOLOGIQUES. *Revue Française des Laboratoires* 2002; 2002 (341) : 10–14.
63. **Cariou R, Tobelem G, Bellucci S, Soria J, Soria C, Maclouf J, et al.**
Effect of lupus anticoagulant on antithrombogenic properties of endothelial cells – inhibition of thrombomodulin-dependent protein C activation. *Thromb Haemost* 1988;60:54–8.
64. **Marciniak E, Romond EH.**
Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood* 1989;74: 2426–32.
65. **Regnault V, Beguin S, Wahl D, de Maistre E, Coenraad Hemker H, Lecompte T.**
Thrombinography shows acquired resistance to activated protein C in patients with lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 2003;89:208–12.

66. **Merrill JT, Zhang HW, Shen C, Butman BT, Jeffries EP, Lahita RG, et al.**
Enhancement of protein S anticoagulant function by beta 2-glycoprotein I, a major target antigen of antiphospholipid antibodies: beta 2-glycoprotein I interferes with binding of protein S to its plasma inhibitor, C4b-binding protein. *Thromb Haemost* 1999;81:748-57.
67. **Hurtado V, Montes R, Gris JC, Bertolaccini ML, Alonso A, Martinez-Gonzalez MA, et al.**
Autoantibodies against EPCR are found in antiphospholipid syndrome and are a risk factor for fetal death. *Blood* 2004;104:1369-74.
68. **J. Masliah-Planchon, L. Darnige*.**
Anticorps antiphospholipides et hémostasie. Service d'hématologie biologique, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France. *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 181-188
69. **Andree HA, Stuart MC, Hermens WT, Reutelingsperger CP, Hemker HC, Frederik PM et al.**
Clustering of lipid-bound annexin V may explain its anticoagulant effect. *JBiol Chem* 1992 ;267/17907-12.
70. **de Laat B, Wu XX, Van Lummel M, Derksen RH, de Groot PG, Rand JH.**
Correlation between antiphospholipid-antibodies that recognize domain I of beta 2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5, *blood* 2007 ;109/1490-4.
71. **Rand JH,Wu XX,Andree HA,Lockwood CJ,Guller S, Scher J, et al .**
Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome-a possible thrombogenic mechanism, *N Engl J Med* 1997 ; 337 :154-60.
72. **Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, HathcockJJ, Taatjes DJ.**
Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibodybeta2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood* 2008,112 :1687-95.
73. **Szymezak J, Ankri A, Fischer AM,**
Darnige LHydroxychloroquine : une nouvelle approche thérapeutique des manifestations thrombotiques du syndrome des antiphospholipides. *Rev Med Interne* 2010 ;115 :2292 9.
74. **J. Szymezak, A. Ankri, A.-M. Fischer, L. Darnige.**
Hydroxychloroquine : une nouvelle approche thérapeutique des manifestations thrombotiques du syndrome des antiphospholipides. *Rev Med Interne* 2010 ;31 :854-7.

75. **Adams MJ, Donohoe S, Mackie IJ, Machin SJ.**
Anti-tissue factor pathway inhibitor activity in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2001;114:375–9.
76. **Forastiero RR, Martinuzzo ME, De Larrañaga G, Broze GJ.**
Antibodies to tissue factor pathway inhibitor are uncommonly detected in patients with infection-related antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2003;1:2250–1.
77. **Salemink I, Blezer R, Willems GM, Galli M, Bevers E, Lindhout T.**
Antibodies to beta 2-glycoprotein I associated with antiphospholipid syndrome suppress the inhibitory activity of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2000;84:653–6.
78. **Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT et al.**
Antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002 ;46 :1019– 27.
79. **Godeau B, Piette JC, Fromont P, Inrator L, Schaeffer A, Bierling P,**
Specific antiplatelet glycoprotein autoantibodies are associated with the thrombocytopenia of primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1997 :98 :873–9.
80. **Moulis G, Delavigne K, Huguet F, Fortenfant F, Beyne-Rauzy O, Adoue D.**
Profil des anticorps antiphospholipides et risques de thromboses : étude comparative entre thrombopénie immunologique chronique et syndrome des antiphospholipides primaire. *Rev Med Interne* doi :10.1016 /j.revmed.2011.07.014.
81. **Shi T, Giannakopoulos B, Yan X, Yu P, Berndt MC, Andrews RK, et al**
Anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in complex with beta 2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V. *Arthritis Rheum* 2006 ;54 :2558–67.
82. **Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, Raschi E, Liu X, Romay-Penabad Z, De Micheli V, et al.**
Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis :in vivo studies. *Ann Rheum Dis* 2007 ;66 :1327–33.
83. **Lellouche F, Martinuzzo M, Said P, Maclouf J, Carreras LO.**
Imbalance of thromboxane/ prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. *Blood* 1991.78 :2894–9.

84. **Pierangeli SS, Colden–Stanfield M, Liu X, Barker JH, Anderson GL, Harris EN,** Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation* 1999 ;99 :1997–2002.
85. **Reverter JC, Tassies D, Font J, Khamashta MA, Cervera R, et al ;** Effects of human monoclonal anticardiolipin antibodies on platelet function and on tissue factor expression on monocytes. *Arthritis Rheum* 1998 ;41 :1420–7.
86. **Simantov R, Lasala JM, Lo SK, Gharavi AE, Sammaritano LR, Salmon JE, et al** Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995.96 :2211–9.
87. **Romay–Penabad Z, Montiel–Manzano MG, Shilagard T, Papalardo E, Vargas G, Deora AB, et al.** Annexin A2 is involved in antiphospholipid antibody-mediated pathogenic effects in vitro and in vivo .*Blood* 2009 ; 114 :3074–83.
88. **Pierangeli SS, Vega–Ostertag ME, Raschi E, Liu X, Romay–Penabad Z, De Micheli V, et al.** Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis :in vivo studies. *Ann Rheum Dis* 2007 ;66 :1327–33.
89. **Satta N, Kruithof EK, Fickentscher C, Dunoyer–Geindre S, Boehlen F, Reber G, et al.** Toll-like receptor 2 mediates the activation of human monocytes and endothelial cells by antiphospholipid antibodies, *Blood* 2011 ;117 (20) :5523–31.
90. **Raschi E, Testoni C, Bosisio D, Borghi MO, Koike T, Mantovani A et al.** Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies, *Blood* 2003,101 :3495–500.
91. **Vega–Ostertag M, Casper K , Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS.** Involvement of p 38MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies, *Arthritis Rheum* 2005 ;52 :1545–54
92. **Cuadrado MJ, Lopez–Pedrera C, Khamashta MA, Camps MT, Tinahones F, Torres A, et al.** Thrombosis in primary antiphospholip syndrome : a pivotal role for monocyte tissue factor expression, *Arthritis Rheum* 1997 ;40 :834–41
93. **Petri M.** Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000 ; 15 : 145–51.

94. **Simmelink MJ, Derksen RH, Arnout J, De Groot PG.**
A simple method to discriminate between beta 2-glycoprotein I- and prothrombin-dependent lupus anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2003;1:740-7.
95. **de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG.**
Beta 2- glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2004;104:3598-602.
96. **Diagnostic BIOLOGIQUE des ACC.**
Thèse RABAT 2013
97. **Aurélien Lebreton, Géraldine Lavigne,**
Anti-FVIII and anti-FIX antibodies . *Revue Francophone des laboratoires*, 2012, 443, 55-62.
98. **Scandella D, Mahoney SDG, Mattingly M, Roeder D, Timmos L, Fulcher CA.**
Epitope mapping of human factor VIII antibodies by deletion analysis of factor VIII fragments expressed in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ;85 : 6152-6
99. **Prescott R, Nakai H, Saenko EL, Scharrer I, Nisson IM, Humphries JE, Hurst D, and al**
Scandella D and the Recombinate and Kogenate Study Groups.
The inhibitor antibody response is more complex in hemophilia A patients than in most of nonhemophiliacs with Factor VIII autoantibodies. *Blood* 1997 ; 89 : 3663-71.
100. **Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Misra N, et al.**
The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in hemophilia A. *N Engl J Med* 2002;346(9):662-7.
101. **Aurousseau MH, Boffa MC.**
Anticoagulants circulants en dehors de l'hémophilie. Les inhibiteurs spécifiques d'un facteur de la coagulation. Editions techniques, *Encyclo Med Chir (Paris, France), Hématologie*, 13022C, 1991,5P.
102. **Chediak J, Madej-Zevin P, Ratnoff OD, Goldsmith GH, Everson B,**
Studies on a circulating anticoagulant inhibiting factor XI in a patient with congenital deficiency and carcinoma of the prostate. *Br J Haematol* 1986 ;63 :123-33.
103. **Casonato A, Pontara E, Doria A, Bertomoro A, Cattini MG, Gambari PF, et al.**
Lack of multimer organization of von Willebrand factor in an acquired von Willebrand syndrome. *Br J Haematol* 2002;116:899-904.

104. **Siaka C, Rugeri L, Caron C, Goudemand J.**
A new ELISA assay for diagnosis of acquired von Willebrand syndrome. *Haemophilia* 2003;9:303-8.
105. **van Genderen PJJ, Vink T, Michiels JJ, van't Veer MB, Sixma JJ, van Vliet H.**
Acquired von Willebrand disease caused by an autoantibody selectively inhibiting the binding of von Willebrand factor to collagen. *Blood* 1994; 84:3378-84.
106. **Briat A, Tapon-Bretonnière J.**
Le syndrome de Willebrand acquis. *Hématologie* 2005;11:111-6.
107. **Chediak J, Ashenurst JB, Garlick I, Desser RK,**
Successful management of bleeding in a patient with factor V inhibitor by platelet transfusion. *Blood* 1980 ; 56 : 835-41
108. **Monkovic DD, Tacy PB.**
Activation of human factor V by factor Xa and thrombin. *Biochemistry* 1990 ; 29 :1118-28.
109. **Ortel TL, Moore KD, Quinn-Allen MA, Okamura T, Sinclair AJ, et al.**
Inhibitory anti-factor V antibodies bind to the factor V C2 domain and are associated with hemorrhagic manifestations. *Blood* 1998 ; 91 : 4188-96.
110. **Syndrôme des antiphospholipides (CHU Ibn Rochd, Casablanca) inn :**
http://www.hematologie-dz.com/download/cong5_29.pdf.
111. **N. Magy , H. Gil , E. Racadot , J.L. Dupond .**
Relative value of antiphospholipid antibodies detected in a department of internal medicine: retrospective study of 124 patients. *La revue de médecine interne* 23 (2002) 696-702
112. **Cervera R, Piette J-C, 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: 1019-27
113. **F J Munoz- Rodriguez, J Font, R Cervera, JC Roverter et al.**
Clinical study and follow up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin. Arthritis Rheuma*. 29: 182-190, 1999.
114. **J. Benadiba a*, F. Monpoux a, A. Appert-Flory b, F. Fischer b, N. Sirvent a.**
Allongement isolé du temps de céphaline activé en pédiatrie. Etude rétrospective monocentrique au CHU de Nice. Laboratoire central d'hématologie, hôpital de Cimiez, CHU, avenue Reine-Victoria, 06202 Nice, France 2012.

115. **EV Scheven, BH Athreya, CD Rose, DP Goldsmith, L Morton.**
Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. J. Ped. 1996; 129:338_45
116. **Douglas L. Jicha, Michael G. Caty et Craig W.**
Lillehi. Primary antiphospholipid syndrome in a child with lower extremity arterial thrombosis. Journal of pediatric surgery, vol. 29, n° 12, 1999,1519_1520
117. **R Roldan-Molina, Jose Roman, A Escudero, V Perez-Guijo, C Castro, FG Martinez et E. Collantes.**
Unusual and progressive thrombotic onset in two children with antiphospholipid – antibody syndrome and systemic lupus erythematosus. Joint Bone Spine 71 (2004) 327_330
118. **M E Hartnett, M Laposata, E Van Cott.**
Antiphospholipid antibody syndrome in a six year old female patient. American journal of ophtalmology, vol. 135 n° 4, 542_544 (2003),
119. **S Barlas, T Tansel.**
Antiphospholipid syndrome in a child: an insight into the pathology, identification and means of cure. J. Ped. Surg. 39: 1280_1282, 2004
120. **Petri M.**
Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. J Autoimmun 2000 ; 15 : 145-51.
121. **Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G.**
Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. Lupus 1998 ; 7 : 15-22.
122. **Kenet G, Sadetzki S, Murad H, et al.**
Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. Stroke 2000 ; 31 : 1283-8.
123. **Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al.**
Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med 1992 ; 117 : 997-1002.

124. **Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al.**
A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 901–7.
125. **Wahl DG, De Maistre E, Guillemin F, Regnault V, Perret-Guillaume C, Lecompte T.**
Antibodies against phospholipids and beta 2-glycoprotein I increase the risk of recurrent venous thromboembolism in patients without systemic lupus erythematosus. *QJM* 1998 ; 91 : 125–30.
126. **Vaarala O, Manttari M, Manninen V, et al.**
Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995 ; 91 : 23–7.
127. **Gouault-Heilmann M, Intrator L, Sobel A, Bruneau C.**
[Circulating anticoagulant of the antiprothrombinase type. Retrospective study of 134 cases]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1987;138(4):251–5
128. **L. Darnige.**
Anticoagulant circulant de type lupique (lupus anticoagulant). *EMC – Biologie médicale* 1 Volume 10 > n°4 > décembre 2015
129. **Male C, Lechner K, Eichinger S et al.**
Clinical significance and course of lupus anticoagulants in children S et al Clinical significance and course of lupus anticoagulant in children *Pediatr* 1999,134 :199–205.
130. **Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al.**
Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on lupus anticoagulant/ antiphospholipid antibody of the Scientific and standardisation committee of the International society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1737–40.
131. **GOUDERMAND J , Caron C , De Prost D, Derlon A, Borg JY, Sampol J , et al.**
Evaluation of sensitivity and specificity of a standardized procedure using different reagents for the detection of lupus anticoagulants. the working group on Hemostasis of the société Française de biologie clinique and for the Group d'Etudes sur l'Hémostase et la thrombose. *Thromb Haemost* 1997 ; 77 ;336 –42.
132. **Luc Darnige.**
Syndrome des antiphospholipides : diagnostic biologique et physiopathologie. *Revue francophone des laboratoires* février 2006

133. **Arnoux D, Boutière B, Sanmarco M,**
les anticorps antiphospholipides, Ann.Biol.Clin.58(2000)557–574
134. **M. Miyaraa,b,*, M.–C. Diemerta, Z. Amourab, L. Musseta.**
Anticorps antiphospholipides en pratique. La Revue de médecine interne 33 (2012) 176–180
135. **Arnoux D, Boutiere B, Sanmarco M.**
Antiphospholipid antibodies: clinical significance and biological diagnosis Ann Biol Clin (Paris) 2000;58:557–74.
136. **Alessandra Poza,b, Paola Pradellac, Gabriella Azzarinid, Liliana Santarossae,Cristina Bardinfi, Lorena ardog and Roberta Giacomelloa,b.**
Lupus anticoagulant: a multicenter study for a standardized and harmonized reporting. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2016, 27:176–184
137. **OptionBio | Lundi 19 décembre 2011 | n° 464.**
Anticoagulants lupiques : mise au point. pratique | immunologie
138. **Visseaux B, Masliah–Planchon J, Fischer AM, Darnige L.**
Diagnostic du syndrome des antiphospholipides : actualités. Ann Biol Clin 2011;69:411–8.
139. **C.de Roux Serratrice1, J. Serratrice1. B Grane, N Ene ,F Volot, P.E. Morange.M.F Aillaud 3.L.Swiader1,P.Disdier1,Juhan–Vague3, P.J. Weiller.**
Anticoagulant lupique sans syndrome des antiphospholipides. Rev de med interne.2001.
140. **PengoV, Tripodi A, Reber G, et al.**
Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the International society on thrombosis and haemostasis.J Haemost 2009, 7(10) :1737–40.
141. **De Moerloose P, Tirefort–Dimitrova Y, Noger F, et al.**
Syndrome des anticorps antiphospholipides
: beaucoup de nouveauté. Rev Med Suisse 2010 ;6 (235) :298–301.
142. **E.Hachulla , L.Darnige, J Arvieux.**
Syndrome des antiphospholipide.2013 Elsevier Masson SAS.
143. **Love PE, Santoro SA.**
Antiphospholipid antibodies : anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-sle disorders. Prevalence and clinical signihicance. Ann Intern Med 1990 ; 112 :682–98.

144. **Hughes GR.**
The antiphospholipid syndrome : ten years on. Lancet 1993 ; 342 :341-4.
145. **F. Depasse, A. Ebel, M. M.**
Samama, acquisitions récentes dans le syndrome des antiphospholipides, immuno analyse et biologie spécialisée 17 (2002) 207_217,
146. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al**
International consensus statement on an update of the classification criteria for definite anti-phospholip syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006 ; 4(2) : 295-306.
147. **Giron-Gonzales JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, et al.**
Antiphospholip syndrome and asymptomatic carries of antiphospholipid antibody : prospective analysis of 404 individualis. J Rheumatol 2004 ; 31(8) : 1560-7.
148. **Myakis S. Lockchin MD. Atsumi T. Branch DW. Brey RL. Cervera R, et al.**
International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipide syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006 ; 4 ;295-306.
149. **Asherson RA.**
The catastrophic antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1992;19:508-12.
150. **Asherson RA,CerveraR,PietteJC,FontJ,Lie JT,BurcogluA,etal.**
Catastrophicantipho- spholipid syndrome.
Clinicalandlaboratory featuresof50patients.Medicine(Baltimore) 1998;77:195-207.
151. **Bucciarelli S,CerveraR,EspinosaG,Gomez- Puerta JA,Ramos-CasalsM,FontJ.**
Mortality in thecatastrophicantiphospholipidsyn- drome: causes of death and prognostic factors. Autoimmun Rev2006;6:72-5.
152. **Costedoat-ChalumeauN,ArnaudL,Saadoun D,ChastreJ,LerouxG,CacoubP,etal.**
Le syndrome catastrophiquedesantiphospholi- pides. RevMedInterne2012;33:194-9.
153. **CerveraR,TektonidouMG,EspinosaG, CabralAR,GonzalezEB,ErkanD,etal.**
Task force oncatastrophicantiphospholipidsyn- drome (APS)andNon- criteriaAPSmanifesta- tions (I):catastrophicAPS,APSnephropathy and heartvalvelesions.Lupus2011;20:165- 73.
154. **Cervera R, Bucciarelli S, PlasinMA,Gomez- Puerta JA, Plaza J,Pons-EstelG,etal.**
Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the"CAPSregistry".JAuto- immun 2009;32:240-5

155. Asherson RA, Espinosa G, Menahem S, Yin H J, Bucciarelli S, Bosch X, et al. Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome: report of three cases. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:366–72.
156. 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.
157. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010;10:74–9.
158. Nathalie Coste doat-Chalumeau 1, Laetitia Coutte 1, Véronique Le Guern 1, Nathalie Morel 1, Gaëlle Leroux 2, Romain Paule 1, Luc Mouthon 1, Jean-Charles Piette 2. Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) : revue 2016.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والآلم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 71

سنة 2017

البحث عن مضادات تخثر الدم: دراسة عشر حالات و استعراض الأدبيات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 15 / 05 / 2017

من طرف

السيدة سارة مازغي

المزداة في 10 أكتوبر 1990

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مضادات التخثر في الدم – الدببة المضادة للتخثر الدموي- تخثر الدم-
متلازمة مضادات الدهون الفوسفورية-وقت السيفالين مع محفز

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

{

م. زياني

أستاذ في الطب الباطني

م. شكور

أستاذ مبرز في أمراض الدم

أ. ابوشادي

أستاذ مبرز في جراحة الوجه و التجميل

م. أيت عمرو

أستاذ مبرز في أمراض الدم

السيد

السيد

السيد

السيد