

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Rrépublique Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB BLIDA-1
FACULTÉ DE MÉDECINE
Department de Pharmacies

**Diagnostic biologique du syndrome des
antiphospholipides
(SAPL)**

**Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en
pharmacie**

Présenté et soutenu publiquement le 04 - 07 -2022.

Par

ANAS IBN MALEK SAHLI

FATIMA MILOUDI

NADJAT BRADAI

Président du jury	Professeur	M.L. BOUDJELLA, MCA en Immunologie médicale
Membre	Docteur	K. CHERGUELAINÉ, MA en Immunologie médicale
Membre	Docteur	K. SALAH, praticienne A en Immunologie médicale
Encadreur	Professeur	S. OUKID, MCA en microbiologie médicale



Remerciements

À notre professeure et encadreur,

Madame la professeure Oukid. S

Maitre de conférences A en microbiologie médicale

Chère maître,

C'est un privilège pour nous d'avoir travaillé sous votre direction.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail.

Nous avons bénéficié de votre enseignement théorique et pratique au cours de notre cursus universitaire.

Durant la préparation de ce travail, nous avons découvert une discipline passionnante et un maître pétri de talent et d'expérience, qui partage avec ses étudiants dans une ambiance propice à l'apprentissage . Votre simplicité, votre disponibilité, votre humilité et votre humanisme font de vous un maître très accessible et un modèle pour nous.

A notre président de jury,

Monsieur le professeur Boudjella. M

Maître de conférences A en immunologie médicale

C'est un si grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury, nous avons particulièrement apprécié votre grande diplomatie, votre pédagogie, votre dynamisme qui sont pour nous un modèle et une source continuelle d'inspiration. Nous vous savons gré de votre écoute attentionnée et votre disponibilité sans failles malgré vos autres obligations, expert dans votre domaine et fort de votre expérience clinique, votre parcours dans la profession est un exemple pour nous, veuillez trouver ici non seulement le témoignage de notre sincère gratitude mais aussi de notre haute, très haute considération.

A notre examinateurs de jury,

Monsieur Dr. Cherguelaine. K

Maitre assistant en immunologie médicale.

Chère Maître,

Nous tenons tout d'abord à vous remercier pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail en acceptant de faire examinateurs de ce jury. C'est un honneur pour nous de discuter le résultat de notre travail avec vous.

Veillez trouver ici, chère maître, l'expression sincère de notre reconnaissance.

*A notre membre de jury,
Madame Dr. Salah khadidja
Praticienne assistante en immunologie médicale.*

Chère Maître,

Nous tenons tout d'abord à vous remercier pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail en acceptant de faire partie de ce jury. C'est un honneur pour nous de discuter le résultat de notre travail avec vous.

Veillez trouver ici, chère maître, l'expression sincère de notre reconnaissance.



Dédicaces

Tout d'abord, je remercie le Dieu, mon créateur de m'avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail.

Je Dédie ce travail

A mon très cher père,

Qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années des sacrifices pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venus de toi. J'espère être à la hauteur de l'amour que tu me portes.

A ma très chère mère,

Oui a œuvrée pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mes frères et ma soeur,

Samira, la prunelle de mes yeux, Mohamed, Moussa, Selimane, Omar, que j'aime profondément. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A toute la famille Bradai.

A Anas Sahli, Fatima Miloudi

A mes amies,

Hanane, Amel, Imane, Asma, Meriem, Sarah, chahinez pour l'amitié et l'amour qui nous ont lié toutes ces années, je vous aime.

Bradai Nadjat.

Je m'incline devant Dieu tout puissant qui m'a ouvert la porte du savoir et m'a

aidé à la franchir

Je dédie mon travail :

A ceux qui ont passé des nuits trop longues pour mon bonheur, et qui se sont fatigués pour mon repos Ma mère et Mon père.

A toute ma famille. mes collègue Bradai Nadjat, Miloudi Fatima, A tous les étudiants de 6eme année pharmacie PROMOTION 2016/2017 de Blida A tous mes chers amis de près ou de loin sans exception.

Anas

Tout d'abord, on remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire .

➤ *je tiens c'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail :*

❖ A MES TRES CHERS PARENTS

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

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

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

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

❖ A MA TRES CHERE SŒUR SAMRA

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

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

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

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

❖ A MES BELLES SŒURS ET MES CHERS FRERES

Puisse Dieu vous donne santé , bonheur , courage et surtout réussite .

❖ A MES TRES CHERS AMIS IMENE ET HAFSA

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

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

❖ A MES CHERS CAMARADES BRADAI NADJET ET SAHLI ANAS

Pour m'encourager et m'aider

Miloudi Fatima

Liste des abréviations

➤ Liste des abréviations :

aCL : Anticorps anticardiolipine

AIT : Accident ischémique transitoire

ANA: anticorps antinucléaires

aPE : Anti-phosphatidyléthanolamine

aPLs : Anticorps antiphospholipides

aPT : Anti-prothrombine

AT : Antithrombine

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamines K

CAPS : Catastrophic antiphospholipid syndrome

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

dRVVT : Temps de venin de vipère Russell dilué

EBV : virus d'Epstein-Barr

EEG : Electroencéphalogramme

Elisa : Enzyme-linked immunosorbent assay

FC : Fausses couches

GAPSS : Global Anti-Phospholipid Syndrome Score

GLA : Acide γ -carboxyglutamique

GPL : G phospholipid

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HCQ : Hydroxychloroquine

HELLP syndrome : Haemolysis elevated liver enzyme low platelet

HNF : Héparine non fractionnée

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IgM, IgA et IgG : Immunoglobuline M, A, G

Liste des abréviations

INR : International Normalized Ratio

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISTH : International Society of Thrombosis and Haemostasis

KHPM : High Molecular Weight Kininogen

LA : Lupus anticoagulant

LDL : Low density lipoprotein

LES : Lupus érythémateux systémique

Lp : Lipoprotéine

MAT : Microangiopathie thrombotique

MPL : M phospholipid

MRA: maladies rhumatismales auto-immunes

mTOR : Mechanistic target of rapamycin

ONA : Ostéonécrose aseptique

PAI : Plasminogène activateur inhibiteur

PAP-1 : Placental anticoagulant protein 1

PCa : Protéine C activée

PE : Pré-éclampsie

PE : Phosphatidyléthanolamine

PE-HK : Phosphatidyléthanolamine-High Molecular Weight Kininogen

PL : Phospholipides

PM : Poids moléculaire

PRES : Encéphalopathie postérieure réversible

PS/PT : Prothrombine/phosphatidylsérine

PTT : Purpura thrombotique thrombocytopénique

RATIO : Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives

SAPL : Le syndrome des antiphospholipides

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Liste des abréviations

- SEP** : Sclérose en plaques
- SMR**: standardized mortality ratio
- T** : Temoin
- TCA** : Temps de céphaline avec activateur
- TCK** : Temps de céphaline kaolin
- Test BW** : Test de Bordet-Wasserman
- TF** : Facteur Tissulaire
- TFPI** : Tissue factor pathway inhibitor type I
- TIH** : Thrombopénie induite par l'héparine
- TLR4** : Récepteur toll-ike 4
- TNF α** : Tumor necrosis factor α
- tPA** : Tissue plasminogen activator
- TTD**: Temps de thromboplastine dilué
- TVP**: thrombose veineux profonde
- TXA2**: Thromboxane A2
- VDRL** : Venereal Disease Research Laboratory
- VIH** : virus de l'immunodéficience humaine
- a β 2-GPI** : Anticorpsanti-bêta-2-glycoprotéine I
- II** : Prothrombine
- V** : Proaccélélerine
- VIII** : Facteur anti hémophilique A
- IX** : Facteur anti hémophilique B
- X** : Facteur Stuart
- XI** : Facteur Rosenthal
- XII** : Facteur Hageman

Liste des figures

➤ Listes des figures :

Figure 01 : mécanisme physiopathologique de l'annexine A5.

Figure.02 Thrombose cutanée dans le SAPL.

Figure 03 : Livedo pathologique (mailles ouvertes) dans un contexte de SAPL.

Figure 04 : Purpura avec cicatrice atrophique de type atrophie blanche ou « livedoid vasculitis » au cours d'un SAPL primaire

Figure 05 : Gangrène distale digitale.

Figure 06: Lésion ressemblant à celles d'une papulose atrophiante maligne de Degos chez un malade lupique avec syndrome des antiphospholipides de phénotype artériel.

Figure 07: Nécroses cutanées extensives chez une femme ayant un SAPL associé au LEAD.

Figure 08: Hémorragies en flammèches multiples au cours d'un SAPL.

Figure 09 : Anticorps induisant une activité lupus anticoagulant.

Figure 10 : Mise en évidence un lupus anticoagulant.

Figure 11 : Anticorps détectés par l'ELISA.

Figure 12 : Anticorps détectés par l'Elisa a β 2-GPI

Figure 13 : Anticorps détectés par l'ELISA.

Figure 14 : Mise en évidence du test ELIZA.

Figure 15 : Le test de génération de thrombine.

Figure 16. Algorithme décisionnel pour la recherche des anticorps antiphospholipides,

Liste des tableaux

➤ Liste des tableaux :

Tableau 01 : Les caractéristiques du CAPS.

Tableau 02 : Critères de classification du CAPS.

Tableau 03 : résultat des valeurs selon le test utilisé.

Tableau 04 : Détection des anticorps aCL et a β 2-GPI par ELISA : paramètres de variabilité des résultats.

Tableau 05 : Interprétation des résultats.

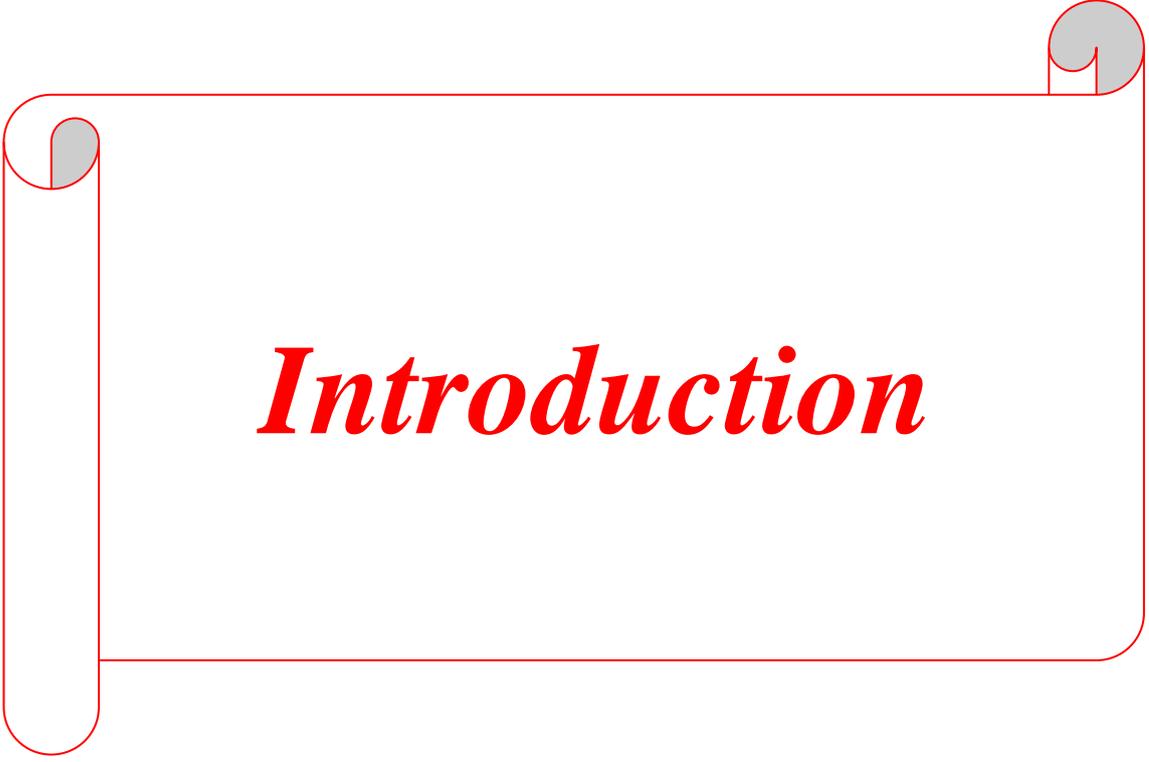
Table des matières

➤ Table des matières :

Introduction :.....	1
I. Définition du syndrome des antiphospholipides.....	2
II. Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides.....	3
II.1. Rappel sur l'hémostase et la coagulation :	4
II.2. Anticorps antiphospholipides activateur de la coagulation :	4
II.3. Les anticorps antiphospholipides :	7
II.4. Les antigènes reconnus :	8
III. Diagnostique positif.....	9
III.1. Les thromboses veineuses et artérielles.....	9
III.2. Les complications obstétricales :	10
III.3. Les manifestations cardiaques :	12
III.4. Manifestation neurologiques :.....	14
III.5. Manifestations dermatologiques :	16
III.6. Manifestations rénales :	21
III.7. Manifestations respiratoires :.....	22
III.8. Manifestations hématologiques :	22
III.9. Manifestations osseuses :	22
III.10. Manifestations endocriniennes :.....	22
III.11. Manifestations hépatiques et digestives :	23
III.12. Les manifestations cliniques du syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) :.....	23
IV. Diagnostic différentiel	27
IV.1. Devant une thrombose vasculaire :	27
IV.2. Devant des fausses couches répétées :	27

Table des matières

IV.3. Devant la positivité des marqueurs biologiques :	27
IV.4. Lupus érythémateux systémique et SAPL :.....	28
IV.5.Syndrome du Behçet et SAPL :.....	29
V. Epidémiologie.....	30
VI. Diagnostique biologique :.....	32
VI.1. le prélèvement et la technique de recherche :.....	33
VI.2. Tests immunologiques du syndrome antiphospholipides :.....	43
VI.3. Autres tests immunologiques du syndrome antiphospholipides :.....	50
VI .4.Les anticorps antidomaine 1 de la β 2-Glycoprotéine 1 :.....	51
VI.5.Le test de génération de thrombine :.....	52
VII. Traitement.....	55
VII.1. Traitement du SAPL thrombotique :	55
VII.2. Traitement du SAPL obstétrical :	56
VII.3. Traitement du CAPS :.....	56
VIIIA Analyse d'article :.....	57
IX. Conclusion	61
Références Bibliographiques	62



Introduction

Introduction

Introduction :

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est un état de thrombophilie acquise d'origine auto-immune caractérisée par la persistance des aPLs pendant 12 semaines d'intervalle qui peuvent conduire à une atteinte vasculaire thrombotique et/ou une morbidité obstétricale associée.

Les anticorps antiphospholipides représentent un groupe divers d'anticorps qui sont mis en évidence soit par des tests de coagulation dépendants des phospholipides, détectant le lupus anticoagulant ou anticoagulant circulant, soit par des tests immunologiques de type ELISA mettant en évidence les anticorps anticardiolipine et des anticorps anti-Beta2-glycoprotéine I. La présence de ces anticorps peut être associée à des manifestations thrombotiques et/ou obstétricales définissant le syndrome des antiphospholipides.

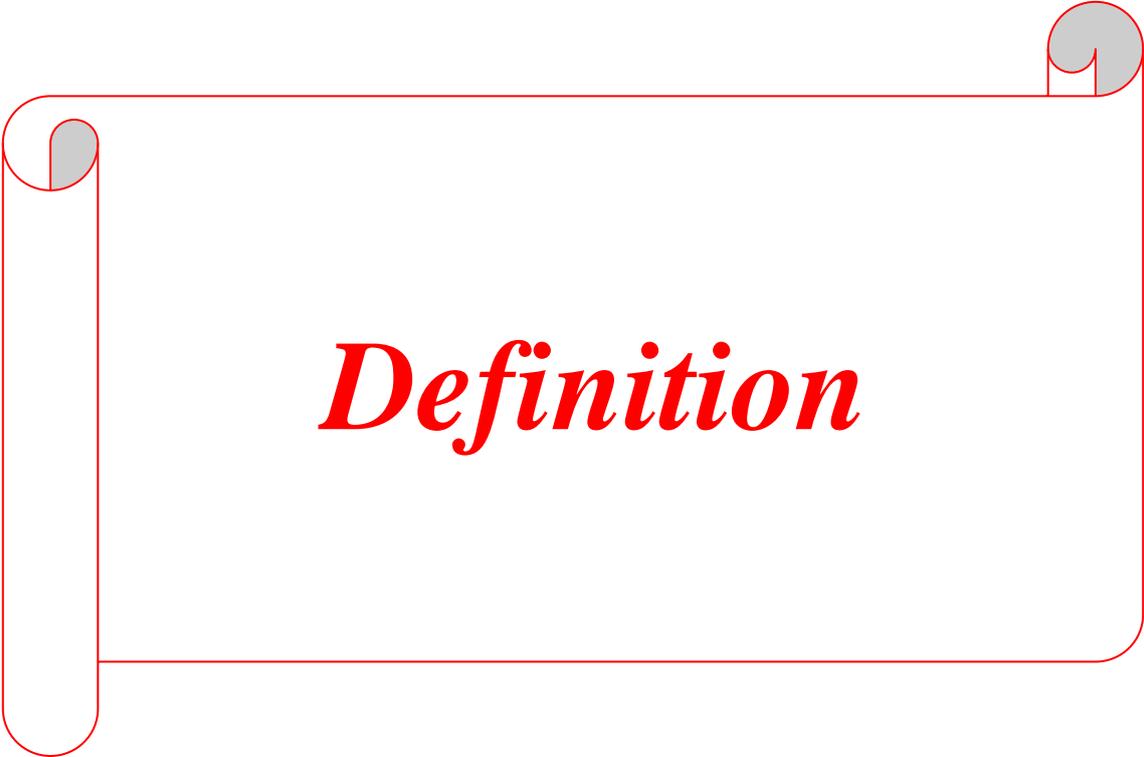
Les critères biologiques sont plus importants permettent à l'avenir de poser le diagnostic et le traitement le plus adéquat.

Selon la pathologie, on trouve la forme la plus fréquente un syndrome primaire sans aucune maladie auto-immune associée, un syndrome secondaire associé à une maladie auto-immune, essentiellement à un lupus systémique et le syndrome catastrophique des antiphospholipides dont le taux de mortalité reste élevé.

Le SAPL est une pathologie rare pour laquelle la relation clinico-biologique est indispensable, La présence d'au moins un critère clinique et d'au moins un critère biologique permet de poser le diagnostic du SAPL.

Le traitement de choix pour prévenir une récurrence est l'anticoagulation par AVK, avec ou sans l'association d'aspirine. Il reste encore à définir le rôle des traitements alternatifs, tels que certains immunomodulateurs, et la place des anticoagulants oraux directs, notamment en fonction des différentes catégories de risque thrombotique.

Le travail présenté dans ce mémoire a pour objectif le diagnostic du syndrome des antiphospholipides de réalisation simple prise de la littérature chez des patients atteints.



Definition

Définition

I. Définition du syndrome des antiphospholipides

Il est défini par un groupe d'auto anticorps originaux appelés anticorps antiphospholipides. Ce syndrome se caractérise par une triade associant des thromboses artérielles et/ou veineuses ou pertes fœtales répétées et la présence d'anticorps antiphospholipides [1, 2, 3, 4,5].

A l'époque, les aPLs sont connus depuis longtemps comme marqueurs de la syphilis. Des recherches ont révélé un nombre important d'individus avec une sérologie de la syphilis dite « faussement positif », car ils ne présentaient aucun symptôme clinique de la syphilis et le test d'immobilisation du tréponème était négatif.

Et après la dernière décennie, les recherches trouvent qu' il y a des anticorps qui sont dirigés contre les phospholipides anioniques type cardiolipine et aussi les protéines plasmatiques liant ces phospholipides dites cofacteurs protidiques : la bêta2 glycoprotéine I (β 2-GPI) et la prothrombine le plus conventionnelle et autre non conventionnelle les protéines C et S, l'annexine V, le kininogène de haut poids moléculaire et , X , XI , XII, thrombomoduline et récemment TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire).

Les têtes polaires des phospholipides sérine, éthanolamine, choline, glycérol, inositol et phosphoinositols et aussi la nature des chaînes grasses posent la théorie de la diversité des anticorps aPLs.

Les aPLs constituent un groupe très hétérogène d'auto anticorps dirigés contre des phospholipides anioniques ou, plus particulièrement, contre des protéines à forte affinité pour les phospholipides anioniques ou les complexes formés par ces molécules. Les principales techniques de détection des aPLs, reposent sur la recherche de l'anticoagulant lupique, d'anticorps anticardiolipine et plus récemment d'anticorps anti-bêta2 glycoprotéine I [6 ,7].



Physiopathologie

Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides

II. Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides

Le syndrome des anticorps antiphospholipides thrombotique est défini par la survenue d'une épisode thrombotique en présence d'aPLs persistant à douze semaines d'intervalle, car ils peuvent être présents de façon transitoire chez certains patients sains.

Les auto-anticorps antiphospholipides observés en pathologie sont le résultat de l'existence d'une ou plusieurs fuites dans les mécanismes mis en place par le système immunitaire pour éviter l'auto-réactivité pathogène.

On vise bien sur les mécanismes immuns pathologiques qui semblent en cause au cours de la thrombose et de l'accident gravidique du SAPL.

II.1. Rappel sur l'hémostase et la coagulation :

L'hémostase représente l'ensemble des processus physiologiques qui concourent à interrompre les hémorragies causées par des traumatismes vasculaires. Il s'agit d'un système finement régulé et, en l'absence de brèches vasculaires, la balance entre effets pro coagulants et anticoagulants doit prévenir les saignements spontanés et la formation de thromboses.

Dans le syndrome aPLs, la manifestation thrombotique touche tout l'ensemble du système sanguin (artères, artérioles, capillaires, veinules, veines profondes ou veines superficielles).

Les aPLs regroupent une famille très hétérogène d'anticorps circulants qui se reconnaissent comme antigène soit directement : les phospholipides (PL), soit des protéines se fixant sur les PL comme la bêta-2-glycoprotéine I (β 2GPI) ou la prothrombine.

Ceux qui semblent être principales sont ceux qui sont dirigés contre la β 2GPI. celle-ci compte tenu de l'absence de manifestations thrombotiques chez les sujets porteurs d'un déficit constitutionnel, c'est l'apolipoprotéine qui est synthétisée par le foie et circule dans le plasma où elle se trouve sous forme libre il présente une forte affinité pour les molécules chargées négativement comme l'ADN, l'héparine et les PL anioniques comme la phosphatidylsérine. L'association de ces anticorps avec les PL anioniques c'est la cause de ce risque thrombotique.

II.2. Anticorps antiphospholipides activateur de la coagulation :

II.2.1. Diminution de l'activité des inhibiteurs physiologiques de l'hémostase :

Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides

II.2.1.1. Inhibition du système protéine C–protéine S :

La protéine C et la protéine S (les inhibiteurs physiologiques de la coagulation les plus connus) exercent un effet anticoagulant par la diminution des facteurs Va et VIIIa.

De nombreuses études ont montré que les aPLs étaient capables d'interférer avec la voie de la protéine C et plusieurs mécanismes d'inhibition ont été proposés. Les études initiales suggéraient que les aPLs empêchaient l'activation de la protéine C [8].

L'inactivation de cette protéine C et son cofacteur S conduit à son tour à la manifestation thrombotique.

II.2.1.2. Inhibition de l'effet anticoagulant de l'annexine A5 :

L'annexine V est une protéine placentaire retrouvée en faible quantité dans le plasma. 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 [9].

L'annexine A5 est une protéine capable de venir recouvrir les phosphatidylsérines au cours de l'activation plaquettaire pour former un bouclier protecteur qui va diminuer la disponibilité des PL anioniques pour les enzymes de la coagulation et exercer ainsi une action anticoagulante. La dimérisation de la β 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 [10]. Ce blocage de l'annexine A5 par les aPL serait corrélé à des manifestations thrombotiques et obstétricales [11]. 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

Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides

anticoagulante de l'annexine A5 in vitro à des concentrations utilisables en thérapeutique [12,13,14].

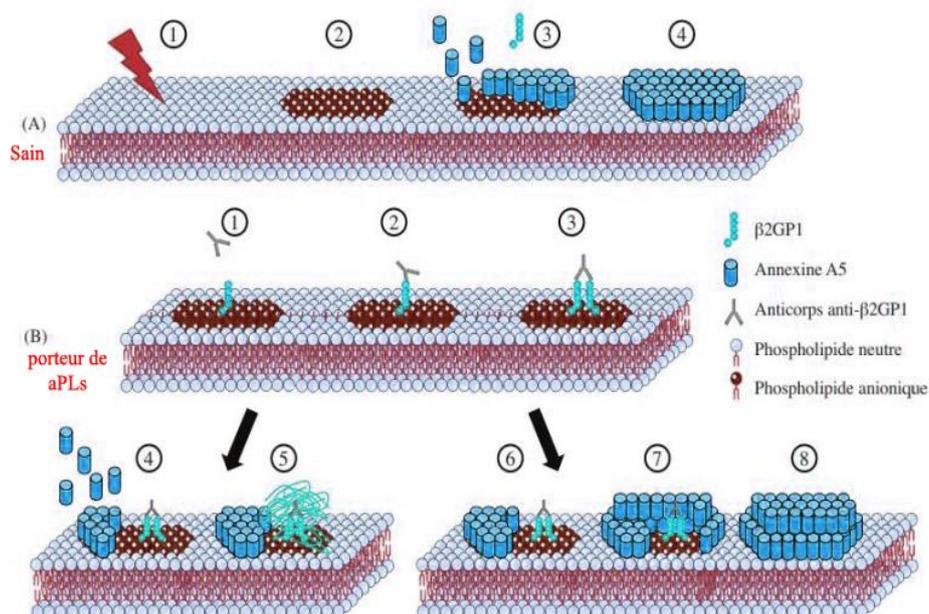


Figure 01 : Mécanisme physiopathologique de l'annexine A5.

II.2.1.3. Inhibition de la fibrinolyse :

Ce processus inclut la dégradation de la fibrine par la plasmine. Plusieurs études ont permis de montrer que la présence de certains anticorps chez les patients atteints de SAPL contribuerait à inhiber le système fibrinolytique. Des anticorps dirigés contre la plasmine ont, par exemple, été décrits [15].

II.2.1.4. Inhibition du tissu factor pathway inhibitor type I:

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 [16], cet effet serait lié à la présence d'anticorps dirigés directement contre le TFPI [17].

II.2.2. Activation cellulaire :

L'activation cellulaire contribue aussi dans la manifestation thrombotique :

Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides

- **Activation de plaquette :** La résultante de cette activation est la formation du clou plaquettaire.
- **Activation des cellules endothéliales :** Le blocage de son activation cause la formation inappropriée d'un caillot dans la lumière vasculaire.
- **Activation des monocytes.**

II.2.3. Rôle du complément :

L'amplification du complément par l'activation de la voie classique et de la voie alterne d'amplification du complément va freiner le développement normal du placenta, et conduire aux complications obstétricales.

II.2.4. Pathogénie des pertes fœtales :

Ces accidents ont été volontiers attribués à des phénomènes de thromboses intra-placentaires, vu l'association entre les aPLs et les manifestations thrombotiques chez ces patientes. Il y a plus de ces deux hypothèses au dessous [18] :

➤ **Hypothèse thrombotique :**

Facteur VII activé et aussi l'interaction des aPLs avec différents facteurs de la coagulation tels que la protéine C, la protéine S, le facteur X, la prothrombine et plus particulièrement l'annexine V, majore l'état pro coagulant [19, 20].

➤ **Hypothèse inflammatoire :**

Plusieurs études montrent, en effet, qu'il existe une consommation des protéines du complément lors des processus thrombotiques [21, 22,23,24,25] et de la grossesse [26, 27, 28] au cours du SAPL.

➤ **Mécanismes différents :**

Les aPLs, de leur hétérogénéité moléculaire, soient susceptibles d'induire des avortements par des mécanismes différents.

II.3. Les anticorps antiphospholipides :

Les anticorps antiphospholipides sont très variables à cause de la variété des complexes antigéniques et aussi la diversité isotypes de ces aPLs (IgM, IgA et IgG).

Au préalable, on a déjà dit que les aPLs sont le résultat de l'existence d'une ou plusieurs fuites dans les mécanismes mis en place par le système immunitaire pour éviter l'auto-

Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides

réactivité pathogène, normalement il y a une régulation de la fuite de l'auto-immunité B lymphocytaire potentiellement dangereuse par des mécanismes naturels médullaires et périphériques [29].

Dans des situations apparaissent normales et parfois dans des certaines situations infectieuses on voit que ce mécanisme a été échappé et la conclusion c'est la production exagérée des auto- anticorps dits aPLs.

II.3.1. Les anticorps antiphospholipides dits conventionnels :

➤ Anticorps anticardioline :

Les anticorps anticardioline ont été les premiers anticorps antiphospholipides à la base de la définition du syndrome des antiphospholipides [30, 31, 32].

Il y a les anticardioline proprement dits ou «vrais» qui se fixent directement à la cardioline (maladies infectieuses) et les anticorps dont la fixation à la cardioline se fait par l'intermédiaire d'un cofacteur protéique, par exemple la β 2-GPI (maladies auto-immunes).

➤ Anticorps anti- β 2-glycoprotéine I (a β 2-GPI):

La β 2-GPI se lie aux phospholipides anioniques des membranes cellulaires avec une faible affinité, et il est peu probable qu'elle exerce une activité anticoagulante en interférant avec la fixation des protéines de la coagulation, la β 2-GPI se lie aussi au anticorps.

Les complexes β 2-GPI-PL et β 2-GPI-AC induisent le phénomène de la coagulation.

➤ Lupus anticoagulant:

LA désigne d'une part l'anticoagulation en référence à son association fréquente avec le lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) et paradoxalement responsable de phénomènes thrombotiques [33].

Il désigne des anticorps poly clonaux de types IgG, IgM et IgA ou associe plusieurs classes d'Ig, définis par leur capacité d'allonger les tests de coagulation phospholipides dépendants.

II.3.2. Anticorps antiphospholipides non conventionnels :

Ces anticorps antiphospholipides peuvent apporter une aide au diagnostic, ils ont une activité anticoagulante importante.

Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides

Les anticorps antiphospholipides non conventionnels sont : les anticorps anti prothrombine (aPT), anti-phosphatidyléthanolamine (aPE), anti-annexine V, anti-protéine S, anti-protéine C, anti-facteurs X, XI, XII, anti-thrombomoduline et récemment les anticorps anti-TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire) [34].

II.4. Les antigènes reconnus :

Sont les phospholipides anioniques, la cardiolipine et la phosphatidylsérine associé ou non avec cofacteur protéique, les plus importantes semblent être la β 2-GP1 [35], la protéine S, la prothrombine, l'annexine V [36, 37, 38].

Les aPLs ne se reconnaissent pas comme des phospholipides isolés, mais aussi des complexes de phospholipides anioniques liés à des protéines sériques.



***Diagnosticque
positif***

Diagnostique positive

III. Diagnostique positif

III.1. Les thromboses veineuses et artérielles

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SaPL) thrombotique est défini par la survenue d'un événement thrombotique veineux et/ou artériel, et/ou de la microcirculation en association avec la mise en évidence d'anticorps antiphospholipides (aPL), à savoir un anticoagulant de type lupique(LA), des anticorps anticardiolipine (aCL) et/ou des anticorps anti-b2 glycoprotéine-I ($\alpha\beta 2\text{GP1}$), sur deux prélèvements sanguins effectués à 3 mois d'intervalle, Le réseau veineux est le plus fréquemment atteint [39] .

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

Les artères peuvent également être atteintes, qu'il préexiste ou non des lésions athéromateuses. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques constitués (AVC) ou transitoires (AIT) sont les événements artériels les plus souvent rapportés, avec une fréquence estimée à 31 % au cours du SAPL.

Les patients atteints de SAPL sont en moyenne dix ans plus jeunes, soit âgés de moins de 45 ans, qu'usuellement lors de la survenue d'un premier AVC/AIT et présentent en moyenne moins de facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels. Le territoire carotidien est le plus fréquemment touché, mais l'ensemble des territoires artériels peut être atteint.

On parle de syndrome de Sneddon en cas d'association AVC/AIT avec une livedo racemosa, c'est-à-dire une livedo à grosses mailles ouvertes. Ce syndrome est associé aux aPLs dans 41 % des cas. À côté des thromboses cérébrales in situ, qui restent les plus fréquentes, des lésions thromboemboliques sont également observées. Une valvulopathie a été rapportée chez 11,6 % des patients de la cohorte Euro-APS et jusqu'à plus de 30 % des cas dans les études échographiques. Elle est définie par un épaissement valvulaire de plus de 3 mm, par un épaissement localisé de la portion proximale ou médiale des valves, ou par la

Diagnostique positive

présence de nodules valvulaires irréguliers jusqu'à la présence de véritables végétations (endocardite de Libman- Sacks) et délabrement valvulaire. La valvulopathie constitue l'atteinte cardiaque la plus fréquente du SAPL et est fortement associée à la survenue d'un AVC/AIT.

Au cours du LES, les aPLs sont également associés à l'atteinte valvulaire et à la survenue d'une endocardite de Libman-Sacks [40]. Le mécanisme physiopathologique menant à l'état prothrombotique observé chez les patients avec aPL n'est que partiellement élucidé et, de ce fait, plusieurs questions restent ouvertes quant à la meilleure stratégie antithrombotique pour le traitement de l'épisode thrombotique initial et sur tout la prévention secondaire d'une récurrence [41] .



Figure.2. Thrombose cutanée dans le SAPL [42]

III.2. Les complications obstétricales :

III. 2.1. Complications maternelles :

L'existence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) au cours de la grossesse est une situation à risque pour la mère et pour le fœtus :

- d'une part, certaines complications de la grossesse telles que les fausses couches spontanées précoces, la mort fœtale in utero et d'autres pathologies obstétricales d'origine vasculaire font partie intégrante des manifestations cliniques de ce syndrome.

Diagnostique positive

- d'autre part, le risque de complications thromboemboliques liées au SAPL, est augmenté au cours de la grossesse [43].

Nous avons révélés deux accidents obstétricaux : une pré-éclampsie sévère et un HELLP syndrome.

III. 2.1.1. La Pré-éclampsie :

Elle est définie par une hypertension artérielle et d'une protéinurie des 24 heures supérieure ou égale à 0,30 g/24 heures à un terme supérieur à 20 sa [44].

L'hypertension artérielle était caractérisée par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg [44].

III.2.1.2. Syndrome Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (syndrome HELLP) :

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

Le HELLP apparaît de façon plus sévère et plus précoce chez les patientes avec SAPL que dans la population générale. La mortalité maternelle varie entre 1 et 3,5 % et est généralement liée à une coagulation intravasculaire disséminée ou à un hématome rétro placentaire [45,46].

III.2.1.3. Thromboses :

Des thromboses artérielles ou veineuses peuvent survenir, voire un syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) est considéré comme étant la manifestation la plus grave du syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL), et est défini par la survenue simultanée de thromboses dans au moins 3 organes ou tissus [47]

Un CAPS est survenu au cours de la grossesse chez 4,6 % des 409 patients du registre européen de CAPS. D'autres facteurs peuvent précipiter sa survenue tels qu'une infection, une poussée lupique ou une interruption de l'anticoagulation en péripartum. Le CAPS est associé à un syndrome HELLP dans 53 % à 92 % des cas [45, 48,49].

Diagnostique positive

III.2.2. Complications fœtales :

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

Les complications fœtales liées à ces anticorps sont les fausses couches (FC), la MFIU, le RCIU, une naissance prématurée. Les taux de FC ont été évalués à 16,5 %, de mort fœtale à 4,8 %, de prématurité à 48,2 % et de RCIU à 26,3 % sur les 10 dernières années dans le registre européen Euro-Phospholipide Project [45,50].

III.2.3. Facteurs pronostiques :

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

Les différents anticorps ne confèrent également pas tous le même risque obstétrical. Il est établi que l'association d'un anticoagulant circulant, d'anticorps a β 2-GP1 et d'aCL (triple positivité aPLs) confère un risque élevé d'accidents obstétricaux. Dans l'étude PROMISSE, la présence d'un anticoagulant circulant était le facteur de mauvais pronostic prédominant avec 39 % de complications obstétricales lorsqu'il était présent versus 3 % en son absence. Il n'y avait aucun lien entre le pronostic obstétrical et l'existence de taux élevés d'aCL ou d'a β 2-GP1. Au cours du doppler effectué au 2e 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 [45,51].

III.3. Les manifestations cardiaques :

Le système cardiovasculaire est effectivement l'un des organes cibles du SAPL. En effet, les manifestations cardiaques du SAPL sont très diverses, comportant principalement des complications valvulaires, coronariennes, atteinte myocardique, des trombes intracardiaques.

Diagnostique positive

III.3.1. Les valvulopathies :

Les lésions valvulaires cardiaques (végétations, épaissement valvulaire, dysfonctions valvulaires) sont fréquentes chez les patientes présentant un SAPL, associées ou non à un lupus érythémateux systémique. Le terme “endocardite de Libman-Sachs” a été utilisé pour qualifier les petites végétations non bactériennes retrouvées chez des patientes lupiques [52].

Les lésions valvulaires observées concernent plus volontiers les valves gauches, avec une atteinte de la valve mitrale plus fréquente qu’une atteinte de la valve aortique [53].

Les lésions valvulaires et l’endocardite de Libman-Sachs 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 [54].

Dans une étude échographique transoesophagienne effectuée chez 40 patients atteints de SAPL, turriel et ses collaborateurs ont trouvé des anomalies valvulaires chez 82% de ces patients [55]. D’autres études 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 transoesophagienne [56].

III.3.2. Atteinte coronaire :

Elle se traduisant par une ischémie myocardique, c’est la deuxième atteinte en fréquence parmi les atteintes cardiaques du SAPL. et représentait 5,5 % des patients suivis dans l’Euro-Phospholipide Project [57].

L’atteinte préclinique (plaque carotidienne) et clinique (infarctus du myocarde) de la maladie athérosclérose est plus importante chez les patients présentant un lupus érythémateux systémique que dans la population générale, comme cela a été démontré il y a quelques années [58].

Le risque d’infarctus du myocarde (IDM) et d’accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique a tout à fait récemment été évalué au cours de l’étude RATIO (Risk of Arterial Thromboses In relation to Oral contraceptives) en rapport avec l’existence d’APL. La présence d’anticorps anticardiolipine n’était pas associée à un risque particulier [59]. Une entité particulière est la survenue d’une ischémie coronarienne dans le contexte de CAPS.

Diagnostique positive

L'IDM peut révéler l'atteinte cardiaque d'un CAPS qui a été mise en évidence chez 50 %. Il s'agit de la deuxième cause de mortalité au cours des CAPS [60] .

III.3. 3. Atteinte myocardique ischémique :

Elle est définie par une élévation de la troponine, elle s'inscrit dans le cadre d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides avec une atteinte de la microcirculation.

Elle présente 2 phénotypes:

- Une atteinte tronculaire se présentant comme un infarctus myocardique, qui peut être inaugurale de la maladie;
- Et une atteinte ischémique diffuse qui se voit essentiellement dans le cadre d'un syndrome catastrophique du SAPL [61].

Les myocardopathies au cours du SAPL sont peu décrites et mal connues. Elles peuvent résulter de deux types d'atteinte : l'atteinte diffuse microvasculaire comme au cours du CAPS et l'atteinte diffuse macrovasculaire thrombotique coronaire [60] .

III.3. 4. Thromboses intracardiaques :

La survenue d'un thrombus intracardiaque est une complication rare du SAPL, engageant le pronostic vital. La formation de thrombus peut survenir dans toutes les chambres cardiaques, avec une prédilection pour les cavités droites aboutir à des embolies pulmonaires ou systémiques. Ces thrombus peuvent survenir sur des valves natives ou prothétiques ou encore sur l'endocarde. Ils sont favorisés par la mise en place d'un cathéter veineux [62] .

La régurgitation mitrale, en altérant le fonctionnement de l'auricule gauche, pourrait également contribuer à la formation de ces thrombus intracardiaques [63] .

III.4. Manifestation neurologiques :

L'atteinte neurologique du SAPL est variée et représente une cause majeure de morbi-mortalité de la maladie. Elle n'est pas rare au cours du SAPL primitif et se manifeste surtout par l'atteinte thrombotique (AVC/AIT, TVC) [64].

III.4.1. Manifestations neurologiques thrombotiques :

III.4.1.1. Clinique :

Les patients SAPL sont en moyenne de 10 ans plus jeunes (soit âgés < 45 ans) qu'usuellement lors de la survenue d'un premier AVC/AIT et présentent en moyenne moins de

Diagnostique positive

facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels (FDRCV). L'ischémie cérébrale peut s'exprimer cliniquement sous forme d'un AVC ischémique ou d'un AIT [65].

III.4.1.2. Accident vasculaire cérébral ischémique (AVC) et accident ischémique transitoire (AIT) :

Récemment, Sciascas et al. Ont montré que les aPL étaient des facteurs de risque indépendants de survenue d'un AVC/AIT [66]. 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 [65].

III.4.1.3. La démence vasculaire :

C'est une détérioration neurologique progressive 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)[65].

III.4.1.4. Autres manifestations neurologiques thrombotiques :

À côté des AVC/AIT, d'autres manifestations cliniques d'origine thrombotique sont plus rarement décrites ; Une ischémie des artéioles cérébrales peut donner un tableau d'encéphalopathie aiguë ischémique et la répétition d'infarctus lacunaires silencieux peut conduire à un tableau de démence vasculaire [65 , 67] .

III.4.2. Manifestations neurologiques non thrombotiques :

III.4.2.1. Migraine :

L'association entre aPL et migraine n'est toujours pas clairement démontrée. 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 [68].

III.4.2.2. Dysfonction cognitive :

Des troubles cognitifs ont été observés prédominant 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 EEG et à l'imagerie cérébrale que la population SAPL standard [65].

Diagnostique positive

III.4.2.3. Crise d'épilepsie :

Dans un nombre non négligeable de cas, des crises convulsives (généralisées ou localisées) ont été observées au cours du SAPL. Le tabagisme actif était le principal facteur de risque d'épilepsie dans une autre étude chez 88 patients SAPL.

L'épilepsie était également associée au LES à la présence d'une thrombopénie et d'un Livedo [65].

III.4.2.4. Chorée et autres mouvements anormaux :

Les mouvements choréiques peuvent apparaître à tout moment de l'évolution du SAPL. Dans la plupart des cas, les chorées étaient peu graves comme l'halopéridol. En revanche, elles étaient associées à une fréquence accrue de complications obstétricales lors de grossesses ultérieures [65].

III.4.2.5. Sclérose en plaques-like syndrome et myélite transverse :

Chez certains patients SAPL, des symptômes mimant une sclérose en plaques (SEP) ont été décrits. La fréquence des aCL variait entre 5 % et 21 % ; Dans ces études, aucune caractéristique ne permettait de différencier clairement un SEP-like syndrome lié aux aPLs d'une SEP classique, à l'exception d'une plus grande rareté des bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien en cas de positivité des aPLs [65].

III.4.2.6. Psychose et autres troubles psychiatriques :

Des psychoses, délires aigus, troubles de l'humeur (dépression, manie et trouble bipolaire), troubles du comportement avec agressivité et troubles anxieux ont été observés chez certains patients. Cependant; 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%) [65].

III.5. Manifestations dermatologiques :

III.5.1. Livédo :

Le livédo du SAPL - présent dans 16 à 25 % des cas - est ramifié, c'est-à-dire à mailles ouvertes, relativement fines, parfois caché sous les poils des hommes. Il est suspendu ou diffus, non douloureux, de couleur rouge, localisé aux 4 membres mais aussi généralement présent sur le tronc et/ou sur les fesses. L'étude histologique d'une biopsie cutanée du livédo ne permettant d'objectiver qu'une hyperplasie vasculaire non spécifique. Le livédo devrait

Diagnostique positive

être considéré comme une cicatrice et non comme une lésion active. Il est moins souvent observé chez les sujets ayant un phénotype uniquement veineux du SAPL [69, 70,71].



Figure 3 : Livedo pathologique (mailles ouvertes) dans un contexte de SAPL [70].

III.5.2. Ulcérations cutanées :

Plusieurs types d'ulcérations sont observés au cours du SAPL.

- Les ulcères post-thrombotiques, rarement inauguraux, sont observés à la suite de thromboses veineuses profondes, plus ou moins extensives ou récidivantes.
- Les ulcérations secondaires à des nécroses cutanées circonscrites sont fréquemment inauguraux (3,5 %), souvent seule manifestation clinique du SAPL.
- Les ulcérations torpides ressemblant à un Pyodermie gangrenons ont été rapportées dans la littérature en association avec un SAPL [69,71].

Diagnostic positive



Figure 4 : Purpura avec cicatrice atrophique de type atrophie blanche ou « livedoid vasculitis » au cours d'un SAPL primaire [71].

III.5.3. Gangrènes digitales :

Des gangrènes digitales ont été observées dans 3,3 à 7,5 % des séries de malades, révélatrices dans environ 2,5 % des cas. La gangrène est parfois précédée d'un érythème distal, de macules cyanotiques ou d'aspect pseudo-cellulitique. L'imagerie objective relativement aisément les sténoses ou occlusions vasculaires des vaisseaux de gros ou moyen calibre [69].

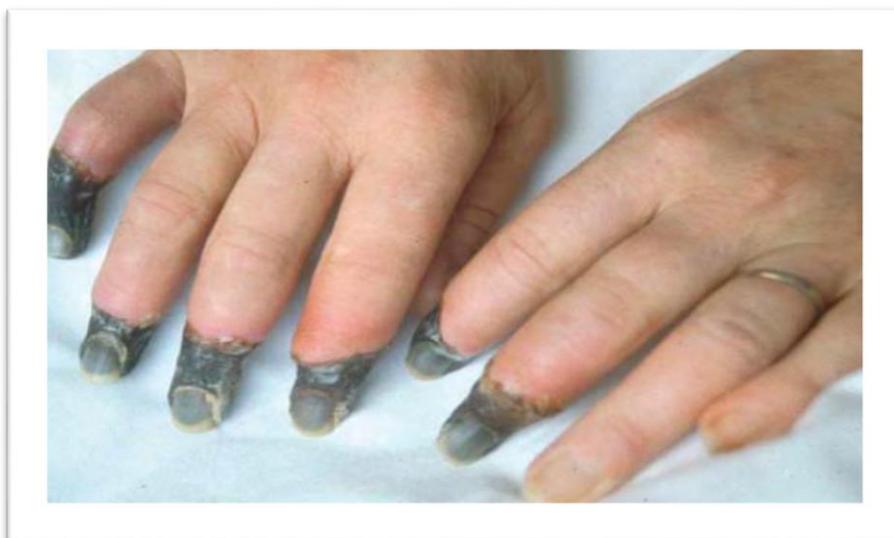


Figure 5 : Gangrène distale digitale [72].

Diagnostique positive

III.5.4. Phlébites superficielles :

Des phlébites superficielles étaient présentes chez 11,7 % des 1 000 malades de la cohorte européenne. Pourtant cette manifestation- considérée comme peu spécifique- a été exclue des critères de classification du SAPL [69].

III.5.5. Lésions cutanées évoquant une vascularité :

Elles ressemblent cliniquement à des lésions de vascularité; elles ne sont généralement rapportées à un événement thrombotique qu'après les résultats de la biopsie cutanée, surtout chez les sujets ayant un lupus systémique. Elles sont inaugurales du SAPL dans 3 % des cas et observées au cours de la maladie dans 3 à 4 % des cas [69].

Différents aspects cliniques sont possibles :

- purpura
- lésions érythémateuses ou cyanotiques des mains et des pieds
- papules ou nodules des membres ou des extrémités



Figure 06: Lésion ressemblant à celles d'une papulose atrophiante maligne de Degos chez un malade lupique avec syndrome des antiholipides de phénotype artériel[69].

III.5.6. Nécroses cutanées extensives superficielles :

Marquées chez environ 2 % des cas de SAPL, similaires à celles observées au cours des déficits en protéine C, en protéine S ou au cours de cryoglobulinémies monoclonales ou des cryofibrinogénémies. C'est une des manifestations du syndrome catastrophique des antiphospholipides. Les biopsies de la bordure purpurique met généralement en évidence des thromboses diffuses des vaisseaux dermiques et hypodermiques avec nécrose cutanée

Diagnostique positive

Secondaire [69, 71].



Figure 07: Nécroses cutanées extensives chez une femme ayant un SAPL associé au LEAD [71].

III.5.7. Hémorragies en flammèches sous-unguéales :

Elles forment des lésions purpurique, linéaires, situées au tiers externe de l'ongle, dans l'axe des rainures du lit unguéal ; elles ne disparaissent pas sous la pression. Elles ont été initialement décrites comme une manifestation de l'endocardite infectieuse sur ongles sains, 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 [69,71] .



Figure 08: Hémorragies en flammèches multiples au cours d'un SAPL [71] .

Diagnostique positive

III.6. Manifestations rénales :

Il s'agit classiquement d'une néphropathie vasculaire pouvant toucher toutes les structures vasculaires rénales dont on décrit deux types : une forme artérielle et une forme veineuse[73].

III. 6.1.La forme artérielle :

La forme artérielle peut comporter :

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

III.6.1.1. Néphropathie artérielle proximale :

Elle est définie par la présence d'une sténose ou d'une thrombose (in situ ou à partir d'embolies) dans les artères rénales de gros calibre. La clinique est celle de l'infarctus rénal(douleur lombaire, HTA, hématurie, fièvre, insuffisance rénale aigue et anurie si rein unique). La confirmation diagnostique est radiologique [73].

III.6.1.2. Néphropathie artérielle distale :

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

- **La forme 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 [73].

III.6.2. La forme veineuse :

La forme veineuse est plus rare que la forme artérielle. Elle se caractérise essentiellement par une thrombose de la veine rénale ou des veines en amont. Le diagnostic est habituellement donné par l'imagerie. La recherche d'une extension cave, d'une hémorragie bilatérale des surrénales ou d'une embolie pulmonaire doit être systématique. Sur le plan histologique, on retrouve un thrombus adhérent à la paroi veineuse avec congestion hémorragique du parenchyme sous-jacent témoin d'une souffrance ischémique [73].

Diagnostique positive

III.7. Manifestations respiratoires :

De nombreuses manifestations pulmonaires peuvent survenir chez les patients atteints de SAPL [74] .

- Embolie pulmonaire.
- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRAA).
- Hémorragie intra-alvéolaire.
- Le syndrome du post-partum.
- L'alvéolite fibrosante.

III.8. Manifestations hématologiques :

L'existence d'une thrombopénie périphérique est statistiquement associée à la présence d'aPLs au cours du LES ; la signification de cette thrombopénie est probablement différente selon qu'elle est aiguë, accompagnant une poussée lupique, ou à l'inverse durable.

Une thrombopénie est également fréquente dans le SAPL primaire, habituellement modérée, durable, fluctuante et surtout latente. L'anémie hémolytique auto-immune est statistiquement associée à la présence d'aPLs au cours du LES ; elle serait liée à la présence d'aPLs de classe IgM [75].

III.9. Manifestations 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.

L'élément central dans la pathogénie des manifestations osseuses est la thrombose vasculaire [76].

III.10. Manifestations endocriniennes :

Elles se manifestent par une insuffisance surrénale aiguë, secondaire à une thrombose des veines surrénaliennes bilatérales, responsable d'une nécrose hémorragique de la surrénal [77].

Diagnostique positive

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

III.11. Manifestations hépatiques et digestives :

Les manifestations hépatiques sont rares et diverses [75] :

- Thrombose des veines sus- hépatiques, le SAPL constitue la seconde cause de syndrome de Budd- Chiari non tumoral.
- Maladie veino- occlusive. Infarctus hépatique.
- Infarctus splénique.
- Ischémie intestinale par microthrombose disséminés dans le cadre du syndrome catastrophique.
- Ischémie du territoire cœliaque par artériopathie oblitérante. Hyperplasie nodulaire régénérative.
- Thrombose de la veine porte. Cholécystite ischémique a lithiasique.

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

III.12. 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 [78]. 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 [79, 80,81].

Les manifestations cliniques du CAPS résultent de deux facteurs : l'étendue des thromboses et les manifestations du SIRS. Tous les organes peuvent être atteints car l'atteinte microcirculatoire est très prédominante bien que non ex usive. La combinaison la plus fréquente est l'association d'une atteinte rénale, cardiaque et pulmonaire[79, 80, 81]

Manifestations	Caractéristiques
rénales	<p>➤ L'atteinte rénale : 73 % des patients.</p> <ul style="list-style-type: none">• insuffisance rénale >>une protéinurie modérée >>

Diagnostique positive

	<p>une hypertension artérielle (HTA) souvent sévère >> une hématurie microscopique.</p> <ul style="list-style-type: none">• biopsie rénale : elle sera généralement réalisée par voie transjugulaire chez ces patients souvent thrombopéniques et qui nécessitent une anticoagulation efficace permanente.
pulmonaires	<ul style="list-style-type: none">➤ L'atteinte pulmonaire : 64 % des patients.<ul style="list-style-type: none">• syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) 40 %.• embolie pulmonaire 15 %.
neurologiques	<ul style="list-style-type: none">➤ L'atteinte neurologique centrale : 62 % des patients.<ul style="list-style-type: none">• L'atteinte encéphalique.• Céphalées.• convulsions.• Encéphalopathie.
cardiaque	<ul style="list-style-type: none">➤ L'atteinte myocardique : 51 % des patients.<ul style="list-style-type: none">• insuffisance cardiaque.• infarctus myocardique.• valvulopathies.
cutanée	<ul style="list-style-type: none">➤ L'atteinte cutanée : 50 % des patients.<ul style="list-style-type: none">• Livedo.• nécroses cutanées.• gangrène ischémique des extrémités.• purpura ou hémorragies sous-unguéales.• La réalisation d'une biopsie cutanée permet souvent d'obtenir la preuve histologique d'une

Diagnostic positive

	microthrombose.
abdominales	<ul style="list-style-type: none"> ➤ L'atteinte surrénale (13 %). ➤ L'atteinte hépatique (33 %). ➤ tube digestif (25 %, douleurs abdominales, ischémiques pancréatite). ➤ atteinte splénique (19 %)

Les critères de classification du CAPS établis en 2003[82] et modifiés en 2010[82] sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau I : Critères de classification du CAPS [82].

<p>Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) : consensus international sur les critères de classification</p>
<ol style="list-style-type: none"> 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). <p>CAPS certain : présence des 4 critères</p> <p>CAPS probable :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

Diagnostic positive

- 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.



***Diagnostic
différentiel***

Diagnostique différentiel

IV. Diagnostique différentiel

Il ne se pose que lorsque les antiphospholipides sont à un titre faible et dépend alors du contexte clinique.

Le tableau clinique du SAPL est très variable chez un même patient, comme les événements thrombotiques peuvent impliquer à la fois des vaisseaux artériels et veineux de toutes tailles et de toutes formes anatomiques et parfois le diagnostic du SAPL nécessite un grand nombre de conditions à exclure.

IV.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.
- 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...

IV.2. Devant des fausses couches répétées :

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

IV.3. Devant la positivité des marqueurs biologiques :

La démarche diagnostique du SAPL nécessite la confirmation de la persistance des aPLs 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).

Diagnostic différentiel

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

IV.4. Lupus érythémateux systémique et SAPL :

Une liaison particulière existe entre SAPL et LES ; le consensus 2006 international conférence a pour la première fois précisé que la définition de SAPL secondaire n'est pas nécessaire et approprié , puisque LES et SAPL peuvent représenter un spectre différent de la même maladie [83]. Dans la pratique clinique, les trois scénarios sont rencontrés :

1. Patients qui remplissent les critères internationaux pour LES et SAPL. Dans ce cas, les deux entités coexistent.

2 .Patients atteints de SAPL qui présentent également certaines caractéristiques du LED, telles qu'une anémie hémolytique auto-immune, une légère réduction du complément et des anticorps antinucléaires (ANA) à titre limite sans autre spécificité. Ces sujets peuvent être considérés comme des patients du SAPL susceptibles d'évoluer vers le LES à l'avenir ; dans ce cas, l'introduction précoce d'un traitement par hydroxychloroquine a été recommandée [84].

3. Patients avec SAPL et atteinte rénale ; dans ce cas un titre important d'ANA circulants, la présence d'autres spécificités d'auto-anticorps (comme les anticorps anti-ADN natif, anti -sm ou anti-C1q), la consommation de complément et surtout les résultats histologiques évocateurs de la biopsie rénale sont tous cruciaux pour distinguer Atteinte rénale de LES et de SAPL.

Chaque fois que le SAPL implique principalement le système nerveux central (SNC), le principal défi clinique est le diagnostic différentiel avec le neuro-LES, puisque les deux conditions partagent des symptômes neurologiques et des résultats de IRM similaires [85]. La détection d'un titre significatif d'auto-anticorps circulants spécifiques (par exemple, anti-ribosomal P) et de faibles niveaux de complément devrait être évocatrice de LES. Cependant, de nombreux patients atteints du neuro-LES montre également des aPLs circulants ; par conséquent, les lésions ischémiques observées sur l'IRM cérébrale pourraient être le résultat d'une microthrombose du SAPL ou alternativement d'une inflammation du LES. La distinction entre les deux conditions pourrait être très difficile pour les cliniciens; cependant, cette étape est cruciale puisque dans le premier cas les anticoagulants sont le pilier de la

Diagnostique différentiel

thérapie, tandis que dans l'autre LES nécessite l'utilisation de stéroïdes à forte dose généralement associés à des médicaments immunosuppresseurs [86].

IV.5.Syndrome du Behçet et SAPL :

Neuro-Behçet (NB) représente un diagnostic différentiel important pour le SAPL avec prédominance implication cérébrale. A noter que ces deux maladies peuvent être responsables de troubles cérébraux thrombose du sinus veineux et lésions parenchymateuses [87]

Les lésions inflammatoires cérébrales NB sont généralement situées profondément au niveau des ganglions de la base et du tronc cérébral, tandis que le SAPL implique généralement les zones de substance blanche sous-corticale et périventriculaire. Le diagnostic différentiel entre les deux affections est crucial car au NB un traitement immunosuppresseur est nécessaire [88].

De plus, un sous-ensemble particulier de Behçet est en effet très sujette à la thrombose vasculaire qui dans ces cas pourrait représenter la principale manifestation clinique, compliquant encore le diagnostic différentiel avec le SAPL. En raison de leur origine vasculaire inflammatoire primaire, les événements thrombotiques du syndrome de Behçet répondent généralement mieux aux corticostéroïdes ou aux immunosuppresseurs médicaments qu'à l'anticoagulation [89].

Il convient de noter que l'utilisation inappropriée d'anticoagulants à Behçet pourrait être très dangereuse lorsque ces médicaments sont utilisés chez des patients présentant des anévrismes de l'artère pulmonaire cliniquement occultes, car le risque de rupture est très élevé dans ce contexte [90]. L'aphtose buccale est le signe clinique le plus fréquent du Behçet ; cependant, il manque de spécificité en raison de sa fréquence élevée dans la population générale et par ailleurs en bonne santé. De plus, environ 5 % des patients de Behçet manquent aphtose buccale. Les mêmes considérations sont valables pour l'antigène HLA-B51, souvent utilisé à tort comme biomarqueur diagnostique de Behçet, en raison de sa forte prévalence chez les patients de Behçet, mais l'aphtose peut également être retrouvée chez environ 30 % des personnes non atteintes. Le test de dépistage HLA-B51 et les autres examens de laboratoire ne sont pas inclus dans les critères de classification, car le diagnostic/la classification de Behçet repose actuellement uniquement sur des résultats cliniques [91]. De plus, l'aPL pourrait être présent à faible titre dans Behçet patients. Cependant, l'aphtose buccale et génitale (bipolaire) récurrente et l'uvéïte, lorsqu'elles sont présentes, sont pathognomoniques de la maladie de Behçet et indiquent le bon diagnostic.



Epidémiologie

V. Epidémiologie :

La véritable incidence du SAPL reste inconnue. Les estimations montrent une incidence d'environ 5 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an, avec une prévalence d'environ 40 à 50 cas pour 100 000 personnes aux États-Unis [92].

Les estimations des aPL dans la population générale varient autour de 1 à 5 % et leur prévalence est augmentée chez : les personnes âgées ; divers médicaments; infections (y compris le virus de l'immunodéficience humaine, la varicelle, l'hépatite C, la syphilis, paludisme et lèpre); troubles lymphoprolifératifs; et d'autres maladies rhumatismales auto-immunes (MRA), principalement le lupus érythémateux systémique (LES) [93]. Ainsi, LA a été trouvé dans les concentrations sériques chez les volontaires sains variaient de 1,2 % à 3,8 %, et les concentrations d'aCL variaient de 1 % à 5,6 %. Cette prévalence semble augmenter avec l'âge et, dans une étude concernant des patients âgés de 81 ans en moyenne, la prévalence des aCL, uniquement d'isotype IgG (immunoglobuline G), était même de 51,6% (versus 2,3% chez des patients plus jeunes) .LA serait un signe plus discriminatoire chez les personnes âgées [94]. L'APS Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS ACTION) a systématiquement analysé les études publiées pour produire des estimations de la prévalence de l'aPL de : 6 % dans la morbidité de la grossesse ; 10 % dans la thrombose veineuse profonde (TVP) ; 11 % dans l'infarctus du myocarde ; 14 % d'accidents vasculaires cérébraux ; et 17 % d'accident vasculaire cérébral chez les personnes de moins de 50 ans [93].

Dans l'étude de l' 'Euro phospholipide Project' (Euro-APS) [94], analysant une cohorte de 1000 patients suivis pour un SAPL dans différents centres européens, l'âge moyen d'apparition des premiers symptômes était de 34 ans et l'âge moyen au diagnostic, 42ans. La sex-ratio était de l'ordre de 4.6 femmes pour 1 homme. Le SAPL était primaire chez 53,1% des patients ou associé à un lupus érythémateux systémique (LES - 36,2%), un syndrome «lupus-like» (5%) ou d'autres pathologies (5.7%). Bien que ces cas aient été définis à l'origine comme des SAPL secondaires, cette distinction est maintenant considérée comme moins utile et les critères de classification actuels recommandent que tout trouble associé soit signalé comme SAPL associé à une MRA. Bien que l'aPL se retrouve chez jusqu'à 40 % des patients atteints de LES, seuls 40 % de ces patients développeront un SAPL [93].

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

Epidémiologie

Au terme du suivi de 10 ans de la cohorte Euro-APS, on notait une surmortalité chez les patients porteurs d'un SAPL par rapport à la population générale avec un SMR (Standardized Mortality Ratio) à 1,8 (1,4 – 2,5). L'âge moyen au décès était de 59 ans et les évènements thromboemboliques majeurs en représentaient l'étiologie principale (36,5%). Les autres causes de décès étaient principalement les infections (26,9%), les pathologies néoplasiques (13,9%) et les accidents hémorragiques (10,7%) [94].

CAPS est une variante plus sévère avec thrombose microvasculaire systémique et Morbidité/mortalité élevée, survenant chez 1 % des patients atteints de SAPL [93].



***Diagnostic
biologique***

Diagnostique biologique

VI. Diagnostique biologique :

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une entité clinico-biologique définie par l'association de la survenue de manifestations thrombotiques et/ou de complications obstétricales et la présence persistante des anticorps anti phospholipides (aPLs) au moins 12 semaines d'intervalle détectés soit par des tests de coagulation (anticoagulant circulant de type lupique) soit par des tests immunologiques.

Les critères biologiques du SAPL sont basés sur 3 tests : la recherche d'anticoagulant circulant de type lupique (LA) effectuée par des tests de coagulation, la recherche des anticorps anticardiolipine (aCL) et des anticorps a β 2-GPI détectés par des tests immunologiques [95].

Malgré 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.

L'existence des anticoagulants type lupique est déclenché de façon indirect par l'existence des anticorps antiphospholipides et alors dérégulation du phénomène de coagulation [102, 117].

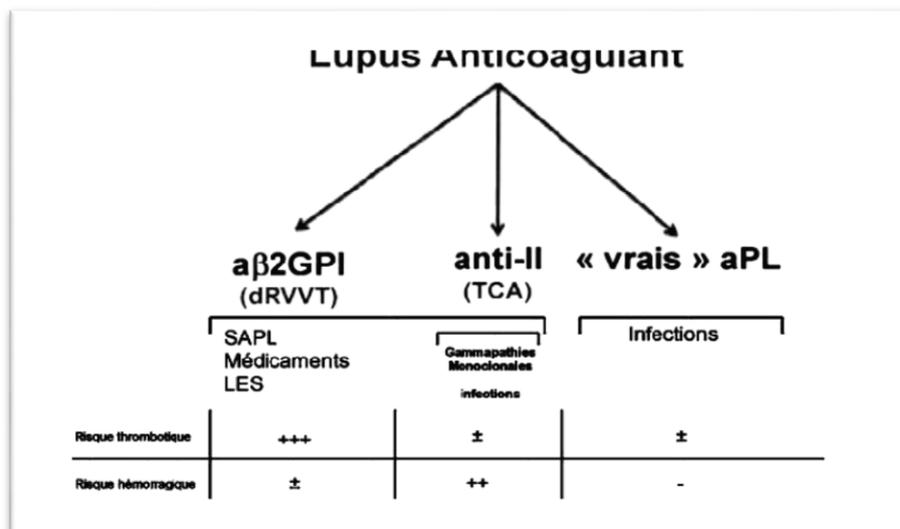


Figure 9 : Anticorps induisant une activité lupus anticoagulant [117].

Diagnostique biologique

L'objectif ici c'est la recherche de temps de céphaline activée (TCA) avec le temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT) et le temps de thromboplastine diluée (TTD) [111].

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 [105].

VI.1. le prélèvement et la technique de recherche :

- Le patient doit être de préférence à jeune.
- Le sang est recueilli par ponction veineuse, non sur cathéter sinon sur cathéter après rejet des 5 à 10 premiers millilitres de sang.
- Si il y a d'autres prélèvements, le tube de l'hémostase après l'écoulement des premiers millilitres de sang pour d'autres analyses.
- Le sang veineux doit être prélevé sur citrate de sodium (soit 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang). Le citrate doit être tamponné à pH 5,1 à 5,3 de façon à assurer un pH entre 7,3 et 7,45 dans l'échantillon plasmatique. Un recueil sur tube CTAD (citrate, théophylline, adénine, dipyridamole) est possible, Tout autre anticoagulant est interdit [107].
- Les tubes polystyrène ne doivent pas être utilisés [106]. L'utilisation de tubes en verre de silicone est recommandée [107]. Il est important de respecter le volume de sang à prélever tel qu'il est indiqué sur le tube fourni par le laboratoire
- L'utilisation du garrot doit être limitée à moins d'une minute [107].
- Le sang doit être homogénéisé plusieurs fois [107].
- Le patient doit idéalement être prélevé avant toute mise sous anticoagulant.

Remarque : Si le patient est sous AVK, le prélèvement doit être effectué une à deux semaines après leur arrêt ou dès que l'INR est inférieur à 1,5 [108].

Pendant la période d'interruption des AVK, il est recommandé d'utiliser une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et d'effectuer le prélèvement au moins 12 heures après la dernière injection.

- Le patient doit également être prélevé à distance d'un évènement thrombotique afin d'éviter les interférences avec le traitement et avec le facteur VIII qui est

Diagnostique biologique

parfois augmenté dans ces situations comme c'est également le cas pendant la grossesse [109].

- Le transport de l'échantillon du site de prélèvement au laboratoire doit se faire à température ambiante. Les conditions réfrigérées ne sont pas recommandées, car il y a un risque d'activation du FVII, de perte du facteur Willebrand et d'activation plaquettaire. Idéalement, il doit être traité dans les deux heures qui suivent la prise de sang [106].
- Lorsque les examens ne sont pas effectués dans un délai de deux à quatre heures, les plasmas déplaquetés doivent être congelés selon la procédure suivante : mettez 1 mL dans des tubes en matériau non mouillable et dont la capacité est adaptée à l'échantillon (pas de volume mort) et La congélation sera la plus rapide possible, si possible en azote liquide, sinon à -70°C plutôt qu'à -20°C [106].
- l'envoi de plasmas congelés devra être effectué dans de la carboglace en quantité suffisante pour que la congélation soit maintenue et dans un emballage approprié, en suivant les recommandations de transport des échantillons de sang humain [106].
- Le plasma ne doit pas contenir de plaquettes résiduelles (moins de 10 G/L) car les plaquettes peuvent libérer des phospholipides qui pourraient neutraliser l'activité anticoagulante d'un éventuel anticoagulant circulant lupique. La présence de plaquettes résiduelles peut être évitée en centrifugeant les tubes de plasma à deux reprises : une première centrifugation de 15 minutes à 2000 g et à 18°C suivie d'une décantation en tube plastique et une seconde centrifugation à plus de 2500 g et à 18°C pendant 10 minutes [109].
- Les performances de la centrifugeuse quant à la vitesse doivent être contrôlées tous les 6 mois [12], la température de centrifugation doit être comprise entre 18 et 22°C [110].
- Les tests sur plasmas congelés-décongelés sont autorisés si une double centrifugation préalable est effectuée. La décongélation devra être effectuée rapidement (deux à trois minutes) à une température de 37°C ; les plasmas doivent ensuite être homogénéisés et les tests effectués sans délai. Le CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) insiste sur l'importance de l'homogénéisation compte tenu du risque de précipitation de certaines protéines induit par la congélation [106].

Diagnostique biologique

- L'échantillon ne contient pas d'héparine (erreur de type de tube, patient sous héparine). Néanmoins, la présence d'héparine peut être détectée par le temps de thrombine [118].

VI .1.1. Test de temps de céphaline avec activateur TCA :

Une étude montre que 50 et 70 % des anticoagulants circulants lupiques sont détectés par TCA [112]. Les différents laboratoires d'hémostase n'utilisent pas toujours les mêmes réactifs, il est extrêmement important d'effectuer les dosages dans le même laboratoire.

L'augmentation du facteur VIII affecte la sensibilité du TCA qui peut être observée dans un contexte inflammatoire et qui peut masquer l'effet d'un anticoagulant circulant lupique de faible activité.

Remarque : le test TCA est sensible et peut être négatif, même en présence d'anticoagulants circulants lupiques. Le Résultat bien révélera en cas de forte suspicion clinique de SAPL, il peut être important de poursuivre les investigations à la recherche d'anticoagulants circulants lupiques même devant un TCA normal [112].

Le TCA c'est un test de dépistage le plus utile pour détecter les déficiences en facteurs VIII, IX, XI et XII pour autant que le temps de prothrombine soit dans l'intervalle de référence. Le TCA correspond au temps de coagulation d'un plasma, décalcifié et déplaquetté, en présence de céphaline, d'un activateur des facteurs de la phase contact et du calcium.

La céphaline est un substitut des phospholipides plaquettaires dont il existe plusieurs formes commercialisées [112].

La sensibilité varie en fonction du réactif utilisé et notamment en fonction de sa composition en phospholipides (concentration totale de phospholipides et concentration de phosphatidylsérine) ainsi que de l'activateur employé avec par ordre décroissant de sensibilité: la silice, l'acide ellagique, le kaolin et la celite [113].

Le temps normal dépend des activateurs et de la céphaline utilisés par chaque laboratoire. Le TCA d'un patient donné doit être comparé au TCA témoin du laboratoire.

Un temps est pathologique pour une valeur supérieure de 6 à 10 secondes

Diagnostique biologique

au-dessus du témoin. Le TCA est normal pour un rapport temps malade/temps témoin (M/T) < 1,2. Il est physiologiquement plus long chez le nouveau-né (normal si M/T < 1,3) [111].

On utilise dans la pratique les réactifs suivant :

- **Céphaline** : un substitut des phospholipides plaquettaires [114].
- **Activateur** : la silice, ou l'acide ellagique, ou le kaolin, ou la celite [114].
- **Chlorure de calcium** 25 mmol [114].

Les étapes à suivre pour la réalisation du test sont les suivantes [114] :

- Mettre le tube contenant le chlorure de calcium dans un bain à 37°C pendant 5min avant usage.
- Mettre deux tubes en verre dans le bain à 37°C et pipeter 0,1 ml du réactif donné (céphaline + activateur).
- Pipeter 0,1 ml de plasma témoin dans le premier tube.
- Déclencher le chronomètre et mélanger.
- Ajouter 0,1 ml de plasma à tester dans le deuxième tube et mélanger.
- Une fois écoulé le temps d'incubation recommandé, ajouter successivement 0,1 ml de chlorure de calcium dans chaque tube et déclencher à nouveau le chronomètre, Mélanger, Noter le temps nécessaire à la formation du caillot.
- Pour la technique manuelle, effectuer tous les tests en double. Les temps de coagulation des deux tubes ne devraient pas varier de plus de 10%.
- Pour les tests automatisés comportant un coefficient de variation inter-essai de moins de 5%, il est généralement accepté qu'il n'est pas nécessaire de réaliser les dosages en double.
- Les recommandations du fabricant du réactif employé devraient être respectées.
- Le temps d'incubation varie en général de deux à cinq minutes.
- Il est important que la période d'incubation soit chronométrée avec précision, parce que des écarts auront une influence sur les temps de coagulation. Les incubations plus longues raccourciront le temps de coagulation pour un réactif donné [111].
- Allongements du TCA : Un allongement spontané du TCA de plus de 10 secondes par rapport au témoin, avec temps de Quick normal, autrement dit un allongement

Diagnostique biologique

isolé du TCA traduit soit un déficit en l'un des facteurs de la voie intrinsèque (endogène) de la coagulation, soit l'existence d'un anticoagulant circulant [111].

- Les déficits de la voie intrinsèque les plus fréquents sont l'hémophilie A (déficit en VIII) et B (déficit en IX). Maladie héréditaire dont la transmission est récessive liée au sexe (elle est transmise par les femmes qui sont conductrices mais non atteintes), l'hémophilie se traduit par des hématomes parfois graves, des hémarthroses douloureuses, déformant les articulations.
- Le temps de saignement, le temps de Quick sont normaux. L'allongement du TCA est corrigé par un plasma normal, ce qui montre qu'il n'y a pas d'anticoagulant circulant. Le facteur VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B) est effondré.
- Selon la concentration de ce facteur, on distingue des hémophilies majeures (moins de 1% de facteur hémophilique), modérées (entre 1 et 5%) et mineures (5 à 25%) [111].
- Dans La maladie de Willebrand, le TCA est allongé proportionnellement au déficit fonctionnel en facteur VIII mais, à la différence de l'hémophilie, le temps de saignement est également augmenté. Le diagnostic repose sur l'étude de l'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine, le dosage (immunologique ou fonctionnel) du FvW et du FVIII [111].
- Autres déficits beaucoup plus rarement, l'allongement du TCA traduit un déficit en facteurs du système contact : facteur XI ou XII congénital ou acquis (syndrome néphrotique) exceptionnellement en prékallikréine (PK) ou kininogène de haut poids moléculaire (KHPM). Seul le déficit en facteur XI (maladie de Rosenthal) est symptomatique [111].
- La présence d'un anticoagulant circulant en l'absence de traitement par l'héparine ou de déficit congénital de la voie intrinsèque, un allongement du TCA évoque la présence d'un anticoagulant circulant [111].

VI.1.2. Le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) :

- Il détecte un anticoagulant circulant lupique non dépisté par les autres tests, il n'est influencé ni par la présence d'héparine, ni par les déficits touchant les facteurs VII, VIII, IX ou les facteurs de contact ou par les inhibiteurs, même de titre élevé, spécifiquement dirigés contre ces facteurs [111].

Diagnostique biologique

- Le venin de la vipère de Russell (RVV) active directement le facteur X, qui active à son tour la prothrombine en présence de phospholipides, d'ions calcium et de facteur V [115].
- Le dRVVT prolongé peut donc être dû à la présence d'inhibiteurs anti-phospholipides, mais aussi par une déficience ou une anomalie des facteurs II, V, X ou du fibrinogène. Si le temps de coagulation du dRVVT est supérieur à l'intervalle de référence établi localement, le test est refait en remplaçant les phospholipides par des plaquettes lavées et lysées par congélation-décongélation. Une correction du temps de coagulation par cette substitution indique la présence d'un anticorps antiphospholipides [115].

➤ **Les procédures :**

- Pour préparer 0,05 mol Imidazole (tampon glyoxaline) pH 7,3 , dissoudre 3,4 g d'imidazole et 5,85 g chlorure de sodium dans 800 ml d'eau distillée ajuster le a pH à 7,3 avec de l'HCl 1 mol et compléter à 1 litre avec de l'eau distillée [115].
- pour préparer le Venin de vipère de Russell, Ajouter 2 ml d'eau distillée à 0,2 mg de venin pour obtenir 0,1 mg/ml, congeler à -35 °C ou à une température inférieure, en aliquotes de 20 µl. Pour l'utilisation, décongeler et diluer à approximativement 1 partie pour 500 dans du tampon imidazole (10 µl dans 5 ml) pour obtenir du venin de vipère de Russell dilué (dRVV) [115].
- Reconstituer avec de l'eau distillée conformément aux directives du fabricant [115].
- Chlorure de calcium 25 mmol.
- des plaquettes humaines normales sont lavées et lysées par congélation-décongélation pour exposer les phospholipides pro coagulants [115].
- Plasma normal poolé doit être préparé soigneusement afin de s'assurer qu'un nombre minimal de plaquettes résiduelles soient présentes. Il peut être pratique d'utiliser le plasma normal poolé décrit, pourvu que le plasma poolé soit centrifugé à deux reprises avant d'être congelé [115].

➤ Les étapes ci-dessous sont à suivre pour la réalisation du test [115] :

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

Diagnostique biologique

3. Ajouter 0,1 ml de RVV dilué (RVV à la température ambiante) ; Mélanger et laisser incuber pendant exactement 30 secondes à 37 °C.
4. Ajouter 0,1 ml de chlorure de calcium 25 mM préchauffé. Mélanger et démarrer le chronomètre.
5. Chronométrer la formation du caillot effectuer tous les tests en double ; Le plasma normal poolé devrait avoir un temps de coagulation (Tc) entre 30 et 35 secondes :
 - Si le Tc < 30 secondes, diluer davantage la solution de RVV en ajoutant plus de tampon imidazole.
 - Si le Tc > 35 secondes, ajouter plus de la solution stock de RVV. Répéter le test sur du plasma normal poolé jusqu'à l'obtention d'un temps entre 30 et 35 secondes.
6. Préparer une dilution de 1/8 de PL dans du NaCl 0.9% ; par exemple, en ajoutant 0,1 ml de PL à 0,7 ml de NaCl.
7. Répéter les étapes 1 à 5 en remplaçant les PL non dilués par la dilution de PL préparée ci-dessus
 - Si le Tc (précédemment de 30 à 35 secondes) est désormais prolongé à 35 - 40 secondes cela indique que la concentration en PL est suffisamment basse pour rendre le test sensible aux anticorps phospholipides.
 - Si le Tc dépasse 40 secondes, répéter les étapes 1 à 5 en utilisant du PL dilué 1/4. Si le temps de coagulation demeure entre 30 et 35 secondes, répéter les étapes 1 à 5 en utilisant du PL dilué 1/16.
 - Si le temps est entre 35 et 40 secondes, passer à l'étape suivante.
8. Avec cette solution de RVV (qui donne un temps de coagulation entre 30 et 35 secondes avec du PL pur et du plasma normal poolé) et la dilution de phospholipide qui donne un temps de coagulation de 35-40 secondes, répéter les étapes 1 à 5, en substituant le plasma normal poolé par le plasma du patient.
9. Calculer le rapport des temps de dRVV (dRVVT) : diviser le temps du patient par celui du dRVVT obtenu avec le plasma normal poolé (rapport de dRVVT).
10. Les étapes 1 à 5 sont maintenant répétées en utilisant le plasma normal poolé, et le plasma à tester, en substituant les PL par des plaquettes lavées et lysées par congélation décongélation. Cette procédure est nommée procédure de neutralisation plaquettaire (PNP). À l'étape 2, le mélange est incubé pendant 10

Diagnostique biologique

minutes. Le rapport du temps du plasma à tester divisé par le temps du plasma normal poolé est calculé pour la PNP [115].

VI.1.3. Temps de thromboplastine diluée (TTD) moine spécifique :

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 [116].

VI.1.4.L'activité inhibitrice :

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

Une absence de correction des tests de dépistage après le mélange signe la présence d'un inhibiteur, également appelé anticoagulant circulant, qui peut être un aPL ou un inhibiteur dirigé contre un facteur de la coagulation. Il est actuellement conseillé de réaliser le test dans les 30 minutes suivant le mélange.

Cependant, certains LA (environ 10%) présentent une activité inhibitrice progressive et ne pourront être mis en évidence qu'après une incubation du mélange 2 heures à 37°C. On peut interpréter le résultat du mélange par comparaison au 99e percentile déterminé localement ou par le calcul de l'indice de Rosner selon la formule : $100 \times [\text{TCA mélange} - \text{TCA témoin}] / \text{TCA patient}$. Une valeur de l'indice de Rosner supérieure ou égale à 15 signe habituellement la présence d'un anticoagulant circulant. En absence de correction, il est recommandé de procéder à un temps de thrombine pour détecter une éventuelle présence d'héparine.

Le dRVVT s'inscrit habituellement dans un test intégré où le plasma est testé en parallèle sur deux réactifs, l'un contenant très peu (test de dépistage) et l'autre

Diagnostique biologique

beaucoup (test de confirmation) de phospholipides. L'étape du mélange n'est alors plus indispensable elle est donc peu réalisée en pratique [114].

Tableau 01 : Résultat des valeurs selon le test utilisé.

Tests	TCA	dRVVT	TTD
Formule	Indice de Rosner =100X [(TCA mélange – TCA témoin) / TCA patient]	Temps du mélange / Temps du patient	Temps du mélange / Temps du patient
Résultat	Inferieura12=négative Entre 12 e15=douteux Supérieurea15=positive	Inferieura1,1=négative Entre1,1et1,2=douteux Supérieurea1,2=positive	Inferieura1,1=négative . Entre1 ,1,et1,2=douteux Supérieur a1,2=positive.

Pour distinguer les LA des inhibiteurs dirigés contre un facteur de la coagulation, il faut refaire le ou les tests de dépistage allongés en présence d'un excès de phospholipides. Si l'inhibiteur présent est bien un LA, on observe une correction au moins partielle de l'allongement du test.

Les phospholipides apportés doivent être en bicouches ou en phase hexagonale et l'utilisation d'extraits plaquettaires comme source de phospholipide est à proscrire car peu reproductible. Le résultat est exprimé en pourcentage de correction : [(dépistage – confirmation) / dépistage] x 100 ou, plus simplement, en ratio (dépistage/confirmation).

Dans tous les cas la valeur limite du test doit être déterminée localement par le calcul du 99e percentile [115].

Exclusion d'une coagulopathie associée une fois la présence d'un LA affirmée, il est nécessaire d'éliminer une autre cause d'allongement des tests de dépistage possiblement présente et masquée par le LA. Devant un allongement très marqué du TCA ou du dRVVT il est donc nécessaire d'explorer respectivement les facteurs de la

Diagnostique biologique

voie endogène (VIII, IX, XI et XII) ou les facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII et X) [109].

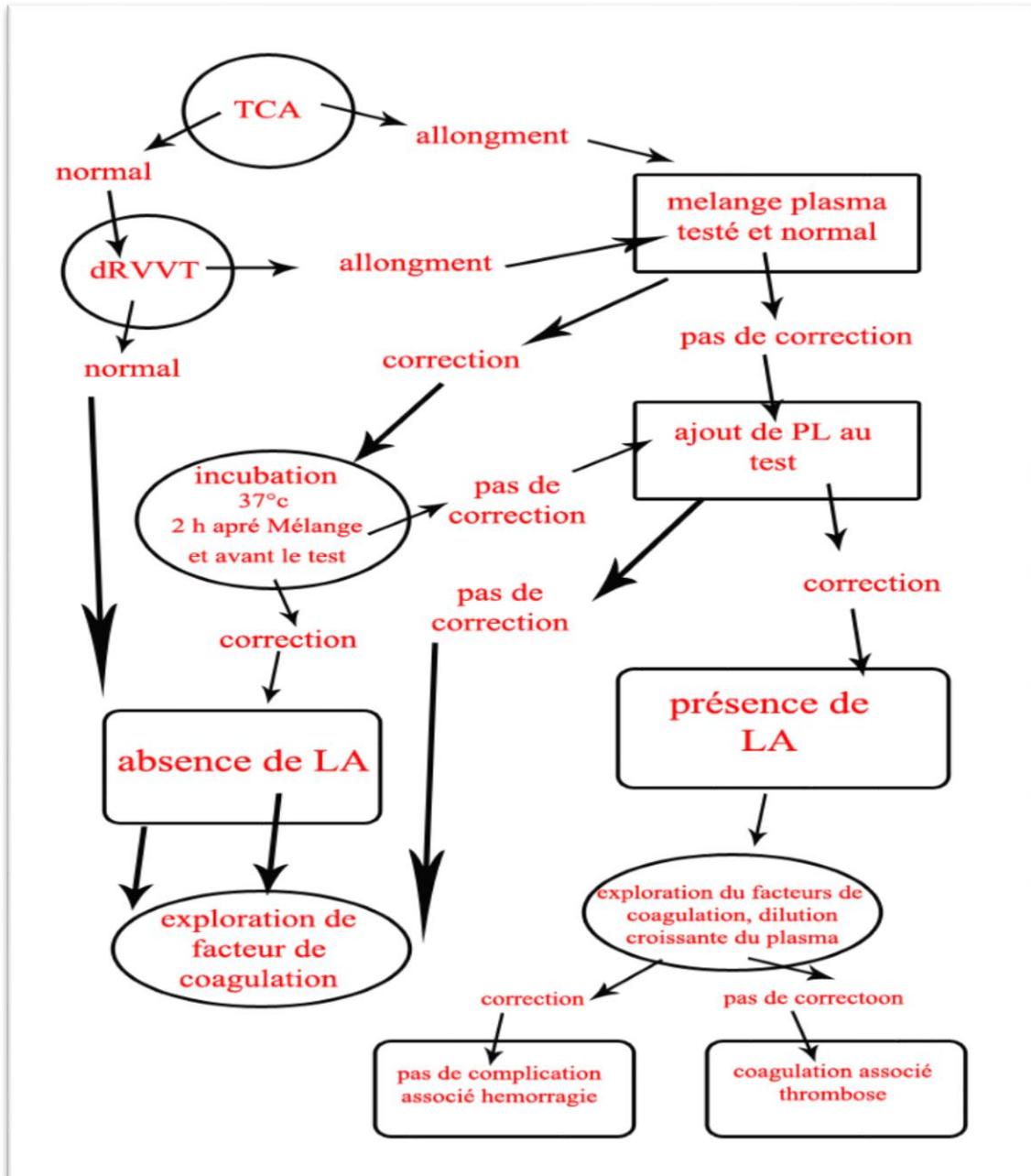


Figure 10 : Mise en évidence du lupus anticoagulant [109].

Diagnostique biologique

VI.2. Tests immunologiques du syndrome antiphospholipides :

Elisa comporte au moins 3 tests des trois anticorps antiphospholipides le plus conventionnels ceux qui reconnaissent le domaine 1 de la β_2 -GPI , ceux reconnaissant les autres domaines de la β_2 -GPI et ceux reconnaissant uniquement la cardioline de façon indépendante de la β_2 -GPI .

Les quantités des anticorps antiphospholipides sont exprimées en unités GPL pour IgG et MPL pour IgM.

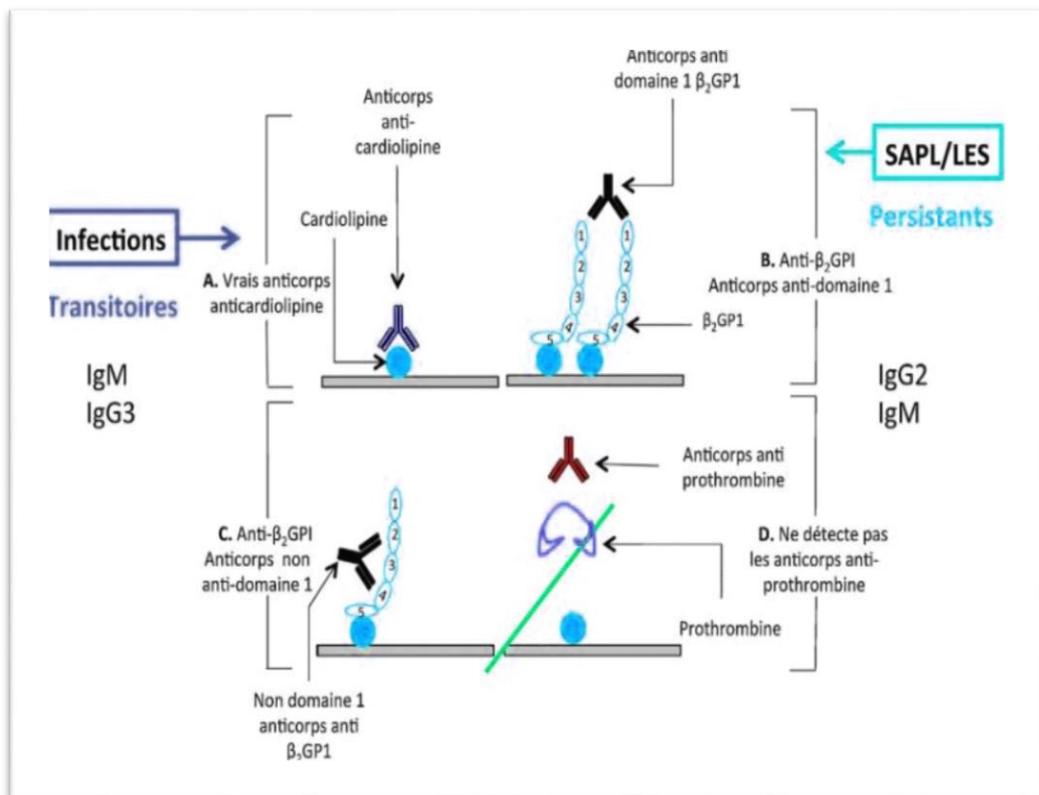


Figure 11 : Anticorps détectés par l'ELISA [119].

Diagnostique biologique

VI.2.1. Anticorps anti- β 2-glycoprotéine I:

La β 2-GPI Elle est organisée en 5 domaines, les anticorps les plus pathogènes reconnaissent une séquence peptidique sur le domaine 1 de la β 2-GPI.

Le test ELISA est très spécifique mais moins sensible, un triple test pour les aCL et les a β 2-GPI, ainsi que pour le LA, est conseillé.

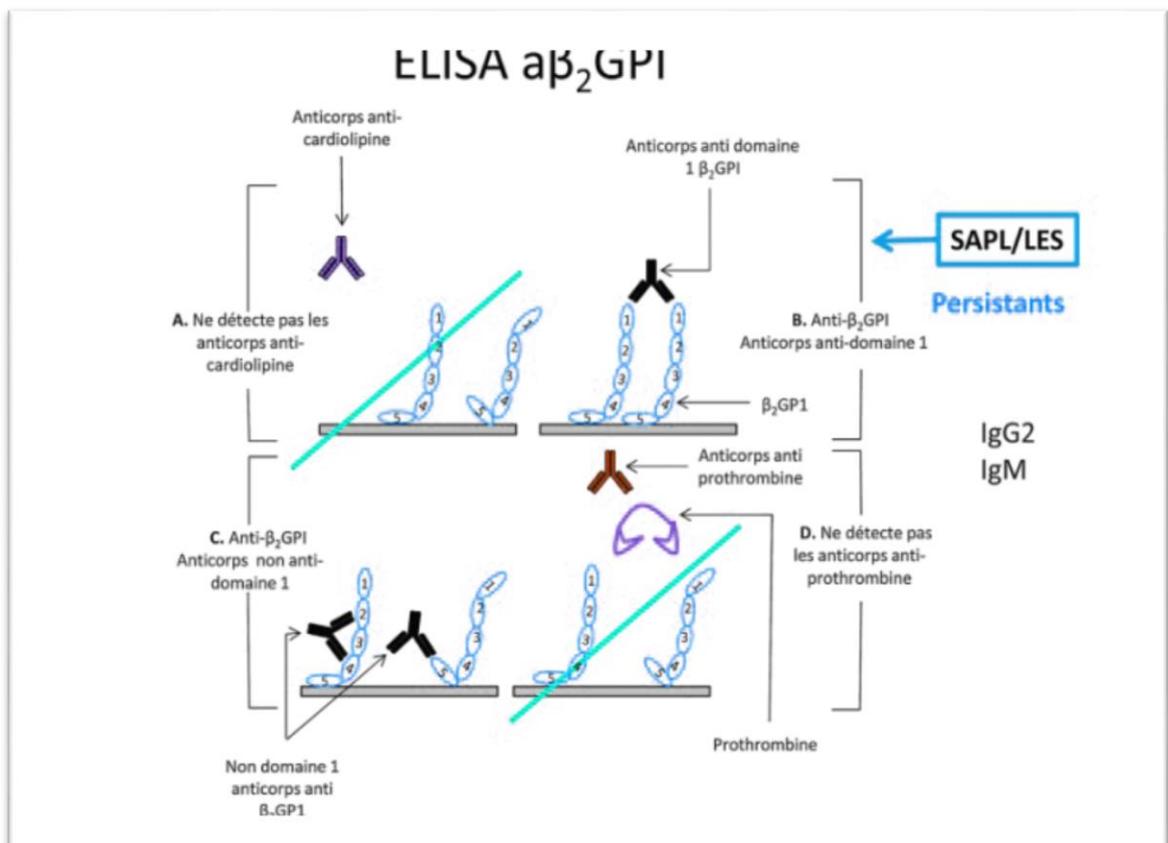


Figure 12 : Anticorps détectés par l'Elisa a β 2-GPI [119].

Diagnostique biologique

VI.2.2. Anticorps anticardiolipine :

Le test des anticorps aCL a une sensibilité élevée mais une spécificité faible, en particulier chez les patients asymptomatiques, un triple test pour les aCL et les a β 2-GPI, ainsi que pour le LA, est conseillé.

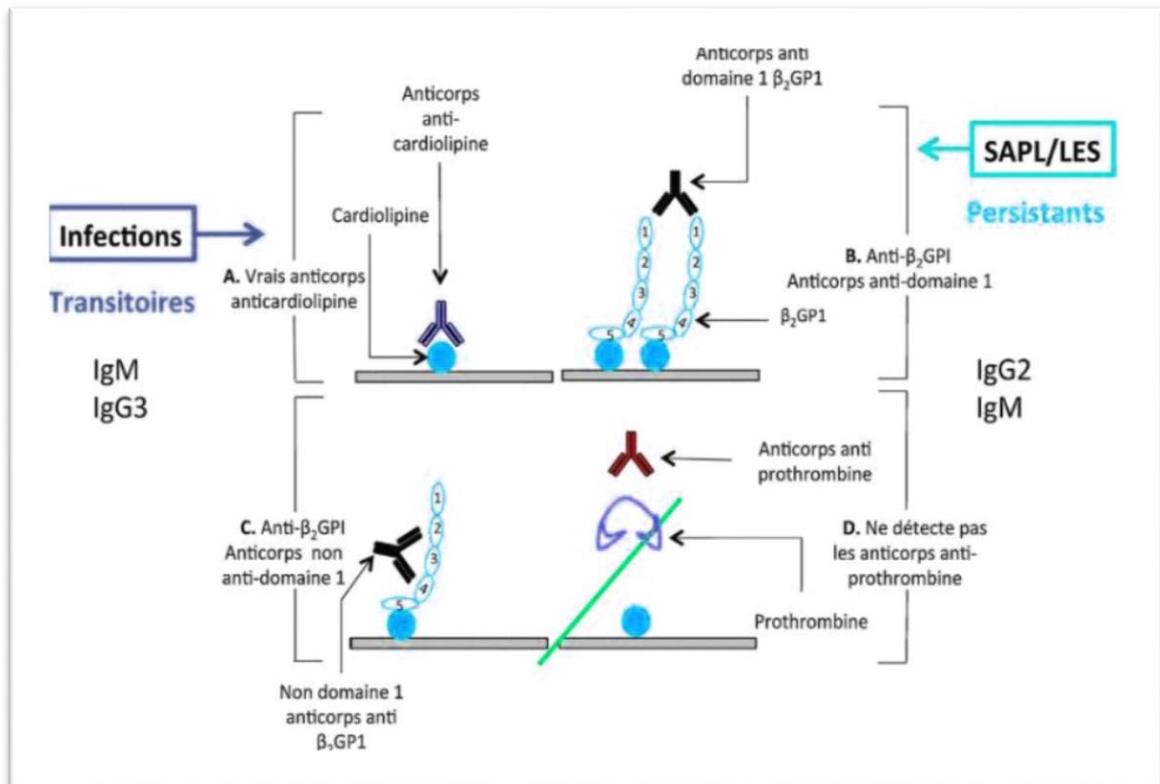


Figure 13 : Anticorps détectés par l'ELISA [119].

VI.2.3. Le Principe du test Eliza pour la recherche des anticorps antiphospholipides :

C'est une méthode en sandwich on utilisant les paramètres suivant : La microplaque peut être irradiée ou non, ce qui va influencer la densité de β_2 -GPI fixée.

Le tampon de saturation et/ou de dilutions des échantillons peut varier dans son contenu en cofacteurs ou en protéines saturantes.

La qualité de l'antigène adsorbé est essentielle, en particulier dans le cas de la β_2 -GPI, dont les conditions d'extraction et de purification varient d'une source à l'autre.

Diagnostique biologique

Le temps d'incubation des sérums est aussi à prendre en compte, car il varie de 15 minutes à 1 heure selon les trousse et il faudra éviter des temps trop courts (< 30 minutes), parce que les aCL et les β 2-GPI sont des anticorps de faible avidité.

L'antisérum conjugué peut être un antisérum polyspécifique (anti-IgG + IgM + IgA) ou monospécifique, anti-IgG ou anti-IgM. L'intérêt de la recherche de l'isotype IgA n'est pas certain, en particulier pour les aCL.

Tableau 02 : Détection des anticorps aCL et β 2-GPI par ELISA : paramètres de variabilité des résultats [120].

Paramètre	Spécificités
La microplaque	<ul style="list-style-type: none">• irradiée, non irradiée
Le tampon de saturation	<ul style="list-style-type: none">• additionné de sérum animal ou de β2-GPI (aCL).• additionné d'albumine bovine, de gélatine, de tween 20 (anti β2-GPI).
L'antigène	<ul style="list-style-type: none">• cardiolipine, mélange de phospholipides.• β2-GPI humaine purifiée ou recombinante.
L'antisérum conjugué	<ul style="list-style-type: none">• anti-immunoglobuline humaine (G, M, A).• anti-IgG ou anti-IgM.• anti $\text{fc}\gamma$ ou $\text{fc}\mu$.

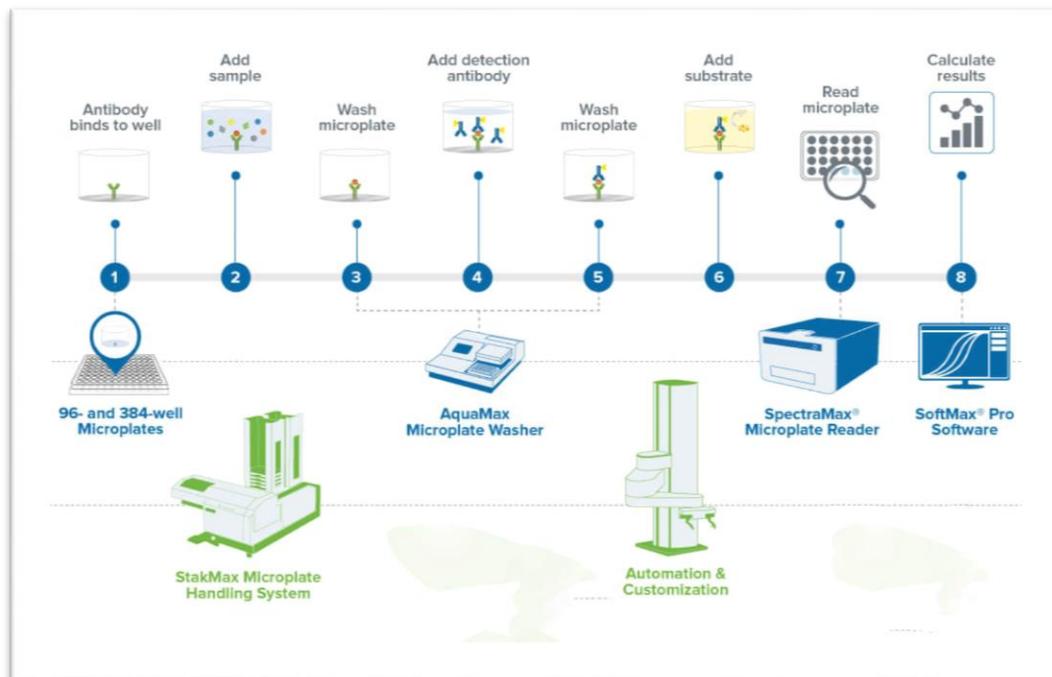


Figure 14 : Mise en évidence du test ELISA

Avant de réaliser le test ELISA et pour un résultat plus vrai, l'ISTH a publié des recommandations techniques [121] :

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

Diagnostique biologique

VI.2.4. Interprétation des résultats :

Le diagnostic biologique est simple en cas de triple positivité (LA, aCL, a β 2-GPI), les patients symptomatiques et asymptomatiques présentant des résultats de laboratoire triples positifs : LA positif, aCL (IgG ou IgM > 40 GPL) et a β 2-GPI (IgG ou IgM > 99e percentile) doivent être considérés comme présentant un risque élevé de survenue de futures manifestations du SAPL sinon en cas de les résultats révèlent une positivité dissociée le risque est moindre [122].

Tableau03 : Interprétation des résultats.

aCL+/a β 2-GPI-	aCL-/a β 2-GPI+
Infections, tumeurs, manque de sensibilité de l'ELISA β 2-GPI, a β 2-GPI ne reconnaissant que la β 2-GPI animale.	épitope au niveau du site de liaison aux phospholipides (domaine V), a β 2-GPI ne reconnaissant que la β 2-GPI humaine,

Il existe différents scores afin d'aider les cliniciens à classer leur patient vis-à-vis de leur risque thrombotique :

Le score APL-S : est un score purement biologique, 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 [132].

Le score GAPSS : est un score clinicobiologique d'évaluation du risque thrombotique [133].

- aCL IgG/IgM+ : 5 points
- a β 2-GPI IgG/IgM+ : 4 points
- LA+ : 4 points
- aPE/aPT IgG/IgM : 3 points
- hypertension artérielle : 3 points
- dyslipidémie : 3 points.

Un score supérieur à 16 semble être un bon marqueur prédictif d'événements thrombotiques [134].

Diagnostique biologique

VI.2.4.1. Mise en évidence du SAPL en clinique :

En clinique, la recherche des anticorps antiphospholipides est posée quand il y' a ces symptômes chez le patient [135] :

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

➤ Les tests qui sont à prescrire en première intention :

- la recherche d'anticoagulant circulant de type lupique (dRVVT, TCA sensible au LA).
- la recherche d'aCL (ELISA) IgG \pm IgM.
- la recherche d'a β 2-GPI (ELISA) IgG \pm IgM.

➤ En seconde intention, il pourra être réalisé :

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

VI.2.4.2. Classification des patients selon le type et le nombre des anticorps antiphospholipides (aPLs) présents [136,137] :

- **Type I** : présence d'au moins deux critères biologiques.
- **Type II** : présence d'un seul critère biologique.

Diagnostique biologique

- **Type IIa** : présence d'un LA isolé.
- **Type IIb** : présence d'un aCL isolé.
- **Type IIc** : présence d'un d'anti a β 2-GPI isolé.

VI .2.4.3.SAPL séronégatif :

Sont les patients présentant des manifestations cliniques de SAPL mais dont les recherches répétées des critères conventionnels biologiques internationaux (aCL ou a β 2-GPI ou LA) restent négatives [138].

Le dg est posé par la recherche des aCL d'isotype IgA, des anticorps aPE, anti-acidephosphatidique, antiphosphatidylinositol, des anticorps anti-prothrombine, anti-protéine C, anti-protéine S, antiannexine V, un syndrome néphrotique, envisager l'effet «masquant» d'un traitement corticoïde. répéter les recherches des aPL à 3 et 6 mois [139].

IgG sont les anticorps les plus dominantes mais dans certains situation dans un SAPL purement obstétrical IgM est prédominants, les anticorps IgA sont existes mais insuffisantes pour qu'ils soient intégrés dans les critères diagnostiques du SAPL [123].

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

VI.3. Autres tests immunologiques du SAPL:

Sont de nouveaux tests qui ont été associés à des manifestations cliniques du SAPL : les isotypes IgA aCL et IgA a β 2- GPI, les anticorps dirigés contre d'autres protéines plasmatiques (comme la prothrombine, la vimentine et l'annexine V), ainsi que contre les phospholipides anioniques (comme la phosphatidylsérine, la phosphatidyléthanolamine, le phosphatidylinosol), et les complexes protéines / phospholipides.

Diagnostique biologique

VI.3.1. Anti-phosphatidyléthanolamine :

La présence d'anticorps anti-phosphatidyléthanolamine semble être associée aux complications obstétricales et aux événements thrombotiques [124, 125].

Certains patients ayant des aPE positifs isolés (LA⁻, aCL⁻, aβ2-GPI⁻) peuvent présenter des signes cliniques de SAPL [126].

VI.3.2. Anticorps antiprothrombine :

Ils peuvent être mise en évidence par un ELISA antiprothrombine humaine [127], Ils seront à rechercher essentiellement lors de l'association d'un LA avec une hypoprothrombinémie.

VI.3.3. Anticorps anti-phosphatidylsérine/prothrombine:

Les anticorps dirigés contre le complexe PS/PT sont associés chez les patients avec SAPL à la présence d'un LA [128]. ainsi qu'à la survenue d'événements thromboemboliques [128], avec une meilleure corrélation avec le risque thrombotique que aPT [129, 130].

VI.3.4. Dosage des isotypes IgA aCL et IgA aβ2-GPI:

les anticorps aβ2-GPI d'isotype IgA étaient associés de manière significative à la thrombose.

Possible que le dosage de l'isotype IgA (en particulier aβ2-GPI IgA) était positive en cas où le SAPL était suspecté, mais les tests IgG et IgM étaient négatifs [131].

VI.3.5. Résistance à l'annexine V :

Un test de coagulation évaluant la résistance à l'annexine V a été mis au point et est un marqueur supplémentaire de risque thrombotique chez les patients ayant des aPLs.

VI .4. Les anticorps antidomaine 1 de la β2-Glycoprotéine I :

Ils sont principalement retrouvés en cas de profil biologique triple positif des anticorps antiphospholipides, avec une valeur moyenne significativement plus élevée par rapport aux patients « double positif » et « simple positif » [100].

Diagnostique biologique

De plus, les $\alpha\beta 2\text{GpI-dm1}$ semblent être positivement corrélés avec les antécédents thromboemboliques et obstétricaux des patients [101].

VI.5. Le test de génération de thrombine :

Le test de génération de thrombine (TGT) (figure 15) est un test global de coagulation qui semble être mieux corrélé aux manifestations hémorragiques ou thrombotiques des patients ayant des anomalies constitutionnelles de l'hémostase, comparé aux autres tests de routine.

Certaines études ont rapporté un intérêt du TGT dans le SAPL.

Une étude française a montré un ETP (courbe de génération de thrombine) et un pic de thrombine significativement plus élevé chez les patients avec SAPL par rapport à une population témoin [99].

Cette étude a également montré un ETP plus élevé dans le SAPL obstétrical comparé aux SAPL avec antécédents thromboemboliques [99].

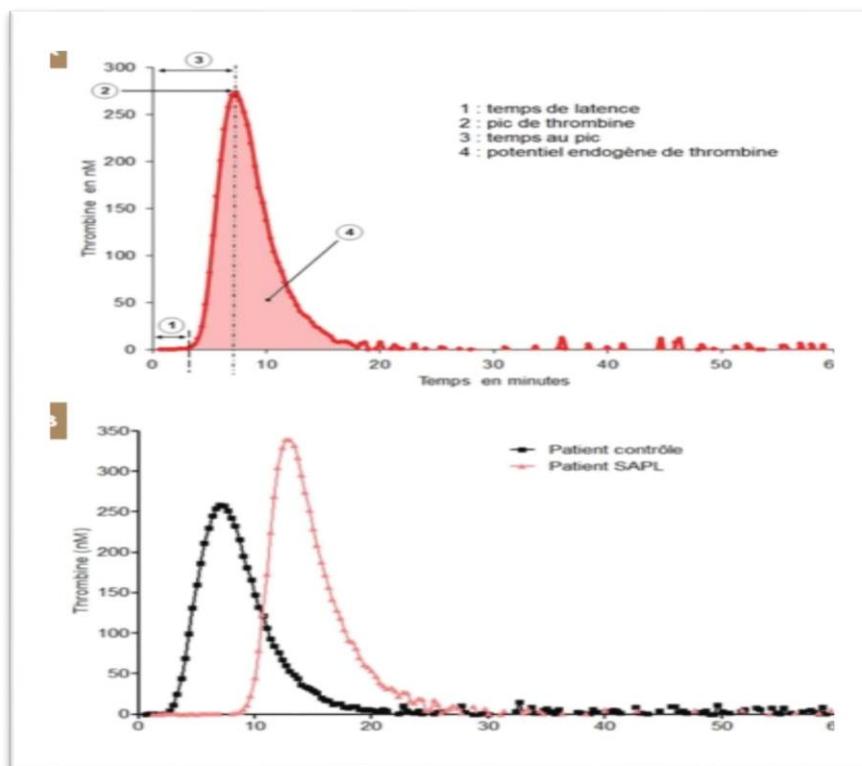


Figure 15 : Le test de génération de thrombine

Diagnostique biologique

- A. Courbe normale de génération de thrombine avec les principaux paramètres d'intérêt. Le temps de latence (en minutes) correspond à la phase d'initiation de la coagulation. Le pic de thrombine correspond à la concentration maximale de thrombine en nM et le potentiel endogène de thrombine ou ETP (en nM.minutes), évalué par l'aire sous la courbe, correspond à l'activité hémostatique totale de la thrombine générée lors du test.
- B. Courbes de TGT normale et chez un patient présentant un SAPL. En cas de SAPL, un allongement du temps de latence et une augmentation du pic de thrombine sont rapportés.

Diagnostic biologique

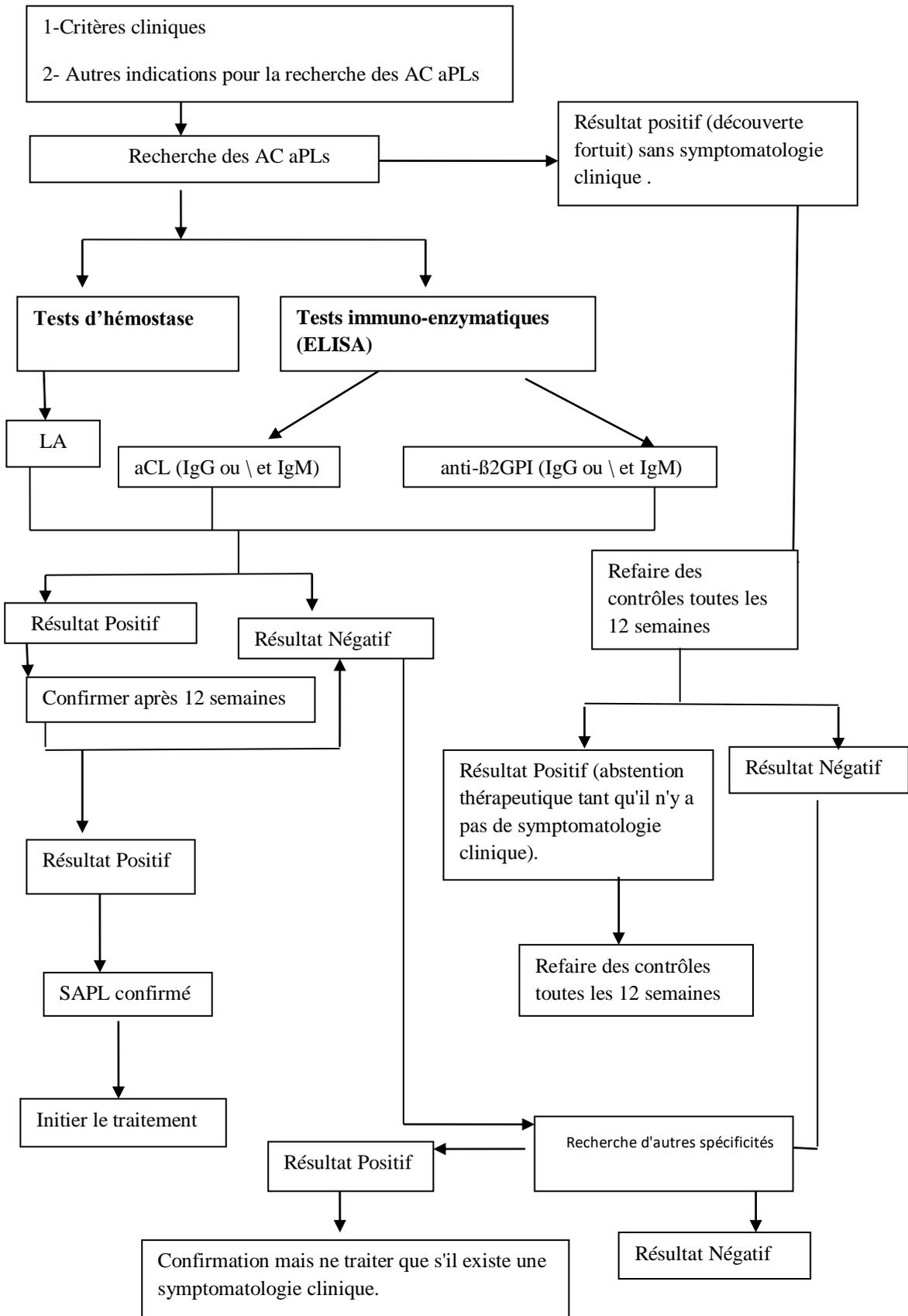


Figure 16 : algorithme décisionnel Pour la recherche des anticorps antiphospholipides.



Traitement

Traitement

VII. Traitement

VI.1. Traitement du SAPL thrombotique :

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

VI.1.1. prophylaxie primaire des thromboses :

a : Aspirine

b : Hydroxychloroquine

➤ Deux situations pouvant se présenter assez fréquemment

LES n' ayant pas de thrombose et chez lesquelles on détecte des aPLs persistants	<ul style="list-style-type: none">• Mesure générales• Hydroxychloroquine• Aspirine
Pathologie vasculaire placentaire sans antécédents de thrombose (SAPL obstétrical)	<ul style="list-style-type: none">• Aspirine

➤ Une situation plus rare découverte d'un antiphospholipide asymptomatique isolé

• Aspirine

VI.1.2. prophylaxie secondaire des thrombotique :

Thrombose veineuse	<ul style="list-style-type: none">• AVK au long cours pour tous avec un objectif d INR entre 2 et 3.
Thrombose artérielle	<ul style="list-style-type: none">• AVK +aspirine avec un objectif d INR entre 2 et 3.• AVK avec un objectif d INR supérieur à 3.

Traitement

Patients présentant une thrombose veineuse ou artérielle ne répondant pas aux critères du SAPL	<ul style="list-style-type: none"> Traitement selon les recommandations habituelles pour la thrombose artérielle ou veineuse.
---	--

VI.1.3. Durée de traitement :

- SAPL défini avec thrombose :
- Traitement au long cours par anticoagulants
 - 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.

VI.2. Traitement du SAPL obstétrical :

Biologie APL	ATCD obstétricaux	ATCD thrombose	Traitement pendant la grossesse	postpartum
Oui	Non	Non	Aspirine seule	HBPM à dose préventive (4 à 6 semaines).
Oui	oui	Non	Aspirine +HBPM à dose préventive	HBPM à dose préventive (4 à 6 semaines).
Oui	Oui ou non	Oui	Aspirine + HBPM (curative)	Pour suite HBPM avec relais AVK.

VI.3. Traitement du CAPS :

Le traitement repose sur une anticoagulation efficace, même en cas de thrombopénie, par héparine ou héparine de bas poids moléculaire (en l'absence d'insuffisance rénale), une corticothérapie (débutée habituellement en bolus) et des échanges plasmatiques et/ou des immunoglobulines intraveineuses. L'éculizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre un composant du système du complément (C5), pourrait être efficace, comme au cours d'autres microangiopathie [140].



Analyse d'article

Analyse d'article

VIII. Analyse d'article :

Le Profil en Anticorps anti phospholipides chez un groupe de patients atteints du Covid-19 en Algérie: Ines ALLAMa , Kahina BENSAlDa , Meriem KIHELlIa , Anssam BEZZAZa , Ahmed KADlIb , Mourad OUALlIf , Rachida KHELLAFIc , Dalila MEKIDECHEd , Assia KHELIOUENb , Soraya AYOUBe , Mohamed Redha HAMIDIf , Merzak GHARNAOUTg , Reda DJIDJIKa, 2020
Revue Algérienne d'Allergologie , 27-05-2020 CHU Béni-Messous, Alger.

Dans cette étude sur le profil en aPLs chez un groupe de patients atteints du Covid-19 en Algérie, 45 patients diagnostiqués avec une infection SARSCoV-2 ont été inclus dans cette étude. Les anticorps anti $\beta 2$ glycoprotéines 1 ($\beta 2$ GP1) d'isotype IgG, IgM et les IgA , les anti cardiolipines (ACL) ont été recherchés par une technique immuno-enzymatique (ELISA) , Les anticorps anti $\beta 2$ glycoprotéines 1 ($\beta 2$ GP1) d'isotype IgG, IgM et les IgA anti cardiolipines (ACL) sont considérés positifs pour des valeurs supérieures à 20 U/ml,La resultat est positive chez 39 % des patients .La positivité des aPLs chez les patients Covid-19 pourraient donc faire envisager l'administration d'un traitement anticoagulant précoce et d'éviter le risque de survenu de thromboses.



ARTICLE ORIGINAL

Profil en Anticorps anti phospholipides chez un groupe de patients atteints du Covid-19

Anti phospholipid antibody profile in a group of Algerian Covid-19 patients

Ines ALLAM^a, Kahina BENSAlD^a, Meriem KIHELlI^a, Anssam BEZZAZ^a, Ahmed KADlI^b, Mourad OUALlI^f, Rachida KHELLAFI^c, Dalila MEKIDECHE^d, Assia KHELIOUEN^b, Soraya AYOUB^e, Mohamed Redha HAMIDl^f, Merzak GHARNAOUT^g, Reda DJIDJIK^a

^a Service d'Immunologie médicale, CHU Béni-Messous, Alger

^b Service de pneumologie A, CHU Béni-Messous, Alger

^c Service de pneumologie B, CHU Béni-Messous, Alger

^d Service de pneumologie C, CHU Béni-Messous, Alger

^e Service de médecine interne, CHU Béni-Messous, Alger

^f Service de réanimation médicale, CHU Béni-Messous, Alger

^g Service de pneumologie, phtisiologie et d'allergologie, EPH Rouïba, Alger

Article reçu le 27-05-2020 ; accepté le 27-05-2020

Analyse d article

Le Profils biologiques du syndrome des anticorps antiphospholipides au cours du lupus érythémateux systémique dans l'ouest algérien : TAOULI-DIB, Katia Mansouria, Anti-phospholipide, Anticorps anti-B2GPI 2006, Le centre hospitalier de Tlemcen.

Dans cette étude sur les profils biologique SaPL au cours LES dans l'ouest algérien, cette étude transversale d'une population de l'ouest Algérien est réalisée entre septembre 2003 et décembre 2005 au laboratoire d'hémobiologie du centre hospitalier de Tlemcen, Patients et méthodes : cette étude a porté sur 60 patients présentant le lupus érythémateux systémique et 62 donneurs du sang. Les anticorps anti-B2GPI ont été dosés par ELISA et les lupus anticoagulants par les tests de coagulation selon les critères de L'ISTH .La présence des antiphospholipides, persistante à deux occasions espacées de 3 mois était détectée chez 40% des patients lupiques et 3.5% des donneurs de sang.

Depot institutionnel de l'Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen UABT / Département de Médecine / Doctorat Médecine

Veuillez utiliser cette adresse pour citer ce document : <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/3047>

Titre:	PROFILS BIOLOGIQUES DU SYNDROME DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES AU COURS DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE DANS L'OUEST ALGERIEN
Auteur(s):	TAOULI-DIB, Katia Mansouria
Mots-clés:	Anti-phospholipides Anticorps anti-β2Glycoprotéine Thrombose Lupus
Date de publication:	2006

Analyse d article

Le syndrome des anticorps antiphospholipides et AVC ischémiques de l'adulte jeune: Souad Benabadji Salim Allal, Djaouad Bouchenak Khelladi, Neurologie, université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algérie, Médecine interne, CHU de Tlemcen, Tlemcen, Algérie 18/03/16.

Cette étude qui révèle la relation du SaPL et AVC ischémiques de l'adulte jeune ,cette Étude descriptive prospective (janvier 2012–juin 2014) au service de neurologie du CHU Tlemcen portant sur des malades hospitalisés pour accident vasculaire cérébral du sujet jeune âgés de 15 à 45ans et ayant des anticorps antiphospholipides positifs. Sur une série de 168 patients nous avons répertorié 9 cas, Le diagnostic était retenu sur des critères clinico-biologiques. Trois patients avaient des antécédents de thromboses veineuses et une patiente était suivie pour un psoriasis. La recherche d'anticorps antiphospholipides retrouvait des anti bêta-2GPI (56 %), des anticardiolipines (44 %), et des anticorps circulants de type lupiques (22 %). L'enquête étiologique avait conclu à un SAPL primitif .Le système nerveux central constitue la cible privilégiée du SAPL. Les accidents ischémiques constitués sont le plus souvent limités et ne laissant que de modestes séquelles motrices ou sensitives. Leur topographie est généralement encéphalique concernant surtout le territoire de l'artère Sylvienne et ses branches. Le SAPL semble occuper une place de choix dans l'étiologie des AVC ischémiques du sujet jeune .Le traitement du SAPL suscite encore beaucoup de question. Il repose essentiellement sur les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants. La recherche d'anticorps antiphospholipides doit être systématique dans les AVC ischémiques du sujet jeune.

Cette étude qui mis la cartographie thrombotique d'une série de syndrome des antiphospholipides et son profil immunologique : série de 20 cas.

Le syndrome des anticorps antiphospholipides et AVC ischémiques de l'adulte jeune - 18/03/16

Doi : 10.1016/j.neurol.2016.01.164

Souad Benabadji ¹,  Salim Allal ², Djaouad Bouchenak Khelladi ³

¹ Neurologie, université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algérie

² Médecine interne, CHU de Tlemcen, Tlemcen, Algérie

³ Neurologie, université de Tlemcen, Tlemcen, Algérie

 Auteur correspondant.

PDF Article **Résumé** Mots clés

Résumé

Introduction

Le syndrome des anticorps antiphospholipides est une entité indiscutable. Il est défini par des thromboses de siège divers et/ou avortements répétés, et par la présence durable d'anticorps dirigés contre les phospholipides et/ou leurs cofacteurs.

Analyse d article

Cartographie thrombotique d'une série de syndrome des antiphospholipides et son profil immunologique : série de 20 cas Y.Smail N.Dahman N.Lyazidi A.Riou N.Lajani K.Boujemaa S.Zitouni A.Hadji Z.Mohrane F.Thoumiet C.Ouarab S.Boumedine S.Ayoub. Service de médecine interne à Alger 2019

Qu'il soit thrombotique ou obstétrical, le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) se caractérise par des thromboses sur une paroi vasculaire saine, l'objectif de ce travail est de trouver un lien entre le siège de la thrombose (insolite ou non) et les anticorps antiphospholipides spécifiques (aPLs). Étude de 20 cas de SAPL colligés au sein d'un service de médecine interne à Alger entre 2009 et 2019, présentant des manifestations thrombotiques variées, seuls les aPLs conventionnels ont été dosés. La résultat était 11 cas de SAPL primitif = 55 % et 9 secondaires = 45 % ; les thromboses retrouvées et les aPLs positifs sont comme suit : thromboses veineuses profondes des membres inférieurs = 6cas (30 %), membre supérieur = 2cas (10 %), thrombose cardiaque = 1 cas (5 %), thrombose artérielle du membre inférieur = 2 cas (10 %), les axes supra aortiques = 4 cas (20 %) dont 2 cérébrales : Sylvianne moyenne sur un syndrome de Sneddon et thrombose veineuse cérébrale ainsi que 2 rétiniennes : occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine, occlusion de la veine centrale de la rétine, 2 cas de Budd Chiari (10 %). Le lupus anticoagulant (LA) est retrouvé dans les manifestations cérébrales et rétiniennes tandis que l'anti- β -2-Glycoprotéine type1 (anti- β -2GP1) est positive dans tous les sièges insolites de la série mais aussi lors des thromboses extensives à des taux élevés dépassant les 100UI de type IgM et à des taux moyens pour l'IgG.



JMV-Journal de Médecine Vasculaire

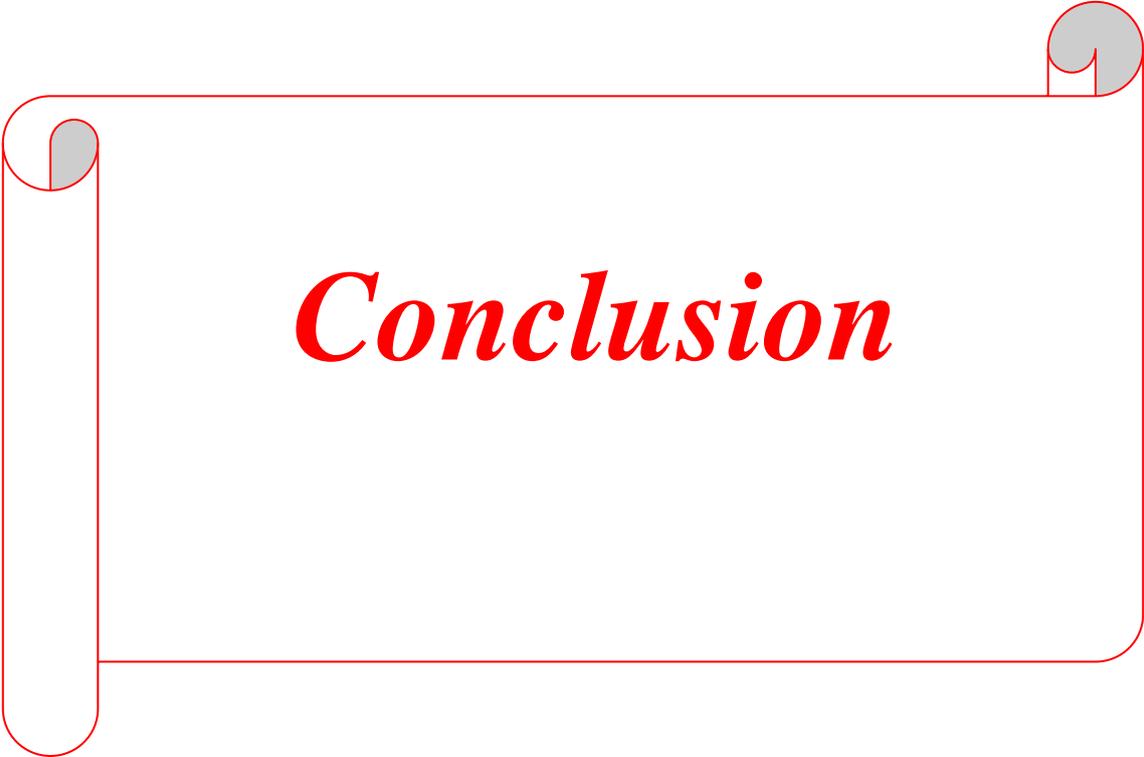
Volume 46, Issue 5, Supplement, October 2021, Page S62



P20

Cartographie thrombotique d'une série de syndrome des antiphospholipides et son profil immunologique : série de 20 cas

Y. Smail , N. Dahman, N. Lyazidi, A. Riou, N. Lajani, K. Boujemaa, S. Zitouni, A. Hadji, Z. Mohrane, F. Thoumiet, C. Ouarab, S. Boumedine, S. Ayoub



Conclusion

Conclusion

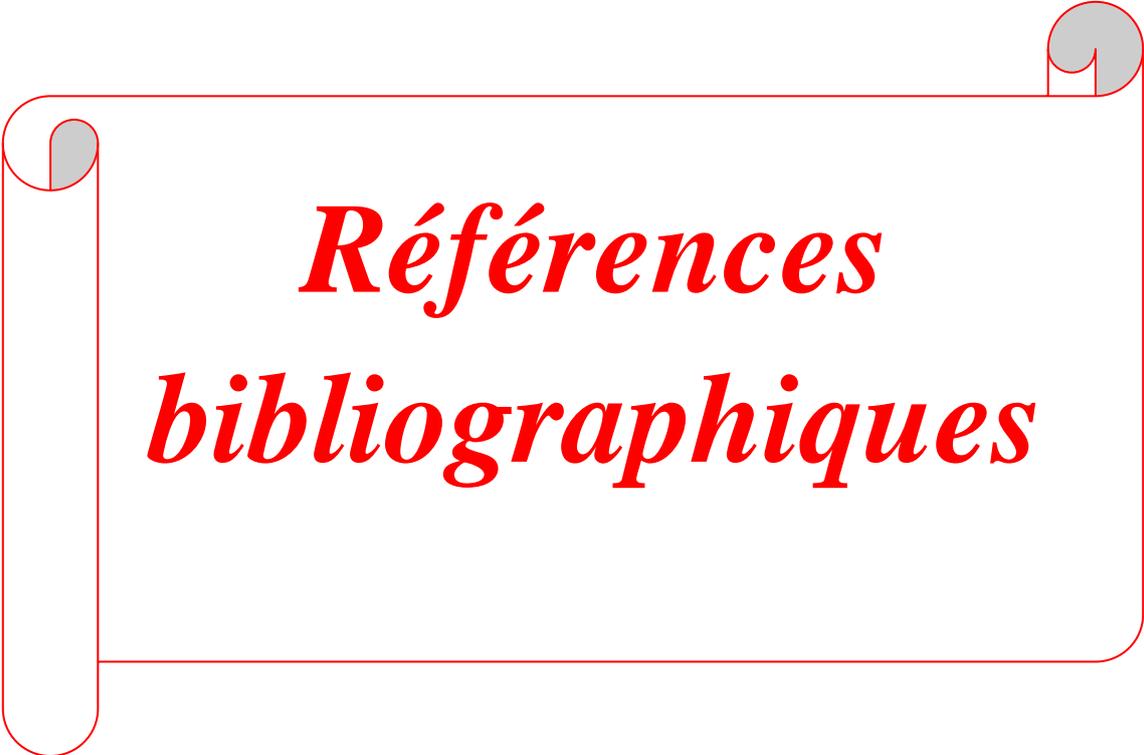
IX. Conclusion

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

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

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

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



***Références
bibliographiques***

Références bibliographiques

➤ Références Bibliographiques :

- [1]. BERTOLACCINI ML, ATSUMI T, KHAMASHTA MA et al. Autoantibodies to human prothrombin and clinical manifestations in 207 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 1104-1108.
- [2]. BRANCH DW, SILVER RM Criteria for antiphospholipid syndrome : early pregnancy loss, fetal loss, or recurrent pregnancy loss? *Lupus* 1996 ; 5 : 409-413.
- [3] GALLI M, FINAZZI G, NORBIS F et al. The risk of thrombosis in patients with lupus anticoagulants is predicted by their specific coagulation profile. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 695-700.
- [4] GOMEZ-PACHECO L, VILLA AR, DRENKARD C et al. Serum anti-2-glycoprotein-and anticardiolipin antibodies during thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Am J Med* 1999 ; 106 : 417-423.
- [5] KRNIC-BARIE S, O'CONNOR CR et al. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 2101-2108.
- [6] Bardin N. Anticorps anticardiolipine et anti-bêta 2 glycoprotéine 1. EMC - Biologie médicale 2017; 12(2): 1-5 [Article 90-30-0020-A].
- [7] Joste V, et al. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides: des critères à la pratique. *Rev Med Interne* (2017).
- [8] R. Cariou, G. Tobelem, S. Bellucci, J. Soria, C. Soria, J. Maclouf, *et al.*
Effect of lupus anticoagulant on antithrombogenic properties of endothelial cells – inhibition of thrombomodulin-dependent protein C activation
Thromb Haemost, 60 (1988), pp. 54-58
- [9] H.A. Andree, M.C. Stuart, W.T. Hermens, C.P. Reutelingsperger, H.C. Hemker, P.M. Frederik, *et al.* Clustering of lipid-bound annexin V may explain its anticoagulant effect *J Biol Chem*, 267 (1992), pp. 17907-17912
- [10] B. de Laat, X.X. Wu, M. van Lummel, R.H. Derksen, P.G. de Groot, J.H. Rand Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta 2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5
- [11] J.H. Rand, X.X. Wu, H.A. Andree, C.J. Lockwood, S. Guller, J. Scher, *et al.* Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome – a possible thrombogenic mechanism *N Engl J Med*, 337 (1997), pp. 154-160
- [12] J.H. Rand, X.X. Wu, A.S. Quinn, P.P. Chen, J.J. Hathcock, D.J. Taatjes Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta 2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers *Blood*, 112 (2008), pp. 1687-1695
- [13] J.H. Rand, X.X. Wu, A.S. Quinn, A.W. Ashton, P.P. Chen, J.J. Hathcock, *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, 115 (2010), pp. 2292-2299
- [14] J. Szymezak, A. Ankri, A.M. Fischer, L. Darnige Hydroxychloroquine : une nouvelle approche thérapeutique des manifestations thrombotiques dusyndrome des antiphospholipides *Rev Med Interne*, 31 (2010), pp. 854-857

Références bibliographiques

- [15] C.D. Yang, K.K. Hwang, W. Yan, K. Gallagher, J. FitzGerald, J.M. Grossman, *et al.* Identification of anti-plasmin antibodies in the antiphospholipid syndrome that inhibit degradation of fibrin. *Immunol*, 172 (2004), pp. 5765-5773
- [16] M.J. Adams, S. Donohoe, I.J. Mackie, S.J. Machin. Anti-tissue factor pathway inhibitor activity in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*, 114 (2001), pp. 375-379
- [17] R.R. Forastiero, M.E. Martinuzzo, G. De Larrañaga, G.J. Broze. Antibodies to tissue factor pathway inhibitor are uncommonly detected in patients with infection-related antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*, 1 (2003), pp. 2250-2251
- [18] Pasquali JL, Sibilia J, Poindron V, Korganow AS, Soulas-Sprauel P, Martin T. Aspects immunologiques du syndrome des antiphospholipides. *La Revue de Médecine Interne*. 2012;33(4):189-93.
- [19] Cariou R, Fau - Tobelem G, Tobelem G, Fau - Soria C, Soria C, Fau - Caen J, Caen J. Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. *N Engl J Med*. 1986;314(18):1193-4.
- [20] Galli M, Willems G, Fau - Rosing J, Rosing J, Fau - Janssen RM, Janssen Rm, Fau - Govers-Riemslog JWP, Govers-Riemslog Jw, Fau - Comfurius P, Comfurius P, Fau - Barbui T, et al. Anti-prothrombin IgG from patients with antiphospholipid antibodies inhibits the inactivation of factor Va by activated protein C. *Br J Haematol*. 2005;129(2):240-7.
- [21] Fischetti F, Durigutto P, Fau - Pellis V, Pellis V, Fau - Debeus A, Debeus A, Fau - Macor P, Macor P, Fau - Bulla R, Bulla R, Fau - Bossi F, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood*. 2005;106(7):2340-6.
- [22] Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Fau - Liu X, Liu X, Fau - Girardi G, Girardi G. Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:413-20. 156
- [23] Romay-Penabad Z, Liu X, Fau - Montiel-Manzano G, Montiel-Manzano G, Fau - Papalardo De Martinez E, Papalardo De Martinez E, Fau - Pierangeli SS, Pierangeli SS. C5a receptor-deficient mice are protected from thrombophilia and endothelial cell activation induced by some antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:554-66.
- [24] Shinzato MM, Bueno C, Fau - Trindade Viana VS, Trindade Viana Vs, Fau - Borba EF, Borba Ef, Fau - Goncalves CR, Goncalves Cr, Fau - Bonfa E, Bonfa E. Complement-fixing activity of anticardiolipin antibodies in patients with and without thrombosis. *Lupus*. 2005;14(12):953-8.
- [25] Peerschke EI, Yin W, Fau - Alpert DR, Alpert Dr, Fau - Roubey RAS, Roubey Ra, Fau - Salmon JE, Salmon Je, Fau - Ghebrehwet B, Ghebrehwet B. Serum complement activation on heterologous platelets is associated with arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2009;18(6):530-8.
- [26] Holers VM, Girardi G, Fau - Mo L, Mo L, Fau - Guthridge JM, Guthridge Jm, Fau - Molina H, Molina H, Fau - Pierangeli SS, Pierangeli Ss, Fau - Espinola R, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med*. 2002;195(2):211-20.
- [27] Girardi G, Redecha P, Fau - Salmon JE, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*. 2004;10(11):1222-6.
- [28] Redecha P, Tilley R, Fau - Tencati M, Tencati M, Fau - Salmon JE, Salmon Je, Fau - Kirchhofer D, Kirchhofer D, Fau - Mackman N, Mackman N, Fau - Girardi G, et al. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. *Blood*. 2007;110(7):2423-31.

Références bibliographiques

- [29] Pasquali JL, Soulas-Sprauel P, Korganow AS, Martin T. Auto-reactive B cells in transgenic mice. *J Autoimmun* 2007; 29: 250–6
- [30] Bardin N. Anticorps anticardiolipine et anti-bêta 2 glycoprotéine 1. *EMC - Biologie médicale* 2017; 12(2): 1-5 [Article 90-30-0020-A].
- [31] Harris EN, Khamashta M. Anticardiolipin test and the antiphospholipid (Hughes) syndrome: 20 years and counting! *J Rheumatol* 2004; 31: 2099–101.
- [32] Wong R. Consensus guidelines for anticardiolipin antibody testing. *Thromb Res* 2004; 114: 559–71.
- [33] Visseaux B, Masliah-Planchon J, Fau - Fischer A-M, Fischer Am Fau - Darnige L, Darnige L. Antiphospholipid syndrome diagnosis: an update. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2011;69(4):411-8.
- [34] Sanmarco M. LE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES: ASPECTS BIOLOGIQUES. *Revue Française des Laboratoires* 2002; 341: 10-14
- [35] McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4120–4.
- [36] Erkan D, Zhang HW, Shriky RC, Merrill JT. Dual antibody reactivity to beta2- glycoprotein I and protein S: increased association with thrombotic events in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2002; 11: 215–20.
- [37] Bevers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RF. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 1991; 66: 629–32.
- [38] Ogawa H, Zhao D, Dlott JS, Cameron GS, Yamazaki M, Hata T, et al. Elevated antiannexin V antibody levels in antiphospholipid syndrome and their involvement in antiphospholipid antibody specificities. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 619–28.
- [39] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 2100-2105
- [40] Yelnik CM, Caron C, Dubucquoi S, Hachulla E, Lambert M. Syndrome des antiphospholipides. *EMC-Hématologie* 2017; 12(4) :1-8 [Article 13-022-C-10
- [41] Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome :lights a shadows. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 586-96
- [42] William M. Rafelson M.D, M.B.A et John L. Reagan M.D. *Ferri's Clinical Advisor* 2018; 1: 107-109
- [43] Dr A. Korbi. Syndrome des anticorps antiphospholipides et grossesse ;2018.06.818
- [44] Salomon LJ, Malan V. Bilan étiologique du retard de croissance intra-utérin (RCIU). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013; 42: 922—40
- [45] Guettrot Imberta G, Le Guernb V, Morelb N, Vauthier D, Tsatsaris V, Pannier E, Piette J-C, Costedoat-Chalumeau N. Lupus systémique et syndrome des antiphospholipides: comment prendre en charge la grossesse?. *La Revue de médecine interne* 2015; 36: 173–181
- [46] Guettrot-Imbert G, Hillaire PA, Delluc S, Leroux C, Le Guern G, Costedoat-Chalumeau N. Pathologies hépatiques et grossesse. *Rev Med Interne* 2014,
- [47] M. Pineton De Chambrun et AL ; Facteurs associés à la mortalité chez les patients porteurs d'un syndrome des anticorps antiphospholipides admis en réanimation avec une nouvelle manifestation thrombotique .2019

Références bibliographiques

- [48] Schramm AM, Clowse ME. Aspirin for prevention of pre-eclampsia in lupus pregnancy. *Autoimmune Dis* 2014; 2014: 920-467.
- [49] Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1635–41.].
- [50] de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Flint Porter T, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev* 2014;13(8): 795–813
- [51] 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.].
- [52] D'ALTON JG, PRESTON DN, BORMANIS J *et al.* Multiple transient ischemic attacks, lupus anticoagulant and verrucous endocarditis. *Stroke*, 1985 ; 16 : 512-4.
- [53] HOJNIK M, GEORGE J, ZIPOREN L *et al.* Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation*, 1996 ; 93 : 1 579-87.
- [54] 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.
- [55] Tenedios F, Erkan D ,Lockshin MD . Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome *Lupus* 2005 ; 14:691-6
- [56] 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.
- [57] Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-phospholipidproject: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18 (10): 889-93
- [58] ROMAN MJ, SALMON JE, SOBEL R *et al.* Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol*, 2001; 87: 663-6, A11
- [59] URBANUS RT, SIEGERINK B, ROEST M *et al.* Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study : a case-control study. *Lancet Neurology*, 2009 ; 8 : 998-1 005
- [60] Guillaume Geri, PatriceCacoub. Atteinte cardiaque au cours du syndrome des antiphospholipides. *Journées européennes de la Société française de cardiologie*. *Presse Med.* 2011; 40: 758–764.
- [61] J. Gauthier 1 , D. Taieb 1 et AL ; Atteintes cardiaques ischémiques au cours du syndrome des anticorps anti-phospholipides: caractéristiques et pronostic à long terme ;2021
- [62] ERDOGAN D, G OREN MT, D IZ -KUCUKKAYA R et al. Assessment of cardiac structure and left atrial appendage functions in primary antiphospholipid syndrome : a transesophageal echocardiographic study. *Stroke*, 2005 ; 36 : 592-6
- [63] ESPINOSA G, C ERVERA R, F ONT J et al. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* , 2002 ; 61 : 195-8
- [64] m.ben hamad et al;Manifestations neuropsychiatriques au cours du syndrome des antiphospholipides primaire 2020

Références bibliographiques

- [65] C.M. Yelnik, M. Lambert, E. Hachulla. Manifestations neurologiques centrales du syndrome des anticorps antiphospholipides. *Pratique Neurologique–FMC* 2015; 6: 245–253
- [66] 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.
- [67] Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4): 1019–27.
- [68] 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
- [69] Francès C. Manifestations cutanées du syndrome des antiphospholipides (SAPL). *La Revue de médecine interne* 2015; 36: 14–15
- [70] Item 190-UE 7 Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides : aspects dermatologiques. *Ann Dermat Venereol*(2018),<https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.01.024>. Consulté le 14/02/2018
- [71] Francès C, Barete S, Soria A. Manifestations dermatologiques du syndrome des Antiphospholipides. *La Revue de médecine interne* 2012; 33: 200–205
- [72] O Meyer. Syndrome des antiphospholipides EMC (Elsevier Masson SAS , Paris) , 2010.
- [73] Dekeyser M, Zuily S, Champigneulle J, Eschwege V, Frimat L, Perret-Guillaume C, Wahl D. Le syndrome des antiphospholipides en néphrologie. Atteinte rénale et aspects pratiques de la prise en charge. *Néphrologie et Thérapeutique* 2014; 1 : 1–9.
- [74] Zuily S, Siddique S et Wahl D, Chapitre 57 - Atteinte artérielle du syndrome des antiphospholipides. Société française de médecine vasculaire, Collège des enseignants de médecine vasculaire, © 2016 Elsevier Masson: Paris. 509-512.
- [75] Meyer O. Manifestations cliniques et biologiques ; Diagnostic du lupus érythémateux. *Lupus érythémateux*, 2013: 41-72.
- [76] E. Rosenthala, S.-R. Sangleb , M.-A. Khamashtab , D. D’Cruz b , G.-R.-V. Hughesb Manifestations osseuses du syndrome des antiphospholipides *La Revue de médecine interne* 28 (2007) 103–107
- [77] Espinosa G, Santos E, et al. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic characteristics of 86 patients. *Medecine* 2003;82(2):106–17
- [78] Asherson RA .The catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheumatol* 1992;19:508–12.
- [79] Costedoat-Chalumeau N, Chastre J, Piette J-C. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides. *La Revue de médecine interne* 2012; 33: 21–24.
- [80] Costedoat-Chalumeau N, Coutte L, Le Guern V, Morel N, Leroux G, Paule R, Mouthon L, Piette J-C. Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS). *Presse Med.* 2016; 45: 1084–1092.
- [81] Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, GómezPuerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a serie of 280 patients from the "CAPS registry". *J Autoimmun* 2009; 32: 240–5.

Références bibliographiques

- [82] Asherson RA, Cervera R, deGroot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530–4.
- [83] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4(2):295–306
- [84] Petri M (2011) Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep* 13(1):77–80
- [85] Sanna G, D’Cruz D, Cuadrado MJ (2006) Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 32(3):465–490
- [86] Fanouriakis A, Boumpas DT, Bertsias GK (2013) Pathogenesis and treatment of CNS lupus. *Curr Opin Rheumatol* 25(5):577–583
- [87] Stam J (2005) Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 352(17): 1791–1798
- [88] Al-Araji A, Kidd DP (2009) Neuro-Behçet’s disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 8(2):192–204
- [89] Silvestri E, Emmi G, Prisco D (2014) Anti-TNF- α agents in vascular Behçet’s disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 12(4):415–416
- [90] Hatemi G, Silman A, Bang D, EULAR Expert Committee (2008) EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 67(12):1656–1662
- [91] Yazici H, Yazici Y (2014) Criteria for Behçet’s disease with reflections on all disease criteria. *J Autoimmun* 48–49:104–107
- [92] DURCAN L, petri M, epidemiology of the antiphospholipid syndrome. *Hand syst autoimmune Dis*. 2017 Jan 1;17-30
- [93] Clark K EN, Giles I. Antiphospholipid syndrome. *MEDICINE* 2018; 46(2): 118-125.
- [94] Gaëlle Le Roy. Profils cliniques et biologiques associés à la persistance des anticorps antiphospholipides au delà de douze semaines. Thèse d’exercice : Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01293215>
- [95] Joste V, et al. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides: des critères à la pratique. *Rev Med Interne* (2017).
- [96] Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J-C, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International workshop. *Arthritis & Rheumatism*. 1999;42(7):1309-11.
- [97] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(2):295-306.
- [98] Pengo V, Ruffatti A, Del Ross T, Tonello M, Cuffaro S, Hoxha A, et al. Confirmation of initial antiphospholipid antibody positivity depends on the antiphospholipid antibody profile. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(8):1527-31.
- [99] Billoir P. Intérêt du test de génération de thrombine dans le syndrome des antiphospholipides [Thèse d’exercice.], Université de Rouen Normandie, [Rouen, France] (2016)
- [100] Pengo V., Ruffatti A., Tonello M., et al. Antiphospholipid syndrome: antibodies to Domain 1 of β 2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk *J Thromb Haemost JTH*, 13 (5) (2015), pp. 782-787

Références bibliographiques

- [101] Mahler M., Norman G.L., Meroni P.L., Khamashta M. Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein 1: a promising candidate biomarker for risk management in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*, 12 (2) (2012), pp. 313-317
- [102] Masliah-Planchon J, Darnige L. Anticorps antiphospholipides et hémostase. *La Revue de Médecine Interne*. 2012;33(4):181-8
- [105] Pengo V, Tripodi A, Falck-Ytter Y, Reber G, Reber G, Falck-Ytter Y, Rand JH, Rand JH, Falck-Ytter Y, Ortel TL, Ortel TL, Falck-Ytter Y, Galli M, Galli M, Falck-Ytter Y, De Groot PG, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737-40.
- [106] Martine Alhenc-Gelas M-FA, Bénédicte Delahousse, Geneviève Freyburger, Agnès Le Querrec, Guido Reber. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang thrombose vaisseaux*. 2009;21(S2):12–39. 164
- [107] Caquet R. Temps de céphaline avec activateur – temps de céphaline kaolin. In: Caquet R, editor. 250 examens de laboratoire (Douzième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2015. p. 343-4.
- [108] Jeanne L. Anticoagulants lupiques: mise au point. *Option/Bio*. 2011;22(464):20-1.
- [109] Visseaux B, Masliah-Planchon J, Falck-Ytter Y, Fischer A-M, Fischer A-M, Falck-Ytter Y, Darnige L, Darnige L. Antiphospholipid syndrome diagnosis: an update. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2011;69(4):411-8.
- [110] Lippi G, Falck-Ytter Y, Salvagno GL, Salvagno GL, Falck-Ytter Y, Montagnana M, Montagnana M, Falck-Ytter Y, Poli G, Poli G, Falck-Ytter Y, Guidi GC, Guidi GC. Influence of centrifuge temperature on routine coagulation testing. *Clin Chem*. 2016;52(3):537-8.
- [111] Wolgast LR. Chapter 158 - Laboratory Diagnosis of Lupus Anticoagulant and Antiphospholipid Antibodies. In: Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M, editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*: Elsevier; 2019. p. 925-31.
- [112] Kershaw G. Performance of Activated Partial Thromboplastin Time (APTT): Determining Reagent Sensitivity to Factor Deficiencies, Heparin, and Lupus Anticoagulants. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:75-83
- [113] Fritsma GA, Dembitzer FR, Falck-Ytter Y, Randhawa A, Randhawa A, Falck-Ytter Y, Marques MB, Marques MB, Falck-Ytter Y, Van Cott EM, Van Cott EM, Falck-Ytter Y, Adcock-Funk D, Adcock-Funk D, Falck-Ytter Y, Peerschke EI, et al. Recommendations for appropriate activated partial thromboplastin time reagent selection and utilization. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(6):904-8.
- [114] Roshal M, Reyes Gil M. Chapter 129 - Activated Partial Thromboplastin Time. In: Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M, editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*: Elsevier; 2019. p. 779-81.
- [115] Pengo V, Bison E, Banzato A, Zoppellaro G, Jose SP, Denas G. Lupus Anticoagulant Testing: Diluted Russell Viper Venom Time (dRVVT). *Methods Mol Biol*. 2017;1646:169-76
- [116] Jacob J, Goldstein Y, Reyes Gil M. Chapter 161 - Molecular Testing in Coagulation. In: Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M, editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*: Elsevier; 2019. p. 945-53.
- [117] Joste V, Dragon-Durey MA, Darnige L. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39(1):34-41.
- [118] Miyara M, Diemert MC, Amoura Z, Musset L. Anticorps antiphospholipides en pratique. *La Revue de Médecine Interne*. 2012;33(4):176-80.

Références bibliographiques

- [119] Joste V, Dragon-Durey MA, Darnige L. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39(1):34-41.
- [120] Sanmarco M. Le syndrome des antiphospholipides: aspects biologiques. *Revue Française des Laboratoires*. 2002;341(1):10-4.
- [121] Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL, et al. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):792-5.
- [122] Wolgast LR. Chapter 158 - Laboratory Diagnosis of Lupus Anticoagulant and Antiphospholipid Antibodies. In: Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M, editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*: Elsevier; 2019. p. 925-31.
- [123] Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, Atsumi T, Chighizola CB, Forastiero R, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):917-30.
- [124] Sugi T, Matsubayashi H Fau - Inomo A, Inomo A Fau - Dan L, Dan L Fau - Makino T, Makino T. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004;30(4):326-32.
- [125] Sanmarco M, Gayet S Fau - Alessi M-C, Alessi Mc Fau - Audrain M, Audrain M Fau - de Maistre E, de Maistre E Fau - Gris J-C, Gris Jc Fau - de Groot PG, et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2007;97(6):949-54.
- [126] Desauw C, Hachulla E Fau - Boumbar Y, Boumbar Y Fau - Bouroz-Joly J, Bouroz-Joly J Fau - Ponard D, Ponard D Fau - Arvieux J, Arvieux J Fau - Dubucquoi S, et al. [Antiphospholipid syndrome with only antiphosphatidylethanolamine antibodies: report of 20 cases]. *Rev Med Interne*. 2002;23(4):357-63.
- [127] Ellouzea R, Guermazi S. Le syndrome des anti-phospholipides. *Revue francophone des laboratoires* 2011; 436: 83-88.
- [128] Bertolaccini ML, Sciascia S, Murru V, Garcia-Fernandez C, Sanna G, Khamashta MA. Prevalence of antibodies to prothrombin in solid phase (aPT) and to phosphatidylserine-prothrombin complex (aPS/PT) in patients with and without lupus anticoagulant. *Thromb Haemost*. 2013;109(2):207-13.
- [129] Joste V, Dragon-Durey MA, Darnige L. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39(1):34-41.
- [130] Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2014;111(2):354-64.
- [131] Wolgast LR. Chapter 158 - Laboratory Diagnosis of Lupus Anticoagulant and Antiphospholipid Antibodies. In: Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M, editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*: Elsevier; 2019. p. 925-31.
- [132] Otomo K, Atsumi T Fau - Amengual O, Amengual O Fau - Fujieda Y, Fujieda Y Fau - Kato M, Kato M Fau - Oku K, Oku K Fau - Horita T, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):504-12.

Références bibliographiques

- [133] Sciascia S, Sanna G Fau - Murru V, Murru V Fau - Roccatello D, Roccatello D Fau - Khamashta MA, Khamashta Ma Fau - Bertolaccini ML, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397-403.
- [134] Zuily S, de Laat B, Mohamed S, Kelchtermans H, Shums Z, Albesa R, et al. Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2071-5.
- [135] Joste V, Dragon-Durey MA, Darnige L. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39(1):34-41.
- [136] Levy RA, Gómez-Puerta JA, Cervera R. Chapter 1 - History, Classification, and Subsets of the Antiphospholipid Syndrome. In: Cervera R, Espinosa G, Khamashta M, editors. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. 12: Elsevier; 2017. p. 1- 16.
- [137] Blank M, Shoenfeld Y. Beta-2-glycoprotein-I, infections, antiphospholipid syndrome and therapeutic considerations. *Clin Immunol*. 2004;112(2):190-9.
- [138] Wong RC. Consensus guidelines for anticardiolipin antibody testing. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):559-71.
- [139] Meroni PL, Peyvandi F Fau - Foco L, Foco L Fau - Bernardinelli L, Bernardinelli L Fau - Fetsiveau R, Fetsiveau R Fau - Mannucci PM, Mannucci Pm Fau - Tincani A, et al. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies and the risk of myocardial infarction in young premenopausal women. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2421-8.
- [140] Lipsker D, Sibilía J. Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS). *Lupus érythémateux* 2013; 303.

RESUME :

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 des thromboses veineuses et artérielles récidivantes à des complications obstétricales variées et répétitives dues à la présence persistante des anticorps aPLs pendant 12 semaines d'intervalle.

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

Sur le plan thérapeutique, tous les patients avec thromboses étaient traités par HBPM relayé par les AVK, les anti agrégants plaquettaires.

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

ABSTRACT:

Anti-phospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune pathology of the young subject. . It is a clinico-biological entity that associates clinical manifestations mainly venous thrombosis and arterial recurrent, and repetitive obstetric complications due to the persistence of aPLs antibodies for 12 weeks apart.

Diagnostic criteria for APS have been updated lors of the 11th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies of SIDNEY and published in 2006 (These criteria integrate thrombosis, obstetric complications: clinical criteria, and the search for LA, aCL and β 2-GPI: biological criteria), The presence of at least one clinical criterion and at least one biological criterion makes it possible to make the diagnosis of SAPL.

Therapeutically, all patients with thrombosis were treated with LMWH and anti-Vitamin K relay; anti-platelets.

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

D

Coordonnées des auteurs :

Nom : MILOUDI

Prénom : FATIMA

Adresse :

Mail:fatimamiloudiph97@gmail.com

Coordonnées des auteurs :

Nom : BRADAI

Prénom : NADJAT

Adresse : Kalouaz n°110.
Bourached .Ain Defla

Mail:nadjetbradai48@gmail.com

Coordonnées des auteurs :

Nom : SAHLI

Prénom : ANAS IBN MALK

Adresse :BP246 Med Boudief Aflou
Laghout

Mail:sahli9623@gmail.com