



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

Année 2018

Thèse N° 016

Syndrome des antiphospholipides

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/02/2018

PAR

Mr. Hassan TAOUTI

Né le 12 aout 1990 à AGADIR

Médecin Interne au CHU Mohammed VI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Thromboses – Pertes fœtales – Lupus anticoagulant – Anti cardiolipine –
Anti $\beta 2$ glycoprotéine.

JURY

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur de médecine interne

PRESIDENT

Mme. M. ZAHLANE

Professeur agrégée de médecine interne

RAPPORTEUR

M. M. ZYANI

Professeur de médecine interne

Mme. N. LOUHAB

Professeur agrégée de neurologie

} **JUGES**



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريتي
إني تبته إليك و إني من المسلمين"
صدق الله العظيم





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.

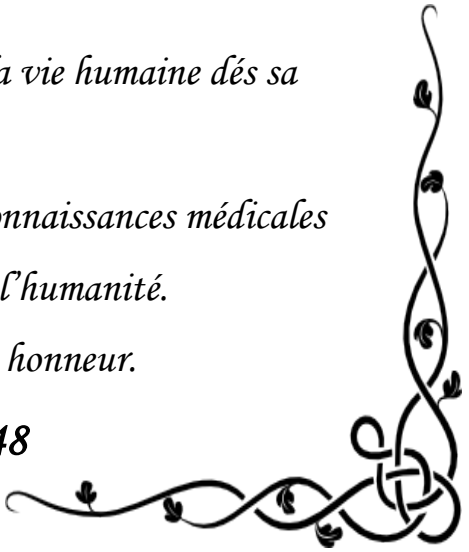
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

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.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*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	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

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

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale

ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie

BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOISS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	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
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH 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
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NADOUR Karim	Oto–Rhino – Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique

EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
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– embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio– organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 30/05/2017



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon amour, mon respect, et ma reconnaissance... Aussi, c'est tout simplement que...



Je dédie cette thèse à...

A Mes Très Chers Parents : ALI TAOUTI ET AICHA TALEB

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon cœur. Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, pour vous exprimer ma gratitude et mon dévouement pour votre patience, votre amour, vos prières et vos conseils et tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation. j'en serais profondément heureux. Je vous dois ce que je suis. Vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. votre existence, pleine de droiture et de travail, me servir d'exemple dans l'exercice de ma profession.

Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.

A ma chère sœur KHADIJA et mes chers frères KHALID et ABDELHAMID :

Vous savez que l'affection et l'amour fraternels que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur, longue vie et vous aide à réaliser tous vos vœux.

*A toute la famille ; Mon grand père, mes oncles, mes tantes, mes cousins,
cousines sans oublier personne :*

Je vous dédie le fruit de votre amour, votre tendresse et toutes vos prières. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Que Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.

Merci pour votre soutien. Puisse ce travail conforter la confiance que vous me portez. Que Dieu vous accorde santé et longue vie.

A la mémoire de ma grande mère :

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous avoir en sa sainte miséricorde.
Vous êtes loin des yeux mais vivants dans mon esprit et proche de mon cœur.*

A mes amis et collègues:

OULAHBIB, EL IDRISSE, ZIM, AIT OUALI ,TANDIA, SIDIBE,.....

Je ne peux vous citer tous ; mais soyez rassurés de mon amitié.

Merci pour votre amitié sans faille.

A tous les internes de 15^{ème} promotion et tous les membres de l'AMIMA

*A tous mes enseignants de la maternelles au lycée et de la faculté de
médecine de Marrakech*

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.

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



A notre maître et Président de thèse :

M^{me}. ESSAADOUNI Lamia

Professeur d'enseignement supérieur et chef du service de médecine interne au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Votre modestie jointe, à votre sérieux, votre

Compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines faisant de vous un exemple à suivre . Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A mon maître et Rapporteur de thèse :

M^{me}. ZAHLANE Mouna

Professeur agrégée de médecine interne au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Il nous est impossible de dire en quelques mots ce que nous vous devons.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail et d'accepter de le diriger. Ceci est le fruit de vos efforts. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre disponibilité et votre gentillesse méritent toute admiration.

Vous m'avez éblouie par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines.

Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect

A notre maître et juge de thèse :

Mr. ZYANI Mohammed

*Professeur agrégé de médecine interne et chef de service de médecine
interne à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech*

*Nous vous remercions d'avoir répondu à notre souhait de vous voir siéger
parmi nos membres du jury. En acceptant d'évaluer notre travail, vous
nous accordez un très grand honneur. Veuillez accepter l'expression de
nos considérations les plus distinguées.*

A notre maître et juge de thèse :

M^{me}. LOUHAB NISRINE

*Professeur agrégée au service de neurologie au CHU Mohammed VI de
Marrakech*

*Veuillez accepter Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que
vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de
thèse. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon profond
respect.*

ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

AC	: anticorps
ACC	: anticoagulant circulant
aCL	: anticardiolipine
AG	: antigène
AIT	: accident ischémique transitoire
Anti β2GPI	: anti bêta-2-glycoprotéine I
aPE	: antiphosphatidyléthanolamine
aPL	: antiphospholipide
aPS	: antiphosphatidylsérine
aPT	: antiprothrombine
ATCD	: antécédent
AVCI	: Accident vasculaire cérébral ischémique
AVK	: antivitamine K
CAPS	: syndrome catastrophique des antiphospholipides
DRVVT	: le temps de venin de vipère Russel dilué
EEG	: électroencéphalogramme
ELISA	: enzyme linked immunosorbent assay
FCS	: fausse couche spontanée
FT	: facteur tissulaire
F3P	: facteur 3 plaquettaire
FWW	: facteur von Willebrand
GP	: glycoprotéine
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire
HNF	: héparine non fractionnée
HTA	: hypertension artérielle
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
ICAM-1	: intercellular adhesion molecule-1
IFT	: inhibiteur du facteur tissulaire
IDM	: infarctus du myocarde
Ig	: immunoglobuline
INR	: International Normalised Ratio
ISTH	: Société Internationale d'Hémostase et Thrombose
LA	: anticoagulant lupique ou lupus anticoagulant
LEAD	: lupus érythémateux aigu disséminé
Ly B	: lymphocyte B

MyD88	: myeloid differentiation factor 88
MO	: moelle osseuse
NF Kb	: facteur nucléaire kB
NO	: monoxyde d'azote
PAI	: inhibiteur de l'activateur du plasminogène
PCA	: protéine C activée
PDF	: produits de la dégradation de la fibrine
PE	: phosphatidyléthanolamine
PL	: phospholipideantiphospholipides
PLA2	: phospholipase A2
PM	: poids moléculaire
PTT	: purpura thrombotique thrombopénique
PP2A	: phosphatase protein phosphatase 2A
PS	: phosphatidylsérine
PTI	: purpura thrombopénique immunologique
RCIU	: retard de croissance intra-utérin
RPCA	: résistance à la protéine C activée
SA	: semaine d'aménorrhée
SAPL	: syndrome des antiphospholipides
SDRA	: syndrome de détresse respiratoire aiguë
SEP	: sclérose en plaque
SIRS	: syndrome de réponse inflammatoire systémique
TCA	: le temps de céphaline activé
TFPI	: tissue factor pathway inhibitor
TIH	: thrombopénie induite par l'héparine
TLR	: toll-like récepteur
tPA	: L'activateur tissulaire du plasminogène
TTD	: le temps de thromboplastine diluée
TXA2	: thromboxane A2
uPA	: urokinase plasminogen activator
VCAM-1	: vascular-cell adhesion molecule-1
VD	: ventricule droit
VG	: ventricule gauche
β2GPI	: β2 glycoprotéine I



PLAN



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	3
I. Critères d'inclusion	4
II. Critères d'exclusion	4
RÉSULTATS	5
I. Les données épidémiologiques	6
1. Age	6
2. Sexe	7
3. Etat civil	7
4. Répartition géographique	8
II. Les antécédents	8
1. Les facteurs de risque thromboembolique	8
2. Autres antécédents	9
III. Etude clinique	9
1. Manifestations de SAPL primaire	9
2. Autres formes cliniques du SAPL	14
IV. Etude para-clinique	16
1. Etude biologique	16
2. Etude anatomo-pathologique	18
3. Imagerie	18
V. Le traitement	20
VI. Evolution et suivi	20
DISCUSSION	22
I. Epidémiologie	23
1. La prévalence	23
2. Le sexe	23
3. Age	24
II. Historique	24
III. Physiopathologie	25
1. Rappel physiologique sur l'hémostase et la coagulation	25
2. Les anticorps antiphospholipides	31
3. Pathogénie	43
IV. Diagnostic positif	61
1. Diagnostic clinique	61
2. Diagnostic para-clinique	89
3. Les critères diagnostiques	100
V. Le diagnostic différentiel	102
1. Devant une thrombose vasculaire	102
2. Devant des fausses couches répétées	102
3. Devant la positivité des marqueurs biologiques	102

VI. Prise en charge thérapeutique du SAPL	103
1. Traitement des manifestations thrombotiques	103
2. Prise en charge du SAPL obstétrical	108
3. Traitement de syndrome catastrophiques des antiphospholipides(CAPS)	112
VII. Evolution et pronostic	115
1. Pronostic et risque des manifestations thrombotiques	115
2. Pronostic obstétrical et ses facteurs	117
3. Pronostic de syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)	118
CONCLUSION.....	119
ANNEXES.....	121
RÉSUMÉS.....	131
BIBLIOGRAPHIE.....	138

INTRODUCTION

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) ou syndrome de Hughes est une affection auto-immune du sujet jeune. Sa définition est clinicobiologique par l'association de manifestations thromboemboliques (veineuses et/ou artérielles) et/ou obstétricales, et d'anticorps antiphospholipides durables (anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anticardiolipine IgG ou IgM à titre moyen ou élevé ou anticorps anti- β 2glycoprotéine IgG ou IgM). Ceci sur au moins deux prélèvements espacés de plus de 12 semaines [1], il peut être associé à d'autres manifestations dermatologiques, neurologiques, pulmonaires, cardiaques.....

Le SAPL constitue la cause la plus fréquente de thrombophilie acquise.

Il peut être rencontré en dehors de tout cadre pathologique défini syndrome « primaire » des antiphospholipides, ou associé à une des connectivites, appelé SAPL « secondaire », essentiellement le lupus érythémateux aigue disséminé (LEAD).

Ce syndrome peut évoluer, de façon inaugurale ou secondaire, vers un tableau de défaillances multiviscérales, prenant alors le nom de syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS).

La physiopathologie, ainsi que le diagnostic de SAPL ont connu une avancée considérable ces dernières décennies. Beaucoup de questions tournent autour de l'exploration et le traitement qui n'est que partiellement codifié.

A travers une étude rétrospective sur une période de 12 ans des dossiers des patients suivis pour SAPL dans le service de Médecine Interne du CHU Mohammed VI de Marrakech, nous essayerons d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de ces patients.

MATÉRIELS
&
MÉTHODES

Le travail consiste en une étude rétrospective descriptive que nous avons menée au sein du service de Médecine Interne au centre hospitalier universitaire Mohammed VI à Marrakech sur une durée de 12 ans allant de janvier 2005 à décembre 2016 .

Les données ont été collectées à partir des informations renseignées dans les dossiers médicaux en se basant sur une fiche d'exploitation type (annexe I), regroupant l'ensemble des items épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs au cours de l'hospitalisation des patients et pendant leurs suivis en consultation.

I. Critères d'inclusion :

Nous avons retenu :

- Les patients répondant aux critères diagnostiques de syndrome des antiphospholipides SYDNEY 2006 notamment :
 - Syndrome primaire des antiphospholipides.
 - Syndrome des antiphospholipides secondaire au lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) retenu sur les critères d'ACR ou autres pathologies auto immunes.
- les patients ayant au moins un épisode clinique symptomatique du SAPL avec au moins un anticorps antiphospholipide positif.

II. Critères d'exclusion :

- Les patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable.

La saisie et l'analyse des données a été faite au moyen du logiciel EXCEL version 2010.

RÉSULTATS

Notre étude concerne 54 cas colligés au service de Médecine Interne du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de 12 ans (de janvier 2005 au mois de décembre 2016). L'incidence annuelle moyenne est de 4,5 nouveaux cas /an. La répartition selon les années est affichée dans le tableau suivant :

Tableau I : Répartition des patients selon les années.

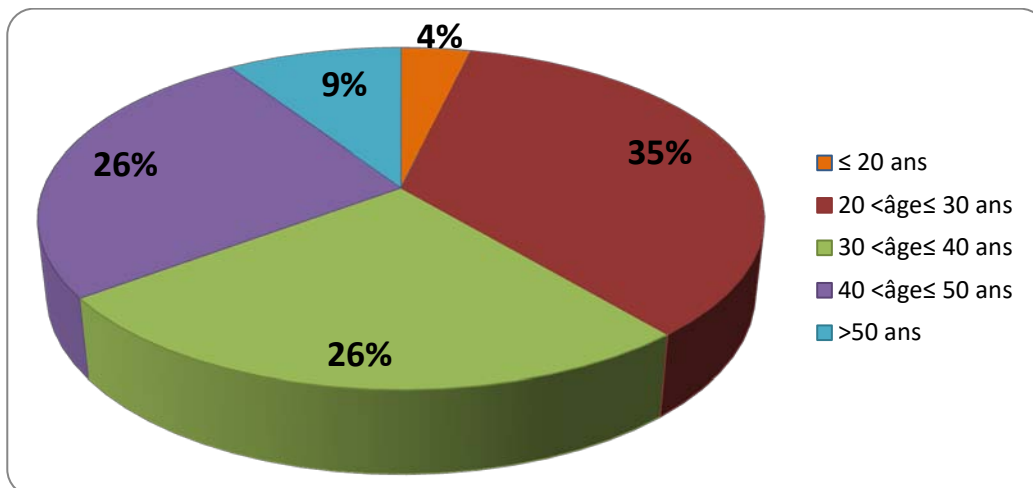
Année	Nombre des cas	Pourcentage(%)
2005	2	3,70
2006	3	5,55
2007	2	3,70
2008	2	3,70
2009	8	14,80
2010	3	5,55
2011	5	9,3
2012	7	13
2013	6	11,10
2014	4	7,40
2015	4	7,40
2016	8	14,80

I. Les données épidémiologiques :

1. Age :

Dans notre série, la moyenne d'âge des patients était de 36 ans avec des extrêmes allant de 17 à 67 ans.

La tranche d'âge de 20 à 30 ans a représenté 35 % de l'ensemble des patients. Les tranches d'âge 30 à 40 ans et 40 à 50 ans ont représenté 26 % chacune. Neuf pourcent des patients avaient un âge supérieur à 50 ans. Seulement 4 % avaient un âge moins de 20 ans.



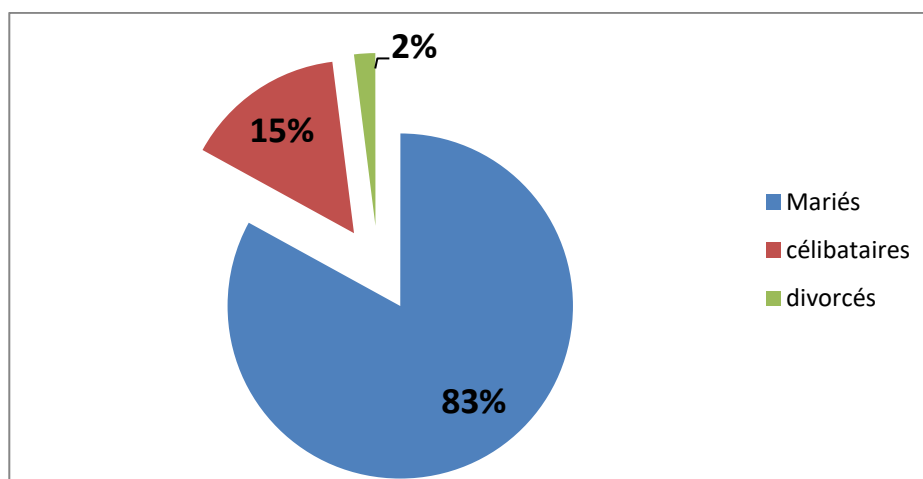
Graphique 1 : Répartition du nombre des cas selon la tranche d'âge.

2. Sexe :

Notre série comprenait 49 femmes (90,75%) et 5 hommes (9,25%) soit un sexe ratio F/H de 9,8 .

3. Etat civil :

Dans notre série, 45 patients étaient mariés (83%), 8 patients étaient célibataires (15%) et une seule patiente était divorcée soit 2% .

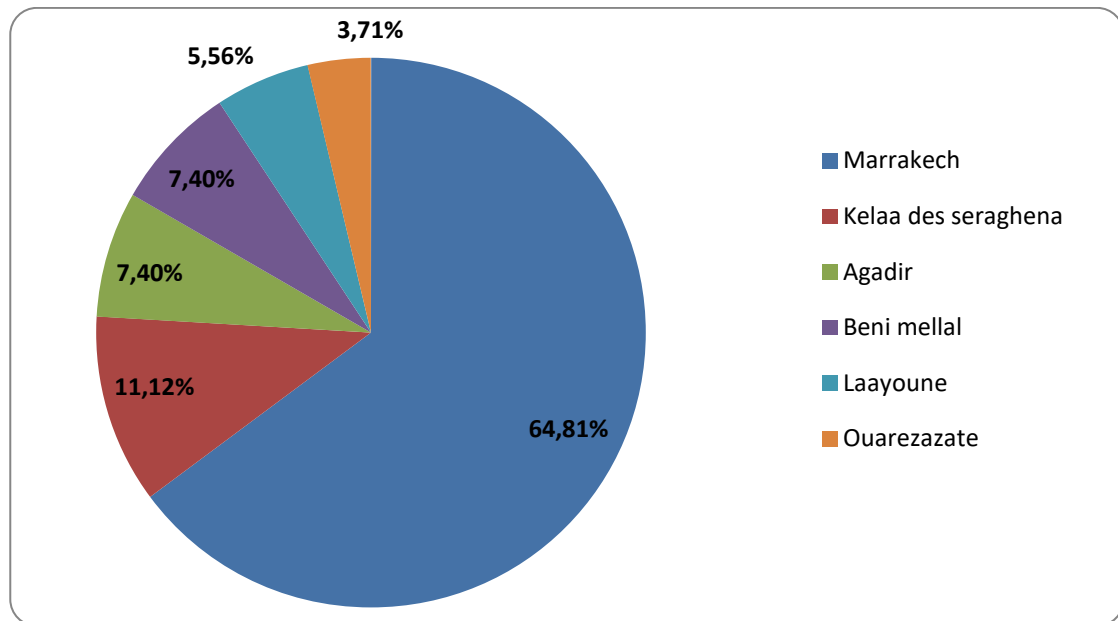


Graphique 2 : Etat civil de nos malades.

4. Répartition géographique :

La majorité des patients étaient originaires et habitants à Marrakech. En deuxième rang de fréquence, 6 patients étaient issus de Kelaa des Saraghena .

Le reste des patients résidaient les villes suivantes: Agadir, Beni mellal , Ouarzazate et Laàyoune .



Graphique 3 : Répartition géographique des malades.

II. Les antécédents :

1. Les facteurs de risque thromboembolique

Chez nos patients, 65% (n=35) avaient des facteurs de risque thromboembolique, à type de contraception hormonale chez 29 patientes, d'obésité chez 10 patients et un alitement prolongé chez 4 patients.

Une chirurgie pelvienne chez une patiente et un post-partum immédiat chez une autre.

2. Autres antécédents :

Cinq de nos patients avaient un antécédent de tuberculose (9%), 4 patients étaient suivis pour hypertension artérielle (7%), 4 patients pour diabète (7%), et un patient pour chacune des pathologies suivantes : dépression, épilepsie et migraine (2%).

Tableau II :Répartition des autres antécédents.

Autres antécédents	Nombre des patients	Pourcentage(%)
Tuberculose	5	9
Hypertension artérielle	4	7
Diabète	4	7
Dépression	1	2
Epilepsie	1	2
Migraine	1	2

III. Etude clinique :

1. Manifestations de SAPL primaire .

1.1. Les thromboses :

Dans notre série 39 patients avaient présenté des thromboses soit 72 % de tous les malades. Trente avaient une localisation veineuse (55,55%) et 13 artérielles (24%).

Les différentes localisations sont illustrées dans le tableau suivant :

Tableau III :Différentes localisations des thromboses.

Localisation de thrombose	Nombre de patient	Pourcentage(%)
MID	15	28
MIG	11	20
MSD	4	7
MSG	3	6
VCI	2	4
VCS	1	2
Veine porte	4	7
Veines rénales	4	7
Veines mésentériques	5	9
Thrombophlébite cérébrale	3	6
Carotides	1	2
Artères pulmonaires	5	9
Artères coronaires	1	2
Artère vertébrale	1	2
Artère centrale de la rétine	1	2

Le nombre des sites thrombosés chez chaque patient est illustré dans le tableau suivant :

Tableau IV : Répartition de nombre des sites thrombosés.

Le nombre de site thrombosé chez le même patient	Nombre de patient	Pourcentage (%)
1	21	39
2	14	26
3	3	5,55
4	1	2

La récurrence des événements thrombotiques était observée chez 6 malades(11%), tous ces patients avaient des récurrences dans des sites différents du site initialement thrombosé.

1.2. Les manifestations obstétricales :

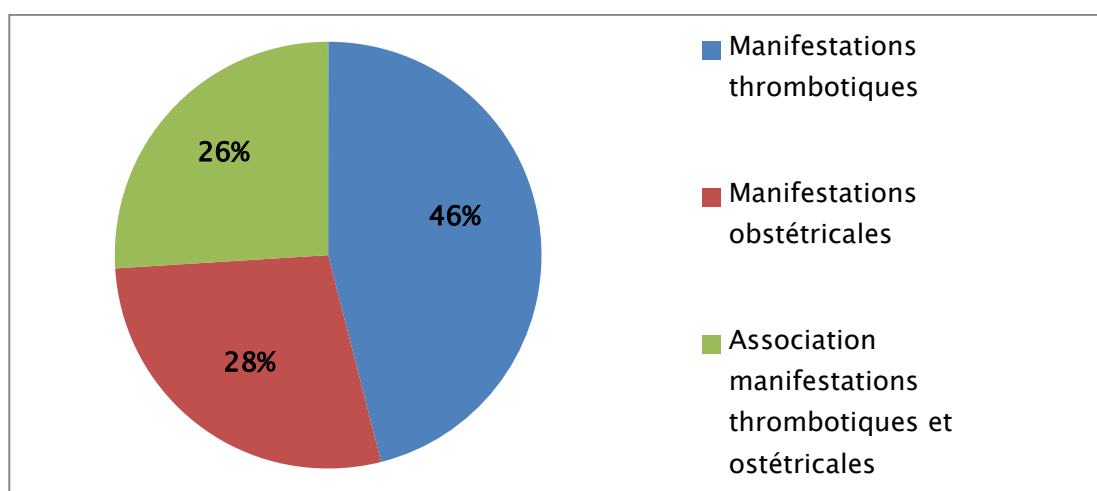
Les manifestations obstétricales étaient retrouvées chez 55,5% de nos patients (n=30) dominées par les pertes fœtales chez 28 patientes (52%) suivies de pré éclampsie chez 7 patientes(13%), puis d'accouchement prématuré , d'éclampsie et de HELLP syndrome.

Tableau V : Différentes manifestations obstétricales.

Les manifestations obstétricales		Nombre		Pourcentage(%)	
Pertes fœtales	≤10SA	28	4	52	7
	>10SA		24		45
Pré éclampsie		7		13	
Eclampsie		2		4	
HELLP syndrome		2		4	
Accouchement prématuré		3		6	

Plus de 3 pertes de moins 10 semaines d'aménorrhée (SA) étaient notées chez 4 patientes (7%) et une perte fœtale ou plusieurs de plus 10 SA chez 24 patientes (45%).

Concernant les accouchements prématurés on avait dans notre travail 2 à 32 SA et à 33 SA.



Graphique 4 : Répartition des manifestations obstétricales et thrombotiques .

1.3. Les manifestations neurologiques :

L'atteinte neurologique a concerné 20% de nos patients (n=11).

Les manifestations cliniques se présentent comme suit :

Tableau VI : La répartition des manifestations neurologiques.

Les manifestations neurologiques	Nombre	Pourcentage(%)
Accident vasculaire cérébral ischémique constitué	6	11
Thrombophlébite cérébrale	3	6
Migraine	1	2
Epilepsie	1	2

Les AVCI avaient une localisation sylvienne dans 4 cas (dont 3 cas de topographie gauche), et 2 patients présentaient des ACVI multiples touchant plusieurs territoires.

Quant à la thrombophlébite cérébrale; 2 patients avaient une atteinte du sinus latéral. Le sinus longitudinal supérieur était touché chez un patient.

1.4. Les manifestations cardiaques :

Deux patients de notre série avaient des manifestations cardiaques soit 4 % des cas; un patient avec atteinte valvulaire type insuffisance mitrale, l'autre cas avec thrombus intra cardiaque et syndrome coronarien révélant une thrombose de l'artère inter ventriculaire antérieure.

1.5. Les manifestations pulmonaires :

Dans notre série l'atteinte pulmonaire a été retrouvée chez 7 patients soit 13 % de l'ensemble des patients. La manifestation la plus fréquente était l'embolie pulmonaire chez 5 patients (9%), l'HTAP chez 2 malades (4%) et l'hémorragie alvéolaire chez un seul malade (2%).

Un patient avait l'association d'embolie pulmonaire et l'HTAP.

Tableau VII :La répartition des manifestations pulmonaires.

Manifestations pulmonaires	Nombre de patient	Pourcentage(%)
Embolie pulmonaire	5	9
HTAP	2	4
Hémorragie alvéolaire	1	2

1.6. Les manifestations cutanées :

Les manifestations cutanées étaient présentes chez 16 cas de notre série soit 30% et se répartissent comme suit :

Tableau VIII : La répartition des manifestations cutanées.

Les manifestations cutanées	Nombre des patients	Pourcentage(%)
Livédo réticularis	12	22
Nécrose distale	2	4
Ulcère cutané	1	2
Hémorragies sous unguéales	1	2
Acrocyanose digitale	1	2

A noter qu'une patiente avait l'association de 2 atteintes: livédo réticularis et nécrose distale.

1.7. Les manifestations rénales :

L'atteinte rénale était retrouvée chez 3 patients (6%) : thrombose des veines rénales chez 2 cas (4%) et un cas d'hypertension artérielle rénovasculaire (2%).

1.8. Les manifestations digestives :

L'atteinte digestive a été observée chez 6 patients soit 11% à type de thromboses veineuses mésentériques chez 4 patients et atteinte hépatique chez 2 cas.

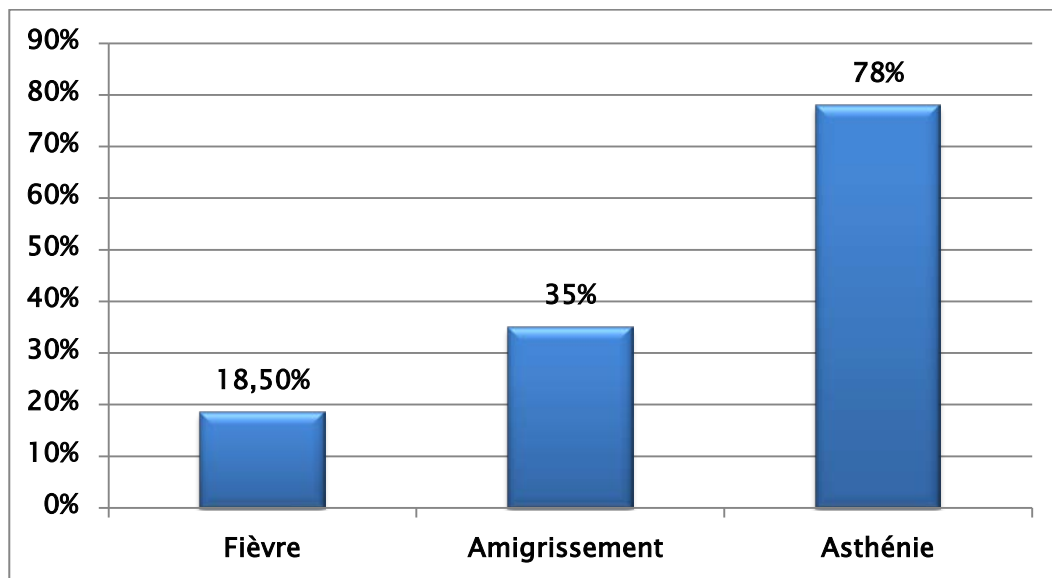
Les manifestations hépatiques étaient à type de thrombose portale chez les 2 malades, associée au syndrome de BUDD–CHIARI dans un cas.

1.9. Les signes généraux :

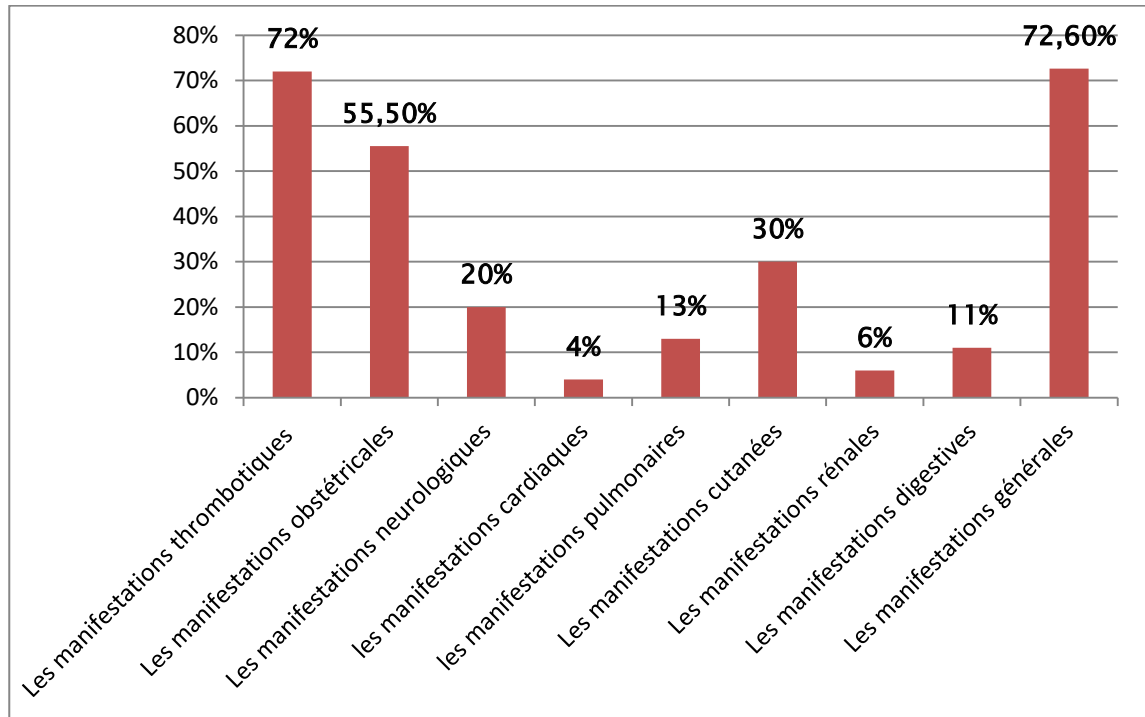
Les signes généraux étaient notés chez 34 patients, soit 79,60 %.

La fièvre était retrouvée chez 10 patients (18,5%), l'amaigrissement chez 19 patients (35%). L'asthénie a été rapportée chez 42 patients (78%).

Plusieurs signes peuvent être présents chez le même patient.



Graphique 5 : La répartition des signes généraux.



Graphique 6 : Les différentes manifestations cliniques de SAPL.

2. Autres formes cliniques du SAPL

2.1. Syndrome catastrophique des antiphospholipides

Deux patientes dans notre série avaient présenté le syndrome catastrophique des antiphospholipides soit 3,7% de nos malades.

Le diagnostic était posé en se basant sur les critères de classification de syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) qui ont été établis lors d'un consensus international publié en 2003 et révisé en 2010 .

Chez la première patiente le CAPS était survenu au cours d'évolution de la maladie tandis que chez la deuxième, il était inaugural.

Les manifestations de CAPS chez la première patiente étaient: une atteinte rénale à type d'insuffisance rénale aigue, une atteinte neurologique faite de céphalées et syndrome confusionnel, une atteinte digestive faite d'ascite et de cirrhose hépatique avec insuffisance hépatocellulaire.

Concernant la deuxième patiente, elle avait présenté également une atteinte rénale faite d'insuffisance rénale aigue rapidement progressive, une atteinte neurologique à type de céphalées et un syndrome confusionnel, une atteinte pulmonaire faite d'œdème aigu de poumon, une atteinte hépatique et une atteinte cutanée représentée par un livedo réticularis et un purpura .

2.2. SAPL secondaire.

Notre série a compris 23 malades soit 42,6% qui avaient un syndrome des antiphospholipides secondaires, dont 22 patients avec lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) et un cas de maladie de Behçet dont le diagnostic est retenu selon les critères internationaux.

Parmi les 22 malades qui avaient le LEAD, 4 patients ont une association du LEAD et autre maladie auto-immune :

- Un cas de vitiligo
- Un cas Gougerot Sjörger.
- Un cas de sclérodermie.
- Une connectivite mixte : associant LEAD et polymyosite, plus un syndrome de Gougerot Sjörger.

Parmi ces vingt deux malades (41%) qui ont présenté SAPL secondaire au LEAD, 15 parmi eux étaient suivis pour le LEAD avant la survenue des manifestations de SAPL et 4 avaient un LEAD familial.

Le diagnostic de LEAD était retenu selon les critères diagnostiques de l'ACR.

Les différentes manifestations en rapport avec le LEAD sont illustrées dans le tableau suivant selon l'ordre de fréquence :

Tableau IX : La répartition des manifestations de LEAD .

Les manifestations en rapport avec le LEAD	Nombre	Pourcentage (%)
Atteinte articulaire	22	40,74
Atteinte cutané-muqueuse	21	38,89
Atteinte rénale	11	20,37
Atteinte cardiaque	6	11,11
Atteinte respiratoire	4	7,40
Atteinte neurologique	3	5,55
Atteinte vasculaire	1	1,85

IV. Etude para-clinique

1. Etude biologique :

1.1. Les manifestations hématologiques :

L'atteinte hématologique a été rapportée chez 9 malades soit 17% de l'ensemble des cas : thrombopénie chez 8 cas (15%) et anémie hémolytique auto immune chez 5 cas (9,5%).

L'anémie était présente chez 35,20% (19 malades) réparti comme suit :

Tableau X :Types d'anémies observées.

Type d'anémie	Nombre de malades	Pourcentage (%)
Anémie ferriprive	10	34,80
Anémie hémolytique	5	9,5
Anémie normochrome normocytaire régénérative	2	7
Anémie inflammatoire	2	7

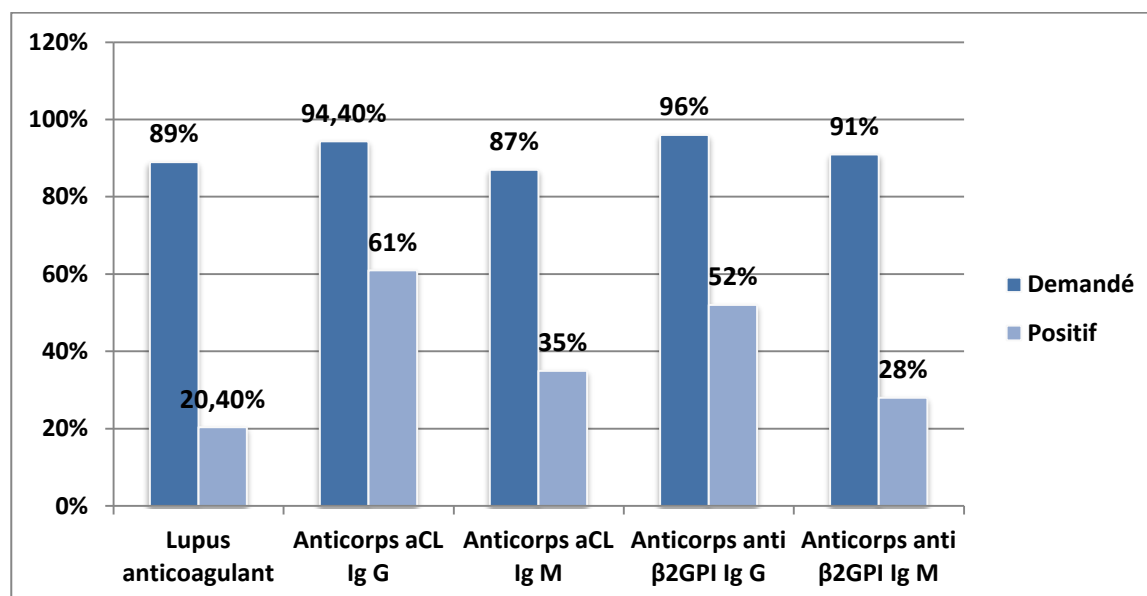
1.2. Profil immunologique :

La recherche de lupus anticoagulant était demandée chez 48 de nos patients (89%), positive chez 11 soit 20,40% .

Les anticorps anticardiolipines étaient recherchés chez 51 patients (94,4%) et étaient identifiés de type IgG et/ou IgM chez 74% ; les IgG étaient positifs chez 33 des 51 (61%), alors les IgM étaient recherchés chez 47 malades (87%), positifs chez 19 patients soit 35% .

Cinquante deux (96,5%) de nos patients avaient bénéficié de la recherche des anticorps anti β 2 glycoprotéines et étaient retrouvés de type IgG et/ou IgM chez 61%, les IgG étaient demandés chez 52 (96%) et étaient positifs chez 28 malades (52%) alors que les IgM étaient demandés chez 49 patients (91%) et positifs chez 15 malades (28%).

L'identification d'au moins deux anticorps associés chez le même malade était retrouvée chez la moitié des patients dont une patiente avait les 3 anticorps positifs. La deuxième moitié avait présenté un seul anticorps positif dont le plus fréquent est l'anticorps anticardiolipine.



Graphique 7 : Profil des anticorps anti phospholipides de nos malades.

Les autres anticorps antiphospholipides : anticorps antithrombines, anticorps anti-phosphatidyléthanolamine et anticorps dirigés contre la protéine C et S n'ont pu être recherchés chez aucun de nos malades.

La confirmation de la présence des anticorps antiphospholipides était réalisée chez 43 patients, la persistance était retrouvée chez tout ce groupe (soit 79,60% de l'ensemble des malades). Onze malades (20,4%) n'ont pu bénéficier d'un deuxième dosage des anticorps.

Ainsi on distingue deux groupes de malades :

- Un groupe de 43 malades qui ont répondu aux critères de SYDNEY 2006 et dont le diagnostic de SAPL était confirmé .
- Un groupe de 11 malades qui avaient présenté une symptomatologie clinique de SAPL avec des anticorps antiphospholipides positifs initialement et dont la confirmation de la persistance n'a pu être réalisée. Le diagnostic de SAPL était très probable.

Le délai de la confirmation varie entre 12 semaines et 2,5 ans avec une moyenne de : 36 semaines.

Les anticorps antinucléaires étaient demandés chez 44 patients et étaient positifs chez 25 d'entre eux soit 46% de nos malades.

Les anticorps anti DNA–natifs étaient demandés chez 39 malades et étaient positifs chez 17 soit 31% des malades de notre série.

La sérologie syphilitique a été réalisée chez 50 malades; négative chez 42 patients, fausse sérologie chez 8 malades (14%) et aucun cas de sérologie positive n'a été observée.

Le TCA allongé était noté chez 12 patients, soit 22% de l'ensemble de nos malades.

1.3. Fonction rénale et protéinurie

La fonction rénale était altérée chez 7 malades (13%), 6 parmi eux avaient un SAPL secondaire au LEAD et une patiente avait un SAPL primaire dans sa forme grave (CAPS).

La protéinurie était positive chez 11 malades soit 20,40% de l'ensemble des patients .

2. Etude anatomo–pathologique

2.1. La ponction biopsie rénale :

On a réalisé la ponction biopsie rénale chez 9 patients (17%). Elle a montré une néphropathie lupique classe IV chez 7 patients(13%) , une néphropathie lupique classe II chez 1 seul malade et une néphropathie lupique classe III chez un malade.

3. Imagerie :

3.1. Confirmation des thromboses.

Dans notre série, les thromboses étaient observées chez 39 patients dont les moyens de confirmation sont détaillés dans le tableau suivant :

Tableau XI: Examens de confirmation des thromboses.

Les examens para–cliniques	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Echographie doppler	24	44
TDM	11	20
IRM	4	7
Coronographie	1	2

3.2. L'électrocardiogramme :

L'électrocardiogramme a été réalisé chez 74 % de nos malade (n=40), normal chez 68,5% (n=37) et il a présenté des anomalies chez 3 malades type :

- Chez un malade : HVD, aspect en S1Q3 et tachycardie sinusale.
- Chez un autre malade : présence d'une onde T négative suite à une péricardite.
- Chez un troisième malade sous décalage de segment PQ.

3.3. L'échographie cardiaque :

Dans notre étude, 81,50% (n=44) des patients ont bénéficié d'une échographie cardiaque.

Elle a été normale chez 61% (n=33), des anomalies observées sont détaillées dans le tableau suivant :

Tableau XII: Les anomalies observées à l'échographie cardiaque .

Anomalie à l'échographie cardiaque	Nombre	Pourcentage(%)
Epanchement péricardique	6	11
Insuffisance mitrale	3	6
HTAP	1	2
Cœur pulmonaire aigu	1	2
Thrombus intra cardiaque	1	2
Altération de la fonction d'éjection systolique	1	2

3.4. TDM thoracique :

Six malades ont bénéficié d'une TDM thoracique qui a mis en évidence les signes d'embolie pulmonaire chez 5 patients soit 9% et une hémorragie alvéolaire chez un seul malade (2%).

3.5. TDM cérébrale :

La TDM cérébrale a été réalisée chez 8 malades (15%), normale chez 4 patients (7%). Elle a montré un accident vasculaire cérébral chez 3 malades (5,55%) et des signes de thrombophlébite cérébrale chez un malade.

3.6. IRM cérébrale :

Chez nos patients, l'IRM cérébrale a été faite chez 12 malades (22%), sans anomalies chez 4 malades (7%), une thrombophlébite cérébrale était objectivée chez 3 patients (5,5%), un accident vasculaire cérébral dans 3 cas (5,50%), des signes de vascularite cérébrale chez un malade et une thrombose de l'artère vertébrale antérieure chez un patient.

V. Le traitement

Dans notre série, tous les patients qui avaient présenté des manifestations thrombotiques (n=39) ont été traités par l'héparine de bas poids moléculaire pour une durée moyenne de 3,7 jours avec relais par les anticoagulants oraux : les antivitamines K de type coumariniques (Acenocoumarol) avec un INR cible situé entre 2 et 4, la durée des anticoagulants oraux varie dans notre série de 5mois jusqu'à une durée indéfinie (une moyenne de 21 mois).

Vingt deux de nos malades (40,7%) ont été mis sous antiagrégant plaquettaire soit en prévention de la survenue de thrombose ou en association avec les anticoagulants oraux.

Dans les cas particuliers, les deux patients qui avaient présenté un syndrome catastrophique : Le premier, en plus de traitement anticoagulant il avait reçu un bolus de méthylprednisolone et une hémodialyse vue l'insuffisance rénale aigue.

Le deuxième, en plus de bolus de méthylprednisolone deux séances d'hémodialyse, transfusion de culots globulaires et plaquettaires.

Les patients qui avaient le LEAD associé ont été traités par les anti paludéens de synthèse , les corticoïdes par voie systémique, les immunosuppresseurs selon les atteintes associées.

VI. Evolution et suivi

L'évolution a été en général favorable pour la majorité de nos patients.

Dans notre série la durée moyenne de suivi est de 34 mois (1 mois – 9 ans), 10 patients ont été perdus de vue soit 18,5% de l'ensemble de nos malades .

L'évolution à court terme sous traitement anticoagulant pour les patients avec manifestations thrombotiques a été favorable dans la quasi totalité des cas sauf une patiente qui a présenté une thrombopénie induite par l'héparine.

L'évolution de nos malades à moyen et à long terme était caractérisée par :

- La récurrence des thromboses chez 2 malades soit 4%.
- La survenue de manifestation obstétricale chez 2 autres malades (4%); un HELLP syndrome chez une patiente et une éclampsie chez une autre.

Dans notre étude, on a noté 3 décès soit 5,5% ; 2 cas de syndrome catastrophique des antiphospholipides et un cas de LEAD associé au SAPL suite à une poussée sévère rénale et cardiaque.

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

1. La prévalence :

Les aPL sont retrouvés chez 1 à 5% de la population générale sans provoquer de symptômes, seule une minorité de ces individus développe le SAPL. Leur prévalence semble augmenter chez les sujets âgés, alors que la prévalence exacte du SAPL dans la population générale est mal connue. Son estimation est de 40 à 50 cas par 100 000 habitants et son incidence est de 5 nouveaux cas par 100 000 habitants par an [2].

Il ne faut pas confondre la fréquence des aPL décrits dans différentes populations et celle du SAPL. Au cours du LEAD, la prévalence du SAPL est de 20 à 30 % [2].

La forme primaire de la maladie est la forme la plus fréquente. Elle représente 53% , tandis que le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) complique au moins 1 % des SAPL[3].

2. Le sexe :

Le SAPL, est essentiellement féminin.

La prédominance féminine est retrouvée dans notre série de façon similaire aux autres séries de la littérature mais de degrés variables.

Tableau XIII: Le sex-ratio selon les séries

Les séries	Nombre de cas	sex-ratio F/H
Notre série	54	9,8
Série de Casablancaise [4]	55	10
Cohorte Européenne[5]	1000	4,5
Série Tunisienne[6]	51	16
Série libanaise[7]	30	2,75

3. Age

Le SAPL touche les sujets dont l'âge moyen est généralement inférieur à 45 ans. Dans certains cas, il s'agit d'enfants chez qui le diagnostic est souvent particulièrement difficile[8].

Dans notre série l'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic se situe entre 17 ans et 67 ans, avec une moyenne de 36 ans.

L'âge moyen de notre série rejoint celui des différentes séries de littérature.

Tableau XIV: L'âge de diagnostic selon les séries.

Les séries	Age moyen(années)
Notre série	36
Série Casablancaise [4]	38,5
Cohorte Européenne[5]	34
Série Tunisienne[6]	40,8
Série libanaise[7]	43

Le SAPL se présente comme une affection familiale dans environ 10 % des cas sans que l'on puisse identifier de gènes candidats majeurs. Néanmoins, cette prédisposition génétique semble être liée à HLA DR4 DQB1 0301 et 0302 dans le SAPL primaire et à HLA DR4 et DR7 et DQB1 0301 02 et 03 dans le SAPL associé à un lupus[8].

II. Historique

Il a été rapporté en 1952, chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique, des cas de positivité dissociée de la sérologie syphilitique, liée au fait que le réactif du VDRL contient de la cardiolipine, la sérologie faussement positive deviendra même un des critères du diagnostic du LEAD établi par la Société Américaine de Rhumatologie.

Tableau XV: Résumé de l'historique du SAPL .

Année	Evénements
1952	Conley et Hartmann décrivaient l'existence, chez les malades lupiques, d'une activité plasmatique anticoagulante qu'ils dénommaient "anticoagulant circulant" . [9]
1963	BOWIE découvrait que l'anticoagulant circulant était associé à la survenue de thromboses veineuses ou artérielles. [10]
1980	SOULIER et BOFFA décrivaient trois cas des pertes fœtales à répétition pouvaient également être associées à l'anticoagulant lupique. [11]
1983	Harris et al retrouvaient dans le LEAD une association thrombose et présence d'anticorps anticardiolipine (aCL) détecté par enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)[9].
1985	Graham Hughes a évoqué pour la première fois l'existence du "syndrome des anticardiolipides" associant la présence d'anticorps anti-cardiolipide décelés par ELISA ou d'un anticoagulant circulant, et une symptomatologie thrombotique. [12]
1987	Harris va montrer que le sérum de ces patients réagit également avec différents autres types de phospholipides et il introduit le nom de syndrome des anti phospholipides (SAPL). Ce syndrome est défini par l'association de thromboses veineuses ou artérielles, de pertes fœtales répétées et d'une thrombopénie. [9]
1988	Asherson et col. décrivent des manifestations cliniques et biologiques semblables chez des malades ne présentant pas de LEAD. Ce syndrome sera défini comme SAPL primaire. [9]
Les années 1990	Elles étaient marquées par la découverte de cofacteurs ; protéines associées aux phospholipides qui constitueraient en fait la véritable cible des anticorps . Parmi les différents cofacteurs identifiés la $\beta 2$ glycoprotéine est la principale cible des aCL et LA[13].
1999	Organisation de consensus international qui a défini les critères définitives du diagnostic du SAPL : SAPPORO 1999[14].
2006	Actualisation des critères diagnostic au congrès de Sydney, définissant les critères diagnostic SYDNEY 2006[1].

III. Physiopathologie

1. Rappel physiologique sur l'hémostase et la coagulation

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). Ainsi, toute

rupture de l'intégrité du circuit vasculaire à l'origine d'une fuite sanguine, déclenche une série de processus cellulaire et biochimique assurant l'obturation de la brèche et le contrôle de l'hémorragie.

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) .
- La fibrinolyse qui permet la destruction des caillots et empêcher leur extension.

1.1. L'hémostase primaire :

C'est la première étape d'urgence du contrôle hémorragique, conduisant au thrombus plaquettaire en une durée de 3 à 5 minutes [15].

Au cours de cette étape interviennent la paroi vasculaire, les plaquettes et deux protéines plasmatiques : le facteur de Von Willebrand et le fibrinogène, ces deux protéines étant présentes à l'intérieur des plaquettes.

L'hémostase primaire se déroule en deux temps :

- **Temps vasculaire** : Le temps vasculaire est l'étape initiale secondaire à la constitution de la brèche vasculaire : il en résulte une vasoconstriction réduisant le calibre vasculaire qui ralentit le débit sanguin, permettant par là une réduction des pertes et une certaine stase circulatoire qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase.
- **Temps plaquettaire** : Adhésion des plaquettes grâce à un récepteur membranaire (la glycoprotéine GP Ib) au sous endothélium qui s'effectue par l'intermédiaire du facteur Willebrand. Ce phénomène est très rapide et provoque l'activation des plaquettes qui changent de forme et libèrent des substances ayant une action agrégante : ADP, adrénaline, noradrénaline. Ces éléments vont provoquer l'agrégation plaquettaire par

l'intermédiaire des molécules de fibrinogène, en présence du calcium, qui se fixe sur un récepteur de la membrane plaquettaire : la GP IIb, IIIa.

Les membranes des plaquettes agrégées fusionnent, l'amas formé par ces plaquettes fusionnées est appelé le clou plaquettaire.

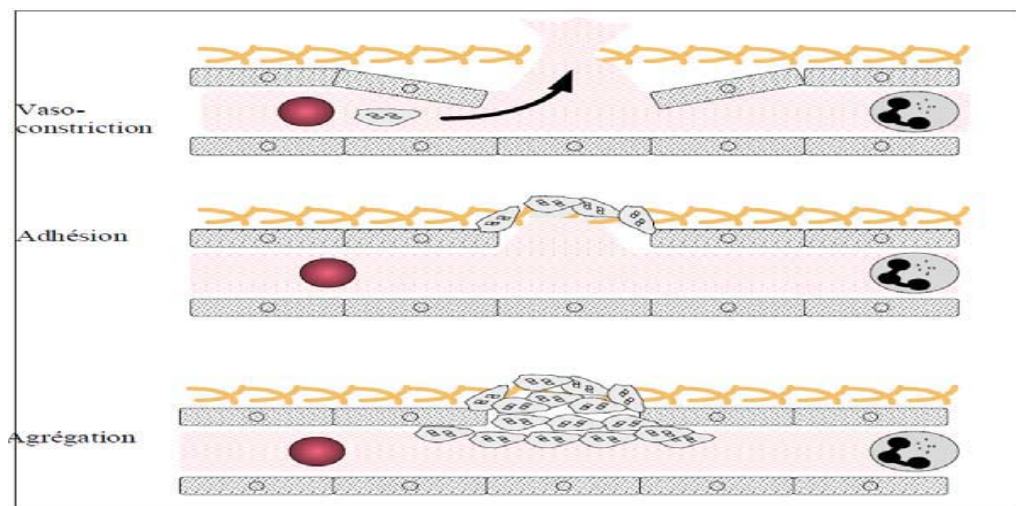


Figure 1 : Déroulement de l'hémostase primaire[15].

1.2. Coagulation plasmatique :

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 [16]. 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. Phospholipides activateurs de la coagulation

Les phospholipides interviennent dans les propriétés physicochimiques des membranes cellulaires, ils sont également les précurseurs de nombreux messagers intra et intercellulaires, impliqués dans des phénomènes aussi différents que la réponse aux stimulations hormonales, l'inflammation et l'agrégation plaquettaire.

Ils constituent une surface moléculaire catalytique permettant le déclenchement de la coagulation par l'activation des facteurs procoagulants.

Les phospholipides impliqués dans le déclenchement et le déroulement de la coagulation comprennent la phosphatidylsérine plaquettaire, anciennement dénommé facteur 3 plaquettaire (F3P), et le facteur tissulaire ou thromboplastine tissulaire. La phosphatidylsérine plaquettaire est exprimée à la surface de la membrane plaquettaire lors de son activation.

Le facteur tissulaire, protéine transmembranaire, est exprimé de façon inductible par la cellule endothéliale activée, et de façon constitutive par les cellules sous endothéliales, fibroblastes et les cellules musculaires lisses. Le facteur tissulaire est ainsi exposé aux protéines procoagulantes.

Lors d'une brèche vasculaire, avec mise à nu des structures sous endothéliales, Le facteur tissulaire est le récepteur du facteur VII activé et leur liaison déclenche le processus de cascade enzymatique de la coagulation [15].

b. Déroulement de la coagulation (figure 2) :

- **Initiation de la coagulation (voie extrinsèque) :** Une lésion vasculaire libère le facteur tissulaire (FT) qui se fixe et active le facteur VII de la coagulation. Ce complexe FT/F VIIa active préférentiellement le facteur X, mais aussi le facteur IX (permettant une interaction entre les voies extrinsèque et intrinsèque).
- **Amplification de la coagulation (voie intrinsèque) :** Cette voie fait intervenir le système contact; le facteur XII et le kininogène de haut poids moléculaire qui se fixent sur les surfaces chargées négativement aboutissant à l'activation du facteur XII qui à son tour active le facteur XI.

Celui-ci active, en présence du calcium, le facteur IX, qui lui-même, complexé avec le facteur VIIIa, active le facteur X. Le facteur Xa est le carrefour de rencontre de la voie intrinsèque et de la voie extrinsèque.

La prékallicréine transformée en kallicréine par le facteur XIIa amplifie l'activation de cette phase contact en induisant la formation de ce facteur XIIa.

- **Génération de la thrombine et formation de la fibrine :** Le facteur Xa, en présence de son cofacteur d'activation, le facteur Va, transforme la prothrombine (facteur II)

en thrombine (facteur IIa). Les traces de thrombine produites activent le facteur VIII et le facteur V, amplifiant ainsi la génération de thrombine.

La formation du caillot correspond à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, qui forme des polymères stabilisés par le facteur XIII.

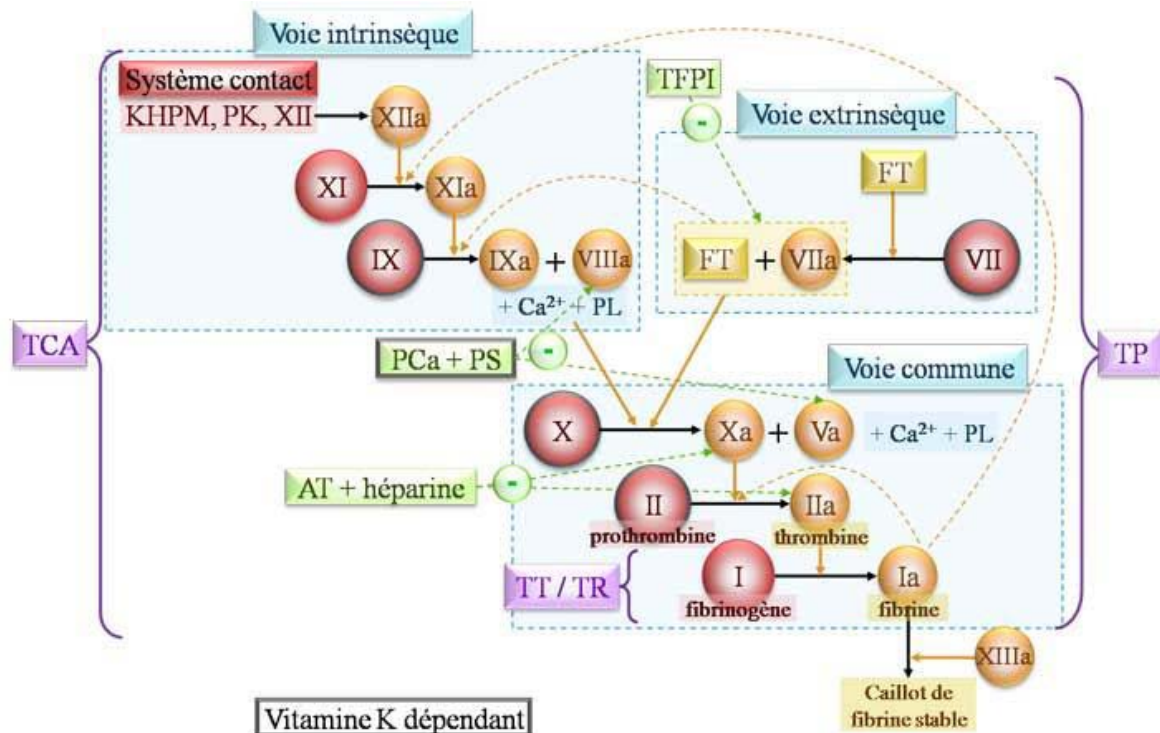


Figure 2: Schéma illustrant les voies de la coagulation jusqu'à la formation de la fibrine[17].

c. Mécanismes de la régulation :

L'antithrombine inhibe les protéines activées de la coagulation : IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa. De plus, ce complexe active la protéine C qui, en présence de son cofacteur, la protéine S, inhibe par protéolyse les facteurs Va et VIIIa. La protéine C et la protéine S sont vitamine K-dépendantes.

La voie extrinsèque de la coagulation est régulée par le TFPI (tissue factor pathway inhibitor). Le TFPI forme un complexe avec le complexe FT/FVIIa et le facteur Xa, limitant ainsi la génération de facteur Xa.

1.3. La 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 par la plasmine, empêchant ainsi l'installation mais surtout l'extension du caillot.

La plasmine est produite par le foie, sous une forme inactive, le plasminogène.

Cette dernière possède une affinité pour la fibrine et est incorporée dans le caillot lors de sa formation (ce qui permettra de le dégrader plus tard).

L'activation du plasminogène en plasmine se fait au niveau du caillot, cette réaction est catalysée par deux activateurs:

- L'urokinase qui provient de la pro-urokinase, l'activation de l'urokinase se fait grâce à la kallicréine (enzyme qui intervient en début de coagulation) et à la plasmine (amplification de la fibrinolyse).
- L'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) sécrété par la paroi vasculaire après un traumatisme.

La plasmine est une protéase à sérine qui possède une spécificité assez large: Elle attaque la fibrine et les protéines de la coagulation, elle coupe la fibrine dans différents endroits libérant dans la circulation des fragments qui seront dégradés par d'autres protéases et éliminés par le rein.

Le dosage des produits de la dégradation de la fibrine (PDF) soluble dans le sang permet de suivre l'activité de la fibrinolyse.

La plasmine est inactivée par l'anti plasmine α_2 . L'urokinase et le tPA sont inhibées par les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène PAI-1 et PAI-2.

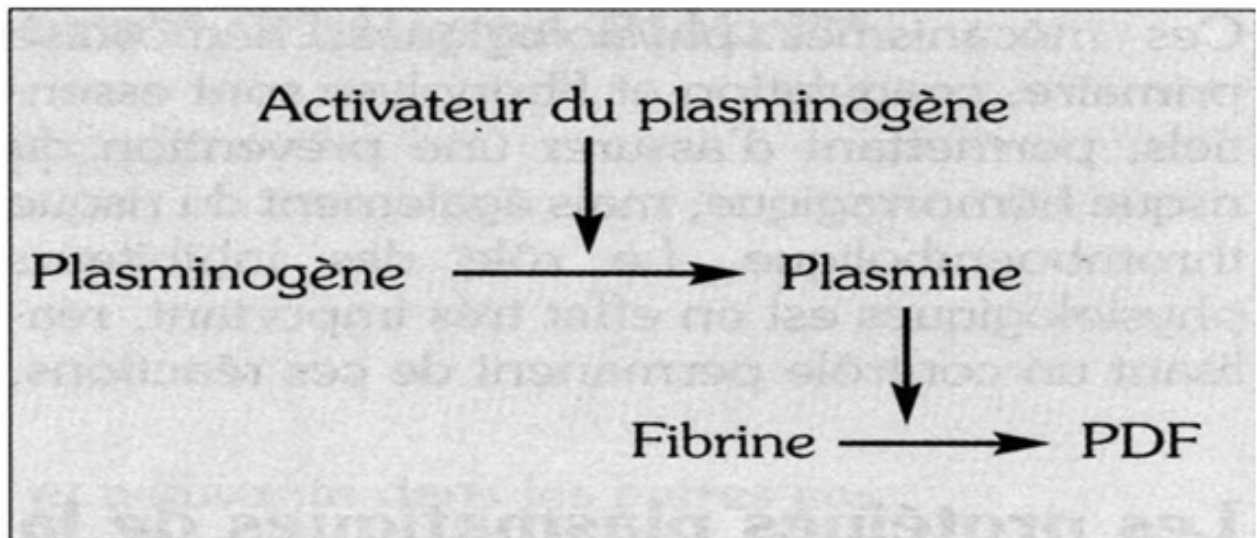


Figure 3 : Schéma général de la fibrinolyse [17].

2. Les anticorps antiphospholipides

Jusqu'à aujourd'hui la physiopathologie de SAPL est mal connue et le sujet de plusieurs recherches et débats scientifiques dont le but est d'améliorer la prise en charge diagnostic et thérapeutique.

Le terme d'aPL regroupe une famille très hétérogène d'anticorps circulants qui reconnaissent comme antigène soit directement les phospholipides anioniques ou neutres et /ou des protéines qui leurs sont associées, qu'elles soient plasmatiques ou endothéliales, 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, bêta-bloquants, quinidiniques et interférons principalement), des néoplasies (hémopathies malignes et tumeurs solides), voire chez des individus sains. Ces aPL sont généralement transitoires et ne prédisposent pas à un risque thrombotique, contrairement à ceux détectés chez les patients avec SAPL [18,19].

2.1. Les antigènes reconnus par les aPL.

Il est généralement admis que les antiphospholipides sont faussement nommés puisque, dans la majorité des cas, ils reconnaissent non pas les phospholipides seuls, mais des complexes composés de protéines sériques (appelés cofacteurs) et de phospholipides anioniques. Ces phospholipides anioniques sont essentiellement des cardiolipides, les phosphatidyl sérines et des phosphatidyl éthanolamines.

Ces cofacteurs comprennent entre autres la $\beta 2$ glycoprotéine 1 ($\beta 2$ GP1), la prothrombine, la protéine C, la protéine S, la thrombomoduline et l'annexine V. [19]

Le cofacteur le plus important et le plus impliqué dans le SAPL est la $\beta 2$ glycoprotéine I [20].

Toutes ces protéines sont impliquées dans les mécanismes physiologiques de contrôle de la coagulation et on comprend mieux que la présence d'auto anticorps dirigés contre des complexes associant protéines phospholipides anioniques est susceptible d'interférer avec les mécanismes naturels anticoagulants et de promouvoir la thrombose.

Les phospholipides sont composés d'une molécule d'attache, glycérol ou sphingosine, à laquelle sont liés deux acides gras estérifiés, et par un groupement phosphodiester une chaîne alcool de type polarisé.

Les phospholipides incriminés dans le SAPL sont des constituants normaux et ubiquitaires des membranes biologiques organisées en bicouches et classées selon leurs charges soit négativement comme la cardiolipine et la phosphatidylsérine, phosphatidylinositol, acide phosphatique ; soit neutre comme la phosphatidyléthanolamine et la phosphatidylcholine [21].

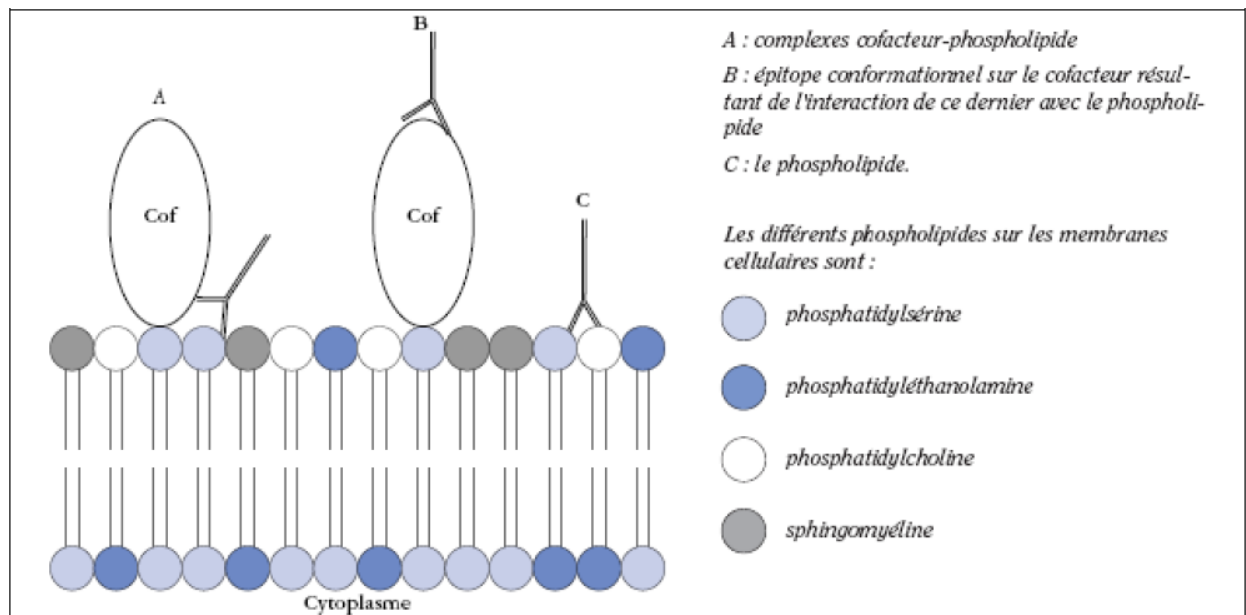


Figure 4 : La diversité antigénique des anticorps antiphospholipides[21].

2.2. Les anticorps :

a. L'anticoagulant lupique (LA) ou l'anticoagulant circulant (ACC):

Le terme de LA désigne des anticorps polyclonaux de types IgG, IgM et IgA ou associe plusieurs classes d'Ig, définis par leur capacité à prolonger certains tests de coagulation dépendants des phospholipides [22].

Le terme LA est porteur de plusieurs confusions. D'une part, il est appelé « lupus » en référence à son association fréquente avec le LEAD alors que cette association est inconstante et non spécifique. D'autre part, le qualificatif d'« anticoagulant » se rapporte à l'allongement des tests de coagulation qu'il provoque, alors qu'in vivo, il est paradoxalement responsable de phénomènes thrombotiques[23].

Sont décrit pour la première fois par Connley et HARTMANN en 1952 chez des patients lupiques mais ne sont pas spécifiques du lupus.

- Positifs dans 75% des SAPL
- Seuls sans aCL dans 10 à 16% des SAPL
- Fréquemment trouvé chez le sujet sain. [24]

Il est admis que ces anticorps reconnaissent des cofacteurs protéiques liés aux phospholipides anioniques. Les principaux cofacteurs des LA sont la β 2GPI et la prothrombine [25].

De même Roubey et al. ont montré que des plasmas avec activité LA étaient capables de prolonger le temps de coagulation d'un plasma et que cet effet disparaissait quand la β 2 GP I était éliminée de ces plasmas[26].

Ainsi parmi les LA dépendants en β 2 GP I sont considérés comme les plus associés à un risque de thrombose et les plus impliqués dans la pathogénie thrombotique [27].

Plusieurs études ont démontré par des analyses multivariées, que la présence d'un anticoagulant lupique est le facteur prédictif majeur des thromboses artérielles et veineuses aussi bien qu'un titre élevé des antiphospholipides de type IgG [28].

b. Les anticardiolipines (aCL):

La cardiolipine est un phospholipide anionique. C'est un constituant de la membrane interne des mitochondries, et sa présence a été établie dans le plasma sous forme complexée à des lipoprotéines [29] et à la surface de cellules apoptotiques [30] .

Les aCL reconnaissent la cardiolipine, mais aussi les autres phospholipides anioniques : phosphatidylglycérol, phosphatidylinositol et phosphatidylsérine ainsi que la β 2GP I [24] qu'ils peuvent reconnaître en absence de cardiolipine .

Des études récentes rapportent que même la prothrombine et la protéine C sont des antigènes des anticorps anticardiolipines[24] .

C'est la forme oxydée de la cardiolipine qui serait principalement reconnue par les aCL réagissant avec des néo-épitopes présents sur la cardiolipine oxydée [31] .

Les anticorps anticardiolipines sont les premiers aPL à la base de définition du SAPL, ils reconnaissent la cardiolipine et les phospholipides anioniques; on les classe selon deux catégories [32] :

- aCL β 2 GP I dépendants : qui seuls auraient une signification pathologique, ont comme cible antigénique le complexe cardiolipine β 2 GP I, ils sont thrombogènes et leur présence est durable.

- aCL $\beta 2$ GP I indépendants ou aCL vrais : ces auto-anticorps possèdent une faible avidité pour les phospholipides, non thrombogènes et souvent transitoire (2 à 3 mois).

Les IgG et IgA aCL sont plus liés aux phénomènes thrombotiques que les IgM, les IgA sont liés aux pertes fœtales [21]. Cependant, l'isotype le plus important est l'IgG [33].

L'isotype IgA paraît être similaire aux IgG en terme de thrombogénicité et de besoin au cofacteur [33].

Certaines sous classes d'IgG (IgG1 et IgG 3) anticardiolipines sont préférentiellement retrouvées dans les infections tandis que l'isotype IgG est plutôt retrouvé dans le SAPL[34].

Tableau XVI : Caractéristiques des anticorps anticardiolipines [35 ,36].

Antigènes cibles
Cardiolipine, acide phosphatidique, phosphatidylsérine, phosphatidylinositol, phosphatidylglycérol.
Isotype
-IgG : le plus fréquent dans les maladies autoimmunes. -IgM : rare.
Cofacteur
$\beta 2$ -glycoprotéine I.
Dépendance en cofacteur
-Anticorps dépendants : maladies autoimmunes. -Anticorps non dépendants : maladies infectieuses.

c. Les anti $\beta 2$ glycoprotéine I (anti $\beta 2$ GP I)

c.1. La *béta 2 glycoprotéine*($\beta 2$ GP I)

La $\beta 2$ GP I ou apolipoprotéine H est une protéine plasmatique monocaténaire synthétisée essentiellement par le foie (cependant l'ARNm codant pour cette protéine a été trouvé aussi dans les cellules endothéliales et placentaires les neurones et les astrocytes) et circule sous forme libre ou liée aux lipoprotéines plasmatiques[20]. Son taux avoisine 200 mg/l.

C'est une protéine de 326 acides aminés fortement glycosylée (PM de 50 kDa) organisée en 5 domaines répétitifs de 60 acides aminés (I_V) appelés des SUSHI, il y a 22 cystéines dans cette protéine formant un pont disulfure.

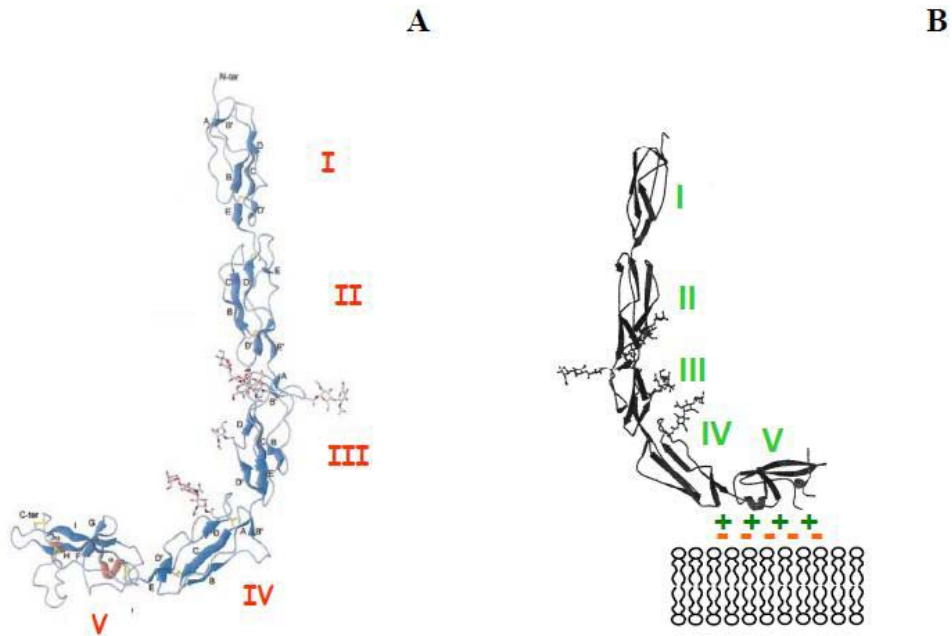


Figure 5 : Représentations structurales de la $\beta 2$ GPI. (A) [37] et (B) [38].

Le site de liaison de la $\beta 2$ GP I aux phospholipides anioniques et aux cellules se situe sur le cinquième domaine [34,39,40]. Cependant il y a quelques indications qui supposent que même le domaine I peut entrer en interaction avec les PL [20].

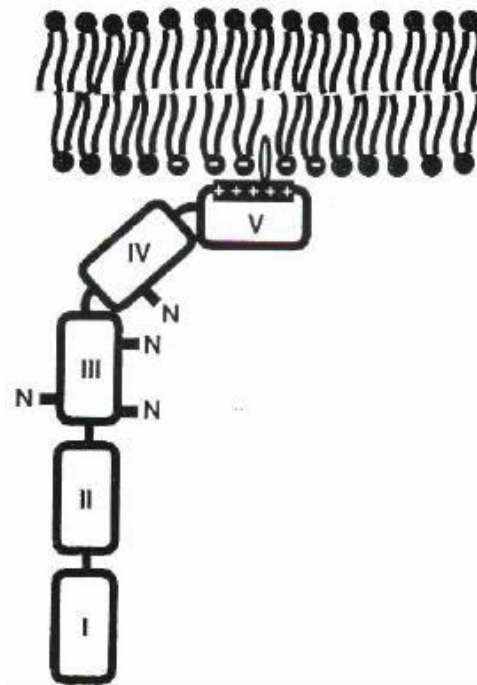


Figure 6 : La structure de la $\beta 2$ GP I et le site de liaison au PL [34]

Le gène qui code pour cette protéine se trouve sur le chromosome 17q23_24 [40] et caractérisé par un polymorphisme allélique avec une forte homologie des séquences entre les espèces [39].

Ses fonctions physiologiques sont encore inconnues. Un déficit en β 2GP I 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 β 2GP I vont augmenter sa capacité de liaison aux récepteurs cellulaires, ce qui aura pour conséquence l'induction d'un phénotype pro coagulant/pro inflammatoire sur les cellules et faciliter l'apparition des symptômes cliniques du SAPL [41]. In vitro, la β 2GP I a des effets anticoagulants qui pourraient être la conséquence de sa liaison aux phospholipides anioniques impliqués dans la coagulation [36].

Tableau XVII : Caractéristiques de la $\beta 2$ glycoprotéine I humaine [35,39].

Caractéristiques biochimiques	
Polypeptide monocaténaire -326 aminoacides. -Fortement glycosylé (20%). -PM : 50 KD. -5 domaines répétitifs de 60 aminoacides. -Forte homologie inter-espèces. -Polymorphisme allélique : 4 isoformes décrites. -Concentration plasmatique : de 60 à 300 mg/l.	
Propriétés	
Liaison aux molécules chargées négativement -Phospholipides anioniques. -ADN. -Héparine. Particules : Mitochondries, virus, corps apoptotiques Plaquettes activées, lipoprotéine Lp(a). Cellules épithéliales : Récepteurs d'endocytose (mégaline).	
Fonctions	
In vitro Inhibition de : -la conversion prothrombine -thrombine. -l'activation de la cascade de la coagulation intrinsèque. -l'activation de la phase contact et de la prékallicréine. -la génération des facteurs Xa et IIa. -l'activité du facteur tissulaire. -l'interaction entre protéine S et C4b binding protein. -l'activation de la protéine C. -l'agrégation plaquettaire.	In vivo Inconnues -Anticoagulante ? -Anti-athérogène ? -Opsonine ?

c.2. Les anticorps anti bêta 2 glycoprotéine(anti $\beta 2$ GP I) :

Les Ac anti $\beta 2$ GP I sont considérés comme la cible antigénique la plus importante des anti-phospholipides et représentent un facteur de risque indépendant de thrombose et de complications obstétricales [34].

Les anti $\beta 2$ GP I semblent être de bons marqueurs de la thrombose, plus spécifique que les anticardiolipines mais sont généralement associés à la présence d'anticoagulant lupique et

ou d'anticardiolipines. Néanmoins, la présence isolée d'anti β 2GP I en l'absence d'autres antiphospholipides est possible dans le SAPL primaire et secondaire mais leur fréquence reste à déterminer [42].

La spécificité des AC anti β 2GP I (90 à 100 %) est meilleure que celle des anticardiolipines (80 à 84 %); la valeur prédictive positive est à 16 à 19% pour les anticardiolipines et passe à 58 à 67 % pour les anti β 2GP I et à 70 à 100 % si l'on conjugue les anticardiolipines et les anti β 2GP I [43]. Cependant, le fait que certains anti β 2GP I sont associés avec des thromboses alors certains AC anti β 2GP I ne le sont pas demeure obscure et ce n'est que récemment qu'il a été démontré qu'il existe des anticorps dirigés contre chacun des 5 domaines de la β 2GP I. Ce sont ceux qui sont dirigés contre un épitope spécifique sur le domaine I qui sont munis d'une activité LA et qui sont fortement associés aux manifestations thrombotiques [44].

Les anti β 2GP I de type IgG paraissent mieux liés aux complications thromboemboliques que les anti β 2GP I de type IgM [20].

Il a été montré que ces anticorps démersent la β 2GPI et augmentent son affinité pour les phospholipides chargés négativement, cette β 2GPI démersée reconnaît ainsi des récepteurs cellulaires tels que l'annexine 2, les récepteurs toll like et les récepteurs apo ER2. La fixation sur ces récepteurs entraîne une modification des fonctions cellulaires aboutissant à un phénomène procoagulant [45].

La liaison de la β 2GP I avec les anticorps fait aussi augmenter son affinité pour les cellules endothéliales et les plaquettes activées. Cependant, cette interaction peut être inhibée par l'annexine V[20].

Plusieurs épitopes ont été décrits, la région chargée positivement qui entoure l'arginine 43 au niveau du premier domaine de la protéine semble être le meilleur candidat c'est à dire l'épitope immunopathologique [46].

Cependant cet épitope n'est accessible pour les aPL qu'après des modifications conformationnelles induites par la liaison de la β 2GP I à une surface chargée négativement via la zone chargée positivement de son domaine V [47].

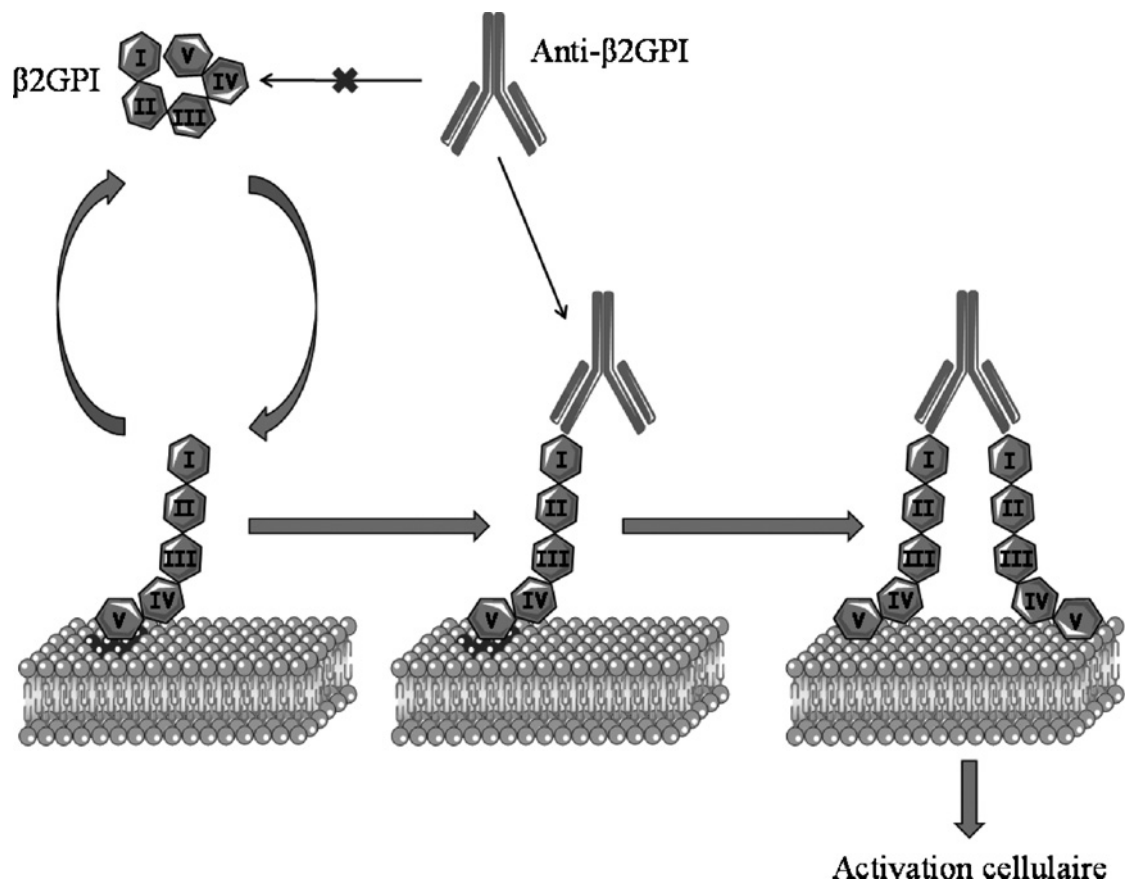


Figure 7 : Modèle général d'activation cellulaire par les anti β2GP I [18].

d. Les anticorps antiprothrombines(aPT) :

La prothrombine est une glycoprotéine vitamine K dépendant de 72 kDa comme poids moléculaire. Elle s'active en thrombine par le complexe prothrombinase (facteur Xa, Va, et le calcium sur une surface phospholipidique procoagulante). Cette activation se fait par clivage de 2 séquences peptidiques et parfois 3. C'est sur la partie N terminale de la prothrombine (domaine GLA) que se trouve le site de liaison aux phospholipides anioniques[25].

Bajaj et al. ont été les premiers à décrire la présence d'anticorps antiprothrombine chez deux patients ayant un LA et une hypothyroïdémie [36].

Ces AC constituent un groupe hétérogène d'auto-anticorps qui se manifestent parfois comme un anticoagulant circulant.

Leur prévalence chez des patients porteurs des anticorps antiphospholipides varie de 50 à 85% en fonction des méthodes [48].

Les travaux de Rao et al. suggèrent que les aPT pourraient augmenter l'affinité de la prothrombine pour les phospholipides anioniques et que les complexes PT-aPT inhiberaient la liaison des autres facteurs de la coagulation aux phospholipides anioniques. Ainsi, les aPT, au moins certains, pourraient avoir une action inhibitrice d'une part sur la formation du complexe prothrombinase et, d'autre part, sur l'activité anticoagulante de la protéine C activée [49].

Les IgG antithrombines inhibent la protéine C activée et de cette façon ils augmentent le risque de thrombose [24]. Par ailleurs, des anticorps antithrombines polyclonaux et monoclonaux majorent la fixation prothrombine à des cellules endothéliales et la quantité de thrombine générée dans ce système[8]. Cependant, actuellement, il n'y a pas de preuves convaincantes qui affirment qu'ils sont impliqués dans la pathogénie des SAPL [46].

Les aPT ne sont pas spécifiques du SAPL; ils ont été décrits dans des contextes cliniques très variés allant du lupus aux pathologies infectieuses[25]. Ils sont rapportés comme marqueurs prédictifs de l'infarctus du myocarde chez les hommes d'âge moyen [34], et le risque de l'IDM augmente de façon additive lorsque ces anticorps sont associés à la présence d'aCL ou d'anticorps anti-LDL oxydés [50].

e. Les anticorps antiphosphatidyléthanolamine (aPE) .

La phosphatidyléthanolamine (PE) est un phospholipide neutre identifié comme un composant majeur de la membrane cellulaire (20 à 50 % de composition), elle est présente de façon physiologique au niveau du feuillet interne de la membrane cellulaire où on la retrouve avec des conformations différentes, le plus souvent hexagonale ou lamellaire en bicouches. La PE joue un rôle important au cours de nombreuses étapes de la coagulation, en particulier dans la voie de la protéine C [25,51].

Les aPE ont été décrits pour la première fois en 1987 par Gharavi et al., et ont été retrouvés dans un cas de thrombose au cours d'un SAPL par Staub et al. en 1989 [51].

Certains aPE sont dépendants en cofacteurs plasmatiques (notamment les isotypes IgG qui sont très dépendants de cofacteurs) dont les kininogènes de haut poids moléculaire (ils

reconnaîtraient sur les kininogènes un épitope conformationnel exprimé seulement après leur interaction avec la PE [25]; et plus rarement la prékallicréine et le facteur XI [50].

Des protéines complexées aux kininogènes de haut poids moléculaire comme la prékallicréine ou le facteur XI pourraient aussi jouer un rôle de cofacteur [25,51].

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 [36, 52]. En ce qui concerne l'autre caractéristique du SAPL, la thrombose, ils ont été trouvés dans 18 % de cas de thromboses dites « inexpliquées » [36, 53].

f. Les anticorps anti-annexines V :

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

In vitro, l'annexine V est connue comme un puissant anticoagulant, aussi il est tentant de suggérer qu'un déficit en annexine V pourrait représenter une des causes possibles des avortements à répétition [50].

Il a été montré que d'une part, l'annexine V inhibe l'agrégation des plaquettes activées, d'autre part l'annexine V est extrêmement efficace dans la prévention de la formation de thrombus in vitro [54].

Ces anticorps ont été détectés au cours de SAPL compliqués de thromboses mais surtout de pertes fœtales. En effet, il a été rapporté, que les IgG anti annexines V constituent des facteurs de risque indépendants des pertes fœtales [55].

Des taux élevés d'anticorps anti-annexine V ont été rapportés chez des patients avec thrombose. Cependant, cette association n'est pas confirmée par d'autres auteurs [55].

g. Anticorps dirigés contre la protéine C ou la protéine S .

La protéine C et la protéine S sont des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. La protéine C activée et son cofacteur, la protéine S, inhibent les facteurs Va et VIIIa.

Des anticorps dirigés contre ces protéines ont été décrits chez des patients ayant un SAPL. Cependant, ces résultats sont contredits par d'autres études. Les relations entre thromboses et ces anticorps nécessitent d'être clairement définies [35].

h. Les autres anticorps :

Ils ont été décrits de façon anecdotique chez des patients ayant des anomalies cliniques du SAPL : les anticorps anti-phosphatidylsérine, anti-facteurs X, XI, XII, anti-thrombomoduline et récemment anti-TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire) [35].

3. Pathogénie :

Le mécanisme physiopathologique des thromboses et des accidents obstétricaux associés aux anticorps antiphospholipides ont fait l'objet de nombreux travaux, des hypothèses très diverses ont été évoqués pour tenter d'expliquer les manifestations caractéristiques du SAPL.

Mais la question qu'il faut poser d'abord: **quel est l'origine de ces anticorps anti-phospholipides ?**

D'un point de vue théorique, il est très étrange de voir le système immunitaire développer une réaction auto-immune contre des constituants aussi répandus que des phospholipides anioniques, même complexés aux cofacteurs. En effet, les phospholipides anioniques constituent des auto-antigènes ubiquitaires, ils sont très peu immunogènes et ils sont localisés à la face interne des membranes mitochondriales et cytoplasmiques, ce qui devrait les rendre inaccessibles aux auto-anticorps éventuels, même après liaison aux cofacteurs [56].

L'apoptose est un phénomène permanent qui survient dans tous les organes et accompagne obligatoirement toute différenciation cellulaire et tout développement d'organe, l'un des premiers évènements objectivables lors de l'apoptose cellulaire consiste en une inversion et exposition des phospholipides anioniques à la surface des cellules.

Le SAPL peut être considéré comme un model de l'auto-immunité induite par les lymphocytes B [57]. En effet, différentes études supposent que les aPL sont capables de

reconnaître les phosphatidylsérine (PS) lorsqu'ils sont exposés au niveau de la partie externe des membranes cellulaires durant la phase précoce de l'apoptose [58]. Selon cette hypothèse, l'exposition des PS par les cellules apoptotiques peut lier de nombreux cofacteurs protéiques comme la β 2GP I et constitue alors des stimuli répétitifs des lymphocytes B naïfs de la moelle osseuse, responsable de la synthèse de lymphocytes B producteurs d'aPL qui restent sous le contrôle des mécanismes de tolérance [59] de ce fait ces Ly B sont immunologiquement ignorés.

En effet, l'analyse clonale des aPL d'une patiente atteinte de SAPL a permis de révéler que les aPL avaient une affinité moyenne supérieure à celle des aPL du sujet normal, et que les aPL pathologiques étaient davantage mutés au niveau des régions qui les mettaient en contact avec leurs autoantigènes (appelées régions variables) [56].

On a pu montré également que ces lymphocytes producteurs d'aPL existent au niveau du répertoire périphérique et qu'ils peuvent produire des aPL extrêmement diverses. Cependant ils contiennent un pool discret de Lymphocyte B mémoires capables de produire des formes somatiquement mutés de ces anticorps [60].

L'explication c'est que ces cellules B naïves vont exprimer des formes non mutées de ces anticorps antiphospholipides qui réagissent avec les cardiolipines avec faible affinité ensuite ils vont migrer de la MO et acquérir des mutations pathogènes en périphérie sous l'action de stimuli inconnus et deviennent des cellules B mémoires capables de produire des aPL dévastateurs pathogènes [42].

L'infection a été longtemps suspectée d'être la responsable de l'induction ou de la précipitation du SAPL. En effet, on suppose que la récurrence des infections bénignes aiguës contribue à l'apparition des aPL pathologiques probablement en association avec une susceptibilité génétique inconnue est responsable de la synthèse des aPL pathogènes et peut être aussi due à des antigènes exogènes d'origine virale ou bactérienne (des épitopes viraux ou bactériens qui peuvent simuler la β 2GP I) [57,61].

Selon ESPINOSA et ses collaborateurs en 2003 [62], les mécanismes physiopathologiques du SAPL peuvent être divisés en deux grandes catégories :

- En premier : les aPL agissent probablement in vivo par perturbation des réactions hémostatiques au niveau des membranes cellulaires [62]. Les aPL altèrent probablement la cinétique des réactions procoagulantes et anticoagulantes normales par liaison croisée avec les protéines liées aux membranes, blocage des interactions protéine – protéine et/ou blocage de l'accès des autres protéines aux PL membranaires.
- En second lieu : ils peuvent stimuler certaines cellules (plaquettes, les cellules endothéliales et les monocytes) et de cette façon, ils altèrent l'expression et la sécrétion des molécules variées[46,62,63].
- D'autre part, il faut noter l'importance de l'athérosclérose prématurée accélérée par les aPL qui a été démontré in vivo et in vitro; [63] et l'activation excessive du complément au cours du SAPL.

D'autres mécanismes supplémentaires peuvent être impliqués dans la pathogénie des complications obstétricales.

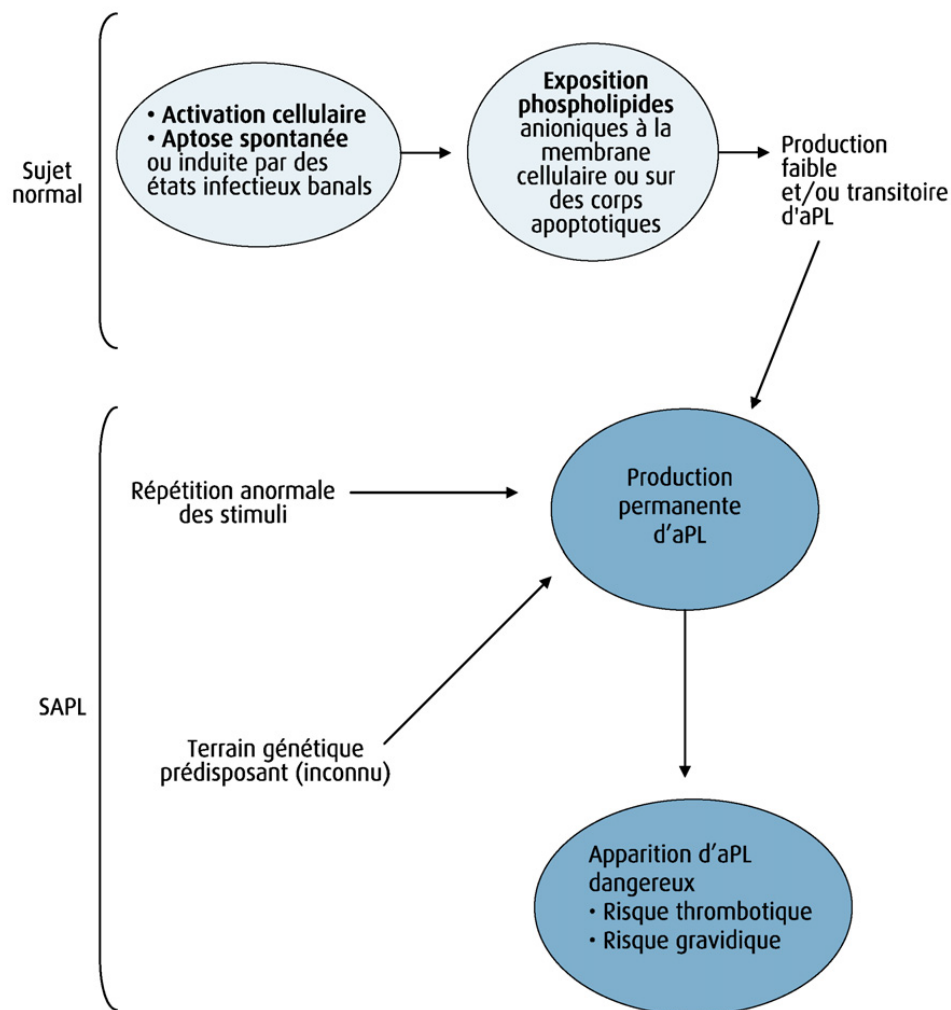


Figure 8 : Les liens possible entres les aPL physiologiques et ceux observés lors des SAPL[56].

3.1. L'activation cellulaire au cours du SAPL :

La β 2GP I native doit d'abord se lier à une surface telle que les PL anioniques exposés au niveau des membranes des cellules activées avant que les anticorps puissent les reconnaître. À travers la liaison aux PL la β 2GP I change sa conformation et expose de néo-épitope avec lequel elle se lie aux anticorps de haute affinité [46].

Par la suite, la β 2GP I va subir une dimérisation par les anticorps (complexes bivalents faits d'un seul AC et deux molécules protéiques) [24,46 ,47].

Le complexe AC- β 2GP I ainsi stabilisé à l'interface PL est capable d'interagir avec plusieurs récepteurs cellulaires (plaquettes, monocytes et cellules endothéliales)[46].

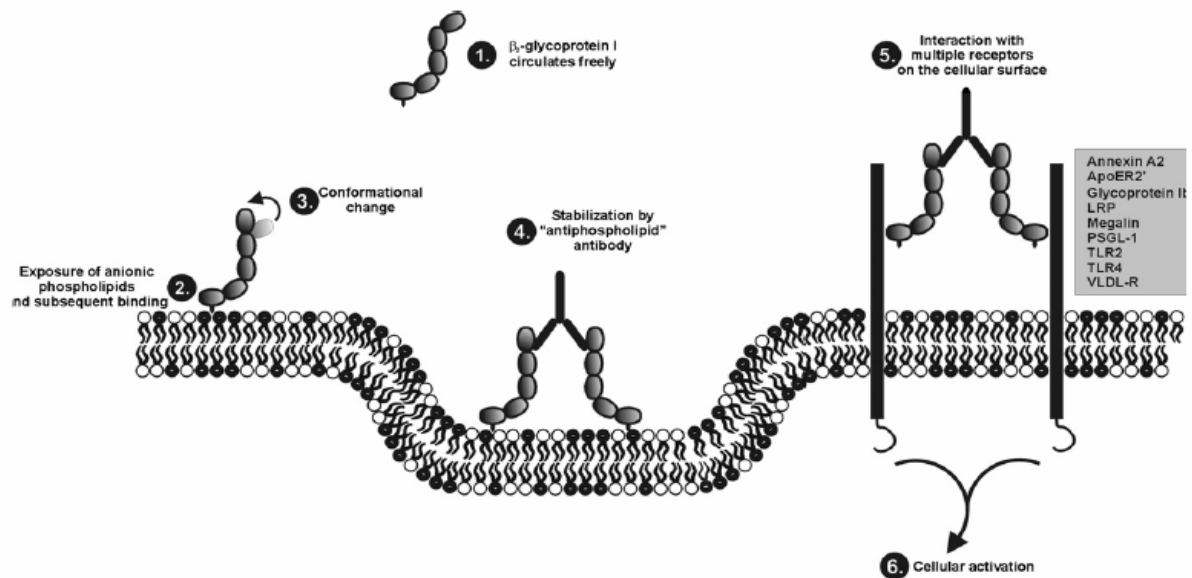


Figure 9 : Enchaînement des évènements de l'activation cellulaire induite par les anti β 2GPI[46].

- 1 : La β 2GP I libre
- 2 : Exposition des PL anioniques et liaison ultérieure
- 3 : Modification conformationnelle
- 4 : Stabilisation par un anticorps antiphospholipide.
- 5 : Interaction avec multiples récepteurs au niveau des surfaces cellulaires
- 6 : Activation cellulaire .

La liste des sites potentiels de liaison au complexe AC- β 2GP I ne cesse de s'étendre incluant annexine A2 [46, 47] le récepteur 2' de l'apoprotéine E Apo ER2' [46, 63,64] toll-like receptor TLR 2 [40 ,65] et TLR 4 [46, 66] la glycoprotéine Ib α [56] la mégaline et LRP et le récepteur du VLDL [46,67] ainsi que d'autres récepteurs.

a. Activation des plaquettes :

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

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

Les anticorps antiphospholipides entraînent une augmentation de l'adhésion plaquettaire *in vitro* [46,61]. Cependant, une activation directe de l'agrégation plaquettaire par les anticorps antiphospholipides n'est pas établie. En effet, des études ont montré que la liaison aPL avec les plaquettes activées ou endommagées est plus importante que leur liaison avec les plaquettes au repos.

D'autre part, Pierangeli et ses collaborateurs [68] ont montré que les aPL augmentent l'expression des glycoprotéines membranaires plaquettaires notamment GP IIb IIIa et la GP IIIa.

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

Le mécanisme de cette thrombopénie est auto-immun mais contrairement à la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type 2, elle n'est pas due à une puissante activation plaquettaire mais plutôt à la présence d'anticorps anti-GPIIbIIIa ou anti-GPIb-IX [18, 69-71] comme dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI).

Au cours du SAPL, l'activation des plaquettes aboutit surtout à un effet prothrombotique principalement dû à l'interaction du complexe β 2GPI/anti- β 2GPI avec deux récepteurs présents à la surface des plaquettes, le récepteur '2 de l' apolipoprotéine E (ApoER2) [18,72] et la glycoprotéine Ib α (GPIb α) [18, 73].

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

Les événements intracellulaires impliqués ensuite dans l'activation plaquettaire ne sont pas complètement élucidés mais il semble que la stimulation de ces deux récepteurs partagerait des effecteurs intracellulaires communs qui aboutissent à l'activation de la p38MAPK. Cette kinase est capable de phosphoryler de nombreux substrats dont la phospholipase A2 (PLA2) qui conduit à la libération d'acide arachidonique, puis de thromboxane A2 (TXA2) [18,74]. 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 [18,75].

Contrairement à la TIH de type 2 où les anticorps dirigés contre le complexe PF4-héparine activent le récepteur FcγRII plaquettaire via leur fragment Fc, l'effet des anti-β2GPI est dicté par leur fragment Fab qui permet la dimérisation de la β2GPI et l'augmentation de son affinité pour les membranes plasmiques.

Selon les études, entre 4 et 57 % des patients avec SAPL présentent des anticorps anti-PF4-héparine détectés par Elisa [18,76] et ce, pour certains patients, en l'absence de toute exposition à l'héparine. Il s'agit en fait très probablement d'auto anticorps qui n'induisent pas de positivité des tests fonctionnels de la TIH potentiellement dus, entre autres, à une réaction croisée entre les anti β2GPI et les anti-PF4-héparine [18,77] due à l'interaction récemment décrite entre ces deux protéines [18,78].

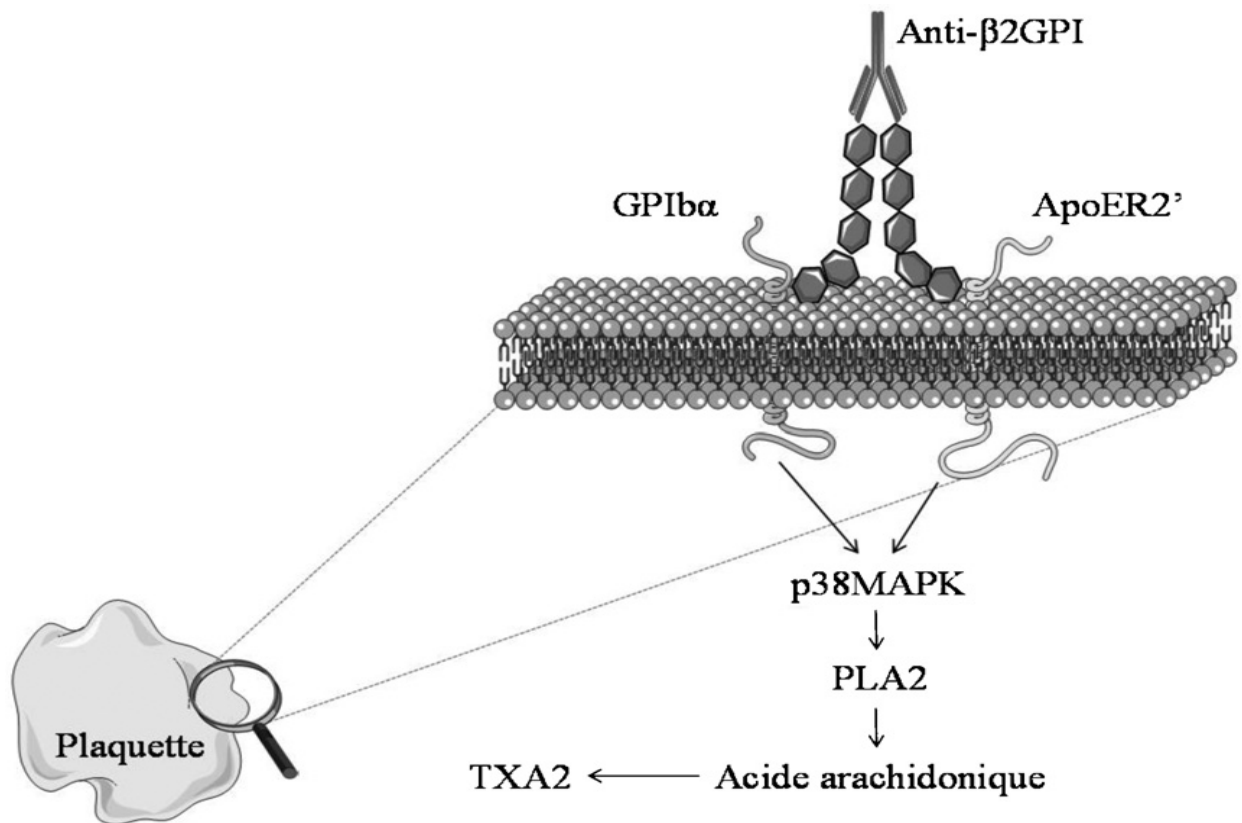


Figure 10: Modèle de sensibilisation des plaquettes à leurs agonistes par les anti β2GPI [18].

PLA2 : phospholipase A2 ; TXA2 : thromboxane A2.

Les anticorps dimérisent la β 2GPI qui se lie à son récepteur plaquettaire l'ApôE β 2 interagissant avec la GPIIb/IIIa qui via la p38MAPK va induire une augmentation de thromboxane A2 plaquettaire proaggrégant.

b. Activation des cellules endothéliales :

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

Il est actuellement admis que les aPL induisent in vivo et in vitro une activation de la cellule endothéliale. Plusieurs études publiées ont montré (en utilisant des modèles murins) que les aPL monoclonaux et polyclonaux humains active l'endothélium et déclenche la formation de thrombose in vivo en absence de brèche vasculaire [18,68].

Les anti β 2GPI peuvent, en effet, induire une surexpression de facteur tissulaire (FT) [18,79] et de molécules d'adhésion [18, 80] par les cellules endothéliales [18].

Comme pour les plaquettes, l'ensemble des effecteurs cellulaires en jeu dans l'activation des cellules endothéliales n'est pas identifié. Il a cependant été montré que le complexe trivalent anti- β 2GPI/dimère de β 2-GPI interagissait avec l'annexine A2 au niveau de la membrane des cellules endothéliales [12, 81].

D'autres effecteurs semblent également intervenir, à ce niveau, comme les récepteurs TLR2 et TLR4 [18,82,83], récepteurs des endotoxines bactériennes de la famille des toll-like récepteur (TLR) et le myeloid differentiation factor 88 (MyD88) [18,66] qui est une molécule adaptatrice des TLR.

La cascade de signalisation se poursuit par l'activation de la p38MAPK [18,84] qui va phosphoryler de nombreux substrats aboutissant à l'augmentation de l'expression de FT et de molécules d'adhésion dont intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular-cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) et la sélectine E .

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 [18,85].

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 l'isoforme endothéliale de la NO synthase (eNOS). La réduction de la libération de NO s'accompagne d'un dysfonctionnement majeur de l'endothélium en altérant ses interactions avec les leucocytes et en favorisant ainsi la formation de thromboses [18].

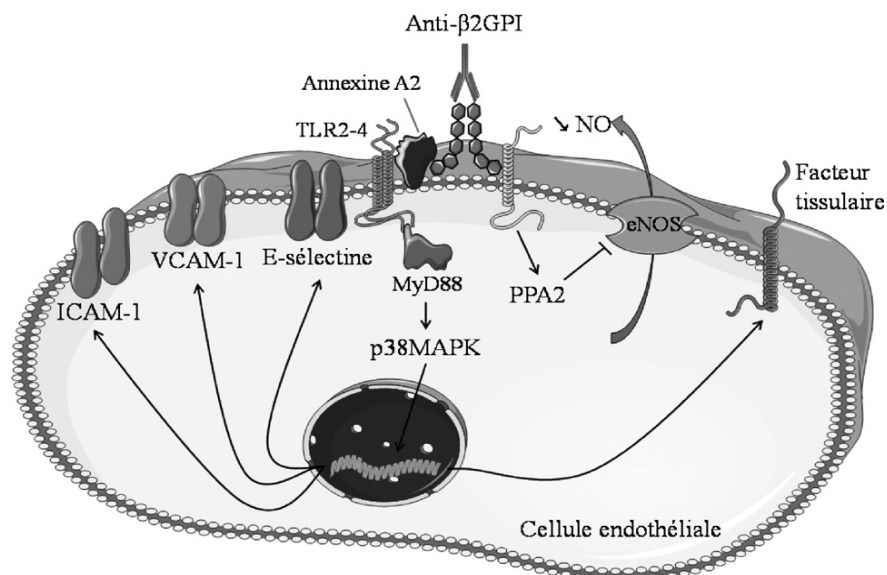


Figure 11 : Modèle d'activation des cellules endothéliales par les anti β 2GPI [18].

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 vasodilatateur [18].

c. Activation des monocytes :

Au niveau des monocytes, l'activation cellulaire induite par les aPL s'accompagne d'une surexpression de FT [18, 86] et de cytokines pro-inflammatoires dont le $\text{TNF}\alpha$.

Cette tendance procoagulante et pro-inflammatoire des monocytes participe activement à la formation de thromboses retrouvées dans le SAPL. Les voies de signalisation impliquées dans l'activation des monocytes et des cellules endothéliales par les aPL partagent de nombreux effecteurs communs. Ainsi, les complexes anti- β 2GPI/ 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 $\text{TNF}\alpha$ [18, 87].

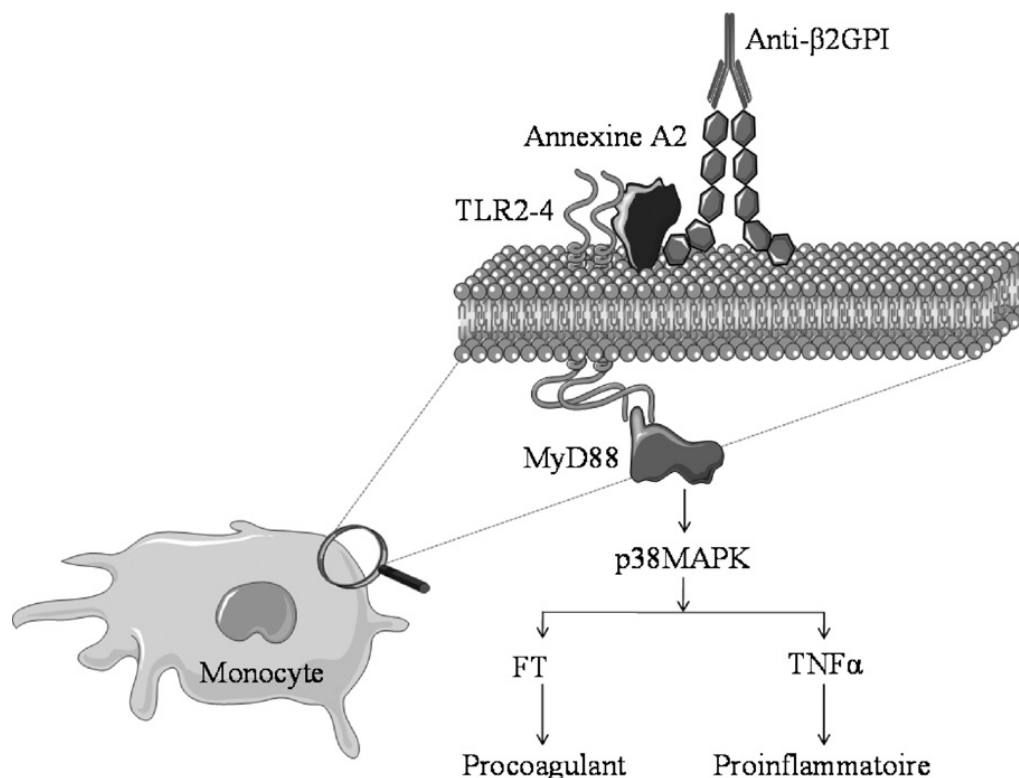


Figure12: Modèle d'activation des monocytes par les anti β 2GPI [18].

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 [18].

3.2. Les effets des anticorps antiphospholipides sur la coagulation sanguine : effet procoagulant .

a. Interaction avec le système protéine C–protéine S.

La protéine C est un inhibiteur physiologique de la coagulation, c'est une protéine vitamine k dépendante, une fois activée par le complexe thrombine thrombomoduline à la

surface des cellules endothéliales devient la protéine C activée (PCA) qui exerce ses actions inhibitrices par clivage des facteurs Va et VIIIa et limite ainsi la formation de thrombine.

La protéine S et l'annexine V sont des cofacteurs physiologiques de l'activité de la protéine C activée qui doit se lier aux phospholipides anioniques pour accéder à ses substrats .

De nombreuses études ont montré que les aPL étaient capables d'interférer avec la voie de la protéine C et plusieurs mécanismes d'inhibition ont été proposés. Les études initiales suggéraient que les aPL empêchaient l'activation de la protéine C [18, 88] alors que d'autres études ont ensuite montré que les aPL, comme les anti β 2GPI, perturbaient ~~par~~ la formation du complexe entre protéine C activée et facteurs Va et VIIIa (figure 13) étant ainsi à l'origine d'une résistance acquise à la protéine C activée [18, 89, 90].

Les anti β 2GPI seraient également capables d'induire un déficit fonctionnel en protéine S en empêchant la β 2GPI de déplacer la liaison entre la protéine S et son inhibiteur plasmatique, la C4b binding protein (C4bBP), et en diminuant ainsi le taux de protéine S libre [18, 91].

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 [18, 92].

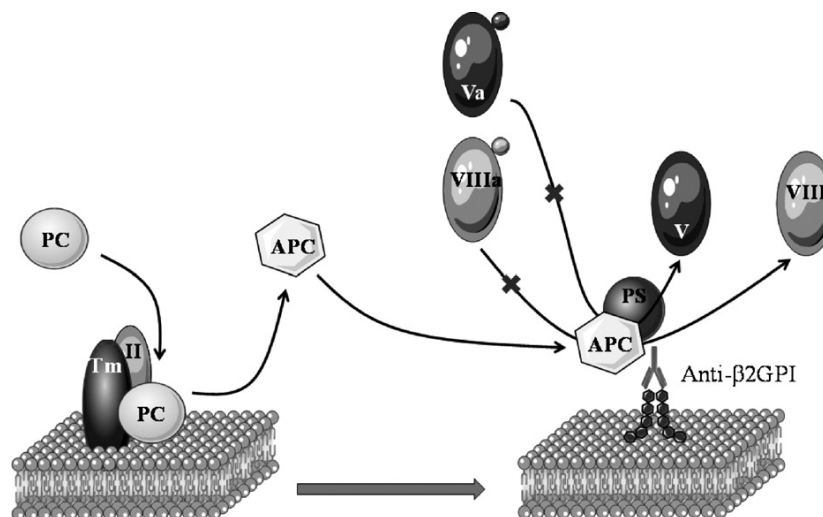


Figure13: Modèle d'inactivation du système protéine C/protéine S par les anti β 2GPI [18].

In vivo, les anticorps anti β 2GPI induisent probablement une résistance acquise à la protéine C activée en diminuant la fixation du complexe protéine C activée-protéine S sur les phospholipides.

Récemment, on a pu détecter de nouveaux anticorps antiphospholipides dirigés contre la protéine C, la protéine S et contre la thrombomoduline [24, 61, 62] ainsi qu'une association de faibles taux plasmatiques de la protéine C et de la thrombomoduline et la survenue de thrombose au cours du SAPL ainsi que de faibles taux [93].

b. Interaction avec l'annexine A5

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

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

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

L'annexine A5 est une puissante protéine anticoagulante de haute affinité (calcium dépendante) pour les phospholipides chargés négativement 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 elle est trouvée en grande quantité dans le placenta où elle est nécessaire pour le maintien de l'intégrité placentaire [18, 55, 62, 94]. De ce fait, elle est appelée protéine anticoagulante placentaire grâce à son pouvoir antithrombotique au niveau placentaire [95].

La dimérisation de la β 2GPI par les anticorps reconnaissant le domaine I de la β 2GPI augmente son affinité pour les PL anioniques empêchant ainsi la mise en place du bouclier protecteur d'annexine A5 inhibant alors ses propriétés anticoagulantes [18, 96].

Ce blocage de l'annexine A5 par les aPL serait corrélé à des manifestations thrombotiques et obstétricales [18,97]. 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 β 2GPI à la bicouche phospholipidique des membranes plasmiques et rétablir l'activité anticoagulante de l'annexine A5 in vitro à des concentrations utilisables en thérapeutique [18, 98–100].

c. 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 [18, 101]. Cet effet serait lié à la présence d'anticorps dirigés directement contre le TFPI [18,102] ou bien à une activité inhibitrice des anti β 2GPI sur le TFPI [18,103].

d. Inhibition de la fibrinolyse :

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

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

Plusieurs études ont rapporté un état d'hypofibrinolyse au cours du SAPL dû à une augmentation de l'excrétion du PAI 1 [62] mais il n'existe pas de preuves qui confirment que cette augmentation est induite par les aPL [104].

En outre, la plasmine peut cliver une fraction minoritaire de la β 2GPI au niveau du domaine V. Cette β 2GPI tronquée de son domaine V porte le nom de nicked β 2GPI et peut, sous cette forme, se lier au plasminogène et offrir un mécanisme de régulation de la fibrinolyse en diminuant la génération de plasmine [18, 105].

Plusieurs études ont permis de montrer que la présence de certains anticorps chez les patients atteints de SAPL contribuerait à inhiber le système fibrinolytique. Des anticorps dirigés contre la plasmine ont, par exemple, été décrits [18, 106] même si le rôle précis de ces anticorps dans le risque thrombotique reste encore méconnu.

De plus, l'annexine A2 est un récepteur endothélial capable de lier la β 2GPI et qui a une activité profibrinolytique en liant également le tPA et en favorisant ainsi la génération de plasmine à la surface des cellules endothéliales. Chez les patients avec SAPL, le complexe β 2GPI/anti β 2GPI se fixe à l'annexine A2 au niveau des cellules endothéliales et empêche ainsi l'activation du plasminogène en plasmine par le tPA [18, 107]. La même équipe a récemment montré que la présence d'anticorps se fixant à l'annexine A2 était significativement corrélée à un risque accru de thromboses veineuses cérébrales [18, 108].

3.3. les effets additionnels des antiphospholipides :

a. Pathogénie des pertes fœtales:

Les pertes fœtales constituent l'une des manifestations cliniques les plus fréquentes du SAPL. Cependant, les mécanismes physiopathologiques sous jacents sont encore mal connus et les agents thérapeutiques visant la prévention de thromboses administrés aux femmes enceintes avec un SAPL ne sont que partiellement efficace pour éviter les pertes fœtales [109].

Selon Miyakis et ses collaborateurs, l'immunisation des rats par des aPL obtenus à partir de femmes atteintes de SAPL entraîne des pertes fœtales ce qui confirme le rôle pathogène de ces anticorps [40]. Selon la même équipe, la β 2GPI est la principale cible antigénique dans les pertes fœtales méditées par les aPL.

Initialement, ces accidents ont été volontiers attribués à des phénomènes de thrombose intra-placentaire, vu l'association entre les aPL et les manifestations thrombotiques chez ces patientes. Cependant, ces accidents précoces ont vraisemblablement des mécanismes variés, et sont très certainement directement imputables à certains aPL. Deux hypothèses sont actuellement dominantes, mais n'excluent pas d'autres mécanismes[110]

a.1. L'hypothèse thrombotique :

La séquence pathologique actuellement proposée fait intervenir l'activation des monocytes et des cellules endothéliales par les aPL, via différents récepteurs (TLR4, TLR8 annexine A2) [82,111–113] et les facteurs de transcription nuclear factor KB (NFKB) et p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) [111,114–118].

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

Les plaquettes activées via les récepteur APO-E2 et GP1b [73,111], puis par la voie de la p38 MAPK, expriment la glycoprotéine GP IIb IIIa impliquée dans les phénomènes d'agrégation plaquettaire via le fibrinogène et libèrent du thromboxane A2, puissant agent proagrégant et vasoconstricteur[75,111].

De plus, les anti β 2GP1 seraient susceptibles de neutraliser l'interaction inhibitrice naturelle qui existe entre la β 2GP1 et le facteur Von Willebrand, majorant ainsi l'adhésion plaquettaire [111,119].

Parallèlement, l'interaction des aPL avec différents facteurs de la coagulation tels que la protéine C, la protéine S, le facteur X, la prothrombine et plus particulièrement l'annexine V, majore l'état procoagulant [111,120,121].

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

Expérimentalement, les aPL de classe IgG diminuent la quantité d'annexine V présente sur le trophoblaste et les cellules endothéliales, et accélèrent les phénomènes de coagulation. La haute affinité des aPL pour les phospholipides ou les complexes protéine-phospholipides empêcherait l'annexine V de former une barrière protectrice vis-à-vis des facteurs de la coagulation [111,122]. Enfin, il existe un déséquilibre de la balance pro et antifibrinolytique, qui majore l'état procoagulant [111,123] et conduit à la vasculopathie placentaire.

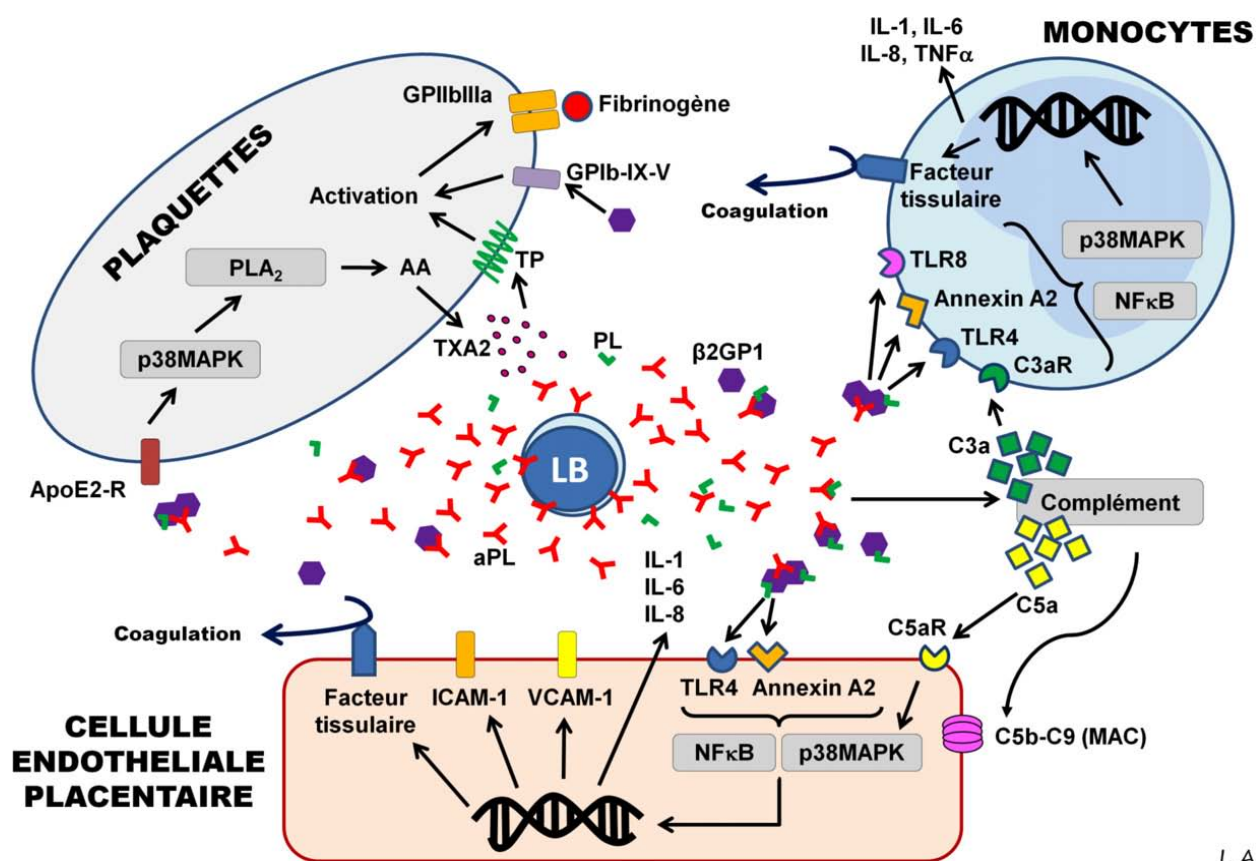


Figure 14 : Pathogénie du SAPL obstétrical[111].

IL : interleukine ; TLR : toll-like récepteur ; LB : lymphocyte B ; PL : phospholipides ; aPL : anticorps antiphospholipides ; TP : récepteur du thromboxane
TXA2 : thromboxane A2 ; AA: acide arachidonique ; PLA2 : phospholipase A2
MAC : membrane attack complex [complexe d'attaque terminal du complément]

a.2. L'hypothèse inflammatoire :

Un des éléments au cœur de la pathogénie du SAPL obstétrical semble être le système du complément [111, 124].

Plusieurs études montrent, en effet, qu'il existe une consommation des protéines du complément lors des processus thrombotiques [111,125-129] et de la grossesse [130-132] au cours du SAPL, mais également de manière permanente [111,133]. Il a ainsi été proposé que la libération des anaphylatoxines C3a et C5a, sous l'influence des aPL, puisse entraîner ou amplifier l'activation des cellules endothéliales, des plaquettes et des monocytes circulants. Il existe des dépôts anormaux de C3 et C4, ainsi qu'une diminution de l'expression du decay accelerating factor (DAF), une protéine de régulation du complément, dans le tissu endométrial des patientes avec aPL [111,134,135].

Plusieurs études soulignent plus particulièrement le rôle des composants terminaux du complément, et en particulier, du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) [111,135]. De plus, l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-C5 s'est avéré efficace pour la prévention de la thrombose dans des modèle murins de SAPL [111,126,136], de même que l'utilisation d'un antagoniste du récepteur du C5a [137]. Enfin, les souris C5aR-/- sont protégées contre la thrombose induite par les aPL [111, 128].

a.3. Mécanismes différents :

En dehors des hypothèses pro-inflammatoires et prothrombotiques discutées, il semble que les aPL, de par leur hétérogénéité moléculaire, soient susceptibles d'induire des avortements par des mécanismes différents. Cette variété de mécanismes pathogéniques possibles rend bien compte de l'hétérogénéité moléculaire des cibles des aPL, ainsi que des aPL eux-mêmes [138].

Dans le cas de la β 2GPI, celle-ci est capable de lier les phospholipides anioniques à la surface des trophoblastes et peut être ainsi reconnue par les anticorps aPL. In vitro, dans des cultures de trophoblastes, il apparaît que les aPL réduisent de façon significative la sécrétion de la gonadotropine chorionique et pourraient réduire l'invasion trophoblastique. Ce mécanisme est dépendant de la présence de β 2GPI à la surface des cellules trophoblastiques et rendrait compte des anomalies de placentation [139].

b. Antiphospholipides et athérosclérose :

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique multifactorielle des parois vasculaires dues au dépôt de cholestérol sur la paroi vasculaire à l'origine de plaques d'athérome.

Une relation a été suggérée entre le SAPL et l'athérosclérose par certains auteurs, et l'athérosclérose a été décrite chez des patients atteints de SAPL primaire ou secondaire au LEAD [140].

La localisation de la β 2GPI au niveau des plaques d'athérosclérose chez les patients atteints de SAPL et souffrant d'athérosclérose, la présence de LDL au niveau de la paroi vasculaire et ses propriétés immunogènes et athérogènes ainsi que la réaction croisée entre les anticorps dirigés contre le LDL oxydé et contre la cardiolipine chez les patients atteints de LEAD peuvent être toutes proathérogènes [141].

Il y donc une réaction croisée entre les aCL et les anticorps anti LDL oxydés, le complexe immun ainsi formé par l'anticorps et les LDL oxydés est plus rapidement internalisé par les macrophages des parois vasculaires donnant les cellules spumeuses et l'évolution vers la strie lipidique, premier stade de l'athérosclérose [142]. En plus, les aPL paraissent impliqués dans l'athérogénèse via l'activation endothéliale médiée par la β 2GPI et font intervenir l'adhésion des leucocytes à la paroi vasculaire[141].

IV. Diagnostic positif

1. Diagnostic clinique :

1.1. Les manifestations cliniques du « SAPL primaire ».

a. Les situations cliniques dans lesquelles il faut penser au SAPL.

Tableau XVIII : Les situations cliniques devant lesquelles il faut rechercher un SAPL.[28,143]

Situations au cours desquelles il faut chercher un SAPL
▪ Thromboses veineuses ou embolies pulmonaires récidivantes ▪ Premier épisode de thromboses veineuses de localisations inhabituelles: mésentériques, hépatiques; rénales; cérébrales, cave inférieure ▪ Première manifestation artérielle systémique , si l'âge inférieur à 45 ans : accident ischémique cérébral transitoire ou constitué, infarctus myocardique, autre thromboses artérielle ou infarctus viscéral. ▪ Thromboses artérielles répétées et précoces (avant 45 ans). ▪ Manifestations artérielles systémiques répétées , entre 45 ans et 65 ans hors athérome. ▪ Éclampsie ou pré éclampsie atypique ou récidivantes ▪ Pertes fœtales répétées. ▪ Livedo ou autres manifestations dermatologiques thrombotiques ▪ Manifestations neurologiques inhabituelles: chorée; myélite transverse; épilepsie à révélation tardive ; démence vasculaire précoce inexpliquée ;..... ▪ Épaississement ou végétation valvulaire de cause inconnue survenant avant 45 ans, thrombose intracardiaque ou phénomènes emboliques distaux. ▪ Athéromatose précoce et diffuse ▪ Hypertension artérielle pulmonaire apparemment primitive. ▪ Microangiopathie thrombotique. ▪ Insuffisance surrénale inexpliquée. ▪ Syndrome de Budd Chiari non tumoral. ▪ Ostéonécrose aseptique non tumorale. ▪ Thrombopénie périphérique inexpliquée. ▪ Sérologie syphilitique dissociée (réaction VDRL positive , TPHA négatif).

b. Les manifestations thrombotiques :

Elles font partie de la définition du syndrome, et il s'agit de la manifestation clinique la plus fréquente[143].

Le SAPL se caractérise par des thromboses qui peuvent toucher tous les territoires vasculaires: artères (quel qu'en soit le calibre), artérioles, capillaires, veinules, veines profondes ou superficielles. Cela explique la diversité des tableaux cliniques observés. Ces thromboses sont généralement « spontanées », sans aucune anomalie de la paroi des vaisseaux, ce qui permet de les distinguer des thromboses qui compliquent les vascularites, parfois, le thrombus se constitue sur une lésion athéromateuse, les aPL apparaissent alors comme un facteur précipitant [8,143].

Les thromboses veineuses sont les plus fréquentes et les territoires profonds veineux des membres inférieurs sont plus concernés mais tous les sites sont possibles (veines rénales, veines porte et sous hépatiques, veines mésentériques, veines caves inférieure et supérieure, veines pulmonaires....) voire des localisations inhabituelles[8]. Ces complications veineuses souvent récidivantes peuvent se compliquer d'embolies pulmonaires mortelles.

Les thromboses artérielles sont moins fréquentes, mais sont aussi polymorphes, touchant presque tous les territoires artériels en particulier ; le système nerveux central en premier (AVC ischémique transitoire ou constitué), les coronaires, les artères mésentériques, rétinienne, rénales et hépatiques[7,143].

Dans notre série on a noté une prédominance des manifestations thrombotiques présentes chez 72% de nos patients.

Les thromboses veineuses ont été les plus fréquentes (55,50%) alors que l'atteinte artérielle était présente chez 24% des patients.

Les thromboses ont concerné les territoires profonds des membres inférieurs chez la majorité des patients avec un pourcentage de 48%.

Tableau XIX : Comparaison des manifestations thrombotiques avec les autres séries.

Les séries	Manifestations thrombotiques	Thromboses veineuses	Thromboses artérielles	Site le plus fréquent
Notre série	72%	55,50%	24%	Membres inférieurs
Série casablancaise	55 %	47,27 %	20 %	Membres inférieurs
Série tunisienne	64,7%	37,2 %	31,3%	Membres inférieurs
Série libanaise.	76,7%	60%	46,7%	Membres inférieurs

c. Les manifestations obstétricales :

Approximativement, 15 à 20 % des femmes porteuses d'aPL font des complications obstétricales [144].

Les critères internationaux utilisés pour définir le SAPL établis en 1999 et révisés en 2006 laissent une large place aux manifestations obstétricales [1,145]. Ces critères sont :

- Au moins trois fausses couches spontanées (FCS) consécutives inexplicées avant la dixième semaine d'aménorrhée (SA) ;
- Ou une mort fœtale (à partir de dix SA) ;
- Ou une naissance prématurée (à ou avant la 34^{ème} SA) en raison d'une pré-éclampsie sévère, d'une éclampsie, ou d'une insuffisance placentaire sévère, d'un nouveau-né morphologiquement normal [1,145].

Les complications maternelles attribuables aux aPL sont l'hypertension artérielle, la pré-éclampsie, l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire, le syndrome Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP syndrome), et la survenue d'un événement thromboembolique, parfois dans le contexte d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS).

Les risques fœtaux sont dominés par les FCS, la mort foetale, le RCIU et la prématurité.

c.1. Fausses couches spontanées précoces répétées (< 10 semaines d'aménorrhée) et morts fœtales

Les FCS sporadiques sont fréquentes dans la population générale mais leur caractère récurrent (au moins trois épisodes) est plus rare.

Dans cette situation, 10 à 20 % des femmes ont une biologie aPL [146].

Les FCS tardives (après 10 SA) qui sont appelées morts fœtales dans le cadre du SAPL sont beaucoup plus rares dans la population générale.

c.2. Pré-éclampsie

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

Cette complication survient en dehors de tout SAPL chez 2 à 8 % des femmes enceintes ou dans le postpartum et concerne principalement les primipares. Elle survient le plus souvent au troisième trimestre de la grossesse mais parfois au deuxième trimestre[1,145].

Dans les différentes séries de grossesses menées chez des patientes avec SAPL et antécédent de thrombose ou de SAPL associé à un lupus, une hypertension artérielle gestationnelle (sans protéinurie), voire une pré-éclampsie est observée dans 32 à 50 % des cas [146,147]. Ce risque apparaît beaucoup plus faible chez les patientes ayant un SAPL se manifestant par des FCS répétées [146].

c.3. Syndrome Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (syndrome HELLP)

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

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

Au troisième trimestre, le principal diagnostic différentiel est la stéatose hépatique aiguë gravidique[145]. La distinction entre syndrome HELLP, syndrome catastrophique des antiphospholipides, purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique peut être difficile.

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

L'incidence du syndrome HELLP au cours du SAPL est difficile à estimer avec environ 50 cas rapportés en 2007. Il est souvent plus précoce et plus sévère et peut être un des modes de révélation du SAPL[145,147].

c.4. Retard de croissance intra-utérin (RCIU), prématurité :

Les sujets souffrant de SAPL ont un risque élevé d'insuffisance placentaire et ses conséquences de retard de croissance fœtale et de souffrance fœtal : ainsi 30 % des grossesses avec SAPL ont un retard de croissance fœtale[8].

La prématurité touche plus d'un tiers des grossesses chez les femmes avec SAPL (32 à 65 %), essentiellement du fait des conséquences de la pré-éclampsie et de RCIU[8, 145].

c.5. Thromboses veineuses et artérielles :

Au cours du SAPL, le risque de thromboses chez la mère au cours de la grossesse et du postpartum sont importants. En effet, c'est BRANCH qui, le premier, attire l'attention sur la relation thromboses/grossesse dans les antécédents de ces patientes : les thromboses sont artérielles ou veineuses et concernent toute la grossesse [148], les patientes atteintes de SAPL et sans antécédents de thromboses ont un risque important de thromboses durant la grossesse et le postpartum [149].

La fréquence des manifestations obstétricales est variable d'une série à l'autre. Dans notre série, elle était de 55,50%, dominée par les pertes fœtales chez 52% des patients ce qui concorde avec les résultats des différentes séries.

Tableau XX : Comparaison des différentes manifestations obstétricales entre les séries.

		Notre série		Série casablancaise		Série tunisienne		Série libanaise		Série européenne	
Fréquence des manifestations obstétricales		55,50%		60 %		51%		53,3%		85,3%	
Pertes fœtales	≤10SA	52%	7%	51,5%	45 %	47%	33,3%	50%	33,1%	82,7%	56%
	>10SA		45%		6,5%		13,7%		16,7%		26,7%
Pré-éclampsie		13%		9,09%		–		–		5,6%	
Eclampsie		4%		–		–		3,3%		2,6%	
HELLP syndrome		4%		–		–		–		–	
Prématurité		6%		9,09%		13,7%		–		8%	

d. Les manifestations neurologiques :

L'atteinte neurologique du SAPL est fréquente, variée et représente une cause majeure de morbidité de la maladie [150]. En effet, l'accident vasculaire cérébral est le plus fréquent site thrombotique atteint et représente la 3ème cause de décès toutes causes confondues chez ces patients . De plus, le SAPL et le LEAD sont les maladies auto-immunes systémiques les plus fréquemment responsables de complications neurologiques[150,151].

d.1. Manifestations neurologiques thrombotiques :

➤ **Accident vasculaire cérébral ischémique (AVC) et accident ischémique transitoire (AIT) :**

La fréquence des AVC/AIT au cours du SAPL est estimée autour de 31 % selon les résultats observés dans la plus large cohorte multicentrique prospective disponible, incluant 1000 patients SAPL [5].

Récemment, Sciascas et al. ont montré que les aPL étaient des facteurs de risque indépendants de survenue d'un AVC/AIT [152]. Selon les experts internationaux, les données disponibles sont suffisantes pour conclure à l'association entre aPL et AVC/AIT, justifiant leur place au sein des critères cliniques de classification du SAPL[151].

L'ischémie cérébrale peut s'exprimer cliniquement sous forme d'un AVC ischémique ou d'un AIT et survient le plus souvent sur une paroi artérielle saine sans infiltrat inflammatoire ni athéromateux. Cependant, un athérome précoce a également été décrit, en dépit du faible nombre de facteurs de risque cardiovasculaire présents, rendant compte d'un phénomène d'athéromatose accélérée au cours du SAPL. Le territoire carotidien est le plus fréquemment touché, mais l'ensemble des territoires artériels peut être atteint[151].

➤ **syndrome de Sneddon :**

C'est une entité particulière du sujet jeune ,on parle de syndrome de Sneddon en cas d'association AVC/AIT avec un livedo, comme l'illustre la Figure 15.

Ce syndrome est associé aux aPL dans 41 % des cas [153] .



Figure 15 : Photographie de livedo racemosa au cours du syndrome de Sneddon [151].

un livedo racemosa, c'est un livedo à grosses mailles ouvertes, à l'inverse de livedo reticularis.

➤ **La démence vasculaire :**

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

Elle est souvent mentionnée comme une conséquence fréquente des épisodes thromboemboliques caractéristiques du SAPL et caractérisée par la survenue à un âge plus jeune et la survenue souvent sans histoire d'AVC précédent (infarctus lacunaires silencieux) [151].

➤ **Autres manifestations neurologiques thrombotiques :**

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

Une ischémie des artérioles cérébrales peut donner un tableau d'encéphalopathie aiguë ischémique. Dans 0,7 % des cas d'Euro-APS, une thrombophlébite cérébrale a été observée [5]. En comparaison avec les thrombophlébites cérébrales non associées aux aPL, celles-ci surviennent chez des sujets plus jeunes. Elles sont volontiers plus extensives et associées aux migraines post-thrombophlébites cérébrales et à la présence de plus nombreuses lésions ischémiques à l'imagerie cérébrale.

d.2. Manifestations neurologiques non thrombotiques :

Diverses manifestations neurologiques non thrombotiques ont été rapportées chez les patients SAPL. Plus récemment, il a été rétrospectivement observé, chez 374 patients SAPL, une fréquence plus élevée de ces manifestations, ce d'autant que le SAPL était secondaire à un LEAD [154].

➤ **Migraine :**

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

La survenue de migraine est une manifestation neurologique commune dont les origines sont multiples, elle est fréquente aussi chez les patients atteints de SAPL. La spécificité du syndrome pour la migraine n'est pas claire [155].

➤ **Dysfonction cognitive :**

Des troubles cognitifs ont également très fréquemment été rapportés au cours du SAPL. Les troubles cognitifs observés prédominent dans les domaines de la fluence verbale, la mémoire et les fonctions exécutives, et touchent des patients en moyenne plus âgés, présentant plus d'anomalies à l'EEG et à l'imagerie cérébrale que la population SAPL standard [151].

➤ **Crise d'épilepsie :**

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

Dans une cohorte rétrospective de 538 patients SAPL, les facteurs indépendamment associés à l'épilepsie étaient un antécédent d'AVC/AIT et la présence de végétations valvulaires [156]. L'épilepsie était également associée au LEAD, à la présence d'une thrombopénie et d'un livedo. Le tabagisme actif était le principal facteur de risque d'épilepsie dans une autre étude chez 88 patients SAPL [157]. L'association entre SAPL et épilepsie a été montrée très récemment dans une étude en population générale [151].

➤ **Chorée et autres mouvements anormaux :**

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

L'association entre chorée et SAPL est, en revanche, très peu documentée. Dans la seule étude disponible, la chorée était associée à la présence d'un LEAD et la positivité des anti-β2GPI de type IgM [154].

Beaucoup plus rarement, d'autres mouvements anormaux ont été rapportés chez des patients SAPL : dystonie, ballisme, dyskinésie, syndrome parkinsonien, ataxie cérébelleuse[151].

➤ **Pseudo-sclérose en plaques:**

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

Des études se sont donc intéressées à la fréquence des aPL chez des patients répondant aux critères diagnostiques de SEP. La fréquence des aCL, qui sont presque exclusivement les seuls aPL recherchés dans ces études, variait entre 5 % et 21 %. La comparaison avec des sujets témoins permettait de conclure à une association dans la moitié des cas environ [151].

Dans ces études, aucune caractéristique, tant clinique, que biologique ou d'imagerie, ne permettait de différencier clairement un pseudo-sclérose en plaques lié aux aPL d'une SEP classique, à l'exception d'une plus grande rareté des bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien en cas de positivité des aPL [158].

➤ **Psychose et autres troubles psychiatriques :**

Des psychoses, délires aiguës, troubles de l'humeur (dépression, manie et trouble bipolaire), troubles du comportement avec agressivité et troubles anxieux ont été observés chez certains patients[151].

Les données de la littérature sont trop rares pour conclure quant à une éventuelle association avec les aPL ou le SAPL. Une seule étude a montré une association entre positivité des aCL IgG et psychose chez 34 patients psychotiques en comparaison à 20 sujets sains (24 % versus 0 %) [159].

Dans notre série, nous avons rapporté 11 cas d'atteinte neurologique (20%) dominée par accident vasculaire cérébral constitué (11%) comme dans la majorité des séries de la littérature, le tableau suivant compare notre série aux autres séries .

Tableau XXI : Comparaison des différentes manifestation neurologiques .

Série	Fréquence des manifestations neurologiques	AVCI	Thrombophlébite	Migraine	Epilepsie
Notre série	20%	11%	6%	2%	2%
Série casablancaise	–	54 %	–	–	–
Série tunisienne	–	17,6%	3,9%	–	–
Série de l'Amérique latine [160]	63%	10%	1%	25%	4%
Série libanaise	33,3%	20%	–	–	3,3%
Série européenne	65,2%	19,8%	0,7%	20,2%	7%

On observe la fréquence des accidents ischémiques transitoires (AIT) dans les autres séries, 10% des patients de la série libanaise et 11,1% dans la série européenne.

Notre série ne note aucun cas d'AIT. Ceci peut être dû à un biais de recrutement.

e. Les manifestations cardiaques :

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

e.1. Les valvulopathies :

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

Il s'agit d'épaississements diffus valvulaires surtout mitrales et ou aortiques responsables plutôt de fuites que de rétrécissement et peuvent avoir un retentissement hémodynamique ou se compliquer d'embolies surtout neurologiques et parfois bactériennes. Parfois il s'agit de véritables végétations donnant alors le tableau caractéristique de l'endocardite de Libman Sacks qui est considérée très évocatrice du SAPL [8].

Les lésions valvulaires et l'endocardite de Libman-Sacks sont classiquement retrouvées dans le lupus systémique, une méta-analyse récente montre que le risque de valvulopathie est cependant trois fois plus élevé lorsque des aPL sont présents[161].

Dans une étude échographique transœsophagienne effectuée chez 40 patients atteints de SAPL, Turiel et collaborateurs ont trouvé des anomalies valvulaires chez 82% de ces patients [162] .

D'autres études échographiques ont trouvé que 40 à 77% des patients atteints de SAPL présentaient des lésions valvulaires et cette fréquence peut cependant être plus importante en ayant recours à un dépistage systématique des patients par échographie cardiaque transœsophagienne [163]

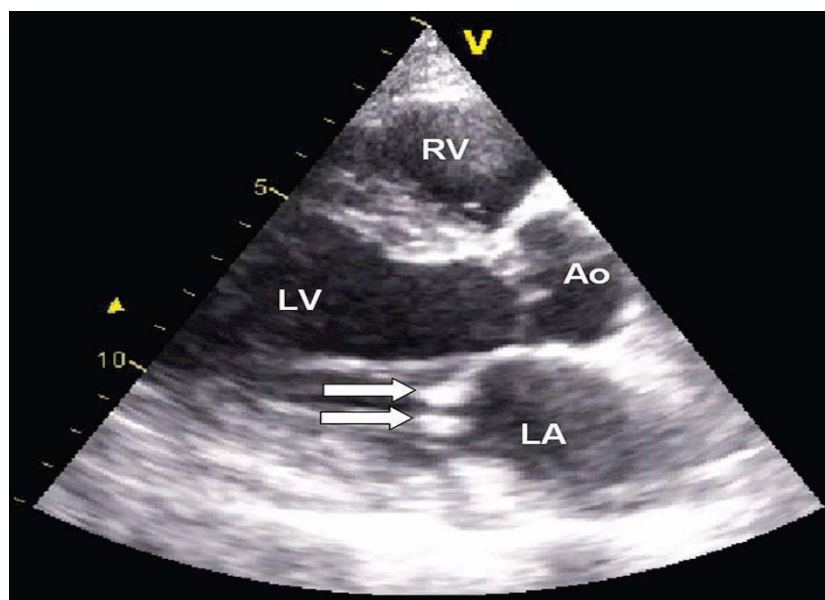


Figure 16 : Endocardite nodulaire de Libman-Sacks avec lésions valvulaires mitrales (flèches blanches) [163].

Ao : aorte ; LA : oreillette gauche ; LV : ventricule gauche ; RV : ventricule droit.

e.2. Les coronopathies :

Les atteintes coronaires observées au cours du SAPL relèvent de deux mécanismes principaux : la thrombose et l'athérosclérose accélérée. L'infarctus de myocarde (IDM) est l'expression clinique la plus fréquente de l'atteinte coronaire.

➤ L'infarctus de myocarde (IDM) :

En effet, de nombreux cas d'IDM au cours du SAPL ont été rapportés dans la littérature aussi bien dans le SAPL primaire que secondaire. Leur fréquence diffère selon les études, mais la prévalence des aPL au cours de l'IDM est de l'ordre 5 à 15%[164].

Le tableau clinique est habituellement typique cependant il n'est pas rare que ces infarctus soient silencieux.

Dans une étude portant sur 4081 hommes sains d'âge moyen, Vaarala et al. ont montré que la présence d'un titre élevé d'aCL était un facteur de risque indépendant de survenue d'un IDM ou d'un décès d'origine cardiaque[165]. Une corrélation entre le titre des aCL et les anticorps anti-LDL oxydés a été décrite. Ces anticorps anti-LDL oxydés sont considérés comme des marqueurs de l'athérosclérose et l'association de ces deux anticorps a un effet additif sur le risque de l'IDM [8].

Si la recherche systématique d'aPL chez tout patient faisant un IDM n'est pas systématique. En revanche, elle est nécessaire dans les conditions suivantes[8] :

- Age inférieur à 45ans.
- Antécédent de thromboses veineuses ou artérielles ou des pertes fœtales récurrentes.
- ATCD de maladie auto-immune notamment un lupus.

➤ L'angor:

Certains patients souffrant d'IDM avec des aPL positifs ont présenté un angor avant ou après l'épisode aigu. Des cas d'angor instable isolé ont été rapportés aussi chez des patients atteints de SAPL. Cependant, ces anticorps ne peuvent pas être utiles pour prédire la sévérité ou le pronostic de la maladie.

Farsi et collaborateurs ont étudié la prévalence des anticorps anti β 2GPI chez 20 patients souffrant d'angor instable et 17 patients souffrant d'angor d'effort. La positivité des AC anti β 2GPI a été trouvée chez 45% des patients avec angor instable avec seulement 12% des patients avec angor d'effort [164].

e.3. Thrombus intracardiaque:

Si des thromboses artérielles ou veineuses périphériques sont fréquentes dans le SAPL et font partie des critères diagnostic, les thromboses intracardiaques sont plus rarement décrites. En effet, c'est une manifestation très rare représente moins de 1% [165].

Les différentes cavités peuvent être concernées , et le tableau clinique dépend de la localisation (VG, VD ou oreillettes) et donne des symptômes thrombotiques systémiques ou pulmonaire : AIT / ACVI ou infarctus pulmonaires ...

Les thrombus des oreillettes posent le problème du diagnostic différentiel avec les myxomes.

Au cours du SAPL , la survenue de manifestations artérielles systémiques impose la réalisation d'une échocardiographie si possible par voie transœsophagienne.

e.4. Dysfonction ventriculaire :

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

Une étude faite en 2001 par Tektonidou et al. [166] a souligné que les patients porteurs d'un SAPL primaire ou secondaire au LEAD ont une altération significative de la fonction diastolique du ventricule droit, en particulier pour le SAPL primaire. De plus, l'ancienneté du SAPL, la présence d'une hypertension pulmonaire, le titre d'aCL IgG sont corrélés positivement à l'altération de la fonction diastolique du ventricule droit.

e.5. Autres :

D'autres atteintes cardiaques du SAPL sont décrites mais très rares : hypertension artérielle , occlusion coronaire post angioplastie , cardiomyopathies

Dans notre étude seulement deux patients avaient une atteinte cardiaque soit 4%, un patient avec atteinte valvulaire type insuffisance mitrale, le deuxième thrombus intracardiaque avec syndrome coronarien .

En comparant, notre série a présenté moins d'atteinte cardiaque par rapport au autres séries de littérature; la série libanaise 10% des patients avaient une manifestation cardiaque, alors que la cohorte européenne beaucoup plus important avec 26% des patient avec atteinte cardiaque dominée par la valvulopathie.

Tableau XXII: Atteinte cardiaque dans les différentes séries de la littérature.

Série	Fréquence d'atteinte cardiaque	valvulopathie	Thrombus intracardiaque	IDM
Notre série	4%	2%	2%	2%
Série libanaise	10%	6,7	–	–
Série européenne	26%	11,6%	0,4%	5,5%

f. Les manifestations pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire au cours du SAPL est relativement moins fréquente comparativement aux autres manifestations. Cependant, il faut connaître ses différentes manifestations du fait de leur sévérité et le haut risque de mortalité qui leur est associé.

L'embolie pulmonaire est la manifestation la plus fréquente ,responsable de 4 à 10 % de mortalité [167].

f.1. Embolie pulmonaire :

Les complications thromboemboliques pulmonaires associées aux thromboses veineuses sont la manifestation la plus fréquemment rapportée au cours du SAPL.

Les thromboses veineuses, notamment du membre inférieur, se voient chez 55% des patients atteints de SAPL; la moitié de ces malades développent une embolie pulmonaire [167]. Cette complication, parfois révélatrice, peut être de diagnostic difficile .

f.2. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

L'hypertension artérielle pulmonaire est définie par une augmentation de pression artérielle moyenne au niveau de l'artère pulmonaire (>25mmhg), il s'agit d'une affection grave associée à une morbidité et une mortalité importante. Elle est de deux types : l'hypertension pulmonaire primaire et l'hypertension pulmonaire thromboembolique.

Les hypertensions artérielles pulmonaires rencontrées au cours du SAPL peuvent être en relation avec des embolies ou avec l'action des aPL sur la thromboxane et la prostacycline.

La prévalence d'HTAP au cours du SAPL primaire et secondaire est respectivement aux alentours de 3,5% et 1,8% [167].

Une étude rapporte que la prévalence des aPL chez des patients atteints d'HTAP thromboembolique chronique varie entre 10 et 20%. Cependant, quelques cas d'HTAP primaire (HTAP non thromboembolique) compliquant un SAPL primaire ont été décrites [167].

f.3. Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRAA) :

Le SDRAA est un syndrome clinique dévastateur dû à une lésion pulmonaire aiguë et caractérisée par son installation aiguë et une hypoxémie artérielle réfractaire à l'oxygénothérapie.

Celui-ci s'intègre presque toujours dans un tableau de syndrome catastrophique des antiphospholipides, complication à redouter même si elle est exceptionnelle (< 1%), mais de très rares cas de SDRAA en dehors de CAPS sont décrits [167].

f.4. Manifestations pulmonaires rares :

Les autres manifestations pulmonaires sont plus rares, représentant moins de 2% des cas [168]. Elles mettent en jeu le pronostic vital, nécessitent un traitement spécifique et ne doivent donc pas être méconnues.

➤ **Hémorragie intra-alvéolaire :**

La fréquence de l'hémorragie alvéolaire a été étudiée uniquement chez les patients atteints de lupus (2 à 5 % des cas) [168,169] mais peut survenir aussi dans le cadre du syndrome primaire s'intégrant ou non dans le syndrome catastrophique des antiphospholipides. Elle accompagne le plus souvent les accidents thromboemboliques mais peut être isolée, voire inaugurale [168], due dans ce cas à une inflammation capillaire. Le tableau clinique peut aller d'une simple fièvre, dyspnée et hémoptysie à une insuffisance respiratoire aiguë.

➤ **Le syndrome du post-partum [167]:**

Il associe une fièvre, des infiltrats pulmonaires, des troubles de la conduction cardiaque et une insuffisance rénale en post partum.

Il est probable que ce syndrome constitue un exemple de la microangiopathie du syndrome catastrophique des antiphospholipides.

➤ **L'alvéolite fibrosante :**

C'est une entité exceptionnelle, seulement quelques cas décrits dans la littérature[167].

Dans notre série on a noté 7 cas d'atteinte pulmonaire (13% des cas), dominée par l'embolie pulmonaire retrouvée chez 9% des patients rejoignant ainsi la plupart des séries de la littérature.

Dans les différentes séries, l'embolie pulmonaire est la manifestation pulmonaire la plus fréquente mais avec des fréquences très variables d'une étude à l'autre.

Tableau XXIII: Manifestations pulmonaires des différentes séries.

Série	Fréquence de l'atteinte pulmonaire	Embolie pulmonaire	HTAP	Hémorragie alvéolaire
Notre série	13%	9%	4%	2%
Série libanaise	43,3%	40,0%	–	3,3%
Série européenne	19,5%	14,1%	2.2%	<0,7%
Série de l'Amérique latine	17%	13%	1%	–

g. Les manifestations cutanées :

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

g.1. Livédo :

Le terme de livédo est utilisé pour désigner des marbrures violacées dessinant un réseau d'origine vasculaire. Il s'agit d'une manifestation cutanée fréquente, le plus souvent sans aucune signification pathologique. Le terme livédo « reticularis » désignant dans la littérature anglo-saxonne tout livédo pathologique[170].

Le livédo du SAPL, présent dans 16 à 25 % des cas, est un livédo ramifié, c'est à dire à mailles ouvertes, relativement fines à l'opposé de celles du livédo du syndrome de Sneddon[170,171].



Figure 17 : image de livédo réticularis au cours du SAPL[143].

g.2. Ulcérations cutanées :

La prévalence des ulcérations cutanées au cours du SAPL varie entre 5,5% et 8% selon les études et plusieurs types d'ulcérations sont observés [170,171]:

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



Figure 18 : Purpura avec cicatrice atrophique de type atrophie blanche ou « livedoid vasculitis » au cours d'un SAPL primaire[170].

g.3. Gangrènes digitales :

Des gangrènes digitales ont été observées dans 3,3 à 7,5 % des séries de malades. La gangrène est parfois précédée d'un érythème distal, de macules cyanotiques ou d'aspect

pseudo-cellulitique. L'imagerie objective relativement aisément les sténoses ou occlusions vasculaires des vaisseaux de gros ou moyen calibre[170].



Figure 19 : Gangrène distale digitale[8].

g.4. Phlébites superficielles

Des phlébites superficielles étaient présentes chez 11,7 % des 1000 malades de la cohorte européenne [5].

Pourtant, cette manifestation, considérée comme peu spécifique, a été exclue des critères de classification du SAPL. Le diagnostic de phlébite superficielle est habituellement cliniquement évident, requérant cependant dans quelques cas un écho-Doppler ou une biopsie cutanée [170,171]. Au cours du SAPL, ces phlébites superficielles sont surtout localisées sur les membres inférieurs.

g.5. Lésions cutanées évoquant une vascularite (pseudo-vasculitiques) [170]:

Les lésions cutanées pseudo-vasculitiques ressemblent cliniquement à des lésions de vascularite. Elles ne sont généralement rapportées à un événement thrombotique qu'après les résultats de la biopsie cutanée, surtout chez les sujets ayant un LEAD. Elles sont observées au cours de la maladie dans 3 à 4 % des cas[170].

g.6. Nécrose cutanée extensive superficielle :

Des nécroses cutanées superficielles extensives ont été rapportées dans 2 % environ des cas de SAPL. Elles n'ont pas de caractéristiques cliniques distinctives, similaires à celles

observées au cours des déficits en protéine C, en protéine S ou au cours de cryoglobulinémies monoclonales ou des cryofibrinogénémies[170,171].

Les biopsies de la bordure purpurique mettent généralement en évidence des thromboses diffuses des vaisseaux dermiques et hypodermiques avec nécrose cutanée secondaire. C'est une des manifestations du syndrome catastrophique des antiphospholipides[170].



Figure 20 : Nécroses cutanées extensives chez une femme ayant un SAPL associé au LEAD[170].

g.7. Multiples hémorragies en flammèches sous-unguéales :

Les hémorragies en flammèches sous-unguéales forment des lésions purpuriques, linéaires, situées au tiers externe de l'ongle, dans l'axe des rainures du lit unguéal; elles ne disparaissent pas sous la pression. Les hémorragies en flammèches sous-unguéales sur ongles sains ont été initialement décrites comme une manifestation de l'endocardite infectieuse, elles peuvent en fait être secondaires à différents processus thrombotiques ou emboliques. Au cours du SAPL, leur apparition brutale sur plusieurs ongles est généralement associée à des thromboses profondes concomitantes d'où souvent leur méconnaissance [170,171]. Sa prévalence est faible ne dépasse 1% [170].



Figure 21: Hémorragies en flammèches multiples au cours d'un SAPL [170].

La fréquence de l'atteinte cutanée est variable d'une étude à l'autre, mais dans la majorité des séries le livédo est le signe cutané le plus rencontré. Dans notre série on a relevé 16 cas (30%) dont 12 cas (22%) est un livédo réticulaire.

Tableau XXIV: Atteinte cutanée dans les différentes études.

	Notre série	Série libanaise	Série européenne	Série de l'Amérique latine
Manifestation cutanées	30%	16,7%	39,6%	67%
▪ Livédo	22%	10,0%	24,1%	32%
▪ Nécrose distale	4%	6,7%	3,3%	3%
▪ Ulcère cutané	2%	–	5,5%	14%
▪ Hémorragies sous unguéales	2%	–	0,7%	9%
▪ Acrocyanose digitale	2%	–	–	–

En analysant les manifestations cutanées des différentes études, on constate que notre travail concorde avec les données de la littérature concernant l'atteinte la plus fréquente (livédo) avec un pourcentage de 22%.

Des manifestations ont été décrites dans la littérature mais non observées dans notre travail telle que : nécroses cutanées, phlébite superficielle et purpura thrombocytopénique...

Un cas d'acrocyanose digitale secondaire à une thrombose de l'artère radiale était observé dans notre série.

h. Les manifestations rénales :

L'atteinte rénale au cours du SAPL est probablement plus fréquente mais sous-estimée car non documentée en raison du risque que représente une biopsie rénale chez ces patients souvent hypertendus, thrombopéniques et traités par anticoagulants. Sa prévalence dans la cohorte européenne est estimée à 2,7% [5].

Il s'agit classiquement d'une néphropathie vasculaire pouvant toucher toutes les structures vasculaires rénales dont on décrit deux types : une forme artérielle (proximale et/ou distale, aigue et/ ou chronique) et une forme veineuse [172].

h.1. La forme artérielle :

Il peut s'agir :

➤ **Néphropathie artérielle proximale[172] :**

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

➤ **Néphropathie artérielle distale [172]:**

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

- La forme aigue : se traduit cliniquement par un tableau d'insuffisance rénale aigue, d'HTA maligne voire de nécrose corticale ou de microangiopathie thrombotique de type syndrome hémolytique et urémique.
- La forme chronique : se traduit cliniquement par un tableau de néphropathie vasculaire chronique : HTA, insuffisance rénale chronique, protéinurie et hématurie.

La protéinurie lorsqu'elle existe ne dépasse pas 1g/24 h et l'hématurie est en règle absente ou de type microscopique en faible quantité, car il s'agit d'un syndrome de néphropathie vasculaire. Elle évolue soit vers une stabilisation, soit vers une aggravation progressive ou aigue.

h.2. La forme veineuse [172] :

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

Dans notre travail, on a noté 6% des cas avec atteinte rénale, la thrombose veineuse est l'atteinte la plus fréquente (4%) par contre les données de la littérature montrent que l'atteinte artérielle est la dominante.

Tableau XXV : Atteinte rénale dans les séries de la littérature.

	Notre série	Série européenne	Série libanaise	Série de l'Amérique latine
Fréquence d'atteinte rénale	6%	2,7%	10%	1%

i. Les manifestations digestives :

L'atteinte digestive est très rare et diverse, sa fréquence exacte est inconnue. Il a été observé des thromboses veineuses et artérielles intestinales responsables souvent de tableaux atypiques avec des douleurs et des troubles du transit chroniques, pancréatite, cholécystite, infarctus intestinaux, infarctus pancréatique, infarctus splénique, nécrose œsophagienne et appendicite[173].

i.1. Atteinte hépatique :

Les manifestations hépatiques sont rares et parfois sévères. La première observation d'atteinte hépatique liée au SAPL a été rapportée en 1984 par Hughes et al. [174] , il s'agissait d'une maladie veino-occlusive du foie.

Un syndrome de Budd–Chiari peut être révélateur d'un SAPL. Le tableau clinique typique est celui d'une ascite avec hépatomégalie, douleurs abdominales et parfois une insuffisance hépatocellulaire[175]. Des thromboses porte sont aussi décrites.

Denninger et al. [176] ont rapporté une série de 68 patients présentant une thrombose porte ou un syndrome de Budd–Chiari: sur les 36 cas de thromboses porte, on retrouvait quatre cas de SAPL (11,1 %), alors que sur les 32 syndromes de Budd–Chiari, on notait six cas de SAPL (18,7 %).

Les infarctus hépatiques sont rares et sont rapportés de manière plus fréquente chez les femmes enceintes présentant un SAPL [173,175].

En plus des manifestations thrombotiques touchant les gros vaisseaux hépatiques, le SAPL provoque également des anomalies de la microcirculation hépatique associées ou non à des anomalies architecturales, comprennent les lésions sinusoidales (dilatation sinusoidale, péliose hépatique, fibrose péri-sinusoidale), l'infiltration sinusoidale, la maladie veino-occlusive et l'atteinte des veinules portes [175].

Une insuffisance hépatocellulaire aiguë peut s'observer au cours du syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS).

Ces différentes complications peuvent être responsables d'une hypertension portale révélée par une splénomégalie[175].

Dans notre travail on a retrouvé 6 cas (11%) d'atteinte digestive, 4 cas de thromboses veineuses mésentériques, et 2 cas d'atteinte hépatique.

Tableau XXVI : Fréquence de l'atteinte digestives dans la littérature .

	Notre série	Série européenne	Série libanaise	Série de l'Amérique latine
Fréquence d'atteinte digestive	11%	3,5%	13 ,3%	8%
Fréquence des manifestations hépatiques.	4%	0,7%	10%	4,4%

La fréquence des manifestations digestives de notre étude dépasse celle de la cohorte européenne (3,5%) et proche de l'étude de l'Amérique latine. L'atteinte digestive est diversifiée dans les autres études contrairement à notre série.

j. Autres manifestations cliniques rares :

j.1. Atteinte endocrinienne :

Elles se manifestent par une insuffisance surrénale aiguë, secondaire à une thrombose des veines surrénaliennes bilatérales, responsable d'une nécrose hémorragique de la surrénal [177].

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

j.2. Atteinte osseuses :

Des fractures non traumatiques du métatarse sont décrites chez la population des patients atteints du SAPL, aussi bien que de nombreux cas d'ostéonécroses aseptiques surtout fémorales ont été rapportés dans la littérature qui compliquent surtout le SAPL associé au LEAD [178].

L'élément central dans la pathogénie des manifestations osseuses est la thrombose vasculaire [178].

j.3. Atteinte ophtalmique :

L'occlusion de la veine centrale de la rétine est la manifestation ophtalmique la plus retrouvée dans le SAPL (environ 1%), mais le SAPL peut affecter le segment antérieur (télangiectasie, microanévrisme, sécheresse oculaire, sclérite et épisclérite, uvéite, kératite et diplopie), que le segment postérieur (vascularite rétinienne, vitrites, décollement rétinien, sclérite postérieure, occlusion de l'artère centrale de la rétine) aussi bien qu'atteinte neuro-ophtalmique (névrite rétrobulbaire, neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle) [179].

j.4. Atteinte ORL :

Des rares observations de surdité et de perforation de cloison nasal thrombotique secondaire au SAPL ont été rapporté dans la littérature[8,143].

Dans notre travail, on a relevé un cas d'occlusion de l'artère centrale de la rétine, un cas aussi est rapporté dans la série libanaise contre 15 cas dans la cohorte européenne de 1000 patients.

1.2. Les manifestations cliniques du SAPL secondaire :

Le SAPL peut être rencontré en dehors de tout cadre pathologique défini le « SAPL primaire » ou associé à une des maladies systémiques auto-immunes appelé « SAPL secondaire », essentiellement le LEAD [143].

Les caractéristiques sérologiques et cliniques du SAPL primaire sont similaires à celles du SAPL secondaire, bien que ses caractéristiques cliniques sont plus généralement reconnu en présence d'une autre maladie auto-immune ou inflammatoire[180].

La distinction entre LEAD et SAPL est parfois difficile à établir si on se rappelle, d'une part, que certains critères de classification du LEAD peuvent se rencontrer dans le SAPL et d'autre part, que des anticorps antiphospholipides sont observés chez 30 à 40 % des malades souffrant de LEAD indépendamment du SAPL. Dix à 15 % seulement des LEAD présentant des manifestations cliniques entrant dans la classification du SAPL. La distinction entre SAPL primaire et SAPL secondaire à un LEAD est ainsi parfois difficile [181]. Piette et al. ont proposé des critères d'exclusion du SAPL primaire :

Tableau XXVII :Critères d'exclusion du SAPL primaire[181].

la présence de l'un quelconque de ces critères n'est pas compatible avec le diagnostic de SAPL primaire :	
▪ Éruption malaire	
▪ Lupus discoïde	
▪ Ulcération orale ou pharyngée (sauf ulcération ou perforation de la cloison nasale)	
▪ Arthrite franche	
▪ Pleurésie, en l'absence d'embolie pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque gauche	
▪ Péricardite, en l'absence d'infarctus myocardique ou d'insuffisance rénale marquée	
▪ Protéinurie supérieure à 0,5 g/j due à une glomérulonéphrite par complexes immuns prouvée histologiquement	
▪ Lymphopénie inférieure à 1000/mm ³	
▪ Anticorps anti-ADN natif par radio-immunologie ou immunofluorescence sur Crithidia	
▪ Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles	
▪ Anticorps antinucléaires à un titre supérieur à 1/320	
▪ Traitement connu comme inducteur d'antiphospholipides	

Dans la littérature la forme primaire de la maladie est la plus fréquente. Dans la cohorte européenne la fréquence du SAPL primaire est 53,1%, et la forme secondaire est majoritairement secondaire au LEAD (36,2%) .

De même, dans notre série 57,4% des malades avaient un SAPL primaire, le SAPL secondaire est retrouvé chez 42,6% secondaire au LEAD dans 40,7%.

Tableau XXVIII : SAPL primaire et secondaire dans les différentes séries.

	Notre série	Série libanaise	Série européenne	Série de l'Amérique latine	Série tunisienne
SAPL primaire	57,4%	70%	53,1%	57%	61,1 %
SAPL secondaire au LEAD	40,7%	23,3%	36,2%	35%	31,4 %

1.3. Les manifestations cliniques du syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) :

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) ou syndrome d'Asherson a été décrit sous ce terme pour la première fois en 1992 [182]. Il s'agit d'une entité rare, concernant moins de 1 % des patients avec SAPL, soit SAPL primaire ou secondaire, mais dont le nombre de cas rapportés a nettement augmenté depuis sa description initiale [3,183].

Le CAPS est caractérisé par la survenue simultanée de thromboses multiples, typiques par leur prédominance microcirculatoire, pouvant conduire à un tableau de défaillance multiviscérale, mettant en jeu le pronostic vital. Des macro-thromboses artérielles ou veineuses peuvent parfois s'y associer [3,183].

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

Il peut être inaugural et donc révélateur du SAPL (50 % des cas environ), ou survenir en cours d'évolution. La survenue du CAPS est volontiers favorisée par une infection, un geste chirurgical et/ou un arrêt transitoire ou une modification de l'anticoagulation [3,183].

La mortalité globale du CAPS est classiquement très élevée, de l'ordre de 44 %[3].

Les manifestations cliniques résultent de deux facteurs : l'étendue des thromboses et les manifestations du SIRS. Tous les organes peuvent être atteints, l'atteinte microcirculatoire prédominant largement. L'association d'une atteinte rénale, cardiaque et pulmonaire est la combinaison la plus fréquente [3,183].

L'atteinte rénale touche 71 % des patients (HTA sévère voire maligne, une insuffisance rénale aiguë nécessitant souvent le recours à la dialyse), alors que l'atteinte pulmonaire (64 %) se présente le plus souvent sous la forme d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dont la mortalité est proche de 40 %[3,183].

L'atteinte neurologique centrale est retrouvée dans 62 % des cas du CAPS, prenant la forme d'une souffrance encéphalique diffuse se traduisant par des troubles de la vigilance, un syndrome confusionnel, un tableau déficitaire, ou plus rarement des céphalées ou des convulsions. Et l'atteinte myocardique (51 % des cas) responsable d'insuffisance cardiaque et la survenue d'un infarctus myocardique [3].

L'atteinte abdominale est hétérogène : atteinte hépatique (33% des cas), tube digestif (25 % des cas, douleurs abdominales, ischémiques pancréatite) ou une atteinte splénique (19%des cas)... [3,183].

L'atteinte cutanée (50 % des cas) et revêt des aspects divers avec d'autres atteintes ont été décrites, surrénalienne (13 % des cas), rétinienne (7 % des cas), neurologique périphérique (5 %) [3,183].

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

Les critères de classification du CAPS établis en 2003[184] et modifiés en 2010[184] sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XXIX : Critères de classification du CAPS[184].

Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) : consensus international sur les critères de classification
1. Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus. 2. Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine 3. Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu 4. 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 β2GPI) 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.

Dans notre travail, on a noté deux cas du CAPS (3,7%) , alors que dans la cohorte européenne il y avait 8 cas sur 1000 patients soit 0,8% et dans la série libanaise 3 cas (10%).

2. Diagnostic para-clinique :

1.1. Diagnostic sérologique ou immunologique :

Le diagnostic biologique du SAPL est centré sur trois paramètres qui sont la recherche de lupus anticoagulant (LA), d'anticorps anticardiolipine (aCL) et d'anticorps anti β 2glycoprotéine I (anti β 2GPI), d'isotypes IgG ou IgM.

Une classification du SAPL en 4 sous-types biologiques a été proposée en fonction du nombre et du type de marqueurs biologiques présent [1].

Tableau XXX :Classification des patients selon le type et le nombre d'anticorps antiphospholipides (aPL) [1].

Classification biologique
➤ Catégorie I : Présence d'au moins deux aPL(quelle que soit la combinaison de critères biologiques positifs) ➤ Catégorie II : Présence d'un seul aPL ▪ Catégorie IIa : LA seul ▪ Catégorie IIb : aCL seul ▪ Catégorie IIc : anti-β2glycoprotéine I seul

Les aPL peuvent être détectés par deux méthodes : méthodes immunologiques type ELISA pour les aCL et anti β2GP1 de classe IgG et IgM, et des tests de coagulation permettant de mettre en évidence les LA.

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

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

a. La détection de lupus anticoagulant (LA) :

La recherche de LA doit être pratiquée en suivant les recommandations du sous-comité «lupus anticoagulant/anticorps antiphospholipides» de la Société Internationale d'Hémostase et Thrombose (ISTH) de 1995, revues dernièrement en 2009, comportent quatre étapes [185].

- Dépistage par la recherche d'un allongement du temps de coagulation lors des tests de coagulation faisant intervenir les phospholipides.

- Mise en évidence d'une activité inhibitrice par absence de correction de l'allongement du temps de coagulation après l'adjonction du plasma normal.
- La confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur par correction du temps de coagulation en présence d'un excès de phospholipides.
- L'exclusion d'une autre anomalie de coagulation associée aux anticoagulants circulants lupiques.

La phase pré-analytique :

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

Le sang veineux doit être prélevé sur citrate de sodium 9:1. Il faut s'assurer d'avoir éliminé le maximum de plaquettes résiduelles possible du plasma (< 107/mL) qui pourraient apporter des phospholipides et réduire considérablement la sensibilité des tests [23,186].

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 [23,186].

➤ **Tests de dépistage:**

Il n'existe actuellement pas de test de coagulation capable de détecter les totalités des LA. Il est donc indispensable de réaliser en parallèle deux tests de dépistage sensibles et explorant des segments différents de la cascade de la coagulation. Le dépistage du LA sera considéré comme positif si au moins un des deux tests est allongé.

- ***Le temps de céphaline activé (TCA) :*** Permet de dépister entre 50 et 70% des LA . La sensibilité varie en fonction du réactif utilisé et plus précisément de sa composition en phospholipides (concentration totale et teneur en phosphatidyl sérine), les TCA les plus sensibles ont une faible concentration en phospholipides et utilisent la silice comme activateur. Un TCA normal ne permet donc pas d'éliminer la présence d'un LA dans

l'échantillon testé. Devant un tableau évocateur de SAPL, il est important de poursuivre les investigations à la recherche de LA même si le TCA est normal [186,187].

- **Le 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 principe du temps de thromboplastine diluée (TTD) est une sensibilisation du temps de Quick plasmatique en utilisant une forte dilution de la thromboplastine (le plus souvent au 1/500e). Le TTD est perturbé par la présence d'héparine ou d'anticorps anti-facteur VIII. Il en est de même pour les hyperfibrinogénémies [186].
- **Le temps de venin de vipère Russel dilué (DRVVT) :** est un test qui est basé sur l'utilisation d'un venin capable d'activer directement le facteur X en présence de phospholipides et n'est donc pas influencé par les déficits en facteur VIII, IX ou en facteurs du système contact ou par les inhibiteurs dirigés contre ces facteurs. Il est plus spécifique que le TCA ou le TTD, il permet d'exclure la présence d'un anticoagulant circulant lupique ou de détecter sa présence et qui n'a pas été dépistée par d'autres tests[32,186].

Les deux tests actuellement recommandés sont le temps de venin de vipère Russell dilué (DRVVT) et un temps de céphaline avec activateur (TCA) utilisant un réactif sensible au LA[17].

Dans notre étude, un TCA allongé représentait 22% de notre effectif.

➤ **Mise en évidence d'une activité inhibitrice :**

Devant un ou plusieurs tests de dépistage allongés, la mise en évidence d'un inhibiteur de la coagulation nécessite la réalisation d'une épreuve de correction du temps de la coagulation, en étudiant le mélange du plasma à tester avec un pool de plasma normal. L'absence de correction ou la correction partielle du temps de coagulation signe la présence d'un inhibiteur de la coagulation. L'obtention d'une correction est en faveur d'un véritable déficit d'au moins un des facteurs explorés par le test (Tableau XXXI) [23,186].

Tableau XXXI: Interprétation des valeurs selon le test utilisé[186].

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

➤ Etape de confirmation de la dépendance en phospholipides :

Pour distinguer les LA des inhibiteurs dirigés contre un facteur de la coagulation (par exemple un anticorps anti-VIII), il faut refaire le ou les tests de dépistage allongés en présence d'un excès de phospholipides. Si l'inhibiteur présent est bien un LA, on observe une correction au moins partielle de l'allongement du test [23,187].

➤ Exclusion d'une coagulopathie associée [23]:

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

L'algorithme (figure 22) résume les étapes de la recherche d'un LA.

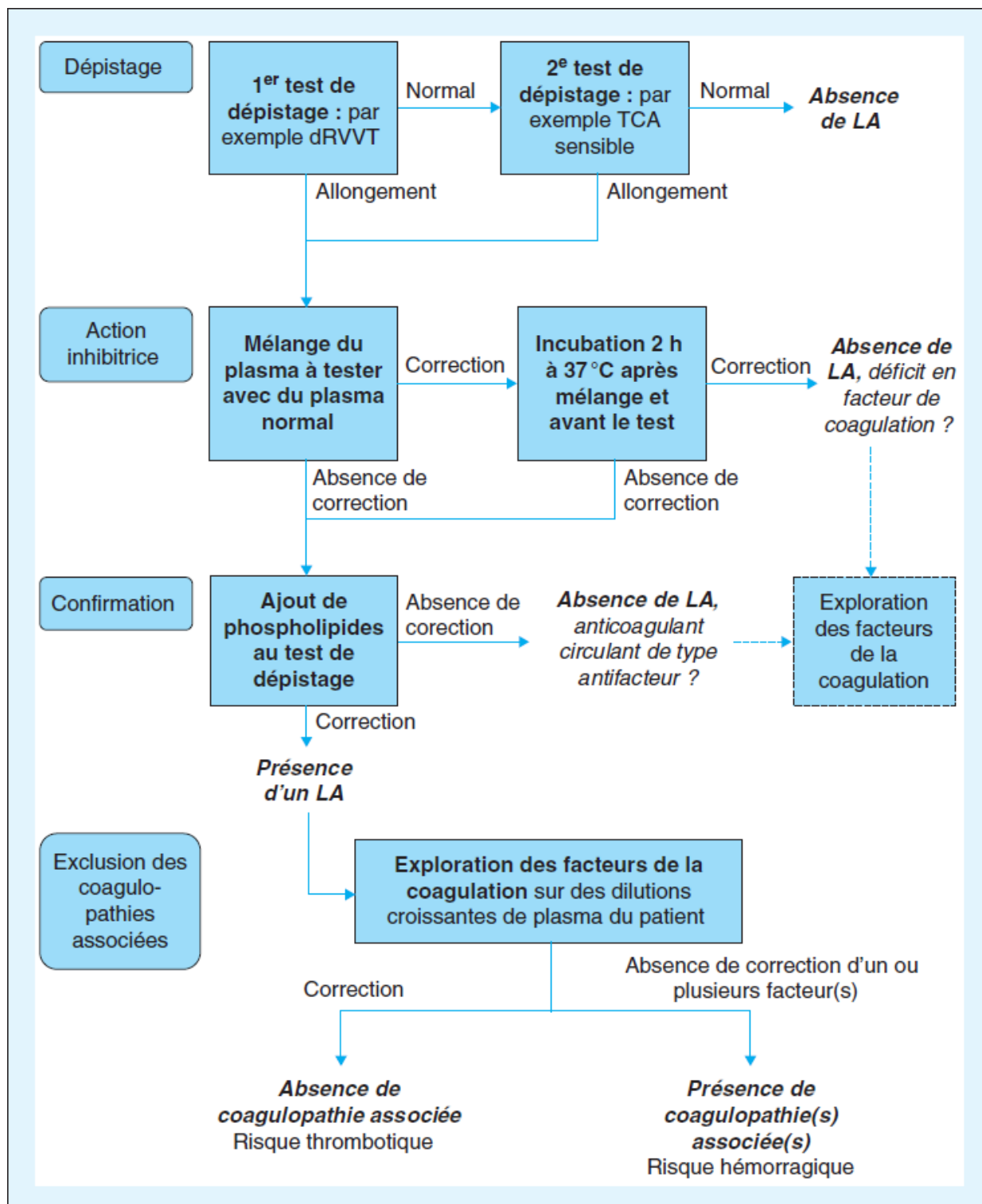


Figure 22 : Algorithme décisionnel pour mettre en évidence un lupus anticoagulant [23].

b. La détection des anticorps anticardiolipines (aCL) :

Les tests Elisa aCL conventionnels utilisant le sérum animal comme source prépondérante de β_2 GPI, mettent en évidence, sans permettre de les distinguer, au moins trois types d'anticorps (Figure 23) [188] :

- Ceux qui reconnaissent le domaine 1 de la β_2 GPI qui sont les plus pathogènes et se rencontrent dans le SAPL associés ou non au LEAD.
- Ceux reconnaissant les autres domaines de la β_2 GPI dont la signification pathologique n'est pas établie ;
- Ceux reconnaissant uniquement la cardiolipine de façon indépendante de la β_2 GPI (« vrais » aCL) qui sont observés dans les infections.

Les tests Elisa aCL ne détectent pas les anticorps dirigés contre la prothrombine qui sont détectés par un Elisa spécifique.

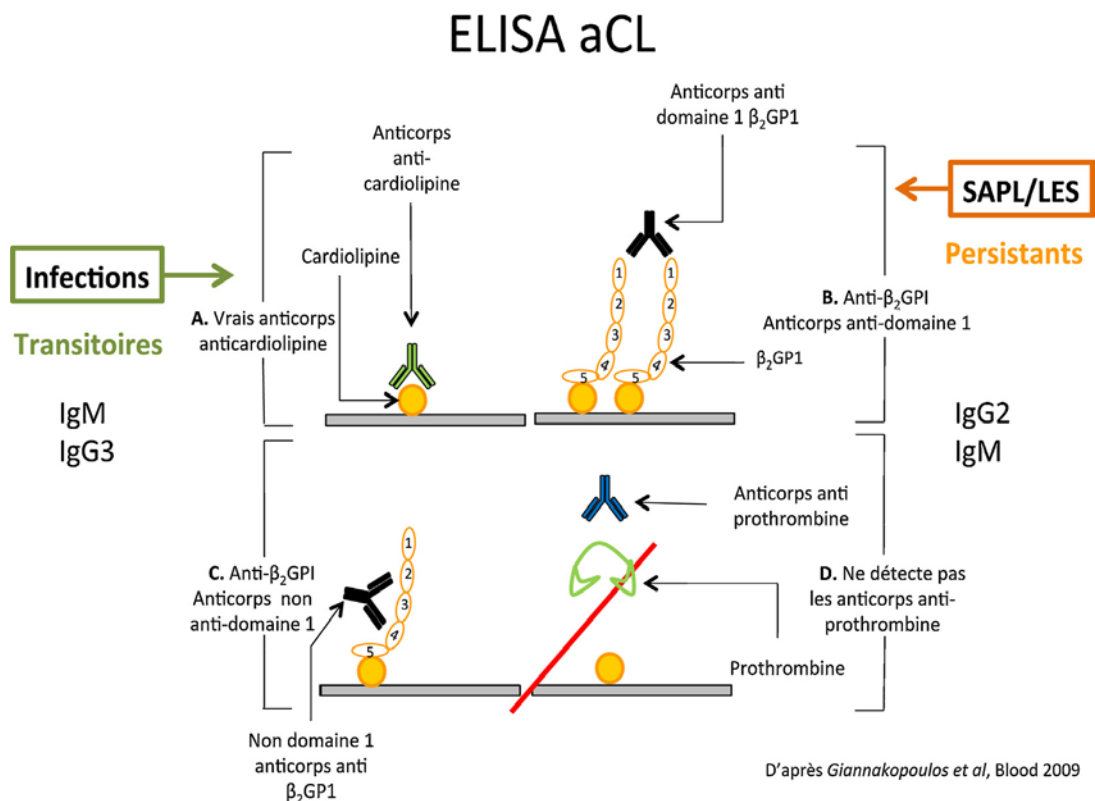


Figure 23 : Anticorps détectés par l'Elisa aCL[188].

c. La détection des anticorps anti- β 2glycoprotéine I (anti β 2GPI):

La spécificité du test Elisa anti- β 2GPI pour le diagnostic de SAPL est meilleure que l'Elisa aCL car il ne détecte pas les aPL présents dans les infections (« vrais » aCL) (Figure 24). Cette meilleure spécificité s'accompagne d'une sensibilité plus faible[188].

ELISA a β 2GPI

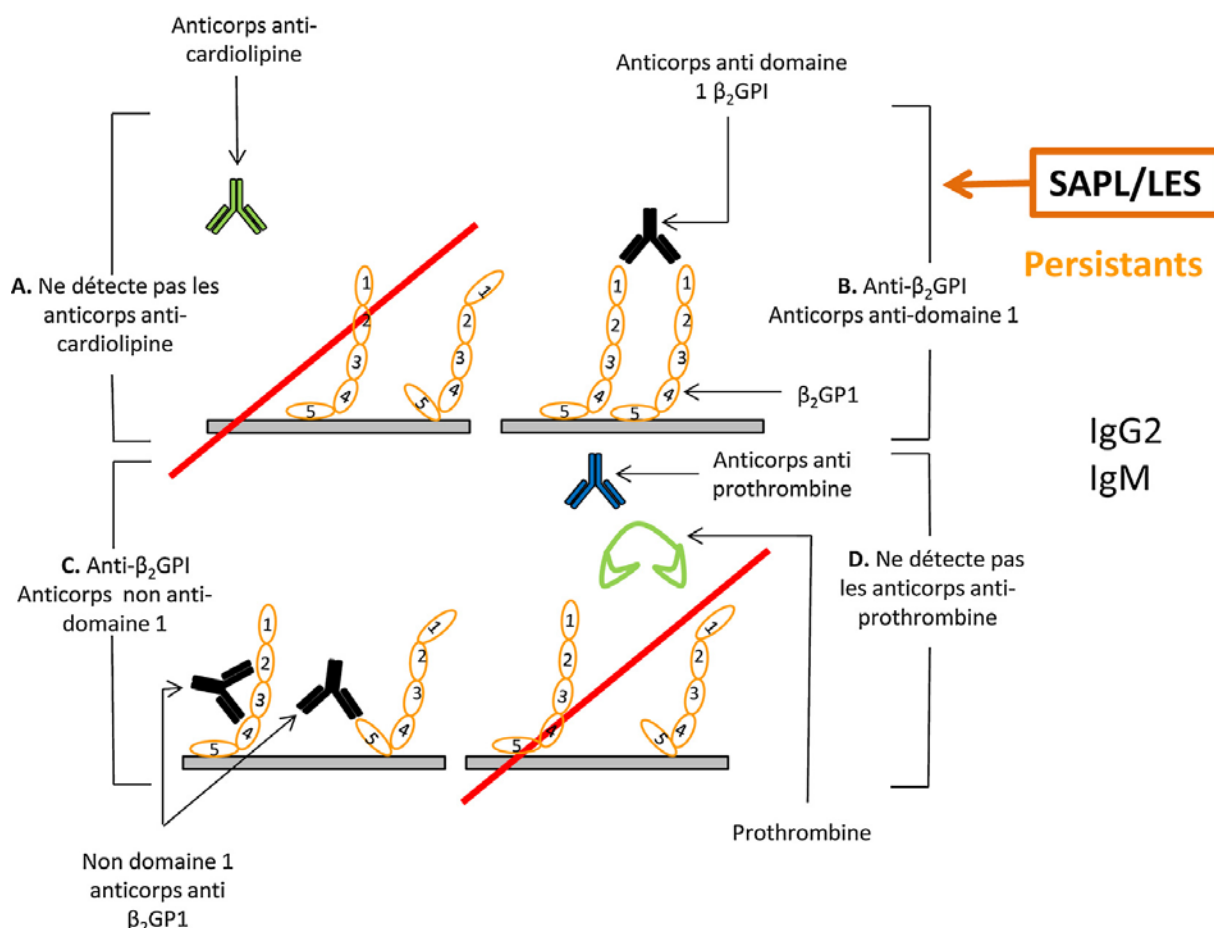


Figure 24: Anticorps détectés par l'Elisa anti β 2GPI[188].

d. La détection des autres anticorps :

d.1. Les anticorps antiprothrombine (aPT):

Ces anticorps ne sont pas détectés par les aCL-Elisa et anti β 2GPI-Elisa (Figures 23 et 24). Ils peuvent être mis en évidence par un Elisa antiprothrombine humaine. La présence de ces anticorps ne semble pas être associée à un risque thrombotique accru [121] .

d.2. Anti-phosphatidyléthanolamine (aPE) :

La présence d'anticorps anti-phosphatidyléthanolamine semble être associée aux complications obstétricales et aux événements thrombotiques[52].

e. Le SAPL « séronégatif »:

Le SAPL « séronégatif » est une entité qui commence à immerger, qui a été suggérée par des observations de patients présentant des manifestations cliniques de SAPL mais dont les recherches répétées des critères conventionnels biologiques (aCL , anti β 2GPI et LA) restent négatives [189,190].

Par ailleurs, un certain nombre de situations peut négativer ou obérer la recherche des aPL [190] :

- Un LA ne peut pas être recherché de façon exhaustive en présence d'héparine, ou chez les patients traités par des nouveaux anticoagulants oraux.
- Les aPL peuvent disparaître temporairement par consommation en phase thrombotique aiguë.
- Le taux des aPL peut être abaissé au cours d'un traitement par corticoïdes .
- Les différentes techniques Elisa souffrent d'un manque de standardisation.

Comme dans la littérature, Les anticorps aCL de type IgG et/ou IgM sont les anticorps antiphospholipides les plus fréquemment identifiés (74%), suivis par les anti- β 2GPI de type IgG et/ou IgM (61%) puis par le LA (20,4%) , avec des taux différents d'une série à l'autre.

Tableau XXXII :Profil immunologique des différentes séries.

Les séries	Anticorps aCL	Anticorps anti- β 2GPI	LA
Notre série	74%	61%	20,4%
Série libanaise	83%	70%	11%
Série tunisienne	50%	54,9%	13,7%
Série européenne	87.9%	–	53.6%
Série casablancaise	81,81 %	–	10,90 %
Série de l'Amérique latine	87.9%	–	38,5%

1.2. Autres investigations para-cliniques :

a. Hémogramme

a.1. *Thrombopénie :*

Le SAPL, qu'il soit primaire ou associé au LEAD, peut être révélé par une thrombopénie habituellement modérée (50 à 100 000/ml) , sans risque hémorragique important.

Elle représente l'atteinte hématologique la plus fréquente, son incidence varie de 22–42% selon séries [191].

a.2. *Anémie hémolytique auto-immune :*

L'anémie hémolytique semble très rare dans le SAPL primaire, mais plus fréquente dans la forme associée au LEAD[191]. Elle a été observée chez 9,7% des patients de la cohorte européenne[5].

Dans notre série, l'atteinte hématologique a été présente chez 17% des malades; huit cas avec thrombopénie (15%) et 5 cas d'anémie hémolytique auto-immune (9,5%).

Tableau XXXIII: Comparaison des manifestations hématologiques de notre série avec celles de la littérature.

séries	Fréquence de manifestations hématologiques	Thrombopénie	Anémie hémolytique auto-immune
Notre série	17%	15%	9,5%
Série libanaise	13,3%	10%	10%
Série tunisienne	–	17,6%	–
Série européenne	–	29,6%	9,7%
Série de l'Amérique latine	–	27%	19%

b. Imageries :

Diverses explorations peuvent être effectuées pour objectiver les thromboses, en fonction de l'organe atteint : échographie–Doppler, scanner, IRM, angiographies....

Les examens non agressifs seront préférés, autant que possible.

c. Anatomie-pathologie :

Les données histopathologiques proviennent des prélèvements de la peau, pièces d'amputation, biopsies rénales et valvulaires, elles objectivent des lésions de thrombose et/ou d'infarctus et de nécrose tissulaire, sans inflammation associée. Cependant, dans le SAPL secondaire, des lésions de vascularite peuvent coexister.

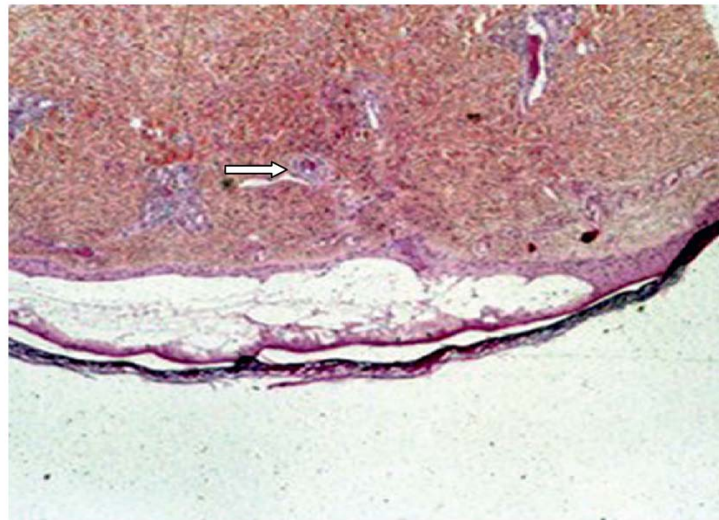


Figure 25: Histologie cutanée objectivant des thromboses (flèche) de vaisseaux dermiques et hypodermiques chez une patiente consultant pour un purpura bulleux associé au SAPL[163].

1.3. La démarche diagnostique :

Auparavant ,le bilan de première intention comportait la recherche conjointe des LA et des anticorps anticardiolipines (IgG et IgM); leur présence est suffisante pour poser le diagnostic du SAPL devant le contexte clinique évocateur. Alors que la recherche des anti β 2GPI n'intervenait que dans un second temps dans la démarche diagnostique avec une confirmation de la positivité de ces tests au delà de 12 semaines.

Actuellement, il est recommandé devant une symptomatologie clinique évocatrice, de prescrire en première intention les trois tests [188]:

- Recherche LA
- Recherche d'aCL (Elisa) IgG $\pm$ IgM ;
- Recherche d'anti- β 2GPI (Elisa) IgG $\pm$ IgM.

En seconde intention, il pourra être réalisé une :

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

Notre démarche dans le service obéit à ces règles suscitées dans la mesure du possible. Il existe des limites au niveau de notre hôpital quand à la réalisation de ces différents tests surtout avant l'année 2010 et tous les patients n'ont pas les moyens pour en réaliser en ambulatoire.

D'ailleurs, 11 patients de notre série n'ont pas pu effectuer le contrôle de la persistance des aPL à 12 semaines .

3. Les critères diagnostiques :

En 2004, à Sydney, une conférence préalable du 11e Congrès international des aPL a permis la révision des critères de Sapporo 1999 , et publiée comme consensus en 2006 : critères de Sydney 2006 [1].

Tableau XXXIV: critères diagnostiques Sydney 2006 [1].

Critères de classification révisés du SAPL :critères de Sydney 2006 (sensibilité et spécificité 90%) Présence d'un SAPL si association d'au moins un critère clinique et d'un critère biologique.	
Critères cliniques	
1. Thrombose : Un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle, veineuse ou d'un petit vaisseau dans n'importe quel tissu ou organe (thrombose objectivée par une stratégie diagnostique validée, soit confirmée par un examen d'imagerie de référence ou par un examen histologique). Dans cette dernière situation, il doit s'agir d'une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire. 2. Manifestations obstétricales : ▪ Une ou plusieurs morts fœtales inexpliquées, avec fœtus morphologiquement normal, à partir de la 10^{ème} semaine de gestation ou au-delà (morphologie normale établie par échographie ou examen direct) <i>ou</i> ▪ Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34^{ème} semaine de gestation liées à une éclampsie/pré-éclampsie grave ou des signes reconnus d'insuffisance placentaire <i>ou</i> ▪ Au moins trois avortements spontanés consécutifs avant la 10^{ème} semaine de gestation sans cause anatomique ou hormonale maternelle et sans cause chromosomique parentale reconnue	
Critères biologiques	
Présence au minimum à deux reprises, espacées de 12 semaines d'intervalle d'un : ▪ anticoagulant circulant de type lupique (mise en évidence en suivant les recommandations de l'<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>) <i>ou</i> ▪ anticorps anticardiolipides d'isotype IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99^e percentile), avec des mesures par ELISA standardisé <i>ou</i> ▪ anticorps anti-β2 glycoprotéine I d'isotype IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99^e percentile), avec des mesures par ELISA	

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 aPL.

L'existence de thrombose veineuse superficielle n'est pas considérée comme critère diagnostique.

V. Le diagnostic différentiel :

1. Devant une thrombose vasculaire :

- Facteurs de risque acquis :
 - De thromboses artérielles : tabagisme, HTA, diabète, hyperlipémie, contraception orale, polyglobulie, hyperviscosité...
 - De thromboses veineuses : immobilisation, chirurgie, cancer, syndrome néphrotique, contraception orale, insuffisance cardiaque congestive, obésité....
- Facteurs de risque congénitaux :
 - Déficits en protéine C, protéine S et antithrombine III.
 - Résistance à la protéine C activée (facteur V de Leiden).
 - L'allèle 20210 de la prothrombine.
 - Polymorphisme de l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène.
 - Augmentation du facteur VIII
 - Défaut t en facteur XII.
 - Dysfibrinogénémie, homocystéinémie....

2. Devant des fausses couches répétées :

- Anomalie chromosomique fœtale.
- Pathologie maternelle : diabète, endométriose, anomalies utérines (malformations, fibrome)...

3. Devant la positivité des marqueurs biologiques :

La démarche diagnostique du SAPL nécessite la confirmation de la persistance des aPL dans 12 semaines afin d'exclure les autres causes possibles de présence d'aPL sont :

- Les infections (Endocardites bactériennes, Lyme, Syphilis, Mycoplasme, Parvovirus B19, VIH, EBV, Hépatites virales).

- La prise de certains médicaments (bêtabloquants, quinidiniques, neuroleptiques , Interféron-alpha, phénytoïne...).
- Cancers solides ou hémopathies malignes (lymphomes)

VI. Prise en charge thérapeutique du SAPL :

De part les différents profils cliniques du SAPL, il n'existe pas de prise en charge thérapeutique standardisée, et son traitement n'est que partiellement codifié [192].

1. Traitement des manifestations thrombotiques :

La thérapeutique du SAPL a pour objectif la réduction du risque thrombotique et se base sur l'anticoagulation. En effet l'utilisation des anticoagulants notamment les AVK a transformé le pronostic de la maladie.

1.1. Prévention primaire :

a. Sujets ayant des aPL, asymptomatiques sur le plan vasculaire :

L'attitude à adopter en présence d'aPL sans manifestations thrombotiques, reste empirique, mais beaucoup d'entre nous utilisent l'aspirine à dose anti-agrégante, alors pour certains auteurs le sujet asymptomatique ne doit pas être traité.

Les études de prévention primaire chez les sujets sains asymptomatiques chez qui l'on découvre de manière fortuite un aPL sont peu démonstratives.

L'étude de Ginsburg et al. [193] ne montrait pas de bénéfice d'une prophylaxie primaire par aspirine. Ceci dit, cette absence de rôle protecteur est seulement extrapolable aux hommes (médecins américains) par ailleurs en bonne santé.

L'étude multicentrique APLASA [194] a comparé au cours d'un essai contrôlé, randomisé en double insu, 81 mg d'aspirine au placebo en prévention primaire de la thrombose chez des

malades ou sujets ayant des aPL persistants et sans antécédents de thrombose. Les résultats de cette étude suggèrent l'absence de bénéfice de l'aspirine en prophylaxie primaire dans ce contexte, mais l'hétérogénéité de la population incluse et le chiffre étonnamment bas de thrombose dans le groupe placebo ont fait discuter la robustesse de cette étude [192].

Dans l'étude de Pengo et al. chez des patients asymptomatiques (dont 47 % avaient une maladie auto-immune associée) ayant une triple positivité des aPL persistants, l'efficacité de la prophylaxie par aspirine approchait la significativité statistique en analyse univariée mais pas en multi variée[192,195].

Les recommandations actuelles [196] proposent un contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires et une prophylaxie thrombotique dans les situations à risque (chirurgie, immobilisation, grossesse). Les auteurs suggèrent que les patients ayant un profil d'aPL à haut risque (Présence de LA, association de plusieurs aPL et plus particulièrement ceux ayant d'autres facteurs de risque de thrombose) aient une thromboprophylaxie par aspirine à dose antiagrégante [196].

Rappelons par ailleurs qu'il a été montré que les statines (rosuvastatine) en prévention primaire chez des sujets sains (homme de plus de 50 ans et femmes de plus de 60 ans) réduisaient significativement le risque thromboembolique et les événements cardiovasculaires majeurs (ischémie cérébrale, infarctus du myocarde) [197] .

b. Patients lupiques ayant des aPL :

La découverte fortuite d'aPL asymptomatiques chez les patients atteints du LEAD fait généralement proposer l'aspirine pour la prévention primaire des thromboses[192]. L'intérêt d'une telle prophylaxie primaire a été longtemps intuitive, tenant compte du risque élevé de thrombose dans cette situation. Tektonidou et al. [198] ont rapporté un risque de thrombose de 29 pour 144 patients lupiques ayant des aPL (20,1 %) versus 11 pour 144 patients lupiques n'ayant pas d'aPL (7,6 % ; $p = 0,003$). Dans cette étude, la durée de la prévention primaire par aspirine avait un effet protecteur contre les thromboses chez les patients ayant des aPL.

Chez des patients lupiques ayant des aPL, Tarr et al [199]. ont montré que des événements thrombotiques survenaient chez 1,9 % des patients recevant une prophylaxie primaire par aspirine versus 6,9 % chez ceux n'en recevant pas.

En pratique, la prescription d'aspirine en prévention primaire est recommandée chez les patients avec LEAD porteurs d'un LA ou d'aCL persistants à un taux significatif [196].

1.2. Le traitement curatif des thromboses constituées :

Le traitement des thromboses constituées, à la phase aiguë, au cours du SAPL n'a pas fait l'objet d'essais thérapeutiques ni pour les thromboses veineuses ni pour les thromboses artérielles [64]. Par définition le diagnostic du SAPL est confirmé loin de la phase aiguë lorsque l'anticorps est détecté à l'occasion d'une première manifestation thrombotique.

Cette gestion à la phase aiguë n'est pas influencée par le diagnostic du SAPL [44].

Le traitement à la phase aiguë peut faire appel à un traitement par héparine non fractionnée (HNF) ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avec un relais AVK précoce.

Le risque d'une mauvaise gestion du traitement par HNF lorsque le patient présente un TCA allongé avant la mise sous héparine, fera appel à l'héparinémie [64].

1.3. Prévention secondaire au cours du SAPL :

La prévention des récurrences thrombotiques constitue le premier objectif thérapeutique du SAPL du fait du risque élevé des récurrences thrombotiques [8].

Depuis l'étude princeps rétrospective de Rosove et al. [200] suivie par une autre étude, également rétrospective publiée par Khamashta et al. en 1995 [201], la prévention secondaire des manifestations thromboemboliques du SAPL, primaire ou associé à un LEAD, est classiquement assurée par le traitement AVK au très long cours visant volontiers un INR supérieur à 3, beaucoup plus efficace que l'aspirine, et dont l'arrêt comporte un risque majeur de récurrence à court terme.

Trois travaux plus récents semblent contester ces données. Une étude canadienne prospective randomisée, conduite en double insu, publiée en 2003 a montré qu'une

anticoagulation prolongée visant un objectif d'INR compris entre 3 et 4 (forte intensité) n'est pas plus efficace qu'une anticoagulation visant un objectif compris entre 2 et 3 (faible intensité) pour prévenir les récides thrombotiques [192,202]. Ce travail a été trop contesté par les sociétés savantes vu ses insuffisances méthodologiques.

L'étude WAPS [203] est une étude multicentrique ayant des objectifs similaires : comparaison d'un traitement par warfarine « forte intensité » avec un INR compris entre 3 et 4, à un traitement conventionnel, en prophylaxie secondaire de la thrombose dans le SAPL. Cent neuf patients ont été randomisés (54 dans le groupe « forte intensité » et 55 dans le groupe traité de façon conventionnelle): les résultats ne montraient pas de différence significative pour la récide thrombotique entre les deux groupes. Les valeurs moyennes de l'INR étaient comprises entre 3,1 et 3,3 dans le groupe « forte intensité » et entre 2,3 et 2,6 dans le groupe conventionnel, ce qui atténue la portée cette étude dont la puissance est limitée.

L'étude WARSS/APASS [204] est une étude ancillaire d'une étude publiée WARSS [205] qui comparait aspirine et warfarine en prophylaxie secondaire des accidents ischémiques cérébraux.

La recherche d'aPL a été réalisée secondairement, chez 80 % des patients de l'étude WARSS et elle était positive chez 41 %. Le risque de récide d'accident ischémique cérébral a été analysé en fonction de la présence et du type d'aPL : l'étude ne montre pas d'augmentation significative de ce risque chez les patients ayant des aPL par rapport aux autres. Là encore, cette étude a été critiquée pour plusieurs réserves méthodologiques [192].

Cependant les recommandations les plus récentes, proposent en cas de première thrombose veineuse, de débiter un traitement anticoagulant par AVK avec un INR cible compris entre 2 et 3. Quant à la première épisode de thrombose artérielle, elles préconisent de débiter un traitement anticoagulant par AVK avec un INR cible entre 3 et 4 ou d'utiliser une association d'antiagrégant et d'AVK (INR cible : 2 et 3) [192,196].

L'information des malades relatives au maniement des AVK revêt évidemment une importance primordiale, d'où l'utilité des programmes d'éducation thérapeutique développés dans certains centres.

La place des nouveaux traitements anticoagulants (rivaroxaban, dabigatran, etc.) n'est pas encore définie au cours du SAPL [143].

L'utilisation des AVK est problématique chez certains patients en raison de la nécessité d'une surveillance fréquente et de nombreuses interactions entre les aliments et les médicaments, ainsi que des effets directs de LA sur la surveillance précise de l'INR. Par conséquent, en théorie, les anticoagulants oraux directs (AOD) constituent une alternative intéressante. Jusqu'à maintenant, les données publiées concernant leur utilisation dans le SAPL se limitaient à des rapports anecdotiques dans des études de cas et des séries de cas avec des résultats variables [206,207]. Des essais cliniques supplémentaires, actuellement en cours, seront nécessaires pour évaluer l'efficacité des AOD chez les patients atteints de SAPL. En attendant, leur prescription ne peut pas être généralement recommandée chez ces patients. Selon des experts dans ce domaine, leur utilisation devrait être limitée aux individus qui sont intolérants aux AVK ou l'HBPM [206,207].

Les facteurs de risque associés de thrombose et d'athérosclérose doivent être supprimés ou contrôlés, notamment le tabagisme, la contraception oestroprogestative, le surpoids, l'hypertension artérielle, les anomalies glucidiques ou lipidiques voire une éventuelle hyperhomocystéinémie [192]. Le traitement substitutif de la ménopause est généralement déconseillé.

La durée du traitement anticoagulant au cours du SAPL n'est pas résolue. En l'absence de données scientifiques solides les experts de la conférence de Galveston [196] recommandent que les patients ayant un SAPL défini avec thrombose soient traités de façon indéfinie par anticoagulants, en se basant notamment sur des études montrant un risque important de récurrence de thrombose à l'arrêt du traitement chez les patients ayant un SAPL, voire même la survenue de forme grave (CAPS).

Shulman et al. [208] ont ainsi montré que les patients avec des complications thromboemboliques et des aCL positifs en IgG (LA non testés) qui arrêtaient l'anticoagulation à six mois, présentaient un risque de rechute et de décès supérieur aux patients sans aCL. La majorité des rechutes thrombotiques survenaient dans les six mois suivant l'arrêt de l'anticoagulation.

Kearon et al. [209] ont comparé la durée d'anticoagulation (trois mois vs traitement prolongé) dans une étude randomisée chez des patients présentant un premier épisode de thrombose veineuse idiopathique. L'analyse en sous-groupe a montré que les patients avec un LA à la randomisation avaient, trois mois après l'arrêt des anticoagulants, un risque de récurrence thrombotique supérieur aux patients sans LA.

Certains équipes soulignent l'intérêt d'une discussion bénéfice-risque au cas par cas pour interruption des AVK chez les patients ayant SAPL avec un premier accident thrombotique veineux mineur à fortiori si l'on trouve un facteur déclenchant temporaire [192].

Un tableau résumant les recommandations de la prise en charge des thromboses au cours du SAPL est affiché dans annexe II.

2. Prise en charge du SAPL obstétrical :

La prise en charge des manifestations obstétricales du SAPL doit être pluridisciplinaire et impliquer une équipe obstétricale expérimentée dans le suivi des « grossesses à risques », et doit tenir compte non seulement des antiphospholipides mais aussi d'une maladie associée comme le LEAD et des facteurs propres aux patientes pouvant moduler le risque individuel. La coordination entre obstétriciens, spécialistes de la thrombose (hématologie, médecine vasculaire), internistes, anesthésistes, néonatalogistes est un préalable à une prise en charge optimale.

Chez les femmes ayant un SAPL, lorsque la prise en charge thérapeutique est adaptée, plus de 70 % des grossesses donnent lieu à la naissance d'un enfant vivant[145].

L'objectif du traitement au cours de la grossesse chez une femme ayant un SAPL défini est de prévenir les complications à la fois fœtales et maternelles, ce traitement repose sur la mise en œuvre de protocole associant un traitement anticoagulant et antiagrégant. L'intensité et la durée du traitement anticoagulant font encore l'objet de nombreuses discussions [111,145].

2.1. Planifier la grossesse [111,145]:

La décision de débiter une grossesse doit être prise de commun accord entre l'interniste et la patiente. Il est nécessaire de préparer les femmes de longue date à cette éventualité, afin

d'éviter une grossesse non programmée. Une consultation spécialisée pré-conceptionnelle permet de dépister les rares contre-indications, de préciser les indications thérapeutiques et d'informer le couple sur les risques gravidiques.

Les contre indications à la grossesse au cours du SAPL doivent être évaluées de manière individuelle en fonction des antécédents obstétricaux : poussée lupiques évolutive ou datant de moins de six mois en cas de SAPL secondaire, insuffisance rénale sévère (créatinine > 140µmol/l), HTA sévère et non contrôlée, hypertension artérielle pulmonaire sévère, valvulopathie mal tolérée et l'antécédent thrombotique majeur et récent.

En dehors de ces situations, la grossesse peut être entreprise mais doit être programmée. Cette consultation pré-conceptionnelle permet de remettre l'ordonnance du traitement à la patiente. Celui-ci sera débuté dès la grossesse connue[111,145].

2.2. Traitement si antécédent de fausses couches spontanées (FCS) à répétition :

Chez les patientes avec SAPL obstétrical et fausses couches récidivantes, deux essais prospectifs ont souligné que l'association HNF et aspirine améliorerait considérablement le pronostic fœtal par rapport à l'aspirine seule [210,211]. De plus, une méta-analyse [212] a montré que l'association héparine non fractionnée (HNF) et aspirine était très largement supérieure à l'aspirine seule, pour la prévention des pertes fœtales chez les patients avec un SAPL.

L'intérêt des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) par rapport à l'HNF est contradictoire, certaines études indiquent que l'association HBPM et aspirine n'est pas supérieure à l'aspirine seule [213,214], alors que d'autres montrent que l'association HBPM et aspirine est équivalente à l'association HNF et aspirine [215,216].

L'utilisation moins contraignante et le risque moins élevé de thrombopénie et d'ostéoporose des HBPM les font souvent préférer à l'HNF[111,145].

2.3. Traitement si antécédent de MFIU, de pré-éclampsie ou syndrome de HELLP :

Il y a très peu d'études et aucun essai contrôlé portant sur le traitement indiqué dans ce groupe de patientes. Les seules données proviennent des études faites sur les pertes fœtales

dans lesquelles ces patientes sont parfois incluses. l'attitude consensuelle est alors de proposer l'association aspirine et HBPM à dose prophylactique ou intermédiaire [217,218] .

La posologie de l'HBPM varie selon les antécédents. Si les événements obstétricaux sont survenus en l'absence de traitement, une HBPM à dose isocoagulante est choisie par certains. Si les événements obstétricaux sont survenus sous traitement, l'HBPM pourra alors être prescrite à dose efficace sous la forme de deux injections journalières. Ces pratiques restent bien sûr à adapter au cas par cas[218] .

2.4. Traitement si antécédent de thrombose (SAPL artériel ou veineux) :

Habituellement, en dehors de la grossesse, les patientes ayant un SAPL avec thrombose veineuse ou artérielle sont anticoagulées au long cours par les AVK. Lorsqu'une grossesse survient, les AVK doivent être arrêtés dès son diagnostic, du fait du risque d'embryopathie. Les AVK sont remplacés par une HBPM à dose curative associée à de l'aspirine à dose anti-agrégante. Idéalement, la patiente doit posséder une ordonnance qui lui a été remise lors de la consultation préconceptionnelle[145,217].

Cette attitude est justifiée pour prévenir une récurrence thromboembolique maternelle mais aussi en raison du risque obstétrical qui est élevé chez ces patientes[219].

2.5. Traitement chez les femmes ayant une biologie antiphospholipides isolée :

La majorité des spécialistes introduisent un traitement par aspirine, ceci malgré l'absence d'études randomisées [220]. L'adjonction d'une HBPM peut se discuter lorsqu'il existe une biologie antiphospholipides « forte », en particulier un LA , a fortiori une « triple positivité».

Si cette biologie est découverte chez une patiente ayant un lupus systémique, l'aspirine paraît justifiée [218]. L'hydroxychloroquine qui sera maintenue au cours de la grossesse pour prévenir le risque de poussées de lupus a également l'intérêt d'avoir un effet antithrombotique [145, 218].

2.6. SAPL obstétrical réfractaire :

S'il existe des antécédents obstétricaux répétés malgré un traitement bien conduit associant aspirine et héparine à dose efficace, certains proposent l'adjonction de corticoïdes à faible dose ou d'hydroxychloroquine, y compris en cas de SAPL primaire [217,221].

Le rôle des immunoglobulines intraveineuses dans ces situations d'échec n'a jamais été rigoureusement évalué [217].

2.7. Gestion du péripartum :

L'accouchement est habituellement programmé aux alentours de 38 SA, vu le risque de pré-éclampsie augmentant avec l'avancée de la grossesse. Dans la période du péripartum, l'aspirine est généralement interrompue entre 34 et 37 SA pour permettre d'obtenir une analgésie péridurale dans de bonnes conditions, même si, selon les recommandations européennes et sous réserve de l'absence d'autres facteurs de risque hémorragique, la poursuite de ce traitement n'est pas une contre-indication à la péridurale[145, 217].

L'arrêt de l'anticoagulation au cours de cette période étant un facteur de risque de survenue du CAPS, l'aspirine n'est idéalement pas arrêtée chez les patientes ayant un antécédent de thrombose artérielle ou de CAPS[217].

En postpartum, les patientes ayant une indication aux anticoagulants au long cours sont traitées par HBPM efficace puis, assez rapidement, par AVK avec le même objectif d'anticoagulation qu'avant la grossesse. L'allaitement sous AVK est possible, sous réserve d'un apport régulier de vitamine K chez l'enfant (2 mg par voie orale par semaine) [145,218].

Pour les patientes n'ayant pas d'indication à une anticoagulation prolongée (SAPL avec manifestations obstétricales seules), une HBPM préventive est prescrite au cours des six semaines du postpartum en raison des risques thrombotiques accrus dans cette période [217]. Il est habituellement proposé ensuite la poursuite d'un traitement par faibles doses d'aspirine en prévention du risque thrombotique [145,218].

2.8. Surveillance de la grossesse :

Le suivi de ces grossesses à risque repose sur une prise en charge multidisciplinaire, associant obstétricien, médecin interniste, et anesthésiste. Comportant une évaluation clinique, biologique et échographique régulière. Elle est généralement mensuelle, plus rapprochée enfin de grossesse mais surtout adaptée aux antécédents obstétricaux et au déroulement de la grossesse[145,218].

La surveillance s'attache à rechercher des signes annonciateurs de HELLP ou de pré-éclampsie (hypertension artérielle, protéinurie, oligurie, prise de poids, œdèmes, douleur en barre épigastrique). Parallèlement, tout signe inhabituel sera pris en compte pour rechercher la survenue d'une thrombose ou de signes de poussée de lupus[145].

Le traitement par HBPM au cours de la grossesse ne nécessite pas de surveillance des plaquettes selon les recommandations de l'Afssaps en 2009[222]. Surtout, la surveillance biologique recherchera des signes de pré-éclampsie et ceux annonciateurs de HELLP, essentiellement en deuxième moitié de grossesse (thrombopénie, cytolysé hépatique, hémolyse).

La surveillance échographique comprend, en plus des trois échographies obstétricales recommandées, des échographies avec Doppler sont généralement réalisées tous les mois à partir de quatre mois, la présence des anomalies du Doppler utérin du deuxième trimestre de la grossesse, en particulier la présence d'incisures protodiastoliques (notchs), sont un élément prédictif important d'accidents obstétricaux [145,223] .

Le traitement du SAPL au cours de la grossesse est résumé dans un tableau affiché à l'annexe III.

3. Traitement de syndrome catastrophiques des antiphospholipides(CAPS) :

La prise en charge du CAPS a pour buts, de traiter tous les facteurs précipitants, prévention et traitement de tout événement thrombotique, en plus des mesures symptomatiques.

3.1. Traitement de première ligne :

L'analyse des données issues du registre de CAPS a clairement montré que l'utilisation d'un traitement anticoagulant efficace réduisait significativement le risque de décès. Même si l'utilisation

des autres traitements considérés individuellement n'a pas montré de différence significative en termes de mortalité, l'utilisation combinée des anticoagulants, des corticoïdes et, soit des échanges plasmatiques, soit des Immunoglobulines IV (voire des deux) était associée à une survie accrue (78 % et 69 % respectivement) [3,224]. Il s'agit donc du traitement actuellement recommandé.

L'anticoagulation doit être introduite même si la thrombopénie initiale est sévère. Les HBPM sont contre indiquées si l'insuffisance rénale est marquée, l'HNF étant alors utilisée. Si le patient a un LA, la surveillance du traitement par héparine doit se faire sur l'héparinémie (et pas le TCA). Dans ce contexte, la majoration de la thrombopénie pose la difficile question de l'existence d'une TIH [3,183]. Cette éventualité, rare en pratique, peut conduire à remplacer l'héparine par un autre antithrombotique.

Enfin, nous pensons que le relais par les AVK doit être entrepris dès que la situation semble durablement contrôlée et que la perspective d'un geste chirurgical paraît exclue. L'aspirine est associée en l'absence de thrombopénie importante ou de complication hémorragique.

La corticothérapie est habituellement empiriquement débutée par des bolus de méthylprednisolone. En l'absence de lupus, elle vise à traiter les manifestations de SIRS et sa prescription est de courte durée (1 à 2 ou 3 semaines). En cas de nécrose des surrénales, elle est relayée par une hormonothérapie substitutive. Les échanges plasmatiques sont initialement quotidiens, puis ils sont espacés lorsque la situation est stabilisée. Ils paraissent particulièrement indiqués en présence de schizocytes et sont alors couplés avec l'administration de plasma frais congelé par analogie avec le traitement du purpura thrombotique thrombopénique (PTT) [225].

Les Ig IV sont préférées lorsque la situation hémodynamique est instable, notamment du fait d'une atteinte cardiaque sévère ou lorsque la thrombopénie prédomine [3,225]. Compte tenu du risque de majoration de l'insuffisance rénale, les Ig IV sont habituellement perfusées sur 4 ou 5 jours, la dose usuelle totale étant de 2g/kg [3,183]. L'utilisation complémentaire du cyclophosphamide n'étant associée à une amélioration de la survie que si le CAPS survient au cours d'un LEAD, ce traitement doit être réservé à cette situation quand le lupus est actif [3,183].

3.2. Traitement de deuxième ligne

Dans une série ouverte de 20 patients du registre international des CAPS, l'utilisation d'anticorps anti-CD20 (rituximab) semblait intéressante en cas de CAPS réfractaire au traitement de première ligne et/ou de CAPS récidivants, 75% des patients guérissant de l'épisode [226].

L'éculizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément, suscite un intérêt certain dans le traitement du CAPS. Son efficacité en traitement curatif du CAPS a été rapportée chez 4 patients [3,227] et son possible intérêt en prévention des rechutes chez 3 autres patients [228,229], ce dernier aspect étant cependant discutable [3]. Nous pensons que l'indication de ce traitement doit être soigneusement pesée du fait de ses risques infectieux, de son coût et de notre connaissance de cas non publiés pour les quels son efficacité ne s'est pas confirmée [3 ,183].

3.3. Prévention du CAPS

La prévention du CAPS est un concept récent. Un facteur déclenchant (infection, intervention chirurgicale, arrêt indu ou insuffisance du traitement anticoagulant) est retrouvé dans 53 % des cas de CAPS [3], ce qui souligne l'importance de l'éducation thérapeutique au cours du SAPL. Chez ces patients, les infections doivent être traitées rapidement, en tenant bien sûr compte d'éventuelles interactions entre les antibiotiques et les AVK.

La mise à jour des vaccins est souhaitable[3]. L'anticoagulation ne doit être arrêtée qu'en cas d'absolue nécessité, la chirurgie évitée si elle n'est pas réellement nécessaire (intervention de chirurgie esthétique par exemple) et les gestes invasifs remplacés par leurs équivalents non invasifs lorsque cela est possible (colo-scanner plutôt que coloscopie, en l'absence de geste interventionnel prévu par exemple).

Enfin, il existe des recommandations visant à optimiser la prise en charge des patients avec SAPL devant bénéficier d'une intervention chirurgicale [230].

Très schématiquement : sauf cas particulier, le risque thrombotique est beaucoup plus élevé dans la période périopératoire que le risque de saignement, même après reprise d'une anticoagulation efficace immédiatement après l'intervention (Annexe IV).

Dans notre travail, une anticoagulation efficace (HBPM puis AVK) a été instaurée chez 39 patients(72%), et 40,70% de nos malades ont été mis sous antiagrégant plaquettaire en prévention, seuls ou en association avec les AVK.

Les deux patientes qui ont présenté le CAPS , en plus de traitement symptomatique et le bolus de méthylprednisolone ,une a reçu anticoagulation par HBPM.

La réponse au traitement a été favorable dans 89,9 % , ainsi on est proche du taux observé dans la série libanaise qui est de 86%.

VII. Evolution et pronostic :

1. Pronostic et risque des manifestations thrombotiques :

Il est établi que les patients les plus à risque de thrombose sont ceux ayant « un profil d'aPL à haut risque » (Tableau XXXV) (présence d'un LA, association de plusieurs aPL, titres persistants d'aCL à un taux moyen ou élevé), ou ceux qui ont un lupus associé.

Dans une méta-analyse compilant 25 études avec plus de 7000 patients, le risque de thrombose moyen était de 1,6 en présence d'aCL et de 11 en cas d'LA [231].

La positivité de LA multiplie par 48 le risque d'ischémie cérébrale et par 11 le risque d'infarctus du myocarde alors que celle des anti β 2GPI isolés double le risque d'ischémie cérébrale mais ne modifie pas le risque d'infarctus du myocarde[192,232].

Une étude italienne rétrospective portant sur plus de 600 patients a montré que la triple positivité (LA+, aCL+, anti β 2GPI+) est associée à un risque thrombotique majeur comparée à la positivité du LA , des anti β 2GPI IgG et/ou IgM ou aCL IgG et/ou IgM [188,233].

Les patients lupiques, l'incidence du premier épisode de thrombose veineuse était de 0,51 patients-années et ce risque était essentiellement lié à la présence d'un LA [192,234].

Il existe peu de données sur le risque thrombotique des sujets sains présentant des aPL isolés. Le risque thrombotique chez des sujets sains chez qui l'on découvre de manière fortuite

un aPL paraît donc faible, au moins chez les sujets dont le caractère persistant de la biologie n'est pas démontré. En effet, une étude récente portant sur le suivi de 106 patients asymptomatiques au plan vasculaire ayant une biologie aPL à « haut risque » (triple positivité : ACC, aCL et anti β 2GPI persistante à 12 semaines) [235] a montré que le risque de thrombose était élevé avec une incidence annuelle d'événements thromboemboliques de 5,3 % et une incidence cumulée de 9,8 % à deux ans, de 27,3 % à cinq ans et de 37,1 % à dix ans.

Tableau XXXV: Risques selon profil des aPL [192].

Profil d'anticorps antiphospholipides à haut et à faible risques.	
➤ Risque élevé	▪ Présence d'un LA ▪ Association de plusieurs aPL (LA + aCL + anti β2GPI) ▪ Titres persistants d'aPL à un taux moyen ou élevé (étudié seulement au cours du LEAD)
➤ Faible risque	▪ Titres intermittents et isolés d'aCL ou d'anti β2GPI à un taux faible ou moyen

Des différents scores ont été mis en place afin d'aider les cliniciens à classer leur patient vis-à-vis de leur risque thrombotique[188] :

- le score APL-S est un score purement biologique. Il a été établi à partir d'une population de patients avec des pathologies auto-immunes systémiques. Ce score utilise les tests diagnostiques conventionnels du SAPL : différents tests de coagulation pour la recherche du LA, les IgG et IgM aCL, les IgG et IgM anti β 2GPI . Le score APL-S est calculé par la somme des points attribués à chaque test positif et permettrait de prédire la survenue d'événements thrombotiques avec une augmentation du risque corrélée à l'augmentation du score[236].
- le score GAPSS est un score clinicobiologique d'évaluation du risque thrombotique [237]. Ce score varie de 0 à 22 avec des points attribués de la manière suivante :
 - aCL IgG/IgM+ : 5 points,
 - anti β 2GPI IgG/IgM+ : 4 points,
 - LA+ : 4 points,
 - aPS/PT IgG/IgM : 3 points,

- hypertension artérielle : 3 points,
- dyslipidémie : 3 points.

Le score GAPSS a été évalué dans une étude prospective multicentrique. Un score supérieur à 16 semble être un bon marqueur prédictif d'événements thrombotiques [238].

2. Pronostic obstétrical et ses facteurs :

2.1. Facteurs cliniques :

Le risque lié au SAPL varie selon le mode d'entrée dans la maladie. Un antécédent de thrombose est un facteur de mauvais pronostic obstétrical, ceci même en présence d'un traitement adapté [145,217] ce qui a été montré par plusieurs études dont celle de Bramham et al. [219]

À l'inverse, les patientes ayant un SAPL se manifestant par des FCS récurrentes ont habituellement un bon pronostic lorsque le premier trimestre de la grossesse est passé, avec peu d'accidents du deuxième ou troisième trimestre et un taux de prématurité beaucoup plus faible que les patientes ayant des antécédents thrombotiques (5 à 40 % versus 43 à 92 % selon les études) [217,219].

Les autres facteurs de risque retrouvés sont l'association à un LEAD ou à une autre maladie auto-immune et un antécédent de complication au cours d'une grossesse antérieure [239].

2.2. Facteurs biologiques :

Comme pour le risque thrombotique, les différents anticorps ne confèrent également pas tous le même risque obstétrical. Il est établi que l'association d'un LA, d'anticorps anti β 2GP1 et d'aCL (triple positivité aPL) confère un risque élevé d'accidents obstétricaux[239].

Dans l'étude PROMISSE, la présence d'un LA était le facteur de mauvais pronostic prédominant avec 39 % de complications obstétricales lorsqu'il était présent versus 3 % en son absence ($p < 0,0001$) [240]. Il n'y avait aucun lien entre le pronostic obstétrical et l'existence de taux élevés d'aCL ou d'anti β 2GP1 [240].

2.3. Facteurs échographiques :

Au cours du doppler effectué au deuxième trimestre, la présence d'un index de résistance utéro-placentaire anormalement élevé, la persistance d'un notch et une diminution du flux diastolique sont considérées comme de mauvais pronostic[145,217].

3. Pronostic de syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) :

Au plan pronostique, la mortalité qui est classiquement très élevée, n'était pas liée au sexe, à l'existence d'un facteur favorisant, au nombre d'organes atteints ou aux éléments biologiques (CIVD, thrombopénie). En revanche, la mortalité du CAPS était accrue en présence d'une atteinte cardiaque, pulmonaire, rénale, splénique ou surrénalienne, en cas de lupus systémique associé et surtout en l'absence de traitement anticoagulant (mortalité sans traitement anticoagulant : 78 % versus 37 % avec anticoagulant, $p < 0,0001$) [183,224].

CONCLUSION

Le SAPL est une pathologie auto-immune de sujet jeune, surtout de sexe féminin, son diagnostic est clinicobiologique repose sur des critères bien définis et c'est une maladie grave associée à des complications thrombotiques et à une morbidité gestationnelle nécessitant un diagnostic précoce.

Depuis l'individualisation de ce syndrome, de nombreux progrès ont été réalisés dans sa compréhension, même si des efforts doivent encore être faits pour compléter les connaissances sur la variété des mécanismes pathogéniques et mettre à disposition des cliniciens de meilleurs outils de détection des auto-anticorps pathogènes afin de mieux cibler les traitements et une meilleure stratification du risque thrombotique.

Dans notre contexte, le SAPL ne semble pas avoir de particularité. Néanmoins notre étude s'est heurtée à l'obstacle de la limitation des moyens des certains de nos patients et au problème des perdus de vue. La confirmation de la persistance des aPL à 12 semaines, a par conséquent connue des limites dans notre contexte et devant ainsi motiver plus d'effort quand aux explorations biologiques immunologiques au sein de nos institutions.

ANNEXES

Annexe I : FICHE D'EXPLOITATION

➤ Identité

Nom et prénom :

Age :ans sexe : ☐féminin ☐masculin

Etat civil :

Origine géographique :

➤ ATCDS :

❖ Facteurs de risque thrombo-émolique :

Contraception hormonale : ☐oui ☐non

Alitement prolongé : ☐oui ☐non

Chirurgie pelvienne ou traumatologique : ☐oui ☐non

Insuffisance cardiaque : ☐oui ☐non

Thrombopathie connue ☐oui ☐non

Post partum immédiat : ☐oui ☐non

Obésité : ☐oui ☐non

Les antécédents thromboemboliques :

o IDM : ☐oui ☐non

o EP : ☐oui ☐non

o TVP : ☐oui ☐non

o AVC : ☐oui ☐non

ATCDS obstétricaux :

-Fausses couches : ☐oui ☐non nombre ?.....fois
Combien de SA ? :.....SA

-Mort fœtal in utero : ☐oui ☐non

-Pré-éclampsie: ☐oui ☐non

-Eclampsie: ☐oui ☐non

-HELLP syndrome: ☐oui ☐non

-Accouchement prématuré : ☐oui ☐non Combien de SA ? :.....SA

❖ Autres ATCDS :

-LES : ☐oui ☐non

- RAA : ☐oui ☐non

-Syphilis : ☐oui ☐non

-Cas similaire dans la famille : ☐oui ☐non

-Autres :

➤ Manifestations cliniques :

❖ Les thromboses : ☐oui ☐non

Siège :

Examen de conformation :

❖ Les manifestation obstétricales :

-Pertes fœtales : ☐oui ☐non si oui, le nombre :

			A quelle SA ?.....
			âge ?.....SA
-Accouchement prématuré :	☐ oui	☐ non	
-RCIU :	☐ oui	☐ non	
-Pré-éclampsie :	☐ oui	☐ non	
-Eclampsie :	☐ oui	☐ non	
-HELLP syndrome :	☐ oui	☐ non	
-Thromboses veineux ou artériels :	☐ oui	☐ non	
Siège :.....			
❖ Les manifestations générales :			
☐ Fièvre ,	☐ Asthénie,	☐ Amaigrissement	
❖ Les manifestation neurologiques :			
-Accident vasculaire cérébral constitué :	☐ oui	☐ non	
	si oui siège :.....		
-Accident ischémique transitoire :	☐ oui	☐ non	
-Migraine :	☐ oui	☐ non	
-Démence vasculaire :	☐ oui	☐ non	
-Chorée:	☐ oui	☐ non	
-Epilepsie :	☐ oui	☐ non	
-Autres manifestations :.....			
❖ Les manifestations cardiaques :			
-Valvulopathie :	☐ oui	☐ non	Siège :.....
			Type :.....
-Infarctus de myocarde:	☐ oui	☐ non	
-Angine de poitrine :	☐ oui	☐ non	
-Myocardiopathie :	☐ oui	☐ non	
-thrombus intra cardiaque :	☐ oui	☐ non	
-Autres manifestations :.....			
❖ Les manifestations pulmonaires :			
-Embolie pulmonaire :	☐ oui	☐ non	
-HTAP :	☐ oui	☐ non	
-Hémorragie alvéolaire :	☐ oui	☐ non	
-alvéolite fibrosante :	☐ oui	☐ non	
-Syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte :	☐ oui	☐ non	
-Autres manifestations :.....			
❖ Les manifestations cutanées :			
-Livedo reticularis :	☐ oui	☐ non	
-Ulcère cutané :	☐ oui	☐ non	
-Nécrose distale :	☐ oui	☐ non	
-Purpura nécrotique :	☐ oui	☐ non	
-Hémorragies sous unguéals en flammèche :	☐ oui	☐ non	

- Autres manifestations :.....
- ❖ **Les manifestations rénales :**
- Thrombose rénale : ☐oui ☐non Siège :.....
- Infarctus rénale : ☐oui ☐non
- HTA rénovasculaire : ☐oui ☐non
- Autres manifestations :.....
- ❖ **Les manifestations digestives :**
- Nécrose œsophagienne : ☐oui ☐non
- Infarctus pancréatique : ☐oui ☐non
- Infarctus splénique : ☐oui ☐non
- Thrombose mésentérique : ☐oui ☐non Siège :.....
- Infarctus intestinaux : ☐oui ☐non
- Autres manifestations :.....
- ❖ **Les manifestations hépatiques :**
- Syndrome de BUDD–CHIARI : ☐oui ☐non
- Thrombose porte : ☐oui ☐non
- Hypertension portale : ☐oui ☐non
- Infarctus hépatique : ☐oui ☐non
- Hyperplasie nodulaire régénérative : ☐oui ☐non
- Cholécystite ischémique alithiasique : ☐oui ☐non
- Autres manifestations :.....
- ❖ **Les manifestation hématologique :**
- Thrombopénie : ☐oui ☐non
- Anémie hémolytique auto–immune : ☐oui ☐non
- Autres manifestations :.....
- ❖ **Syndrome catastrophique des antiphospholipide : ☐oui ☐non si oui lesquelles :**
- ☐ Atteinte rénale:.....
- ☐ Atteinte pulmonaire:.....
- ☐ Atteinte neurologique:.....
- ☐ Atteinte cardiaque:.....
- ☐ Atteinte cutanée:.....
- ☐ Autres atteintes :.....
- ❖ **Autres manifestations cliniques :**
-
-
-
- ❖ **Les manifestations en rapport avec lupus : ☐oui ☐non si oui lesquelles :**
- ☐ Atteinte cutané–muqueuses :.....
- ☐ Atteinte rénale :.....
- ☐ Atteinte neurologique :.....

- ☐ Atteinte cardiaque :
- ☐ Atteinte respiratoire :
- ☐ Atteinte rhumatologique :
- ☐ Atteinte vasculaire :
- ☐ Autres atteintes :

➤ **Manifestations biologiques :**

- Lupus anti coagulant (LA): ☐+ ☐- Titre :
- Ac anti cardiolipine(aCL) : ☐+ ☐- Titre :
Isotype : ☐IgG ☐IgM
Technique :
- Ac anti β 2GP I: ☐+ ☐- Titre :
Isotype : ☐IgG ☐IgM
Technique :
- La confirmation de la présence des aPL : ☐oui ☐non
Délai :
- Autres aPL : ☐oui ☐non si oui :
Ac antiprothrombines : ☐+ ☐- Titre :
Ac anti-phosphatidyléthanolamine : ☐+ ☐- Titre :
Ac dirigés contre la protéine C, la protéine S : ☐+ ☐- Titre :
Autre Ac : type : Titre :
- AAN : ☐+ ☐- Taux :
- Anti DNA natifs : ☐+ ☐- Taux :
- Sérologie syphilitique : VDRL : ☐+ ☐-
TPHA : ☐+ ☐-
- Thrombopénie : ☐oui ☐non Taux des plaquettes :
- Anémie : ☐oui ☐non Taux hémoglobine :
Type :
- Fonction rénale : ☐normale ☐insuffisance rénale
- Protéinurie de 24 heures : ☐+ ☐- Taux :
- Autres :
-
-
-

➤ **Examens para-cliniques :**

- Echo-doppler : ☐oui ☐non
Résultat :
- ECG : ☐oui ☐non si oui présence des signes d'ischémie ☐oui ☐non:
Autres :
- L'échocardiographie : ☐oui ☐non
• Atteinte valvulaire : ☐oui ☐non

- **Traitement :**

- **Evolution et suivi :**

-

Annexe II : Tableau récapitulatif sur les recommandations de la prise en charge des thrombose au cours du SAPL[192,196].

Recommandations pour la prévention et la prise en charge à long terme des thromboses chez les patients ayant des anticorps antiphospholipides[192,196]
➤ Recommandations générales pour les patients ayant des aPL -Un contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires devrait être obtenu chez tous les patients avec un profil d'aPL à haut risque (non coté) -Les auteurs recommandent que tous les patients ayant des aPL aient une thromboprophylaxie par HBPM préventive en cas de chirurgie, immobilisation prolongée et de post-partum (1C) ➤ Prévention primaire des thromboses : ▪ chez les patients lupiques ayant des aPL : -Les patients lupiques devraient avoir des recherches régulières d'aPL (non coté) -Les auteurs recommandent que les patients ayant un lupus et soit un LA, soit des aCL persistants à un taux moyen ou élevé, aient une thromboprophylaxie par hydroxychloroquine (1B) et aspirine à dose antiagrégante (2B) ▪ chez les patients ayant des aPL sans lupus associé -Les auteurs suggèrent que les patients ayant un profil d'aPL à haut risque (Présence de LA, association de plusieurs aPL et plus particulièrement ceux ayant d'autres facteurs de risque de thrombose) aient une thromboprophylaxie par aspirine à dose antiagrégante (2C) ➤ Prophylaxie secondaire des thromboses : -Les auteurs recommandent que les patients ayant une thrombose veineuse ou artérielle et des aPL ne remplissant pas les critères de classification pour le SAPL (donc ayant des titres faibles ou des aPL non persistants), soient pris en charge de la même façon que s'ils n'avaient pas d'aPL (1C) -Les auteurs recommandent que les patients ayant un SAPL défini et un premier épisode de thrombose veineuse reçoivent des AVK avec un objectif d'INR entre 2 et 3 (1B) -Les patients ayant un SAPL défini et une thrombose artérielle devraient être traités par AVK avec un objectif d'INR supérieur à 3 ou par aspirine à dose antiagrégante et AVK avec un objectif d'INR entre 2 et 3c (non coté du fait d'un manque de consensus) -Une estimation du risque hémorragique devrait être faite avant de prescrire des AVK avec un objectif d'INR supérieur à 3 ou une combinaison d'aspirine et d'AVK (non coté) -Les patients non lupiques, ayant un premier épisode d'AVC (embols d'origine cardiaque exclus) avec un profil d'aPL à faible risque et ayant un facteur déclenchant réversible, pourraient être traités par aspirine à dose antiagrégante (non coté)

Recommandations pour la prévention et la prise en charge à long terme des thromboses chez les patients ayant des anticorps antiphospholipides[192,196]

➤ **Durée du traitement**

–Les auteurs recommandent que les patients ayant un SAPL défini avec thrombose soient traités de façon indéfinie par anticoagulants (1C)

–En cas de premier épisode de thrombose veineuse avec un profil d'aPL à faible risque et avec un facteur déclenchant identifié et transitoire, l'anticoagulation pourrait être limitée à 3 à 6 mois (non coté)

➤ **Cas difficiles ou résistants**

Pour les patients dont la prise en charge est difficile du fait de thromboses récidivantes, de fluctuations de l'INR, de saignement majeur ou de risque important de saignements graves, les alternatives thérapeutiques pourraient comporter les traitements par HBPM au long cours, l'hydroxychloroquine ou les statines (non coté)

Ces recommandations sont basées sur les conclusions d'un groupe de travail (13^{ème} Congrès international sur les anticorps antiphospholipides) [196]. Elles n'évoquent pas spécifiquement le cas des thromboses veineuses superficielles ou des thromboses exclusivement localisées à la microcirculation (livedo, microangiopathie thrombotique rénale isolée). La force des recommandations était cotée¹ (élevée, correspondant à « nous recommandons ») ou 2 (faible, correspondant à « nous suggérons »). Le niveau de preuve était coté de A (élevé) à C (faible), voire non coté quand les recommandations ne reposaient que sur l'expérience des auteurs.

Annexe III : Traitement du SAPL au cours de la grossesse[111,145,217].

Situation clinique	Traitement pendant la grossesse	Postpartum
➤ Prophylaxie primaire ▪ Porteur des aPL asymptomatique ▪ Patient lupique avec aPL	– Aspirine+/- HBPM (si biologie aPL « forte ») – Aspirine+/- HBPM préventive	– HBPM préventive (4 à 6 semaines) – HBPM préventive (4 à 6 semaines)
➤ Prophylaxie secondaire ▪ SAPL obstétrical avec fausses couches précoces. ▪ SAPL obstétrical avec MFIU , HELLP syndrome, pré-éclampsie. ▪ SAPL avec antécédent thrombotique.	– Aspirine + HBPM préventive. – Aspirine + HBPM préventive ou curative (si accidents obstétricaux malgré un traitement antérieur) – Aspirine + HBPM curative	– HBPM préventive (4 à 6 semaines) – HBPM préventive (4 à 6 semaines) – Poursuite HBPM curative puis relais AVK

Annexe IV : Prévention du CAPS en période périopératoire[3,230].

Prévention du CAPS en période périopératoire.
➤ Évaluation préopératoire ▪ La décision d'un geste chirurgical ou de procédures invasives doit reposer sur une indication formelle en l'absence d'alternative ▪ La thrombopénie modérée du SAPL ne nécessite pas de traitement spécifique et ne protège pas de la thrombose ▪ L'allongement du TCA du à l'anticoagulant circulant lupique n'est pas une contre-indication à la chirurgie
➤ Précautions périopératoires ▪ Tout événement anormal doit faire suspecter un phénomène thrombotique ▪ Un collapsus peut traduire une insuffisance surrénale aiguë parfois révélatrice du CAPS ▪ Réduire au minimum les manipulations intra-vasculaires (voies d'accès et surveillance)
➤ Anticoagulation périopératoire ▪ Réduire les périodes sans anticoagulation au strict minimum ▪ Utiliser les moyens mécaniques de prévention des thromboses veineuses ▪ Reprendre le traitement antithrombotique en postopératoire, le plus tôt possible ▪ Savoir que le patient peut développer une récurrence de thrombose malgré un traitement anticoagulant adapté. ▪ Prendre en charge les patientes avec un SAPL exclusivement obstétrical comme si elles avaient un antécédent thrombotique.

RÉSUMÉS

Résumé

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) ou syndrome de Hughes est une pathologie auto-immune systémique du sujet jeune. C'est une entité clinicobiologique qui associe des manifestations cliniques principalement à type de thromboses veineuses et artérielles récidivantes à des complications obstétricales variées et répétitives dues à la présence persistante dans le sang, à au moins 12 semaines d'intervalles, d'anticorps antiphospholipides.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, sur une période de 12ans et dont l'objectif est d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des patients porteurs du SAPL et suivi au sein du service de Médecine Interne au centre hospitalier universitaire Mohammed VI à Marrakech.

Cinquante et quatre patients étaient colligés, l'âge moyen au moment de l'apparition des premières manifestations cliniques du SAPL était de 36 ans, avec une nette prédominance féminine (sexe ratio F/H de 9,8).

Le tableau clinique était dominé par l'atteinte thrombotique (72%); les thromboses étaient veineuses dans 55,55% et artérielles dans 24 % des cas. Les membres inférieurs étaient la localisation la plus fréquente. Trente femmes(55,5%) avaient des complications obstétricales dominées par les pertes fœtales(52%). Les autres manifestations cliniques étaient cutanées dans 30% des cas, neurologiques(20%), pulmonaires(13%), digestives (11%), rénales(6%) et cardiaques(4%).

Le SAPL était primaire dans 57,4% des cas et secondaire dans 42,6% des cas (dont 40,7% au lupus érythémateux systémique).

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides était noté chez 2 cas (3,7%).

Sur le plan biologique, la thrombopénie était retrouvée dans 15% des cas et l'anémie hémolytique dans 9,5% des cas. Sur le plan immunologique, les anticardiolipines, les anti β 2 glycoprotéines et le lupus anticoagulant étaient positifs respectivement dans 74%, 61% des cas et 20,4% des cas. La persistance des anticorps antiphospholipides n'a pu être vérifiée chez 11 patients.

Sur le plan thérapeutique, tous les patients avec thromboses étaient traités par HBPM avec relai par les AVK, les anti agrégants plaquettaires étaient prescrits chez 40,7% des cas. L'évolution était favorable dans la majorité des cas, 3 décès étaient notés dont 2 patients avaient le CAPS.

Les résultats de notre série sont globalement similaires à ceux de la littérature, quand à l'âge, la prédominance féminine. L'atteinte thrombotique est majoritaire et le SAPL primaire est la forme la plus fréquent ainsi que le profil immunologique, sauf que la fréquences des autres atteintes systémiques est variable d'une série à l'autre.

Abstract

The antiphospholipid syndrome (APLS) or Hughes syndrome is a systemic autoimmune pathology of young adult. It is a clinico-biological entity comprising of clinical manifestations with recurrent type of venous and arterial thrombosis and / or repeated obstetric complications associated with persistent presence in the blood, at least 12 weeks apart, of antiphospholipid antibodies.

This is a descriptive retrospective study over a period of 12 years, from January 2005 to December 2016, the purpose of which is to establish the epidemiological, clinical, biological, therapeutic and evolutionary profile of APLS patients and follow-up in the service of Internal Medicine at Mohammed VI University Teaching Hospital in Marrakech.

Fifty-four patients were enrolled, the mean age at onset of the first clinical manifestations of APLS was 36 years with a clear female predominance (49 women for 5 men) with a sex ratio F / H of 9:8

The clinical picture was dominated by thrombotic involvement (72%); thrombosis was venous in 55.55%, arterial in 24% of cases, and the lower limbs were the most frequent location. Thirty women (55.50%) had obstetric complications dominated by fetal loss (52%). The other clinical manifestations were cutaneous in 30% of cases, neurological (20%), pulmonary (13%), digestive (11 %), renal (6%) and heart (3.7%).

The APLS was primary in 57.4% of the cases and secondary in 42.6% of the cases, of which 40.7% secondary to systemic lupus erythematosus.

The catastrophic antiphospholipid syndrome was noted in 2 cases (4%).

Biologically, thrombocytopenia was found in 15% of cases and hemolytic anemia in 9.5% of cases. Immunologically, anticardiolipins, anti- $\beta 2$ glycoproteins and lupus anticoagulant were positive in 74%, 61% and 20.4% of cases respectively. In 11 patients the persistence of the antiphospholipid antibodies could not be verified.

Therapeutically, all patients with thrombosis were treated with LMWH and anti-Vitamin K relay; anti-platelets were prescribed in 40.7% of cases. The outcome was favorable in the majority of the cases, 3 deaths were noted of which 2 patients had the catastrophic anti-phospholipid syndrome.

The results of our series are broadly similar to that of the literature, as for age, female predominance, thrombotic involvement is predominant, primary APLS is the most common form as well as the immunologic profile except that the frequency of other systemic involvement is variable from one series to another.

خلاصة

متلازمة مضادات الشحوم الفسفورية (م.م.ش.ف) او متلازمة هاكس هو داء ذاتي المناعة جهازى يصيب خاصة الشباب, وهو كيان سريري بيولوجي يتميز بمجموعة من الاعراض السريرية خاصة جلطات دموية وريدية و شريانية و مضاعفات توليدية و انجابية متنوعة و متكررة ناتجة عن الوجود المستمر لمضادات الشحوم الفسفورية في الدم لمدة 12 اسبوعا على الاقل.

و قد قمنا بدراسة وصفية استعادية على مدى 12 سنة بمصلحة الطب الباطني بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش هدفها احصاء و تحليل المميزات الوبائية, السريرية, البيولوجية, العلاجية وكذا التطورية للمرضى المصابين بهذا الداء.

تم تسجيل 54 مريضا, وكان متوسط العمر عند ظهور الاعراض السريرية الأولى لهذا المرض 36 سنة مع هيمنة واضحة للإناث (نسبة جنسية بين المرأة والرجل م/ر تصل الى 9,8).

و هيمنت الجلطات الدموية على الاعراض السريرية لهذا الداء بنسبة 72 % , كانت الجلطات وريدية في 55.55% , شرايينية في 24% من الحالات, وكانت الأطراف السفلية الموقع الأكثر شيوعا. ثلاثون امرأة (55.5%) لديهم مضاعفات توليدية يهيمن عليها فقدان الجنين (52%). اما المظاهر السريرية الأخرى فكانت جلدية في 30% من الحالات, عصبية (20%), رئوية (13%), هضمية (11%), كلوية (6%) و قلبية (4%).

داء متلازمة مضادات الشحوم الفسفورية كان اوليا لدى 57.4% من المرضى وثانويا في 42.6% من الحالات (منها 40.7% ثانوية للذئبة الحمامية الجهازية). و لوحظت متلازمة مضادات الشحوم الفسفورية الكارثية في حالتين (3.7%).

بيولوجيا، وجد نقص الصفائح في 15٪ من الحالات وفقر الدم الانحلالي في 9.5٪ من الحالات. على المستوى المناعي، مضادات "الكارديوليبين"، مضادات البروتينات الكليكوزية من نوع $\beta 2$ و الدثبة المضادة لتخثر الدم كانت إيجابية في 74٪، 61٪ و 20.4٪ من الحالات، على التوالي. ولم تتمكن من التحقق في استمرار وجود مضادات اجسام الشحوم الفسفورية في الدم لدى 11 مريضا.

و علاجيا، جميع المرضى الذين يعانون من جلطات دموية تم علاجهم بمضادات التخثر "الهيبارين" التي تم تعويضها لاحقا بمضادات تخثر فموية من نوع مكافحة للفيتامين k . وصفت مضادات تراكم الصفائح في 40.7٪ من الحالات. في غالب الحالات التطور كان جيدا ،مع تسجيل 3 وفيات منهم مريضين كانا يعانيان من متلازمة مضادات الشحوم الفسفورية الكارثية.

عموما نتائج دراستنا متشابهة مع معطيات الدراسات الاخرى فيما يخص السن، غلبة الاناث، هيمنة الجلطات الدموية، داء متلازمة مضادات الشحوم الفسفورية الاولى كان الاكثر شيوعا و كذا على المستوى المناعي، غير ان نسب مختلف الاعراض الجهازية الاخرى متفاوتة من دراسة الى اخرى.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.**
International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).
J Thromb Haemost 2006;4:295–306.
2. **Gomez–Puerta JA, Cervera R.**
Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome.
J Autoimmun 2014; 48–49: 20–5.
3. **Costedoat–Chalumeau N, et al.**
Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) : revue 2016.
Presse Med. (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.023>
4. **K. Echchilali , F. Lamrani , H. Bouziane , N. Rihani , M. Moudatir , F.Z. Alaoui , H. Elkabli**
Syndrome des antiphospholipides – 55 cas
La Revue de médecine interne 33S (2012) A90–A198
5. **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
6. **T. Ben Salem, W. Bensalem , I. Ben Ghorbel , M. Khanfir , F. Said , A. Hamzaoui , M. Lamloum , M.H. Houman**
Syndrome des anticorps antiphospholipides : à propos de 51 cas
La Revue de médecine interne 36S (2015) A76–A185
7. **Olga NAHAS, Lina SERHAL, Myrna GERMANOS,Stéphanie ABOU NAKAD, Georges MAALOULY, Fady HADDAD, AlineTHME.**
Syndrome des antiphospholipides a propos de 30 cas.
[Lebanese Medical Journal](#) 2016 Vol.64 Issue 2, pp.78–83
8. **O Meyer.**
Syndrome des antiphospholipides
EMC (Elsevier Masson SAS , Paris) , 2010.
9. **René Louis Humbel.**
Histoire des anticorps antiphospholipides_ Editorial, _.
GEAI'info num 4, novembre 2001 pp : 1_2.

10. **Bowie EJ, ThompsonJH, Pascuzzi CA, Owen CA**
Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulant.
J Clin invest 1963; 62:416–30.
11. **Soulier JP , Boffa MC .**
Avortements à répétition, thromboses et anticoagulant anti thromboplastine trois observations.
Nouv press Med 1980 ;9 :859–60 .
12. **Harris EN , Gharavi AE ,Boey ML , Patel BM Mackworth–Young CG,Loizou S et al.**
Anticardiolipin antibodies : detection by radio-immunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus.
Lancet 1983;2:1211–4.
13. **Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T.**
Anticardiolipin cofactors(s) and differential diagnosis of autoimmune disease.
Lancet 1990; 336:177–8.
14. **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA.**
International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop.
Arthritis Rheum 1999; 42: 1309–11.
15. **T. de Revel, K. Doghmi.**
Physiologie de l'hémostase.
EMC, 2004 ; 71–81
16. **Nathan N, Julia A,**
Trouble de l'hémostase aux urgences.
Elsevier, 2007, 25–080–20.
17. **<http://www.memobio.fr>**
18. **Masliah–Planchon J, Darnige L.**
Anticorps antiphospholipides et hémostase.
La Revue de médecine interne 2012; 33 : 181–188
19. **Pasquali J.–L.**
Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides.
La Revue de médecine interne 2007; 28S : S302–S303.

20. **H. B. de Laat, Ronald H. W.H. derksen et P. G.**
De Groot. B 2 glycoprotein I, the playmaker of the antiphospholipid syndrome, Clinical immunology 112 (2004) 161 _ 168
21. **Marielle San Marco.**
Exploration biologique des anticorps anti-phospholipides.
GEAL'info ; 2001 ; 4, 11_17.
22. **D. Arnoux.**
Les anticoagulants antiphospholipides détectés par les tests de la coagulation : les anticoagulants lupiques.
Cahier de formation biologie médicale N 22 octobre 2001, pp : 33-52
23. **Benoit Visseaux, Julien Masliah-Planchon. Anne-Marie Fischer. Luc Darnige**
Diagnostic du syndrome des antiphospholipides : actualités
Ann Biol Clin 2011 ; 69 (4) : 411-8
24. **Yehuda Shoenfeld, Gilad Twig, Uriel Kratz et Yaniv Sherer,**
Autoantibody explosion in antiphospholipid syndrome.
Journal of auto immunity 30 (2008) 74_83.
25. **M. Sanmarco.**
Exploration biologique du syndrome des antiphospholipides.
La Lettre du Rhumatologue – n° 283 – juin 2002.
26. **Roubey RAS, Pratt CW, Buyon JP, Winfield JB.**
Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon β -2-glycoprotein 1.
J Clin Invest 1992; 90:1100—1104.
27. **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;104:3598-3602.
28. **Jean Sibilia,**
syndrome des antiphospholipides : pourquoi faut il y penser et comment faire le diagnostic .
Revue du rhumatisme 70 (2003) 228_234
29. **Deguchi H, Fernandez JA, Hackeng TA, Banka CL, Griffin H.**
Cardiolipin is a normal component of human plasma lipoproteins.
Proc Natl Acad Sci USA 2000 ; 97 : 1743-8.

30. **Sorice M, Circella A, Misani R et al.**
Cardiolipin on the surface of apoptotic cells as a possible trigger for antiphospholipid antibodies.
Clin Exp Immunol 2000 ; 122 : 277–84.
31. **Hörkkö S, Miller E, Branch DW, Palinski W, Witztum JL.**
The epitope for some antiphospholipid antibodies are adducts of oxidized phospholipid and β 2-glycoprotein I (and other proteins).
Proc Natl Acad Sci USA 1997 ; 94 : 10356–61.
32. **R. Ellouze, S Guermazi**
Le syndrome des anti-phospholipides.
Revue Francophone des Laboratoires, 2011 ; 436,83–88
33. **L. Darnige,**
Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides,
La revue de médecine interne 27 (2006) 296_301
34. **F. Depasse, A. Ebel, M. M. Samama,**
Acquisitions récentes dans le syndrome des antiphospholipides,
immuno analyse et biologie spécialisée 17 (2002) 207_217,
35. **Sanmarco Marielle.**
LE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES : ASPECTS BIOLOGIQUES. Revue Française des Laboratoires 2002; 2002 (341) : 10–14
36. **Sanmarco M.**
Les autoanticorps anti-phospholipides sont devenus bien hétérogènes.
Immuno-analyse et biologie spécialisée 2011; 26 : 47—54.
37. **Schwarzenbacher R, Zeth K, Diederichs K, Gries A, Kostner GM, Laggner P, Prassl R.**
Crystal structure of human beta2-glycoprotein I: implications for phospholipid binding and the antiphospholipid syndrome.
EMBO J 1999; 18 : 622839.
38. **Bouma B, de Groot PG, van den Elsen JM, Ravelli RB, Schouten A, Simmelink MJ, Derksen RH, Kroon J, Gros P.**
Adhesion mechanism of human beta(2)-glycoprotein I to phospholipids based on its crystal structure.
EMBO J 1999; 18 : 5166–74.

39. **J. Arvieux,**
biologie du syndrome des antiphospholipide,
immuno analyse et biologie spécialisée 17 (2002) 76 _ 81
40. **Spiros Myakis, Bill Giannakopoulos, Steven A. Krilis,**
béta 2 glycoprotéin I_function in health and disease,
thrombosis research (2004) 114, 335_346,
41. **Urbanus RT, Derksen RH, de Groot PG.**
Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome.
Blood Rev 2008;22:93—105.
42. **Antiphospholipid antibodies :**
récent progress on their origin and pathogenicity
Editorial, Joint Bone Spine 71, Elsevier (2004) 172_174
43. **M. Audrain, D. El Kouri, Lila Minoche, A. Ibarra, M. L. Langlois, M. Hamidou, J. Y. Muller**
Stratégie diagnostique dans le syndrome des antiphospholipides : le plusdes anticorps
anti béta2 glycoprotéine I,
la revue française des laboratoires, 05/2001, N 33 , PP : 29_32
44. **B. Robertson, M. Greaves.**
Antiphospholipid syndrome : An evolving story,
Blood reviews, (2005),volume 20 issue 4, july 2006, pp: 201–212
45. **B.Godeau**
Syndrome des anti–phospholipides,
revue d'hématologie 2006 ;12(2) :101–110
46. **Rolf T. Urbanus, Ronald H. M. W. Philip G. de Goot,**
current insight into diagnosis and physiopathology of the antiphospholipid syndrome,
article in press, blood reviews, 2008 Mar;22 (2): 93–105.
47. **T. Koike, M. Bohgaki, O. Amengual, T. Atsumi.**
Antiphospholipid antibodies: Lessons from the bench.
journal of autoimmunity 28(2007) 129_133,
48. **Munther A. Khamashta,**
antiphospholipid (hughes) syndrome,
Rheumatic disease clinics of north america, volume 27, N 3, 08.2001

49. **Rao LVM, Hoang AD, Rappaport SI.**
Mechanism and effects of the binding of lupus anticoagulant IgG and prothrombin to surface phospholipids.
Blood 1996 ;88 : 4173–8.
50. **M. Sanmarco,**
les autres antiphospholipides,
revue française des laboratoires, 05.1997 ; numéro 293, 61_65
51. **Cécile Marie Yelnik , Sylvain Dubucquoi, Véronique Houfflin–Debargé, Marc Lambert.**
Anticorps antiphosphatidyléthanolamine, un marqueur du syndrome des antiphospholipides ?
Presse Med. 2015; 44: 284–291
52. **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.
53. **Sanmarco M, Alessi MC, Harle JR, Sapin C, Aillaud MF, Gentile S, et al.**
Antibodies to phosphatidyléthanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses.
Thromb Haemost 2001; 85 : 800—5.
54. **A. Cederholm, J. Frostegard,**
Annexin A5 in cardiovascular disease and systemic lupus erythematosus,
immunobiology 210 (2005) 761_768,
55. **J. H. Rand, X. Xuan Wu,**
antibody-mediated interference with annexins in the antiphospholipid syndrome,
thrombosis research (2004) 114, 383_389,
56. **Jean-Louis Pasquali, Vincent Poindron, Anne-Sophie Korganow, Thierry Martin**
Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides
Presse Med. 2007; 36: 667–73
57. **P. Youinou, Y. Renaudineau,**
the antiphospholipid syndrome as a model for B cell-induced autoimmune diseases;
thrombosis research (2004) 114_369,
58. **Fodak VA, Voelker DR, Campbell PA, Cohenn JJ, Bratton DL, Henson PM.**
Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages, J Immunol 1992; 148:2207_16

59. **Li H, Jiang Y, Cao H, Radic M, Prak El, Weigert M.**
régulation of antiphosphatidylserine antibodies.
Immunity 2003; 18:185_92
60. **P. Lieby, A. Soley, AM. Knapp, M. Cerutti, JM. Freyssinet, J-L Pasquali et al.**
Memory B cells producing somatically mutated antiphospholipid antibodies are
présent in normal individuals. Blood 2003;102: 2459_65
61. **Y. Sherer, Y. Shoenfeld, M. Blank.**
antiphospholipid sundrome: wher does it com from?best practice and research
clinical rheumatology (vol 21, N6(2007), PP.1071_1078
62. **G. Espinosa, R. Cervera, J. Front, Y. Shoenfeld.**
Antiphospholipid syndrome :pathogenic mechanisms,
autoimmunity reviews 2(2003) 86_93,
63. **S. Yasuda, M. Bohgaki, T. Atsumi, T. Koike,**
pathogenesis of antiphospholipid antibodies: impairment of fibrinolysis and avtivation via
the p38 mitogen activatedprotein kinase,
immunobiology 210 (2005) 775_780,
64. **D. Wahl, L. Saadi, CP. Guillaume, A. Membre, M. Frederic, J. Devignes, A.Blum, O.
Thiebaugeorges, V. Regnault, T. Lecompte.**
Syndrome des antiphospholipides :classification actuelle et indication thérapeutiques.
Mt, vol 13(2007), n 2, pp :111_121
65. **Satt N, S. Dunoyer -Geindre, Reber G et al.**
the role of TLR2 in the imflammatory activation of mouse fibriblasts by humain
antiphopholipid antibodies.
Blood 2007;109: 1507_14
66. **E. Raschi, C. Testoni, D Bosisio et al.**
The role of MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by
antiphospholipid antibodies.
Blood 2003;101: 3495_500
67. **MT. Pennings, M. Van Lummel, Derkson RH et al.**
Interaction of beta 2 glycoprotein lwith members of the low density lipoprotein receptor family.
J thromb Haemost 2006; 4: 1680_90

68. **Silvia S. Pierangeli, Mariano Vega–Osterteg, Nigel Harris.** Intracellular signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells: a pathway to targeted therapies.
Thromb Res (2004) 114, 467–476
69. **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.
70. **Macchi L, Rispoli P, Ciofanti–Sanchez G, Pellegrini JL, Nurden P, Leng B, et al.** Anti–platelet antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and the primary antiphospholipid antibody syndrome: their relationship with the observed thrombocytopenia.
Br J Haematol 1997;98:336–41.
71. **Moulis G, Delavigne K, Huguet F, Fortenfant F, Beyne–Rauzy O, Adoue D.** Profil des anticorps antiphospholipides et risque de thrombose : étude comparative entre thrombopénie immunologique chronique et syndrome des antiphospholipides primaire.
Rev Med Interne 32 (2011) 724–729
72. **Lutters BC, Derksen RH, Tekelenburg WL, Lenting PJ, Arnout J, de Groot PG.** Dimers of beta 2–glycoprotein I increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2' .
J Biol Chem 2003;278:33831–8.
73. **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
74. **Pennings MT, Derksen RH, van Lummel M, Adelmeijer J, VanHoorelbeke K, Urbanus RT, et al.** Platelet adhesion to dimeric beta–glycoprotein I under conditions of flow is mediated by at least two receptors: glycoprotein Ibalpha and apolipoprotein E receptor 2' .
J Thromb Haemost 2007;5:369–77
75. **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.
76. **Alpert DR, Salmon JE.** False–positive tests for heparin–induced thrombocytopenia in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a rebuttal.
J Thromb Haemost 2010;8:1439–41.

77. **Bourhim M, Darnige L, Legallais C, Arvieux J, Cevallos R, Pouplard C, et al.**
Antibeta2-glycoprotein I antibodies recognizing platelet factor 4-heparin complex in antiphospholipid syndrome in patient substantiated with mouse model. J Mol Recognit 2003;16:125-30.
78. **Sikara MP, Routsias JG, Samiotaki M, Panayotou G, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG.**
Beta 2 glycoprotein I binds platelet factor 4 (PF4): implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome.
Blood 2010;115:713-23.
79. **Reverter JC, Tàssies D, Font J, Khamashta MA, Ichikawa K, 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.
80. **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.
81. **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.
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. **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.
84. **Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS.**
Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies.
Arthritis Rheum 2005;52:1545-54.
85. **Ramesh S, Morrell CN, Tarango C, Thomas GD, Yuhanna IS, Girardi G, et al.**
Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via β 2GPI and apoER2.
J Clin Invest 2011;121:120-211.

86. **Cuadrado MJ, López-Pedrerera C, Khamashta MA, Camps MT, Tinahones F, Torres A, et al.**
Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: a pivotal role for monocyte tissue factor expression.
Arthritis Rheum 1997;40:834-41.
87. **Sorice M, Longo A, Capozzi A, Garofalo T, Misasi R, Alessandri C, et al.**
Antibeta 2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts.
Arthritis Rheum 2007;56:2687-97.
88. **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.
89. **Marciniak E, Romond EH.**
Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant.
Blood 1989;74:2426-32.
90. **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.
91. **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.
92. **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.
93. **F. Lopez_Lira, Luis Rosales-Leon, V. M. Martinez, B. H. R. Ordaz,**
the rôle of bêta 2 glycoprotein in the activation of plasminogen.
Biochimica et biophysica 1764 (2006) 815_823

94. **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.
J Biol Chem 1992;267:17907-12.
95. **JJ Manson, DA Isenberg.**
antiphospholipid syndrome.
The international journal of biochemistry and cell biology 35 (2003) 1015_1020
96. **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.
97. **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.
98. **Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, Hathcock JJ, Taatjes DJ.**
Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta 2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers.
Blood 2008;112:1687-95.
99. **Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, et al.**
Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug.
Blood 2010;115:2292-9.
100. **Szymezak J, Ankri A, Fischer AM, Darnige L.**
Hydroxychloroquine : une nouvelle approche thérapeutique des manifestations thrombotiques du syndrome des antiphospholipides.
Rev Med Interne 2010;31:854-7.
101. **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.
102. **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.

103. **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.
104. **S Yasuda, T Atsumi, M Leko, T Koike.**
 β 2 glycoprotein I, anti β 2 glycoprotein I, and fibrinolysis.
Throm. Reser (2004) 114; 461_465.
105. **Horbach DA, van Oort E, Lisman T, Meijers JC, Derksen RH, de Groot PG.**
Beta 2-glycoprotein I is proteolytically cleaved in vivo upon activation of fibrinolysis.
Thromb Haemost 1999;81:87-95.
106. **Yang CD, Hwang KK, Yan W, Gallagher K, FitzGerald J, Grossman JM, et al.**
Identification of anti-plasmin antibodies in the antiphospholipid syndrome that inhibit degradation of fibrin. J Immunol 2004;172:5765-73.
107. **Cesarman-Maus G, Ríos-Luna NP, Deora AB, Huang B, Villa R, Cravioto Mdel C, et al.**
Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin 2, in antiphospholipid syndrome.
Blood 2006; 107 : 4375-82.
108. **Cesarman-Maus G, Cantú-Brito C, Barinagarrementeria F, Villa R, Reyes E, Sanchez-Guerrero J, et al.**
Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin A2, in cerebral venous thrombosis.
Stroke 2011; 42 : 501-3.
109. **JE Salmon, G GIRARDI.**
Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation
J. Of Reprod. Immunol. 77(2008) 51_56
110. **J.L. Pasquali, J. Sibilia , V. Poindron, A.S. Korganow, P. Soulas-Sprauel, T. Martin**
Aspects immunologiques du syndrome des antiphospholipides
La Revue de médecine interne 33 (2012) 189-193
111. **L. Arnaud, A. Mathian, D. Le Thi Huong, N. Costedoat-Chalumeau, Z. Amoura**
Syndrome des antiphospholipides et grossesse.
La Revue de médecine interne 32S (2011) S26-S30
112. **Ma K, Simantov R, Zhang JC, Silverstein R, Hajjar KA, McCrae KR.**
High affinity binding of beta 2-glycoprotein I to human endothelial cells is mediated by annexin II.
J Biol Chem 2000;275:15541-8.

113. **Zhang J, McCrae KR.**
Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-beta2 glycoprotein I antibodies.
Blood 2005;105:1964-9.
114. **Dunoyer-Geindre S, de Moerloose P, Galve-de Rochemonteix B, Reber G, Kruithof EK.**
Nfkappab is an essential intermediate in the activation of endothelial cells by anti-beta(2)-glycoprotein I antibodies.
Thromb Haemost 2002;88:851-7.
115. **Bohgaki M, Atsumi T, Yamashita Y, Yasuda S, Sakai Y, Furusaki A, et al.**
The p38 mitogen-activated protein kinase (mapk) pathway mediates induction of the tissue factor gene in monocytes stimulated with human monoclonal anti-beta2glycoproteinI antibodies.
Int Immunol 2004;16:1633-41.
116. **Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS.**
Involvement of p38mapk in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies.
Arthritis Rheum 2005;52:1545-54.
117. **Simoncini S, Sapet C, Camoin-Jau L, Bardin N, Harle JR, Sampol J, et al.**
Role of reactive oxygen species and p38mapk in the induction of the proadhesive endothelial state mediated by IGG from patients with antiphospholipid syndrome.
Int Immunol 2005;17:489-500.
118. **Montiel-Manzano G, Romay-Penabad Z, Papalardo de Martinez E, Meillon- Garcia LA, Garcia-Latorre E, Reyes-Maldonado E, et al.**
In vivo effects of an inhibitor of nuclear factor-kappa b on thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies.
Ann N Y Acad Sci 2007;1108:540-53.
119. **Hulstein JJ, Lenting PJ, de Laat B, Derksen RH, Fijnheer R, de Groot PG.**
Beta2-glycoprotein I inhibits von willebrand factor dependent platelet adhesion and aggregation.
Blood 2007;110:1483-91.
120. **Cariou R, Tobelem G, Soria C, Caen J.**
Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant.
N Engl J Med 1986;314:1193-4.

121. **Galli M, Willems GM, Rosing J, Janssen RM, Govers–Riemslog JW, Comfurius P, et al.**
Antiprothrombin IGG from patients with antiphospholipid antibodies inhibits the inactivation of factorVA by activated protein C.
Br J Haematol 2005;129:240–7.
122. **Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC.**
Pregnancy and systemic lupus erythematosus.
Rev Med Interne 2008;29:725–30.
123. **Ames PR, Tommasino C, Iannaccone L, Brillante M, Cimino R, Brancaccio V.**
Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies – a crucial role for acquired free protein S deficiency.
Thromb Haemost 1996;76:190–4.
124. **Devreese KM, Hoylaerts MF.**
Is there an association between complement activation and antiphospholipid antibody-related thrombosis?
Thromb Haemost 2010;104:1279–81
125. **Pierangeli SS, Vega–Ostertag M, Liu X, Girardi G.**
Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome. Ann N Y Acad Sci
2005;1051:413–20.
126. **Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, et al.**
Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor.
Blood 2005;106:2340–6.
127. **Shinzato MM, Bueno C, Trindade Viana VS, Borba EF, Goncalves CR, Bonfa E.**
Complement–fixing activity of anticardiolipin antibodies in patients with and without thrombosis.
Lupus 2005;14:953–8.
128. **Romay–Penabad Z, Liu XX, Montiel–Manzano G, Papalardo De Martinez E, Pierangeli SS.**
C5a receptor–deficient mice are protected from thrombophilia and endothelial cell activation induced by some antiphospholipid antibodies.
Ann N Y Acad Sci 2007;1108:554–66.
129. **Peerschke EI, Yin W, Alpert DR, Roubey RA, Salmon JE, Ghebrehiwet B.**
Serum complement activation on heterologous platelets is associated with arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies.
Lupus 2009;18:530–8.

130. **Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al.**
Complement c3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss.
J Exp Med 2002;195:211–20.
131. **Redecha P, Tilley R, Tencati M, Salmon JE, Kirchhofer D, Mackman N, et al.**
Tissue factor: a link between c5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury.
Blood 2007;110:2423–31.
132. **Girardi G, Redecha P, Salmon JE.**
Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation.
Nat Med 2004;10:1222–6.
133. **Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, et al.**
Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome.
Ann Rheum Dis 2009;68:1030–5.
134. **Francis J, Rai R, Sebire NJ, El-Gaddal S, Fernandes MS, Jindal P, et al.**
Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome.
Mol Hum Reprod 2006;12:435–42.
135. **Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, Baergen RN.**
Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies.
Am J Obstet Gynecol 2007;196:167e1–5.
136. **Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J.**
Requirement of activation of complement c3 and c5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia.
Arthritis Rheum 2005;52:2120–4.
137. **Carrera-Marin AL, Romay-Penabad Z, Qu H, Papalardo E, Lambris J, Reyes-Maldonado E, et al.**
A c5a receptor antagonist ameliorates in vivo effects of antiphospholipid antibodies.
Arthritis Rheum 2009;60:s767
138. **Lambrianides A, Carroll CJ, Pierangeli SS, Pericleous C, Branch W, Rice J, et al.**
Effects of polyclonal IgG derived from patients with different clinical types of the antiphospholipid syndrome on monocyte signaling pathways.
J Immunol 2010;184:6622–8.

139. **Di Simone N, Meroni PL, de Papa N, Raschi E, Caliandro D, De Carolis CS, et al.**
Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I.
Arthritis Rheum 2000;43:140-50.
140. **CC Belizna, V Richard, et al.**
Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome. (article in presse).
Doi:10.1016/j.semarthrit.2007.08.002
141. **CC Belizna, V Richard, H Levesque, Y Soenfeld, C Thuillez.**
Insights into atherosclerosis therapy in antiphospholipid syndrome.
Autoimm. Rev. 7 (2007) 46_51
142. **E Hachulla, AM Piette, O Bletry, PY Hatron.**
Asprine et le syndrome des antiphospholipides.
Rev. Med. Int. 200; 21 Suppl 1: 83_88
143. **L.Arnaud, Z. Amoura**
Syndrome des anticorps antiphospholipides.
EMC 2012 .
144. **S. D'Ippolito et al.**
Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old Defined disorder.
Autoimmunity Reviews; 2014; 13; 901-908
145. **N. Costedoat-Chalumeau, G. Guettrot-Imbert, V. Leguern, G. Leroux, D. Le Thi Huong, B. Wechsler, N. Morel, D. Vauthier-Brouzes, M. Dommergues, A. Cornet, O. Aumaître, O. Pourrat, J.-C. Piette, J. Nizard.**
Grossesse et syndrome des antiphospholipides
La Revue de médecine interne 33 (2012) 209-216
146. **Milan KE, Branch DW.**
Pregnancy and antiphospholipid syndrome. In: Lahita RG, Tsokos G, Buyon JP, Koike T, editors. Systemic lupus erythematosus. 5th ed. Elsevier; 2010. p. 1015-25.
147. **Le Guern V, Goffinet F.**
Grossesse et anticorps antiphospholipides.
Presse Med 2008;37:1666-75.
148. **P Edelman.**
Complications obstétricales du syndrome des antiphospholipides.
Revue française des laboratoires 293, 1997, 25_27

149. **Mary Carmen Amigo MD,**
Antiphospholipid (Hughes) syndrome : prognosis in antiphospholipid syndrome.
Rheumatic Diseases Clinics of North America, Vol. 27, N°3 (2001), pp: 661_669
150. **Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al.**
Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multi-centre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis 2015;74(6):1011-8.
151. **C.M. Yelnik , M. Lambert ,E. Hachulla**
Manifestations neurologiques centrales du syndrome des anticorps antiphospholipides
Pratique Neurologique – FMC 2015;6:245-253
152. **Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, Cuadrado MJ, Erkan D, Andreoli L, et al.**
The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review.
Ann Rheum Dis 2015;74(11):2028-33.
153. **Francès C, Piette JC.**
The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus.
J Autoimmun 2000;15(2):139-43.
154. **Stojanovich L, Kontic M, Smiljanic D, Djokovic A, Stamenkovic B, Marisavljevic D.**
Association between non-thrombotic neuro-logical and cardiac manifestations in patients with antiphospholipid syndrome.
Clin Exp Rheumatol 2013;31(5):756-60.
155. **W Miesbach, A Gilinger, B Gokpinar, D Claus, I Scharrer,**
Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with neurological symptoms, Clin. Neuro. And Neurosurg. 108 (2006) 135_142
156. **Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I, Blank M, Font J, von Landenberg P, et al.**
Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome.
J Rheumatol 2004;31(7):1344-8.
157. **De Carvalho JF, Pasoto SG, Appenzeller S.**
Seizures in primary antiphospholipid syndrome: the relevance of smoking to stroke. Clin Dev Immunol 2012;2012:981519.
158. **Vilisaar J, Wilson M, Niepel G, Blumhardt LD, Constantinescu CS.**
A comparative audit of anticardiolipin antibodies in oligoclonal band negative and positive multiple sclerosis.
Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl 2005;11(4):378-80

159. **Schwartz M, Rochas M, Weller B, Sheinkman A, Tal I, Golan D, et al.**
High association of anticardiolipin antibodies with psychosis.
J Clin Psychiatry 1998;59(1):20-3.
160. **M García-Carrasco, C Galarza, M Gómez-Ponce, R Cervera, J Rojas-Rodríguez, G Espinosa, S Bucciarelli, JA Gómez-Puerta, A Bové, RO Escárcega and J Font.**
Antiphospholipid syndrome in Latin American patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients
Lupus (2007) 16, 366-373
161. **Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, et al.**
Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus : meta-analysis of echocardiographic studies.
Circulation 2011 ; 124 : 215-24.
162. **Tenedios F, Erkan D ,Lockshin MD .**
Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome
Lupus 2005 ; 14:691-6
163. **D. Wahl, M. Dekeyser, S. Zuily, V. Eschwège, S. Mohamed, T. Lecompte, V. Regnault**
Syndrome des antiphospholipides.
La maladie thromboembolique veineuse 2015, Elsevier Masson SAS.
164. **R Cervera.**
Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. Throm. Reser. (2004)114: 501_507
165. **Guillaume Geri, Patrice Cacoub**
Atteinte cardiaque au cours du syndrome des antiphospholipides
Presse Med. 2011; 40: 758-764
166. **TEKTONIDOU MG, IOANNIDIS JP, MOYSSAKIS I, BOKI A, VASSILIOU V, VLACHOYIANNPOULOS PG, et al.**
Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome.
Ann Rheum Dis 2001;60:43-8.
167. **L Stonajovich,**
Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome.
Autoimm. Rev. 5 (2006) 344_348

168. **Lafosse–Marin M, Marcq M, Diot P, et al.**
Intra–alveolar pulmonary haemorrhage, an unusual manifestation of the primary antiphospholipid syndrome.
Rev Med Interne 2009;30:271—3.
169. **Zamora MR, Warner ML, Tuder R, et al.**
Diffuse alveolar haemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome.
Medicine 1997;76:192—202.
170. **C. Francès, S. Barete , A. Soria**
Manifestations dermatologiques du syndrome des antiphospholipides
La Revue de médecine interne 33 (2012) 200–205
171. **C. Francès**
Manifestations cutanées du syndrome des antiphospholipides
Article in press, La Revue de médecine interne 2015
172. **Manon Dekeyser , Stéphane Zuily, Jacqueline Champigneulle d, Valérie Eschwège e, Luc Frimat , Christine Perret–Guillaume , Denis Wahl**
Le syndrome des antiphospholipides en néphrologie. Atteinte rénale et aspects pratiques de la prise en charge
Néphrologie & Thérapeutique 10 (2014) 1–9
173. **Uthman I, Khamashta M.**
The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford) 2007;46:1641–7.
174. **Hughes GR, Mackworth–Young C, Harris EN, Gharavi AE.**
Veno–occlusive disease in systemic lupus erythematosus: possible association with anticardiolipin antibodies?
Arthritis Rheum 1984;27:1071
175. **G. Geri , D. Saadoun , P. Cacoub**
Manifestations hépatiques des maladies systémiques
La Revue de médecine interne 32 (2011) 486–493
176. **Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al.**
Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. Hepatology 2000;31:587–91.

177. **Espinosa G, Santos E, et al.**
Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic characteristics of 86 patients.
Medicine 2003;82(2):106-17
178. **E. Rosenthala, S.-R. Sangleb , M.-A. Khamashtab , D. D'Cruzb , G.-R.-V. Hughesb**
Manifestations osseuses du syndrome des antiphospholipides
La Revue de médecine interne 28 (2007) 103-107
179. **Gordana Suvajac, Ljudmila Stojanovich, Svetislav Milenkovich.**
Ocular manifestations in antiphospholipid syndrome,
Auto immunity reviews 6 (2006), 409-414
180. **Charles Mackworth- Young.**
Primary antiphospholipid syndrome : A distinct entity ?
Autoimmunity reviews 5, Elsevier (2006) 70 _ 75
181. **Olivier Meyer**
Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides. Critères de diagnostic et de suivi
Revue du rhumatisme monographies 77 (2010) 82-88
182. **Asherson RA.**
The catastrophic antiphospholipid syndrome.
J Rheumatol 1992;19:508-12.
183. **N. Costedoat-Chalumeaua, L. Arnauda, D. Saadouna, J. Chastreb, G. Lerouxa, P. Cacouba, Z. Amouraa, J.-C. Piette.**
Le syndrome catastrophique des antiphospholipides
La Revue de médecine interne 33 (2012) 194-199
184. **AshersonRA, CerveraR, deGrootPG, ErkanD, BoffaMC, PietteJC, et al.**
Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines.
Lupus2003;12:530-4.
185. **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.

186. **I. Tlamçani, S. Benjelloun, G. Yahyaoui, N. Benseddik, M. H. Amrani**
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU SYNDROME DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES
Journal Marocain des Sciences Médicales 2015, Tome XX ; N°2
187. **M. Miyaraa, M.-C. Diemerta, Z. Amourab, L. Musseta**
Anticorps antiphospholipides en pratique
La Revue de médecine interne 33 (2012) 176-180
188. **Joste V, et al.**
Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique.
Rev Med Interne (2017),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2017.02.006>
189. **Hughes GRV, Khamashta MA.**
Seronegative antiphospholipid syndrome.
Ann Rheum Dis 2003;62:1127
190. **Cervera R, Conti F, Doria A, Laccarino L, Valesini G.**
Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist?
Autoimmun Rev 2012;11:581-4
191. **Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M.**
The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome.
Blood Rev 2008;22:187-94.
192. **D. Saadouna, J.-C. Piette , D. Wahlb, N. Costedoat-Chalumeau**
Traitement du syndrome des anticorps antiphospholipides
La Revue de médecine interne 33 (2012) 217-222
193. **Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al.**
Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis.
Ann Intern Med 1992;117:997-1002
194. **Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al.**
Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome:
a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid
antibody-positive individuals.
Arthritis Rheum 2007;56: 2382-91.
195. **Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al.**
Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high risk
antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study.
Blood 2011;118(17):4714-8.

196. **Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al.**
Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies.
Lupus 2011;20:206-18.
197. **Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al.**
A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism.
N Engl J Med 2009;360:1851-61.
198. **[198] Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM.**
Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies.
Arthritis Rheum 2009;61:29-36.
199. **Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Soltesz P, Shoenfeld Y, Szegedi G, et al.**
Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: a 5-year follow-up.
Clin Rev Allergy Immunol 2007;32: 131-7.
200. **Rosove MH, Brewer PM.**
Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients.
Ann Intern Med 1992;117:303-8.
201. **Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR.**
The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome.
N Engl J Med 1995;332:993-7.
202. **Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al.**
A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome.
N Engl J Med 2003;349:1133-8.
203. **Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al.**
A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS).
J Thromb Haemost 2005;3: 848-53.
204. **Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al.**
Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke.
JAMA 2004;291:576-84.

205. **Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al.**
A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke.
N Engl J Med 2001;345:1444-51.
206. **Shruti Chaturvedi, Keith R. McCrae**
Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome
Blood Rev 2017
doi: 10.1016/j.blre.2017.07.006
207. **Jozélio Freire de Carvalho, Daniele Castro Oliveira de Andrade, Roger A. Levy**
Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome
Rev bras reumatol . 2016;5 6(6):469-470
208. **Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S.**
Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group.
Am J Med 1998;104:332-8.
209. **Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, 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.
210. **Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L.**
Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies).
BMJ 1997;314:253-7.
211. **Kutteh WH.**
Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone.
Am J Obstet Gynecol 1996;174:1584-9.
212. **Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J.**
Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant.
Cochrane Database Syst Rev 2005:CD002859

213. **Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al.**
Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss:
results from the randomized, controlled heparin trial.
J Rheumatol 2009;36: 279–87.
214. **Farquharson RG, Quenby S, Greaves M.**
Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment.
Obstet Gynecol 2002;100:408–13.
215. **Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J.**
Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective,
multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecularweight
heparin versus unfractionated heparin.
Fertil Steril 2005;83: 684–90.
216. **Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, et al.**
Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized
pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin.
J Obstet Gynaecol Can 2004;26:729–34.
217. **G. Guettrot-Imbert, V. Le Guernb, N. Morelb, D. Vauthier, V. Tsatsaris d, E. Pannier, J.-C. Piette, N. Costedoat-Chalumeau,**
Lupus systémique et syndrome des antiphospholipides : comment prendre en charge la
grossesse ?
La Revue de médecine interne 36 (2015) 173–181
218. **Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA.**
Antiphospholipid syndrome.
Lancet 2010;376:1498–509.
219. **Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al.**
Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome.
Lupus 2010;19:58–64.
220. **Erkan D, Patel S, Nuzzo M, Gerosa M, Meroni PL, Tincani A, et al.**
Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies:
a guide for clinicians and researchers.
Rheumatology (Oxford) 2008;47(Suppl. 3):iii23–7.

221. **Alijotas-Reig J.**
Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management.
Lupus 2013;22:6-17.
222. **<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandationsdebonnepratique/Prevention-et-traitement-de-la-maladie-thromboemboliqueveineuse-enmedecine-recommandations-de-bonne-pratique>.**
Novembre 2009.
223. **Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR, et al.**
The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome.
Rheumatology (Oxford) 2006;45: 332-8.
224. **Bucciarelli S, Cervera R, Espinosa G, Gomez- Puerta JA, Ramos-Casals M, Font J.**
Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors.
Autoimmun Rev 2006;6:72-5.
225. **Cervera R.**
Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome .
Curr Rheumatol Rep 2010;12:70-6.
226. **Berman H, Rodriguez-Pintol, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, et al.**
Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome : descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab.
Autoimmun Rev 2013;12: 1085-90.
227. **Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE.**
Induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab.
Arthritis Rheum 2012;64:2719-23.
228. **Lonze BE, Zachary AA, Magro CM, Desai NM, Orandi BJ, Dagher NN, et al.**
Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. Am J Transplant 2014;14:459-65.
229. **Lonze BE, Singer AL, Montgomery RA.**
Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS.
N Engl J Med 2010; 362:1744-5.

230. **Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin MD.**
Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations.
J Rheumatol 2002;29:843-9.
231. **Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T.**
Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprotease antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome.
Blood 2003;102:2717-23.
232. **Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A.**
Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study.
Lancet Neurol 2009;8:998-1005.
233. **Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S.**
Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome.
Thromb Haemost 2005;93:1147-52.
234. **Somers E, Magder LS, Petri M.**
Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol 2002;29:2531-6.
235. **Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al.**
Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study.
Blood 2011;118(17):4714-8.
236. **Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al.**
Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events.
Arthritis Rheum 2012;64:504-12.
237. **Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML.**
GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score.
Rheumatology 2013;52:1397-403.

238. **Zuily S, de Laat B, Mohamed S, Kelchtermans H, Shums Z, Albesa R, et al.**
Validity of the global antiphospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study.
Rheumatology 2015;54:2071–5.
239. **Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, et al.**
Risk factors for pregnancy failure in patients with antiphospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case–control study.
Rheumatology (Oxford) 2011;50(9):1684–9.
240. **Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, et al.**
Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies.
Arthritis Rheum 2012;64:2311–8.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً 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 016

سنة 2018

متلازمة مضادات الشحوم الفسفورية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/02/14
من طرف

السيد حسن توتي

المزداد في 12 غشت 1990 باكادير

طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

جلطات دموية - فقدان الجنين - مضادات الكارديوليبيين - مضادات البروتينات الكليكوزية β_2 -
الذئبة المضادة لتخثر الدم.

اللجنة

الرئيس

ل. السعدوني

السيدة

أستاذة في الطب الباطني

المشرف

م. زحلان

السيدة

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

م. زياني

السيد

أستاذ في الطب الباطني

ن. لوهاب

السيدة

أستاذة مبرزة في امراض الجهاز العصبي

الحكام