

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université SAAD DAHLAB BLIDA -1
Faculté de médecine
Département de pharmacie

Apport de l'immunologie dans le diagnostic du syndrome des anti-phospholipides

*Thèse d'exercice de fin d'étude
Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie
Session septembre 2020*

Présentée par :

- *KALI Serine.*
- *LAZRAOUI Leila.*

Encadrée par :

- *Pr Y.BOUCHEDOUB professeur maitre de conférences A en immunologie au CHU BLIDA.*

Devant le jury :

- *Dr HEDDAD NABILA maitre assistante en hemobioologie au CHU Blida.*
- *DR MEHARHIRA SOUHILA maitre assistante en biochimie au CHU Blida.*

Remerciements

Le remerciement, avant tout, à **DIEU** tout puissant pour la volonté, la santé et la patience qu'il nous a données durant toutes ces longues années d'études afin que nous puissions arriver à ce stade.

Nous nous remercions le Professeur **MEGHLAOUI**, pour nous avoir fait confiance et accueilli dans le laboratoire, au sein d'une équipe enthousiaste et passionnée.

Notre plus grande gratitude va à notre encadreur, **PROFESSEUR BOUCHEDOUB MAITRE DE CONFÉRENCES A EN IMMUNOLOGIE AU CHU BLIDA**. Pour sa disponibilité et la confiance qu'il nous a accordée. Nous avons profité pendant longtemps du savoir et du savoir-faire dont nous avons pu bénéficier au cours de nombreuses discussions nous aimerions aussi le remercier pour l'autonomie qu'il nous a accordé, et ses précieux conseils qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance **À DR HEDDAD NABILA, MAITRE ASSISTANTE EN HEMOBIOLOGIE AU CHU BLIDA** pour l'honneur qu'elle nous a fait d'accepter de présider le jury de cette thèse

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude envers **DR MEHARHIRA SOUHILA. MAITRE ASSISTANTE EN BIOCHIMIE AU CHH BLIDA**, pour avoir accepté de juger ce travail.

Un grand merci à toute l'équipe du laboratoire d'immunologie, unité d'auto-immunité : **MADAME RACHDI, MADAME FATIMA ZOHRA, AHLEM, MERIEM, IKRAM, LA RÉSIDENTE IMEN ET LA RÉSIDENTE WARDA**. Pour leur collaboration et serviabilité qu'elles m'ont témoignées durant toute la période du stage. Merci pour tous ce que vous avez fait pour nous.



JE DEDIÉ CETTE THÈSE

À MON PÈRE LAZRAOUI AHMED

Je dédie cette thèse en premier à mon père. Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour ton dévouement, pour ton amour, pour les sacrifices, pour ton soutien tout au long des mes études j'espère être ta source de la fierté, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'épauler.

Je te dédie cette thèse, puisse tu y trouver le fruit de tes efforts.

À MA MÈRE ZENATI MALIKA

Nulle phrases aussi expressives soient-elles ne saurait exprimer ma reconnaissance pour ton dévouement, tes précieux conseils et les efforts que tu ne cesse de déployer depuis mon enfance, en ce jour mémorable .reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estim. Que dieu te donne santé Bonheur et longue vie

Affin que je puisse combler a mon tour

À MES DEUX FRÈRES MOHAMMED ET IMAD ET MES PETITES SŒURS KHADIJA, TOUBA ET RAHMA

En souvenir des meilleurs moments que nous avons partagés. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unis. Ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour. Je vous souhaite plein de Bonheur et de réussite, que dieu vous protégé et vous accord santé et Bonheur

À MON FIANCÉ YASSINE

Pour ta compréhension .ta confiance .ta patience et ta tendresse .tu m as toujours soutenu et réconforte, tu es et tu reste toujours ma source d'encourage .tu as supporte mes caprices pendant certain période de ce parcours .sincère gratuatide

À MON CHER BINÔME SERINE ET À TOUTE SA FAMILLE

Au nom de l'amitié qui nous réunit et au nom de nous souvenirs inoubliable. Serina je te souhaite plein de Bonheur et de réussite, que dieu te protège

À MES CHÈRES AMIES, FATIMA, CHAIMA, MERIEM, ASSIA, NOURA AFFAF, LOUBNA ET IKRAM

Je vous remercie pour votre amitié chère à mon cœur, et je vous souhaite tout le bonheur du monde.

Toute mon affection pour ma famille. Mes proches. A tous mes enseignants, à tous les étudiants de pharmacie et à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ma formation

Et ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité .En témoignage de mon amour et ma reconnaissance

LILA LAZRAOUI.....

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

A MES CHERS PARENTS : KALI ALI ET BAHÀ FARIDÀ

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon cœur. Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, pour vous exprimer ma gratitude et mon dévouement pour votre patience, votre amour, vos prières et vos conseils et tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation. j'en serais profondément heureux. Je vous dois ce que je suis. A Mes Très Chers Parents : KALI Ali et BAHÀ Farida Vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. Votre existence, pleine de droiture et de travail, me servir d'exemple dans l'exercice de ma profession. Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.

A MES CHÈRES SŒURS LOUBNA ET IKRAM ET MON CHERS FRÈRE SID AHMED

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

A MON MARI BAHİ FODHİL

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré. Cher mari j'aimerais bien que tu trouve dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères pour ton aide, ta compréhension et tes encouragements.

A TOUTE LA FAMILLE

Je vous dédie le fruit de votre amour, votre tendresse et toutes vos prières. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Que Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie. Merci pour votre soutien. Puisse ce travail conforter la confiance que vous me portez. Que Dieu vous accorde santé et longue vie.

A MON MEILLEUR AMI LAZRAOUI LEILA ET TOUS MES AMIS

Je ne peux vous citer tous ; mais soyez rassurés de mon amitié. Merci pour votre amitié sans faille.

A tous les internes de la promotion 2014-2020 et tous mes enseignants de la maternelles au lycée et de la faculté de médecine département de pharmacie SAAD DAHLEB. A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur. A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce TRAVAIL.

Mes remerciements vont a LAZRAOUI Leila ; ma binôme avec qui j'ai partagé les joies et les difficultés relatives a la réalisation de ce mémoire ; pour sa motivation sa patience et ses judicieuses propositions.

KALI SERINE

Sommaire

Liste des figures	11
Liste des tableaux	14
Liste des abreviations.....	15
Glossaire	16
Introduction	21
Chapitre01 : revue de la littérature	22
I- Généralité sur les maladies auto-immunes.....	23
I-1 définition de maladies auto-immunes	23
I-2 Historique des Maladies auto-immunes	23
I-3 classifications des maladies auto-immunes	24
I-4 Epidémiologie des maladies auto-immunes	24
I-5 Les facteurs déclenchant des maladies auto-immunes	25
I-5-1 Facteurs génétiques	25
I-5-2 Facteurs environnementaux	25
I-5-3 Facteurs hormonales	26
I-6 Les auto-anticorps	26
I-7 Tolérance et rupture de tolérance	26
II -Rappel physiologique de l'hémostase	27
II.1 Définition de l'hémostase	27
II-2 Les étapes de l'hémostase	27
II-2-1 'hémostase primaire.....	27
II-2-1-1 Définition	27
II-2-1-2 Les étapes d'hémostase primaire.....	28
1-Le temps vasculaire	28
2-Le temps plaquettaires	28
II-2-2 La Coagulation	28
II-2-2-1 Définition de la coagulation ou de l'hémostase secondaire.....	29
II-2-2-2 Les différentes voies de la coagulation.....	29
A- La voie extrinsèque ou voie tissulaire.....	29
B- La voie intrinsèque ou voie cellulaire.....	29
C- La thrombino-formation.....	29
D- La fibrino-formation.....	29
II-2-3 Fibrinolyse	29
II-2-3-1 Les facteurs de la fibrinolyse : plasminogène et plasmine	29
II-2-3-2 Les activateurs de la fibrinolyse	30
II-2-3-3 Les inhibiteurs de la fibrinolyse	30
II-2-3-4 Les étapes de fibrinolyse	30
II-3-Dosage biologique des facteurs de coagulation	30
A-Temps de céphaline activé	31
B-Temps de Quick	31
C-Dosage spécifique des facteurs de la coagulation.....	31
D-Exploration de la fibrinof ormation	31
E-Le TT (Temps de Thrombine)	31

F-Le TR (Temps de Reptilase)	31
II-4 Rappel sur les phospholipides	31
II-4-1 définition des phospholipides	31
II-4-2 classification des phospholipides	32
III -Le syndrome des anti-phospholipides	32
III -1 Définition:.....	32
III-2 Classification	33
III -3 Historique	34
III -4 Epidémiologie	35
III -4-1 Anticorps antiphospholipides	35
III -3-2 Syndrome des antiphospholipides.....	35
III-5 Les anticorps antiphospholipides	37
III-5-1 les auto-anticorps anti phospholipides.....	37
A- définitions des auto-anticorps anti phospholipides.....	37
B- les antigènes reconnus.....	38
III-5-2 Classification des auto-anticorps.....	38
III-5-2-1 Lupus anticoagulant.....	38
III-5-2-2 Les anticardiolipine.....	39
III-5-2-3 Les anti β2GP I.....	39
III-5-2-4 Les antiphosphatidylethanolamine.....	41
III-5-2-5 Les antiprothrombines.....	42
III-5-2-6 Les antiannexies V.....	42
III-5-2-7 Les anticorps dirigés contre la protéine C et la protéine S et la thrombomoduline	43
III-5-3 Conclusion sur les anticorps anti-phospholipides.....	43
VI -La pathogénie.....	44
VI -1- L'origine des anticorps anti-phospholipides.....	44
VI -2 Les mécanismes physiopathologiques du SAPL.....	45
VI -3 L'activation cellulaire au cours de SAPL.....	45
VI-3-1 L'activation des plaquettes.....	46
VI -3-2 L'activation des cellules endothéliales.....	47
VI -3-3 L'activation des monocytes.....	48
VI -4 Les effets des aPL sur la coagulation sanguine.....	49
VI- 4-1 Interaction avec le système protéine C–protéine S.....	49
VI -4-2Interaction avec l'annexine A5.....	50
VI -4-3 Inhibition du tissue factor pathway inhibitor type I	51
VI -4-4 Inhibition de la fibrinolyse	51
VI -5 Les effets additionnels des antiphospholipides	52
VI -5-1 Pathogénie des pertes fœtales	52

A-L'hypothèse thrombotique	52
B-L'hypothèse inflammatoire	53
C-Mécanismes différents	53
VI -5- 2 Antiphospholipides et athérosclérose	53
V -Les manifestations cliniques du SAPL	54
V -1- Les manifestations neurologiques	54
V -1-1-Manifestations neurologiques thrombotiques	54
V-1-1-1 Accident vasculaire cérébral ischémique (AVC) et accident ischémique transitoire (AIT)	54
A-Epidémiologie	54
V -1-1-2 Syndrome de SNEDDON	55
V -1-1-3 La démence vasculaire	56
V-1-2-Manifestations neurologiques non thrombotiques	56
V -1-2-1 Syndrome de Guillain-Barre	56
V -1-2-2 l'épilepsie	56
V -1-2-3 Migraine	57
V -1-2-4 Chorée et autres mouvements anormaux	57
V-1-2- 5 Pseudo-sclérose en plaques	57
V-1-2-6 La myélopathie 57	
V-1-2-7 Psychose et autres troubles psychiatriques	57
V-2- Les manifestations obstétricales	58
V-2- 1 Fausses couches spontanées précoces répétées (< 10 semaines d'aménorrhée) et morts fœtales	58
V -2- 2- Pré-éclampsie	58
V-2- 3- Syndrome Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (syndrome HELLP)	58
V -2- 4- Retard de croissance intra-utérin (RCIU), prématurité	59
V-2- 5- Thromboses veineuses et artérielles	59
V -2- 6- Infertilité	59
V-2- 7-Complications des traitements	59
V -3- Les manifestations cardiaques	59
V-3- 1-L'atteinte valvulaire	60
V -3-2-L'atteinte coronaire	60
V -3-3-Thromboses intracardiaques	61
V -3-4-Atteinte myocardique	61
V -3-5-Atteinte péricardique	61
V -3-6-Dysfonction ventriculaire	61
V -3-7-Autres	62
V -4- Les manifestations vasculaires	62
V -5- Les manifestations cutanées	62
V -5-1-Le livedo	63
V -5-2- ulcérations cutanées	63
V-5-3-Gangrènes digitales	63
V-5-4-Phlébites superficielles	64

V -5-5-Lésions cutanées pseudo-vasculitiques	64
V -5-6- Nécrose cutanée extensive superficielle.....	64
V -5-7 Anétodermie.....	64
V -5-8- Multiples hémorragies en flammèches sous-unguéales.....	64
V-6-Les manifestations pulmonaires.....	65
V -7- Les manifestations du système digestif et du foie.....	65
V -8- Manifestations rénales.....	66
V-8-1 SAPL et dialyse.....	66
V -9-Manifestations endocriniennes	67
V -10 Autres manifestations	67
V -10-1Les complications ostéo-articulaires.....	67
V -10-2 atteintes oculaires.....	68
V -10-3-atteinte hématologiques.....	68
V -11 Différence entre syndrome des anti-phospholipides primaire et syndrome des anti-phospholipides secondaire et au lupus érythémateux systémique.....	68
VI-Le diagnostic biologique.....	69
VI-1 Sérologie syphilitique.....	69
VI-2- La détection des anticorps.....	70
VI-2-1-Tests de coagulation.....	70
VI -2-1-1-La détection d'un anticoagulant circulant.....	70
VI -2-1-1-1 Phase pré-analytique.....	71
VI-2-1-1-2 Étape de dépistage.....	71
VI-2-1-1-2-1 Prolongation d'un test de dépistage de coagulation phospholipide dépendant.....	71
A- Temps de céphaline avec activateur (TCA)	71
B- Temps de venin de vipère Russell diluée (dRVVT)	71
C- Temps de coagulation avec kaolin	72
D- Le temps de thromboplastine diluée (TTD)	72
E- Temps de venin de vipère Taipan Ratio Textarine/ écarine	72
VI-2-1-1-2-2 Mise en évidence d'une activité inhibitrice	72
VI-2-1-1-2-3 Étape de confirmation de la dépendance en phospholipides.....	72
VI-2-1-1-2-4 Exclusion d'autres coagulopathies	73
VI-2-2- Les anticorps anti-phospholipides détectés par technique immuno-enzymatique	74
VI-2-2-1-Anticorps anti-cardiolipine	74
VI -2-2-2-La détection des anticorps anti β 2GPI	75
VI-2-2-3- isotype recherché	76
VI-2-2-4 Discordances entre l'anti-b2GPI et l'anti-cardiolipine, par ELISA	76
VI-2-2-6 Autres cibles antigéniques	77
VI-2-2-6 -1 Les anti-prothrombine.....	77
VI-2-2-6 -2 Anticorps anti-phosphatidyléthanolamine	77

VI-2-2-6 -3 Anticorps dirigés contre la protéine C, la protéine S et anticorps anti-annexine V	78
VI-2-3 Autres investigations para-cliniques	79
VI -2-3- 1- Imagrie	79
VI-2-3- 2- Histo-pathologie	79
VI-2-3-3- Hémogramme.....	80
VI-2-4 attitudes pratique dans la recherche des aPL	80
VI-3- la classification biologique du SAPL	81
VI -3-1. Les critères diagnostiques	81
VI-3-3 Le diagnostic différentiel	82
A-Devant une thrombose vasculaire	82
B-Devant des fausses couches répétées	82
C-Devant la positivité des marqueurs biologiques.....	82
VI-3-4 Le SAPL séronégatif	82
VII -Evolution et pronostic	83
VII-1-Le pronostic des individus asymptomatiques porteurs d'aPL	84
VII -2-Le suivi à long terme des patients porteurs d'aPL	84
VII -3 La morbidité gestationnelle au cours du SAPL	84
VII -4 Les manifestations cliniques du SAPL associées à un mauvais pronostic	85
VII -Syndrome catastrophique des antiphospholipides	85
VII -1 Définition.....	85
VII -2 Données épidémiologiques	86
VII -3 Manifestations cliniques	86
VII-4 Les anomalies biologiques le plus souvent observées sont les suivantes	86
VII-5 Critères de classification	86
VII-6. Diagnostics différentiels du SCAPL	87
VII-7 Physiopathologie du SCAPL	88
VII-8-Mortalité du SCAPL	88
VIII-Traitement du syndrome des anticorps antiphospholipides	88
VIII-1. Risque thrombotique et SAPL.....	88
VIII-2. Prévention primaire	89
VIII-2.1. Patients lupiques ayant des Apl.....	89
VIII-2.2. Sujets ayant des aPL, asymptomatiques au plan vasculaire	89
VIII-3Prévention secondaire au cours du SAPL	89
VIII- 3.1 Durée du traitement	90
VIII-3.2. Place des anticoagulants oraux directs	90
VIII-3.3. Traitement des formes récidivantes sous anticoagulant	91
VIII -3-4-Risque de saignement	91
VIII -4- La prise en charge des complications obstétricales	92
VIII -5 Prévention du syndrome catastrophique des anti-phospholipides	92
VIII-6. Traitement du syndrome catastrophique des antiphospholipides	93
VIII -8-Les traitements de future	93
A-Les modulateurs des facteurs de transcription et des kinases intracellulaires	93

B-Les inhibiteurs des récepteurs cellulaires	94
C-Les modulateurs du complément	94
Partie pratique	95
I-Materiel et methods.....	96
II-Resultas.....	101
III -Disscutiøn	125
Conclusion	131
Reference	132

Liste des figures

Figure 01 : Ivan Roit	23
Figure 02 : Karl Landsteiner	23
Figure03 : schéma en coupe d'un vaisseau sanguin.....	28
Figure04 : structure d'un thrombocyte.....	28
Figure05:Les étapes de l'hémostase primaire	28
Figure 06: Les étapes de la fibrinolyse.....	30
Figure 07: structure des phospholipides	32
Figure 08 : définition internationale clinique et biologique du SAPL.....	33
Figure 09 : les critères actualisés à la Conférence Internationale de Sydney en 2006....	33
Figure 10: August Wasserman.....	35
Figure 11: Mary Pangborn.....	35
Figure 12: structure de cardiolipine.....	39
Figure 13 :structure de b2gp1.....	41
Figure 14 : mecanisme pathologique des anti b2gp1	41
figure 15 : strucure de phosphatidylethanolamine.....	42
Figure 16 : conformation typique des annexines.....	43
Figure 17:processus de résistance à la protéine.....	43
Figure18 : inactivation de protéine C et S par les anticorps antiphospholipides	43
Figure 19 : Les liens possible entre les aPL physiologiques et ceux observés lors du SAPL	45
Figure 20 : Enchaînement des événements de l'activation cellulaire induite par les anti β 2GPI.....	46
Figure 21: Modèle de sensibilisation des plaquettes à leurs agonistes par les anti β 2GPI	47
Figure 22 : Modèle d'activation des cellules endothéliales par l'anti β 2GPI.....	48
Figure 23 : Modèle d'activation des monocytes par les anti β 2GPI	49
Figure 24 : Modèle d'inactivation du système protéine C/protéine S par les anti β 2GP. 50	
Figure 25: Pathogénie du SAPL obstétrical.....	53
Figure26 : accident vasculaire cérébrale.....	55
Figure 27 : Photographie de livedo racemosa au cours du syndrome de Sneddon.....	55
Figure28 : la différence entre le syndrome de Sneddon avec aPL syndrome de Sneddon sans aPL.	56
Figure29 : Endocardite de Libman-Sacks avec lésions valvulaires mitrales (flèches blanches).....	60

Figure30: Nécroses cutanées extensives chez une femme ayant un syndrome des antiphospholipides associé au lupus	63
Figure31: gangrène distale des pieds et des mains	64
Figure 32: Hémorragies en flammèches multiples au cours d'un SAPL	32
Figure 33 : Thrombose de la veine cave au cours de SAPL	66
Figure34: Exemple de néphropathie artérielle distale avec atteinte Glomérulaire au cours de SAPL	67
Figure35 : Une hémorragie bilatérale des surrénales cave au cours de SAPL.....	67
Figure36 : Radiographie du pied montrant une fracture du troisième métatarsien chez un patient présentant un syndrome des anti-phospholipides secondaire.....	68
Figure 37 : Angiographie en lumière anérythro de l'œil droit : dilatation veineuse, engrainement artériel, hémorragies rétiniennes au cours de SAPL.....	68
Figure 38: méthodes de recherché des anti-phospholipides	70
Figure39: démarche de recherche des LA	73
Figure40: Elisa anti-cardiolipine (aCA).....	75
Figure41 :.traitement de Risque thrombotique du SAPL	90
Figure42: prise en charge des complications obstétricales et thrombotiques.....	92
Figure43: Prévention du syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS) en période péri-opératoire.....	93
Figure 44 : Représentation schématique de la cardiolipine ELISA, qui détecte un certain nombre de spécificités d'anticorps, y compris β2GPI.....	99
Figure 45: Diagramme montrant que le regroupement des Ag immobilisés sur une surface appropriée augmentation de l'affinité des anticorps anti-β 2 GPI et de la liaison bivalente	99
Figure 46 : répartition des patients selon le sexe.....	102
Figure47: répartition des patients selon l'âge.....	102
Figure48: répartition des patients selon le sexe par rapport l'âge.	Erreur ! Signet non défini.
Figure49 : répartition des patients selon les signes cliniques.	103
7Figure50 : répartition des patients selon les maladies auto-immune associées.	104
Figure 51: répartition des signes cliniques selon le sexe.	105
Figure 52: Répartition des maladies auto-immune associées au SAPL par rapport au sexe.....	106
Figure 53: les fréquences des résultats de screening Ac-anti B2GPI GAM.....	106
Figure 54 : les fréquences des résultats de screening Ac-ACA GAM.....	107
Figure55:fréquence des deux types d'aPL au moment du dépistage.	107

Figure 56 : fréquence des Ac-anti B2GPI IgG et/ou IgM.....	108
Figure 57 : fréquence des Ac-ACA igG et/ou igM (N=664).....	108
Figure 58: fréquence des deux types d'APL au moment de l'identification sans dosage des IgA.....	109
Figure 59: Fréquence des Ac-aB2GPI d'isotype IgA.....	109
Figure60 : Fréquence des Ac-ACA d'isotype igA	110
Figure 61 : Répartition des Ac-aB2GPI au moment du screening par rapport au sexe.	111
figure62 : Répartition des Ac-aB2GPI au moment du screening par rapport au sexe.....	111
Figure 63: la répartition des Ac-aB2GPI d'isotype IgG selon le sexe.	112
Figure 64: la répartition des Ac-aB2GPI d'isotype IgM selon le sexe.... Erreur ! Signet non défini.	
Figure 65: la répartition des Ac-aB2GPI d'isotype IgG et IgM selon le sexe.....	113
Figure 66: la répartition des Ac-ACA d'isotype igG selon le sexe..... Erreur ! Signet non défini.	
Figure 67: la répartition des Ac-ACA d'isotype igM selon le sexe. Erreur ! Signet non défini.	
Figure68: la répartition des Ac-ACA d'isotype IgG et IgM selon le sexe.... Erreur ! Signet non défini.	
Figure 69 : la répartition des Ac-aB2GPI d'isotype IgA selon le sexe. .. Erreur ! Signet non défini.	
Figure 70: la répartition des Ac-ACA d'isotype IgA selon le sexe.....	115
Figure71 : la repartition des Ac-aB2GPI moment du screening par rapport l'age.....	116
Figure 72: la repartition des Ac-ACA au moment du screening par rapport L'age	116
Figure 73 :la repartition de positivite des Ac-aB2GP1 isotype M par rapport l'age. ...	117
Figure 74:la repartition de positivite des Ac-aB2GPI isotype A par rapport L'age.....	117
Figure75: la repartition de positivite des Ac-ACA isotype M par rapport L'age.	118
Figure 76:la repartition de positivite des Ac-ACA isotype G par rapport L'age.... Erreur ! Signet non défini.	
Figure 77 :la repartition de positivite des Ac-ACA isotype A par rapport L'age...Erreur ! Signet non défini.	
Figure 78: la répartition des patients selon les FAN	119
Figure 79: la répartition des Ac-aB2GPI par rapport aux FAN.....	120
Figure 80 la répartition des Ac-ACA GAM par rapport les FAN.....	120

Figure 81:la répartition des Ac-ACA GAM par rapport les FAN.....	121
Figure 82:répartition des signes cliniques majeurs du SAPL.....	121
Figure 83 : Répartition des signes clinique en fonction de positivité des différentes isotopes des a B2GPI.	122
Figure 84 : Répartition des signes clinique Répartition en fonction de positivité des ACA screen GAM.	122

Liste des tableaux

Tableau 1 : classification des maladies auto-immunes	24
Tableau02 : type et fréquence des différents atteintes cardiaques du SAPL	62
Tableau 03: les fausses sérologies de la syphilis Cause non troponémique d'une positivité	70
Tableau04: Discordances entre Elisa anti-b2GPI et anti-cardiolipine.....	77
Tableau 05:des critères d'exclusion du SAPL primaire	83
Tableau06: Syndrome catastrophique des anti-phospholipides : consensus international sur les critères de classification	87
Tableau 07 : diagnostics différentiels du SCAPL.....	88
Tableau 08: Tableau 09: La repartition des patients selon le sexe.....	97
Tableau 09 : Répartition de la positivité des APL sur les trois isotopes.....	110

Liste des abréviations

ACC: anticoagulant circulant

aCL: anticardiolipine

ADN : acide désoxyribonucléique

AIT : Accident ischémique transitoire

AOD: anticoagulant orale direct

aPL: anti phospholipide

Apo ER2 : Apolipoprotein E receptor 2

ARN : acide ribonucléique

ASTRO: Apixaban for the Secondary Prevention of Thromboembolism among Patients with the Antiphospholipid Syndrome

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK: anti-vitamine k

B2GP1: bêta 2 glycoprotéine 1

CIVD: coagulation intra vasculaire disséminée

CMH : Le complexe majeur d'histocompatibilité

DRVVT: Dilute Russell's viper venom time

DAF: decay accelerating factor

ECM O: Extracorporeal membrane oxygenation

FCS: fausse couche spontané

GPL : isotype G phospholipid

HTA: hypertension artérielle

HELLIP: Syndrome Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

HTAP: hypertension artérielle pulmonaire

HBPM: heparine de bas poids moléculaire

ICAM: Intercellular Adhesion Molecule

IDM : infarctus du myocarde

IgG : immunoglobuline G

IgM : immunoglobuline M

INR: International Normalized Ratio

IRM : imagerie par résonance magnétique

ISTH : Société Internationale d'Hémostase et Thrombose

IX: Christmas factor

LA : lupus anticoagulant

LDL: lipoprotéine de basse densité

LED : lupus érythémateux disséminé

MAI : maladie auto-immune

mmHg : millimetre mercure
MPL : isotype M phospholipid
MO : moelle osseuse
NFκB: Nuclear factor kappa B
PDF : produits de dégradation du fibrinogène
PE : phosphatidyl-ethanolamine
PF4: Platelet factor 4
PTI : Le purpura thrombopénique immunologique
P38MAPKs: P38 mitogen-activated protein kinases
PS : phosphatidylsérine
RCTU : retard de croissance intra-utérin
RAPS: Rivaroxaban for AntiPhospholipid Syndrome
SAPL : syndrome des anti-phospholipides
SA : semaine d'aménorrhée
SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides
Patients with the Antiphospholipid Syndrome
SEP : sclérose en plaques
SIRS: Systemic inflammatory response syndrome
TRAPS: The Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome
TXA 2: Thromboxane A2
TCA: Le temps de céphaline activée
TIH : Thrombopénie induite par l'héparine
TLR: récepteurToll-like
TNF : facteur de nécrose tumorale
TPHA: reponema Pallidum Hemagglutinations Assay
t-PA: L'activateur tissulaire du plasminogène
TTD : le temps de thromboplastine diluée
V: pro-accélérine
VDRL: venereal Disease Research Laboratory
VII: proconvertine
VIII: anti-hemophilic **factor**
VWF : von Willebrand factor
X: facteur Stuart
XI: facteur rosenthal
XII: facteur Hgeman
XIII: fibrin stabilizing factor

Glossaire

ADN : signifie acide désoxyribonucléique, et constitue la molécule support de l'information génétique héréditaire

AVC : Un accident vasculaire cérébral (AVC) résulte de l'interruption de la circulation sanguine dans le cerveau, en général quand un vaisseau sanguin éclate ou est bloqué par un caillot. L'apport en oxygène et en nutriments est stoppé, ce qui endommage les tissus cérébraux

AIT (accident ischémique transitoire) : est un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique à la suite duquel la circulation sanguine est rapidement rétablie et dont les symptômes disparaissent dans les 24 heures. En d'autres mots, il s'agit d'un mini accident vasculaire cérébral dont vous récupérez rapidement

B2GPI1 : est une protéine plasmatique multifonctionnelle de 38 kDa qui chez l'homme est codée par le gène APOH Une de ses fonctions est de lier la cardioline

Cardiolipine : est un lipide qui représente 18 % des molécules de la membrane interne de la mitochondrie et qui est responsable de la forte imperméabilité de la membrane interne aux protons

CMH : Le complexe majeur d'histocompatibilité est un groupe de molécules qui servent à la reconnaissance des marqueurs du soi. Ce sont des glycoprotéines présentes au niveau des membranes plasmiques des cellules

ELISA : La technique de dosage d'immuno-absorption par enzyme liée (en anglais Enzyme-Linked Immuno Assay) ou ELISA est principalement utilisée en immunologie afin de détecter et/ou doser la présence de protéines, d'anticorps ou d'antigènes, dans un échantillon

Guillain-Barré : est une atteinte des nerfs périphériques caractérisée par une faiblesse voire une paralysie progressive, débutant le plus souvent au niveau des jambes et remontant parfois jusqu'à atteindre les muscles de la respiration puis les nerfs de la tête et du cou. Ce syndrome est aussi polyradiculonévrite aiguë post-infectieuse car il survient souvent après une infection.

IDM ou L'infarctus du myocarde (IDM) : est une nécrose d'une partie du muscle cardiaque secondaire à un défaut d'apport sanguin (ischémie) dans le cadre de la maladie coronarienne. En langage courant, on l'appelle le plus souvent une « **crise cardiaque** » ou simplement infarctus

La maladie cœliaque : est une maladie auto-immune, caractérisée par une atrophie. Cette maladie est une intolérance permanente à différentes

fractions protéiques du gluten contenues dans différents types de céréales telles que le blé ,l'orge ou le seigle

Infertilité : le terme Infertilité est appliqué aux couples ne parvenant pas à avoir un enfant après un ou deux ans de rapports sexuels réguliers et non-protégés,

L'angor (ou angine de poitrine) : est un signe d'ischémie myocardique, survenant lorsque les besoins en oxygène du cœur sont supérieurs aux apports par un défaut d'irrigation sanguine du muscle cardiaque par les artères coronaires, soit par obstruction (athérosclérose le plus souvent), soit par spasme artériel... L'ischémie myocardique se traduit au plan électro-cardiographique par une modification du segment ST.

La sclérose en plaques (SEP) : est une maladie inflammatoire qui touche le système nerveux central .Les symptômes de cette maladie chronique sont variés visuels, moteurs, sensitifs, urinaires, cognitifs. Ils peuvent évoluer et dépendent de la localisation des lésions dans le cerveau et la moelle épinière.

Le syndrome de Sneddon (SS) : est une vasculopathie thrombotique non inflammatoire rare, caractérisée par l'association d'une maladie cérébro-vasculaire et d'un livedo.

Le livedo : est une manifestation cutanée aiguë ou chronique siégeant principalement aux membres. La peau apparaît violacée et marbrée, on parle parfois de marbrure. Il est généralement dû à un trouble circulatoire par congestion passive

Psychose : est un terme générique en psychiatrie désignant un trouble ou une condition anormale de l'esprit, évoquant le plus souvent une ou des obsessions avec pour résultat une perte de contact avec la réalité.

Phlébite superficielle : correspond à la formation d'un caillot dans une veine du réseau veineux **superficiel**

Une migraine : est une céphalée primaire caractérisée par Des céphalées récurrentes modérées à sévères. En règle générale, les maux de tête touchent la moitié de la tête, sont de nature pulsatile et durent de quelques heures à 3 jours.

TCA : est le temps de coagulation d'un plasma traité dans des conditions particulières. Il est ainsi utilisé par les médecins pour évaluer votre capacité à former des caillots sanguins. Le TCA permet d'explorer globalement l'ensemble des facteurs de la coagulation dits de la voie intrinsèque.

Résumé :

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

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, sur une période de 3 ans et dont l'objectif est d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des patients porteurs du SAPL suivi au sein du service d'immunologie unité HASSIBA BEN BOUALI CHU BLIDA. Six cent soixante – quatre étaient colligés, l'âge moyen au moment de l'apparition des premières manifestations cliniques du SAPL était de 41.68 ans, avec une nette prédominance féminine (sexe ratio F/H de 4.35).

Le tableau clinique était dominé par l'atteinte neurologique due aux thromboses (26.5%); les thromboses étaient veineuses dans 9.8% et artérielles dans 0.4 % des cas. Les membres inférieurs étaient la localisation la plus fréquente. Quatre-vingts femmes (16.5%) avaient des complications obstétricales dominées par les pertes fœtales. Les autres manifestations cliniques étaient cutanées dans 2.5% des cas, pulmonaires (3.9%), articulaire (13.3%) et cardiaques (2.7%).

Le SAPL était primaire dans 83,59% des cas et secondaire dans 16.41% des cas (dont 37.61% au lupus érythémateux systémique).

Sur le plan immunologique, les anticardiolipines, et les anti β 2 glycoprotéines étaient positifs respectivement dans 60.54%. et dans 59.79% des cas. La persistance des anticorps anti-phospholipides n'a pas été vérifiée.

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

abstract

Anti-phospholipid syndrome (SAPL) or Hughes syndrome is a systemic autoimmune pathology of the young subject. It is a clinico-biological entity that associates clinical manifestations mainly of recurrent venous and arterial thrombosis with varied and repetitive obstetrical complications due to the persistent presence of anti-phospholipid antibodies in the blood at least 12 weeks apart.

This is a descriptive retrospective study, over a period of 3 years and whose objective is to establish the epidemiological, clinical, biological, therapeutic and evolutionary profile of patients carrying SAPL followed within the immunology department of the HASSIBA BEN BOUALI CHU BLIDA unit. Six hundred and sixty-four patients were collected; the mean age at the time of the appearance of the first clinical manifestations of LAS was 41.68 years, with a clear predominance of females (sex ratio F/H of 4.35).

The clinical picture was dominated by neurological damage due to thrombosis (26.5%); thrombosis was venous in 9.8% and arterial in 0.4% of cases. The lower limbs were the most frequent location. Eighty women (16.5%) had obstetrical complications dominated by fetal loss. Other clinical manifestations were cutaneous in 2.5% of cases, pulmonary (3.9%), joint (13.3%) and cardiac (2.7%).

SAPL was primary in 83.59% of cases and secondary in 16.41% of cases (including 37.61% with systemic lupus erythematosus).

Immunologically, anticardiolipins and anti β 2 glycoproteins were positive in 60.54% and 59.79% respectively. The persistence of anti-phospholipid antibodies was not verified.

The results of our series are globally similar to those of the literature, as far as age is concerned, the predominance of females. Thrombotic involvement is the majority and primary SAPL is the most frequent form as well as the immunological profile, except that the frequency of other systemic involvement is variable from one series to another.

ملخص

متلازمة مضادات الفسفوليبيد (م م ف) أو متلازمة هيوز هي من أمراض المناعة الذاتية الجهازية لدى الشباب. هو كيان إكلينيكي-بيولوجي يربط بين المظاهر السريرية بشكل رئيسي في نوع الخثار الوريدي والشرطاني المتكرر مع مضاعفات توليدية متنوعة ومتكررة بسبب التواجد المستمر في الدم ، على الأقل 12 أسبوعًا ، للأجسام المضادة مضادات الفسفوليبيد.

هذه دراسة وصفية بأثر رجعي ، على مدى 3 سنوات ، والهدف منها هو تحديد الملامح الوبائية والسريرية والبيولوجية والعلاجية والتطورية للمرضى الذين يعانون من م م ف الخاضعين للمراقبة في قسم المناعة. وحدة حسبية بن بن بو علي المستشفى الجامعي البليدة. تم جمع ستمائة وأربعة وستين مريض ، وكان متوسط العمر في بداية المظاهر السريرية الأولى ل م م ف 41.68 سنة ، مع غلبة واضحة للنساء (نسبة الجنس م / ا 4.35).

سيطرت على الصورة السريرية التورط العصبي بسبب تجلط الدم (26.5%) ؛ كانت الخثرات الوريدية في 9.8% والشرطانية في 0.4% من الحالات. كانت الأطراف السفلية هي المكان الأكثر شيوعًا لتجلط الدم . كان لدى ثمانين امرأة (16.5%) مضاعفات توليدية يغلب عليها فقدان الجنين. المظاهر السريرية الأخرى كانت جلدية في 2.5% من الحالات ، رئوية (3.9%) ، مفصلية (13.3%) ، قلبية (2.7%).

كان م م ف أولًا في 83.59% من الحالات والثانوي في 16.41% من الحالات (بما في ذلك 37.61% مع الذئبة الحمامية الجهازية).

على المستوى المناعي ، كانت مضادات الكارديوليبيينات والبروتينات السكرية إيجابية على التوالي في 60.54% و 59.79% من الحالات. لم يتم التحقق من استمرار وجود الأجسام المضادة للفسفوليبيد.

تتشابه نتائج سلسلتنا إلى حد كبير مع نتائج الأدبيات ، عندما يتعلق الأمر بالعمر ، غلبة النساء. التورط الخثاري هو السائد و م م ف الأساسي هو الشكل الأكثر شيوعًا بالإضافة إلى المظهر الجانبي المناعي ، باستثناء أن تواتر التداخل النظامي الآخر يختلف من سلسلة إلى سلسلة.

Introduction :

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) constitue une entité clinico-biologique caractérisée par des manifestations cliniques dominées par la survenue d'évènements thrombotiques veineux et/ou artériels et des complications obstétricales associées à la présence persistante d'auto-anticorps de type antiphospholipide (aPL) (20). Les aPL constituent une famille très hétérogène d'auto-anticorps mis en évidence soit par des tests de coagulation pour les anticoagulants circulants de type lupique, ou lupus anticoagulant (LA), soit par des tests Elisa pour les anticorps anticardiolipine (aCL) et les anticorps anti-bêta-2-glycoprotéine I (anti-B2GPI).

La réactualisation des critères biologiques, datant de 2006 a introduit les anti-B2GPI comme critère Biologique du SAPL à part entière et a insisté sur l'importance de la persistance des aPL au moins 12 semaines pour confirmer le diagnostic de SAPL. (26)

Ce syndrome peut être primaire, s'il n'est rattaché à aucune maladie Définie, ou secondaire au cas où il s'associe avec une autre pathologie telle que les maladies auto-immunes ou d'autres nature .Il peut évoluer, de façon inaugurale ou secondaire, vers un tableau de défaillances multi-viscérales, prenant alors le nom de syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS).

La physiopathologie, ainsi que le diagnostic de SAPL ont connu une avancée considérable ces dernières décennies. Beaucoup de questions tournent autour de l'exploration et le traitement qui n'est que partiellement codifié. (161)

Par ailleurs, nous avons mené une étude rétrospective au sein du laboratoire d'immunologie unite HASSIBA BEN BOUALI CHU à BLIDA sur une période de 3 ans, de janvier 2016 à Aout 2019, où nous avons colligé 664 observations de SAPL. L'objectif de notre travail est de rapporter et analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives de ces patients. Nous essayerons de mettre en exergue les difficultés de diagnostic dans notre contexte et celles de la prise en charge à la lumière des données de la littérature.



***CHAPITRE I : REVUE DE LA
LITTERATURE***



CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I-Généralité sur les maladies auto-immunes (MAI) :

L'auto-immunité se définit comme la rupture de la tolérance aux antigènes du soi et se traduit par une stimulation anormale du système immunitaire par des auto-antigènes ou par l'induction d'une réponse à l'encontre des auto-antigènes. Des mécanismes complexes entrent en jeu pour établir la tolérance vis-à-vis des constituants du soi au cours du développement des cellules lymphoïdes, cependant tout mécanisme physiologique comporte un risque d'erreurs et les mécanismes de reconnaissance du soi ne font pas exception à cette règle. C'est pourquoi, tous les individus possèdent des cellules immunitaires auto-réactives même si tous ne développent pas obligatoirement de maladie auto-immune (1).

I-1 définition de maladies auto-immunes :

C'est un groupe de maladies caractérisées par une réaction immunitaire « excessive » dirigée contre les structures de notre propre organisme (appelées constituant du « soi »). Les dérèglements qui induisent cette réaction auto-immune sont multiples, associant des facteurs génétiques « intrinsèques » et des événements « extrinsèques » (infection virale ou toxique, médicaments, ...). Il s'agit de maladies multifactorielles, La nécessité d'associer plusieurs facteurs pour déclencher la maladie explique qu'elle peut débuter de 5 à 85 ans ; elles sont caractérisées, dans la plupart des cas, par la présence d'auto-anticorps, c'est-à-dire des anticorps dirigés contre les constituants du « soi ». Ces auto-anticorps ne sont pas présents chez tous les patients et n'ont pas forcément de rôle « direct » dans la maladie. Néanmoins, dans certains cas, l'auto-anticorps peut induire directement une lésion. Par exemple, les anticorps anti-plaquettes sont capables de détruire ces cellules sanguines et d'entraîner une thrombopénie (baisse du taux de plaquettes). (2)

I-2 Historique des Maladies auto-immunes :

KARL LANDSTEINER, un biologiste autrichien (Figure 02) découvre l'existence des groupes sanguins, on comprend alors pourquoi certaines transfusions sanguines se soldent par un échec. Dans la même période en 1904 **DONATH ET LANDSTEINER** découvrent que l'auto-immunité est à l'origine d'une maladie des globules rouges ; l'anémie hémolytique.

Seconde maladie qui va être expliquée par un phénomène auto-immune est la thyroïdite. En 1956, Un biologiste anglais **IVAN ROITT** (figure 1) met en évidence des auto-anticorps contre la thyroglobuline, une des hormones thyroïdiennes. Ensuite sont venues les prises de conscience sur le caractère auto-immun du lupus érythémateux disséminé, de la polyarthrite rhumatoïde et de bien d'autres maladies. On pense aujourd'hui qu'une grande majorité des maladies ont un caractère auto-immun, y compris l'athérosclérose.



Figure 01 : Ivan Roit



Figure 02 : Karl Landsteiner



I -3 classifications des maladies auto-immunes :

Les maladies auto-immunes sont classées en deux grandes catégories, toutes les deux produisant une inflammation à un moment ou l'autre de leur évolution (3). La première grande catégorie est celle des maladies auto-immunes qui sont spécifiques d'un seul organe(3). Elles peuvent être dues à l'action pathogène d'auto anticorps ou de cellules T(4). Dans ce cas, un seul organe est touché et on peut penser que l'anomalie réside dans cet organe, le meilleur exemple est celui du diabète de type 1, où seule la partie endocrine du pancréas est touchée, cela représente 1 à 2 % du volume total de l'organe et au sein de cette petite partie, seules les cellules produisant l'insuline sont la cible de l'attaque auto-immune. (3)

La seconde grande catégorie est celle des maladies auto-immunes qui ne sont pas spécifiques d'un seul organe, on les appelle aussi maladies systémiques. Dans ces cas là, c'est le système immunitaire lui-même qui présente une anomalie, même si pour des raisons encore mal comprises aujourd'hui cette anomalie va entraîner des dégâts au niveau de l'organisme. Le lupus et la polyarthrite rhumatoïde sont des exemples de maladies systémiques.

Il est important de mentionner qu'il existe couramment des cas de chevauchement entre les différentes maladies auto-immunes (manifestation de plusieurs maladies chez la même personne) ou une association entre plusieurs de ces maladies. (3)

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (maladies auto-immunes systémiques)
Glandes endocrines : <ul style="list-style-type: none">✓ thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow ;✓ maladie d'Addison ;✓ diabète de type 1 ;✓ Ovarite auto-immune.	Connectivites : <ul style="list-style-type: none">✓ Polyarthrite rhumatoïde✓ Lupus systémique✓ Sclérodémie systémique.✓ Syndrome de Gougerot-Sjögren.✓ Myopathies inflammatoires (dont syndrome des antisynthétases)✓ Connectivite mixte
Foie et tube digestif : <ul style="list-style-type: none">✓ hépatites auto-immunes ;✓ cirrhose biliaire primitive ;✓ maladie de Biermer ;✓ maladie cœliaque.	Vascularites primitives : <ul style="list-style-type: none">✓ Artérite à cellules géantes✓ Maladie de Takayasu✓ Maladie de Kawasaki✓ Périartérite noueuse✓ Granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener)✓ Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement maladie de Churg-Strauss)✓ Polyangéite microscopique✓ Vascularite à IgA (anciennement purpura rhumatoïde)✓ Vascularite à Ac anti-MBG✓ Maladie de Behçet
Système nerveux : <ul style="list-style-type: none">✓ Myasthénie ;✓ Lambert-Eaton ;✓ Guillain-Barré ;✓ Sclérose en plaques.	Autre : <ul style="list-style-type: none">✓ Polychondrite atrophiante✓ Syndrome des antiphospholipides.
Œil : <ul style="list-style-type: none">✓ Ophtalmie sympathique.	
Peau : <ul style="list-style-type: none">✓ Pemphigus ;✓ Pemphigoïdes ;✓ Pelade ;✓ Vitiligo.	

Tableau 1 : classification des maladies auto-immunes (1)

I -4 épidémiologie des maladies auto-immunes :



L'épidémiologie des maladies auto-immunes reste difficile à déterminer avec précision (5), parmi lesquelles la polyarthrite rhumatoïde et les thyroïdites auto-immunes sont les plus fréquentes. Au total, une meilleure efficacité diagnostique, l'augmentation de la durée de vie des populations et la diminution de la mortalité secondaire aux maladies auto-immunes les plus sévères, grâce à une meilleure prise en charge thérapeutique, donnent à ce groupe de pathologies une prévalence globale de 5 à 10 %, ce qui en fait un problème de santé publique important. (6).

I -5 Les facteurs déclanchant des maladies auto-immunes :

I -5-1 Facteurs génétiques :

Les études génétiques réalisées dans les modèles animaux de maladies auto-immunes ont montré qu'il existait au moins 25 gènes qui peuvent contribuer à une susceptibilité particulière aux maladies auto-immunes. Ces gènes codent principalement pour les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et de classe II, les cytokines, les récepteurs des cytokines, les protéines impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire et dans l'apoptose. De rares pathologies sont fortement liées à un CMH particulier, comme HLA-B27 et spondylarthrite ankylosante ou HLA-DQ2 et DQ8 et maladie cœliaque, mais dans la plupart des cas l'augmentation du risque liée au CMH n'est pas très importante, et il paraît probable que la plupart des maladies auto-immunes sont multigéniques. De plus l'observation clinique de familles ayant de nombreux membres atteints de maladies auto-immunes différentes suggère que certains gènes pourraient prédisposer à plusieurs maladies auto-immunes différentes(7).

I -5-2 Facteurs environnementaux :

♦ **Le stress** : est probablement une des composantes étiologique , il retrouve a l'interrogation des patients ayant des maladies auto-immunes , au cours de stress les glucocorticoïdes et les catécholamines libérées par l'axe hypothalamo-hypophysaire vont modifier l'équilibre des balances cytokiniques th1/th2 et th17/treg et être à l'origine d'une inhibition de l'immunité cellulaire ,d'une diminution de la tolérance immunitaire et d' une stimulation de l'immunité humorale, ces modification exposent l' individu entre autre aux maladies auto-immunes (8).

♦ **La persistance virale** : un agent étiologique possible pour les maladies auto-immunes ; Des résultats de plus en plus nombreux permettent d'impliquer la participation de virus présents à l'état persistant (virus à ARN ou à ADN) dans les maladies auto-immunes humaines. Les trois types de mécanismes les plus cités dans la littérature permettant d'établir une relation de cause à effet entre la persistance virale et l'apparition de l'auto-immunité sont : le mimétisme moléculaire, l'expression inappropriée de protéines membranaires et la perte de la tolérance périphérique des lymphocytes T envers certains antigènes du soi (9).

♦ **Vitamine D** : est un acteur important du maintien de la tolérance immunitaire via ses effets pléiotropies sur système immunitaire. La carence en vitamine D pourrait être un facteur environnemental important impliqué à la fois dans le développement et la pérennisation des maladies auto-immunes (10).

♦ **Silice** : sous forme cristalline, les silicates sont des éléments très abondants de l'écorce terrestre et l'exposition à l'inhalation de telles particules est un phénomène très fréquent. Cette exposition est responsable, de nombreux travaux le prouvent, du développement de pathologies auto-immunes telle que sclérodermie (11).



I -5-3 Facteurs hormonales :

Le rôle des hormones sexuelles dans l'immunité est illustré par le fait que les femelles développent généralement des réponses immunitaires plus fortes que les males, et plus fréquemment des maladies auto-immunes (MAI). Au travers des modèles animaux, leur rôle a été bien étudié, la progression des MAI étant respectivement soit exacerbée soit améliorée par les oestrogènes et les androgènes. D'autres observations soulignent l'importance des communications intercellulaires dans la régulation du système immunitaire et dans l'auto-immunité. (12)

I -6 Les auto-anticorps :

Plus de 200 auto-anticorps sont décrits actuellement, à ce jour sont les principaux marqueurs immunologiques des maladies auto-immunes ; cependant, La présence d'auto-anticorps dans le sérum des sujets ne signifie pas toujours qu'ils sont pathologiques (c'est-à-dire associés à une MAI) et/ou pathogènes (c'est-à-dire impliqués dans la genèse des lésions cellulaires et/ou tissulaires à l'origine des manifestations cliniques), Pour chaque population d'auto-anticorps, il est primordial de définir un seuil de positivité. Celui-ci, qui correspond à la limite supérieure de la normale, est défini comme étant le 95ème ou 99ème percentile de la population normale, certains sujets dits « sains » étant porteurs d'un taux faible d'auto-anticorps. Il peut être exprimé en unités internationales (UI) lorsque la technique est standardisée par rapport à un témoin international. (13)

Les auto-AC sont dirigés contre des épitopes d'Ag du Soi, en général mono morphiques et souvent conservés entre plusieurs espèces animales(14), on peut les identifier à l'aide de cellules ou de tissus humains ou animaux, plus rarement en utilisant des Ag purifiés ou recombinants.

On distingue schématiquement 5 catégories d'auto-anticorps utiles pour le diagnostic des maladies auto-immunes :

- **les anticorps antinucléaires** : ils sont des marqueurs des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe comme le lupus.
- **les anticorps anti tissus ou anti cellules** : ce sont des marqueurs des maladies auto-immunes spécifiques d'organe.
- **les anticorps anti-IgG** : par définition, il s'agit des facteurs rhumatoïdes.
- **les anticorps anti phospholipides** : ce sont les marqueurs du syndrome des anti phospholipides qui peut être primitifs ou secondaires.
- **les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires** : ils sont dirigés contre différentes enzymes cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles. (15)

I -7 Tolérance et rupture de tolérance :

La tolérance : La tolérance immunitaire est l'absence de réponse spécifique à un antigène qui est normalement induite par l'exposition des lymphocytes à cet antigène. Tous les individus sont tolérants (c'est-à-dire non répondeurs) envers leurs propres antigènes (soi). Elle est induite lorsque les lymphocytes en développement rencontrent ces antigènes dans les organes lymphoïdes primaires (tolérance centrale) ou lorsque les lymphocytes matures rencontrent les antigènes du soi dans les organes lymphoïdes secondaires ou les tissus périphériques (tolérance périphérique). (16)



La rupture de tolérance : Une défaillance de ces mécanismes centraux ou périphériques d'induction ou de maintien de la tolérance vis-à-vis des constituants de soi, peut favoriser l'émergence des MAI par rupture de tolérance du soi. Ainsi les MAI peuvent être dues à :

- Un défaut de fonctionnement du système de sélection du thymus empêchant la sélection négative de LT fortement auto-réactifs ou la sélection positive des LT immuno-régulateurs susceptibles d'inhiber les LT auto-réactifs.
- Une activation des LT auto-réactifs par des antigènes exogènes, ceci est possible par réaction croisée entre ces antigènes et les auto-antigènes (le mimétisme moléculaire).
- La libération d'une auto antigène précédemment non accessible aux LT et aux CPA professionnelles, peut conduire à sa présentation à des LT auto-réactifs.
- Une perturbation des fonctions suppressives des LT contre des clones des LT auto-réactifs. (17)

II -Rappel physiologique de l'hémostase :

II.1 Définition de l'hémostase:

L'hémostase représente l'ensemble des processus physiologiques qui concourent à l'interrompre les hémorragies causées par traumatisme vasculaire. Il s'agit de système finement régulé ; en absence de brèche vasculaire ; la balance entre effets procoagulants et anticoagulants doit prévenir les saignements spontanés et la formation des thromboses.

Le syndrome des anti-phospholipides SAPL représente un état thrombophilique acquis due à la présence des auto-anticorps anti phospholipides, les thromboses observées au cours du SAPL surviennent sur une paroi vasculaire saine et touchent tous les territoires vasculaire ; donc il faut bien étudier la physiologie de l'hémostase pour comprendre la physiopathologie de SAPL (35).

II -2 Les étapes de l'hémostase :

En cas de blessure d'un vaisseau, pour arrêter l'hémorragie, les plaquettes obturent la brèche en venant y agréger. Cette première phase est hémostase primaire. Mais cet agrégat plaquettaire est instable et perméable; il doit être consolidé. C'est le rôle de la coagulation qui transforme, après une cascade d'activations enzymatiques, le fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui vient consolider l'agrégat plaquettaire en le coiffant d'un fin réseau fibrineux. La masse fibrino-plaquettaire qui a obturé la brèche sera résorbée les jours suivants par la troisième phase, la fibrynolyse, après réparation de la paroi du vaisseau (36)

II-2-1 'hémostase primaire :

II-2-1-1 Définition : Il s'agit de l'ensemble des mécanismes physiologiques conduisant à l'obturation initiale de la brèche vasculaire et aux premières étapes de sa réparation. (37)

Quatre acteurs principaux dominent cette phase :

Les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines, et deux protéines plasmatiques qui sont le fibrinogène et le facteur Willebrand (VWF).

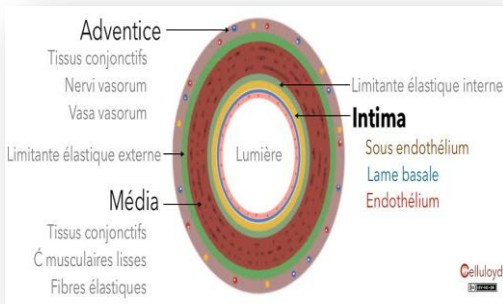


Figure03 : schéma en coupe d'un vaisseau sanguin

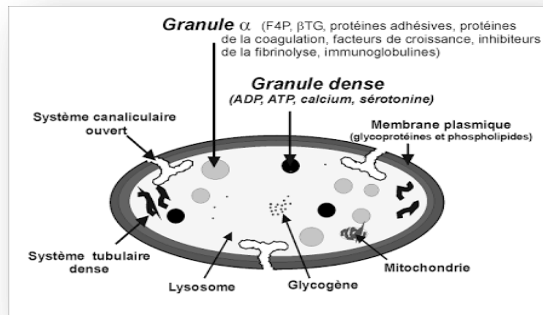


Figure04 : structure d'un thrombocyte

II-2-1-2 Les étapes d'hémostase primaire:

1- Le temps vasculaire :

C'est l'étape initiale secondaire à la constitution de la brèche vasculaire il en résulte une vasoconstriction réduisant le calibre vasculaire qui ralentit le débit sanguin, permettant par là une réduction des pertes et une certaine stase circulatoire qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase.

2- Le temps plaquettaire :

- ♦ **Adhésion plaquettaire :** Il s'agit d'un phénomène passif induit par la rencontre des plaquettes circulantes avec les structures sous-endothéliales hautement thrombogènes comme le collagène, mises à nu par la rupture de la couche endothéliale.
- ♦ **Activation plaquettaire :** L'activation des cellules plaquettaires est caractérisée par deux phénomènes principaux, leur changement de forme et leur activation métabolique. Discoïdes à l'état de repos, les plaquettes activées deviennent sphériques, émettent des pseudopodes et s'étalent sur la surface d'adhésion.
- ♦ **Agrégation plaquettaire:** Agrégation plaquettaire est permise par le fibrinogène qui crée de véritables ponts adhésifs inter- plaquettaires par le biais de sa fixation à son récepteur membranaire spécifique, la gpIIb/IIIa. Il s'agit d'un phénomène actif requérant ici aussi énergie et disponibilité de Ca⁺⁺. (37)

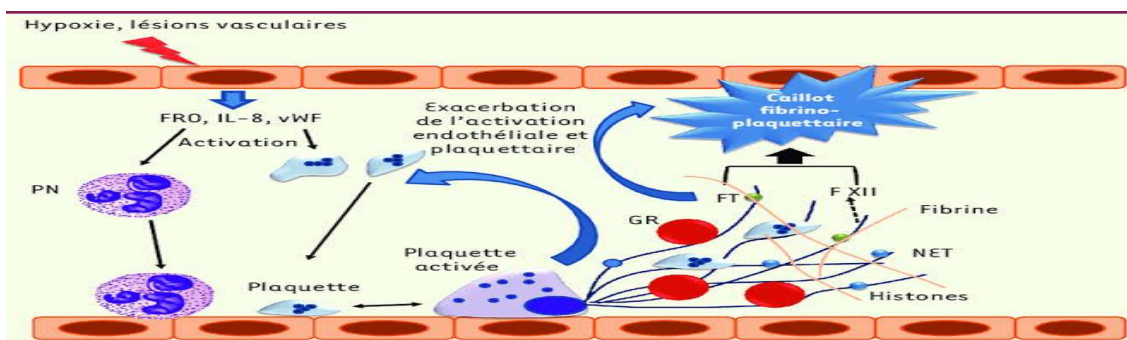


Figure05: Les étapes de l'hémostase primaire

II -2-2 La Coagulation :



II-2-2-1 Définition de la coagulation ou de l'hémostase secondaire :

L'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire, et doit être consolidée par la génération d'un réseau protéique qui réalise ainsi une hémostase permanente. Il s'agit du processus de coagulation du plasma sanguin aboutissant à la transformation du fibrinogène plasmatique circulant soluble en fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire par le biais d'une série de réactions enzymatiques dont le contrôle continu permet une restriction locale sans diffusion à distance de la zone lésionnelle(37)

II-2-2-2 Les différentes voies de la coagulation :

On décrit classiquement deux voies d'activation de la coagulation : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque qui se rejoignent au niveau de l'activation du facteur X (38).

A- La voie extrinsèque ou voie tissulaire :

Elle utilise les facteurs tissulaires libérés lors de la lésion vasculaire. En présence de calcium et du facteur tissulaire lié aux phospholipides des membranes cellulaires, le facteur VII s'active en devenant la convertine (VIIa). Le VIIa lié au facteur tissulaire permet d'activer le facteur X lorsque le facteur tissulaire est en excès. Mais, en présence de peu de facteur tissulaire, le facteur VIIa pourra activer le facteur IX (confer voie intrinsèque). (39)

B- La voie intrinsèque ou voie cellulaire :

Cette voie nécessite l'intervention du système contact. Il comprend quatre facteurs (XII, XI, prékallikréine et kininogène de haut poids moléculaire). L'activation du système contact peut être déclenchée par le contact du facteur XII avec une surface chargée négativement mouillable ou certains composés biochimiques. La distinction de ces deux voies reste utile pour le diagnostic des pathologies de la coagulation et de leur exploration. Toutefois les travaux modernes ont montré que la voie tissulaire est prépondérante in vivo. La voie intrinsèque venant renforcer ou suppléer cette voie dans certains cas. (39)

C- La thrombino-formation :

Le facteur X activé s'intégrera dans un complexe appelé prothrombinase. Ce dernier est composé du facteur Xa, du facteur Va, des phospholipides de la surface cellulaire et du calcium. Il protéolyse le facteur II et forme la thrombine. A noter que la thrombine catalyse sa propre formation puisque c'est elle qui active le facteur VIII et le facteur V. (39)

D- La fibrino-formation :

La thrombine va agir sur le fibrinogène en libérant des monomères de fibrine qui se polymérisent spontanément. Ce premier polymère de fibrine est instable et soluble. Il va être stabilisé par le facteur XIII grâce à la création de liaisons covalentes solides entre les monomères. Ainsi, la formation d'un réseau de fibrine emprisonne les globules rouges : le thrombus rouge définitif. (39)

II-2-3 Fibrinolyse:

La fibrinolyse est un processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine. La fibrinolyse est bâtie selon la même conception que le système de la coagulation comprenant des molécules à activité protéolytique, qui agissent sur un substrat, contrôlées par un système d'activateurs et d'inhibiteurs permettant une régulation physiologique très précise. (38)

II -2-3-1 Les facteurs de la fibrinolyse : plasminogène et plasmine :

Le plasminogène est le précurseur inactif de la plasmine. Il est synthétisé par l'hépatocyte. La conversion du plasminogène en plasmine peut se faire grâce à de nombreux activateurs.

II-2-3-2 Les activateurs de la fibrinolyse :

- ♦ L'activateur tissulaire du plasminogène ou t-PA: c'est le principal activateur. Il est synthétisé et stocké par les cellules endothéliales des vaisseaux (36)
- ♦ La pro-urokinase: Elle est transformée en urokinase active sous l'action de la plasmine. (37)
- ♦ L'urokinase: elle est synthétisée par le rein et éliminée dans les urines
- ♦ Le facteur XIIa et la kallikréine: Leur action est modeste par rapport aux autres activateurs
- ♦ La streptokinase

II -2-3-3 Les inhibiteurs de la fibrinolyse :

Il existe également des inhibiteurs. Le principal est représenté par l'alpha-2-anti-plasmine qui est capable de neutraliser très rapidement la plasmine libre non fixée sur le caillot de fibrine. Le second inhibiteur, l'alpha-2macroglobuline, est d'action plus modeste. Le PAI est un inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène. (36)

II-2-3-4 Les étapes de fibrinolyse:

La plasmine solubilise le caillot en réalisant de multiples scissions protéolytiques. Au cours de cette protéolyse apparaissent des produits de dégradation de la fibrine (D-Dimères). La libération éventuelle de plasmine dans le plasma est suivie de sa neutralisation immédiate par son principal inhibiteur naturel, l'alpha2anti-plasmine. En cas de débordement de cet inhibiteur dans les fibrinolyse thérapeutiques ou les hyperfibrinolyse pathologiques, la plasmine libre peut dégrader le fibrinogène avec apparition de PDF (produits de dégradation du fibrinogène), le facteur V et le VIII. (36)

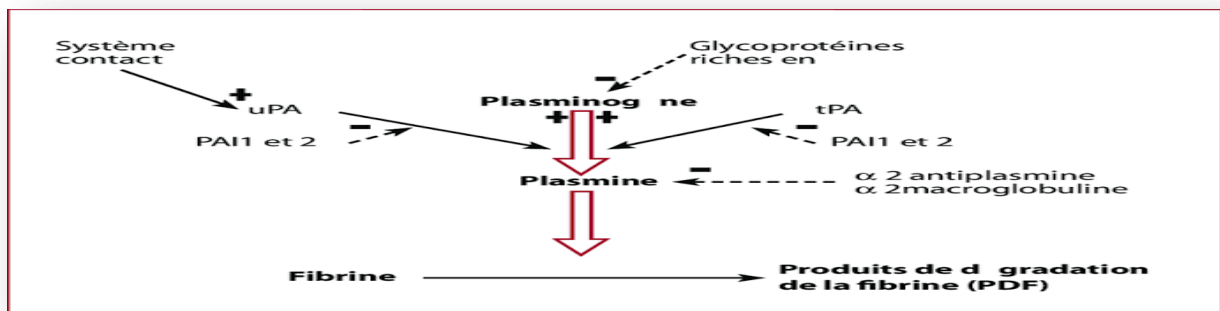


Figure 06: Les étapes de la fibrinolyse.

II-3-Dosage biologique des facteurs de coagulation :

Le TCA et le temps de Quick(TQ) sont les deux tests de dépistage universellement utilisés pour explorer les différentes phases de la coagulation. Le dosage spécifique des facteurs de la coagulation, à la recherche d'un déficit isolé.

Le TCA et le TQ explorent chacun la voie d'activation de la coagulation qui lui est spécifique. En effet, l'exploration in vitro de la coagulation a depuis longtemps isolé deux voies distinctes d'activation, la voie endogène mettant en jeu les facteurs contacts et les facteurs IX et VIII jusqu'au complexe prothrombinase, et la voie extrinsèque d'activation par le facteur tissulaire impliquant le facteur VII. (37)



A-Temps de céphaline activé:

Le TCA correspond au temps de coagulation d'un plasma, décalcifié et déplaqué, en présence de Céphaline, d'un activateur des facteurs de la phase contact et de calcium. La céphaline est un substitut des phospholipides plaquettaires, et l'activateur de la phase contact le plus communément utilisé est le kaolin. Le TCA explore les facteurs contacts (facteurs XII, XI) et les facteurs IX, VIII, X, V, II et le fibrinogène. (39)

B-Temps de Quick:

Le temps de Quick correspond au temps de coagulation d'un plasma, décalcifié et déplaqué, en présence de thromboplastine, source de facteur tissulaire, et de calcium. Le TQ explore le facteur VII, facteur de la voie extrinsèque, et les facteurs de la voie commune, X, V, II et le fibrinogène.

C-Dosage spécifique des facteurs de la coagulation:

Ils doivent être demandés devant des tests de dépistage (TCA ou TQ) anormaux à la recherche d'un déficit, acquis ou constitutionnel, en un ou plusieurs facteurs de la coagulation. Il repose sur la capacité du plasma à tester et à corriger le temps de coagulation d'un plasma spécifiquement déficitaire en un facteur à mesurer. (37)

D-Exploration de la fibrinoformation:

Elle repose sur deux tests simples, le dosage du fibrinogène et le temps de thrombine. Le dosage du fibrinogène est effectué par diverses méthodes et son taux est normalement compris entre 2 et 4 g/l. Le temps de thrombine est le temps de coagulation d'un plasma après apport d'une quantité fixe et diluée de thrombine.

E-Le TT (Temps de Thrombine) :

C'est le temps de coagulation du plasma décalcifié, recalcifié in vitro en présence de thrombine. Il explore la fibrinoformation sauf le facteur XIII.

F-Le TR (Temps de Reptilase):

C'est le TT mais où la thrombine est remplacée par la reptilase. La reptilase est insensible à l'héparine et permet d'explorer la fibrino-formation chez les patients sous héparine. (39)

II-4 rappel sur les phospholipides :

II-4-1 définition des phospholipides :

Les phospholipides sont les composants principaux de la membrane cellulaire. Ils s'auto-organisent en un double feuillet, ils possèdent une tête polaire hydrophile dirigée vers le milieu extérieur aqueux. Aussi, les phospholipides sont dotés d'une queue constituée de deux chaînes hydrocarbonées hydrophobes, pointant à l'intérieur de la membrane. La bicouche membranaire est organisée principalement sous l'effet des forces hydrophobes (40).

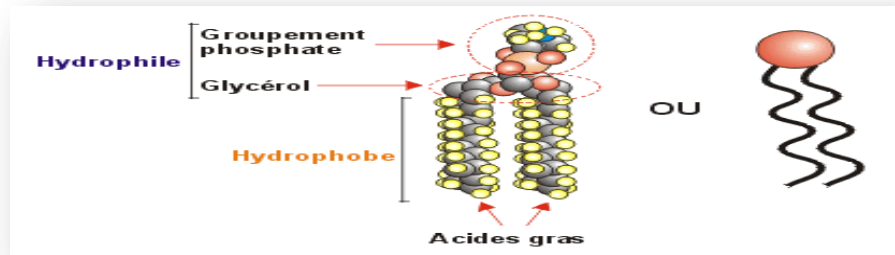


Figure 07: structure des phospholipides.

II-4-2 classification des phospholipides :

Les phospholipides sont divisés en deux classes principales selon qu'ils contiennent un squelette glycérol ou sphingosyl. Les glycérophospholipides acides comprennent l'acide phosphatidique, le diphosphatidyl glycérol (la cardioline), le phosphatidyl-inositol et la phosphatidyl-sérine. (41)

Ils sont classés selon leur charge à pH neutre en deux groupes : (41)

1/ Les **phospholipides anioniques** : la phosphatidylserine, phosphatidylinositols, la phosphatidylglycerol, Diphosphoglycerol ou cardioline.

2/ Les **Phospholipides neutres** qui englobent :

- La phosphatidyl-choline c'est le plus abondant dans la membrane des cellules animales.
- La phosphatidylethanolamine qui est généralement le deuxième phospholipide abondant dans les eucaryotes.

III -Le syndrome des anti-phospholipides :

III -1 Définition:

Le syndrome des antiphospholipides est une entité clinico-biologique. caractérisée cliniquement par un syndrome d'hypercoagulabilité qui peut affecter n'importe quel vaisseau sanguin, indépendamment du type ou de la taille. l'implication des grands vaisseaux, tels que artères ou veines, se manifeste sous forme de thrombose ou d'embolie, alors que l'implication des petits vaisseaux, y compris les capillaires, les artérioles et les veinules, se manifeste comme micro-angiopathies thrombotiques(18), et des complications obstétricales. Et biologiquement par la présence d'auto-anticorps spécifiques « **les anticorps antiphospholipides** » dont trois types différents sont reconnus dans les critères biologiques actuels : l'anticoagulant circulant de type lupique (LA), les anticorps anti-cardiolipines (aCL) et les anticorps anti-β2 Glycoprotéine I (β2GPI), ils sont dirigés contre les phospholipides, principaux constituants des membranes cellulaires, ou contre les protéines liant les phospholipides. (19 .21)

La **Conférence de Sapporo** de 1999 a permis d'établir une définition internationale clinique et biologique du SAPL. (20)



<p>Critère clinique</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Thrombose vasculaire : Un ou plusieurs épisodes de thromboses artérielles, veineuses ou des petits vaisseaux 2. Complication de grossesse : <ol style="list-style-type: none"> a) Une (ou plusieurs) mort fœtale sans malformation, après la 10^e semaine de gestation ou b) Une (ou plusieurs) naissance prématurée avant la 34^e semaine d'un nouveau-né de morphologie normale, due à une prééclampsie, une éclampsie ou une insuffisance placentaire sévère ou c) Au moins trois avortements spontanés consécutifs, avant la 10^e semaine, non expliqués par des anomalies anatomiques, hormonales ou caryotypiques des deux parents <p>Critère de laboratoire</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticorps anticardiolipine, de type IgG ou IgM, moyennement ou fortement augmentés à deux reprises distantes d'au moins six semaines, par un test ELISA pour les anticardiolipines dépendantes des b₂-glycoprotéine I 2. Présence dans le plasma d'un anticoagulant lupique, à deux reprises distantes de six semaines au moins, détecté selon les recommandations de Brandt³ <p>Les anticorps suivants ne sont pas inclus dans les critères de laboratoires : anticorps antibêta-2-glycoprotéine I, anticardiolipines de type IgA, anticardiolipine IgM ou IgG faiblement élevés, anticorps dirigés contre d'autres phospholipides.</p>

Figure 08 : définition internationale clinique et biologique du SAPL. Ces critères actualisés à la Conférence Internationale de Sydney en 2006. (21)

NOUVELLE CLASSIFICATION SAPL SYDNEY 2006

<p>Au moins 1 critère clinique parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Thrombose vasculaire : un ou plusieurs épisodes de thrombose artérielle ou veineuse ou des petits vaisseaux (thromboses superficielles exclues). La thrombose doit être confirmée par des éléments objectifs (imagerie ou histopathologie). Sur le plan histopathologique, la thrombose doit exister sans signe d'inflammation de la paroi vasculaire 2. Morbidité obstétricale : (1) une ou plusieurs mort fœtales inexpliquées survenant à ou après la 10^eme semaine de grossesse avec un fœtus échographiquement ou histologiquement normal (2) une ou plusieurs naissances prématurée avant la 34^eme semaine de grossesse avec un nouveau-né morphologiquement normal en lien avec une éclampsie ou une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire sévère (3) 3 ou plus avortements spontanés avant la 10^eme semaine de grossesse avec exclusion des causes d'anomalies métaboliques ou hormonales maternelles et exclusion des causes chromosomiques paternelles et maternelles
<p>Au moins 1 critère biologique parmi :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticoagulant lupique identifié à 2 reprises ou plus à au moins 12 semaines d'intervalle (détecté selon les critères de l'ISTH) 2. Anticardiolipine IgG ou IgM à titre moyen ou élevé (>40 GPL) mesuré par ELISA standardisé à au moins 12 semaines d'intervalle 3. Anti-beta 2 glycoprotéine 1 IgG ou IgM (>99^eme percentile) à au moins 12 semaines d'intervalle par ELISA standardisé 4. Pas plus de 5 ans entre 2 détections

Figure 09 : les critères actualisés à la Conférence Internationale de Sydney en 2006.

III-2 Classification :

Le syndrome des antiphospholipides est divisé en 03 catégories :

❖ **Syndrome des antiphospholipides primaire : (18)**

Il se produit chez les patients sans preuve clinique d'une autre maladie auto-immune.

❖ **Syndrome des antiphospholipides secondaire : (18)**

Il se produit dans l'association avec des maladies auto-immunes ou autres. La récente déclaration de consensus recommande la documentation d'une ou des maladies auto-immunes spécifiques coexistant avec l'aPL.

- ✓ Le LED est la maladie la plus courante avec laquelle le syndrome se produit.
- ✓ Certains patients atteints de ce syndrome présentent des signes d'un trouble auto-immun sous-jacent mais ne remplissent que partiellement les critères diagnostic de LED. Ces patients sont appelés communément atteints d'une maladie de type lupus.



- ✓ Le lien entre ce syndrome et les maladies rhumatologiques à l'exception de la polyarthrite rhumatoïde et peut être aussi le syndrome de Sjögren et la sclérodermie systémique est plus faible et basé en grande partie sur les rapports de cas.
- ✓ De nombreux cas de syndrome de Sneddon ; qui est défini par la triade Avc ; livedo ; hypertension, peuvent représenter un syndrome des antiphospholipides non diagnostiqué.

Ce syndrome peut évoluer, de façon inaugurale ou secondaire, vers un tableau de défaillances multiviscérales, prenant alors le nom de **syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)**. (22)

III -3 Historique : (23) (24)

- ❖ En 1906, AUGUST Wasserman applique au diagnostic de la syphilis la réaction de fixation du complément décrite par BORDET et GENGOU en 1900 (réaction de BORDET Wasserman BW). L'antigène est extrait à partir d'organes riches en tréponèmes de patients syphilitiques. (Figure 03.)
- ❖ Landsteiner montre en 1907 que l'antigène peut être remplacé par un extrait d'organes d'animaux sains, notamment un extrait alcoolique de cœur de bœuf. La réaction sera ensuite remplacée par un test de floculation sur lame, Le VDRL (veneral disease research laboratory test).
- ❖ Mary Pangborn montre en 1941 que le composant principal de cet extrait est un phospholipide qu'elle appelle « cardiolipine » (en français, on devrait dire cardiolipide) qui sera ensuite reconnu comme le diphosphatidylglycérol. (Figure 04)
- ❖ En 1983, HARRIS met au point une technique RIA de recherche directe des aCL, utilisant des tubes recouverts de cardiolipine purifiée, rapidement remplacée par une technique ELISA. Cette technique est 2à400 fois plus sensible que le VDRL. Il observe que les aCL sont corrélés avec les LA et la survenue de thromboses
- ❖ En 1985, HUGHES évoque l'existence d'un « syndrome des anticorps anticardiolipines » et HARRIS, en 1987, montre que le sérum de ces patients réagit avec d'autres phospholipides et définit le « syndrome des anticorps antiphospholipides » (SAPL), associant aPL, thromboses veineuses ou artérielles, pertes fœtales à répétition, thrombopénie.
- ❖ Le SAPL primaire, survenant chez des patients non lupiques, est décrit par ASHERSON en 1988.
- ❖ La notion de dépendance d'un cofacteur protéique est décrite par McNeil en 1990 (â2GPI) et par BEWERS en 1991 (prothrombine).
- ❖ Un premier test ELISA direct anti-â2GPI est mis au point par VIARD en 1991, mais il faudra attendre d'observer la nécessité de fixer la â2GPI sur une surface chargée négativement (phospholipides, puis polystyrène irradié) pour disposer d'une méthode directe sensible ELISA-âB2GPI : seuls les aPL associés aux thromboses sont positifs, au contraire des aPL rencontrés au cours de la syphilis et d'autres maladies infectieuses. Sur le plan physiopathologique, dans les accidents obstétricaux, les aCL seraient responsables d'un mécanisme thrombogène, par liaison de ces anticorps à leurs cofacteurs, la â2GPI et prothrombine.
- ❖ 1996-2016: Critères et collaboration internationale :



- Des réunions internationales ont eu lieu tous les 2 ou 3 ans depuis 1984, la conférence d'Istanbul (relocalisée à Chypre du Nord en 2016) étant la quinzième. Le forum européen a débuté en 1996 (25); L'APS Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS-ACTION) est un groupe dédié aux essais cliniques qui a débuté en 2010 (23).
- Des comités de consensus internationaux ont défini des critères cliniques et biologiques pour la classification du SAPL, d'abord à Sapporo en 1999 (20), avec une révision à Sydney en 2006 (4), et de nouveaux efforts pour développer de nouveaux critères classification sous les auspices du Quinzième Congrès (26).



Figure 10: August Wasserman



Figure 11: Mary Pangborn

III -4 Epidémiologie:

Il est important de ne pas confondre la fréquence des aPL dans la population avec celle du SAPL puisque parfois des aPL sont découverts cependant les titres de ces anticorps sont faibles ou il s'agit d'anticorps non persistants. (27)

III -4-1 Anticorps antiphospholipides : (28)

Des anticorps antiphospholipides sont trouvés chez :

- ◆ 1 à 5 % des sujets jeunes apparemment en bonne santé ; cette prévalence est plus importante chez les enfants et chez les sujets âgés ou atteints de pathologies associées.
- ◆ 3 à 17 % des patients ayant une thrombose veineuse.
- ◆ 5 à 15 % des patients ayant un infarctus de myocarde.
- ◆ 5 à 46 % des patients ayant des accidents vasculaires cérébraux récidivants (l'association la plus forte est notée pour les accidents vasculaires cérébraux survenant avant 50 ans).
- ◆ 10 à 20 % des femmes présentant des avortements répétés avant la 9^{ème} semaine de gestation.
- ◆ Les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (12 à 30 % ont des anticorps anti-cardiolipine et/ou 15 à 34 % ont un anticoagulant lupique).

III -3-2 syndrome des antiphospholipides :

Il est très difficile d'estimer la prévalence du SAPL dans la population générale, le nombre d'études épidémiologiques sur le SAPL est limité. Seules quelques grandes cohortes



CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

de SAPL sont disponibles pour estimer sa distribution dans différents genres, races et régions géographiques : (29)

- ◆ Celle-ci a été estimée à 0,2% dans une étude réalisée en population générale auprès de plus de 2 millions de travailleurs américains (30).
- ◆ Les personnes ayant des anticorps antiphospholipides persistants et à titre significatif représentent seulement un faible pourcentage des patients présentant une thrombose veineuse ou artérielle. Cependant chez les patients jeunes présentant une thrombose, la fréquence de ces anticorps est plus élevée et peut atteindre 10 à 14% de ces patients (27)
- ◆ La prévalence des anticorps amenant à parler de SAPL est faible cependant elle peut atteindre 40% chez les patients atteints de LES.
- ◆ En effet, le SAPL secondaire et associé à une maladie auto-immune représente 47% des SAPL avec essentiellement une association au lupus érythémateux aigu disséminé qui représente 37% des cas. Le SAPL primaire reste donc le plus fréquent avec un pourcentage de 53%. (27)
- ◆ La fréquence du SAPL dans la population générale est faible et elle n'est pas connue précisément cependant ce syndrome est la cause la plus fréquente de thromboses veineuses inexplicables (20 à 30% des thromboses veineuses profondes). (27)
- ◆ Le SAPL peut se développer chez 50 à 70 % des patients ayant à la fois de lupus érythémateux disséminé et des anticorps antiphospholipides après un suivi de 20 ans ; mais près de 30 % de patients atteints de lupus et d'anticorps antiphospholipides n'ont aucune manifestation de syndrome après 7 ans. (27)
- ◆ Les facteurs de risque d'événements thrombotiques sont : des antécédents de thrombose ; la présence d'anticorps de type lupus anticoagulant et un taux élevé d'anticorps anticardiolipines d'isotype IgM ; chacun de ces facteurs augmentant le risque de thrombose jusqu'à 5 fois. La persistance d'anticorps apparaît également augmenter le risque de thrombose. Cependant, en dehors de toute manifestations thrombotiques aucun des ces facteurs pris individuellement ne peut à lui seul le justifier un traitement anticoagulant. (28)
- ◆ Il est beaucoup plus difficile d'estimer la prévalence du SAPL primaire, car elle est directement liée au test de détection des antiphospholipides utilisé. Il faut bien distinguer la rareté du syndrome clinicobiologique de la fréquence du phénomène biologique. (31)
- ◆ Le SAPL, même primaire, est essentiellement féminin. Il touche des sujets dont l'âge moyen est en général très nettement inférieur à 45 ans. (31)
- ◆ Dans certains cas, il s'agit même d'enfants, pour lesquels le diagnostic est souvent particulièrement difficile. (31)
- ◆ La fréquence de ce syndrome augmente avec l'âge, en particulier chez les patients âgés souffrant de maladies chroniques coexistantes. (18)
- ◆ Dans l'étude de «l' 'Europhospholipid project» (Euro-APS), 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 42 ans, le sexe ratio était de 5 femmes pour 1 homme, soit un ratio de 7,0 chez les patients avec LED et un ratio de 3,5 chez les patients sans LED. Après l'exclusion du SAPL obstétricale, le ratio était de 1,0 chez les patients sans LED. (29)



- ♦ Des formes familiales ont été décrites, sans que l'on puisse identifier de gènes candidats majeurs. Néanmoins, cette prédisposition génétique semble liée à HLA DR4 DQB1* 0301 (DQ7) et 0302 dans le SAPL primaire et à DR4, DR7 et DQB1* 0301, 02 et 03 dans le SAPL associé à un lupus. (31)
- ♦ Une analyse spécifique de l'APS action a pour sa part montré que sur 638 patients le ratio Femme/Homme était de 4,2, 2,7 et 1,4 chez les patients atteints de SAPL associé au LED, SAPL sans LED, ou SAPL sans LED mais associé à des anomalies obstétricales, respectivement (23).
- ♦ Les présentations cliniques du SAPL chez les hommes et les femmes diffèrent: dans une étude transversale sur les patients atteints de SAPL primaire, les femmes avaient une fréquence plus élevée d'embolie pulmonaire et d'aCL d'isotype IgM (32); une autre étude a montré une prédominance féminine pour les événements cérébro-vasculaires tandis que les Hommes étaient le plus souvent atteints de thromboses gastro-intestinales (33) (23).
- ♦ La distribution raciale du SAPL est inconnue. Les premières études évaluant la prévalence des aPL (pour tout isotype aCL) dans le SAPL primaire ou liée au LED ont rapporté 44-88% de patients européennes, 11-33% d'Afro-Américains, 7-53% d'Hispaniques et 17-46% d'Asiatiques (34) (23).
- ♦ Diri et al ont rapporté une série de huit patients afro-américains atteints de SAPL dans laquelle ils ont déclaré que l'IgA est l'isotype le plus fréquent de l'aCL et de l'aβ2GPI; l'isotype IgM accompagnait l'IgA chez trois des quatre patients présentant des manifestations neurologiques. (23)
- ♦ L'âge moyen au décès était de 59 ans et les événements thromboemboliques majeurs en représentaient l'étiologie principale (36,5%). Les autres causes de décès étaient principalement les infections (26,9%), les pathologies néoplasiques (13,9%) et les accidents hémorragiques (10,7%) (23).

III-5 Les anticorps antiphospholipides:

III-5-1 les auto-anticorps anti phospholipides :

A- définitions des auto-anticorps anti phospholipides :

Les auto-anticorps anti-phospholipides constituent un groupe hétérogène des auto-anticorps qui reconnaissent des complexes moléculaires comportant des phospholipides anionique liés à des protéines divers ; ses anticorps ont été associés à une augmentation du risque de thrombose veineuse et artérielle et des complications survenant au cours de la grossesse et au cours du syndrome des anti-phospholipides. (42)

Ses anticorps ne sont pas spécifiques du SAPL ; on peut les retrouver dans des contextes cliniques très divers comme le lupus, les infections, les cancers, après certains traitements médicamenteux ou de façon idiopathique. (43)

Les anticorps anti-phospholipides reconnus comme les critères biologiques du syndrome des anti-phospholipides (SAPL) sont les anticorps anti-cardiolipine (aCL) et les lupus anticoagulants (LA). Ces anticorps représentent deux entités différentes, qui ne sont pas toujours associées. C'est pourquoi, devant toute suspicion de SAPL, il convient de les rechercher simultanément. Enfin, au cours des maladies auto-immunes, dont le SAPL, la présence de ces anticorps est persistante, alors qu'elle est transitoire au cours des infections. Il faudra donc contrôler tout résultat positif dans un délai de deux à trois mois. (43)



B- les antigènes reconnus :

Il est probable qu'un certain nombre des anticorps anti phospholipides soient capable de reconnaître isolement des phospholipides anionique(chargé négativement) , en effet , ces phospholipides anionique tels que la cardiolipine et la phosphatidylserine peuvent apparemment être reconnus par des auto-anticorps dits naturels ainsi que par des auto-anticorps apparus transitoirement au cours d'états d infectieux divers . Cependant, les anticorps anti phospholipides reconnaissent non pas des phospholipides isolés, mais des complexe de phospholipides anioniques lié à des protéines sériques. (42) (44)

Ces protéines sont nombreuses et portent par fois le nom de cofacteur les plus importantes semblent être la β 2-glycoprotéine1, la protéine S ,la prothrombine ,l'annexine 5, plus récemment d'autre protéase sérique ont été désignées comme la protéine C activée ou plasmine . ces protéines ,dits cofacteurs sont donc nombreuse et il est probable que de nouvelles protéines associées aux phospholipides anioniques seront encore à découvrir .elle semblent avoir en commun des caractéristiques telles que leurs capacités à lier les phospholipides anioniques, leur implication dans des processus de coagulation ou de contrôle de la coagulation et leur rôle probable dans la clairance de cellules apoptiques ou débris apoptique.(42) (44)

Les complexes antigéniques pl-protéines reconnus au cours du SAPL varient d'un patient à un autre mais aussi d'un auto-anticorps à l'autre d'un même patient. (43)

III-5-2 Classification des auto-anticorps :

Les aPL qui reconnaissent les complexes «protéines/PL» sont de différents isotypes (IgG, IgM et IgA), et appartiennent à deux classes :

- Les aPL prolongeant les tests de coagulation dépendant des PL in vitro c'est les LA.
- Les aPL reconnus par les tests immunologiques en phase solide (ELISA) utilisant généralement la cardiolipine ou la B2GPI comme antigène (Ag) : aCL et anti-b2GPI. (44)

III-5-2-1 Lupus anticoagulant :

Le terme de LA désigne des anticorps définis par leur capacité à prolonger certains tests de coagulation dépendants des phospholipides. Ce terme est impropre d'une part parce que ces anticorps ne sont pas spécifiques du lupus et, d'autre part, parce que, in vivo, ils peuvent être associés non pas à des manifestations hémorragiques, mais à des événements thrombotiques (45.43) .les LA n'exercent qu'in vitro leur activité anticoagulante. Il est admis que ces anticorps reconnaissent des cofacteurs protéiques liés aux phospholipides anioniques. Les principaux cofacteurs des LA sont la bêta2-glycoprotéine I (β 2GPI) et la prothrombine. (43)

Les LA pourraient reconnaître sur ces molécules soit des déterminants antigéniques exprimés sur la molécule native, soit des néo-épitopes formés après interaction avec les phospholipides anioniques. (43)

Les LA sont mis en évidence par une combinaison de tests de coagulation afin d'augmenter la sensibilité et la spécificité. Ces tests sont simples, mais étant donné l'hétérogénéité des LA et l'absence de standards, il est recommandé de pratiquer cette recherche dans un laboratoire spécialisé. (46)

III-5-2-2 Les anticardiolipine :

La cardiolipine est un phospholipide anionique qui se situe au niveau de la membrane interne des mitochondries mais a été détecté également au niveau du plasma(8) sous forme complexée à des lipoprotéines et à la surface de cellules apoptotiques. (43)

Les aCL reconnaissent la cardiolipine, mais également d'autres phospholipides anioniques comme la phosphatidyl- serine exposée à la face externe de la membrane des plaquettes lors de leur activation.

Le test aCL-Elisa conventionnel, utilisant le sérum animal comme source prépondérante de B2GPI, met en évidence, sans permettre de les distinguer, au moins deux catégories d'anticorps(46) :

- les aCL vrais (B2GPI indépendants) sont observés lors des infections ; ces auto-anticorps sont généralement d'isotype IgM ou IgG, possédant une faible avidité pour les phospholipides. Ils ne sont pas thrombogènes, souvent transitoires (2 à 3 mois) de titre faible. (45)(46)
- les aCL, B2GPI dépendants, ont comme cible antigénique des épitopes du complexe cardiolipine-β2GPI. Ils sont particulièrement observés au cours des maladies autoimmunes et du syndrome des anti-phospholipides (SAPL). ces anticorps β2GPI dépendants sont thrombogènes et leur présence est durable.

La difficulté du dosage des aCL par ELISA est liée à la grande hétérogénéité des techniques développées aussi bien commerciales que « maison » et à la nature polyclonale de ces auto-anticorps. (45)

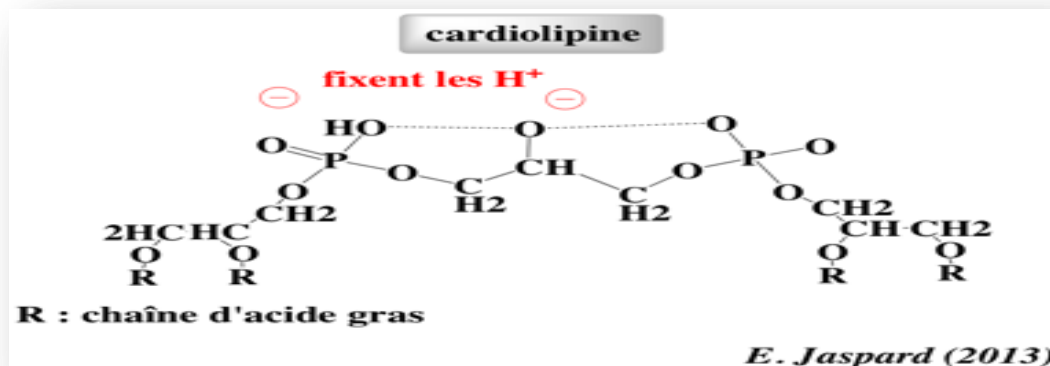


Figure 12: structure de cardiolipine.

III-5-2-3 Les anti β2GP I:

A-Définition de β2GP I :

C'est une glycoprotéine synthétisée par le foie et présente dans le plasma de sujets normaux.

Le gène de la β2GPI humaine est situé sur le chromosome 17. (43)

La b2-glycoprotéine I (b2-GPI), ou apolipoprotéine H, circule sous forme libre et sous forme associée aux lipoprotéines plasmatiques (chylomicrons, LDL, VLDL et HDL) (30 - 40 %).

Son taux plasmatique est d'environ 200mg/l, elle est formée d'une unique chaîne polypeptidique de 326 acides aminés de PM apparent de 50 kD. (46)

Cette molécule immunogène possède 5 domaines d'acides aminés répétitifs. Le domaine V constitue le site de fixation majeur aux PL anioniques et le domaine I contient une portion



hydrophile hautement immunogène(44) ; récemment, des épitopes localisés sur d'autres domaines ont été décrits. (43)

Cette protéine cationique à faible activité anticoagulante qui intervient au cours de l'hémostase en inhibant la phase contact de la coagulation(5). Elle inhibe l'agrégation plaquettaire, la voie de la protéine C, l'interaction entre la protéine S et la C4b binding protéine et l'activité du facteur tissulaire. (45)

Suite à la fixation de la β 2GPI aux PL anioniques, les deux molécules subissent un changement de leur conformation qui entraîne l'exposition d'épitopes cryptiques de la β 2GPI et amplifie la fixation des Ac anti- β 2GPI.

La β 2GPI fixe d'autres structures chargées négativement telle que l'héparine, ADN, lipoprotéine de faible densité oxydés (LDL ox), cellules trophoblastiques syncytiales, plaquettes activées, cellules endothéliales. (44)

Dans les conditions physiologiques, la liaison aux phospholipides anioniques des membranes cellulaires est de faible affinité, et il est donc peu probable qu'elle exerce une activité anticoagulante en interférant avec la fixation des protéines de la coagulation. De plus, les déficits en β 2GPI ne sont pas associés à la survenue d'anomalies thromboemboliques. En revanche, après liaison aux anticorps, l'affinité de la β 2GPI est suffisante pour installer des conditions prothrombotiques, soit en inhibant certaines protéines ayant une activité anticoagulante (protéine C activée, annexine V), soit en induisant l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales. (43)

B-Les anti β 2 GP I:

Les Ac anti β 2GPI sont considérés comme la cible antigénique la plus importante des anti-phospholipides et représentent un facteur de risque indépendant de thrombose et de complications obstétricales. (45)

Les anti β 2GP I semblent être de bons marqueurs de la thrombose, plus spécifique que les anti-cardiolipines mais sont généralement associés à la présence d'anticoagulant lupique ou d'anti-cardiolipines. Néanmoins, la présence isolée d'anti β 2GPI en l'absence d'autres anti-phospholipides est possible dans le SAPL primaire et secondaire mais leur fréquence reste à déterminer. (47)

Les Ac dirigés particulièrement contre le domaine I de la β 2GPI sont retrouvés de façon plus significative chez les patients ayant des antécédents de thromboses.

Les anti- β 2GP1 sont dosés sur une microplaque irradiée sensibilisée par de la β 2GP1 humaine purifiée. Il existe une grande variabilité en fonction du procédé de préparation, voire du lot de β 2GP1, expliquant les problèmes de standardisation de la technique. (45)

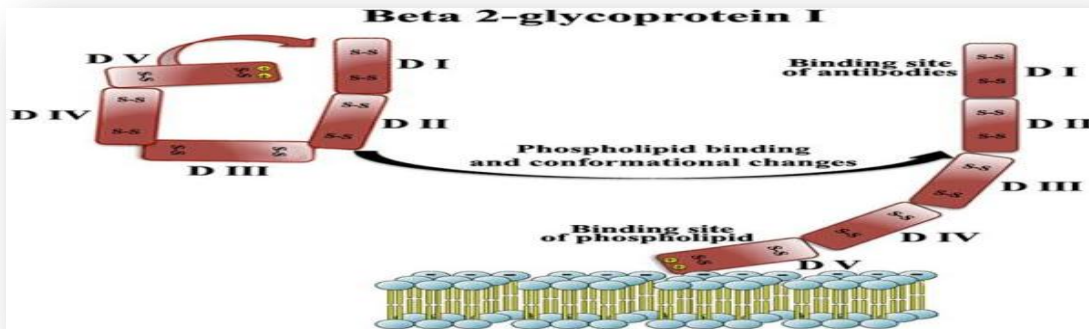


Figure 13: structure de B2GPI.

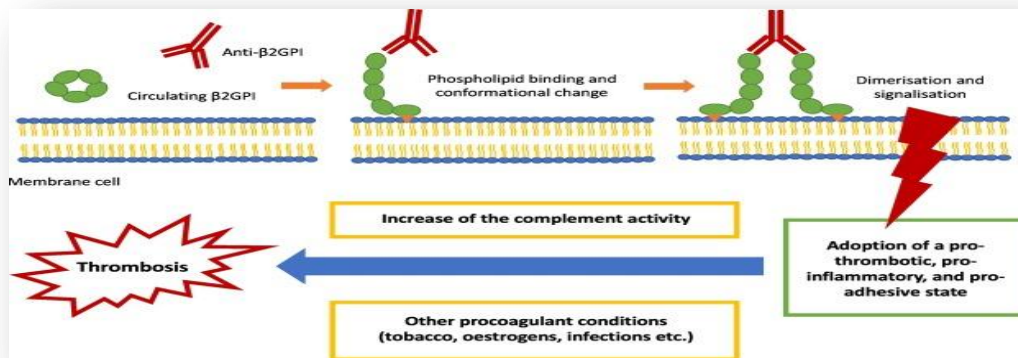


Figure 14: mécanisme pathologique d'anti-B2GPI.

- ✓ Ces trois types d'anticorps sont dits « conventionnels » et ce sont ceux reconnus comme critères biologiques dans le diagnostic du SAPL.

D'autres anticorps anti-phospholipides ont été décrits, comme les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE), anti-prothrombine, anti-phosphatidylserine/prothrombine, anti-annexine V, anti-protéine S, anti-protéine C, Ils sont également appelés « non conventionnels » et ils ne font pas partie des critères biologiques qui définissent le SAPL.(45)

III-5-2-4 Les antiphosphatidylethanolamine :

La phosphatidyléthanolamine (PE) est un phospholipide zwitterionique (53), composant majeur de la membrane cellulaire ayant un rôle important dans la coagulation.(45)

Les anti-PE semblent être dépendants de cofacteurs plasmatiques(kininogènes, prékallicréine, facteur XI...) De nombreuses études soulignent l'intérêt de ces anticorps détectés, le plus souvent :

en l'absence des aPLs conventionnels (LA, aCL et anti-β2GP1) et en présence de manifestations cliniques importantes, en particulier thrombotiques Les deux isotypes IgG ou IgM peuvent exister isolément ou simultanément. La recherche de ces Ac est conseillée en présence d'un SAPL cliniquement patent avec négativité des autres aPL (LA, aCL et anti-β2GP1) Mais ils ne font pas encore officiellement partie des marqueurs biologiques de SAPL . (53)

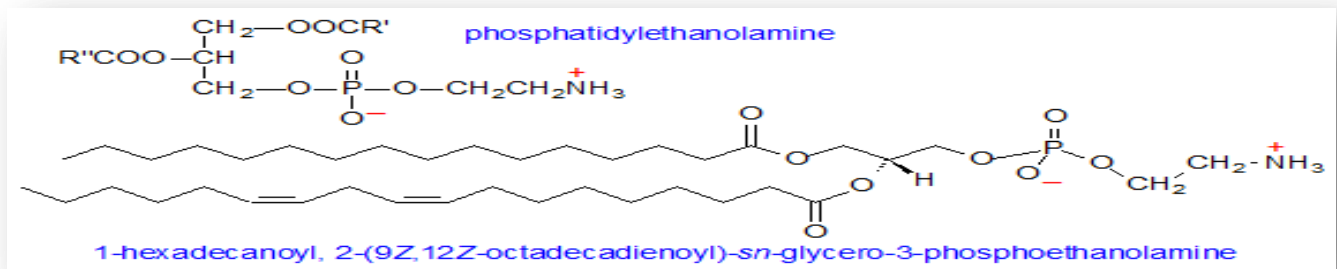


figure 15: structure de phosphatidylethanolamine.

III-5-2-5 Les antiprothrombines :

La prothrombine humaine, ou facteur II, fait partie du complexe prothrombinase avec les facteurs Va, Xa et la phosphatidylsérine en présence de calcium. C'est sur la partie N terminale de la prothrombine que se trouve le site de liaison aux phospholipides anioniques (4). La prothrombine est une glycoprotéine vitamine K dépendant de 72 kDa comme poids moléculaire. Elle s'active en thrombine par le complexe prothrombinase (facteur Xa, Va, et le calcium sur une surface phospholipidique procoagulante). Cette activation se fait par clivage de 2 séquences peptidiques et parfois 3.

Les aPT reconnaissent la prothrombine seule (le facteur II) ou le complexe prothrombine-phosphatidylsérine.

- Les anticorps reconnaissant la prothrombine seule ne sont pas spécifiques du SAPL alors que ceux qui reconnaissent le complexe sont plus étroitement liés au SAPL et à la présence de LA. La corrélation entre ces derniers et les manifestations cliniques du SAPL a récemment été démontrée Les anticorps antiprothrombine peuvent être détectés par un Elisa utilisant comme antigène de la prothrombine humaine purifiée immobilisée directement sur des plaques de polystyrène irradiées ou sur plaques revêtues de PL anioniques en présence de Ca²⁺.(48)

III-5-2-6 Les antiannexines V :

L'annexine V est une protéine calcium-dépendante qui a une forte affinité pour les phospholipides anioniques. In vitro, c'est un puissant anticoagulant. Dont les propriétés anticoagulantes dérivent de sa formation de cristaux bidimensionnels sur anionique. Elle est retrouvée en quantité importante dans le placenta au niveau des villosités des cellules apicales et elle aurait un rôle dans le maintien de la fluidité du sang lors de son passage entre les villosités. En effet, des études par immuno-histochimie ont permis de localiser la protéine à la surface des villosités des syncytiotrophoblastes. (49)

Ces anticorps ont été détectés au cours de SAPL compliqués de thromboses mais surtout de pertes fœtales. En effet, il a été rapporté, que les IgG anti annexines V constituent des facteurs de risque indépendants des pertes fœtales. Des taux élevés d'anticorps anti-annexine V ont été rapportés chez des patients avec thrombose. Cependant, cette association n'est pas confirmée par d'autres auteurs. (50)

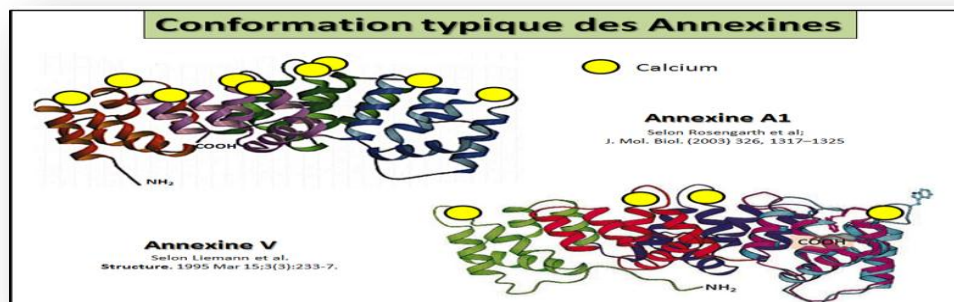


Figure 16 : conformation typique des annexines.

III-5-2-7 Les anticorps dirigés contre la protéine C et la protéine S et la thrombomoduline :

Le système protéine C protéine S est de découverte plus récente. Il s'agit de deux protéines synthétisées par le foie sous la dépendance de la vitamine K. La protéine C est activée par la thrombine après liaison à la thrombomoduline exprimée par la membrane endothéliale. La protéine C activée (PCa) en présence de protéine S neutralise les cofacteurs Va et VIIIa, ralentissant par là considérablement la vitesse de génération de la thrombine. Les personnes présentant des déficits constitutionnels hétérozygotes en protéine C et protéine S sont à risque accru de thrombose veineuse spontanée ou en présence de facteurs de risques surajoutés. Plus récemment a été décrite une mutation du gène du facteur V, rendant la protéine insensible à l'action inhibitrice de la protéine C ; il s'agit de la « résistance à la protéine C activée », pour voyeur de thromboses familiales d'identification récente. (50) Des anticorps dirigés contre ces protéines ont été décrits chez des patients ayant un SAPL. Cependant, ces résultats sont contredits par d'autres études. Les relations entre thromboses et ces anticorps nécessitent d'être clairement définies.

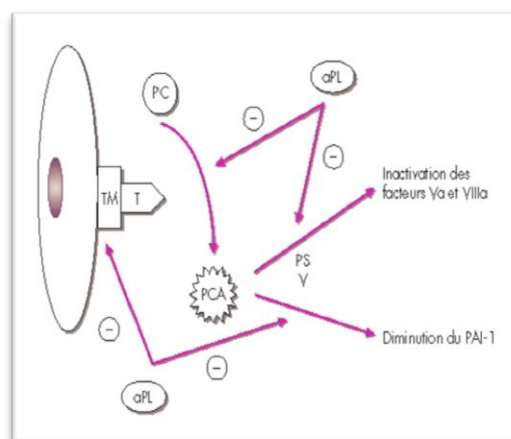
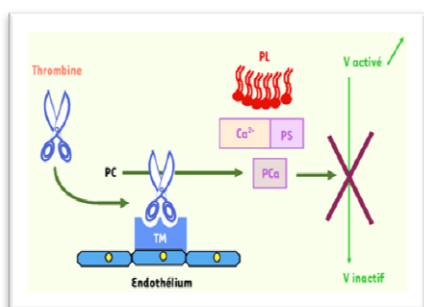


Figure 17: processus de résistance à la protéine. Figure 18 : inactivation de protéine C et S

III-5-3 Conclusion sur les anticorps anti-phospholipides :

Le SAPL est caractérisé par une hétérogénéité tant du point de vue clinique que biologique. C'est pour cette raison que la conférence de consensus de Sydney a établi un socle commun définissant les critères biologiques de classification du SAPL en centrant les investigations sur la recherche des ACC, des aCL et des aβ2GP1. Comme nous l'avons vu précédemment, les



autres anticorps pourraient eux, avoir un intérêt dans le diagnostic en l'absence des anticorps cités ci-dessus mais ils font encore l'objet d'évaluations. 52

VI -La pathogénie :

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

VI -1- L'origine des anticorps anti-phospholipides :

D'un point de vue théorique, il est très étrange de voir le système immunitaire développer une réaction auto-immune contre des constituants aussi répandus que des phospholipides anioniques, même complexés aux cofacteurs. En effet, les phospholipides anioniques constituent des auto-antigènes ubiquitaires, ils sont très peu immunogènes et ils sont localisés à la face interne des membranes mitochondriales et cytoplasmiques, ce qui devrait les rendre inaccessibles aux auto-anticorps éventuels, même après liaison aux cofacteurs. (54)

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

Le SAPL peut être considéré comme un modèle de l'auto-immunité induite par les lymphocytes B (55). En effet, différentes études supposent que les aPL sont capables de reconnaître les phosphatidylsérine (PS) lorsqu'ils sont exposés au niveau de la partie externe des membranes cellulaires durant la phase précoce de l'apoptose (56). Selon cette hypothèse, l'exposition des PS par les cellules apoptotiques peut lier de nombreux cofacteurs protéiques comme la β 2GP I et constitue alors des stimuli répétitifs des lymphocytes B naïfs de la moelle osseuse, responsable de la synthèse de lymphocytes B producteurs d'aPL qui restent sous le contrôle des mécanismes de tolérance (57) de ce fait ces Ly B sont immunologiquement ignorés.

En effet, l'analyse clonale des aPL d'une patiente atteinte de SAPL a permis de révéler que les aPL avaient une affinité moyenne supérieure à celle des aPL du sujet normal, et que les aPL pathologiques étaient davantage mutés au niveau des régions qui les mettaient en contact avec leurs auto-antigènes (appelées régions variables) (54).

On a pu montrer également que ces lymphocytes producteurs d'aPL existent au niveau du répertoire périphérique et qu'ils peuvent produire des aPL extrêmement diverses. Cependant ils contiennent un pool discret de Lymphocyte B mémoires capables de produire des formes somatiquement mutés de ces anticorps (58).

L'explication c'est que ces cellules B naïves vont exprimer des formes non mutées de ces anticorps antiphospholipides qui réagissent avec les cardiolipines avec faible affinité ensuite ils vont migrer de la MO et acquérir des mutations pathogènes en périphérie sous l'action de stimuli inconnus et deviennent des cellules B mémoires capables de produire des aPL dévastateurs pathogènes (59)

L'infection a été longtemps suspectée d'être la responsable de l'induction ou de la précipitation du SAPL. En effet, on suppose que la récurrence des infections bénignes aiguës

contribue à l'apparition des aPL pathologiques probablement en association avec une susceptibilité génétique inconnue est responsable de la synthèse des aPL pathogènes et peut être aussi due à des antigènes exogènes d'origine virale ou bactérienne (des épitopes viraux ou bactériens qui peuvent simuler la β 2GP I) (55,60).

VI -2 Les mécanismes physiopathologiques du SAPL :

Selon ESPINOSA et ses collaborateurs en 2003 (61), les mécanismes physiopathologiques du SAPL peuvent être divisés en deux grandes catégories :

- ♦ En premier : les aPL agissent probablement in vivo par perturbation des réactions hémostatiques au niveau des membranes cellulaires (61). Les aPL altèrent probablement la cinétique des réactions procoagulantes et anticoagulantes normales par liaison croisée avec les protéines liées aux membranes, blocage des interactions protéine – protéine et/ou blocage de l'accès des autres protéines aux PL membranaires.
- ♦ En second lieu : ils peuvent stimuler certaines cellules (plaquettes, les cellules endothéliales et les monocytes) et de cette façon, ils altèrent l'expression et la sécrétion des molécules variées (63 ,61 ,62)
- ♦ D'autre part, il faut noter l'importance de l'athérosclérose prématurée accélérée par les aPL qui a été démontré in vivo et in vitro (62) et l'activation excessive du complément au cours du SAPL.

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

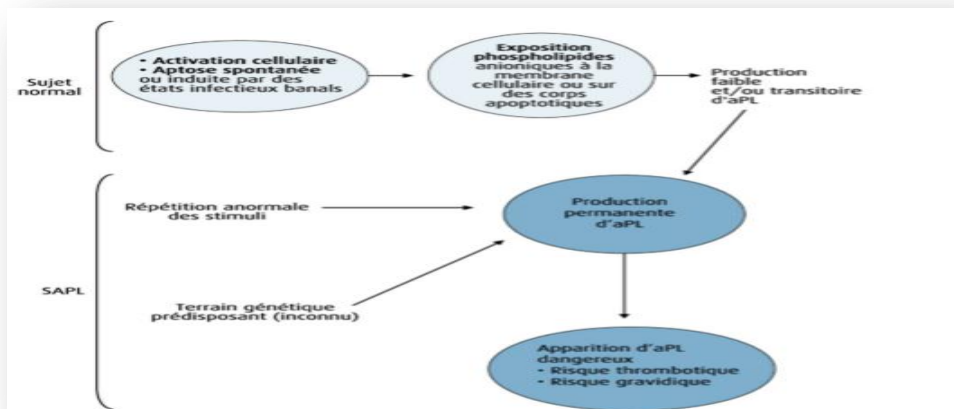


Figure 19: Les liens possible entres les aPL physiologiques et ceux observés lors des SAPL.

VI -3 L'activation cellulaire au cours de SAPL :

La β 2GP1 native doit d'abord se lier à une surface telle que les PL anioniques exposés au niveau des membranes des cellules activées avant que les anticorps puissent les reconnaître. À travers la liaison aux PL la β 2GP1 change sa conformation et expose de néo-épitope avec lequel elle se lie aux anticorps de haute affinité (25)

Par la suite, la β 2GP1 va subir une dimérisation par les anticorps (complexes bivalents faits d'un seul AC et deux molécules protéiques) (62,63 ,65).

Le complexe AC_ β 2GP I ainsi stabilisé à l'interface PL est capable d'interagir avec plusieurs récepteurs cellulaires (plaquettes, monocytes et cellules endothéliales)(63).

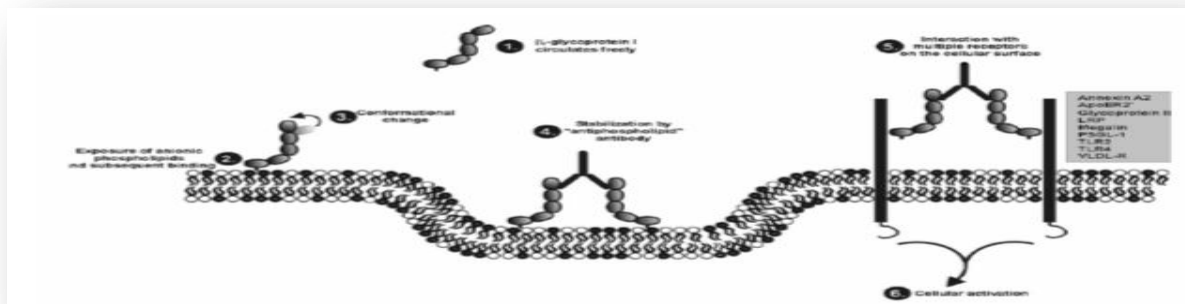


Figure 20 : Enchaînement des évènements de l'activation cellulaire induite par l'anti β 2GPI.

La liste des sites potentiels de liaison au complexe AC_ β 2GPI ne cesse de s'étendre incluant annexine A2 (63, 65) le récepteur 2' de l'apoprotéine E Apo ER2' (63, 62,66) toll-like receptor TLR 2 (67 ,68) et TLR 4 (63, 70) la glycoprotéine Ib α (54) la mégaline et LRP et le récepteur du VLDL (63,70) ainsi que d'autres récepteurs.

VI-3-1 L'activation des plaquettes :

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

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

Les anticorps antiphospholipides entraînent une augmentation de l'adhésion plaquettaire in vitro (63,60). Cependant, une activation directe de l'agrégation plaquettaire par les anticorps antiphospholipides n'est pas établie. En effet, des études ont montré que la liaison aPL avec les plaquettes activées ou endommagées est plus importante que leur liaison avec les plaquettes au repos.

D'autre part, Pierangeli et ses collaborateurs (71) ont montré que les aPL augmentent l'expression des glycoprotéines membranaires plaquettaires notamment GP IIb IIIa et la GP IIIa. Une thrombopénie avec une numération plaquettaire inférieure à 100 G/l est observée chez environ 30 % des patients avec SAPL(51).

Le mécanisme de cette thrombopénie est auto-immun mais contrairement à la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type 2, elle n'est pas due à une puissante activation plaquettaire mais plutôt à la présence d'anticorps anti-GPIIbIIIa ou anti-GPIb-IX (51, 73,74) comme dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI).

Au cours du SAPL, l'activation des plaquettes aboutit surtout à un effet prothrombotique principalement dû à l'interaction du complexe β 2GPI/anti- β 2GPI avec deux récepteurs présents à la surface des plaquettes, le récepteur 2' de l'apolipoprotéine E (ApoER2') (51,75)et la glycoprotéine Ib α (GPIb α) (51, 76).

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



Les événements intracellulaires impliqués ensuite dans l'activation plaquettaire ne sont pas complètement élucidés mais il semble que la stimulation de ces deux récepteurs partagerait des effecteurs intracellulaires communs qui aboutissent à l'activation de la p38MAPK. Cette kinase est capable de phosphoryler de nombreux substrats dont la phospholipase A2 (PLA2) qui conduit à la libération d'acide arachidonique, puis de thromboxane A2 (TXA2) (51,77). Il a d'ailleurs été montré que les patients avec SAPL avaient une excrétion urinaire des métabolites du TXA2 plus importante que des individus sains (51,78).

Contrairement à la TIH de type 2 où les anticorps dirigés contre le complexe PF4héparine activent le récepteur FcγRII plaquettaire via leur fragment Fc, l'effet des anti-β2GPI est dicté par leur fragment Fab qui permet la dimérisation de la β2GPI et l'augmentation de son affinité pour les membranes plasmiques.

Selon les études, entre 4 et 57 % des patients avec SAPL présentent des anticorps antiPF4-héparine détectés par Elisa (34,41) et ce, pour certains patients, en l'absence de toute exposition à l'héparine. Il s'agit en fait très probablement d'auto anticorps qui n'induisent pas de positivité des tests fonctionnels de la TIH potentiellement dus, entre autres, à une réaction croisée entre les anti β2GPI et les anti-PF4-héparine (51,80) due à l'interaction récemment décrite entre ces deux protéines (51,81).

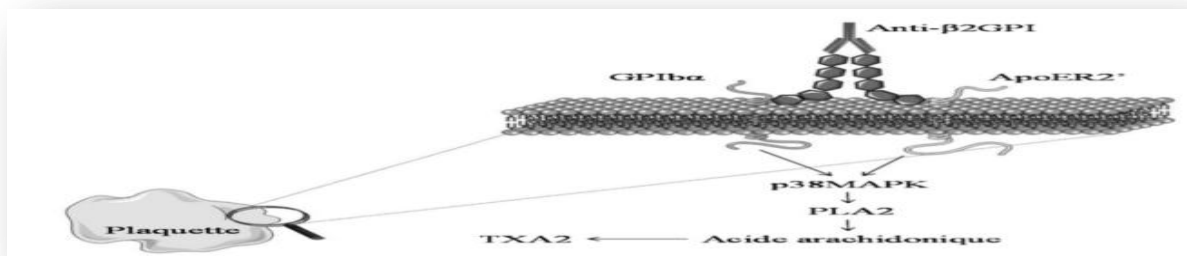


Figure 21: Modèle de sensibilisation des plaquettes à leurs agonistes par l'anti β2GPI.

Les anticorps dimérisent la β2GPI qui se lie à son récepteur plaquettaire l'ApoER2 et interagit avec la GPIIb/IIIa qui via la p38MAPK va induire une augmentation de thromboxane A2 plaquettaire proaggrégant.

VI -3-2 L'activation des cellules endothéliales :

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

Il est actuellement admis que les aPL induisent in vivo et in vitro une activation de la cellule endothéliale. Plusieurs études publiées ont montré (en utilisant des modèles murins) que les aPL monoclonaux et polyclonaux humains active l'endothélium et déclenche la formation de thrombose in vivo en absence de brèche vasculaire (51,71).

Les anti β2GPI peuvent, en effet, induire une surexpression de facteur tissulaire (FT) (51,82) et de molécules d'adhésion (51, 83) par les cellules endothéliales(51).

Comme pour les plaquettes, l'ensemble des effecteurs cellulaires en jeu dans l'activation des cellules endothéliales n'est pas identifié. Il a cependant été montré que le complexe

trivalent anti- β 2GP I/dimère de β 2-GPI interagissait avec l'annexine A2 au niveau de la membrane des cellules endothéliales (84, 85).

D'autres effecteurs semblent également intervenir, à ce niveau, comme les récepteurs TLR2 et TLR4 (51,86, 87), récepteurs des endotoxines bactériennes de la famille des toll-like récepteur (TLR) et le myeloid differentiation factor 88 (MyD88) (51.69) qui est une molécule adaptatrice des TLR.

La cascade de signalisation se poursuit par l'activation de la p38MAPK (34,50) qui va phosphoryler de nombreux substrats aboutissant à l'augmentation de l'expression de FT et de molécules d'adhésion dont intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular-cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) et la sélectine E .

Il a récemment été proposé que le complexe anti- β 2GPI/ β 2GPI inhibe également la production de NO (monoxyde d'azote) par les cellules endothéliales. Les effets vasculaires qui en résultent, et en particulier l'adhésion des leucocytes à l'endothélium, participeraient aux manifestations thrombotiques du SAPL(51,89).

Au niveau de la surface des cellules endothéliales, l'interaction entre le complexe anti- β 2GPI/ β 2GPI et le récepteur ApoER2' serait ainsi capable d'activer la phosphatase protein phosphatase 2A (PP2A) qui inhiberait à son tour l'isoforme endothéliale de la NO synthase (eNOS). La réduction de la libération de NO s'accompagne d'un dysfonctionnement majeur de l'endothélium en altérant ses interactions avec les leucocytes et en favorisant ainsi la formation de thromboses (51).

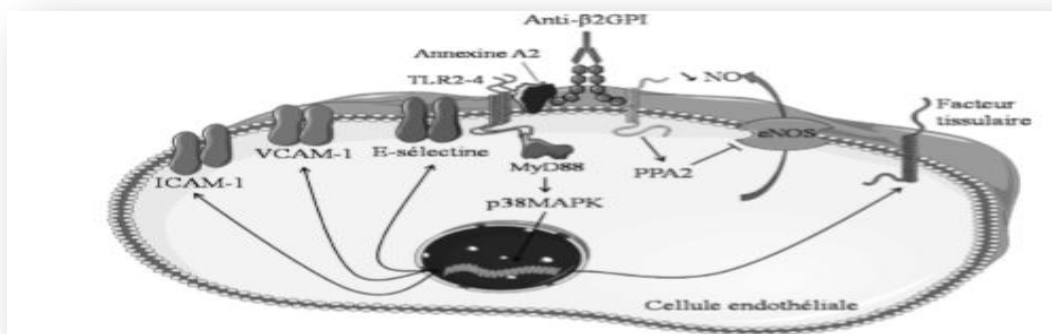


Figure 22 : Modèle d'activation des cellules endothéliales par l'anti β 2GPI [34].

Les anticorps dimérisent la β 2GPI qui se lie à son récepteur de la cellule endothéliale l'annexine A2 et aux TLR2-4 qui via la p38MAPK vont induire une surexpression de facteur tissulaire et de molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1 et E-sélectine). Ces anticorps inhibent aussi la production par la cellule endothéliale de NO antiagrégant et vasodilatateur (51).

VI -3-3 L'activation des monocytes :

Au niveau des monocytes, l'activation cellulaire induite par les aPL s'accompagne d'une surexpression de FT (51, 90) et des cytokines pro-inflammatoires dont le TNF α .

Cette tendance procoagulante et pro-inflammatoire des monocytes participe activement à la formation de thromboses retrouvées dans le SAPL. Les voies de signalisation impliquées dans l'activation des monocytes et des cellules endothéliales par les aPL partagent de nombreux effecteurs communs. Ainsi, les complexes anti- β 2GPI/ β 2GPI qui se fixent à la

surface des monocytes vont activer le complexe TLR2-4/annexine A2 et la transduction du signal va se poursuivre par l'activation de la p38MAPK, puis par l'expression de FT et de TNF α (51, 91).

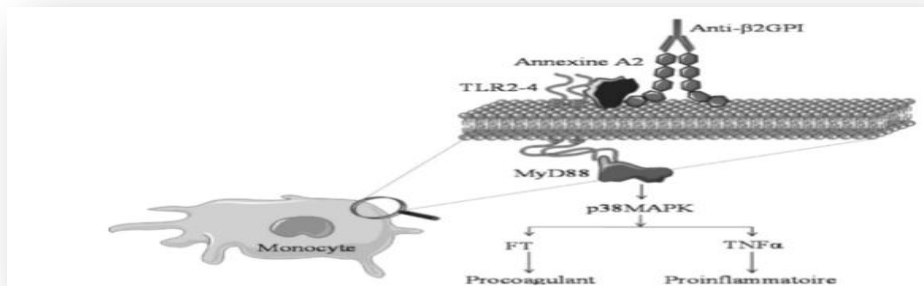


Figure 23: Modèle d'activation des monocytes par l'anti β 2GPI (3).

Les anticorps anti β 2GPI par la voie de la p38MAPK vont induire une surexpression par les monocytes de facteur tissulaire procoagulant et TNF α pro-inflammatoire (51).

VI- 4 Les effets des aPL sur la coagulation sanguine :

VI- 4-1 Interaction avec le système protéine C–protéine S :

La protéine C est un inhibiteur physiologique de la coagulation, c'est une protéine vitamine k dépendante, une fois activée par le complexe thrombine thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales devient la protéine C activée (PCA) qui exerce ses actions inhibitrices par clivage des facteurs Va et VIIIa et limite ainsi la formation de thrombine.

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

De nombreuses études ont montré que les aPL étaient capables d'interférer avec la voie de la protéine C et plusieurs mécanismes d'inhibition ont été proposés. Les études initiales suggéraient que les aPL empêchaient l'activation de la protéine C (34, 54) alors que d'autres études ont ensuite montré que les aPL, comme les anti β 2GPI, perturbaient plutôt la formation du complexe entre protéine C activée et facteurs Va et VIIIa étant ainsi à l'origine d'une résistance acquise à la protéine C activée (34, 55, 56)

Les anti β 2GPI seraient également capables d'induire un déficit fonctionnel en protéine S en empêchant la β 2GPI de déplacer la liaison entre la protéine S et son inhibiteur plasmatique, la C4b binding protein (C4bBP), et en diminuant ainsi le taux de protéine S libre (51, 95).

Il a également été décrit dans le SAPL des anticorps dirigés contre l'EPCR détectés par Elisa et significativement corrélés à la survenue de thromboses et de pertes fœtales (51, 96).

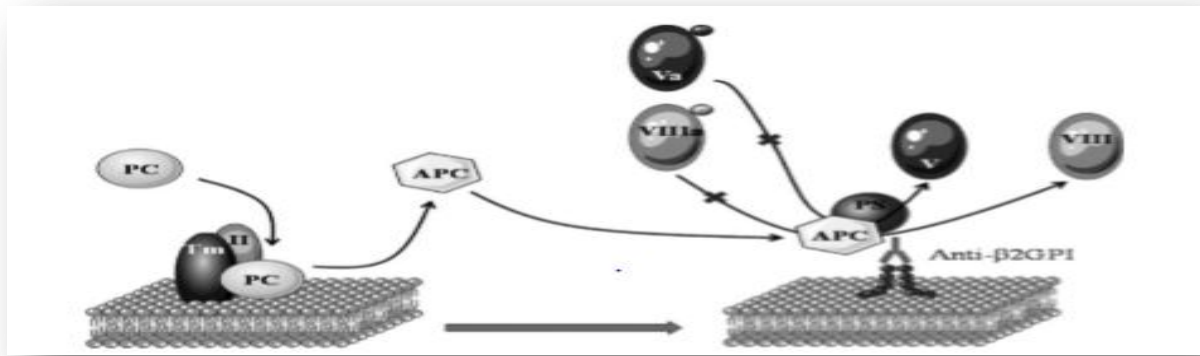


Figure 24: Modèle d'inactivation du système protéine C/protéine S par les anti β 2GPI (34)

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

Récemment, on a pu détecter de nouveaux anticorps antiphospholipides dirigés contre la protéine C, la protéine S et contre la thrombomoduline (64, 60, 61) ainsi qu'une association de faibles taux plasmatiques de la protéine C et de la thrombomoduline et la survenue de thrombose au cours du SAPL ainsi que de faibles taux (97).

VI -4-2 Interaction avec l'annexine A5 :

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

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

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

L'annexine A5 est une puissante protéine anticoagulante de haute affinité (calcium dépendante) pour les phospholipides chargés négativement capable de venir recouvrir les phosphatidylsérines au cours de l'activation plaquettaire pour former un bouclier protecteur qui va diminuer la disponibilité des PL anioniques pour les enzymes de la coagulation et exercer ainsi une action anticoagulante elle est trouvée en grande quantité dans le placenta où elle est nécessaire pour le maintien de l'intégrité placentaire (51, 98, 61, 99). De ce fait, elle est appelée protéine anticoagulante placentaire grâce à son pouvoir antithrombotique au niveau placentaire (100).



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 (51, 101).

Ce blocage de l'annexine A5 par les aPL serait corrélé à des manifestations thrombotiques et Obstétricales (51,102). Plus récemment, l'équipe de Rand, à l'origine des travaux sur la résistance à L'annexine A5, a montré que l'hydroxychloroquine pouvait diminuer la fixation des anti β 2GPI à la bicouche phospholipidique des membranes plasmiques et rétablir l'activité anticoagulante de l'annexine A5 in vitro à des concentrations utilisables en thérapeutique (51, 103,104).

VI -4-3 Inhibition du tissue factor pathway inhibitor type I:

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

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

De nombreuses études ont rapporté une diminution de l'activité du TFPI corrélée à une augmentation de la génération de thrombine chez les patients atteints de SAPL (51, 105). Cet effet serait lié à la présence d'anticorps dirigés directement contre le TFPI (51,106) ou bien à une activité inhibitrice d'anti β 2GPI sur le TFPI (51,107).

VI -4-4 Inhibition de la fibrinolyse :

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

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

Plusieurs études ont rapporté un état d'hypofibrinolyse au cours du SAPL dû à une augmentation de l'excrétion du PAI 1(23) mais il n'existe pas de preuves qui confirment que cette augmentation est induite par les aPL (108).

En outre, la plasmine peut cliver une fraction minoritaire de la β 2GPI au niveau du domaine V. Cette β 2GPI tronquée de son domaine V porte le nom de nicked β 2GPI et peut, sous cette forme, se lier au plasminogène et offrir un mécanisme de régulation de la fibrinolyse en diminuant la génération de plasmine (51, 109).

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 (51, 110) même si le rôle précis de ces anticorps dans le risque thrombotique reste encore méconnu.

De plus, l'annexine A2 est un récepteur endothélial capable de lier la β 2GPI et qui a une activité profibrinolytique en liant également le tPA et en favorisant ainsi la génération de plasmine à la surface des cellules endothéliales. Chez les patients avec SAPL, le complexe β 2GPI/anti β 2GPI se fixe à l'annexine A2 au niveau des cellules endothéliales et empêche ainsi l'activation du plasminogène en plasmine par le tPA (51, 111). La même équipe a



récemment montré que la présence d'anticorps se fixant à l'annexine A2 était significativement corrélée à un risque accru de thromboses veineuses cérébrales (51, 112).

VI -5 Les effets additionnels des antiphospholipides :

VI -5-1 Pathogénie des pertes fœtales :

Les pertes fœtales constituent l'une des manifestations cliniques les plus fréquentes du SAPL. Cependant, les mécanismes physiopathologiques sous jacents sont encore mal connus et les agents thérapeutiques visant la prévention de thromboses administrés aux femmes enceintes avec un SAPL ne sont que partiellement efficace pour éviter les pertes fœtales (113).

Selon Miyakis et ses collaborateurs, l'immunisation des rats par des aPL obtenus à partir des femmes atteintes de SAPL entraîne des pertes fœtales ce qui confirme le rôle pathogène de ces anticorps (67). Selon la même équipe, la β 2GPI est la principale cible antigénique dans les pertes fœtales méditées par les aPL.

Initialement, ces accidents ont été volontiers attribués à des phénomènes de thrombose intra-placentaire, vu l'association entre les aPL et les manifestations thrombotiques chez ces patientes. Cependant, ces accidents précoces ont vraisemblablement des mécanismes variés, et sont très certainement directement imputables à certains aPL. Deux hypothèses sont actuellement dominantes, mais n'excluent pas d'autres mécanismes (114).

A-L'hypothèse thrombotique :

La séquence pathologique actuellement proposée fait intervenir l'activation des monocytes et des cellules endothéliales par les aPL, via différents récepteurs (TLR4, TLR8 annexine A2)(86,115 ,116) et les facteurs de transcription nuclear factor KB (NFKB) et p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK)(115 ,117,118).

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

Les plaquettes activées via les récepteur APO-E2 et GP1b (38,77), puis par la voie de la p38 MAPK, expriment la glycoprotéine GP IIb IIIa impliquée dans les phénomènes d'agrégation plaquettaire via le fibrinogène et libèrent du thromboxane A2, puissant agent proagrégant et vasoconstricteur(78,115).

De plus, les anti β 2GPI seraient susceptibles de neutraliser l'interaction inhibitrice naturelle qui existe entre la β 2GPI et le facteur Von Willebrand, majorant ainsi l'adhésion plaquettaire (115,119).

Parallèlement, l'interaction des aPL avec différents facteurs de la coagulation tels que la protéine C, la protéine S, le facteur X, la prothrombine et plus particulièrement l'annexine V, majore l'état procoagulant (115,120, 121)

Expérimentalement, les aPL de classe IgG diminuent la quantité d'annexine V présente sur le trophoblaste et les cellules endothéliales, et accélèrent les phénomènes de coagulation. La haute affinité des aPL pour les phospholipides ou les complexes protéine-phospholipides empêcherait l'annexine V de former une barrière protectrice vis-à-vis des facteurs de la coagulation (77,84). Enfin, il existe un déséquilibre de la balance pro et antifibrinolytique, qui majore l'état procoagulant (115,123) et conduit à la vasculopathie placentaire.

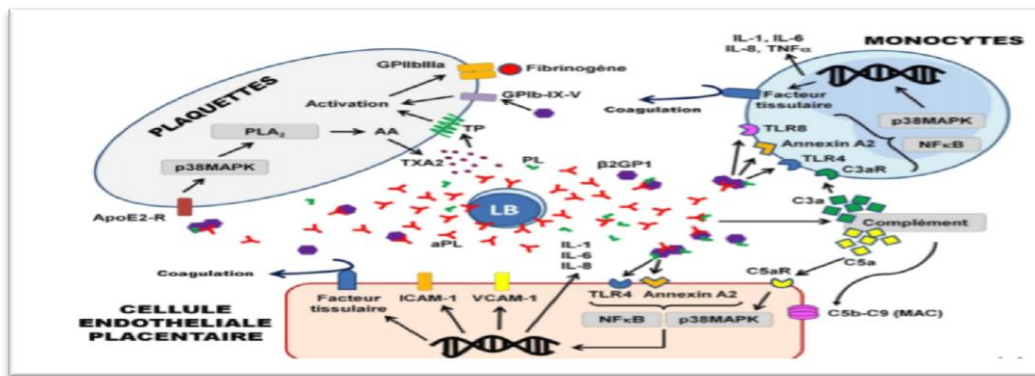


Figure 25: Pathogénie du SAPL obstétrical.

B-L’hypothèse inflammatoire :

Un des éléments au cœur de la pathogénie du SAPL obstétrical semble être le système du complément (115, 124).

Plusieurs études montrent, en effet, qu’il existe une consommation des protéines du complément lors des processus thrombotiques (115,125 ,128) et de la grossesse (129,130) au cours du SAPL, mais également de manière permanente (115,131). Il a ainsi été proposé que la libération des anaphylatoxines C3a et C5a, sous l’influence des aPL, puisse entraîner ou amplifier l’activation des cellules endothéliales, des plaquettes et des monocytes circulants. Il existe des dépôts anormaux de C3 et C4, ainsi qu’une diminution de l’expression du decay accelerating factor (DAF), une protéine de régulation du complément, dans le tissu endométrial des patientes avec aPL (115,132, 133).

Plusieurs études soulignent plus particulièrement le rôle des composants terminaux du complément, et en particulier, du complexe d’attaque membranaire (C5b-C9)(115,133). De plus, l’utilisation d’un Anticorps monoclonal anti-C5 s’est avérée efficace pour la prévention de la thrombose dans des modèles Murins de SAPL (115,126. 134), de même que l’utilisation d’un antagoniste du récepteur du C5a (135). Enfin, les souris C5aR^{-/-} sont protégées contre la thrombose induite par les aPL (115, 127).

C-Mécanismes différents :

En dehors des hypothèses pro-inflammatoires et prothrombotiques discutées, il semble que les aPL, de par leur hétérogénéité moléculaire, soient susceptibles d’induire des avortements par des mécanismes différents. Cette variété de mécanismes pathogéniques possibles rend bien compte de l’hétérogénéité moléculaire des cibles des aPL, ainsi que des aPL eux-mêmes(136).

Dans le cas de la β2GPI, celle-ci est capable de lier les phospholipides anioniques à la surface des Trophoblastes et peut être ainsi reconnue par les anticorps aPL. In vitro, dans des cultures de Trophoblastes, il apparaît que les aPL réduisent de façon significative la sécrétion de la gonadotropine Chorionique et pourraient réduire l’invasion trophoblastique. Ce mécanisme est dépendant de la présence de β2GPI à la surface des cellules trophoblastiques et rendrait compte des anomalies de placentation (137).

VI -5- 2 Antiphospholipides et athérosclérose :

L’athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique multifactorielle des parois vasculaires dues au dépôt de cholestérol sur la paroi vasculaire à l’origine de plaques d’athérome. Une relation a été suggérée entre le SAPL et l’athérosclérose par certains auteurs,



et l'athérosclérose a été décrite chez des patients atteints de SAPL primaire ou secondaire au LEAD (138).

La localisation de la β 2GPI au niveau des plaques d'athérosclérose chez les patients atteints de SAPL et souffrant d'athérosclérose, la présence de LDL au niveau de la paroi vasculaire et ses propriétés immunogènes et athérogènes ainsi que la réaction croisée entre les anticorps dirigés contre le LDL oxydé et contre la cardiolipine chez les patients atteints de LEAD peuvent être toutes proathérogènes (139).

Il y donc une réaction croisée entre les aCL et les anticorps anti LDL oxydés, le complexe immun ainsi formé par l'anticorps et les LDL oxydés est plus rapidement internalisé par les macrophages des parois vasculaires donnant les cellules spumeuses et l'évolution vers la strie lipidique, premier stade de l'athérosclérose (140). En plus, les aPL paraissent impliqués dans l'athérogénèse via l'activation endothéliale médiée par la β 2GPI et font intervenir l'adhésion des leucocytes à la paroi vasculaire.

V -Les manifestations cliniques du SAPL :

Le SAPL se caractérise par des thromboses qui peuvent toucher tous les vaisseaux sanguins : les artères, les capillaires ou les veines, quelle que soit leur taille et leur topographie. Ces thromboses sont généralement "spontanées" sans aucune anomalie de la paroi des vaisseaux. Les manifestations cliniques du SAPL dépendent donc directement de la localisation (unique ou multiple) de ces thromboses. Cela explique l'étonnant polymorphisme des manifestations décrites dans la littérature.

V -1- Les manifestations neurologiques :

Les troubles neurologiques sont parmi les manifestations cliniques les plus courantes et les plus importantes associées au syndrome des anti-phospholipides (APS). Il se caractérise par diverses manifestations neurologiques.. Cette atteinte neurologique représente une cause majeure de morbidité de la maladie. En effet, l'accident vasculaire cérébral est le plus fréquent site thrombotique atteint et représente la 3ème cause de décès. De plus, le SAPL et le LED sont les maladies auto-immunes systémiques les plus fréquemment responsables de complications neurologiques. (142)

V -1-1-Manifestations neurologiques thrombotiques :

V-1-1-1 Accident vasculaire cérébral ischémique (AVC) et accident ischémique transitoire (AIT)

L'AVC est la complication la plus fréquente et la plus grave du SAPL.

L'ischémie cérébrale peut s'exprimer cliniquement sous forme d'un AVC ischémique ou d'un AIT, et survient le plus souvent sur une paroi artérielle saine sans infiltrat inflammatoire ni athéromateux. Cependant, un athérome précoce a également été décrit, en dépit du faible nombre de facteurs de risque cardiovasculaire présents, rendant compte d'un phénomène d'athéromatose accélérée au cours du SAPL. Le territoire carotidien est le plus fréquemment touché, mais l'ensemble des territoires artériels peut être atteint. (143)

Les manifestations cliniques de l'AIT incluent l'amaurose fugace (cecité monoculaire transitoire), la paresthésie transitoire, la faiblesse musculaire, les vertiges et l'ischémie globale transitoire. (141)

Les manifestations cliniques dépendent de l'emplacement et du calibre de l'artère occluse.

. A-Epidémiologie : (141)

- ♦ La fréquence des AVC/AIT au cours de SAPL est estimée autour de 31% selon les résultats observés dans la plus large cohorte multicentrique prospective disponible, incluant 1000 patients. (144)
- ♦ Il a été suggéré que plus de 20% des accidents cérébraux chez les patients de moins de 45 ans sont associés à la présence des anticorps anti-phospholipides.
- ♦ Les patients ayant subi un AVC et une positivité des aPL sont plus jeunes et sont plus susceptibles d'être des femmes que des patients ayant subi un AVC négatifs à aPL.
- . ♦ Chez la femme jeune, la présence de deux ACC, retrouvée chez 17% des cas d'AVC et d'AIT versus 0.4% des contrôles, était très fortement associée à la survenue d'un premier AVC / AIT, ce risque était encore majoré en cas de prise de pilule oestro-progestative ou de tabagisme.



Figure 26 : accident vasculaire cérébrale

V -1-1-2 Syndrome de SNEDDON :

Le syndrome de SNEDDON est le développement d'une maladie cérébro-vasculaire (AVC et AIT) en association avec livedo.

Plus de 40% des patients atteints de syndrome de SNEDDON ont des anticorps-anti-phospholipides ; ce qui suggère qu'il existe une association entre ces deux conditions. Certains auteurs ont suggéré que ce syndrome devrait être inclus dans les manifestations neurologiques de SAPL.

Il n'est pas une entité unique. Il est possible que certains des patients diagnostiqués avec ce syndrome développent un SAPL immédiatement ou peu de temps après le diagnostic. La distinction est importante car le traitement de SAPL diffère du traitement de syndrome de SNEDDON.



Figure 27 : Photographie de livedo racemosa au cours du syndrome de Sneddon



Syndrome de Sneddon

- Femme jeune
- Livedo racemosa
- AVC ischémique

Traitement du Sd de Sneddon	
APL +	APL -
AVK	AAP

Frances C et al, Medicine 1999; 78:209-19



Figure28 : la différence entre le syndrome de SNEDDON avec aPL syndrome de SNEDDON sans aPL.

V -1-1-3 La démence vasculaire :

C'est une détérioration neurologique progressive dont la différenciation d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence sénile pourrait être difficile.

Les événements ischémiques chroniques et récurrents affectant les petits vaisseaux prédisposent les patients à la démence multi-infarctus à début précoce. (145)

Cervera et Coll, ont rapporté que la prévalence de la démence multi-infarctus chez les patients atteints d'APS était de 2,5 %. (146)

Les manifestations cliniques les plus courantes chez les patients atteints de démence sont la perte de mémoire, l'affaiblissement du langage, la concentration altérée, le jugement altéré et la durée d'attention raccourcie. La perte de mémoire est moins grave chez la plupart des patients, bien qu'elle soit suffisamment inquiétante pour soulever le soupçon de la maladie d'Alzheimer. (141)

V-1-2-Manifestations neurologiques non thrombotiques :

Diverses manifestations neurologiques non thrombotiques ont été rapportées chez les patients SAPL. Plus récemment, il a été rétrospectivement observé, chez 374 patients SAPL, une fréquence plus élevée de ces manifestations, ce d'autant que le SAPL était secondaire à un LEAD. (147)

V -1-2-1 Syndrome de Guillain-Barre :

Le syndrome de Guillain-Barre est un trouble démyélinien aigu du système nerveux périphérique. Cette neuropathie démyélinante, qui est rare dans les patients présentant SLE, a été associée à la positivité d'aPL dans la description originale du syndrome de Hughes. Les nerfs affectés sont essentiellement les nerfs moteurs, avec peu ou pas de participation des nerfs sensoriels. (141)

Le profil clinique inclut la faiblesse progressive de muscle, commençant généralement dans les membres inférieurs, et pourrait progresser à la paralysie totale de membre et à la participation de muscle respiratoire lié aux symptômes de dysautonomie (tachycardie, hypotension ou hypertension, arythmie et dysfonctionnement de sphincter). (141)

V -1-2-2 l'épilepsie :

Dans un nombre non négligeable de cas, des crises convulsives (généralisées ou localisées), comme une véritable maladie épileptique, ont été observées au cours du SAPL. l'épilepsie était plus fréquente chez les patients présentant l'APS secondaire que chez ceux atteints d'APS primaire (l'épilepsie étant présente dans 13,7% et 6,0% respectivement). (141)



V -1-2-3 Migraine :

Les maux de tête chroniques, y compris la migraine, sont une conclusion courante chez les patients atteints de SAPL. (146)

Cervera et Coll ont étudié 1000 patients dans l'étude Euro-Phospholipid Project Group et 202 (20,2%) présentés avec la migraine. (146)

En 2003, Hughes, dans un article de revue intitulé « Migraine, perte de mémoire et sclérose en plaques », a suggéré que les tests aPL soient inclus dans l'arsenal des tests de migraine et de maux de tête récurrents. Un des arguments présentés par l'auteur était l'amélioration clinique remarquable après thérapie anticoagulante dans les patients présentant la migraine aPL liée. (150)

Les maux de tête dans le SAPL sont souvent intraitables, ne répondent pas aux stupéfiants ou aux analgésiques et persistent pendant des années avant que le SAPL soit diagnostiqué.

V -1-2-4 Chorée et autres mouvements anormaux :

La chorée est une manifestation neurologique faisant partie des mouvements involontaires, anormaux et incontrôlables, pouvant notamment être source d'abasia

C'est une manifestation rare de SAPL, et sa prévalence a été estimée à 1,3%(6). Chorée a été décrite en association avec le SAPL primaire dans un certain nombre de patients, dont beaucoup étaient des enfants(153).

La chorée était bilatérale dans 55%, et les études d'imagerie ont indiqué l'infarctus cérébral dans 35%.

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

V-1-2- 5 Pseudo-sclérose en plaques:

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

Des études se sont donc intéressées à la fréquence des aPL chez des patients répondant aux critères diagnostiques de SEP. La fréquence des aCL, qui sont presque exclusivement les seuls aPL recherchés dans ces études, variait entre 5 % et 21 %. La comparaison avec des sujets témoins permettait de conclure à une association dans la moitié des cas environ (146).

V-1-2-6 La myélopathie :

La myélopathie est une manifestation rare de SAPL, dont la prévalence est estimée à moins de 1% (146 ; 156). L'âge de début de la maladie varie considérablement, allant de l'enfance à 80 ans (153).

La myélite transversale est un processus inflammatoire aigu qui affecte une zone focale de la moelle épinière, elle est cliniquement caractérisée par le développement du dysfonctionnement neuromoteur accompagné d'un dysfonctionnement au niveau sensoriel et du dysfonctionnement autonome du nerf (dysfonctionnement du sphincter). Il existe une forte corrélation entre la positivité de l'aPL et l'apparition de la myélite transversale chez les individus atteints de LES.

V-1-2-7 Psychose et autres troubles psychiatriques :



Des psychoses, délires aiguës, troubles de l'humeur (dépression, manie et trouble bipolaire), troubles du comportement avec agressivité et troubles anxieux ont été observées chez certains patients (143).

Les données de la littérature sont trop rares pour conclure quant à une éventuelle association avec les aPL ou le SAPL. Une seule étude a montré une association entre positivité des aCL IgG et psychose chez 34 patients psychotiques en comparaison à 20 sujets sains (24 % versus 0 %) (158).

V-2- Les manifestations obstétricales :

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est responsable dans sa forme obstétricale de complications à la fois maternelles et fœtales. Approximativement, 15 à 20 % des femmes porteuses d'aPL font des complications obstétricales (159).

Les critères internationaux utilisés pour définir le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) établis en 1999 et révisés en 2006 laissent une large place aux manifestations obstétricales (160 ; 161). Ces critères sont:

- Au moins trois fausses couches spontanées (FCS) consécutives inexplicables avant la dixième semaine d'aménorrhée (SA).
- ou une mort fœtale (à partir de dix SA).
- ou une naissance prématurée (à ou avant la 34e SA) en raison d'une pré-éclampsie sévère, d'une éclampsie, ou d'une insuffisance placentaire sévère, d'un nouveau-né morphologiquement normal.

V-2- 1 Fausses couches spontanées précoces répétées (< 10 semaines d'aménorrhée) et morts fœtales :

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

Dans cette situation, 10 à 20 % des femmes ont une biologie aPL (162).

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

V -2- 2- Pré-éclampsie : (163)

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

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

Dans les différentes séries de grossesses menées chez des patientes avec SAPL et antécédent de thrombose ou de SAPL associé à un lupus, une hypertension artérielle gestationnelle (sans protéinurie), voire une pré-éclampsie est observée dans 32 à 50 % des cas (162 ; 164). Ce risque apparaît beaucoup plus faible chez les patientes ayant un SAPL se manifestant par des FCS répétées (162).

V-2- 3- Syndrome Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (syndrome HELLP) : (163)



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

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

Au troisième trimestre, le principal diagnostic différentiel est la stéatose hépatique aiguë gravidique (165). La distinction entre syndrome HELLP, syndrome catastrophique des antiphospholipides, purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique peut être difficile.

V -2- 4- Retard de croissance intra-utérin (RCIU), prématurité : (163)

Les insuffisances placentaires avec RCIU justifiant un déclenchement de l'accouchement sont fréquemment rapportées. Cela explique en grande partie l'importance de la prématurité qui est de ce fait induite au cours du SAPL avec une fréquence variant de 32 à 65 %. Même avec les traitements actuels, le taux de RCIU atteint encore 30 % dans certaines séries.

V-2- 5- Thromboses veineuses et artérielles :

Au cours du SAPL, le risque de thromboses chez la mère au cours de la grossesse et du postpartum sont importants. En effet, c'est BRANCH qui, le premier, attire l'attention sur la relation thromboses/grossesse dans les antécédents de ces patientes : les thromboses sont artérielles ou veineuses et concernent toute la grossesse (166), les patientes atteintes de SAPL et sans antécédents de thromboses ont un risque important de thromboses durant la grossesse et le postpartum (167).

V -2- 6- Infertilité : (163)

Il existe des arguments *in vitro* et chez les souris qui permettent de penser que les aPL jouent un rôle dans l'infertilité. Plusieurs travaux ont montré que la stérilité primaire était associée à une prévalence plus élevée d'aPL. Elle varie selon les études de 24 à 42 %. Cependant, les études prospectives n'ont pas montré d'influence significative des aPL sur le taux d'implantation et le taux de grossesses chez les patientes traitées par fécondation *in vitro*. Le lien entre APL et infertilité reste donc controversé.

V-2- 7-Complications des traitements : (163)

Les complications potentielles du traitement par héparine pendant la grossesse sont les hémorragies, l'ostéoporose et la thrombopénie induite par l'héparine.

Les hémorragies sont rarement rapportées ou observées en pratique.

L'ostéoporose associée au traitement par l'héparine est également rare, mais ce risque doit être pris en compte, notamment lorsque ces patientes sont traitées par corticothérapie pour une maladie auto-immune associée. Un apport de calcium et de vitamine D est alors nécessaire.

La thrombopénie induite par l'héparine est une complication rare, mais grave.

V -3- Les manifestations cardiaques :

Les atteintes cardiaques au cours du syndrome des antiphospholipides sont polymorphes, fréquentes et potentiellement graves. Elles comportent des anomalies valvulaires (épaississement valvulaire et végétations), des maladies artérielles occlusives (athérosclérose et infarctus du myocarde), un risque d'hypertension artérielle pulmonaire, des dysfonctions ventriculaires et d'éventuels thrombus intracardiaques.

V-3- 1-L'atteinte valvulaire :

L'atteinte valvulaire est la plus fréquente des atteintes cardiaques du SAPL. La prévalence de l'atteinte valvulaire du SAPL est estimée à environ 30 % (168 ; 169). Elle touche 11,6 % des 1000 patients suivis de manière prospective dans le groupe européen Euro-APS (146).

Elle est plus fréquente au cours des SAPL secondaires au lupus érythémateux systémique LES qu'au cours des SAPL primaires (170).

Les deux principaux types d'atteinte au cours du SAPL sont l'épaississement des feuillets valvulaires et la formation de végétations (171). Ces deux aspects échographiques peuvent être associés et conduire à un dysfonctionnement valvulaire, plus souvent à type de fuite qu'à type de sténose.

Toutes les valves cardiaques peuvent être concernées mais les atteintes des valves du coeur gauche, et notamment l'atteinte mitrale, sont les plus fréquentes (170).

Parfois il s'agit de véritables végétations stériles donnant alors le tableau caractéristique de l'endocardite de Libman Sacks (170).

L'endocardite de Libman Sacks est une atteinte classique du SAPL (173 ; 174). Elle est également décrite dans le lupus érythémateux systémique et peut se développer sur l'ensemble du tissu endocardique, préférentiellement sur les valves du coeur gauche, notamment la valve mitrale. Elle est moins fréquente que les valvulopathies et concerne environ 3 % des patients (175).

Deux autres types d'atteinte valvulaire au cours du SAPL ont été décrits de manière ponctuelle : dégénérescence myxoïde d'une valve aortique (172), et une thrombose de valve mitrale survenant sur une valve sous-jacente saine(176).

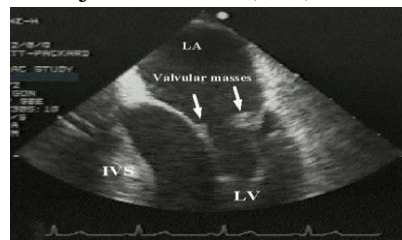


Figure29 : Endocardite de Libman-Sacks avec lésions valvulaires mitrales (flèches blanches).

V -3-2-L'atteinte coronaire :

C'est la deuxième atteinte en fréquence parmi les atteintes cardiaques du SAPL. Elle représentait 5,5 % des patients suivis dans l'Euro-Phospholipid Project (146).

Elle relève de deux mécanismes principaux : la thrombose artérielle et une athérosclérose accélérée. L'infarctus de myocarde (IDM) est l'expression clinique la plus fréquente de l'atteinte coronaire.

A-L'infarctus de myocarde :

La survenue d'un IDM au cours d'un SAPL est grave. En effet, elle était responsable du décès chez 18,9 % des 1000 patients suivis de manière prospective pendant cinq ans dans



CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

l'Euro-Phospholipid Project (175), soit deux fois plus que la mortalité par embolie pulmonaire.

De nombreux cas d'IDM au cours du SAPL ont été rapportés dans la littérature aussi bien dans le SAPL primaire que secondaire. Leur fréquence diffère selon les études, mais la prévalence des aPL au cours de l'IDM est de l'ordre 5 à 15% (177).

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

la présence d'un titre élevé d'aCL était un facteur de risque indépendant de survenue d'un IDM ou d'un décès d'origine cardiaque (178). Une corrélation entre le titre des aCL et les anticorps anti-LDL oxydés a été décrite. Ces anticorps anti-LDL oxydés sont considérés comme des marqueurs de l'athérosclérose et l'association de ces deux anticorps a un effet additif sur le risque de l'IDM (179).

B-L'angor :

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

La positivité des AC anti β 2GPI a été trouvée chez 45% des patients avec angor instable avec seulement 12% des patients avec angor d'effort (177).

V -3-3-Thromboses intracardiaques :

La thrombose intracardiaque est rare au cours du SAPL. Elle ne concernait que 4/1000 (0,4 %) patients de l'Euro-Phospholipid Project (6). Elle touche préférentiellement les cavités cardiaques gauches. Elle peut être révélée par des embolies systémiques. Elle est parfois partiellement calcifiée (170).

V -3-4-Atteinte myocardique : (170)

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. Tektonidou et Al ont rapporté une prévalence plus élevée de dysfonction diastolique du coeur droit au cours du SAPL primaire, en comparaison au SAPL secondaire au lupus érythémateux systémique avec et sans aCL. La présence d'aCL était significativement associée à une dysfonction diastolique plus sévère.

V -3-5-Atteinte péricardique :(170)

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

V -3-6-Dysfonction ventriculaire : (170)

Les données du SAPL et dysfonctionnement ventriculaire sont peu nombreux, le désordre peut intéresser la fonction diastolique aussi bien que la systolique. Une étude faite en 2001 par



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

V -3-7-Autres : (170)

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

Type et fréquence des différentes atteintes cardiaques du syndrome des antiphospholipides	
Atteinte cardiaque	Fréquence
Endocarde	11–30 %
Épaississement valvulaire	50 % des atteintes valvulaires
Endocardite de Liebmann- Sachs	3 %
Artères coronaires	5,5 %
Thromboses intracardiaques	4 %
Cardiomyopathies	Fréquence non connue
Péricardite	Exceptionnelle ^a

Tableau02 : type et fréquence des différents atteintes cardiaques du SAPL.

V -4- Les manifestations vasculaires :

Elles font partie de la définition du syndrome, et il s'agit de la manifestation clinique la plus fréquente (180).

Le SAPL se caractérise par des thromboses qui peuvent toucher tous les territoires vasculaires: artères (quel qu'en soit le calibre), artérioles, capillaires, veinules, veines profondes ou superficielles. Cela explique la diversité des tableaux cliniques observés. Ces thromboses sont généralement « spontanées », sans aucune anomalie de la paroi des vaisseaux, ce qui permet de les distinguer des thromboses qui compliquent les vascularites, parfois , le thrombus se constitue sur une lésion athéromateuse , les aPL apparaissent alors comme un facteur précipitant (180 ; 181).

Les thromboses veineuses sont les plus fréquentes et les territoires profonds veineux des membres inférieurs sont plus concernés mais tous les sites sont possibles (veines rénales, veines porte et sous hépatiques, veines mésentériques, veines caves inférieure et supérieure, veines pulmonaires...) voire des localisations inhabituelles (181). Ces complications veineuses souvent récidivantes peuvent se compliquer d'embolies pulmonaires mortelles.

Les thromboses artérielles sont moins fréquentes, mais sont aussi polymorphes, touchant presque tous les territoires artérielles en particulier ; le système nerveux central en premier (AVC ischémique transitoire ou constitué), les coronaires, les artères mésentériques, rétiniennes, rénales et hépatiques (180 : 182).

V -5- Les manifestations cutanées :

Les lésions dermatologiques du syndrome des antiphospholipides sont fréquentes et parfois inaugurales. Elles sont diverses dans leur expression clinique, allant de manifestations très discrètes (souvent non remarquées et non diagnostiquées) à des lésions sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital telles que les nécroses cutanées extensives ou les gangrènes



distales. Le livedo est la lésion dermatologique la plus fréquente, marqueur du phénotype artériel du syndrome.

V -5-1-Le livedo : (183)

Le terme de livedo est utilisé pour désigner des marbrures violacées dessinant un réseau d'origine vasculaire. Il s'agit d'une manifestation cutanée fréquente, le plus souvent sans aucune signification pathologique. Ailleurs, il constitue un symptôme qu'il importe de prendre en considération du fait de ses causes variées.

Le livedo du SAPL est un livedo ramifié à mailles ouvertes, relativement fines à l'opposé de celles du livedo du syndrome de Sneddon sans anticorps antiphospholipides aux mailles beaucoup plus larges.

Il est suspendu ou diffus, localisé aux 4 membres mais aussi généralement présent sur le tronc et/ou sur les fesses. Son analyse est plus aisée sur le tronc du fait de l'absence d'interférence avec un livedo physiologique qui peut lui être associé. Il est non infiltré à la différence du livedo des vascularites. Sa couleur est rouge et non livide comme celle du livedo des embolies de cholestérol. Il est indolore.

Il est présent dans 16 à 25 % des patients selon plusieurs séries ; Il était de 24 % dans la cohorte de 1000 sujets européens avec SAPL.

V -5-2- ulcérations cutanées : (183)

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

- Les ulcères post-thrombotiques, rarement inauguraux, sont observés à la suite des thromboses veineuses profondes, plus ou moins extensives ou récidivantes.
- À l'opposé, les ulcérations secondaires à des nécroses cutanées circonscrites sont fréquemment inauguraux (3,5 %), souvent seule manifestation clinique du SAPL.. Les lésions sont limitées aux membres inférieurs avec souvent une atteinte de la plante des pieds.
- Plusieurs observations d'ulcérations torpides ressemblant à un Pyoderma gangrenosum ont été rapportées dans la littérature en association avec un SAPL.

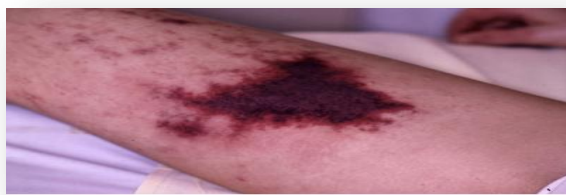


Figure 30: Nécroses cutanées extensives chez une femme ayant un syndrome des antiphospholipides associé au lupus.

V-5-3-Gangrènes digitales : (183)

Des gangrènes digitales ont été observées dans 3,3 à 7,5 % des séries. Elles étaient 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.



Figure 31: gangrène distale des pieds et des mains.

V-5-4-Phlébites superficielles : (183)

Des phlébites superficielles étaient présentes chez 11,7 % des 1000 malades de la cohorte européenne. Cette manifestation, considérée comme peu spécifique, a été exclue des critères de classification du SAPL. Au cours du SAPL, ces phlébites superficielles sont surtout localisées sur les membres inférieurs. Rappelons que des phlébites superficielles récidivantes du tronc peuvent révéler un cancer occulte, parfois accompagné de la production d'anticorps antiphospholipides.

V -5-5-Lésions cutanées pseudo-vasculitiques : (183)

Les lésions cutanées pseudo-vasculitiques ressemblent cliniquement à des lésions de vascularite. Elles ne sont généralement rapportées à un événement thrombotique qu'après les résultats de la biopsie cutanée, surtout chez les sujets ayant un LED.

Elles sont inaugurales du SAPL dans 3 % des cas et observées au cours de la maladie dans 3 à 4 % des cas.

V -5-6- Nécrose cutanée extensive superficielle : (183)

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

V -5-7 Anéto-dermie : (183)

Les lésions d'anéto-dermie correspondant à des pertes localisées du tissu élastique, non centrées par un follicule pileux, sont souvent à peine visibles, méconnues des médecins non dermatologistes. Elles sont rares (2 %), non signalées dans les revues internistes ou rhumatologiques.

Pourtant, au cours du lupus, les lésions d'anéto-dermie sont un marqueur de la présence d'antiphospholipides.

V -5-8- Multiples hémorragies en flammèches sous-unguéales : (183)

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

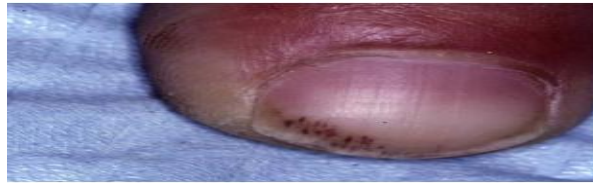


Figure 32: Hémorragies en flammèches multiples au cours d'un SAPL

V-6-Les manifestations pulmonaires :

Le SAPL est responsable de diverses manifestations respiratoires. L'embolie pulmonaire est courante. Le site de la thrombose veineuse causale est souvent inhabituel. L'hypertension pulmonaire peut être la conséquence d'une embolie répétée ou peut appartenir à la variété idiopathique primaire. Les manifestations pulmonaires peuvent également résulter d'une insuffisance cardiaque gauche due à des anomalies de la valve mitrale ou aortique, un infarctus du myocarde ou une myocardiopathie spécifique. Le SAPL est probablement impliquée dans la survenue de certains cas de syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte. La prévention secondaire à long terme de la thrombose récurrente est un point central dans la prise en charge de SAPL.

- .les embolies pulmonaires sont responsables de 4 à 10 % de la mortalité. Cette complication, parfois révélatrice, peut être de diagnostic difficile. Elle se manifeste parfois par de petits emboles itératifs responsables de douleurs intermittentes ou d'épanchements pleuraux fugaces. Le SAPL pourrait également être responsable d'hypertension artérielle pulmonaire apparemment primitive (c'est à-dire non embolique). Mais l'analyse du rôle des anti-phospholipides est complexe car, dans ce contexte, il existe souvent un enchaînement de complications thrombotiques et non thrombotiques(185)
- les hémorragies intra-alvéolaires Au cours des SAPL Primaires sont rares et peuvent survenir isolément ou dans le cadre d'un syndrome catastrophique des anti-phospholipides. Leur gravité potentielle impose de ne pas les méconnaître, d'exclure les autres causes habituelles de détresse respiratoire aiguë et de rechercher un facteur Associé ou déclenchant (infection, insuffisance cardiaque gauche) potentiellement curable.

V -7- Les manifestations du système digestif et du foie :

Les manifestations digestives du SAPL sont peu fréquentes, rarement isolées et, de façon exceptionnelle.

- Le SAPL constitue une cause exceptionnelle de thrombose veineuse mésentérique, Les TVM peuvent se manifester soit par un tableau aigu à type d'abdomen chirurgical ou de syndrome occlusif , soit par un tableau subaigu peu spécifique fait de douleurs abdominales vagues, de constipation, de diarrhée ou de fièvre traînante .
- Le SAPL est une cause classique de thrombose des veines sus-hépatiques et de la veine porte. Plus rarement, on peut observer une maladie veino-occlusive, un infarctus hépatique, une hyperplasie nodulaire régénérative, une cholécystite ischémique alithiasique. D'autres maladies hépatiques telles que la cirrhose chronique alcoolique ou, l'hépatite C peuvent s'accompagner d'anticorps anticardiolipine sans toutefois être pathogènes. (189)



Figure 33: Thrombose de la veine cave cave au cours de SAPL

V -8- Manifestations rénales :

- ❖ les atteintes rénales au cours des SAPL primaires sont la conséquence des thromboses qui peuvent concerner tous les vaisseaux rénaux (veine, tronc de l'artère rénale, artérioles intra parenchymateuses et capillaire glomérulaires) (46), cette atteinte n'est pas encore complètement élucidée, elle résulte des thrombi fibrinocruoriques forme soit in situ, soit d'embolies rénaux appartenant des thrombus intracardiaque ou des gros vaisseaux, ces thrombi sont responsables d'infarctus ou de zone d'ischémie avec stimulation intense de système rénine-angiotensine-aldostérone à l'origine d'une HTA secondaire sévère. (190)
- ❖ Le tableau clinique associe une hypertension artérielle parfois maligne et une insuffisance rénale de sévérité et d'évolutivité variables. À côté des lésions aiguës (micro angiopathie thrombotique), peuvent être observées des lésions d'artériosclérose, de fibrose et d'hyperplasie intinale, d'occlusion artériolaire et d'atrophie corticale focale. (186)

Le spectre des atteintes rénales rencontrées au cours du SAPL ne se limite pas à des thromboses des vaisseaux de gros calibre (artère, veine) ou à des lésions prolifératives et occlusives touchant les petits vaisseaux. Des glomérulonéphrites à dépôts immuns, notamment des glomérulonéphrites extra membraneuses, des néphropathies à type de hyalinose segmentaire et focale/lésions glomérulaires minimes, voire des vascularités peuvent être associées au SAPL (191 ; 190)

V-8-1 SAPL et dialyse :

- ❖ contrairement au lupus, le SAPL reste actif après la mise en dialyse ce qui occasionne un risque non négligeable de thrombose de l'abord vasculaire, celle-ci peut compromettre l'accès à l'épuration extrarénale et mettre en jeu le pronostic vital, cela impose de maintenir d'une anticoagulants à dose efficace
- ❖ chez les patients à haut risque de thrombose de l'abord vasculaire la dialyse péritonéale peut permettre une épuration vasculaire et être une bonne option de dialyse. (192)

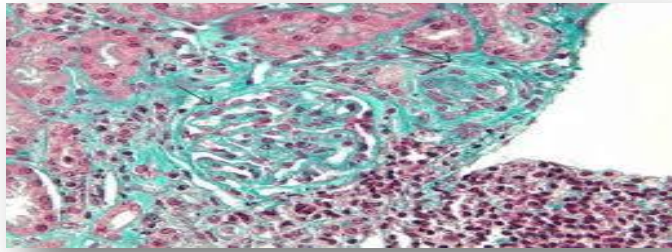


Figure34: Exemple de néphropathie artérielle distale avec atteinte Glomérulaire au cours de SAPL

V -9-Manifestations endocriniennes :

L'atteinte endocrinienne est exceptionnelle, elle a été longtemps limitée à l'atteinte surrénalienne, cette dernière est responsable d'une insuffisance surrénalienne qui peut être aiguë ou chronique. (193)

- La nécrose surrénale a été rapportée aussi bien au cours de SAPL primaire que au cours de SAPL associé au lupus, le mécanisme pathologique de cette nécrose des surrénales n'est pas clairement établie, .La physiopathologie supposée est un infarctus hémorragique bilatéral consécutif à une thrombose veineuse, elle-même induite par l'état d'hypercoagulabilité.. Une insuffisance surrénalienne ne peut survenir qu'en cas d'atteinte bilatérale des surrénales, soit par hémorragie macroscopique diagnostiquée par l'imagerie, soit par des microhémorragies intra parenchymateuses avec des surrénales de taille normale révélant un syndrome des APL. (194)(195)(196)
- A côté d'atteinte surrénalienne Cinq cas d'atteintes hypothalamus-hypophysaires associés à un SAPL ont été rapportés dans la littérature. Le premier cas, publié en 1997, a été diagnostiqué chez une patiente présentant un SAPL secondaire à un lupus érythémateux systémique.

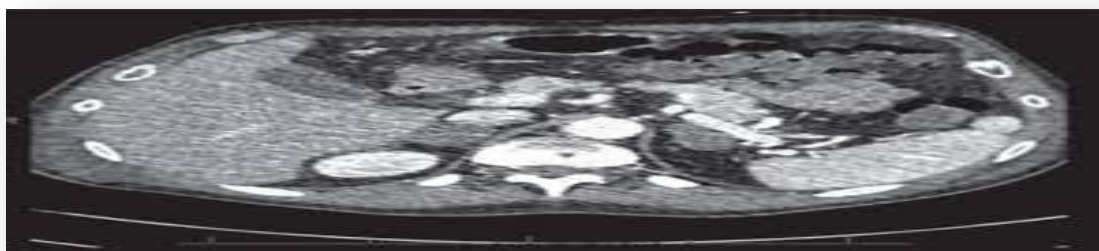


Figure 35: Une hémorragie bilatérale des surrénales au cours de SAPL

V -10 Autres manifestations :

V -10-1 Les complications ostéo-articulaires :

Les complications ostéo-articulaires sont dominées par les ostéonécroses aseptiques. Il s'agit d'ostéonécroses aseptiques épiphysaires, principalement fémorales, qui compliquent surtout le SAPL associé au lupus. Ces complications sont très rares dans le SAPL primaire, ce qui suggère le rôle d'un facteur associé comme les corticoïdes, souvent utilisés dans le lupus.



Figure36 : Radiographie du pied montrant une fracture du troisième métatarsien chez un patient présentant un syndrome des anti-phospholipides secondaire

V -10-2 atteintes oculaires :

Divers tableaux oculaires ont été relatés dans le SAPL : occlusion de veine ou d'artère centrale de la rétine, vasculopathie vaso-occlusive rétinienne diffuse (occlusion de l'artère centrale de la rétine, occlusions artériolaires rétinienne multifocales ou occlusion veineuse rétinienne) parfois sévère.

Vasculopathie est d'autant plus sévère qu'elle est bilatérale. Par ailleurs, une neuropathie optique ou d'autres manifestations plus rares à type de télangiectasies conjonctivales, épisclérite, kératite limbique ont été rapportées. Le signe le plus fréquent semble être un aspect tortueux des veines. (199)

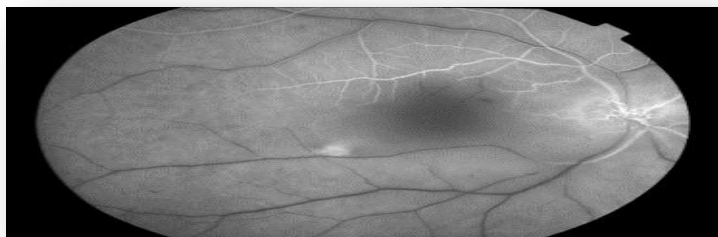


Figure37 : Angiographie en lumière anérythre de l'œil droit : dilatation veineuse, engrainement artériel, hémorragies rétinienne au cours de SAPL.

V -10-3-atteinte hématologiques :

Le SAPL peut se traduire dès le début par une baisse du taux de plaquettes, qui sont les éléments du sang responsables de la coagulation (on parle dans ce cas de thrombopénie). Ces plaquettes peuvent être détruites par les anticorps nocifs. Le risque d'hémorragie lié à la baisse du nombre de plaquettes est cependant très faible. Par ailleurs, une anémie peut survenir chez certains malades. Elle correspond à un taux insuffisant d'hémoglobine dans le sang (l'hémoglobine est la protéine contenue dans les globules rouges et qui transporte l'oxygène)(197)

Des syndromes hémorragiques ont aussi été observés dans certains SAPL avec des Ac anti-prothrombine responsables d'une hypo-prothrombinémie. (185)

V -11 Différence entre syndrome des anti-phospholipides primaire et syndrome des anti-phospholipides secondaire et au lupus érythémateux systémique :

On parle de SAPL primaire, Lorsqu'on n'a trouve aucune pathologie associée, nouvelle maladie individualisée depuis moins de 10 ans. Il apparait maintenant que le SAPL primaire



est assez fréquemment familial. En effet, on trouve dans la famille de certains patients d'autres cas de SAPL, d'autres connectivites, des thromboses sans marqueurs biologiques, ou bien des APL sans thromboses. (200)

Ainsi dans plus de la moitié des cas, le SAPL ainsi défini est associé à une connectivite, une maladie infectieuse, ou un néoplasme, c'est le SAPL dit secondaire(60). Les caractéristiques cliniques et sérologiques de l'APS «primaire» (PAPS) sont similaires à celles de l'APS secondaire. (201)

Le lupus érythémateux systémique (LES) est la maladie systémique la plus fréquemment associée au SAPL. Les études prospectives montrent que la prévalence des APL au cours du LES est de 40 à 50 %, mais dans une étude récente la prévalence des anticorps anticardiolipine est de 16 % seulement. Les patients lupiques porteurs d'APL font des thromboses beaucoup plus fréquemment que les lupiques dépourvus d'APL. (202)

La distinction entre LEAD et SAPL est parfois difficile à établir si on se rappelle, d'une part, que certains critères de classification du LES peuvent se rencontrer dans le SAPL et d'autre part, que des anticorps anti phospholipides sont observés chez 30 à 40 % des malades souffrant de LES indépendamment du SAPL. 10 à 15 % seulement des LES présentant des manifestations cliniques entrant dans la classification du SAPL. La distinction entre SAPL primaire et SAPL secondaire à un LES est ainsi parfois difficile. Piette et al. ont proposé des critères d'exclusion du SAPL primaire. (202)

VI-Le diagnostic biologique :

Les deux critères biologiques les plus anciens introduits dans la définition du SAPL sont la présence d'un LA et d'anticorps anticardiolipine (aCL). Lors de la révision des critères biologiques publiée en 2006, les principaux points à noter sont l'introduction des anticorps anti-B2GPI comme critère biologique plus spécifique du SAPL que les aCL, l'introduction d'un seuil de positivité fixé > 99^e percentile, ainsi que la nécessité d'attester la persistance des aPL pendant au moins 12 semaines.

VI-1 Sérologie syphilitique :

- ✓ Le sérodiagnostic de la syphilis est bien standardisé, peu coûteux et fiable. Dans la majorité des cas, l'association d'un test spécifique de tréponématose TPHA et d'un test non spécifique VDRL est suffisante pour affirmer ou infirmer le diagnostic.
 - TPHA (treponema palladium haemagglutination assay)
La réaction est spécifique de tréponématose, elle ne permet pas de différencier les anticorps syphilitiques des anticorps dirigés contre les tréponématoses endémiques non vénérienne (pian, bejel, pinta). Le TPHA se positive au tour du jour du chancre.
 - VDRL (venereal disease research laboratory) Il met en évidence, dans le sérum de patient, des anticorps anti-cardiolipidiques. (203)

La sérologie syphilitique sera très largement utilisée à partir de 1914 pour de larges campagnes de dépistage de la maladie chez les militaires, les candidats au mariage, les femmes enceintes. Celles-ci vont révéler un nombre important de sujets ayant un test positif sans aucune manifestation clinique de syphilis. Le terme de "sérologie faussement positive" est introduit par Moore et Mohr en 1952. Celle-ci s'observe surtout dans les maladies infectieuses non syphilitiques ainsi que les maladies auto-immunes et en particulier le lupus

érythémateux disséminé (LED) et le syndrome des anti-phospholipides. La sérologie faussement positive deviendra même un des critères du diagnostic du LED établi par la Société Américaine de Rhumatologie(204)

Causes infectieuses	Causes non infectieuses
Bactériennes : lèpre, tuberculose, pneumococcie, leptospirose, borréliose, scarlatine	Grossesse
Virales : varicelle, oreillons, mononucléose infectieuse, hépatite virale, rougeole, VIH	Toxicomanie intraveineuse
Parasitaires : paludisme...	Hépatopathie chronique
	Gammopathie monoclonale
	Lupus érythémateux systémique
	Syndrome des antiphospholipides
	Cancers

^a Les positivités non tréponémiques du TPHA et du FTA sont exceptionnelles (lupus systémique, maladie de Lyme...).

Tableau 03: les fausses sérologies de la syphilis Cause non troponémique d une positivité du VDRL(a).

VI-2- La détection des anticorps :

Les anticorps anti-phospholipides mis en évidence soit par des techniques immunologiques, le plus souvent ELISA pour les anticorps anti-cardiolipines (aCL), anti-β₂-glycoprotéines I (anti-β₂-GPI), soit par des tests de coagulation phospholipides-dépendants mettant en évidence l'anticoagulant circulant de type lupique (lupus anticoagulant = LA) ou anticoagulant circulant de type anti-prothrombine. (205)

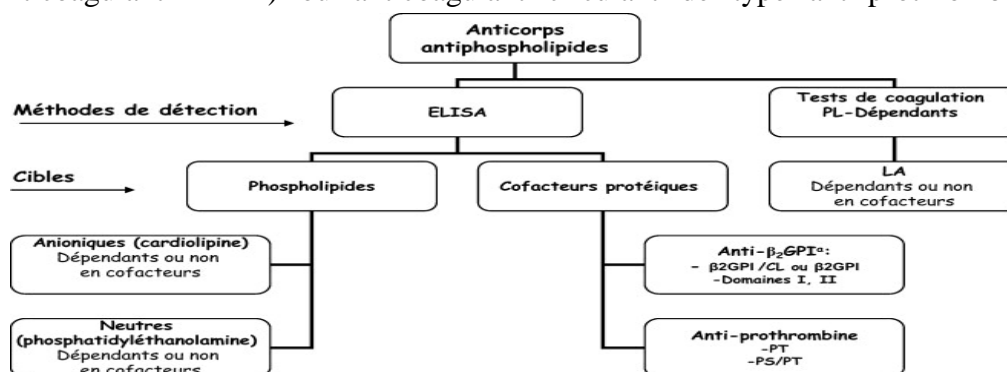


Figure 38: les méthodes de recherche des anti-phospholipides.

VI-2-1-Tests de coagulation :

Les tests de coagulation dépendant des phospholipides peuvent être perturbés en présence d'un anticoagulant circulant. L'existence ou l'importance de la perturbation des tests dépend d'une part de la sensibilité du test utilisé et, d'autre part, de la nature de l'anticoagulant circulant présent. Tous ces tests servent au dépistage des anticoagulants circulants et certains d'entre eux permettent également de réaliser un test de confirmation en neutralisant l'anticorps présent par l'apport de phospholipides exogènes. (206)

VI -2-1-1-La détection d'un anticoagulant circulant :



Ce sont des aPL qui allongent les tests de coagulations dépendant des phospholipides. (17)
Les recommandations édictées par l'ISTH comportent 4 étapes dans le diagnostic biologique d'un lupus anticoagulant (LA) :

Allongement de tests de dépistage, non correction après mélange avec un plasma normal, confirmation de la dépendance en PL, et, enfin, exclusion d'autre coagulopathie associée. (205)

VI -2-1-1-1 Phase pré-analytique :

- ✓ Il est capital de travailler sur un échantillon de plasma citrate dépourvu le plus possible de plaquettes résiduelles ($< 10 \times 10^9/L$) pour éviter la neutralisation de l'anticoagulant circulant par les phospholipides issus de la lyse des plaquettes.
- ✓ si l'échantillon est testé après décongélation. Dans ce but, il est recommandé essentiellement une double centrifugation à 2 500 g pendant 15 minutes à 15 °C séparée par une décantation en tube plastique.
- ✓ Une autre technique utilisable est la filtration du plasma sur filtre à pores de 0,22 μm .
- ✓ Il faut, comme pour tous tests d'hémostase, disposer des informations concernant le traitement reçu par le patient, et la présence d'héparines (héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire) peut entraîner essentiellement des faux positifs, être détecté par la réalisation d'un temps de thrombine.
- ✓ La recherche d'anticoagulant circulant, si elle est possible chez le patient recevant un traitement par antivitamines K, est vivement déconseillée chez les patients sous héparinothérapie. (205)

VI-2-1-1-2 Étape de dépistage :

VI-2-1-1-2-1 Prolongation d'un test de dépistage de coagulation phospholipide dépendant :

Compte tenu de la grande hétérogénéité des LA, aucun test ne permet, à lui seul, de détecter l'ensemble des LA, il est donc recommandé d'effectuer au moins deux tests explorant deux segments différents de la cascade classique de la coagulation. (206)

A- Temps de céphaline avec activateur (TCA)

La sensibilité du TCA au LA est extrêmement variable et est comprise entre 50 et 70 % .Elle dépend du réactif utilisé et, plus précisément, de sa richesse et de sa composition en phospholipide, ainsi que de l'activateur employé avec par ordre décroissant de sensibilité : La silice, l'acide ellagique, le kaolin, la celite.

La sensibilité du TCA est affectée par toute augmentation significative du facteur VIII ou du fibrinogène (inflammation, grossesse). De même, des résultats faussement positifs des TCA avec les plasmas ayant une concentration élevée en CRP (C-reactive protein) dans les syndromes inflammatoires sont rapportés.

Un TCA normal n'élimine pas la présence d'un LA. Il est recommandé d'utiliser des réactifs pour TCA pauvres en PL, en particulier phosphatidylserine, et dont la sensibilité a été prouvée par des études. (207)

B- Temps de venin de vipère Russell diluée (dRVVT)

Il fait intervenir un venin capable d'activer directement le facteur X en présence de phospholipide. Dans le dRVVT, on utilise la formule : temps du malade/temps du témoin.



Le test est positif pour un ratio supérieur à 1,20. Il n'est pas influencé par les déficits en facteurs de la voie endogène, en facteur VII ou par la présence d'anticorps contre ces facteurs.
207

Le dRVVT est plus spécifique vis-à-vis des LA que le TCA. Certains tests de dépistage ne sont plus recommandés actuellement par manque de spécificité et une grande variabilité des résultats inter-laboratoire.
206

C-Temps de coagulation avec kaolin ou silice colloïdale Les PL sont apportés à l'état de trace par le plasma à tester. Ces tests sont sensibles aux déficits en facteur de coagulation et peu spécifiques des LA.
207

D-Le temps de thromboplastine diluée (TTD)

Le temps de Quick plasmatique est très peu sensible aux lupus anticoagulants, il ne sera allongé, de façon significative, qu'en présence de LA très puissants, et, surtout s'il existe une hypoprothrombinémie associée. Il est relativement peu spécifique car affecté par la diminution des facteurs II, V, VII et X, et la présence d'héparine. La présence d'anti-facteur VIII peut également être responsable de faux positifs. Le principe du TTD est une sensibilisation du temps de Quick plasmatique en utilisant une forte dilution de la thromboplastine (le plus souvent au 1/500^e) dans du CaCl₂ 0,025 M.
206

E-Temps de venin de vipère Taipan Ratio Textarine/ écarine : ne sont plus recommandés.
207

VI-2-1-1-2-2 Mise en évidence d'une activité inhibitrice : (205)

L'identification de l'effet inhibiteur nécessite la réalisation d'épreuve de correction, consistant à effectuer les tests de dépistage retrouvés allongés sur un mélange du plasma à tester avec un pool de plasma normal. La présence d'un inhibiteur se traduit par une absence de correction ou un raccourcissement insuffisant de l'allongement du test de dépistage à l'opposé l'obtention d'une correction est en faveur d'un véritable déficit d'au moins un des facteurs explorés par le test.

La préparation du plasma normal obéit aux mêmes règles que celle de l'échantillon à tester :

- pool de plasmas frais (au moins 20), dépaqueté par double centrifugation, voire filtration, pouvant être conservé quelques mois à - 80 °C ou quelques semaines à - 20 °C.

L'effet inhibiteur du LA est de type inhibiteur immédiat contrastant avec les inhibiteurs spécifiques du facteur VIIIc dont l'action inhibitrice dépend du temps (2 h d'incubation).

Une activité inhibitrice progressive peut cependant être mise en évidence pour environ 10 % des lupus anticoagulants par l'incubation du mélange 2 h à 37 °C.

Pour le TCA et le TCK, la correction ou non de l'allongement du test de coagulation peut être évaluée en utilisant l'indice de Rosner (IR).

- IR .
- Si $IR \geq 15$ en faveur d'un anticoagulant circulant.
- $IR < 12$ en faveur d'un déficit en facteur.
- IR entre 12 et 15, il est douteux.

VI-2-1-1-2-3 Etape de confirmation de la dépendance en phospholipides : (205.206)

Cette étape permet le diagnostic différentiel entre les LA et les inhibiteurs dirigés contre un facteur de la coagulation.



CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Dans le cas des LA, la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur est confirmée par la réalisation d'un test de neutralisation en présence de forte concentration de phospholipide. Un raccourcissement du test de coagulation de dépistage initialement allongé en présence de fortes concentrations de phospholipides signe la présence d'un lupus anticoagulant.

Dans le système TCA, ces phospholipides peuvent être apportés sous forme de lysats plaquettaires (test de Triplett), ou sous forme de phosphatidyl ethanolamine en phase hexagonale qui présente l'avantage de ne pas apporter de facteur V, ce qui confère au test une meilleure spécificité (stadot LA Stago).

Les tests de neutralisation utilisant le dRVVT présentent une meilleure spécificité vis-à-vis des LA car insensibles à la présence d'un anti-VIIIc à titre élevé. Cette spécificité est améliorée par réexpression du résultat sous forme de ratio normalisé obtenu en divisant le rapport (dRVVT patient dépistage/dRVVT patient confirmation) par le rapport (dRVVT témoin dépistage/dRVVT témoin confirmation).

VI-2-1-1-2-4 Exclusion d'autres coagulopathies : (205 ; 207)

Il est nécessaire d'éliminer la présence d'une anomalie de la coagulation associée pouvant être aussi responsable de l'allongement des tests de dépistage.

Devant un allongement important du TCA, un dosage des facteurs de la voie intrinsèque doit obligatoirement être effectué afin d'éliminer un éventuel inhibiteur spécifique (anti-VIIIc notamment en raison de son potentiel hémorragique) ou un déficit associé en l'un de ces facteurs.

La mesure chronométrique des facteurs de la voie endogène peut être faussée par la présence d'un LA, entraînant un déficit apparent de l'ensemble des facteurs. Il faut donc réaliser la mesure des facteurs sur des dilutions plus importantes du plasma à tester pour avoir une normalisation du taux des facteurs

Un allongement concomitant du temps de Quick et du TCA doit faire évoquer l'existence d'un LA associé à une hypoprothrombinémie due à la présence d'anticorps anti-pro-thrombine induisant une clairance accélérée du facteur II responsable d'un véritable déficit en prothrombine pouvant s'accompagner d'un syndrome hémorragique sévère. Ce syndrome LA/hypoprothrombinémie acquise a été, le plus souvent, décrit chez l'enfant mais peut se rencontrer également chez l'adulte dans un contexte auto-immun ou infectieux.

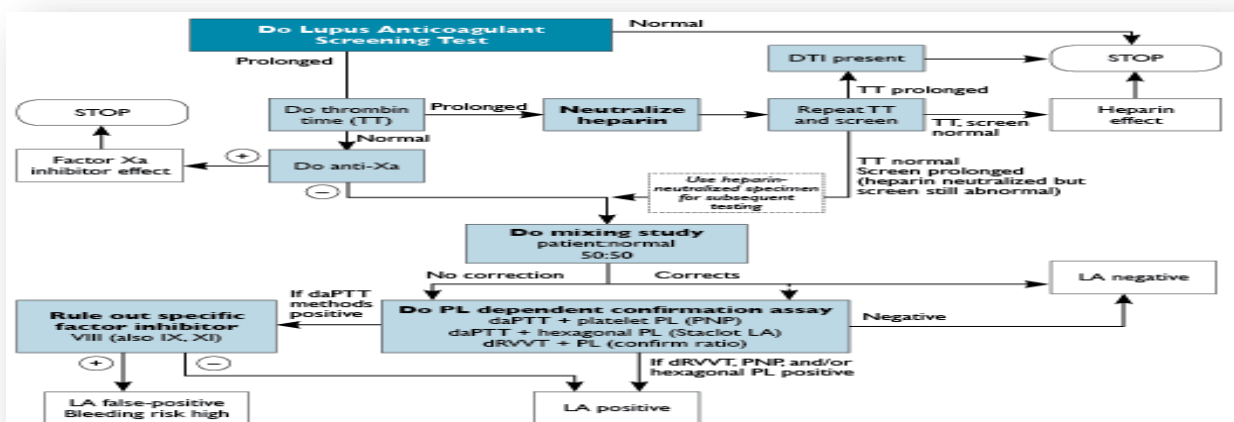


Figure39: démarche de recherche des LA.



VI-2-2- Les anticorps anti-phospholipides détectés par technique immuno-enzymatique :

Dans la famille très hétérogène des anticorps anti-phospholipides, certaines spécificités peuvent être mises en évidence par des techniques immuno-enzymatiques de type ELISA (anti-cardiolipine, anti b2 glycoprotéine I par exemple). La mise en œuvre des tests immunologiques parallèlement aux tests de coagulation est indispensable du fait que les anticorps anti-phospholipides ne sont détectés simultanément par ces deux méthodes que dans 60 % des cas. La notion d'anticorps anti-phospholipides a beaucoup évolué au cours de la dernière décennie, car il a été montré que ces anticorps pouvaient reconnaître différentes structures :

- ❖ des phospholipides isolés, anioniques (phosphatidyl-inositol, phosphatidyl-sérine) ou neutres (phosphatidyl-éthanolamine) ;
- ❖ des complexes phospholipides / cofacteurs protéiques b2 glycoprotéine-I, prothrombine, protéine C, protéine S) ;
- ❖ des cofacteurs seuls, indépendamment de toute liaison avec les phospholipides.

Devant l'extrême diversité des anticorps recherchés par les différentes trouses, il est très important de bien maîtriser les paramètres méthodologiques propres à chaque trousse et de définir la valeur diagnostique à accorder aux résultats. Parmi tous les anticorps détectés dans le SAPL, les anticorps les plus fréquemment recherchés en pratique courante sont les anticorps anti-cardiolipine (206)

VI-2-2-1-Anticorps anti-cardiolipine :

Le premier test radio-immunologique destiné à rechercher les anticorps dirigés contre des antigènes phospholipidiques a été proposé en 1980 par Smolarsky .Ce test a été rapidement abandonné au profit d'un test ELISA sensible mais peu spécifique recherchant les anticorps anti-cardiolipine .Le développement de tests ELISA a permis d'observer que ces anticorps étaient fréquemment retrouvés chez des patients lupiques ayant par ailleurs des manifestations thrombotiques sévères. Néanmoins, une grande hétérogénéité clinique a rapidement été constatée, certains sujets ayant des anticorps anticardiolipine en dehors de toute manifestation clinique. Cette observation a permis dès 1990 de distinguer 2 types d'auto-anticorps :

Des anticorps dirigés contre les phospholipides anioniques (cardiolipine) seuls et des anticorps dirigés contre un complexe cardiolipine/ cofacteur. Le support de cette activité cofacteur s'est révélé être la b2 glycoprotéine-I, apportée initialement par les sérums animaux de veau ou de bœuf contenus dans les tampons de saturation des tests ELISA .Ainsi en fonction du réactif utilisé et plus particulièrement de la composition des tampons de dilution et/ou de saturation (sérums animaux, gélatine), on détecte soit des anticorps anticardiolipine b2 GPI- dépendants, soit des anticorps anticardiolipine b2 GPI- indépendants (mis en évidence par des tests en l'absence de cofacteurs). C'est pourquoi des trouses ELISA détectant spécifiquement des anticorps anti b2 glycoprotéine I ont été développées. Compte tenu de leur implication clinique, il est aujourd'hui recommandé d'utiliser des réactifs mettant en évidence des anticorps anticardiolipine b2GPI dépendants (206)

Les tests Elisa-aCL ne permettent pas de distinguer les aCL dépendants en cofacteur présents au cours du SAPL des aCL induits au cours de pathologies infectieuses .Cela souligne la nécessité de réaliser d'autres tests dont la recherche d'anticorps anti-β2GPI et de répéter les tests à 12 semaines d'intervalle afin de confirmer au plan biologique le SAPL.208

- ✓ Le chauffage du sérum à 56 °C, parfois réalisée pour inactiver le VIH, est fortement déconseillée, car l'agrégation des IgG qui en résulte est une source de faux-positifs dans l'ELISA aCL.
- ✓ L'expression quantitative des résultats en unités GPL et MPL (respectivement pour les IgG et les IgM aCL) n'empêche pas les disparités de résultats inter laboratoires, et des taux d'aCL faiblement supérieurs à la normale doivent être interprétés avec prudence. Les différences de seuil de positivité d'une trousse commerciale à l'autre sont importantes, pouvant aller de cinq à 25 unités GPL ou MPL208

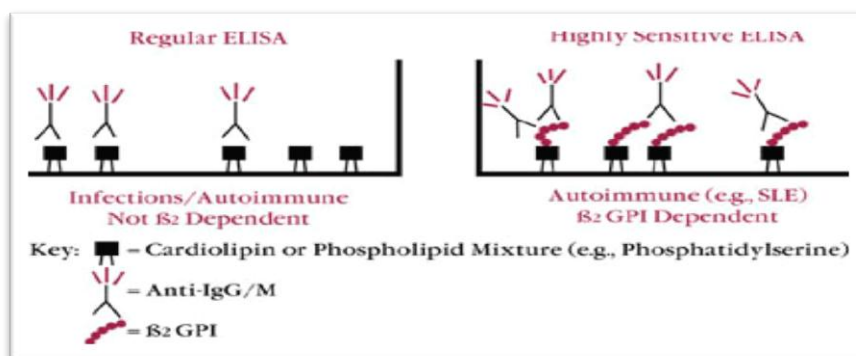


Figure 40: Elisa anti-cardiolipine (ACA).

VI -2-2-2-La détection des anticorps anti β2GPI: (209)

La possibilité de détection directe des anticorps anti-β2GPI, en l'absence de phospholipides (β2GPI–Elisa) a été décrite par plusieurs équipes au début des années 1990. Cette détection impose l'utilisation de microplaques particulières, constituées de polystyrène irradié ou de chlorure de polyvinyle.

L'irradiation des plaques, en créant des résidus carbonyle chargés négativement, mime le changement conformationnel de la β2-GPI induit par leur liaison aux PL, et surtout augmente la densité antigénique au fond des puits permettant une meilleure fixation des anticorps qui ont une faible affinité.

Les anticorps les plus pathogènes reconnaissent une séquence peptidique sur le domaine 1 de la β2GPI induisant une dimérisation de cette dernière et augmentant son affinité pour les PL anioniques.

L'antigène immobilisé sur plaque irradiée est de la β2-GPI humaine purifiée et le tampon de saturation et de dilution ne contiendra pas de β2-GPI, ce β2-GPI ELISA souffre du même manque de standardisation que son aîné, le CL-Elisa, et un effort de standardisation de ces deux Elisas est actuellement entrepris dans le cadre du forum européen sur les anticorps anti-phospholipides.

L'interprétation a montré que la cause principale de variabilité est la qualité de la préparation de la β2-GPI dont les étapes de purification peuvent induire des modifications structurales modifiant l'expression des épitopes.



.

VI-2-2-3- isotype recherché :

Certains kits permettent la détection simultanée des deux isotypes, IgG et IgM. L'isotype IgG est le plus associé au SAPL et l'isotype IgM est plus rare. On peut donc utiliser des tests permettant la mise en évidence de ce seul isotype. Cependant, certaines patientes présentant un SAPL purement obstétrical, présentent une positivité IgM de façon isolée, illustrant la nécessité de rechercher ces isotypes IgM en cas de forte suspicion clinique de SAPL. (210)

La place des anticorps d'isotype IgA dans le diagnostic du SAPL n'est pas encore parfaitement définie. Actuellement, la classification de Sidney n'intègre pas les IgA dans le diagnostic, faute d'argument suffisant. Les b2GPI d'isotype IgA semblent être associés de façon plus forte que les aCL d'isotype IgA aux manifestations cliniques du SAPL, mais de manière insuffisante pour qu'ils soient intégrés dans les critères diagnostiques du SAPL. La présence d'aCL d'isotype IgA permet de définir un sous-groupe de patients ayant un SAPL avec une thrombocytopenie, des ulcères cutanés ou des lésions de vascularite. L'intérêt de ces anticorps est néanmoins faible en comparaison aux aCL d'isotype IgG ou IgM. En effet, les aCL d'isotype IgA sont rarement présents de façon isolée. Les aCL d'isotype IgA ne peuvent donc être utilisés à des fins diagnostiques. (210)

VI-2-2-4 Discordances entre l'anti-b2GPI et l'anti-cardiolipine, par ELISA(205) :

La double positivité des Elisa aCL et anti-b2GPI est l'éventualité la plus fréquente dans le cadre du SAPL, mais des discordances peuvent apparaître (La plupart des anticorps anti-b2GPI ne sont pas spécifiques d'espèce (> 80 % d'homologie entre les b2GPI humaine et bovine), Cependant certains anticorps de classe IgM réagissent uniquement avec la protéine humaine

- ✓ **résultats ACL positif et anti-b2-GPI négatif :** Ces anticorps correspondent aux, vrais ACL, b2-GPI-indépendants et sont classiquement observés, de façon transitoire, au cours des infections. Certains de ces anticorps peuvent avoir une spécificité d'espace ne reconnaissant que la b2-GPI bovine présente dans le tampon utilisé pour l'ACL Elisa. On pourra observer ce profil immunologique (ACL+/a-b2-GPI-) dans d'authentiques SAPL, en effet si de nombreux travaux soulignent la meilleure spécificité des anti-b2-GPI vis-à-vis des critères cliniques du SAPL, ils ont également une moins bonne sensibilité que les ACL, ne dispensant donc pas de la recherche de ces derniers. Ceci a été bien montré par une étude de Sanmarco et al. Enfin signalons que d'autres cofacteurs protidiques des aCL ont récemment été décrits.
- ✓ **Résultats ACL négatif et anti-b2-GPI positif :** De rares anticorps anti-b2-GPI sont dirigés contre des épitopes rendus inaccessibles par l'interaction b2-GPI/phospholipide, ces anticorps pouvant se rencontrer dans des SAPL cliniques. Certains anticorps, volontiers d'isotype IgM, ont une spécificité d'espèce reconnaissant la b2-GPI humaine (utilisée dans le b2-GPI-Elisa), mais non la b2-GPI animale (prépondérante dans le CL-Elisa)



aCL +/- anti-b2GPI-	aCL - /anti-b2GPI+
Vrais aCL (b2GPIindépendants) infections, tumeurs... Anticorps (hétérophiles auto anticorps) spécifiques de la b2GPI bovine	Anticorps spécifiques de la b2GPI humaine (IgM surtout) Pas de reconnaissance de la b2GPI liée à la cardiolipine (épitopes à proximité du site de liaison des phospholipides)

Tableau04: Discordances entre Elisa anti-b2GPI et anticardiolipine

VI-2-2-6 Autres cibles antigéniques :

VI-2-2-6 -1 Les anti-prothrombine (211) :

Les anticorps anti-prothrombine ont une activité anticoagulante quasiment spécifique d'espèce vis-à-vis de la prothrombine. Elle est essentiellement dirigée contre la prothrombine humaine et dans les tests ELISA, bien que les anticorps anti- prothrombine reconnaissent aussi bien la prothrombine D'origine humaine que bovine, leur réactivité est nettement supérieure avec la première .Ces observations suggèrent une reconnaissance d'epitopes non conservés dans l'évolution. Comme les anticorps anti-b2-glycoprotéine 1, les anticorps anti-prothrombine réagissent avec la protéine cible unique ment Lorsque celle-ci est immobilisée sur une surface anionique, c'est-à-dire, sur des phospholipides anioniques ou des plaques ELISA irradiées (l'irradiation augmente le nombre de charges négatives à la surface des plaques). Les mêmes hypothèses, que celles proposées pour les anticorps anti-b2-glycoprotéine I, ont été avancées pour expliquer la nécessité d'un tel support pour l'interaction des anticorps avec la prothrombine :

- un changement de conformation consécutif à la liaison avec des surfaces anioniques induirait des néo-épitopes reconnus par ces anticorps
- ces anticorps seraient de faible affinité et leur réactivité nécessiterait une forte densité d'antigène immobilisé. (211)

Mais comme pour les anticorps anti-b2-glycoprotéine I, les anticorps anti-prothrombine pourraient être hétérogènes quant leur spécificité antigénique, certains reconnaîtraient des néo- épitopes alors que d'autres reconnaîtraient des epitopes natifs.

La présence d'anticorps anti-prothrombine chez des patients ayant une hypoprothrombinémie acquise et un LA suggère une diminution de la prothrombine sérique via la formation et l'élimination de complexes immuns circulants, prothrombine-anticorps anti prothrombine .Dans cette hypothèse, on peut envisager, alors, que chez ces patients, les anticorps sont de forte affinité et reconnaissent la prothrombine sous sa forme native. D'après ARVIEUX et col. (2), les deux isotypes, IgG et IgM, sont retrouvés avec une fréquence similaire dans les sérums aPT positifs. (211)

VI-2-2-6 -2 Anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (211) :

Les aPE, contrairement aux anticorps anticardiolipine (aCL), sont rarement recherchés en routine. Aussi, leur prévalence dans les maladies auto-immunes, lupus ou syndrome des anti-phospholipides, est mal connue. Elle varie de 15 % 70 % selon les études .Cette variabilité



est due à des différences dans les modes de sélection des patients, dans la nature de l'isotype des aPE mis en évidence, et surtout des différences dans les conditions techniques du test Elisa utilisé.

Les aPE sont mis en évidence par Elisa. Il n'y a pas de standardisation du test et les résultats peuvent différer d'un laboratoire à l'autre selon les conditions techniques et les réactifs utilisés. Il n'existe pas encore de test commercialisé permettant la détection de ces anticorps, en revanche, certains kits Elisa utilisent, comme antigène, un mélange de phospholipides anioniques et neutres contenant de la phosphatidylethanolamine. Ces tests ne sont pas standardisés. La réalisation d'un test ELISA pour la détection des aPE doit tenir compte de l'importance de certains paramètres.

Comme les anticorps dirigés contre les phospholipides anioniques, les aPE nécessitent la présence de cofacteurs plasmatiques pour interagir avec le phospholipide dans le test Elisa. Deux protéines plasmatiques ont été identifiées comme étant les cofacteurs les plus fréquemment associés aux aPE : les kininogènes de haut et de bas poids moléculaire. La préécalikrine ou le facteur XI pourraient aussi être impliqués, mais plus rarement. Ainsi, comme les anticorps anti-cardiolipine, les aPE reconnaissent un complexe cofacteur-phospholipide. SUGI et col. ont montré que certains aPE reconnaissent le complexe PE-kininogènes mais pas la PE ni les kininogènes seuls. Enfin, selon certains auteurs, il semble que le degré de dépendance en kininogènes des aPE soit très variable d'un isotype à l'autre : l'isotype IgG étant très dépendant et l'isotype IgM peu.

Contrairement aux anticorps anti-cardiolipine pour lesquels l'isotype IgG est le plus fréquent, dans le cas des aPE c'est l'isotype IgM qui prédomine. Les deux isotypes, IgG et IgM, peuvent être présents simultanément ou isolément. Les associations entre la présence d'un isotype donné et un risque thromboembolique varient selon les études. Pour certains auteurs, il n'y a pas d'association préférentielle), pour d'autres, plus nombreux, c'est l'isotype IgM qui serait le plus associé avec des anomalies thrombotiques et des atteintes vasculaires cutanées observées en présence ou en absence d'une maladie auto-immune. L'isotype IgG serait plus fréquent au cours du lupus. (211)

Association de aPE avec les anticorps anti-phospholipides anioniques aCL ou LA (211 ; 205) :

Dans les maladies auto-immunes, lupus ou syndrome des anti-phospholipides, la plupart des études ont montré que les aPE étaient associés de façon significative à la présence d'anticorps dirigés contre des phospholipides anioniques, LA et/ou aCL. Pour certains auteurs, le risque de thromboses ou de pertes fœtales à répétition est plus élevé chez des patients lupiques ayant à la fois des aPE et des anticorps anti-phospholipides anioniques que chez ceux n'ayant que des anticorps anti-phospholipides anioniques. Mais une telle association n'est pas la règle générale puisque, dans certains cas, la présence d'aPE est indépendante de celle des LA ou des aCL. En dehors des maladies auto-immunes, les aPE ont été décrits comme les seuls anticorps antiphospholipides détectés chez des patients ayant eu des accidents thrombotiques ou des pertes fœtales à répétition. Anticorps antiphosphatidylcholine (aPC). Ce sont des anticorps de type IgM dont la détection ne semble pas dépendre de la présence de la b2 glycoprotéine-I. Ces anticorps seraient associés aux anémies hémolytiques auto-immunes idiopathiques ou secondaires au lupus



VI-2-2-6 -3 Anticorps dirigés contre la protéine C, la protéine S et anticorps anti-annexine V :

Ces anticorps ne sont actuellement étudiés que par quelques équipes très spécialisées. Une étude récente a étudié les prévalences respectives des anticorps dirigés contre la protéine C, la protéine S et des anticorps anti-annexine V chez des patients lupiques en fonction des complications cliniques de ces patients. Les résultats de cette étude montrent que les anticorps anti protéine S et anti-protéine C constitueraient un facteur de risque de thrombose veineuse, alors que les anticorps anti-annexine V seraient plutôt associés à un risque de perte fœtale chez ces patients. Les anticorps anti-protéine S peuvent être notamment étudiés par deux types de techniques : d'une part des techniques ELISA et, d'autre part, une technique très spécialisée :

la résonance plasmonique de surface. L'utilisation de cette dernière technique pourrait permettre de distinguer la présence d'anticorps anti-protéine S associés à un risque thrombotique d'anticorps anti-protéine S non associés à ce risque. Pour certains auteurs, la recherche d'anticorps anti-annexine V devrait être réservée à des patients ayant fait une thrombose de localisation inhabituelle et aux situations cliniques dans lesquelles l'expression clinique du SAPL est récurrente chez le patient. (206)

VI-2-3 Autres investigations para-cliniques :

VI -2-3- 1- Imagie :

L'IRM montre le plus fréquemment deux types d'anomalies chez les patients porteurs d'aPL et présentant des manifestations neurologiques :

Des images séquentielles d'accidents ischémiques cérébraux et des hyper-signaux T2 multiples de la substance blanche mesurant quelques millimètres. Les accidents ischémiques concernent surtout le territoire sylvien et ses branches, ils peuvent être multiples, plutôt de topographie sous-corticale. Les lésions atteignent plus rarement le tronc cérébral ou le cervelet.

L'angio-RM peut montrer des lésions sténosantes intracrâniennes, voire l'occlusion d'une artère ou d'une branche intracrânienne. Bien que ces anomalies IRM ne soient pas spécifiques, le diagnostic de SAPL devra être évoqué lorsque ces lésions surviennent chez des sujets jeunes, de moins de 50 ans, en particulier lorsque aucun facteur de risque thrombotique n'est retrouvé.

VI-2-3- 2- Histo-pathologie :

- ❖ La réalisation d'une biopsie rénale (PBR) revêt un caractère particulièrement complexe dans ce cadre. Une publication de 2012 encadre les pratiques et recommandations de la biopsie rénale. La situation où la PBR est le plus aisément réalisable est celle du diagnostic initial de néphropathie distale associée au SAPL, avant la mise en route du traitement anticoagulant. En effet, étant donné la spécificité des lésions rénales du SAPL, la PBR doit être de taille significative et contenir de la corticale superficielle. Ces exigences sont difficilement compatibles avec la réalisation d'une PBR par voie transjugulaire bien que certaines équipes en aient l'expérience. à l'inverse, la PBR par voie transcutanée peut être contre indiquée en raison :
 - ✓ du haut risque thrombotique lié au facteur pro coagulant empêchant l'arrêt des anticoagulants (avec risque de déclencher un CAPS à leur arrêt)



- ✓ du risque hémorragique lié à l'utilisation des anticoagulants. (190)
- ❖ les lésions cutanées peuvent constituer le seul élément clinique du syndrome à condition que la thrombose soit confirmée histologiquement et qu'il ne s'agisse pas d'une phlébite superficielle. La thrombose cutanée est aisément détectable sur les biopsies provenant de lésions pseudo-vasculitiques et des nécroses extensives, plus difficilement sur celles provenant des lésions d'atrophie blanche et exceptionnellement dans celles prélevées sur les mailles ou entre les mailles du livédo qui est la manifestation cutanée la plus fréquente. (183)

VI-2-3-3- Hémogramme :

Le SAPL, qu'il soit primaire ou associé au LED, peut être révélé par une thrombopénie habituellement modérée (50 à 100 000/ml), sans risque hémorragique important. Elle représente l'atteinte hématologique la plus fréquente, son incidence varie de 22-42% selon séries (206).

VI -2-4 attitude pratique dans la recherche des aPL (212) :

Comme nous l'avons précisé précédemment, la diversité des aPLs est importante. Ces anticorps ne sont pas spécifiques du SAPL, mais certains, et en particulier certaines associations d'aPLs, représentent des outils diagnostiques fort utiles aux cliniciens. De plus, le SAPL est un syndrome qui atteint souvent le sujet jeune et dont le caractère récidivant des accidents thrombotiques est un facteur aggravant. Pour ces raisons, il est primordial de détecter ces anticorps et cette recherche doit se faire en concertation avec le clinicien, d'une part pour définir l'algorithme d'exploration le plus adapté et aussi pour mieux interpréter les résultats. Enfin, il faudra tenir compte des contraintes économiques et éviter des explorations inutiles ou redondantes. (212)

Le choix des trousse ELISA pour la recherche des aCL et des anti-b2-GPI est délicat ; il doit tenir compte des différents paramètres influençant la réactivité et il est important de comparer les performances de plusieurs trousse. Il est conseillé de déterminer par soi-même la valeur seuil en testant au moins 50 sérums normaux, le plus souvent provenant de donneurs de sang et de la situer entre le 97e et le 99e percentile. Chaque manipulation doit comporter des contrôles internes en plus des contrôles fournis par la trousse : 2 sérums positifs testés dans plusieurs manipulations et dont le taux est stable d'une manipulation à l'autre (un avec un taux moyennement positif et un autre avec un taux limite. Un contrôle fortement positif est peu informatif sur la reproductibilité du test.) Il faudra interpréter les résultats en fonction des taux obtenus pour ces sérums contrôles. Dans notre laboratoire, nous révélons les anticorps par un antisérum spécifique d'un isotype donné. L'isotype IgG étant le plus fréquent et le plus associé au SAPL, il est recherché en première intention. Les anticorps d'isotype IgM ne sont recherchés qu'en présence d'un tableau clinique évocateur d'un SAPL et en absence d'aCL et d'anti-b2-GPI d'isotype IgG.

L'interprétation des résultats doit tenir compte de certaines données cliniques et biologiques comme :(211)

- l'âge du patient (la prévalence des aCL est augmentée chez les personnes âgées et chez les enfants pour qui la présence de ces anticorps est le plus souvent asymptomatique. Chez les enfants, elle serait la conséquence d'infections)



- une infection récente
- une hypergammaglobulinémie. Dans ce cas, il faut soustraire la réactivité non spécifique Du sérum.

Si la trousse utilisée par le laboratoire ne le permet pas, il convient D'envoyer le sérum dans un centre spécialisé où un tel procédé se pratique

Devant toute suspicion de SAPL, il est indispensable de rechercher les anticorps suivants : LA, aCL et anti-β2-GPI. La présence simultanée de ces trois paramètres renforce un risque de SAPL chez un patient. En l'absence d'anomalies cliniques, la positivité de ces trois anticorps impose un suivi régulier du patient. La recherche des aPE apporte un complément d'information dans certaines situations cliniques mais elle n'est pratiquée que dans les laboratoires spécialisés.

VI-3- la classification biologique du SAPL :

En 2004, à Sydney, une conférence préalable du 11e Congrès international des aPL a permis la révision des critères de Sapporo 1999 , et publiée comme consensus en 2006 : critères de Sydney 2006 (213).

Présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides si il y a mise en évidence de l'un au moins des critères cliniques et l'un au moins des critères biologiques.

Seules les manifestations cliniques et biologiques indiquées dans le tableau ci-dessous permettent de parler de SAPL. Les autres manifestations peuvent être présentes et peuvent aider au diagnostic mais elles ne font pas partie des critères de classification. Ces dernières ne peuvent donc pas à elles seules, nous permettre de dire que nous sommes en présence d'un SAPL à proprement dit.

Le diagnostic ne peut être retenu s'il y a moins de 12 semaines ou plus de 5 ans entre les manifestations cliniques

La classification du SAPL est réalisée grâce à des critères qui ont été actualisés à la conférence internationale de Sydney de 2006. Ils résumant les manifestations cliniques et biologiques qui permettent de parler de SAPL. Selon ces critères, on peut conclure à la présence d'un SAPL devant l'association d'une au moins des manifestations cliniques caractéristiques et reconnues et la mise en évidence sur le plan biologique d'aPL par le biais d'une technique de référence.

VI -3-1. Les critères diagnostiques :

Tableau 05 : Critères de classification du syndrome des antiphospholipides (Sydney)

VI -3-2 La démarche diagnostique :

Auparavant, le bilan de première intention comportait la recherche conjointe des LA et des anticorps anticardiolipines (IgG et IgM); leur présence est suffisante pour poser le diagnostic du SAPL devant le contexte clinique évocateur. Alors que la recherche de l'anti β2GPI n'intervenait que dans un second temps dans la démarche diagnostique avec une confirmation de la positivité de ces tests au delà de 12 semaines.

✓ **Actuellement, il est recommandé devant une symptomatologie clinique évocatrice, de prescrire en première intention les trois tests (214) :**

- Recherche-LA



- Recherche d'aCL (Elisa) IgG ± IgM ;
- Recherche d'anti-β2GPI (Elisa) IgG ± IgM.
- ✓ **En seconde intention, il pourra être réalisé une :**
 - Recherche d'aPE (Elisa) IgG et IgM ;
 - Recherche d'aPT (Elisa) IgG et IgM lors de l'association d'une activité LA et d'une hypoprothrombinémie.

VI-3-3 Le diagnostic différentiel :(215)

A-Devant une thrombose vasculaire :

❖ Facteurs de risque acquis :

- De thromboses artérielles : tabagisme, HTA, diabète, hyperlipémie, contraception orale, polyglobulie, hyperviscosité...
- De thromboses veineuses : immobilisation, chirurgie, cancer, syndrome néphrotique, contraception orale, insuffisance cardiaque congestive, obésité....

❖ Facteurs de risque congénitaux :

- Déficits en protéine C, protéine S et antithrombine III.
- Résistance à la protéine C activée (facteur V de Leiden).
- L'allèle 20210 de la prothrombine.
- Polymorphisme de l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène.
- Augmentation du facteur VIII
- Défaut t en facteur XII.
- Dysfibrinogénémie, homocystéinémie....

B-Devant des fausses couches répétées :

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

C-Devant la positivité des marqueurs biologiques :

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

- Les infections (Endocardites bactériennes, Lyme, Syphilis, Mycoplasme, Parvovirus B19, VIH, EBV, Hépatites virales).
- La prise de certains médicaments (bêtabloquants, quinidiniques, neuroleptiques , Interféron-alpha, phénytoïne...). 216
- Cancers solides ou hémopathies malignes (lymphomes).

VI-3-4 Le SAPL séronégatif :

Le SAPL « séronégatif » est une entité qui commence à immerger, qui a été suggérée par des observations de patients présentant des manifestations cliniques de SAPL mais dont les recherches répétées des critères conventionnels biologiques (aCL , anti β2GP1 et LA) restent négatives (215,216).

Par ailleurs, un certain nombre de situations peut négativer ou obérer la recherche des aPL (216) :

- Un LA ne peut pas être recherché de façon exhaustive en présence d'héparine, ou chez les patients traités par des nouveaux anticoagulants oraux.



CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

- Les aPL peuvent disparaître temporairement par consommation en phase thrombotique aiguë.
- Le taux des aPL peut être abaissé au cours d'un traitement par corticoïdes.
- Les différentes techniques Elisa souffrent d'un manque de standardisation.

I-4 Les critères d'exclusion de SAPL primaire :

Le SAPL peut être rencontré en dehors de tout cadre pathologique défini le « SAPL primaire » ou associé à une des maladies systémiques auto-immunes appelé « SAPL secondaire », essentiellement le LED (217). Dans la littérature la forme primaire de la maladie est la plus fréquente. Dans la cohorte européenne la fréquence du SAPL primaire est 53,1%, et la forme secondaire est majoritairement secondaire au LEAD (36,2%).

Les caractéristiques sérologiques et cliniques du SAPL primaire sont similaires à celles du SAPL secondaire, bien que ses caractéristiques cliniques sont plus généralement reconnues en présence d'une autre maladie auto-immune ou inflammatoire (218).

La distinction entre LED et SAPL est parfois difficile à établir si on se rappelle, d'une part, que certains critères de classification du LED peuvent se rencontrer dans le SAPL et d'autre part, que des anticorps antiphospholipides sont observés chez 30 à 40 % des malades souffrant de LED indépendamment du SAPL. Dix à 15 % seulement des LED présentant des manifestations cliniques entrant dans la classification du SAPL.

La distinction entre SAPL primaire et SAPL secondaire à un LEAD est ainsi parfois difficile (219). Piette et al. ont proposé des critères d'exclusion du SAPL primaire.

la présence de l'un quelconque de ces critères n'est pas compatible avec le diagnostic de SAPL primaire :

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

Tableau 05 : des critères d'exclusion du SAPL primaire

VII -Evolution et pronostic :

Les thromboses récurrentes constituent le caractère marquant du SAPL. Les pertes fœtales et les cytopénies (thrombopénie et anémie hémolytique) peuvent être la seule manifestation du syndrome.

Le pronostic à long terme des patients atteints de SAPL est influencé en priorité par le risque de thromboses récurrentes.

Le SAPL n'est décrit que depuis 25 ans et par conséquent il y a peu de publications concernant le pronostic et les effets des APL chez les sujets sains sont peu connus.



Similaire au scénario du LED, au cours du SAPL il y a des patients avec un SAPL léger comme il y a des patients avec une maladie plus sévère et plus récurrente.

VII-1-Le pronostic des individus asymptomatiques porteurs d'aPL :

Une étude prospective incluant 100 patients avec un infarctus cérébral et 90 patients avec des thromboses veineuses ou embolie pulmonaire a montré que les titres élevés d'ACL est un facteur de risque important de thromboses veineuses profondes et embolie pulmonaire mais pas d'infarctus cérébral (220) Cependant d'autres auteurs ont trouvé que les APL est un facteur de risque du premier infarctus cérébral (221) .

Dans une autre étude prospective de type cohorte incluant des sujets sains d'âge moyen, Vaarala et collaborateurs ont trouvé que les titres élevés d'anticorps anticardiolipines est un facteur de risque indépendant d'infarctus myocardique et de mortalité cardiaque avec un risque relatif pour l'IDM de 2.0 par rapport à la population générale. Ce risque est indépendant des autres facteurs de risque comme l'âge, le tabac, l'HTA, l'obésité, l'hyperlipémie. (222)

VII -2-Le suivi à long terme des patients porteurs d'aPL :(223.220):

50 à 70% des patients atteints de LED et porteurs d'APL peuvent développer un syndrome des anticorps antiphospholipides après un suivi de 20 ans Après 6 mois d'arrêt du traitement anticoagulant, Khamashta et ses collaborateurs ont rapporté un risque de récurrence très élevé de 1.3 par patient par an.

- ✓ 29% des patients précédemment diagnostiqués porteurs de SAPL développeraient des épisodes thrombotiques dans le futur après un suivi de 10 ans. En plus, la moitié des patients porteurs d'anticorps (n'ont pas le SAPL) vont développer un SAPL par la suite et que la mortalité à 10 ans était à 10% (4/5 décès étaient directement liés aux thromboses.
- ✓ . La cause de décès chez les patients avec SAPL était un SAPL catastrophique dans 14% des cas, infections secondaires dans 20% des cas, une insuffisance rénale dans 17% des cas, une défaillance cardiaque dans 17% des cas et par accidents dans 3% des cas.
- ✓ Pour les patients avec antécédents d'un premier accident thrombo-embolique idiopathique de type veineux, le risque de récurrence thrombotique est d'environ 6 à 12% dans les premières deux ans qui suivent un traitement anticoagulant de 3 à 6 mois.

VII -3 La morbidité gestationnelle au cours du SAPL :

15 à 20% des femmes porteuses d'APL développent des complications obstétricales avec notamment des pertes fœtales dans 50 à 75% des cas, au cours du SAPL associé au LED, le risque de pertes fœtales est encore plus important 220

Le taux de succès spontané d'une grossesse chez une femme porteuse d'APL et qui a déjà eu une première perte fœtale est inférieure à 10%.ce risque passe à 40% sous aspirine seule et à 71 à 84% sous aspirine faible dose associée à l'héparine.

Malgré la prise en charge par une équipe multidisciplinaire (219) : le taux de naissances vivantes est de 70%, l'incidence de la pré-éclampsie est de 18%, 31% des bébés ont un faible poids par rapport à leur âge gestationnel, 43% de prématurés à 34 semaines et 7% des bébés décèdent à la période néonatale par des problèmes en rapport avec la prématurité.

La grossesse et le post partum sont des périodes à risque de thromboses, dans ces conditions le seul antécédent de thromboses, que le taux des aPL soit élevé ou non, représente un risque de récurrences important (225)



VII -4 Les manifestations cliniques du SAPL associées à un mauvais pronostic :

- **L'HTAP** : C'est une situation sérieuse avec une morbidité et mortalité significative et dont la prévalence est estimée à 3.5 et 1.8 au cours du SAPL primaire et SAPL secondaire au LED respectivement. La prévalence des APL au cours de l'HTAP chronique varie de 10 à 20% des cas (224).

Malgré les procédures médicales et chirurgicales incluant la thromboendartérectomie et la transplantation pulmonaire ou cardipulmonaire, la mortalité en rapport avec l'HTAP reste élevée (220)

- **Les manifestations neurologiques** : l'atteinte du système nerveux central est une cause importante de mortalité et de morbidité au cours du SAPL et la circulation cérébrale est le site le plus fréquent des occlusions artérielles. Une étude européenne de type cohorte a évalué 1000 patients avec **des manifestations neurologiques** pendant une période de 10 ans ; au début de l'étude, il y avait 20.4% porteurs d'IgG aCL et 10.8% porteurs d'IgM aCL et 9.4% avec un LA. Les thromboses étaient la cause la plus fréquente de décès dans les 5 dernières années de suivi et étaient toujours associées au SAPL. L'infarctus cérébral était en cause dans 11.8% suivi de l'IDM dans 7.4% et l'embolie pulmonaire dans 5.9%.
- **L'atteinte cardiaque**: à coté des facteurs de risques traditionnels de la maladie coronarienne (HTA, l'hyperlipémie et l'obésité) la liste peut maintenant s'étendre pour inclure l'âge, le sexe masculin, l'insuffisance rénale et deux nouveaux facteurs de risque : les APL et l'homocystéine .En effet la prévalence des anticorps anticardiolipines chez les malades atteints d'infarctus du myocarde paraît être entre 5 et 15% (224).
- **Manifestation rénales** : La prévalence de l'atteinte rénale au cours du SAPL est de 3%, elle est probablement plus fréquente mais sous-estimée en raison du risque que présente la biopsie rénale chez ces malades souvent hypertendus thrombopéniques et sous traitement anticoagulant (226) Cependant au cours du SAPL catastrophique, l'incidence de l'atteinte rénale varie de 6 à 25%.
- **La néphropathie vasculaire** : La néphropathie vasculaire du SAPL évolue soit lentement vers l'aggravation, soit qu'elle reste stable lorsque le traitement est adapté, soit elle s'aggrave par poussées.
- **Le syndrome catastrophique des antiphospholipides**:

C'est une défaillance multiviscérale accélérée dont le taux de mortalité est de l'ordre de 50% malgré les différentes modalités, thérapeutiques; et dont le traitement fait souvent appel à une hospitalisation en unité de soins intensifs.

VII -Syndrome catastrophique des antiphospholipides :

VII -1 Définition :

Le syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS) ou syndrome d'Asherson a été décrit sous ce terme pour la première fois en 1992. Il s'agit d'une entité rare, concernant moins de 1 % des patients avec syndrome des anti-phospholipides. Le CAPS est caractérisé par la survenue simultanée de thromboses multiples, typiques par leur prédominance microcirculatoire, pouvant conduire à un tableau de défaillance multi-viscérale .Des macrothromboses artérielles ou veineuses peuvent parfois s'y associer. La majorité des données



disponibles sur ce syndrome proviennent du registre international de CAPS créé en 2000. (227)

VII -2 Données épidémiologiques :

L'analyse d'une série rétrospective de 280 cas de SCAP issus du registre a permis de préciser certaines données épidémiologiques.

Le SAPC est une maladie du sujet jeune (âge moyen de survenue : 37 ; 14 ans). Il touche les femmes dans 72 % des cas. Il survient aussi souvent au cours du SAPL primaire (46 %) que chez des patients atteints de SAPL associé à une autre maladie auto-immune, surtout un lupus systémique (40 %) complet ou incomplet (moins de 4 critères de l'ACR), rarement une polyarthrite rhumatoïde, une sclérodémie ou une connectivite mixte. Le SCAP est souvent inaugural du SAPL (46 %).

Il existe dans plus de la moitié des cas (53 %) des facteurs précipitant l'apparition du SCAP.

VII -3 Manifestations cliniques :

Au cours de l'épisode de SCAPL, l'atteinte rénale hypertensive est la plus fréquente (71% des cas) suivie de l'atteinte pulmonaire (64%) : syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et embolie pulmonaire. L'atteinte cérébrale est également fréquente (62%). L'atteinte cardiaque (51%) se présente le plus souvent sous forme d'une insuffisance cardiaque, ou d'un infarctus du myocarde, parfois en association à des lésions valvulaires préalables. L'atteinte cutanée est présente dans 50% des cas avec une livedo reticularis, des ulcères de jambes, des lésions nécrotiques, une gangrène digitale, des hémorragies sous-unguéales, ou des ecchymoses multiples.

VII-4 Les anomalies biologiques le plus souvent observées sont les suivantes:

- ✓ Les aCL d'isotype IgG sont généralement présents à titre élevé chez 83% des patients ; les aCL d'isotype IgM sont moins fréquents. Si ces anticorps n'étaient pas connus au préalable, il convient dans toute la mesure du possible de les rechercher rapidement. Il existe dans plus de 80% des cas un LA mais sa mise en évidence lors de la phase évolutive du syndrome peut être délicate, surtout s'il existe une CIVD
- ✓ Une thrombopénie (<100 G/L) de mécanisme variable (en rapport avec une activation de la coagulation et/ou d'origine auto-immune) est observée chez 46% des patients.
- ✓ Une anémie hémolytique est mise en évidence dans 35% des cas, de type mécanique (schizocytes), liée à une micro-angiopathie thrombotique dans 16 % des cas.
- ✓ Une coagulation intra--vasculaire disséminée (CIVD) a été trouvée chez 15% des patients

VII-5 Critères de classification :

Les critères de classification du CAPS établis en 2003 et modifiés en 2010 sont résumés dans le tableau 09. Le CAPS est défini si les 4 critères suivants sont présents :

- ✓ atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus
- ✓ se constituant en moins d'une semaine
- ✓ avec confirmation anatomopathologique d'une occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu
- ✓ présence d'anticorps anti-phospholipides (aPL) confirmés après au moins 12 semaines.



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 anticardioline et/ou anti-b2-GP1
CAPS certain : présence des 4 critères
CAPS probable
Présence des critères 2, 3 et 4 mais atteinte de seulement 2 organes, systèmes ou tissus
Présence des critères 1, 2 et 3, mais absence de confirmation biologique à au moins 12 semaines d'intervalle, due au décès précoce d'un patient jamais testé pour la --présence d'anticorps antiphospholipides avant la survenue du CAPS
Présence des critères 1, 2 et 4
Présence des critères 1, 3 et 4, avec développement du 3e événement clinique une semaine à un mois après le début du CAPS, en dépit du traitement anticoagulant

Tableau 07 : Syndrome catastrophique des antiphospholipides : consensus international sur les critères de classification

VII-6. Diagnostics différentiels du SCAPL :

✓ les micro-angiopathies thrombotiques au premier rang desquelles figure le purpura

Thrombotique thrombopénique (PTT). Classiquement le PTT associe une atteinte neurologique, de la fièvre, une thrombopénie, une atteinte rénale et une anémie hémolytique (avec schizocytes). Mais l'ensemble de ces atteintes n'est présent que dans 50% des cas de PTT. De plus ces manifestations sont souvent présentes dans le CSAPL. Inversement des Anticorps antiphospholipides sont également observés dans le PTT mais à des titres plus Faibles que ceux observés dans le SCAPL..

✓ la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II auto-immune constitue un

Diagnostic différentiel lorsque les patients sont traités par héparine.

✓ La CIVD aiguë lorsqu'elle survient dans un contexte de sepsis grave peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec le SCAPL .

	<u>SCAPL</u>	<u>PTT</u>	<u>CIVD</u>	<u>TIH</u>
--	---------------------	-------------------	--------------------	-------------------



Mécanisme thrombotique	Anticorps dépendant	Anticorps dépendant ou déficit constitutionnel en ADAMTS 13	Sepsis, cancer, causes obstétricales	Anticorps dépendant
cible antigénique	B2GPI Prothrombine	ADAMTS-13	Mal connus	PF-4
localisation des thromboses	microvaisseaux et parfois veines ou artères	micro vaisseaux	microvaisseaux ; veines et artères	veines artères microvaisseaux
schizocytes		++	±	-
thrombopénie	++	+++	++	++
APL (aCL, LA)	+++	±	±	±

Tableau 07: diagnostics différentiels du SCAPL

VII-7 Physiopathologie du SCAPL :

En raison de la rareté de ce syndrome la pathogenèse du SCAPL a été très peu étudiée et est mal connue. Différents mécanismes sont évoqués:

Le facteur déclenchant du SCAPL étant très souvent une infection, le rôle de celle-ci dans la survenue de la thrombose a été plus particulièrement étudié. Il existe une homologie de structure entre la partie de la β 2GPI reconnue par les anti- β 2GPI et des séquences peptidiques présentes sur certains virus et bactéries. Un mécanisme d'activation cellulaire commun aux infections et au SCAPL a ainsi été évoqué et mettant en jeu le Toll-Like Receptor 4 (TLR-4). Ainsi les anti- β 2GPI activeraient les cellules endothéliales.

VII-8-Mortalité du SCAPL :

La mortalité globale du SAPLC est très élevée, de l'ordre de 45 %. Cependant, l'analyse des patients traités pour SAPLC entre 2001 et 2005 montre une amélioration relative de la survie par rapport à la période antérieure et atteint maintenant 35 % dans les grandes séries .Cela s'explique probablement par une reconnaissance et une prise en charge plus précoces de la pathologie.

VIII-Traitement du syndrome des anticorps antiphospholipides :

Le traitement du syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) n'est que partiellement codifié .Aucune méthode ne permettant actuellement de faire disparaître durablement les anticorps anti-phospholipides (aPL) dans l'espèce humaine, la discussion se résume au choix et aux modalités du traitement anti-thrombotique. (231)

VIII-1. Risque thrombotique et SAPL :

La présence d'un aPL constitue indiscutablement un facteur de risque de thrombose au cours du LES ou du SAPL obstétrical, mais moins clairement dans la population générale. En effet, l'incidence de la thrombose chez les patients lupiques porteurs d'un aPL était de l'ordre de 3 à



4 % par an dans une étude rétrospective, et de 2 pour 100 patients-années dans une étude de cohorte prospective regroupant 551 patients lupiques, dont 49 % étaient porteurs d'un anticoagulant circulant et/ ou d'un aCL. (232)

L'incidence de la thrombose était nulle chez les patients porteurs d'un aPL asymptomatique inclus dans un essai prospectif randomisé. Enfin, la présence d'aCL isolés était associée à un risque accru d'événements cérébraux vasculaires chez les femmes, mais pas chez les hommes dans l'étude de cohorte Framingham. Ces données soulignent qu'au cours du LES ou du SAPL obstétrical le risque thrombotique associé à la présence d'un aPL n'est pas négligeable. En revanche, en dehors de ces situations cliniques, ce risque est probablement très faible.(232)

VIII-2. Prévention primaire :

VIII-2.1. Patients lupiques ayant des aPL :

La découverte fortuite d'aPL asymptomatiques dans l'évaluation d'une malade atteinte de lupus érythémateux systémique (LES) fait généralement proposer l'aspirine pour la prévention primaire des thromboses. L'intérêt d'une telle prophylaxie primaire a été longtemps intuitive, tenant compte du risque élevé de thrombose dans cette situation .Tektonidou et al. Ont rapporté un risque de thrombose de 29 pour 144 patients lupiques ayant des aPL (20,1 %) versus 11 pour 144 patients lupiques n'ayant pas d'aPL (7,6 %) Dans cette étude, la durée de la prévention primaire par aspirine avait un effet protecteur contre les thromboses chez les patients ayant des aPL. Chez des patients lupiques ayant des aPL, Tarr et al. Ont montré que des événements thrombotiques survenaient chez 1,9 % des patients recevant une prophylaxie primaire par aspirine versus 6,9 % chez ceux n'en recevant pas Le rapport bénéfice -/risque de la prophylaxie primaire par aspirine au cours du LES a été modélisé dans une analyse décisionnelle En pratique la prescription d'aspirine en prévention primaire est recommandée chez les patients avec LES porteurs d'un ACC ou d'aCL persistants à un taux significatif. (233)

VIII-2.2. Sujets ayant des aPL, asymptomatiques au plan vasculaire :

Lorsque les antiphospholipides sont asymptomatiques, il n'y a en la matière aucun consensus. Pour certains auteurs, le sujet asymptomatique ne doit pas être traité .Au cours du lupus érythémateux systémique, on prescrit aisément de l'aspirine lorsqu'on découvre des anticorps aPL ou anticofacteurs. Cette décision relève cependant plus de l'expérience clinique que de données scientifiques précises. En dehors du contexte de lupus, la prescription d'aspirine est loin d'être systématique. Cette position doit être revue à la lumière des risques thrombotiques évalués lorsque plusieurs marqueurs biologiques sont associés. Quel que soit le contexte, dans les situations à risque de thrombose notamment veineuse, une prévention par héparine de bas poids moléculaire s'impose.

VIII-3Prévention secondaire au cours du SAPL : (235)

En cas d'accident thrombotique, deux études rétrospectives réalisées il y a une dizaine d'années, avaient démontré la nécessité d'utiliser durablement les AVK à forte dose afin de maintenir en permanence un INR supérieur à 3 avec un risque élevé de récurrence en cas d'arrêt des AVK. Deux études randomisées en double insu comparant un traitement par AVK de manière à maintenir un INR entre 2 et 3 ou entre 3 et 4 ne confirment pas les résultats des

travaux rétrospectifs antérieurs, la fréquence des récides n'étant pas plus élevée dans le groupe de, malades traite par AVK à « faible intensité ».

De nouvelles approches thérapeutiques sont envisagées. L'intérêt potentiel, mais pour le moment théorique des statines, reste à démontrer. L'hydroxychloroquine pourrait avoir un effet antithrombotique, en particulier chez les patients ayant un SAPL secondaire associé à un lupus. Une autre approche est d'induire une immunotolérance à la β 2GP1 en utilisant une molécule qui comprend certains épitopes présents sur un des domaines de la β 2GP1 et qui sont susceptibles d'être reconnus par les cellules B et d'induire ainsi leur apoptose et une anergie (principe du « tolérage » précédemment exposé.

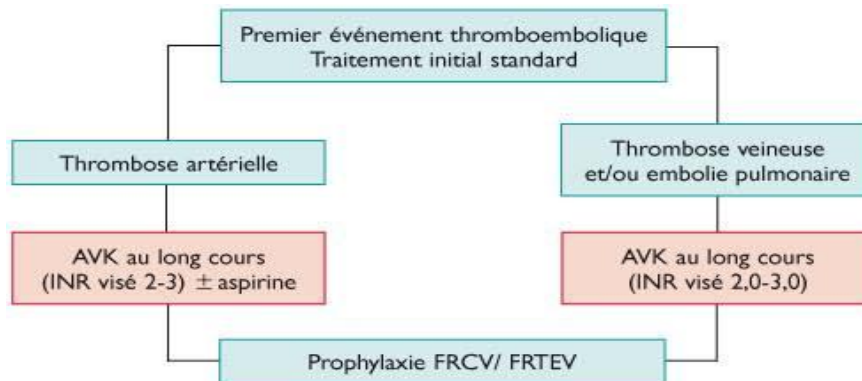


Figure41 : .traitement de Risque thrombotique du SAPL

VIII- 3.1 Durée du traitement

Une durée de traitement prolongée non limitée est la règle au cours du SAPL. Schulman a ainsi montré que les patients avec des complications thromboemboliques et des aCL positifs en IgG (LA non recherchés) qui arrêtaient l'anti-coagulation à six mois avaient un risque de rechute et de décès supérieur aux patients sans aCL. La majorité des rechutes thrombotiques survenait dans les six mois suivant l'arrêt de l'anti-coagulation. Une étude randomisée chez des patients avec un premier épisode de thrombose veineuse non provoquée a comparé un traitement de 3 mois contre un traitement prolongé.

VIII-3.2. Place des anticoagulants oraux directs : (236 ; 237)

Les principales études randomisées évaluant les anticoagulants oraux directs (AOD) dans le traitement des évènements thrombotiques veineux ne renseignaient pas la recherche d'un SAPL associé. De ce fait, il est probable que certains patients porteurs d'un SAPL aient été inclus, mais aucune donnée n'est disponible. Ainsi, l'expérience des AOD dans le SAPL, hormis quelques cas cliniques rapportés, se limitait il y a encore peu à moins de 100 patients. La majorité des patients avait un SAPL veineux et le traitement par AOD était initié à distance de l'épisode thrombotique. Les récides sous AOD survenaient essentiellement chez les patients à haut risque (triple positivité).

Très récemment, l'étude Rivaroxaban for AntiPhospholipid Syndrome(RAPS) a été publiée Cette étude randomisée prospective de phase II/III avait pour objectif principal de comparer, chez 116 patients avec un SAPL veineux, avec ou sans LES, l'intensité de l'anticoagulation sous rivaroxaban et sous warfarine en mesurant la génération de thrombine à la randomisation et à J42. Les résultats, basés sur des tests biologiques (tests de génération de thrombine), sont difficiles à interpréter. Bien qu'aucun évènement thrombotique ou hémorragique n'ait été



rapporté (mais il s'agit d'un faible effectif de patients), cette étude ne permet pas de valider l'utilisation du rivaroxaban en première intention dans le SAPL veineux.

Un autre essai clinique randomisé est en cours : il s'agit de l'essai Apixaban for the Secondary Prevention of Thromboembolism Among Patients With the Antiphospholipid Syndrome (ASTRO-APS ; ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02295475) s'intéressant aux patients SAPL sous anticoagulant pour la prévention secondaire de la thrombose. Cette étude évalue l'efficacité de l'apixaban (5 mg × 2/j) comparativement à la warfarine (INR cible 2—3) dans la récurrence d'évènement thrombotique, la survenue d'hémorragies majeures et de décès.

VIII-3.3. Traitement des formes récidivantes sous anticoagulant (236) :

La prise en charge des patients avec un évènement thrombotique récidivant malgré un traitement anticoagulant optimal est difficile et aucune donnée n'est disponible pour pouvoir établir une recommandation. Pendant la période de suivi de 10 ans de la cohorte Europhospholipid, qui comprenait 1000 patients avec SAPL, une récurrence de thrombose (artérielle ou veineuse) est survenue chez un tiers des patients. Une revue systématique de la littérature a montré que la plupart des patients traités par warfarine qui ont eu une récurrence de thrombose avaient un INR < 3,0 au moment de l'évènement. À l'inverse, le taux d'évènements récurrents était faible chez les patients recevant un traitement anticoagulant avec un INR cible entre 3 et 4. Compte tenu de ces éléments, la première étape est de garantir un INR dans la cible en augmentant la fréquence des contrôles. Si, malgré cela, une récurrence apparaît, l'augmentation de l'intensité de l'anticoagulation paraît souhaitable (INR cible > 3,0).

Chez les patients qui ne peuvent pas obtenir un INR adéquat ou chez ceux qui récidivent malgré un traitement anticoagulant à intensité forte (INR cible > 3,0), le passage de l'anticoagulation orale à une utilisation à long terme des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou l'addition d'aspirine ou d'hydroxychloroquine pourraient être considérés sans aucune preuve scientifique solide. Enfin, le rituximab a été utilisé chez quelques patients avec un SAPL primaire afin de diminuer le titre des anticorps, avec des réponses variables.

VIII -3-4-Risque de saignement (233) :

Au cours du SAPL, la fréquence de survenue d'un saignement grave sous anticoagulant est de 2 à 3 % par an, ce qui est comparable aux chiffres rapportés chez les patients sans SAPL

. Les facteurs généraux favorisant ces saignements sous anticoagulants incluent :

- ✓ l'intensité de l'anticoagulation (le risque d'hémorragie cérébrale augmente significativement avec un INR > 4),
- ✓ l'âge supérieur à 75 ans (mais le SAPL se révèle beaucoup plus tôt), les comorbidités (antécédent de saignement, hypertension non contrôlée, maladie cérébrovasculaire, patients à risque de chutes notamment ici en raison des séquelles neurologiques d'AVC itératifs
- ✓ insuffisance rénale ou hépatique, alcoolisme, diabète, anémie, thrombopénie, cancer notamment
- ✓ les traitements associés par aspirine ou anti-inflammatoire non stéroïdien. Plusieurs modèles de prédiction du risque hémorragique sous anticoagulants ont été développés pour assister les cliniciens



VIII -4- La prise en charge des complications obstétricales :

La prise en charge des complications obstétricales est débattue. Le traitement repose dans tous les cas sur l'utilisation de l'aspirine, parfois associée aux héparines de bas poids moléculaires (HBPM). Rappelons que l'utilisation des AVK est contre-indiquée pendant la grossesse. Les corticoïdes n'ont pas leur place, sauf si il existe un lupus associé. Les IgIV ont été proposées mais une étude contrôlée n'a pas confirmé leur efficacité. Elles restent indiquées dans les formes réfractaires. Schématiquement, plusieurs situations peuvent être individualisées :

- Si la patiente a déjà eu des complications thrombotiques veineuses ou artérielles, il existe alors une indication claire à l'utilisation des HBPM à dose efficace pendant toute la grossesse.
- Si la patiente a des aPL mais n'a jamais eu de thrombose et s'il s'agit de la première grossesse, la prescription d'aspirine sans HBPM est proposée, même si aucune étude n'a prouvé le bien fondé de ce choix. L'aspirine devra être arrêtée 8 à 10 jours avant la date théorique du terme afin de permettre la réalisation d'une anesthésie péridurale sans risque.
- Si la patiente a des aPL et si elle a déjà eu une ou plusieurs fausses couches précoces, la stratégie thérapeutique est discutée. L'association HBPM-aspirine apparaît comme le traitement le plus efficace dans la plupart des études, mais l'aspirine seule a été proposée. (238)
- En cas de pertes fœtales, la majorité des équipes préconise l'association aspirine/HBPM. Les HBPM doivent-elles cependant être prescrites à dose iso- ou hypo-coagulante ? La littérature ne permet pas de répondre formellement à cette question. Le choix de la dose reste donc empirique et doit être discuté au cas par cas.
- Les plasmaphérèses ont été utilisées de manière exceptionnelle dans le SAPL dit « catastrophique » avec des résultats favorables. Elles n'ont pas fait l'objet d'études au cours de la grossesse dans cette indication. (238)

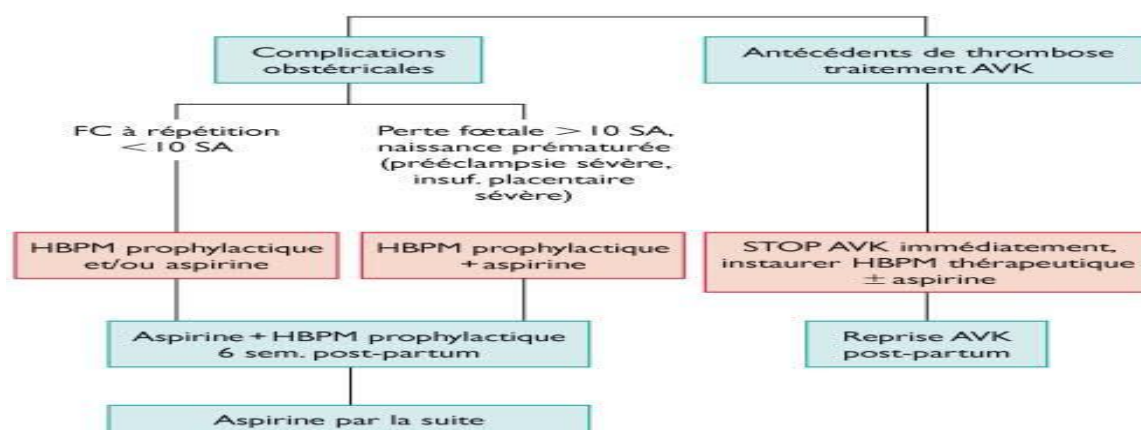


Figure 42: prise en charge des complications obstétricales et thrombotiques

VIII -5 Prévention du syndrome catastrophique des anti-phospholipides (240) :

Compte tenu du pronostic péjoratif et de l'existence de facteurs déclenchant dans plus de 50% des cas de SCAPL, il est important d'essayer de prévenir la survenue d'un SCAPL chez les patients ayant un SAPL déjà diagnostiqué. Le patient doit également être capable de prévenir lui-même des situations à risque (connaissance approfondie des situations potentiellement déclenchantes) et doit avoir un suivi attentif à long terme.



- ✓ les infections doivent être traitées rapidement, en tenant bien sûr compte d'éventuelles interactions entre les antibiotiques et les AVK.
- ✓ L'anti-coagulation ne doit être arrêtée qu'en cas d'absolue nécessité.
- ✓ la chirurgie évitée si elle n'est pas réellement nécessaire (intervention de chirurgie esthétique par exemple) et les gestes invasifs remplacés par leurs équivalents non invasifs lorsque cela est possible (colo-scanner plutôt que coloscopie, en l'absence de geste interventionnel prévu par exemple).²⁴⁰
- ✓ Enfin, il existe des recommandations visant à optimiser la prise en charge des patients avec SAPL devant bénéficier d'une intervention chirurgicale. Très schématiquement: sauf cas particulier, le risque thrombotique est beaucoup plus élevé dans la période péri-opératoire que le risque de saignement, même après reprise d'une anti-coagulation efficace immédiatement après l'intervention

Évaluation préopératoire

L'allongement du TCA dû à l'anticoagulant circulant n'est pas une contre-indication à la chirurgie

La thrombopénie modérée du SAPL ne nécessite pas de traitement spécifique et ne protège pas de la thrombose

La décision d'un geste chirurgical ou de procédures invasives doit reposer sur une indication formelle en l'absence d'alternative

Précautions périopératoires

Réduire au minimum les manipulations intravasculaires (voies d'accès et surveillance)

Ne pas prendre la tension au brassard trop fréquemment pour réduire au minimum la stase veineuse distale

Éviter les garrots

Tout événement anormal doit faire suspecter un phénomène thrombotique

Un collapsus peut traduire une insuffisance surrénale aiguë parfois révélatrice du CAPS

Anticoagulation périopératoire

Réduire les périodes sans anticoagulation au strict minimum

Utiliser les moyens mécaniques de prévention des thromboses veineuses

Reprendre le traitement antithrombotique en postopératoire, le plus tôt possible

Savoir que le patient peut développer une récurrence de thrombose malgré un traitement anticoagulant adapté

Prendre en charge les patientes avec un SAPL exclusivement obstétrical comme si elles avaient un antécédent thrombotique

Figure 43: Prévention du syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS) en période péri-opératoire

VIII-6. Traitement du syndrome catastrophique des antiphospholipides (227) :

L'analyse des données issues du registre de SCAP a clairement montré que l'utilisation d'un traitement anticoagulant efficace réduisait significativement le risque de décès malgré ses risques potentiels chez un patient thrombopénique porteur d'une HTA sévère. L'utilisation des autres traitements considérés individuellement n'a pas montré de différence significative en termes de mortalité. Néanmoins, l'association des anticoagulants, des corticoïdes et, soit des échanges plasmatiques, soit des IgIV, était associée à une survie plus importante (78 % et 69 % respectivement). Il s'agit donc du traitement actuellement recommandé.

VIII -8-Les traitements de future :(232 ; 233)

A-Les modulateurs des facteurs de transcription et des kinases intracellulaires

NFκB et p38MAPK sont impliqués dans la pathogénie du SAPL, L'utilisation d'un inhibiteur de p38MAPK, le SB 203580, a permis de souligner la pertinence de l'inhibition de cette voie métabolique, en réduisant la production de TXA2 et de facteur tissulaire dans un modèle in



vitro .De même, le MG132, un inhibiteur de NF κ B, a montré des résultats encourageants dans un modèle murin de SAPL .Des inhibiteurs de ces voies sont actuellement en cours de développement chez l'homme et, du fait du rôle très central de NF κ B et p38MAPK dans la pathogénie du SAPL, pourraient s'avérer être des stratégies particulièrement intéressantes à l'avenir.

B-Les inhibiteurs des récepteurs cellulaires

La β 2GP1 et les aPL se lient aux cellules endothéliales et aux monocytes par l'intermédiaire du TLR4, du TLR8 et de l'annexine A2 .L'inhibition de ces interactions, et donc des évènements pathogéniques qui en découlent, pourrait donc être une stratégie intéressante au cours du SAPL. Quelques études ont ainsi montré que l'utilisation d'antagonistes du TLR4 ou de l'annexine A2 pouvait conduire à des résultats intéressants dans des modèles murins de SAPL .Parallèlement, des inhibiteurs compétitifs de la β 2GP1, susceptibles d'inhiber son interaction avec les cellules cibles ont également été développés, avec des résultats encourageants.

C-Les modulateurs du complément

L'importance du complément dans la pathogénie du SAPL a été largement soulignée .et les inhibiteurs du complément ou de ses récepteurs ont montré des résultats intéressants dans les modèles murins de SAPL.L'eculizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément, qui a profondément modifié la prise en charge des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, pathologie au cours de laquelle il existe une activation inappropriée du complément par déficit de l'expression de CD55 et CD59.



Partie
pratique



Matériel et **Méthodes**



Partie pratique

1-Lieu et type d études

Le travail consiste en une étude rétrospective descriptive sur une population de patients d'âge et de sexe différents que nous avons mené au sein du laboratoire d'immunologie Unité HASSIBA BEN BOUALI CHU Blida sur une durée de 3ans allant de janvier 2016 à aout 2019.

2-Matériel biologique

2-1-Population étudiée

L'étude a été réalisée sur 664 patients réparties en 540 sujets de sexe féminin et de 124 sujets de sexe masculin, la moyenne d'âge de 41.68 avec des extrêmes de 7 mois et de 92 ans.

Les patients sont soit des externes dont les prélèvements ont été effectués au niveau de l'unité d'immunologie ou provenant des différents services : neurologie, rhumatologie, gynécologie et pneumologie.

Les données ont été collectées à partir des informations renseignées dans les dossiers médicaux en se basant sur une fiche de renseignements rempli par le médecin traitant regroupant l'ensemble des items cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs au cours de l'hospitalisation des patients et pendant leurs suivis en consultation.

Tous les patients ont bénéficié d'un test Immuno-enzymatique de type ELISA pour la détection des anticorps anti-phospholipides dans leurs sérum.

Paramètre	Patients
Population	664
Sexe féminin	540
Sexe masculin	124
moyenne d'âge	41.68

Tableau 08: La repartition des patients selon le sexe et l'âge moyenne.

2-2 Critères d'inclusions :

Nous avons retenu :

- ✓ Les patients présentent une Clinique en faveur du syndrome des anti-phospholipides le plus souvent des thromboses veineuses et artérielles et des complications obstétricales.
- ✓ Les patients ayant au moins un épisode clinique symptomatique du SAPL avec au Moins un anticorps anti-phospholipide positif.

2-3 Critères d'exclusions :

- ✓ les patients avec des anticorps anti-phospholipides négatifs.
- ✓ Les patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable et non lisible.

2-4 Un recueil rétrospectif des données :



Partie pratique

Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques, au moment du premier dosage, a été effectué pour chacun des patients. Nous avons colligé :

- ✓ Le sexe, l'âge des patients.
- ✓ La notification par le médecin prescripteur d'une éventuelle indication au dosage : thrombose veineuse/artérielle unique ou récidivante, morbidité obstétricale, suivi d'un LED, suivi d'un SAPL.
- ✓ Les données correspondant aux critères cliniques de SAPL :
 1. thromboses vasculaires (artérielles ou veineuses), avec leur nombre, leur localisation, leur date de survenue et d'éventuels facteurs de risque associés.
 2. Morbidité obstétricale avec le nombre et le type des évènements, ainsi que leur date de survenue.
- ✓ Les données concernant des situations cliniques pouvant être à l'origine de la présence d'aPl, en dehors de tout SAPL : antécédents familiaux de SAPL, maladie autoimmune, notamment la présence d'un éventuel LED, la notion d'infection (documentée ou non) ou de pathologie néoplasique concomitante.
- ✓ le taux et le type (IgG/IgM) des anticorps anticardiolipines et des anticorps anti- β 2GPI, ainsi que les dates du premier et du deuxième dosage.

3- Analyses biologiques :

Toutes les analyses ont été réalisées au sein des laboratoires du CHU blida unité Hassiba BEN BOUALI service d'immunologie. La recherche de LA n'est pas effectuée dans ce service.

La recherche des anticorps aCl et $\alpha\beta$ 2GPI se déroule en deux étapes le screening et l'identification.

A- Le principe de test ELISA :

Le test Quanta Lite ELISA est un test qui permet la détection des anticorps dirigés contre la cardiolipine ou la β 2GPI dans le sérum humain, employant la technique en sandwich d'ELISA. Les antigènes utilisés sont purifiés dans les puits d'une plaque de micro-titration en polystyrène dans des conditions qui préservent son état natif. Les contrôles pré-dilués et les sérums de patients dilués sont ajoutés dans différents puits. Une étape d'incubation permet la liaison entre les anticorps présents dans le sérum et l'antigène immobilisé dans les puits. Les molécules non liées aux antigènes sont éliminées par lavage. Un conjugué enzymatique anti Ig humaine (GAM pour le test de screening et mono spécifique pour l'identification) est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les autoanticorps du patient. Après une étape d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage. L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée. Les résultats peuvent être évalués par comparaison de la densité optique des échantillons avec celle de la courbe de calibration à 5 points. Les résultats quantitatifs sont en unité standards internationales.



Partie pratique

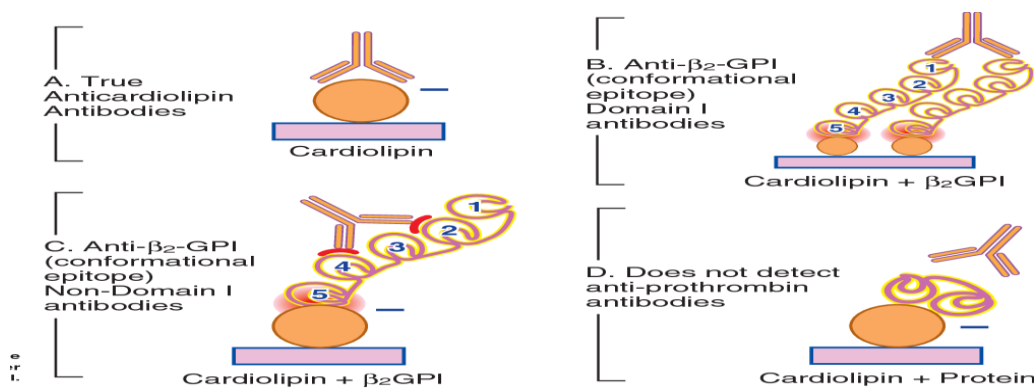


Figure 44: Représentation schématique de la cardiolipine ELISA, qui détecte un certain nombre de spécificités d'anticorps, y compris β 2GPI.

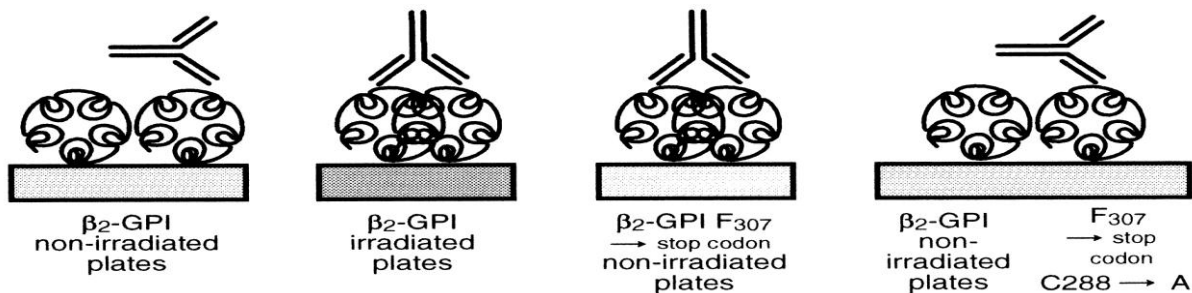


Figure 45 : Diagramme montrant que le regroupement des Ag immobilisés sur une surface appropriée augmentation de l'affinité des anticorps anti- β 2 GPI et de la liaison bivalente

B-screening :

C'est la première étape de dépistage semi-quantitatif par des tests ELISA screen GAM aCL et α β 2GPI.

C-identification :

- ✓ La recherche des anticorps aCl reposait sur un test ELISA du laboratoire INOVA diagnostics QUANTA Lite® ACA IgM III et IgG III.
- ✓ Les résultats sont exprimés en MPL pour les IgM et GPL pour les IgG.
- ✓ Pour les α β 2GPI, il s'agit de tests ELISA, également fournis par INOVA Diagnostics QUANTA Lite® β 2GPI IgM ELISA et QUANTA Lite® β 2GPI IgG ELISA (annexe02)
- ✓ Les unités utilisées sont les USM et les USG. Le seuil de positivité proposé par le fournisseur était de 20 USM ou USG.

D- identification des ACA et α β 2GPI d'isotype IgA en cas de négativité des α β 2GPI (IgG.IgM) et les ACA (IgG.IgM).

E-Problèmes de standardisation des tests ELISA pour la détection des anticorps anti-cardiolipine et/ou anti- β 2 glycoprotéine-I (206) :



Partie pratique

De nombreuses trousse commerciales ont fait leur apparition avec des résultats parfois très discordants d'une trousse à l'autre et d'un laboratoire à l'autre en raison d'une absence totale de standardisation. Les résultats obtenus pour un même sérum par les différentes trousse disponibles sur le marché dépendent de très nombreux paramètres :

- ✓ **La microplaque** : Le support polystyrène utilisé dans la trousse joue un rôle très important dans l'interaction entre l'anticorps et l'antigène (propriétés d'adsorption variables d'un plastique à l'autre, irradiation préalable des plaques etc.).
- ✓ **Les antigènes** : La cardioline est souvent utilisée comme antigène mais de nombreux fabricants utilisent des mélanges de phospholipides complexes et de composition variable rendant difficile la standardisation des trousse entre elle.
- ✓ **Le tampon de saturation des plaques** : Les tampons de saturation et/ou de dilution utilisés dans les réactifs peuvent être de différente nature (albumine bovine, sérum animaux, solution de gélatine). L'utilisation de tampon contenant du sérum animal est source de b2 glycoprotéine-I dont la quantité, variable d'un lot à l'autre influence le résultat final. L'utilisation de tampon contenant de la gélatine seule va favoriser la liaison d'anticorps dirigés contre la cardioline seule **Détermination du seuil de positivité** : La méthode de calcul pour l'obtention du seuil de positivité est variable d'un fabricant à l'autre entraînant des différences très importantes dans l'interprétation des résultats
- ✓ **Méthodes de quantification des anticorps** : La plupart des trousse utilise les standards de Harris pour établir les courbes d'étalonnage. Les résultats sont ainsi exprimés en GPL pour les IgG et en MPL pour les IgM. Il s'est avéré que ce standard présente une grande variabilité d'un lot à l'autre entraînant une grande dispersion des résultats d'un fabricant à l'autre. Différents protocoles sont en cours de finalisation afin d'élaborer des consensus pour une meilleure standardisation 206

F-Appareillage :

- Lecteur ELISA spectrophotometre type MRX marque Dinew bioscience. (annexe 02)
- Centrifugeuse. (annexe 02)
- Vortex.

G-analyse statistique :

L'étude réalisé par le biais du:

Logiciel excel pour la collecte des informations et les organiser dans un tableau.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel **SPSS** (Statistical Package for the Social Sciences) pour analyse statistique du khi2 et pour créer les graphiques.



Resultats

**I-Répartition des patients selon le sexe :
N=664.**



Partie pratique

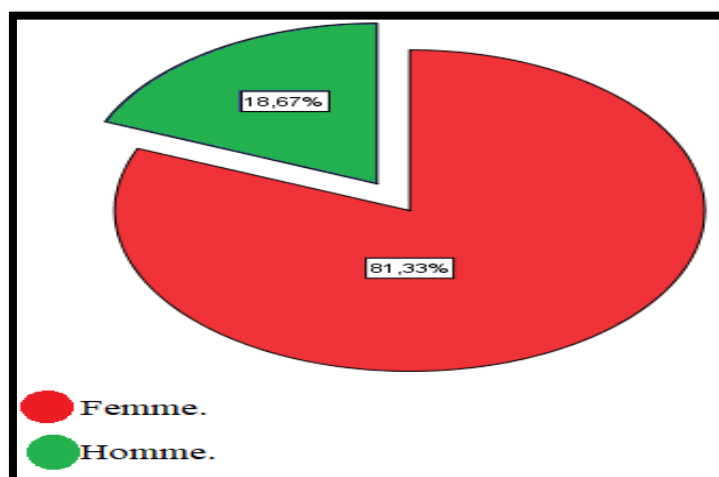


Figure 46 : répartition des patients selon le sexe.

La demande du bilan d'aPL dans notre série est concentrée en plus grande partie chez les femmes avec un taux de 81.33%. En ce qui concerne les hommes le taux de demande de ce bilan est très faible et avoisine les 18.67%.

II-Répartition des patients selon l'âge :

Dans la population dépistée positive 664 ; l'âge est mentionné pour 559 patients (N=559).

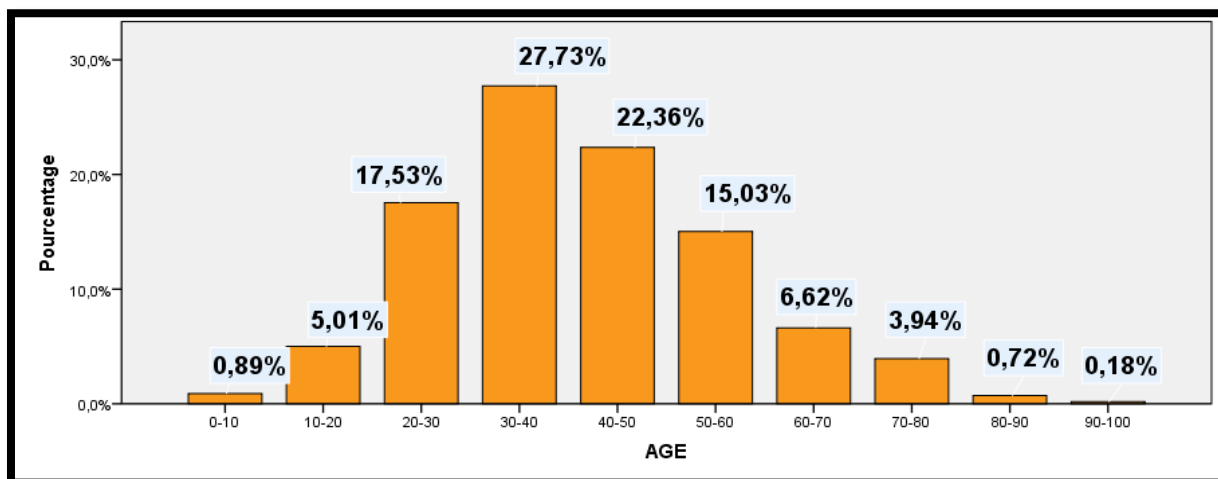


Figure47 : répartition des patients selon l'âge.

Notre population a été répartie en tranches d'âge de 10 ans. On note que la tranche d'âge la plus concernée pour la recherche des anticorps anti-phospholipides se situe entre 30 et 40 ans.

III-Répartition des patients selon le sexe par rapport aux tranches d'âge :



Partie pratique

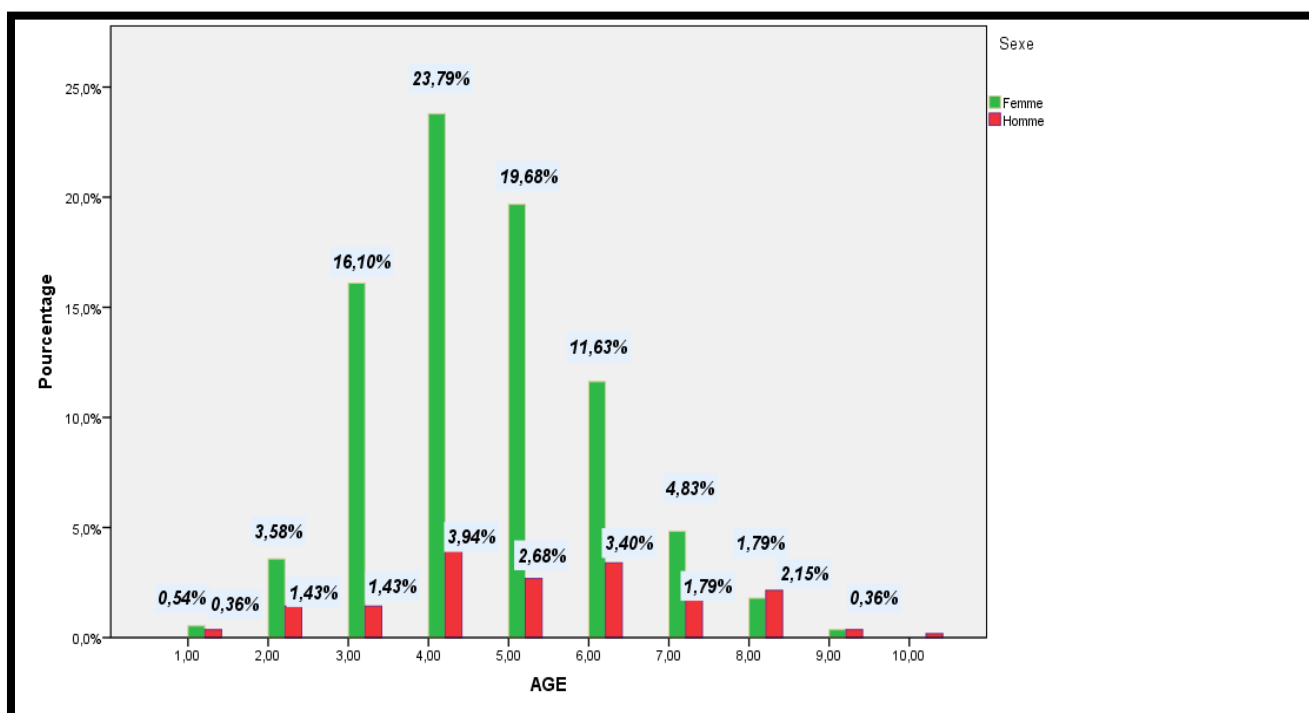


Figure48 : répartition des patients selon le sexe par rapport l'âge.

On note que la tranche d'âge la plus concernée pour la recherche des anticorps anti-phospholipides se situe entre 30 et 40 ans avec prédominance féminine.

IV-Répartition des patients selon les signes cliniques :

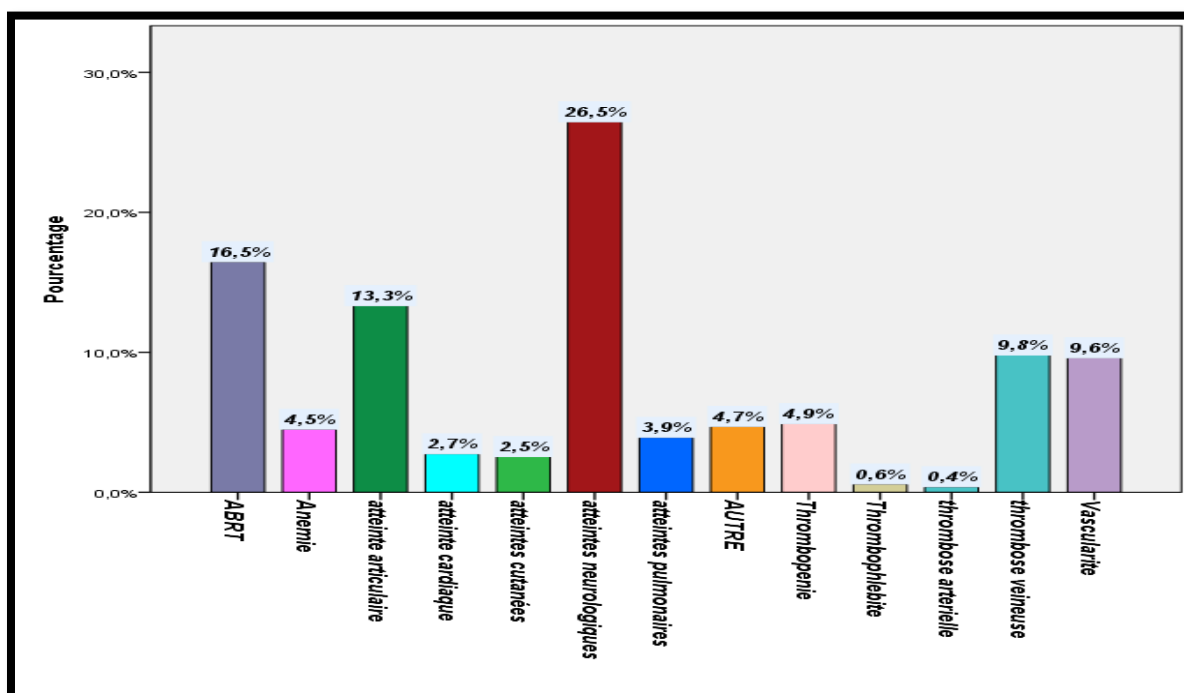


Figure49 : répartition des patients selon les signes cliniques.



Partie pratique

❖ On remarque que 73.19% de la population étudiée présente des signes cliniques en rapports avec le SAPL.

♦ 26.7% entre eux représentés par des manifestations cliniques qui font partie des critères diagnostiques du SAPL dominés par les thromboses.

♦ Dans notre série 52 patients avaient présenté des thromboses soit 10.2% de tous les malades. Cinquante avaient une localisation veineuse (9.8%) et 2 artérielles (0.4%). Les manifestations obstétricales étaient retrouvées chez 16.5% de nos patients représentées par les pertes fœtales chez 84 patientes.

❖ 46.49% restants présentent des manifestations cliniques qui ne font pas partie des critères de diagnostic de SAPL mais en relation étroite avec cette pathologie :

♦ L'atteinte neurologique a concerné 26.5 % de nos patients n=135. L'atteinte pulmonaire a été retrouvée chez 20 patients soit 3.9 % de l'ensemble des patients.

♦ 14 patients de notre série avaient des manifestations cardiaques soit 2.7 % des cas

Les manifestations cutanées étaient présentes chez 13 cas de notre série soit 2.5%. Les autres atteintes, mineures, sont réparties de façon plus ou moins égale.

V-Répartition des patients selon les maladies auto-immunes associées N=109 :

Notre série a compris 109 malades soit 16.41% qui avaient un syndrome des anti-phospholipides secondaires à une autre maladie auto-immune, dont 16.5% patients avec lupus érythémateux disséminé (LED) et 13.76% de polyarthrite rhumatoïde et 10.09% de connectivites.

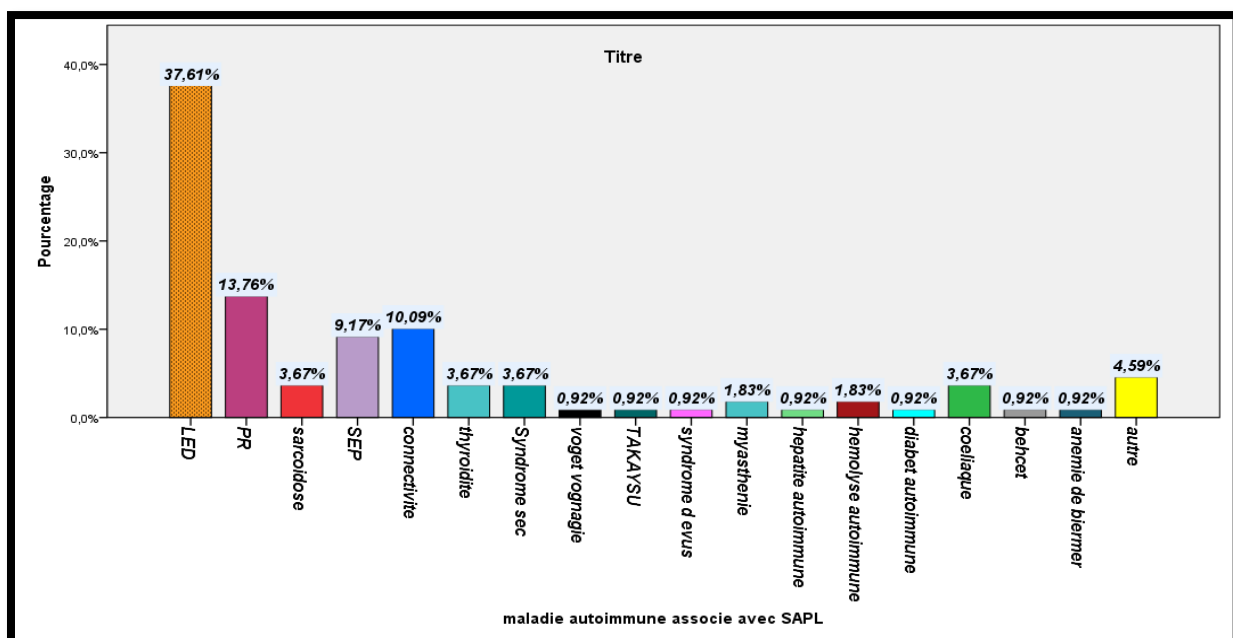


Figure 50 : répartition des patients selon les maladies auto-immunes associées.

VI-Répartition des signes cliniques selon le sexe :



Partie pratique

D'après la figure ; on Remarque que la majorité des femmes ont des atteintes neurologiques 20.2%, des complications obstétricales 16.3 % ; des atteintes articulaires 12.6%.

La plus part des hommes présentent des atteintes neurologiques 6.3%.des vascularités 2.8% et des thromboses dont 1.4% des thromboses veineuse et 0.2% des thromboses artérielles.

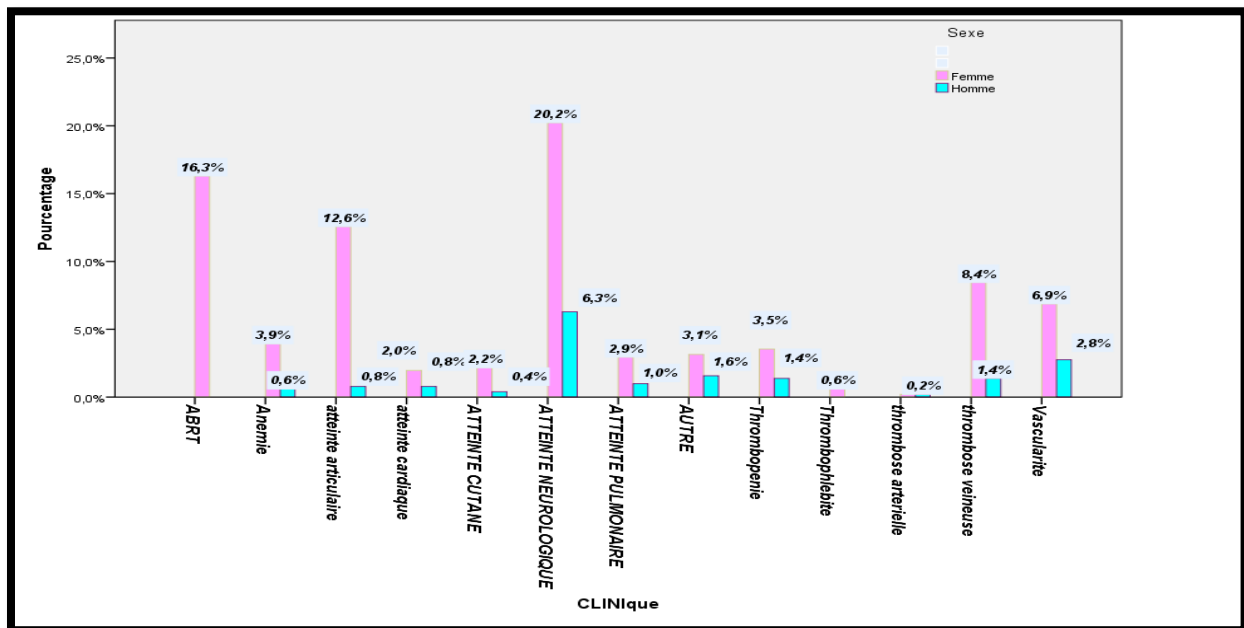


Figure 51: répartition des signes cliniques selon le sexe.

VI- La Répartition des maladies auto-immunes associe au SAPL selon le sexe :

On note que la majorité des patients avec SAPL secondaires sont des femmes 83.48% Parmi ces 83.48 % :

- 34.86 % sont des femmes qui présenté le SAPL secondaire au LED.
- 11.01% des femmes avec polyarthrites rhumatoïde et 9.71% des femmes avec connectivite
- 3.67% des femmes avec thyroïdites.

Pour les hommes ; la plus part d'entre eux présent le SAPL secondaire au LED et PR (2.75%) ; hémolyse auto-immune (1.83%) ; behcet et nogate (0.97%).



Partie pratique

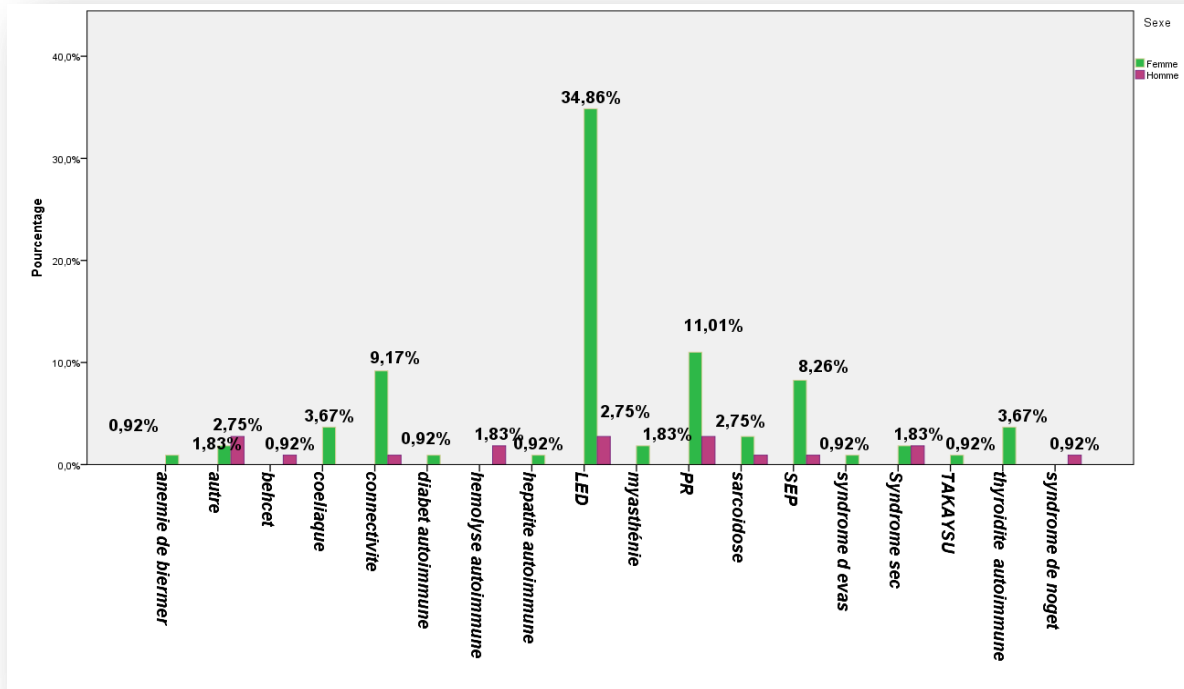


Figure 52 : Répartition des maladies auto-immune associées au SAPL par rapport au sexe.

VII-Fréquence des anticorps anti phospholipides dans la population étudiée :

VII-1 Fréquence des APL lors du dépistage :

❖ Fréquence des Ac-anti B2GPI GAM :

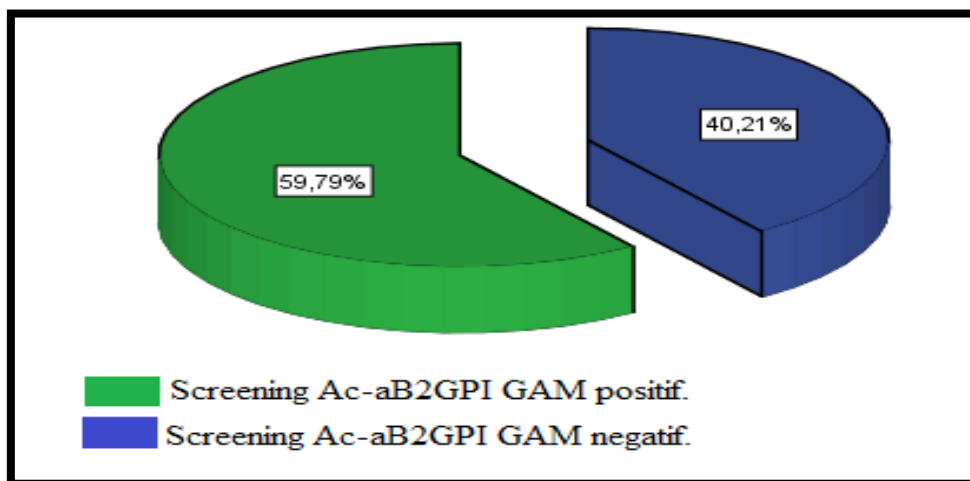


Figure 53 : les fréquences des résultats de screening Ac-anti B2GPI GAM.

❖ **Fréquence des Ac-ACA GAM :**

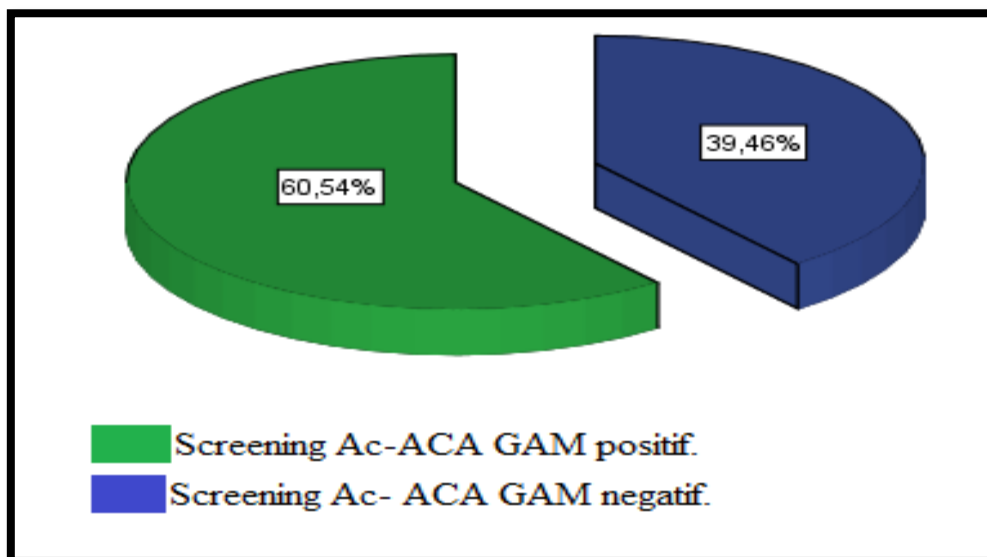


Figure 54 : les fréquences des résultats de screening Ac-ACA GAM.

❖ **Fréquences des aPL :**

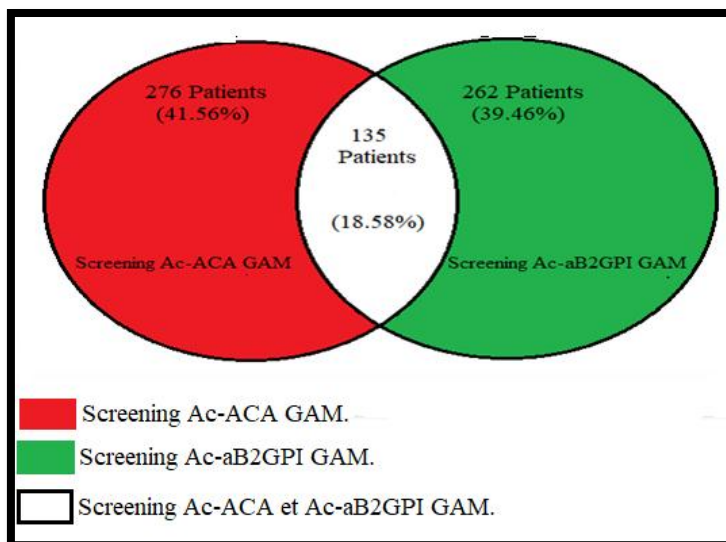


Figure 55: fréquence des deux types d'aPL au moment du dépistage.

Dans la population dépistée positive N=664, 41.56 % ont des Ac anti-cardiolipine (ACA) alors que 39.46 % ont des Ac anti-béta2 glycoprotéine I ($\alpha\beta 2\text{GPI}$) ; 18.58 % de cette population ont les 2 Ac au même temps.

VII-2 Fréquence des Anticorps aPL lors de l'identification sans dosage des IgA aPL :



Partie pratique

En deuxième étape. Nous avons procédé à l'identification des anticorps aPL dans 664 sérums. Cette étape a été réalisée pour les a β 2GPI et les ACA conventionnels d'isotypes IgG/IgM.

❖ Fréquence des Ac-anti B2GPI IgG et/ou IgM :

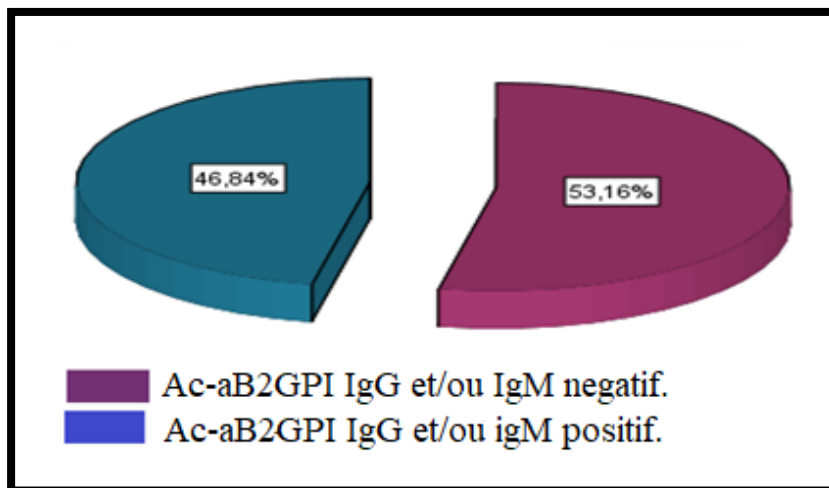


Figure 56 : fréquence des Ac-anti B2GPI IgG et/ou IgM

Dans la population dépistée positif N=664 ; 46.84% ont des Ac-aB2GPI d'isotype IgG et/ou IgM positif, tandis que 53.16% étaient négatifs.

❖ Fréquence des Ac-ACA igG et/ou igM :

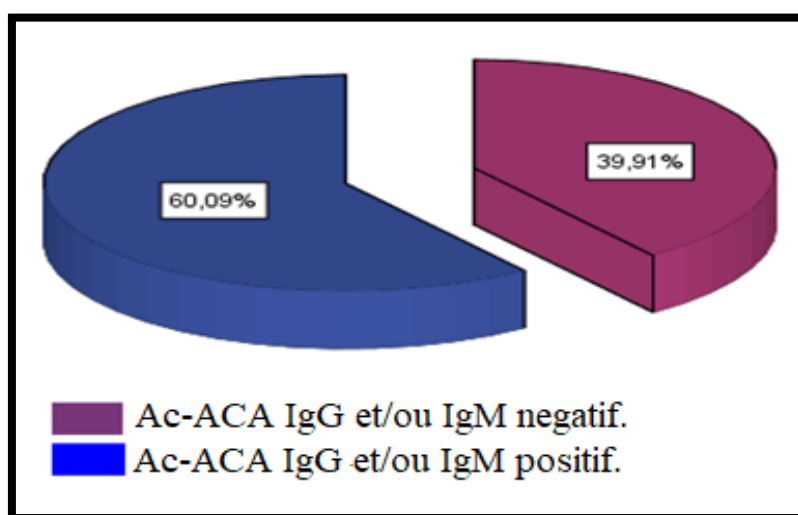


Figure 57 : fréquence des Ac-ACA igG et/ou igM (N=664).

Dans la population dépistée positif N=664 ; 39.91% ont des Ac-ACA d'isotype igG et/ou igM positif, tandis que 60.09% étaient négatifs.



Partie pratique

❖ Fréquences des 2 aPL :

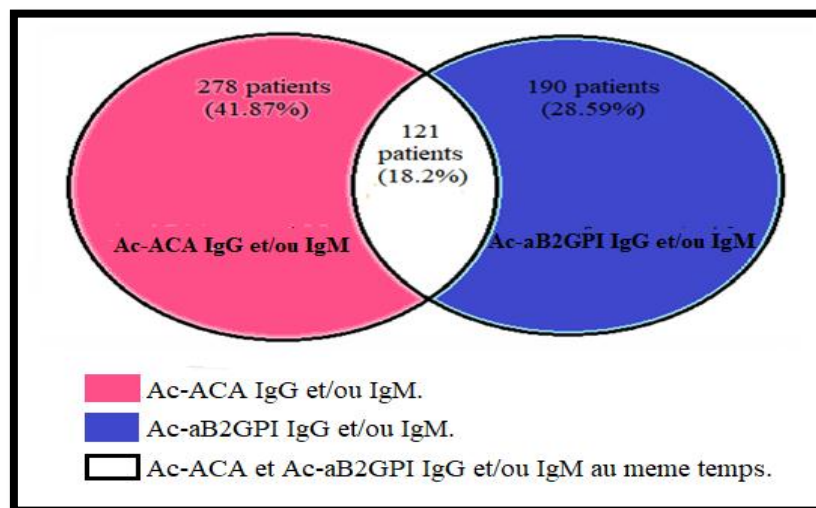


Figure58: fréquence des deux types d'APL au moment de l'identification sans dosage des IgA.

Dans la population positive N=664 ; 589 patients ont des Ac-ACA et/ou des Ac-aB2GPI d'isotypes IgG et/ou IgM dont 41.87 % ont des ACA alors que 28.59 % ont des aB2GPI ; et 18.40% de cette population présentent les deux Ac d'isotype IgG et/ou IgM.

75 patients sont négatifs alors que dans le screening étaient positifs ce qui nécessite le dosage des IgA.

VII-3 Fréquence des APL d'isotype IgA des patients dépistés positifs dans le screening et négatifs lors de l'identification :

❖ Fréquence des Ac-aB2GPI d'isotype IgA N= 241 :

Dans la population dépistée positive dans le screening ; 241 patients ont des Ac-aB2GPI d'isotype IgG et/ou IgM négatifs lors de l'identification ce qui exige la recherche des Ac-aB2GPI IgA dont les fréquences étaient 35.7% avec IgA positif et 64.3% avec IgA négatif.

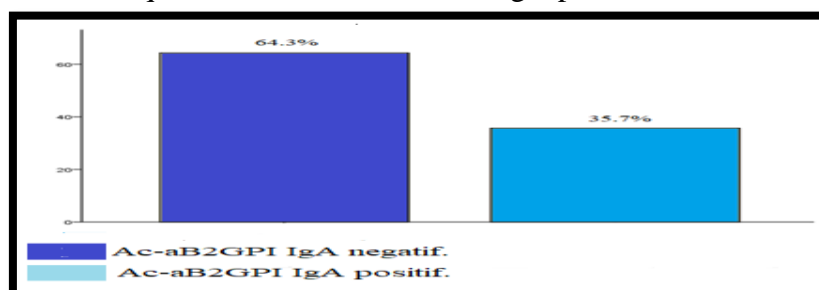


Figure 59: Fréquence des Ac-aB2GPI d'isotype IgA.



Partie pratique

❖ Fréquence des Ac-ACA d'isotype IgA :

N= 190

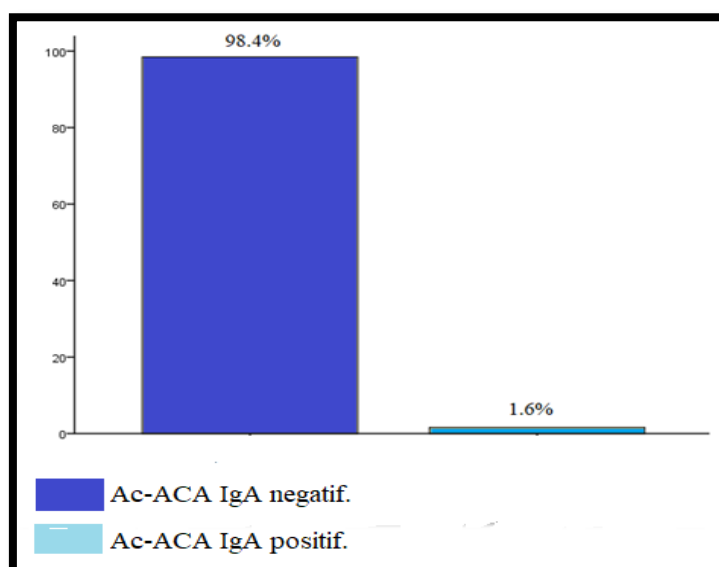


Figure 60 : Fréquence des Ac-ACA d'isotype igA

Dans la population dépistée positive dans le screening ; 190 patients ont des Ac-ACA d'isotype IgG et/ou IgM négatifs lors de l'identification ce qui exige la recherche des Ac-ACA IgA dont les fréquences étaient 1.6 % avec IgA positif et 98.4 % avec IgA négatif.

Au final les sérums de la population dépistée positifs ont au moins un APL (ACA et/ou aβ2GPI) d'isotype IgG et/ou IgM et/ou IgA.

86 nouveaux autres patients ont été identifiés qui ont un aβ2GPI d'isotype IgA ; et 03 autres patients avec un ACA d'isotype IgA.

VII-4 : Répartition de la positivité des APLs sur les deux isotypes igG ET igM et igA :

L'isotype Ac Positifs	IgG seul	IgM seul	IgA seul	IgG/IgM Association
aβ2GPI n=397	59 (14.86%)	228 (57.43%)	86 (21.66%)	24 (6.05%)
ACA n=402	45 (11.19%)	326 (81.09%)	3 (0.75%)	28 (6.97%)

Tableau 10 : Répartition de la positivité des APL sur les trois isotypes.



Partie pratique

VII-5 Influence du sexe et l'age sur la positivité des APL :

❖ Influence du sexe sur la positivité des APL au moment du dépistage :

N des femmes=540.

Ndes hommes =124.

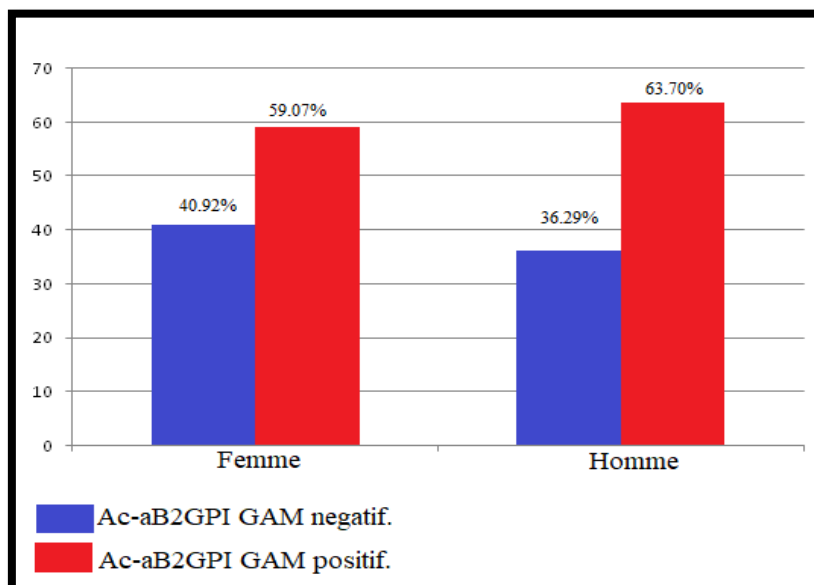


Figure 61 : Répartition des Ac-aB2GPI au moment du screening par rapport au sexe.

Selon la figure ci-dessus on observe que 59.07% de l'ensemble de sexe féminin (N=540) présentent des Ac-aB2GPI positifs alors que pour le sexe masculin 63.70% (N=124) possèdent ces anticorps.

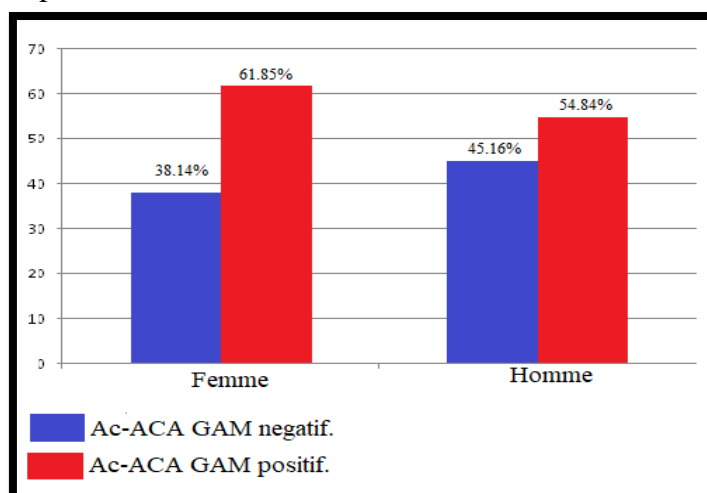


figure62 : Répartition des Ac-aB2GPI au moment du screening par rapport au sexe.

Selon la figure ci-dessus on observe que 61.85% de l'ensemble de sexe féminin (N=540) présentent des Ac-ACA positifs alors que pour le sexe masculin 54.84(N=124) possèdent ces anticorps.



Partie pratique

❖ Influence du sexe sur la positivité des APL selon l'isotype IgG et /ou IgM:

♦ Selon Ac-AB2GPI :

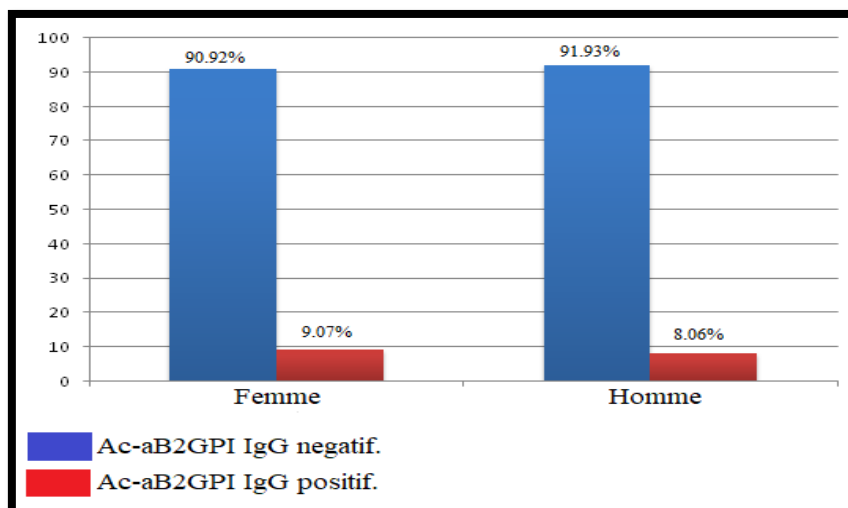


Figure 63: la répartition des Ac-aB2GPI d'isotype IgG selon le sexe. Selon la figure ci-dessus on observe que 9.07% de l'ensemble de sexe féminin (N=540) présentent des Ac-aB2GPI d'isotype IgG positifs alors que pour le sexe masculin 8.06% (N=124) possèdent ces anticorps.

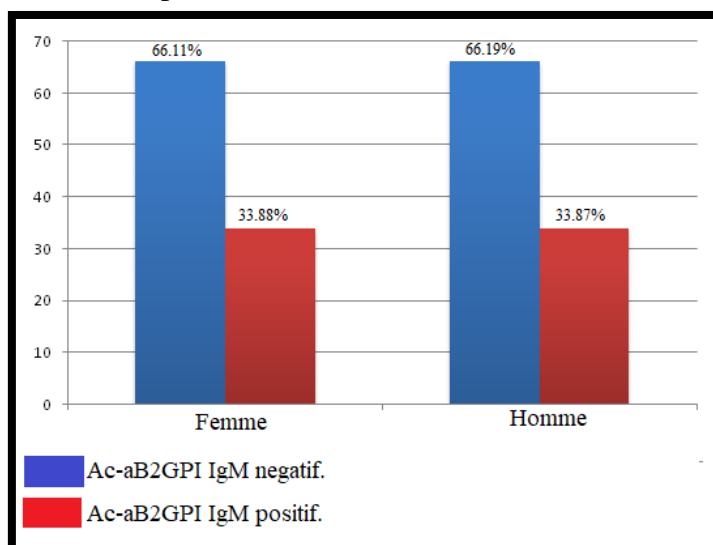


Figure 64: la répartition des Ac-aB2GPI d'isotype IgM selon le sexe. Selon la figure ci-dessus on observe que 33.88% de l'ensemble de sexe féminin (N=540) présentent des Ac-aB2GPI d'isotype IgM positifs alors que pour le sexe masculin 33.87% (N=124) possèdent ces anticorps.



Partie pratique

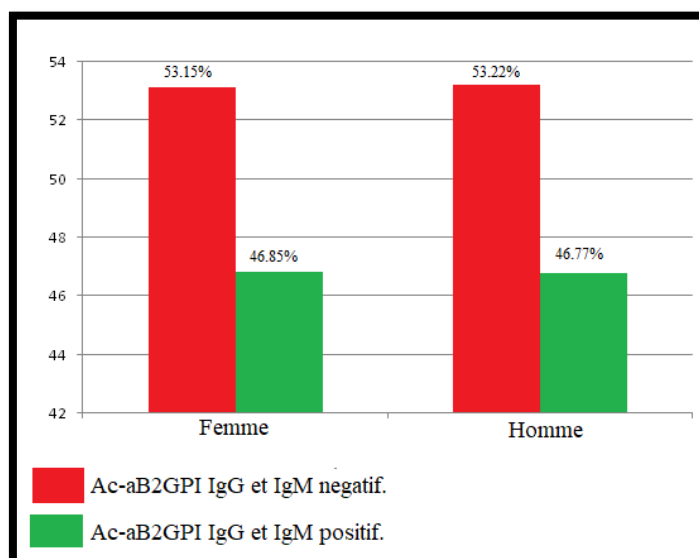


Figure 65: la répartition des Ac-aB2GPI d'isotype IgG et IgM selon le sexe.

Selon la figure ci-dessus on observe que 46.85% de l'ensemble de sexe féminin (N=540) présentent des Ac-aB2GPI d'isotype IgG et IgM au même temps alors que pour le sexe masculin 46.77% (N=124) possèdent ces anticorps.

♦ Selon Ac-ACA :

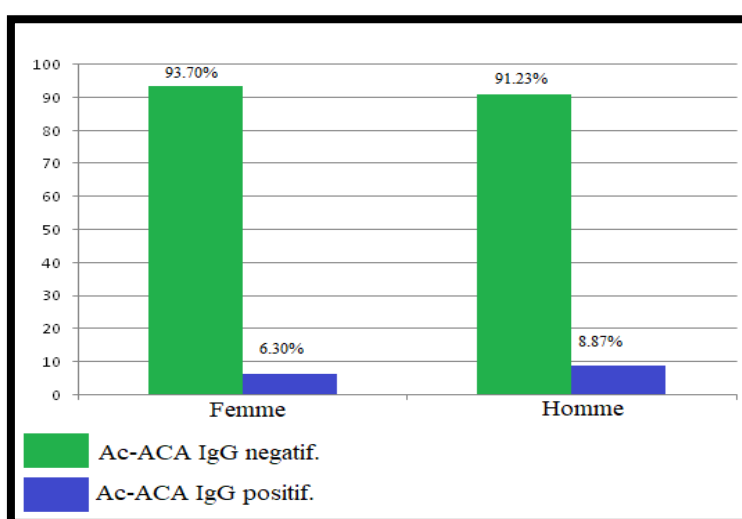


Figure 66: la répartition des Ac-ACA d'isotype IgG selon le sexe.

Selon la figure ci-dessus on observe que 6.30% de l'ensemble de sexe féminin (N=540) présentent des Ac-ACA d'isotype IgG positifs alors que pour le sexe masculin 8.87% (N=124) possèdent ces anticorps.



Partie pratique

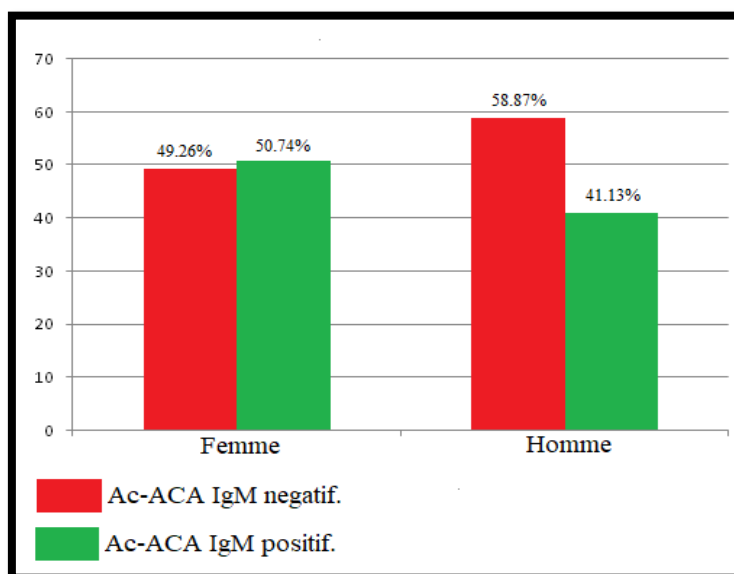


Figure 67: la répartition des Ac-ACA d'isotype igM selon le sexe.

Selon la figure ci-dessus on observe que 50.74% de l'ensemble de sexe féminin (N=540) présentent des Ac-ACA IgM positifs alors que pour le sexe masculin 41.13% (N=124) possèdent ces anticorps.

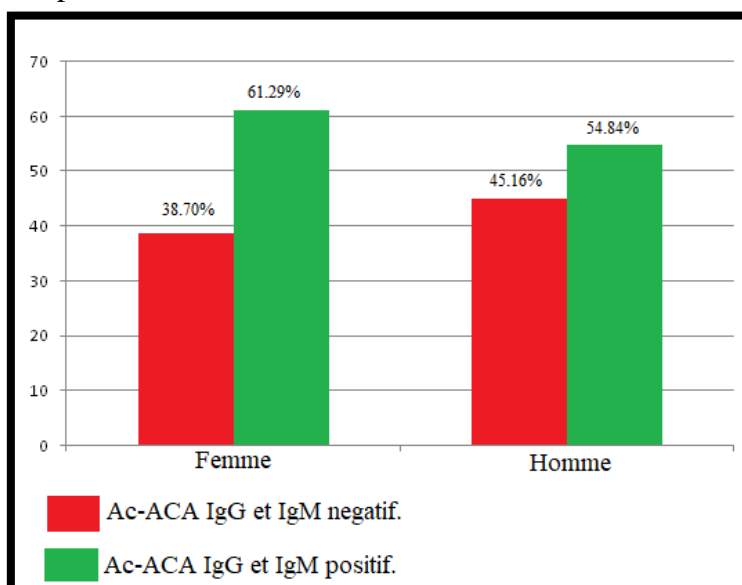


Figure 68: la répartition des Ac-ACA d'isotype IgG et IgM selon le sexe.

Selon la figure ci-dessus on observe que 61.29% de l'ensemble de sexe féminin (N=540) présentent des Ac-aB2GPI d'isotype IgG et IgM au même temps alors que le sexe masculin 54.84% (N=124) possèdent ces anticorps.

❖ Influence du sexe sur la positivité des APL selon l'isotype igA:



Partie pratique

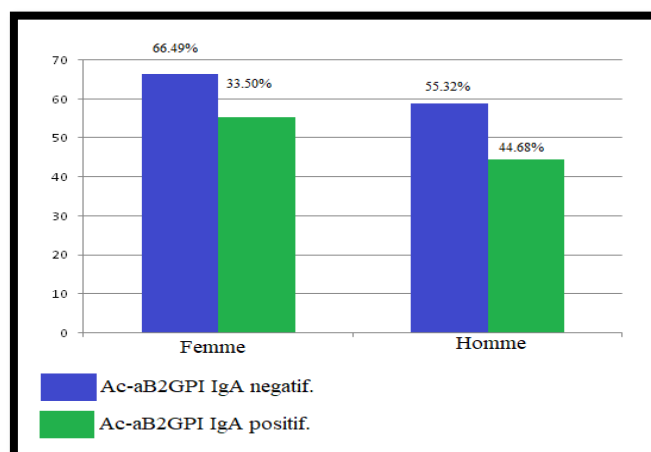


Figure 69 : la répartition des Ac-aB2GPI d'isotype IgA selon le sexe.

N= 194 pour le sexe féminin et N=47 pour le sexe masculin.

Selon la figure ci-dessus on observe que 33.50% de l'ensemble de sexe féminin (N=194) présentent des Ac-aB2GPI d'isotype IgA positifs alors que pour les hommes 44.68% (N=47) possèdent ces anticorps.

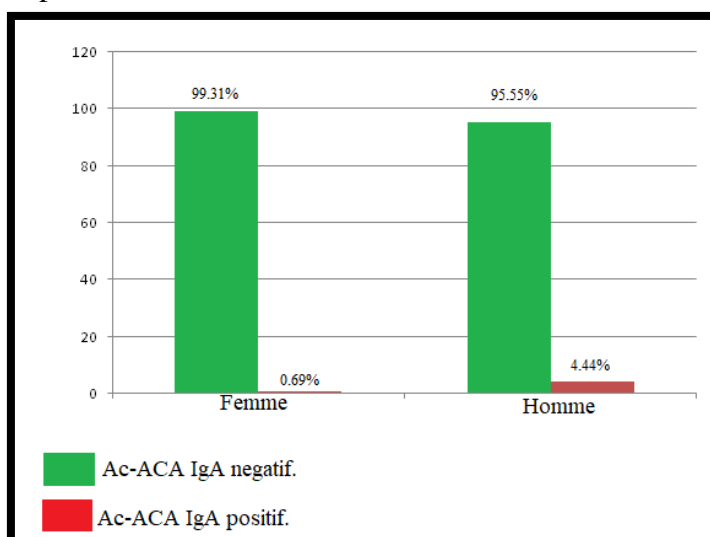


Figure 70 : la répartition des Ac-ACA d'isotype IgA selon le sexe.

N= 145 pour les femmes et N=45 pour les hommes.

Selon la figure ci-dessus on observe que 0.69% de l'ensemble de sexe féminin (N=145) présentent des Ac-aB2GPI d'isotype IgA et pour le sexe masculin 4.44% (N=45) possèdent ces anticorps.

❖ **Influence de l'agesur la positivité des APL au moment du dépistage Ac-aB2GP1 avec N=335 et aAc-ACA avec N=334 :**



Partie pratique

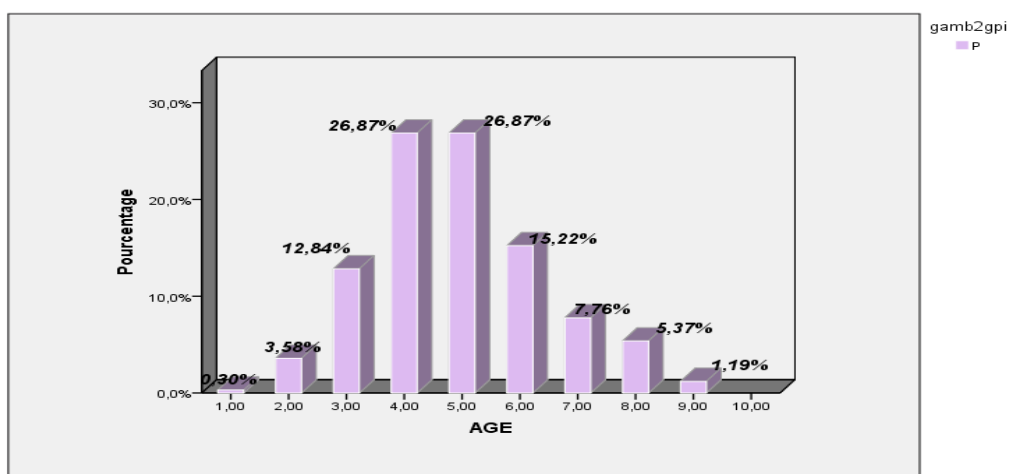


Figure 71: la repartition des Ac-aB2GPI moment du screnning par rapport l'age.

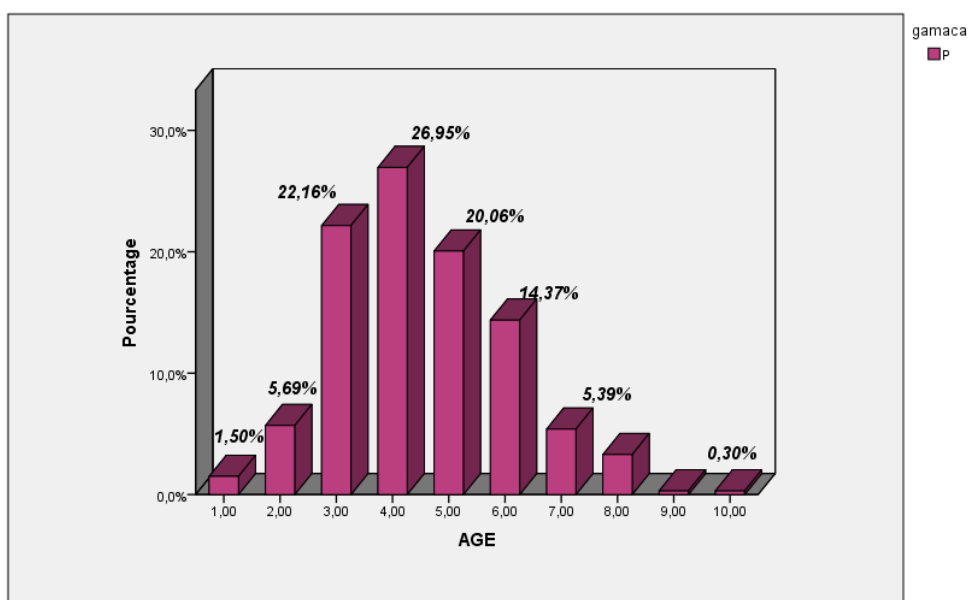


Figure 72: la repartition des Ac-ACA au moment du screnning par rapport L'age

On note que la tranche d'âge la plus concernée pour la positivité de screen des GAM se situe entre 30 et 40 ans et 40-50 ans avec un pourcentage de 26.95% pour les ACA et 28.87% pour Ac-aB2GPI.

❖ Influence de l'âge sur la positivité des APL selon l'isotype IgG ; IgM et IgA:

❖ Les Ac-aB2GP1 :

⊗ La repartition de la positivité des Ac-aB2GPI IgG par rapport l'âge N=70 :



Partie pratique

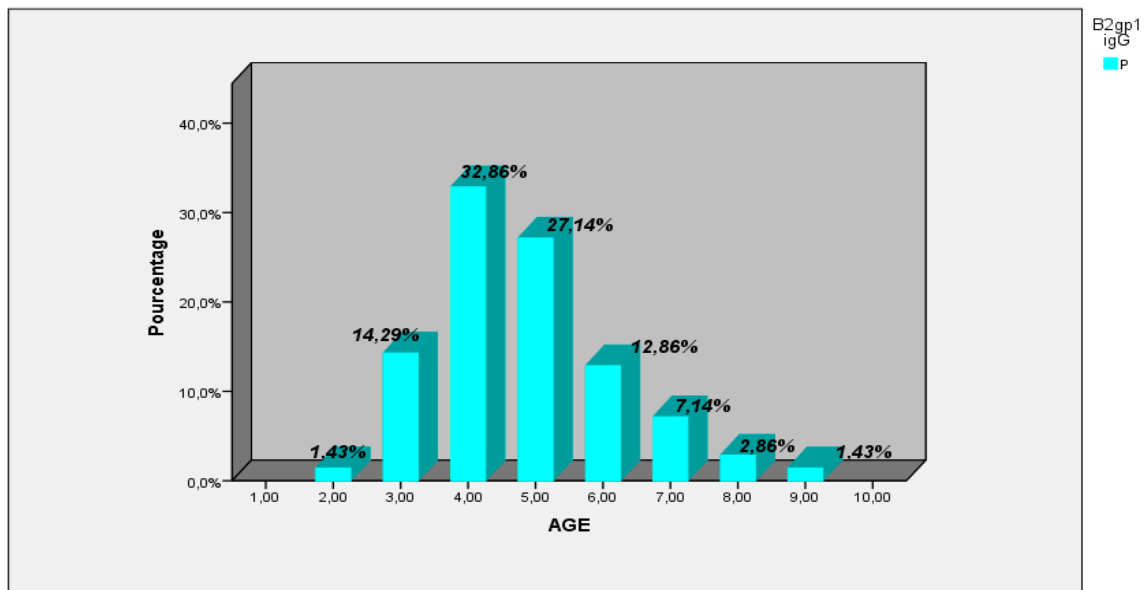


Figure 73 : la repartition de positivite des aB2GPI IgG par rapport l'age

La tranche d'âge la plus concerne pour la positivite des a B2GP1 isotype G
Se situe entre 30 et 40 ans.

⊛ la repartition de la positivite des Ac-aB2GP1 IgM par rapport l'age N=245 :

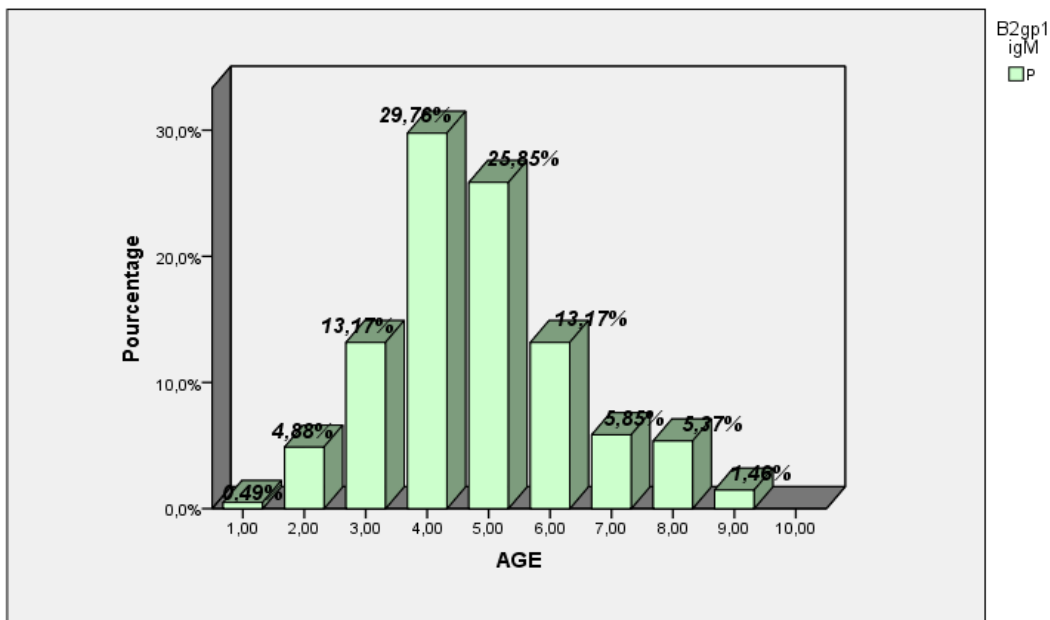


Figure 74 :la repartition de positivite des Ac-aB2GP1 isotype M par rapport l'age.

La tranche d'âge la plus concerne pour la positivite Ac-aB2GP1 isotype M
Se situe entre 30 et 40 ans.



Partie pratique

- La repartition de positivite des Ac-aB2GP1 IgA par rapport L'age N=80 :

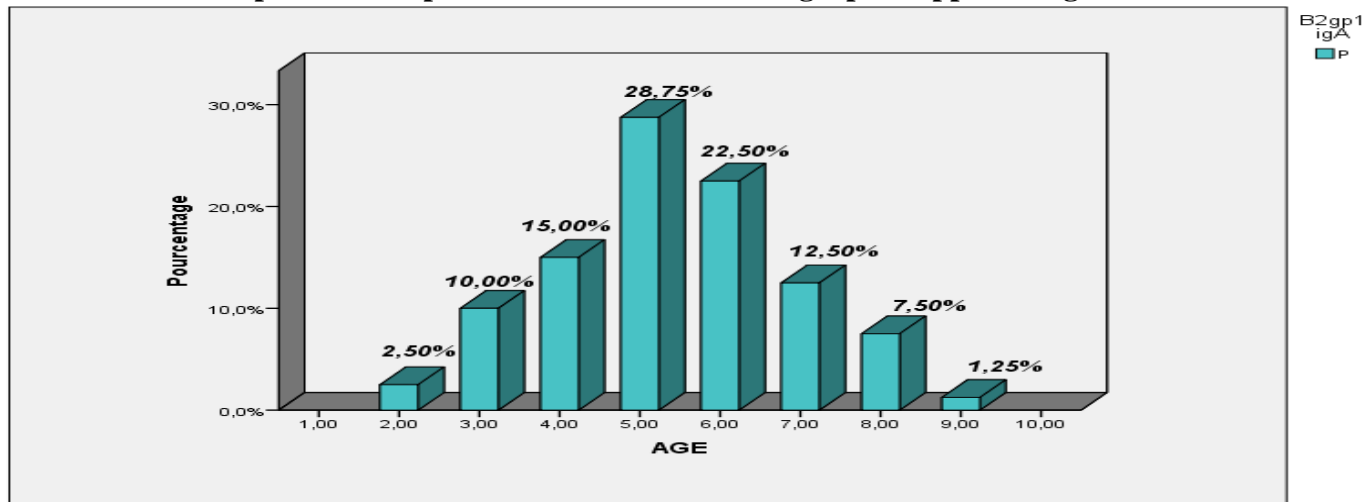


Figure 75 :la repartition de positivite des Ac-aB2GPI isotype A par rapport L'age.

La tranche d'âge la plus concerne pour la positivite a B2GP1 isotype A
Se situe entre 40-50 ans.

❖ Selon ac-ACA

- ⊛ la repartition de positivite des Ac-ACA IgM par rapport L'age N=292.

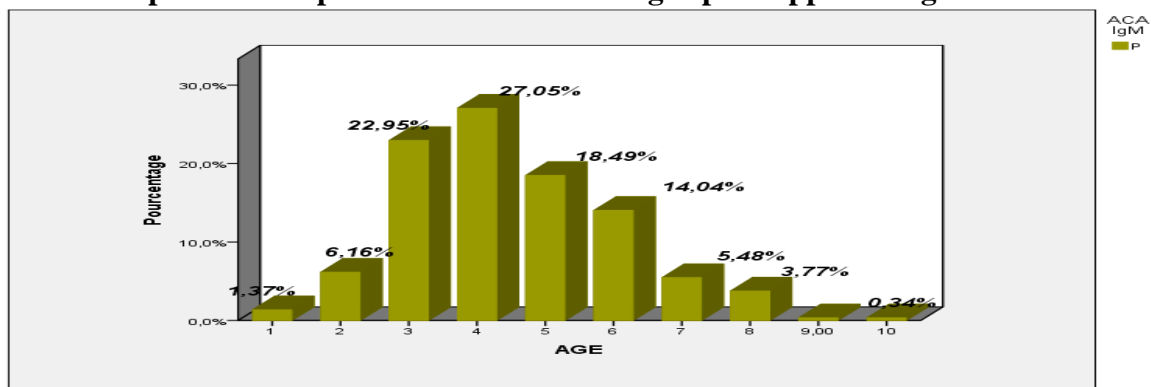


Figure 76: la repartition de positivite des Ac-ACA isotype M par rapport L'age.

La tranche d'âge la plus concerne pour la positivite des ac- ACA isotype M
se situe entre 30 et 40 ans. Avec pourcentage de 27.05%.

- ⊛ La repartition de positivite des Ac-ACA IgG par rapport L'age N=61 :



Partie pratique

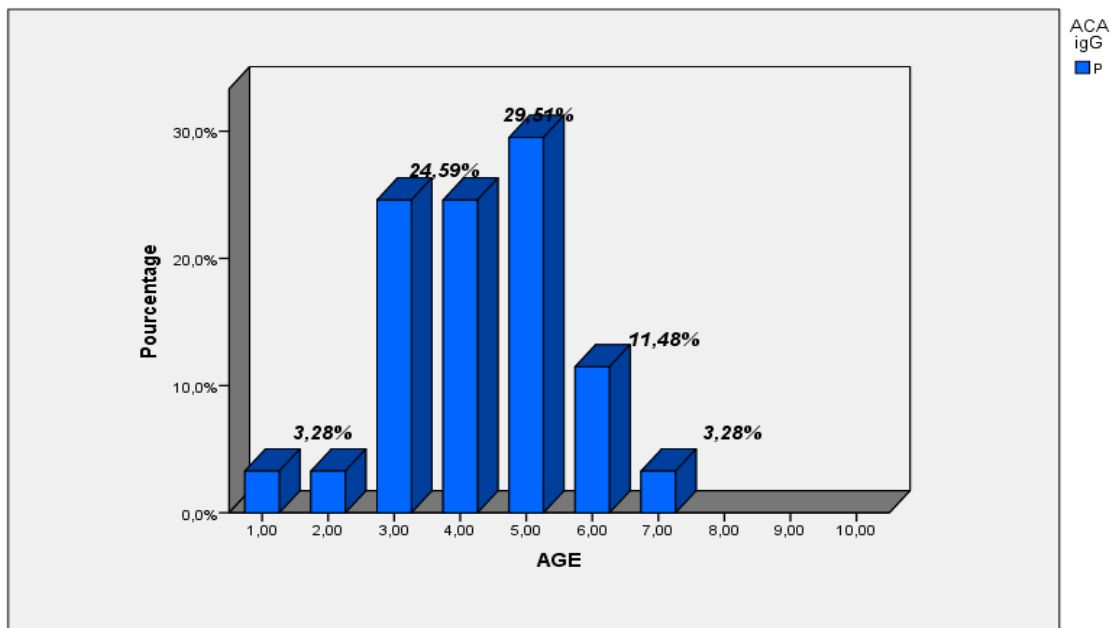


Figure 77: la repartition de positivite des Ac-ACA isotype G par rapport L'age.
La tranche d'âge la plus concerne pour la positivite des ac- ACA isotype G se situe entre 40 et 450ans. Avec pourcentage de 29.54%.

⊛ la repartition de positivite des Ac-ACA IgA par rapport L'age :

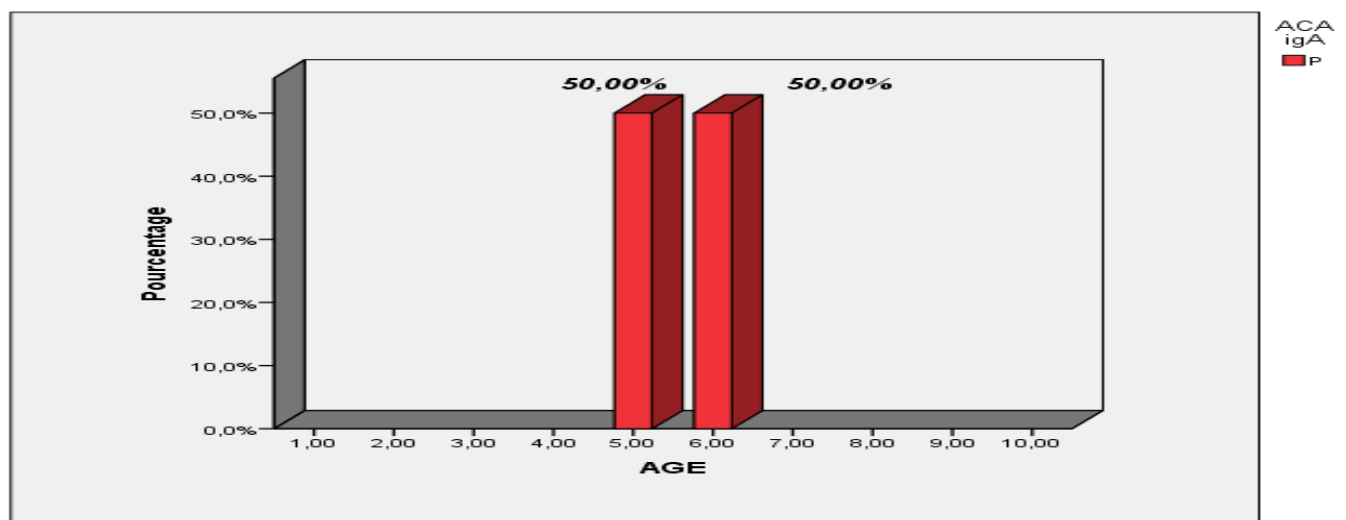


Figure 78: la repartition de positivite des Ac-ACA isotype A par rapport L'age.

La tranche d'âge la plus concerne pour la positivite des ac- ACA isotype G se situe entre 40 et 450ans et 50-60. Avec pourcentage de 50%.



Partie pratique

VII-6 La répartition des patients selon les FAN :

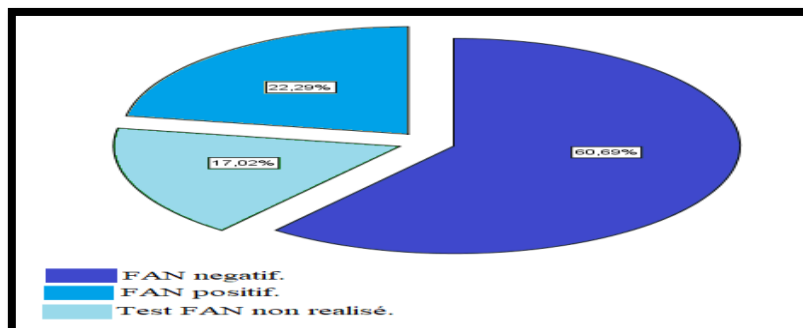


Figure 79: la répartition des patients selon les FAN

Dans la population dépistée positive N=664 ; 22.29% ont les FAN positifs et 60.69% sont négatifs alors que 17.02 % dont le test n'est pas réalisé

VII-7 la répartition des APL par rapport les FAN :

❖ Au moment du screening :

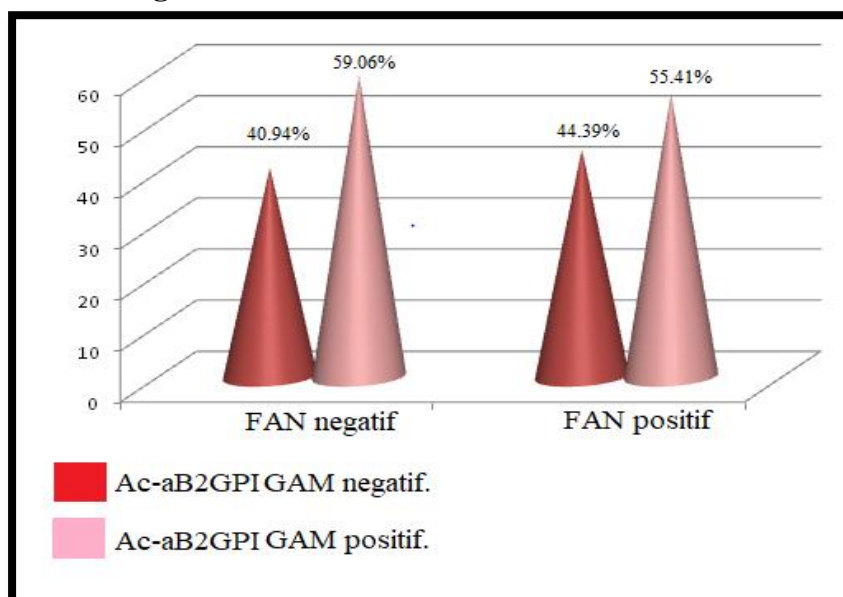


Figure 80: la répartition des Ac-aB2GPI par rapport aux FAN.

Pour les FAN négatif ; N=403, 59.06% ont des Ac-aB2GPI positifs et 40.94% sont négatifs.
Pour les FAN positif ; N=148, 55.41% ont des Ac-aB2GPI positifs et 44.39% sont négatifs.



Partie pratique

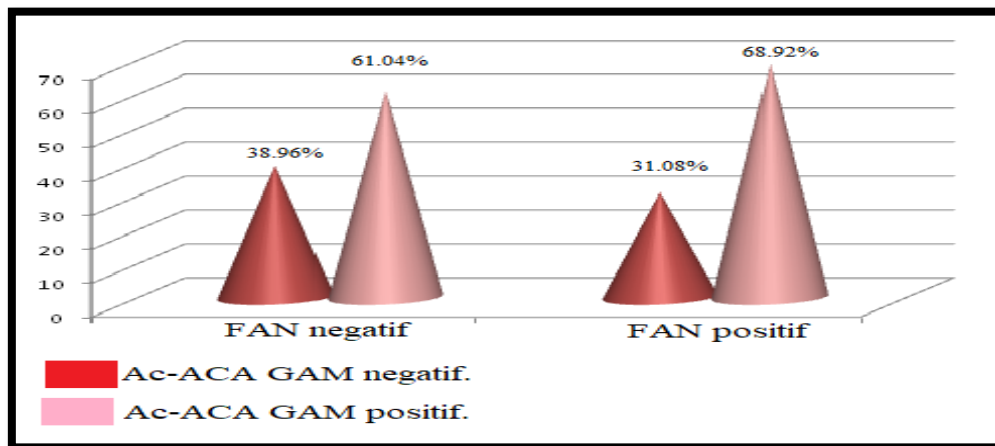


Figure 81: la répartition des Ac-ACA GAM par rapport les FAN.
Pour les FAN negatif ; N=403, 61.04% ont des Ac-ACA positifs et 38.96% sont négatifs.
Pour les FAN positif ; N=148, 68.92% ont des Ac-ACA positifs et 31.08% sont négatifs.

❖ Au moment de l'identification :

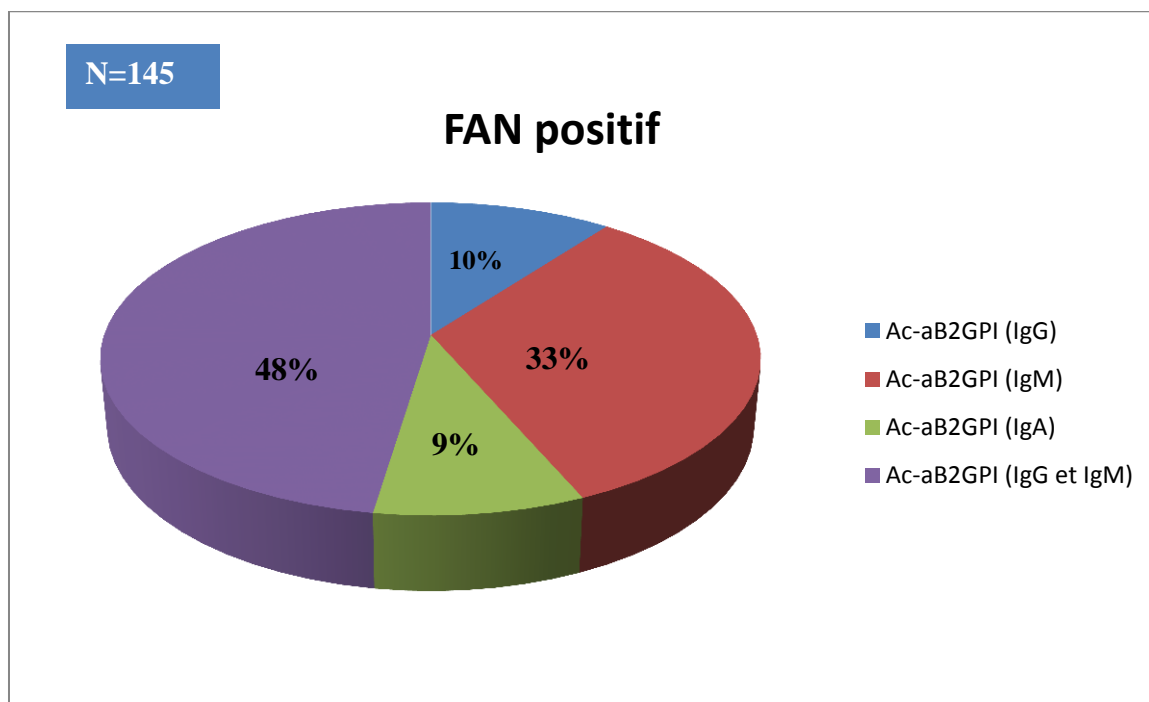


Figure 82 : la répartition des isotypes de l'Ac-aB2GPI par rapport au FAN positif.

Pour les Ac-aB2GPI ; N=145, l'association avec les FAN est en plus grande proportion avec les IgG et IgM (48%) ; et les IgM(33%) tandis que le pourcentage des IgG est de 10% et les IgA 9%.



Partie pratique

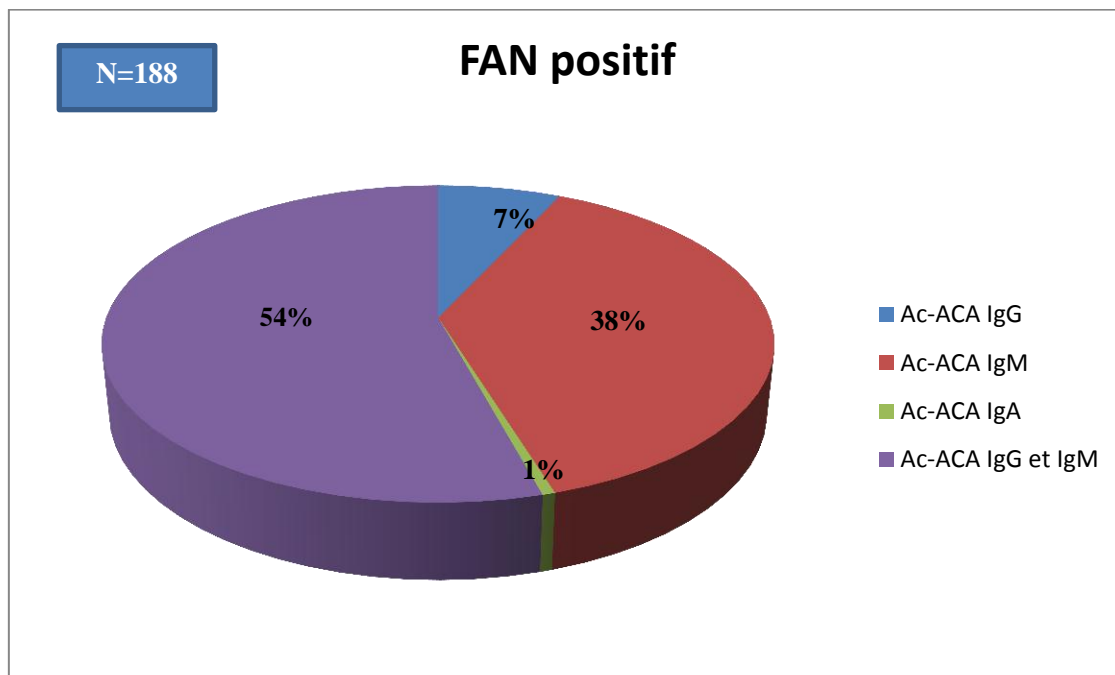


Figure83 : la repartition des isotypes de l'Ac-ACA par rapport au FAN positif.

Aussi pour les Ac-ACA ; ils sont plus associés avec les IgG et IgM 54% et les IgM avec 38% tandis que les IgG avec un pourcentage de 7% et les IgA avec 1%.

VIII-Répartition des patients selon les signes clinique majeurs N=135

On remarque que 20.33% Soit 135 de la population étudié présente des signes cliniques appelé majeur qui font partie des critères de classification du syndrome des antiphospholipides. 61.48% Entre eux représentés par des ABRT .37.04 des thromboses veineuses et 1.48% des thromboses artérielles

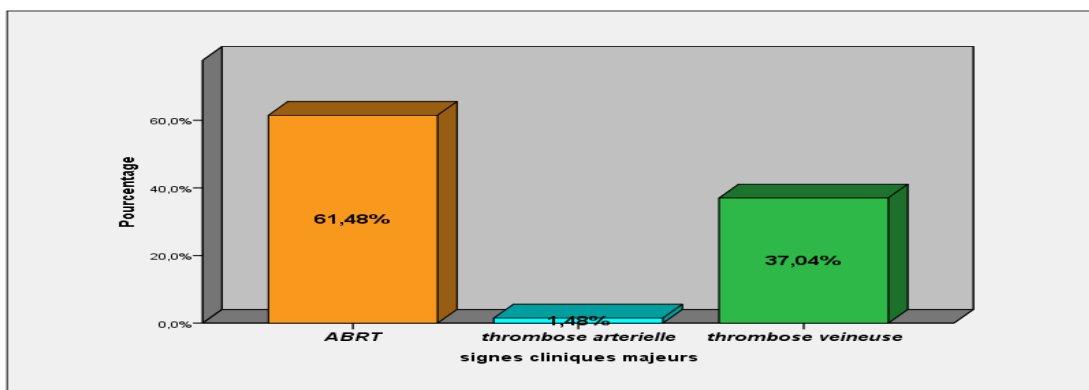


Figure 84:répartition des signes cliniques majeurs du SAPL

IX-Répartition des signes cliniques en fonction de positivité d'APL :



Partie pratique

IX-1 Répartition des signes cliniques majeurs en fonction d'Ac-aB2GPI screen :

Notre série (N=664) contient 397 soit 59.79% des patients avec screen B2GPI GAM positifs 19.89 % soit N=79 entre eux présentant des signes cliniques majeurs du SAPL. Les ABRT prédominent avec pourcentage de 50.63% suivis des thromboses veineuses avec 46.84%.

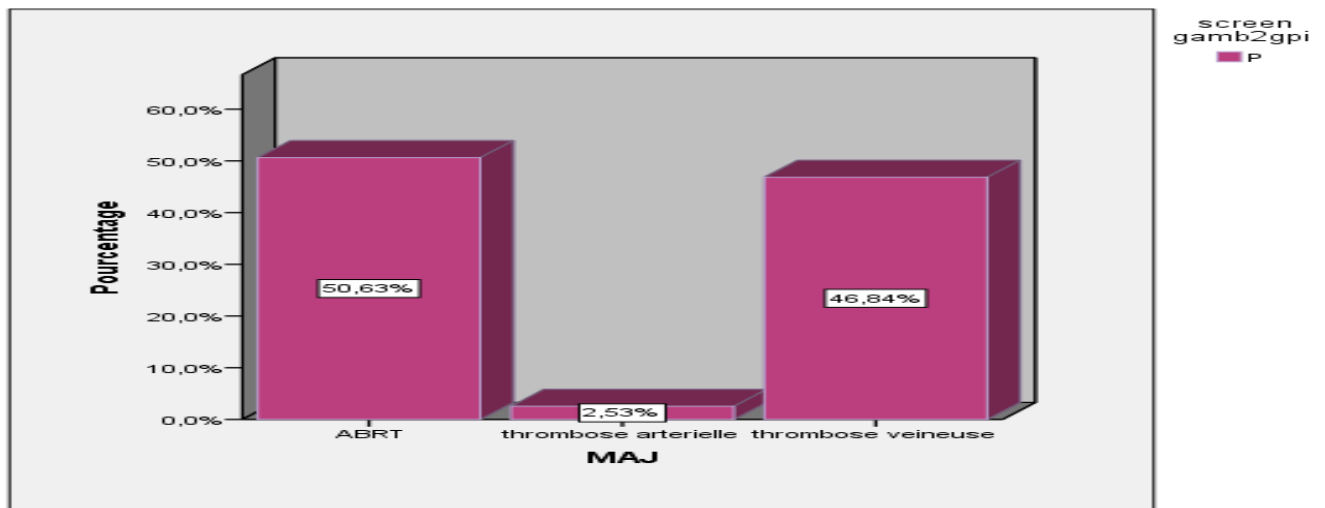


Figure 85: répartition des signes cliniques majeurs selon la positivité du screen Ac-aB2GPI GAM.

IX-2 Répartition des signes clinique en fonction de positivité des différentes isotypes des Ac-aB2GPI :

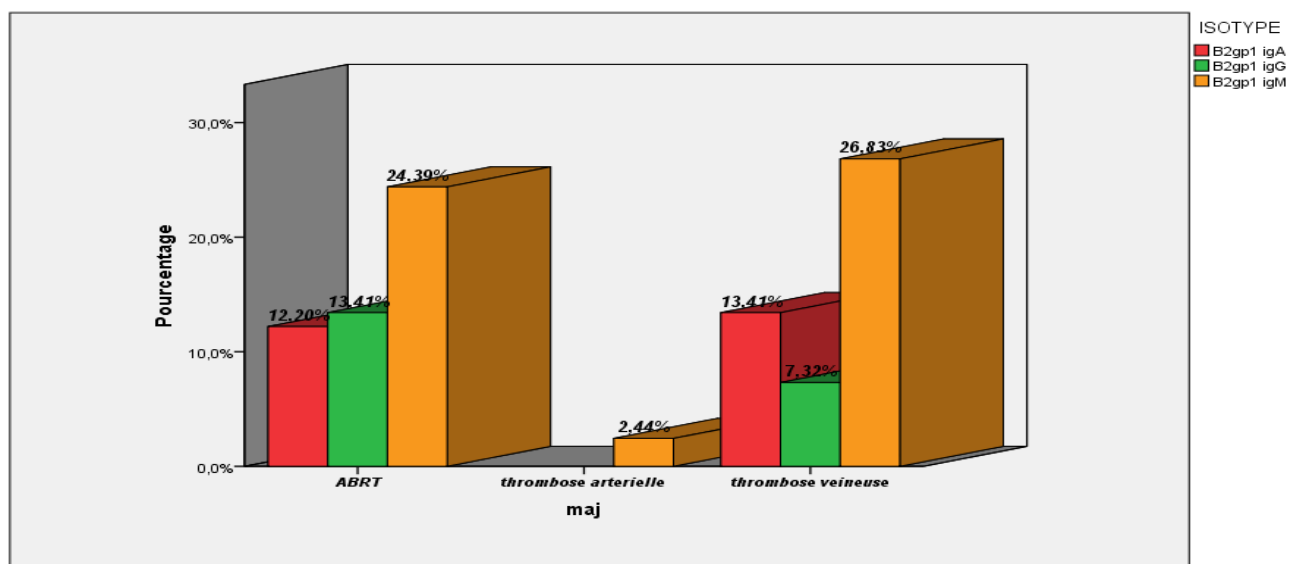


Figure 86: Répartition des signes clinique en fonction de positivité des différentes isotypes des a B2GPI.



Partie pratique

L'isotype IgM est le plus souvent retrouvé chez les patients présentant des thromboses et ABRT en comparaison avec les deux autres isotypes avec des pourcentages respectifs de 26.83% et 24.39%

IX-3 Répartition des signes cliniques Répartition en fonction de positivité des Ac-ACA screen N =82 :

Notre série (N=664) contient 411 patients soit 61.89 des patients avec screen ACA GAM positifs

19.95% soit N=82 entre eux présentant des signes cliniques majeurs du SAPL. Les ABRT prédominent avec un pourcentage de 68.29% suivis des thromboses veineuses avec 30.49%.

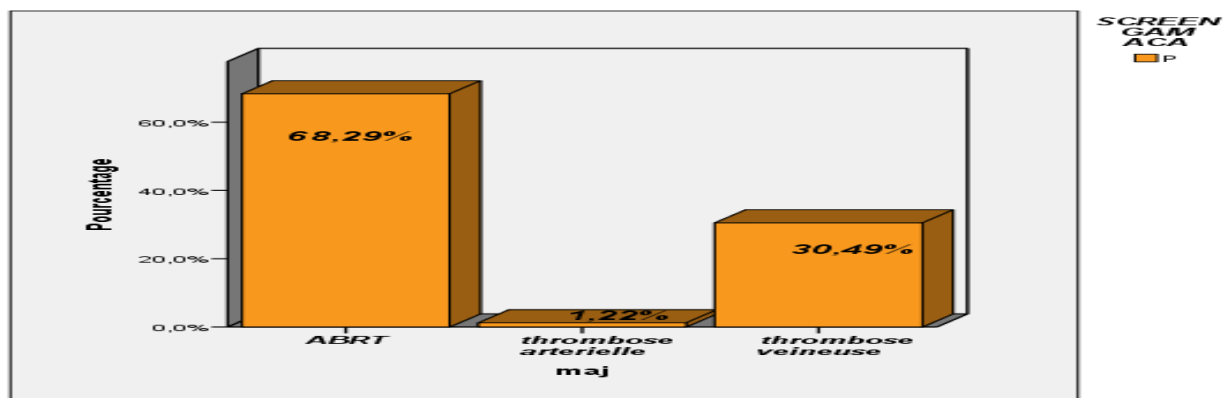
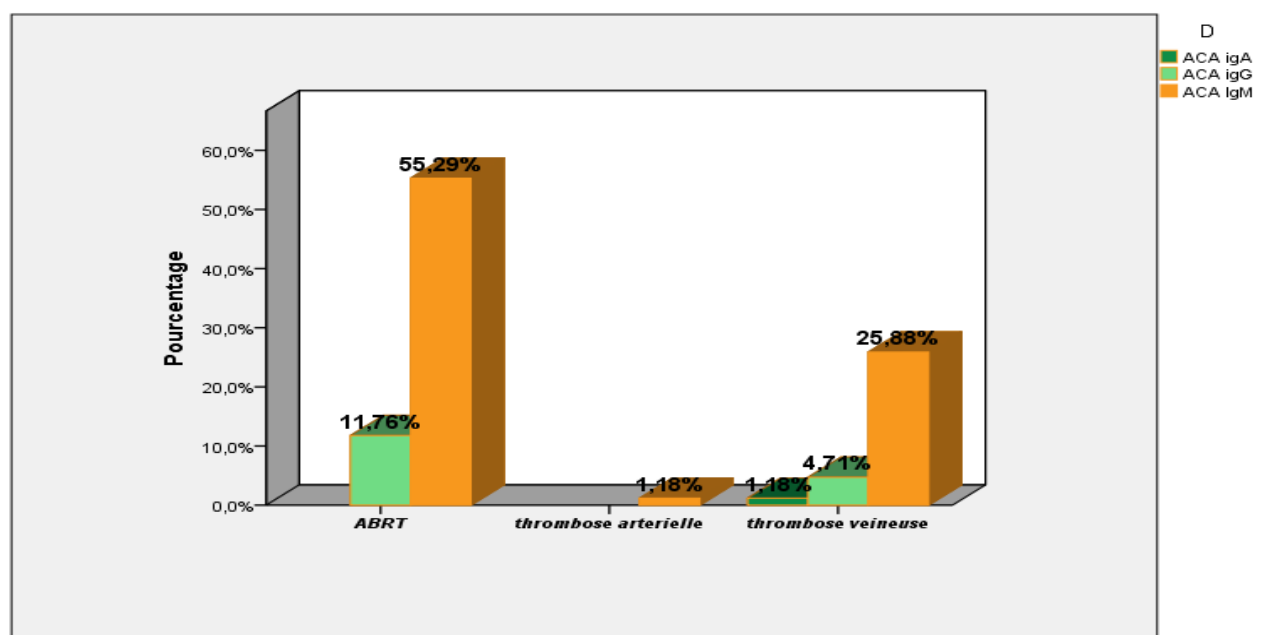


Figure 87 : Répartition des signes cliniques Répartition en fonction de positivité des ACA screen GAM.

IX-4 Répartition des signes cliniques en fonction de positivité des différents isotypes des Ac-ACA :





Partie pratique

Figure 88: Répartition des signes cliniques en fonction de la positivité des différents isotypes des ACA.

Selon la figure ci-dessus ; l'isotype IgA des ACA n'est pas retrouvé chez les patients avec des ABRT par contre il est retrouvé chez les patients présentant des thromboses veineuses

Discussion



Partie pratique

La discussion des résultats :

I- Le bilan des anticorps anti-phospholipides :

1-le sexe :

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

Les séries	Nombre de cas	Sex-ratio F/H
Notre série	664	4.35
Série de Casablancaise (1)	55	10
Cohorte Européenne (2)	1000	4.5
Série Tunisienne (3)	51	16
Série libanaise (4)	30	2.75

2-l'âge :

Le SAPL touche les sujets dont l'âge moyen est généralement inférieur à 45 ans. Dans certains cas, il s'agit d'enfants chez qui le diagnostic est souvent particulièrement difficile. Dans notre série l'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic se situe entre 30 ans et 40 ans, avec une moyenne de 41.68 ans. L'âge moyen de notre série rejoint celui des différentes séries de littérature.

Les séries	Age moyenne
Notre série	41.68
Série Casablancaise (241)	38.5
Cohorte Européenne (242)	34
Série Tunisienne (243)	40.8
Série libanaise (244)	43

Le SAPL se présente comme une affection familiale dans environ 10 % des cas sans que l'on puisse identifier de gènes candidats majeurs. Néanmoins, cette prédisposition génétique semble être liée à HLA DR4 DQB1 0301 et 0302 dans le SAPL primaire et à HLA DR4 et DR7 et DQB1 0301 02 et 03 dans le SAPL associé à un lupus (245).

3- le sexe par rapport à l'âge :

La tranche d'âge 30-40 ans est plus fréquente et en particulier chez les femmes. Ceci est dû à la prédominance des maladies auto-immunes chez les femmes et préférentiellement en période d'activité ovarienne d'après [Bertrand Amulf et al 2015] (246).

4- Répartition des patients selon les signes cliniques :



Partie pratique

❖ 73.19% des patients demandeurs d'un bilan d'APL présentent des signes cliniques en rapport avec le SAPL. Les signes cliniques sont en majeure partie des pathologies obstétricales (16.5%), des thromboses veineuses (9.8%), artérielles (0.4%), neurologique (26.5%).

❖ 46.49% présentent des signes cliniques qui ne font pas partie des critères diagnostics de SAPL mais en relation très étroite avec cette pathologie.

❖ La fréquence des thromboses artérielles est de 0.4%, à comparer avec la valeur reportée dans la littérature qui elle varie entre 10 et 45% (247). Elle peut concerner tous les territoires artériels mais le territoire cérébral est le plus fréquemment touché. C'est le cas de notre population où la majorité des thromboses artérielles sont des AVC. Les statistiques montrent que la thrombose veineuse est la plus fréquente, ce qui est en accord avec les résultats reportés par [O. Nahas] (247).

5- Répartition des patients selon les maladies auto-immune associées :

Parmi les 109 malades ; 16.41% qui avaient un syndrome des anti-phospholipides secondaires à une maladie auto-immune.

La fréquence de patients atteints de SAPL secondaire au LED est 16.5%, à comparer avec la valeur reportée dans la littérature que 20 à 30% des patients atteints de LED développent un SAPL secondaire.

6- Répartition des signes cliniques et les maladies auto-immune associées par rapport le sexe :

Les patients de sexe féminins qui demandent des APL (81.33%) ont des manifestations obstétricales (16.3%), des thromboses veineuses (8.4%), ou l'atteinte neurologique (20.2%).

Les patients de sexe masculins ont le plus souvent des thromboses artérielles (0.4%), ou des signes neurologiques (6.3%).

L'association avec les maladies auto-immunes sont le plus souvent rencontrés chez des femmes (83.48%) ; 34.86 % sont des femmes qui présentent le SAPL secondaire au LED. Tandis que les hommes, la plus part entre eux présente le SAPL secondaire au LED et le PR 2.7%.

La recherche des APL dans notre population peut donc être effectuée dans un contexte clinique autre que celui des thromboses et des complications obstétricales. C'est le cas des atteintes mineures, observés chez beaucoup de patients atteints de SAPL. Elle se fait également lors de la suspicion de connectivites afin de rechercher une éventuelle SAPL secondaire. Ceci est en parfait accord avec ce qu'ont rapporté [Doruk et al 2017] et [D Arnoux et al 2000] (248) (249).

II-Fréquence des anticorps anti-phospholipides APL :

Une analyse statistique détaillée de la fréquence des APL telle que reportée dans les figures (8-26) et le tableau (17) démontre que :

- La fréquence des APL au moment du dépistage qualitatif par le test ACA et aB2GPI Screen est de 60.54% et 59.79% en ordre. Sur l'ensemble de ces APL, 39.46% sont des aB2GPI isolés, 41.56% sont des ACA isolés, et 18.58% sont des aB2GPI et ACA en même temps.
- Les APL diminuent jusqu'à atteindre les 46.84% pour les Ac-aB2GPI et 60.09% pour les Ac-ACA lors du typage par les tests conventionnels ACA et aB2GPI (IgG/IgM) avec une prédominance pour les ACA. Ceci suggère un nombre important de faux positifs.



Partie pratique

- Un nouveau test d'identification des $\alpha\beta$ 2GPI et ACA spécifique pour l'IgA a été introduit afin de détecter une éventuelle positivité chez les patients conventionnellement négatifs. Grâce à ce nouveau test. 86 nouveaux cas positifs ayant des IgA $\alpha\beta$ 2GPI isolés ont été identifiés ; et 03 autre cas ayant des Ac-ACA igA. Le taux des APL a augmenté significativement de 46.84% à 68.5% pour les Ac- $\alpha\beta$ 2GPI ($p < 0.0001$). La probabilité de trouver des APL est donc 2 fois et demie plus importante lorsqu'on introduit la recherche des IgA $\alpha\beta$ 2GPI.

- La fréquence des IgA $\alpha\beta$ 2GPI isolés qu'on a obtenue est en bonne accord avec plusieurs études [LUMINA cohort] ou on reporte un taux d'IgA de 10% dans une population de 558 patients (250).

III- Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des APL :

Le but de notre analyse statistique sur cette population est de comprendre l'influence de l'âge et le sexe sur la positivité des APL.

Les resultats montrent que la plupart des patients positifs ont un âge situé entre 30 et 40 ans. L'Age moyen au diagnostic est de 41.68 ans et est en accord avec plusieurs études [Olga Nahas 2016] et [Vijaya Murthy 2013], [l'Europhospholipid project 2009] (147) (250) (251). Nous avons également constaté que le taux des APL positifs augmentait significativement ($p < 0.0001$) avec l'âge. Le risque de trouver des APL est donc plus élevé chez les personnes âgées, telle que reporté dans plusieurs travaux [l'Europhospholipid project 2009] (251)

Bien que le bilan positif des APL soit plus fréquent chez les femmes (sexe ratio 4.35), ces dernières ne sont pas particulièrement prédisposées au développement de ces AC par rapport aux hommes. Cette fréquence élevée observée chez les femmes peut être simplement liée au biais de sélection.

IV- Influence de l'étape de dépistage semi-quantitative des APL sur La positivité :

L'utilisation des test screen ACA et $\alpha\beta$ 2GPI GAM lors du depistage semi-quantitatif comme il montre les figures 8-9-10 permet de detecter avec plus de precision et de faciliter les Ac d'isotype IgG , IgM et IgA.

Cette étape permet de prédire la positivité des APL lors de l'identification et d'éviter les faux négatifs comme dans notre cas pour les Ac- $\alpha\beta$ 2GPI et Ac-ACA .

Donc il semble impératif d'utiliser ces tests de Screen afin de ne pas rater une éventuelle positivité non conventionnelle. Cette association doit encore être clarifiée car il n'existe aucun rapport pour soutenir cette constatation.

V- Association des Ac anti-nucléaires avec les APL conventionnels et l'IgA $\alpha\beta$ 2GPI :

- Le taux des Ac- $\alpha\beta$ 2GPI est plus élevé chez les patients qui n'ont pas des anticorpsantinucéaires $\alpha\beta$ 2GPI comme il montre la figure.

- Le taux des Ac-ACA est plus élevé chez les patients qui ont des anticorps antinucléaires comme il montre la figure.

- Pour les Ac- $\alpha\beta$ 2GPI ; N=145, l'association avec les FAN est en plus grande proportion avec les IgG et IgM (48%) ; et les IgM(33%) tandis que le pourcentage des IgG est de 10% et les IgA 9%.

- Aussi pour les Ac-ACA ; ils sont plus associes avec les IgG et IgM 54% et les IgM avec 38% tandis que les IgG avec un pourcentage de 7% et les IgA avec 1%.



Partie pratique

Le risque de retrouver des anticorps anti-nucléaires chez des patients ayant des APL d'isotype IgG /IgM était plus important par rapport à ceux ayant des APL d'isotype IgA isolé. Pourtant l'association entre IgA et anti-nucléaires a été établie par plusieurs études qui ont montré que les patients atteints de lupus associées au SAPL étaient plus susceptibles d'avoir des APL d'isotype IgA (250). En particulier, des études menées par [Fanopoulos et al 1998] ont montré que dans une cohorte de 48 patients atteints de lupus l'isotype IgA des aβ2GPI était le plus fréquent des APL retrouvés chez ces patients. De plus, the Systemic Lupus International Collaborating Clinics group a récemment proposé que les anticorps anti-β2GPI soient inclus comme marqueurs sérologiques du LED dans le cadre des critères de classification révisés pour le LED, y compris l'isotype IgA (250). Ce désaccord est probablement dû au nombre limité de patients pour lesquels on a dosé les IgA aβ2GPI et nécessite de plus grands échantillons.

VI. Association des APL et de l'IgA aβ2GPI isolé avec les signes cliniques du SAPL :

Après l'analyse des résultats représentés dans les figures nous avons constaté que :

- Le test aβ2GPI Screen a révélé sur 397 patients positifs ,50.63% présentent les ABRT suivis par les thromboses veineuses avec 46.84% et les thromboses artérielles avec 2.53%.
- Après l'étape d'identification a révélé que l'IgM aβ2GPI était l'isotype le plus fréquent chez les patients présentant des manifestations cliniques majeurs (les thromboses et les ABRT) .
- Le test ACA Screen quant à lui a révélé sur 402 patients positifs ,1.22% de cas de thromboses artérielles et 30.49% des thromboses veineuses et 68.29% de cas présentant des complications obstétricales. L'étape d'identification a révélé que l'IgM ACA était l'isotype le plus fréquent chez les patients présentant des manifestations cliniques majeurs du SAPL.
- L'étude statistique sur l'association des APL aux manifestations cliniques majeurs du SAPL a révélé que le risque d'être atteint d'une thrombose est 1 fois et demie plus élevé Chez des patients porteurs d'aβ2GPI par rapport à une population n'ayant pas développé ces anticorps. Les ACA quant à eux ne sont pas fortement associés aux thromboses. Ce résultat est appuyé par [Shruti Chaturvedi et Keith R McCrae 2015] qui expliquent dans leur revue de littérature que les anticoagulants lupiques dont les effets sont médiés par l'action des aβ2GPI, confèrent un risque plus élevé de thromboses que ceux médiés par l'action de l'anti-cardiolipine ou l'anti-prothrombine. Cependant notre analyse n'a détecté aucune association significative entre l'apparition des pathologies obstétricales et la positivité des APL (262).
- Avant l'introduction du test IgA aβ2GPI, la symptomatologie des cas porteurs d'APL conventionnels était représentée par des thromboses veineuses (34.15%) et artérielles 2.44% , des pathologies obstétricales et surtout des avortements (37.8%). Des signes cliniques en rapport avec d'autres maladies auto-immunes étaient également retrouvés.
- avant l'introduction de test igA ACA ; la symptomatologie des cas porteurs d'APL conventionnels était représentée par des thromboses veineuses (30.59%) et artérielles 1.18% , des pathologies obstétricales et surtout des avortements (67.04%).
- L'introduction du test IgA aβ2GPI a signalé 86 nouveaux cas porteurs d'APL considérés comme faux négatifs à la suite de la recherche des isotypes conventionnels (IgG /IgM) des



Partie pratique

APL. 13.41% d'entre eux avaient des thromboses veineuses, 0% avaient des thromboses artérielles ; 12.20% souffraient de pathologies obstétricales.



conclusion

Le SAPL est une pathologie auto-immune de sujet jeune, surtout de sexe féminin, son diagnostic est clinicobiologique repose sur des critères bien définis et c'est une maladie grave associée à des complications thrombotiques et à une morbidité gestationnelle nécessitant un diagnostic précoce. Depuis l'individualisation de ce syndrome, de nombreux progrès ont été réalisés dans sa compréhension, même si des efforts doivent encore être faits pour compléter les connaissances sur la variété des mécanismes pathogéniques et mettre à disposition des cliniciens de meilleurs outils de détection des auto-anticorps pathogènes afin de mieux cibler les traitements et une meilleure stratification du risque thrombotique. Dans notre contexte, le SAPL ne semble pas avoir de particularité. Néanmoins notre étude s'est heurtée à l'obstacle de la limitation des moyens des certains de nos patients et au problème des perdus de vue. La confirmation de la persistance des aPL à 12 semaines, a par conséquent connue des limites dans notre contexte et devant ainsi motiver plus d'effort quand aux explorations biologiques immunologiques au sein de nos institutions.



Partie pratique

Les références :

- 1-**Korganow et al** . 2002
- 2- **Marion Mathieu , Lumin Frédérique forquet ,Dominique Blanc** auto-immunité et maladies, clés de compréhension, Inserm.
- 3- **le Dr Pierre Youinou**. Que sait-on du système immunitaire. L'Unité d'Immunologie et de Pathologie de l'Université de Brest. Que sait-on du système immunitaire
- 4-**Jean-François Bach**. Les maladies autoimmunes spécifiques d'organes Annales institue pasteur actualité 1996.
- 5-**Yvon Lebranchv, Gilbert Faur**. Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement 2010-2011 Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française:
- 6-**Mehida Chahira .Melaikia Nahla.Hadji Yassin** pathologies auto-immune aspect épidémiologique diagnostique principe de traitement .Mémoire En Vue De L'obtention Du Diplôme De Master
- 7- **B. Bonnette**, Physiopathologie des maladies auto-immunes centre hospitalo-universitaire du Bocage, 2 février 2004
- 8- **delevaux .A-Chamoux .O-Aumaitre** .stress et auto-immunité. Rev Med Interne Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson France 2012
- 9- **S. Borzakian** .synthèse La persistance virale médecine/sciences 1993 ; 9: 907-16
- 10-**yoland schoindre .olivier Benveniste .Nathalie costedoat-chalumeau**. vitamine D et MAI Presse Med.2013;42:1358–1363 Publié par Elsevier Masson 2013
- 11- **Jean-François Subra**. Silice et auto-immunité, Revue Française des Laboratoires, mars 2004, N ° 361 Elsevier
- 12-**Sylvie Huck. Moncef Zouali** . Facteurs lies au sexe et pathologies auto-immunes Département d'immunologie, institut Pasteur Paris, France.
- 13- livre Immunopathologie pour le praticien
- 14- Le livre **immunologie revillard** ; avec la collaboration de l'association des enseignants d'immunologie des universités de langues française ASSIM
- 15- **Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie** Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement Universités de Langue française Université Médicale Virtuelle Francophone 2010-2011
- 16- **Abul K. Abbas Andrew. H. Lichtman, Shiv Pillai**. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 4e. s.l Elsevier Masson, 2013.
- 17-Etude de l'implication du gène HLA-DRB1 et de l'épitope partage HLA-DR BETA dans la survenu de la polyarthrite rhumatoïde dans la population de l'ouest algérien universite d'Oran faculté des sciences.
- 18- **Michael J.Fischer. Joyce Raucht. Jerrold S- Levine**. The Antiphospholipid Syndrome , Research Institute of the Mc Gill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada.
- 19: **Cécile Yelnik** .Complications obstétricales, thrombotiques et iatrogènes de la grossesse et du post-partum au cours du Syndrome des Anticorps Antiphospholipides Thèse pour le diplôme d'état docteur en médecine 27 mai 2016



Partie pratique

- 20 **Wilson et al** .Critères de Sapporo consensus d'experts sur le diagnostic du syndrome des anticorps antiphospholipides primitif (syndrome de Hughes) 1999
- 21: **Emmanuelle Guir** prise en charge obstétricale du syndrome des anticorps antiphospholipides modalités d'implication de la sage femme Université Henri Poincaré, Nancy I École de Sages-femmes Mémoire 2008
- 22 **Mr. Hassan Taouti** .Syndrome des antiphospholipides thèse pour obtention du doctorat en médecine présentée le 14/02/2018. Marrakech.
- 23: **Doruk Erkan .Michale .D-Lockshin**. Livre antiphospholipid syndrome . current research highlights and clinical insights .
- 24 Le syndrome des antiphospholipides :définition et exploration biologique ; anticardiolipine lab cerba home, Biologiste infos 2006 ;No 23 :29-33.
- 25 **Eschwège V, Darnige L, Piette JC, Boffa MC**. European forum on antiphospholipid antibodies : report on the first meeting. 10-11 October 1997, Hôpital Saint-Louis, Paris. Lupus.1998; 7:439–44.
- 26 **Barbhaiya M, Costenbader K, Guillemain F, Naden R, Zuily S Erkan D**. Development of new international classification criteria for Antiphospholipid Syndrome (APS): phase I item generation survey part A. Lupus. 2016.
- 27 **Elena Pacini**. Le syndrome des anticorps antiphospholipides : enquête auprès des patients sur leur observance thérapeutique thèse présentée et soutenue publiquement 2015 Université Lorraine faculté de Pharmacie
- 28 **Docteur Françoise Sarrot Reynauld**. syndrome des antiphospholipides article (117b) novembre 2005
- 29 **R Cervera, M-C Boffa, MA Khamashta and GRV Hughes**. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe, Department of Autoimmune Diseases, England, UK
- 30 : **Ong M-S, Kohane IS, Cai T, Gorman MP, Mandl KD**. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *Jama Neurol*. 2014 May;71(5):569–74
- 31 **J. Sibilia** Aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques
- 32 **JF, de Carvalho**. Influence of gender on the clinical and laboratory spectra of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int*. 2011.31:647–50.
- 33 **Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Barile L**. The impact of gender on clinical manifestations of primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2005; 14:607–12.
- 34 **Uthman I, Khamashta M**. Ethnic and geographical variation in antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1671–6.
- 35-**J- Masliah –Planchon .L.Darnige** anticorps antiphospholipides et hémostase *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 181–188. 2011.
- 36 **Dr JP Cambus** physiopathologie d'hémostase Module Cardiovasculaire PCEM II Ranguel 2002
- 37 **T. de Revel .K. Doghmi** .Physiologie de l'hémostase. *EMC-Dentisterie* 1 (2004) 71–81. 2003 Elsevier SAS



Partie pratique

- 38 **Lizza Penche**. Peut-on prédire le risque hémorragique par le biais d'un interrogatoire médical ? Thèse n° 2015-TOU3-3057 université Toulouse-Pabstatière faculté de chirurgie dentaire.
- 39-**Pr. Michel Pavic, Pr. Patrick Gérome** chapitre 7 méthodes d'exploration de coagulation Hematologie Collège National des Enseignants de Médecine Interne 2013
- 40-**Garret RH Grisham C.M** biochimie 2eme edition de book universitaire Paris Bruxelles
- 41- Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française Item 117 Les anticorps antiphospholipides dans le Syndrome des AntiPhosphoLipides (SAPL) et autres pathologies 2010-2011
- 42-**J-LPasauqil .J-Sibilia.V.Poindron .A.Korganow.P Soulqs-Sprael.T. Martin** aspect immunologie du syndrome des anti-phospholipide La Revue de médecine interne 33 (2012) 189-193
- 43- **M .Sanmarco** Exploration biologique du syndrome des antiphospholipides Hôpital La Conception, laboratoire d'immunologie, Marseille. La Lettre du Rhumatologue- n° 283 - juin 200224
- 44- **H .Ksouri , F. Melloili et M.Bejaoui** syndrome des antiphospholipides physiopathologie et aspect clinicobiologique Archs. Inst. Pasteur Tunis, 2008, 85 (1-4)
- 45- **Rym Ellouzea, Sami Guermazia** Le syndrome des anti-phospholipides revue francophone des laboratoires novembre 2011 - N°436 // 83 .Elsevier Masson
- 46- **L. Darnige** Anticorps antiphospholipides aspects analytiques et physiopathologiques Revues générales et analyses prospectives 16juillet 2001
- 47-. **Joint Bone Spine** Antiphospholipid antibodies : récent progress on their origin and pathogenicity Editorial, 71, Elsevier (2004) 172
- 48-**Tatsuya Atsumi.Olga Amengual .Takao Koike** antiphospholipid syndrome pathogenesis 2011 Elsevier
- 49- **C. Siaka I, M. Lambert, C. Caron I, J. Amiral, E. Hachulla, P.Y. Hatron, J. Goudeband** Faible prevalence des anticorps anti-annexine V dans le syndrome des antiphospholipides avec pertes fœtales Rev Med Interne 1999 ; 20 : 762-5 0 Elsevier, Paris
- 50-**A. Cederholm, J. Frostegard**, Annexin A5 in cardiovascular disease and systemic lupus erythematosus, immunobiology 210 (2005) 761_768
- 51- **Masliah-Planchon J, Darnige L.** Anticorps antiphospholipides et hémostase. La Revue de médecine interne 2012; 33 : 181-188
- 53-**Cécile Marie Yelnik, Sylvain Dubucquoi , Véronique Houfflin-Debarge , Marc Lambert** Anticorps anti-phosphatidyléthanolamine, un marqueur du syndrome des antiphospholipides ? Presse Med. (2014),
- 54-**Jean-Louis Pasquali, Vincent Poindron, Anne-Sophie Korganow, Thierry Martin** Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides Presse Med. 2007; 36: 667-73
- 55-**P. Youinou, Y.Renaudineau**, the antiphospholipid syndrome as a model for B cell-induced autoimmune diseases; thrombosis research (2004) 114_369,



Partie pratique

- 56- **Fodak VA, Voelker DR, Campbell PA, Cohenn JJ, Bratton DL, Henson PM.** Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages, *J Immunol* 1992; 148:2207_16
- 57- **Li H, Jiang Y, Cao H, Radic M, Prak El, Weigert M.** régulation of antiphosphatidylserine antibodies. *Immunity* 2003; 18:185_92
- 58- **P. Lieby, A. Soley, AM. Knapp, M. Cerutti, JM. Freyssinet, J-L Pasquali et al.** Memory B cells producing somatically mutated antiphospholipid antibodies are présent in normal individuals. *Blood* 2003;102: 2459_65
- 59 - **Joint Bone Spine** Antiphospholipid antibodies : récent progress on their origin and pathogenicity Editorial, *Joint Bone Spine* 71, Elsevier (2004) 172_174
- 60- **Y. Sherer, Y. Shoenfeld, M. Blank.** antiphospholipid sundrome: wher does it com from?best practice and research clinical rheumatology (vol 21, N6(2007), PP.1071_1078
- 61- **G. Espinosa, R. Cervera, J. Front, Y. Shoenfeld.** Antiphospholipid syndrome :pathogenic mechanisms, *autoimmunity reviews* 2(2003) 86_93,
- 65- **S. Yasuda, M. Bohgaki, T. Atsumi, T. Koike,** pathogenesis of antiphospholipid antibodies: impairment of fibrinolysis and avtivation via the p38 mitogen activatedprotein kinase, *immunobiology* 210 (2005) 775_780,
- 63- **Rolf T. Urbanus, Ronald H. M. W. Philip G. de Goot,** current insight into diagnosis and physiopathology of the antiphospholipid syndrome, article in press, *blood reviews*, 2008 Mar;22 (2): 93-105.
- 64- **Yehuda Shoenfeld, Gilad Twig, Uriel Kratz et Yaniv Sherer,** Autoantibody explosion in antiphospholipid syndrome. *Journal of auto immunity* 30 (2008) 74_83.
- 65- **T. Koike, M. Bohgaki, O. Amengual, T. Atsumi.** Antiphospholipid antibodies: Lessons from the bench. *journal of autoimmunity* 28(2007) 129_133,
- 66- **D. Wahl, L. Saadi, CP. Guillaume, A. Membre, M. Frederic, J. Devignes, A.Blum, O. Thiebaugeorges, V. Regnault, T. Lecompte.** Syndrome des antiphospholipides :classification actuelle et indication thérapeutiques. *Mt*, vol 13(2007), n 2, pp :111_121
- 67- **Spiros Myakis, Bill Giannakopoulos, Steven A. Krilis,** béta 2 glycoprotéin I_function in health and disease, *thrombosis research* (2004) 114, 335_346,
- 68- **Satt N, S. Dunoyer –Geindre, Reber G et al.** the role of TLR2 in the imflamatory activation of mouse fibri blasts by humain antiphopholipid antibodies. *Blood* 2007;109: 1507_14
- 69- **E. Raschi, C. Testoni, D Bosisio et al.** The role of MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood* 2003;101: 3495_500
- 70- **MT. Pennings, M. Van Lummel, Derkson RH et al.** Interaction of beta 2 glycoprotein Iwith members of the low density lipoprotein receptor family. *J thromb Haemost* 2006; 4: 1680_90
- 71- **Silvia S. Pierangeli, Mariano Vega-Osterteg, Nigel Harris.** Intracelluler signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells: a pathway to targeted therapies. *Throm reserch* (2004) 114, 467_476



Partie pratique

- 73- Godeau B, Piette JC, Fromont P, Intrator L, Schaeffer A, Bierling P.** Specific antiplatelet glycoprotein autoantibodies are associated with the thrombocytopenia of primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1997;98:873–9.
- 74 Moulis G, Delavigne K, Huguet F, Fortenfant F, Beyne-Rauzy O, Adoue D.** Profil des anticorps antiphospholipides et risque de thrombose : étude comparative entre thrombopénie immunologique chronique et syndrome des antiphospholipides primaire. *Rev Med Interne* 32 (2011) 724–729
- 75 Lutters BC, Derksen RH, Tekelenburg WL, Lenting PJ, Arnout J, de Groot PG.** Dimers of beta 2-glycoprotein I increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2'. *J Biol Chem* 2003;278:33831–8.
- 76 Shi T, Giannakopoulos B, Yan X, Yu P, Berndt MC, Andrews RK, et al.** Anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in complex with beta 2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V. *Arthritis Rheum* 2006;54:2558–67
- 77 Pennings MT, Derksen RH, van Lummel M, Adelmeijer J, VanHoorelbeke K, Urbanus RT, et al.** Platelet adhesion to dimeric beta-glycoprotein I under conditions of flow is mediated by at least two receptors: glycoprotein I α and apolipoprotein E receptor 2'. *J Thromb Haemost* 2007;5:369–77
- 78 Lellouche F, Martinuzzo M, Said P, Maclouf J, Carreras LO.** Imbalance of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. *Blood* 1991;78:2894–9.
- 79 Alpert DR, Salmon JE.** False-positive tests for heparin-induced thrombocytopenia in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2010;8:1439–41.
- 80 Bourhim M, Darnige L, Legallais C, Arvieux J, Cevallos R, Pouplard C, et al.** Antibeta2-glycoprotein I antibodies recognizing platelet factor 4-heparin complex in antiphospholipid syndrome in patient substantiated with mouse model. *J Mol Recognit* 2003;16:125–30.
- 81 Sikara MP, Routsias JG, Samiotaki M, Panayotou G, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG.** Beta 2 glycoprotein I binds platelet factor 4 (PF4): implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Blood* 2010;115:713–23.
- 82 Reverter JC, Tàssies D, Font J, Khamashta MA, Ichikawa K, Cervera R, et al.** Effects of human monoclonal anticardiolipin antibodies on platelet function and on tissue factor expression on monocytes. *Arthritis Rheum* 1998;41:1420–7.
- 83 Simantov R, LaSala JM, Lo SK, Gharavi AE, Sammaritano LR, Salmon JE, et al.** Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995;96:2211–9.
- 84 Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S et al.** Anticardiolipin antibodies : detection by radio-immunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;2:1211-4.
antiphospholipid syndrome, thrombosis research (2004) 114, 383_389,



Partie pratique

- 85 Romay-Penabad Z, Montiel-Manzano MG, Shilagard T, Papalardo E, Vargas G, Deora AB, et al.** Annexin A2 is involved in antiphospholipid antibody-mediated pathogenic effects in vitro and in vivo. *Blood* 2009;114:3074–83.
- 86 Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, Raschi E, Liu X, Romay-Penabad Z, De Micheli V, et al.** Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: in vivo studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1327–33.
- 87 Satta N, Kruithof EK, Fickentscher C, Dunoyer-Geindre S, Boehlen F, Reber G, et al.** Toll-like receptor 2 mediates the activation of human monocytes and endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Blood* 2011;117(20):5523–31.
- 88 -Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS.** Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2005;52:1545–54.89
- 89- Ramesh S, Morrell CN, Tarango C, Thomas GD, Yuhanna IS, Girardi G, et al.** Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via β 2GPI and apoER2. *J Clin Invest* 2011;121:120–211.
- 90- Cuadrado MJ, Lpez-Pedrerera C, Khamashta MA, Camps MT, Tinahones F, Torres A, et al.** Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: a pivotal role for monocyte tissue factor expression. *Arthritis Rheum* 1997;40:834–41.
- 91- Sorice M, Longo A, Capozzi A, Garofalo T, Misasi R, Alessandri C, et al.** Antibeta 2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts. *Arthritis Rheum* 2007;56:2687–97.
- 92-Cariou R, Tobelem G, Bellucci S, Soria J, Soria C, Maclouf J, et al.** Effect of lupus anticoagulant on antithrombogenic properties of endothelial cells - inhibition of thrombomodulin-dependent protein C activation. *Thromb Haemost* 1988;60:54–8.
- 93 Marciniak E, Romond EH.** Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood* 1989;74:2426–32.
- 94- Regnault V, Beguin S, Wahl D, de Maistre E, Coenraad Hemker H, Lecompte T.** Thrombinography shows acquired resistance to activated protein C in patients with lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 2003;89:208–12.
- 95- Merrill JT, Zhang HW, Shen C, Butman BT, Jeffries EP, Lahita RG, et al.** Enhancement of protein S anticoagulant function by beta 2-glycoprotein I, a major target antigen of antiphospholipid antibodies: beta 2-glycoprotein I interferes with binding of protein S to its plasma inhibitor, C4b-binding protein. *Thromb Haemost* 1999;81:748–57.
- 96- Hurtado V, Montes R, Gris JC, Bertolaccini ML, Alonso A, Martinez-Gonzalez MA, et al.** Autoantibodies against EPCR are found in antiphospholipid syndrome and are a risk factor for fetal death. *Blood* 2004;104:1369–74.
- 97- F. Lopez_Lira, Luis Rosales-Leon, V. M. Martinez, B. H. R. Ordaz,** the rôle of bêta 2 glycoprotein in the activation of plasminogen. *Biochimica et biophysica* 1764 (2006) 815_823
- 98-J. H. Rand, X. Xuan Wu,** antibody-mediated interference with annexins in the



Partie pratique

- 99- Andree HA, Stuart MC, Hermens WT, Reutelingsperger CP, Hemker HC, Frederik PM, et al.** Clustering of lipid-bound annexin V may explain its anticoagulant effect. *J Biol Chem* 1992;267:17907–12.
- 100-JJ Manson, DA Isenberg.** antiphospholipid syndrome. *The international journal of biochemistry and cell biology* 35 (2003) 1015_1020
- 101-de Laat B, Wu XX, van Lummel M, Derksen RH, de Groot PG, Rand JH.** Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta 2glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood* 2007;109:1490–4.
- 102- Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al.** Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome – a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337:154–60.
- 103-Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, Hathcock JJ, Taatjes DJ.** Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta 2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood* 2008;112:1687–95.
- 104-Szymezak J, Ankri A, Fischer AM, Darnige L.** Hydroxychloroquine : une nouvelle approche thérapeutique des manifestations thrombotiques du syndrome des antiphospholipides. *Rev Med Interne* 2010;31:854–7.
- 105-Adams MJ, Donohoe S, Mackie IJ, Machin SJ.** Anti-tissue factor pathway inhibitor activity in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2001;114:375–9.
- 106-Forastiero RR, Martinuzzo ME, De Larrañaga G, Broze GJ.** Antibodies to tissue factor pathway inhibitor are uncommonly detected in patients with infection-related antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2003;1:2250–1.
- 107-Salemink I, Blezer R, Willems GM, Galli M, Bevers E, Lindhout T.** Antibodies to beta 2-glycoprotein I associated with antiphospholipid syndrome suppress the inhibitory activity of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2000;84:653–6.
- 108-S Yasuda, T Atsumi, M Leko, T Koike.** β 2 glycoprotein I, anti β 2 glycoprotein I, and fibrinolysis. *Throm. Reser* (2004) 114; 461_465.
- 109-Horbach DA, van Oort E, Lisman T, Meijers JC, Derksen RH, de Groot PG.** Beta 2-glycoprotein I is proteolytically cleaved in vivo upon activation of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1999;81:87–95.
- 110-Yang CD, Hwang KK, Yan W, Gallagher K, FitzGerald J, Grossman JM, et al.** Identification of anti-plasmin antibodies in the antiphospholipid syndrome that inhibit degradation of fibrin. *J Immunol* 2004;172:5765–73.
- 111-Cesarman-Maus G, Ríos-Luna NP, Deora AB, Huang B, Villa R, Cravioto Mdel C, et al.** Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin 2, in antiphospholipid syndrome. *Blood* 2006; 107 : 4375–82.
- 112-Cesarman-Maus G, Cantú-Brito C, Barinagarrementeria F, Villa R, Reyes E, SanchezGuerrero J, et al.** Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin A2, in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2011; 42 : 501–3.
- 113-JE Salmon, G GIRARDI.** Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation *J. Of Reprod. Immunol.* 77(2008) 51_56



Partie pratique

- 114-J.L. Pasquali, J. Sibilia, V. Poindron, A.S. Korganow, P. Soulas-Sprauel, T. Martin** Aspects immunologiques du syndrome des antiphospholipides. *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 189–193
- 115-L. Arnaud, A. Mathian, D. Le Thi Huong, N. Costedoat-Chalumeau, Z. Amoura** Syndrome des antiphospholipides et grossesse. *La Revue de médecine interne* 32S (2011) S26–S30
- 116-Zhang J, McCrae KR.** Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-beta2 glycoprotein I antibodies. *Blood* 2005;105:1964–9.
- 117-Dunoyer-Geindre S, de Moerloose P, Galve-de Rochemonteix B, Reber G, Kruithof EK.** Nfkappab is an essential intermediate in the activation of endothelial cells by antibeta(2)-glycoprotein 1 antibodies. *Thromb Haemost* 2002;88:851–7.
- 118-Montiel-Manzano G, Romay-Penabad Z, Papalardo de Martinez E, Meillon- Garcia LA, Garcia-Latorre E, Reyes-Maldonado E, et al.** In vivo effects of an inhibitor of nuclear factor-kappa b on thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:540–53.
- 119-Hulstein JJ, Lenting PJ, de Laat B, Derksen RH, Fijnheer R, de Groot PG.** Beta2-glycoprotein I inhibits von willebrand factor dependent platelet adhesion and aggregation. *Blood* 2007;110:1483–91.
- 120- Cariou R, Tobelem G, Soria C, Caen J.** Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1986;314:1193–4.
- 121-Galli M, Willems GM, Rosing J, Janssen RM, Govers-Riemslog JW, Comfurius P, et al.** Antiprothrombin IGG from patients with antiphospholipid antibodies inhibits the inactivation of factor VA by activated protein C. *Br J Haematol* 2005;129:240–7.
- 122-Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC.** Pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Rev Med Interne* 2008;29:725–30.
- 129-Ames PR, Tommasino C, Iannaccone L, Brillante M, Cimino R, Brancaccio V.** Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies – a crucial role for acquired free protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1996;76:190–4.
- 124-Devreese KM, Hoylaerts MF.** Is there an association between complement activation and antiphospholipid antibody-related thrombosis? *Thromb Haemost* 2010;104:1279–81
- 125-Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Liu X, Girardi G.** Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:413–20.
- 126-Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, et al.** Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood* 2005;106:2340–6.
- 127-Romay-Penabad Z, Liu XX, Montiel-Manzano G, Papalardo De Martinez E, Pierangeli SS.** C5a receptor-deficient mice are protected from thrombophilia and endothelial cell activation induced by some antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:554–66.



Partie pratique

- 128-Peerschke EI, Yin W, Alpert DR, Roubey RA, Salmon JE, Ghebrehiwet B.** Serum complement activation on heterologous platelets is associated with arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2009;18:530–8.
- 129-Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al.** Complement c3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002;195:211–20.
- 130-Girardi G, Redecha P, Salmon JE.** Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004;10:1222–6.
- 131-OkuK, Atsumi T, BohgakiM, AmengualO, Kataoka H, Horita T, et al.** Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1030–5.
- 132-Francis J, Rai R, Sebire NJ, El-Gaddal S, Fernandes MS, Jindal P, et al.** Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Mol Hum Reprod* 2006;12:435–42.
- 133-Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, Baergen RN.** Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:167e1–5.
- 134-Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J.** Requirement of activation of complement c3 and c5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum* 2005;52:2120–4.
- 135-Carrera-Marin AL, Romay-Penabad Z, Qu H, Papalardo E, Lambris J, Reyes-Maldonado E, et al.** A c5a receptor antagonist ameliorates in vivo effects of antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009;60:s767
- 136-Lambrianides A, Carroll CJ, Pierangeli SS, Pericleous C, Branch W, Rice J, et al.** Effects of polyclonal IgG derived from patients with different clinical types of the antiphospholipid syndrome on monocyte signaling pathways. *J Immunol* 2010;184:6622–8.
- 137-Di Simone N, Meroni PL, de Papa N, Raschi E, Caliandro D, De Carolis CS, et al.** Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2000;43:140–50.
- 138- C Belizna, V Richard, et al.** Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome. (article in presse). Doi:10.1016/j.semarthrit.2007.08.002
- 139- CC Belizna, V Richard, H Levesque, Y Soenfeld, C Thuillez.** Insights into atherosclerosis therapy in antiphospholipid syndrome. *Autoimm. Rev.* 7 (2007) 46_51
- 140- E Hachulla, AM Piette, O Bletry, PY Hatron.** Asprine et le syndrome des antiphosphoïlipides. *Rev. Med. Int.* 200; 21 Suppl 1: 83_88
- 141 : Carlos E. M. Rodrigues, Joze ˆlio F. Carvalho and Yehuda Shoenfeld** Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome University of Sao Paulo, , Brazil, Tel-Aviv
- 142: R Serrano, G J Pons-Estel, L Ceberio-Hualde, Y Shoenfeld, E de Ram3n, V Buonaiuto, S Jacobsen, M M Zeher,6 T Tarr, A Tincani,7 M Taglietti, G Theodossiades, E Nomikou, M Galeazzi, F Bellisai, P L Meroni, R H W M Derksen, P G D de Groot, M**



Partie pratique

Baleva, M Mosca, S Bombardieri, F Houssiau, J-C Gris, I Quéré, E Hachulla, C Vasconcelos, A Fernández-Nebro, M Haro, Z Amoura, M Miyara, M Tektonidou, G Espinosa, M L Bertolaccini, M A Khamashta, Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients R Cervera,1 2 on behalf of the Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies)

143 : **C.M. Yelnik , M. Lambert ,E. Hachulla** Manifestations neurologiques centrales du syndrome des anticorps antiphospholipides *Pratique Neurologique – FMC* 2015;6:245–253

144 : **Cervera R, Piette J_C, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT et al.** Antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-27

145 : **Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ.** Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:200–13.

146 : **Cervera R, Boffa M-C, Khamashta MA, Hughes GRU.** The Euro-Phospholipid Project epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009;18(Spec No):889– 93.

147: **Ljudmila Stojanovich , Milica Kontic, Dusica Smiljanic, Aleksandra Djokovic, Bojana Stamenkovic, Dragomir Marisavljevic** Association Between Non-Thrombotic Neurological and Cardiac Manifestations in Patients With Syndrome Antiphospholipid Syndrome

148 : **Gilburd B, Stein M, Tomer Y, Tanne D, Abramski O, Chapman Y et al.** Autoantibodies to phospholipids and brain extract in patients with the Guillain-Barre syndrome: cross-reactive or pathogenic? *Autoimmunity* 1993;16:23–7

149 : **Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I, Blank M, Font J, vonLandenberg P et al.** Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2004;31:1344–8.

150 : **Hughes GR.** Migraine, memory loss, and “multiple sclerosis.” Neurological features of the antiphospholipid (Hughes’) syndrome. *Postgrad Med J* 2003;79:81–3.

151: **Cuadrado MJ, Sanna G.** Headache and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:943–6.

152 : **Tietjen GE, Day M, Norris L, Aurora S, Halvorsen A, Schultz LR et al.** Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events: a prospective study. *Neurology* 1998;50:1433–40.

153 : **Tanne D, Hassin-Baer S.** Neurologic manifestation of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:286–92.



Partie pratique

154 : **Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT et al.** Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019–27.

155 : **Vilisaar J, Wilson M, Niepel G, Blumhardt LD, Constantinescu CS.** A comparative audit of anticardiolipin antibodies in oligoclonal band negative and positive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2005;11(4):378–80

156 : **Kim JH, Lee SI, Park SI, Yoo WH.** Recurrent transverse myelitis in primary antiphospholipid syndrome – case report and literature review. *Rheumatol Int* 2004;24:244–6.

157 : **D’Cruz DP, Mellor-Pita S, Joven B, Sanna G, Allanson J, Taylor J et al.** Transverse myelitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus or lupus-like disease: good functional outcome and relevance of antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2004;31:280–5.

158: **Schwartz M, Rochas M, Weller B, Sheinkman A, Tal I, Golan D, et al.** High association of anticardiolipin antibodies with psychosis. *J Clin Psychiatry* 1998;59(1):20–3.

159: **S. D’Ippolito et al.** Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old Defined disorder. *Autoimmunity Reviews*; 2014; 13; 901–908

160 : **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al.** International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.

161 : **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306

162 : **Milan KE, Branch DW.** Pregnancy and antiphospholipid syndrome. In: Lahita RG, Tsokos G, Buyon JP, Koike T, editors. *Systemic lupus erythematosus*. 5th ed. Elsevier; 2010. p. 1015–25.

163 : **N. Costedoat-Chalumeau*, G. Guettrot-Imbert b, V. Leguernc, G. Lerouxa, D. Le Thi Huonga, B. Wechsler a, N. Morel a, D. Vauthier-Brouzes d, M. Dommergues d, A. Cornet e, O. Aumaître b, O. Pourratf, J.-C. Piettea, J. Nizardd** Grossesse et syndrome des antiphospholipides *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 209–216

164 : **Le Guern V, Goffinet F.** Grossesse et anticorps antiphospholipides. *Presse Med* 2008;37:1666–75.



Partie pratique

166 : **P Edelman**. Complications obstétricales du syndrome des antiphospholipides. Revue française des laboratoires 293, 1997, 25_27

167: **Mary Carmen Amigo MD**, Antiphospholipid (Hughes) syndrome : prognosis in antiphospholipid syndrome. Rheumatic Diseases Clinics of North America, Vol. 27, N°3 (2001), pp: 661_669

168: **Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A et al.** Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. Am J Med 1994;96(1):3-9.

169 : **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Reyes PA, Vianna JoL, López-Soto A et al.** High Prevalence of Significant Heart Valve Lesions in Patients with the Primary Antiphospholipid Syndrome. Lupus 1991;1(1):43-7.

170 : **Guillaume Geri, Patrice Cacoub** Atteinte cardiaque au cours du syndrome des antiphospholipides Université Pierre-et-Marie-Curie-Paris, CNRS, UMR 7211, 75013 Paris, France

171: **Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y.** Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. Circulation 1996 ;93(8):1579-87

172: **Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J.** Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. Ann Intern Med 1992;116(4): 293-8

173 : **Ford PM, Ford SE, Lillicrap DP.** Association of lupus anticoagulant with severe valvular heart disease in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1988;15(4):597-600

174 : **Chartash EK, Lans DM, Paget SA, Qamar T, Lockshin MD.** Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. Am J Med 1989;86(4):407-12.

175 : **Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E et al.** Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 10000 patients. Ann Rheum Dis 2009;68(9):1428-32.

176: **Nickele GA, Foster PA, Kenny D.** Primary antiphospholipid syndrome and mitral valve thrombosis. Am Heart J 1994;128(6 Pt 1): 1245-7.

177 : **R Cervera.** Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. Throm. Reser. (2004)114: 501_507

178 : **Guillaume Geri, Patrice Cacoub** Atteinte cardiaque au cours du syndrome des antiphospholipides Presse Med. 2011; 40: 758–764



Partie pratique

179: **Asherson RA.** The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19(4): 508-12.

180: **L.Arnaud, Z. Amoura** Syndrome des anticorps antiphospholipides. EMC 2012 .

181 : **O Meyer.** Syndrome des antiphospholipides EMC (Elsevier Masson SAS , Paris) , 2010.

182 : **Olga Nahas , Lina Serhal, Myrna Germanos, Stéphanie Abounakad Georges Maalouly Fady Haddad Aline Theme.** Syndrome des antiphospholipides a propos de 30 cas. *Lebanese Medical Journal* 2016 Vol.64 Issue 2, pp.78-83

183 : **C. Francès, S. Barete , A. Soria** Manifestations dermatologiques du syndrome des antiphospholipides *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 200–205

184- **Ljudmila Stojanovich** Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome, *Bezanijski put bb, Serbia* February 2006 A

185- **J. Sibilia** mise au point d'Aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de SAPL ; *La Lettre du Rhumatologue- n° 283 - juin 2002*

186-A. Berezne, A. Karras, F. Martinez, D. Droz, J.-P. Clauvel et C. Legendre Une cause rare de syndrome pneumo-rénal avec auto-anticorps: le syndrome primaire des antiphospholipides *Néphrologie* Vol. 25 n° 2 2004, pp. 53-57

187-G-Dabar C-Harmouch hémorragie alvéolaire associée au syndrome des antiphospholipides *revue de, maladies respiratoires* 2012

188-Ben Ghorbel , Z. Ibn Elhadj, M. Miled, M.-H. Houman Le syndrome primaire des anticorps antiphospholipides : une cause rare de thrombose veineuse mésentérique *La Revue de médecine interne* 27 (2006) 637–639

189-S. Nahon a, Y. Bouhnik Vasculites, collagénoses et tube digestif Service d'hépatogastro-entérologie, EMC-Chirurgie 1 (2004) 573–581

190- Manon Dekeyser , Stephane Zuil , Jac Chanpignelle , Valerie Eschwege , Luc Farmoc , Christine Perret , Guillaume Densu , le syndrome des antiphospholipide en néphrologie ; atteinte rénale et aspect pratique de la prise en charge . *centre de néphrologie et transplantation rénale , Néphrologie et Thérapeutique* 10 (2014) 1–9

191- F. Fakhouri , L-H .H. Beaufils , J-P Grunfeld , J-C Piette et P. Lesave hétérogénéité des atteintes rénales associées au syndrome des antiphospholipides **Paris INSERM U 423**

192 Stanislas Bataillea, Stephane Burteya, Alexandre Decourta, Corinne Frered, Agathe Henneus Marie Franc, oise Aillaud, Pierre Moranged, Nathalie Bardinc, Ariane Duvala, Marion Sa llea, Noem. Jourd Chichea, Bertrand Gondouina. Laurent Samsona, Julien Cohenf, Yvon Ber landa, Philippe Brune Anticorps antiphospholipides et hémodialyse une association fréquente corrélée à la thrombose de l'abord vasculaire . *Néphrologie et Thérapeutique* (2014)



Partie pratique

- 193-I-Khachtale ,M-Kecem,S-Kria,M-Galli,S-Mahjoub** syndrome des antiphospholipides et necrose hypophysaire *Annales d'Endocrinologie* 70 (2009) 126–128
- 194- S.Beltran,R .Makdassi, F. Robert,A.Remond, A.Fournier** Hématome surrénalien unilatéral inaugural d'un syndrome des antiphospholipides *Presse Med* 2004; 33: 385-8
contribution originales
- 195-G. Legendre .D.Vauthier –Brouzes A Cornet ,Malhowarir .Renard-Penna .J-C.Piette**
nécrose des surrénales maternelle au troisiemes trimestre de la grossesse dans le cadre d un syndromes de antiphospholipides a propos d un cas .service de gynecologie-obsterique groupe hospitalie de la pitie –salpetriere
- 196-P-Blac,C-Forel , S-Jayv –Susset** insuffisqnce surrenale aigue et hematoma surrenalien unilateral au cours de syndrome des antiphospjolidpes service mdcine service de reanimaion centre hospitalaire **13/07/2006**
- 197- Encyclopédie Orphanet Grand Public** Le syndrome des antiphospholipides Syndrome de Hughes *Maladies Rares* Juillet 2008.
- 198 E. Rosenthal S-R-Sangle ,M-Akhamasha ,D-D-Cruz ,GG-R-V-Hughes** manifestation osseuses du syndrome des anti phospholipides *La Revue de médecine interne* 28 (2007) 103–107
- 199- S. Trojet, I. Loukil ,M.A. El Afrit ,H. Mazlout ,F. Bousema, L. Rokbani ,A. Kraiem** Occlusion vasculaire rétinienne bilatérale au cours du syndrome des antiphospholipidescommunication de la SFO 2004
- 200- O. Bletry ,A piette et J.-M. Dray** Sndrome des antiphospholipides *Revue française des laboratoires*, mai 1997, N ° 293
- 201- Charles Mackworth-Young** Primary antiphospholipid syndrome: A distinct entity? *Kennedy Institute of Rheumatology, London W6, England* 10 August 2005
- 202- Mr. Hassan Touti** Syndrome des antiphospholipides these presentee these 14/02/2018 pour obtention de doctorat en medcine
- 203-A-L. Basse-Guérineau et le comité de relecture** Le diagnostic sérologique de syphilis institut de vielle sanitaire
- 204-M-Faure** Le dépistage sérologique de la syphilis *Transfusion. T. I. N ° 2 --* 1958
- 205-L –Dornige** Anticorps antiphospholipides ." aspects analytiques et physiopathologiques*Revue générale et analyses prospectives* 16juillet 2001
- 206-F. Depasse, A. Ebel, M.M. Samama** Acquisitions récentes dans le syndrome des antiphospholipides *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 17 (2002) 207–217 Elsevier SAS
- 207-Benoit Visseaux Julien Masliah-Planchon Anne-Marie Fischer Luc Darnige** Diagnostic du syndrome des antiphospholipides : actualités *Ann Biol Clin* 2011 ; 69 (4) : 41
- 208-J. Arvieux** Immuno-analyse et biologie spécialisée. Biologie du syndrome des antiphospholipides*Revue générale et analyses prospectives* 17 (2002) 76–81
- 209-L. Darnige**Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides*La revue de médecine interne* 27 (2006) 296–301



Partie pratique

- 210-M. **Miyaraa,b,***, **M.-C. Diemert a**, **Z. Amoura b**, **L. Musset a** Anticorps antiphospholipides en pratique *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 176–180
- 211- **M. Sanmarco** les autre antiphospholipides *Revue française des laboratoires*, mai 1997, N ° 293
- 212- **René-Louis Humbel** **Histoire** des anticorps antiphospholipides Rapport du 5e Symposium de Dresde sur les auto-anticorps (5th Dresden Symposium on autoantibodies) page 20 GEAI
- 213 : **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
- 214 : **Joste V, et al.** Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. *Rev Med Interne* (2017),
- 215 : **Hughes GRV, Khamashta MA.** Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1127
- 216 : **Cervera R, Conti F, Doria A, Laccarino L, Valesini G.** Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? *Autoimmun Rev* 2012;11:581–4
- 217: **L.Arnaud, Z. Amoura** Syndrome des anticorps antiphospholipides. EMC 2012 .
- 218 : **Charles Mackworth- Young.** Primary antiphospholipid syndrome : A distinct entity ? *Autoimmunity reviews* 5, Elsevier (2006) 70 _ 75
- 219 : **Olivier Meyer** Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides. Critères de diagnostic et de suivi *Revue du rhumatisme monographies* 77
- 220- **Mary Carmen Amigo MD,** Antiphospholipid (Hughes) syndrome : prognosis in antiphospholipid syndrome. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, Vol. 27, N°3 (2001), pp: 661_669
- 221- **RL Brey.** Management of the neurological manifestations APS_What do the trials tells us?. *Thrombosis and research* (2004) 114 , 489_499:
- 222- **R Cervera.** Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Throm. Reser.* (2004)114: 501_507
- 223- **S Jerrold, MD Levine, MD Wre Branch, J Rauch Ph D,** the antiphospholipid syndrome. *N. Eng. Jour. Med.* Vol. 346, N°10: 252_263, 2000
- 224 **B Carbonne, V Lejeune.** Modalités thérapeutiques d une maladie abortive d origine dysimmunitaire (syndrome des antiphospholipides primitif)/ *Gyn. Obstet. Fert.* 31 (2003) 789_793
- 225 **L Stonajovich,** Pulmonary manifestastions in antiphospholipid syndrome. *Autoimm. Rev.* 5 (2006) 344_348
- 226 **RK Reed, Y Malaiapan, IT meridith.** Spontaneous coronary artery dissection in a female with antiphospholipid syndrome. *Heart lung and circulation* 2007; 16: 120_122
- 227- **N. Costedoat-Chalumeau, L. Arnauda, D. Saadouna, J. Chastre b, G. Leroux, P. Cacouba, Z. Amouraa, J.-C. Piette** Le syndrome catastrophique des antiphospholipides *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 194–199



Partie pratique

- 228-Nathalie Costedoat-Chalumeau , Laetitia Coutte , Véronique Le Guern Nathalie Morel, Gaelle Leroux , Romain Paule Luc Mouthon, Jean-Charles Piette**
Syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS) : revue 2016 . Presse Med. (2016) médecine interne / maladie orphelines
- 229-Dr Luc Darnige. Pr Jean-Charles** Le syndrome catastrophique des antiphospholipides Centre national de référence Syndrome des Antiphospholipides
- 230- L. Arnaud · Z. Amoura** Médecine interne et réanimation — Le syndrome catastrophique des antiphospholipides SRLF et Springer-Verlag Inserm UMR-S 945, Paris, France France 2011
- 231- D. Wahl, C. Perret-Guillaume c, J.-C. Piette** Traitement des complications thrombotiques du syndrome des anticorps anti-phospholipides : éclairages des essais thérapeutiques récents et zones d'ombre Médecine interne, La Revue de médecine interne 29 (2008) 731–734 26 juin 2008
- 232- L.Arnaud et Z.Amoura** prise en charge thérapeutique du SAPL mise au point médecine science publication / Lavoisier –actualité néphrologique 2011
- 233- D. Saadouna, J.-C. Piette, D. Wahl, N. Costedoat-Chalumeau** Traitement du syndrome des anticorps anti-phospholipides La Revue de médecine interne 33 (2012) 217–222
- 234- E. Hachulla, A.M. Piette, P.Y. Hatron ,Blétry** Aspirine et syndrome des anti-phospholipides Rev Méd Interne 2000 ; 21 Suppl 1 : 83-8 Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
- 235- B. Godeau** Lupus et syndrome des antiphospholipides : actualités thérapeutiques Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS le 01 août 2006
- 236- Y. Benhamoua , A. Delluch , A.-M. Fischer, d, O. Sanchezb** .Quelles sont les particularités thérapeutiques au cours du syndrome des anti-phospholipides ? Revue des Maladies Respiratoires (2019) Publie par Elsevier Masson SAS au nom de SPLF
- 237- Y. Benham** Traitement du syndrome des antiphospholipides, place des anticoagulants oraux directs Département de médecine interne, INSERM U1096, 76000 Rouen, France
- 238- JC Weber** Les complications obstétricales du syndrome des antiphospholipides Rev Méd Interne 1997;18:24C-9 Elsevier, Paris
- 238- Bertrand Godeau , Jean-Charles Piette** Les anticorps antiphospholipides, signification et traitement Presse Med 2004 Masson, Paris
- 240- Dr Luc Darnige ; Pr Jean-Charles Piette** Le syndrome catastrophique des antiphospholipides Service d'hématologie biologique, Hôpital européen Georges Pompidou.
- 241 : K. Echchilali , F. Lamrani , H. Bouziane , N. Rihani , M. Moudatir , F.Z. Alaoui , H. Elkabli** Syndrome des antiphospholipides – 55 cas La Revue de médecine interne 33S (2012) A90–A198
- 242 : Cervera R, Piette J_C, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT et al.** Antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Arthritis Rheum 2002; 46: 1019-27
- 243 T. Ben Salem, W. Bensalem , I. Ben Ghorbel , M. Khanfir , F. Said , A. Hamzaoui , M. Lamloum , M.H. Houman** Syndrome des anticorps antiphospholipides : à propos de 51 cas La Revue de médecine interne 36S (2015) A76–A185
- 244. Olga NAHAS, Lina SERHAL, Myrna GERMANOS,Stéphanie ABOU NAKAD, Georges MAALOULY, Fady HADDAD, AlineTHME.** Syndrome des antiphospholipides a propos de 30 cas. Lebanese Medical Journal 2016 Vol.64 Issue 2, pp.78-83



Partie pratique

- 245 : **O Meyer**. Syndrome des antiphospholipides EMC (Elsevier Masson SAS , Paris) , 2010.
- 247 : **Marie Christine Béné, Jean-Daniel Lelièvre, Jean Sibilis**, Association des Collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française. IMMUNOPATHOLOGIE. s.l. : Elsevier Masson, 2015.
- 248 : **al., O. NAHAS et.** SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES.À PROPOS DE 30 CAS. s.l. : Journal Médical Libanais 2016, 2016. pp. 78-83. Vol. 64.
- 249 : **Lockshin, Doruk Erkan · Michael D.** Antiphospholipid Syndrome.Current Research Highlights and Clinical Insights. s.l. : Springer International Publishing, 2017.
- 250: **D.Arnoux, B.Boutière, M.Sanmarco.** Les anticorps "anti-phospholipides":intérêt clinique et diagnostic biologique.Annales de Biologie clinique.septembre-octobre 2000.V58,N5.pp557-74.
- 251 al., **Vijaya.M et.** Value of Isolated IgA Anti-b2-Glycoprotein I Positivity in the Diagnosis of the Antiphospholipid Syndrome.December 2013.Vol. 65, No.12 pp 3186–3193.
- 252 : **Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR.** The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. Lupus. 2009;18:889–93.
- 253 : **McCrae., Shruti Chaturvedia and Keith R.** Recent advances in the antiphospholipid antibody. Hemostasis and thrombosis review2014; 21(5); 371-379.



Partie pratique
