

**République Algérienne Démocratique et Populaire**



**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1**

**FACULTE DE MEDECINE**

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

**Thèse De Fin d'Etude**

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

**THEME**

**DEMARCHE DIAGNOSTIC DEVANT  
UNE SUSPICION DE SYNDROME DES  
ANTIPHOSPHOLIPIDES**

**Session : Juillet 2023**

- **Présenté par :**

- Abdellaoui Nadia
- Oualihine Oum El kheir
- Tahraoui Djamila

**Encadré par :**

- Pr. Boudjella L
- Pr. Ben Azize O

**Devant le jury :**

**Président de jury : Dr. Cherguelaine K      maitre-assistant en immunologie**

**Examineur :      Dr. Rezgui I      assistante en immunologie**

**Année universitaire : 2022/2023**

# **REMERCIEMENTS**

*DIEU MERCI, LE TOUT PUISSANT ET LE MISÉRICORDIEUX, DE NOUS AVOIR DONNÉ LE COURAGE ET LA PATIENCE DURANT CES LONGUES ANNÉES D'ÉTUDES ET D'AVOIR NOURRI LA FORCE ET LA DÉTERMINATION AFIN D'ACCOMPLIR CE MODESTE TRAVAIL.*

*NOS VIFS REMERCIEMENTS S'ADRESSENT À NOTRE PROMOTEUR PROFESSEUR **BOUDJELLA**, DE NOUS AVOIR DONNÉ L'OPPORTUNITÉ DE TRAVAILLER SUR UN TEL SUJET, POUR SON ORIENTATION, SA DISPONIBILITÉ ET SES INSTRUCTIONS PRÉCIEUSES.*

*CO-PROMOTEUR PR. **BEN AZIZE O***

*NOUS SOMMES HONORÉS DE VOUS VOIR EXAMINER NOTRE TRAVAIL, NOUS VOUS EXPRIMONS NOTRE PROFOND RESPECT ET GRATITUDE.*

*PRÉSIDENT DU JURY DR. **CHELGUELAIN***

*NOUS SOMMES HONORÉS DE VOUS VOIR EXAMINER NOTRE TRAVAIL, NOUS VOUS EXPRIMONS NOTRE PROFOND RESPECT ET GRATITUDE.*

*DR **REZGUI I***

*NOUS SOMMES HONORÉS DE VOUS VOIR EXAMINER NOTRE TRAVAIL, NOUS VOUS EXPRIMONS NOTRE PROFOND RESPECT ET GRATITUDE.*

*NOUS TENONS AUSSI À REMERCIER TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ DE PRÈS OU DE LOIN À LA RÉALISATION DE CE TRAVAIL, VOUS TOUS ÉTIEZ D'UN SOUTIEN INDEFECTIBLE ET NOUS NE SERIONS PAS ARRIVÉS SANS VOTRE PRÉCIEUSE PRÉSENCE.*

# DEDICACES

*Tout d'abord, louange à Dieu qui m'a donné la grâce du succès, la force et la volonté durant mes longues années d'études.*

*"الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات"*

*Avec amour et plaisir, je dédie mon humble travail à:*

*La source de tendresse, la source de force, le symbole de l'amour et le baume guérisseur. Ma mère, Je la remercie pour ses efforts, ses sacrifices et son soutien constant pour moi. Les mots manquent pour exprimer votre don. Merci encore et plus jamais.*

*Mon père, que Dieu ait pitié de toi autant que j'ai souhaité que tu restes, merci beaucoup. Que Dieu te bénisse*

*A mes chers frères (Mohamed, Abdellazize, Mostapha, Kamal, Ismail et Ahmed) et mes chers sœurs (Khaira, Amina et Meriem) sans exception. Tu as été mon force et mon soutien dans tous les parcours de ma vie. Merci beaucoup*

*A mon cher mari. Amar, Merci pour tout ce que tu as fait et tout ce que tu m'apportes quotidiennement. Tu as été un vrai pilier pour moi et je ne t'en remercierai jamais assez. Tu n'as jamais cessé de croire en moi et m'as toujours poussé lors de mes études. Mille mercis.*

*Mes enfants, mes chers Sarah et Abdel Nour, je vous dédie ma réussite. Puissiez-vous tous les deux être en bonne santé et bien portants.*

*Nadia*

# DEDICACES

*Avec amour et plaisir, je dédie mon humble travail à :*

*À mes très chers parents.*

*Qui m'ont soutenu durant les moments de doute et d'abandon, qui ont cru en moi. Merci pour votre sincère amour et Que Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.*

*À mes chers frères et sœurs, À toute ma famille.*

*L'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur, longue vie et vous aide à réaliser tous vos vœux.*

*Oum el kheir*

# DEDICACES

<b>1</b>	<b>Table des matières</b>	
<b>1</b>	<b>Liste des Figures :</b> .....	<b>9</b>
<b>1</b>	<b>Liste des Tableaux :</b> .....	<b>11</b>
<b>1</b>	<b>Liste d'abréviation :</b> .....	<b>12</b>
	<b>Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>I.</b>	<b>Partie Théorique :</b> .....	<b>11</b>
<b>1</b>	<b>Généralités de syndrome des antiphospholipides :</b> .....	<b>11</b>
1.1	Définition : .....	11
1.2	Classification : .....	11
1.2.1	Les anticorps des antiphospholipides : .....	13
1.3	Historique : .....	14
1.4	Epidémiologies : .....	14
<b>2</b>	<b>Pathogénie du SAPL :</b> .....	<b>16</b>
2.1	L'hémostase physiologique : .....	16
2.2	Facteurs déclenchant le SAPL : .....	19
2.2.1	Infections et des situations associées à la présence d'aPL : .....	19
2.2.2	Anticorps anti-PL et dérèglement immunitaire : .....	19
2.2.3	Anticorps aPL et prédispositions génétiques : .....	20
2.3	Physiopathologie de SAPL Thrombotique : .....	20
2.3.1	Le première Hit : .....	21
2.3.2	Deuxième HIT : .....	23
2.3.3	Autres mécanismes d'actions de la thrombose : .....	23
2.4	Physiopathologie du SAPL obstétricale : .....	24
2.4.1	Thromboses : .....	24
2.4.2	Action des APL sur le trophoblaste : .....	25
<b>3</b>	<b>Critères diagnostiques de SAPL :</b> .....	<b>25</b>
3.1	Critères de diagnostiques de Sydney (2006) : .....	25
<b>4</b>	<b>Exploration clinique :</b> .....	<b>27</b>
4.1	Manifestations cliniques majeures : .....	27
4.1.1	Thromboses vasculaires : .....	27
4.1.2	Manifestations obstétricales : .....	29
4.1.3	Principaux diagnostics différentiels devant une manifestation thrombotique :[47].....	30
4.2	Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) : .....	30
4.3	Autres manifestations cliniques non incluses dans les critères de classification du SAPL de Sidney : [47].....	31
4.4	Manifestations cliniques mineures : .....	32
4.4.1	Manifestations neurologiques : .....	32

4.4.2	Manifestations cardiaques :	34
4.4.3	Manifestations dermatologiques :	35
4.4.4	Manifestations rénales :	37
4.4.5	Manifestations hépatiques :	38
4.4.6	Manifestation respiratoires :	38
4.4.7	Manifestation digestives :	38
4.4.8	Manifestations hématologiques :	38
4.4.9	Manifestations endocriniennes :	38
4.4.10	Manifestations ophtalmique :	39
4.4.11	SAPL post infectieux :	39
4.5	Evaluation de la sévérité /extension de la maladie /évaluation du pronostic :	41
4.5.1	Stratification du risque en fonction du profil APL et la pathologie associe (SAPL associe) :	41
4.5.2	Evaluation de la sévérité de la maladie :	42
4.5.3	Evaluation de l'ensemble des manifestations du SAPL :	42
<b>5</b>	<b>Exploration biologiques :</b>	<b>43</b>
5.1	Les anticorps conventionnels :	43
5.1.1	Les anticorps anticardiolipine (ACL) :	44
5.1.2	Les Anticorps anti-Bêta-2-Glycopr Botéine-1(aB2GP1) :	46
5.1.3	Lupus Anticoagulant (LA) :	48
5.2	Les anticorps non conventionnels :	52
5.2.1	Anticorps anti prothrombine :	53
5.2.2	Les Antiphosphatidylsérine/prothrombine (aPS/PT) :	54
5.2.3	Anticorps antiphosphatidyl éthanolamine (aPE) :	54
5.2.4	Anticorps anti-annexine-V :	55
5.2.5	Anti-PL d'iso type IgA :	55
5.2.6	Les anticorps anti-Domaine1-β <sub>2</sub> GP1 :	56
5.3	Stratégie de diagnostic du SAPL :	57
5.3.1	Situations rechercher la présence d'APL :	57
5.3.2	Diagnostic biologique au laboratoire et l'interprétation des résultats :	59
5.4	Syndrome des antiphospholipides séronégatif (SNAPS) :	60
5.5	Difficultés à diagnostiquer du SAPL :	61
<b>6</b>	<b>Traitement du SAPL :</b>	<b>62</b>
6.1	La prévention primaire des thromboses :	63
6.2	La prévention secondaire de la thrombose :	63
6.2.1	La prévention secondaire de la thrombose veineuse :	64
6.2.2	La prévention secondaire de la thrombose artérielle :	64
6.3	Traitement des complications Obstétrical du SAPL :	65
6.3.1	Traitement si antécédent de fausses couches spontanées(FCS) à répétition :	65

6.3.2	Traitement si antécédent de mort fœtale, de pré-éclampsie, ou d'hématome rétro placentaire :	66
6.3.3	Péripartum :	66
6.3.4	L'allaitement :	66
6.3.5	L'hydroxy chloroquine :	66
6.4	Traitement du SAPL catastrophique :	67
6.5	Les anticoagulants oraux directs (AOD) :	67
6.6	Les nouveaux traitements du SAPL :	68
6.6.1	Les statines :	68
6.6.2	Les nouveaux anticoagulants et antiagrégants plaquettaires :	69
6.6.3	Les modulateurs des facteurs de transcription et des kinases intracellulaires :	69
6.6.4	Les inhibiteurs des récepteurs cellulaires :	69
6.6.5	Les modulateurs du complément :	70
6.6.6	Les inhibiteurs de la production des aPL :	70
<b>II Partie Pratique :</b>		<b>72</b>
1.	<b>Objectif de l'étude :</b>	<b>72</b>
2.	Objectif principale :	72
3.	Objectifs secondaires :	72
1.	<b>Type d'étude :</b>	<b>73</b>
2.	<b>Patients :</b>	<b>73</b>
.1	Critères d'inclusion :	73
3.	Recueil des données :	73
4.	<b>Matériel et appareillage :</b>	<b>73</b>
1	<b>Matériel :</b>	<b>73</b>
2	74	
5.	<b>Méthodes :</b>	<b>74</b>
1.	Préparer un prélèvement :	74
2.	Préparer le sérum :	75
3.	Recherche sérologique :	75
3.1	Détection des anticorps anti nucléaires (ANA) :	75
3.1.1	Par technique d'Immunofluorescence indirecte :	75
3.1.2	Par la technique ELISA :	77
3.2	Détection et mesure des anticorps antiphospholipides :	78
3.3	Étude Statistique analytique :	79
5	<b>Résultats :</b>	<b>81</b>
1	<b>Description de la population recrutée pour le dosage des anticorps Anti phospholipides :</b>	<b>81</b>

1.1	Répartition des patients explorés en fonction de l'âge et du sexe : .....	81
1.2	Répartition de patients explorés en fonction des signes cliniques : .....	83
1.3	Répartition des patients explorés en fonction de la recherche des anticorps anti-nucléaires : ....	84
<b>2</b>	<b>Fréquence des anticorps anti phospholipides dans la population explorée : .....</b>	<b>85</b>
2.1	Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des APL .....	86
2.2	Association des signes cliniques majeurs avec la positivité des APL : .....	88
2.2.1	Représentation des patients dépistés positifs pour l'anti B2GPI en fonction des manifestations cliniques majeurs : .....	88
2.2.2	Répartition des patients atteints des manifestations cliniques majeures en fonction d'aB2GPI. 89	
2.2.3	Représentation des patients dépistés positifs pour les anticardiolipines en fonction des manifestations cliniques majeurs : .....	90
2.2.4	Répartition des patients atteints des manifestations cliniques majeures en fonction d'aCL. .	91
<b>3</b>	<b>Description de la population des patients diagnostiqués après le deuxième test : ....</b>	<b>91</b>
3.1	Répartition des patients de SAPL confirmé selon les anticorps aB2GPI et aCL : .....	92
<b>1.</b>	<b>Discussion : .....</b>	<b>94</b>
	<b>Conclusion : .....</b>	<b>99</b>
	<b>Annexes : .....</b>	<b>101</b>
<b>6.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE : .....</b>	<b>113</b>

## 1 Liste des Figures :

Figure 1 : les cibles antigéniques des aPL. ....	13
Figure 2 : la cascade de la coagulation <sup>18</sup> .....	18
Figure 3 : Physiopathologie de SAPL « double hit » <sup>25</sup> .....	21
Figure 4: manifestations de syndrome de sneddon .....	33
Figure 5 : Thrombose de la veine cave inférieure (en postpartum, d'où le calibre important des veines lombo-ovariennes) .....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 6 : Lésion ressemblant à celles d'une papulose atrophante maligne de Degos chez une malade SAPL de phénotype artériel.....	36
Figure 7 : Livedo ramifié fin de l'abdomen. ....	36
Figure 8 : Gangrène distale digitale.....	36
Figure 9 : Purpura avec cicatrice atrophique de type atrophie blanche ou « livedoid vasculitis » au cours d'un SAPL primaire. ....	37
Figure 10: les deux types d'anti-CL détecté par ELISA <sup>91</sup> .....	45
Figure 11: es cinq domaines de la b2-glycoprotéine-1 .....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 12: Mécanisme d'activation cellulaire par les anti-b2GP1. ....	47
Figure 13: Algorithme décisionnel pour mettre en évidence un lupus anticoagulant <sup>97</sup> ... ..	52
Figure 14: Algorithme décisionnel pour la recherche des anticorps anti-phospholipides. <sup>1</sup> .....	60
Figure 15: prise en charge thérapeutique face à une suspicion deSAPL catastrophique <sup>110</sup> <sup>114</sup> .....	67
Figure 16 : principe de la technique d'ELISA.....	
Figure 17 : Répartition des patients explorés selon les tranches d'âge.	
Figure 18 : Répartition des patients explorés selon le sexe. ....	82
Figure 20 : Répartition des patients explorés selon leurs signes cliniques.....	83
Figure 21 : répartition des patients explorés en fonction de la recherche des anticorps anti-nucléaires.....	84
Figure 22 : Fréquence de SAPL primaire et SAPL associé.....	
Figure 23 : Fréquence des anticorps anti phospholipides dans la population explorée. .	85
Figure 24 : Fréquence des APL selon l'âge.....	86
Figure 25 : Fréquence des APL en fonction des tranches d'âge. ....	87

<b>Figure 26 : répartition des patients en fonctions des B2gp1 et aCL( IgG, IgM,IgA).....</b>	<b>88</b>
<b>Figure 27 : Fréquence des patients atteints de manifestations cliniques majeurs en fonction aβ2GPI IgG / IgM / IgA. ....</b>	<b>89</b>
<b>Figure 28 : Fréquence des patients atteints de manifestations cliniques majeurs en fonction ACL IgG / IgM / IgA.....</b>	<b>91</b>
<b>Figure 29 : organigramme des patients en fonction de la persistance des aCL+ et a B2GPI. ....</b>	<b>92</b>
<b>Figure 30 : Fréquence des patients de SAPL confirmé selon les anticorps aB2GPI et Acl. ....</b>	<b>92</b>

## **1 Liste des Tableaux :**

<b>Tableau 1 : Critères d'exclusion du syndrome des anti-phospholipides primaire<sup>4</sup>.....</b>	<b>11</b>
<b>Tableau 2 : Affections associées à la présence isolée d'anticorps antiphospholipides<sup>21</sup> ..</b>	<b>19</b>
<b>Tableau 3: critères diagnostiques Sydney 2006 <sup>19</sup> .</b>	<b>26</b>
<b>Tableau 4 : Classification des patients selon le type et le nombre d'anti-PL présents<sup>43 44</sup></b>	<b>27</b>
<b>45 .</b>	<b>27</b>
<b>Tableau 5 : Phénotypes cliniques résultant de ces thromboses. <sup>42 52</sup></b>	<b>28</b>
<b>Tableau 6 : Critères de classification du CAPS <sup>56</sup>.</b>	<b>30</b>
<b>Tableau 7 : Profil d'aPL associé à un haut risque de thrombose ou d'évènements obstétricaux selon les recommandations de l'EULAR 2019 (Tektonidou, EULAR ARD 2019).....</b>	<b>41</b>
<b>Tableau 8: Les phospholipides ciblent des anti-PL.....</b>	<b>43</b>
<b>Tableau 9: Interprétation des valeurs selon le test utilisé. ....</b>	<b>51</b>
<b>Tableau 10 : recommandation thérapeutique au cours du sarl<sup>109</sup> ..</b>	<b>62</b>
<b>Tableau 11: prise en charge des grossesses avec SAPL<sup>12</sup> .</b>	<b>65</b>
<b>Tableau 13 : Fréquences des APL en fonction de FAN. ....</b>	<b>84</b>
<b>Tableau 14 : Fréquence des APL en fonction des tranches d'âge. ....</b>	<b>86</b>
<b>Tableau 15: Fréquence des APL chez les hommes et les femmes. ....</b>	<b>87</b>
<b>Tableau 16: Fréquence de manifestations cliniques majeures en fonction de la positivité de test anti B2GP1 seen. ....</b>	<b>89</b>
<b>Tableau 17 : Fréquence de manifestations cliniques majeures en fonction de la positivité de test anti cardiolipine seen.....</b>	<b>90</b>
<b>Tableau 18 : Répartition des patient selon le test des Apl.....</b>	

## **1 Liste d'abréviation :**

**aANV : Auto-Anticorps Anti-Annexine V**

**aB2GP1 : Auto-Anticorps Anti-b2-GlycoProtéine-1**

**Ac : Anticorps**

**ACC : Anticoagulant Circulant**

**aCL : Auto-Anticorps AntiCardiolipine**

**ADCC : Cytotoxicité à médiation Cellulaire Dépendante des Anticorps**

**AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune**

**AIT : Accident Ischémique Transitoire**

**aLBPA : Auto-Anticorps Anti-Acide LysoBisPhosphatidique**

**AOD : Anticoagulant Oraux Directs**

**aPE : Auto-Anticorps Anti-PhosphatidylÉthanolamine**

**aPL : Auto-Anticorps Anti-Phospholipides**

**aPT : Auto-Anticorps Anti-ProThrombine**

**ASTRO-APS : Apixaban for the Secondary Prevention of Thromboembolism Among Patients With the Antiphospholipid Syndrome.**

**AVC : Accident Vasculaire Cérébral**

**AVK : Anti-Vitamines K**

**B2GP1 : b2-Glycoprotéine-1**

**CAPS : Syndrome Catastrophique des Anti-Phospholipides**

**CE : Cellule endothéliale**

**CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée**

**CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité**

**DMI : Démence Multi-Infarctus**

**DRVVT : Temps de Venin de Vipère Russell Dilué**

**ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay**

**EPCR : Récepteur Endothélial à la Protéine C**

**EULAR : European Alliance of Associations for Rheumatology**

**FCS : Fausse Couche Spontanée**

**FT : Facteur Tissulaire**

**GPL : IgG PhosphoLipid Units**

**HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire**

**HDL : High Density Lipoprotein**

**HELLP : Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelets syndrome**

**HLA : Human Leucocyte Antigen**

**HNF : Héparine Non Fractionnée**

**HUVEC : Cellules Endothéliales de la Veine Ombilicale Humaine**

**ICAM : IntraCellular Adhesion Molecule**

**IFN : Interféron**

**Ig : Immunoglobuline**

**INR : International Normalized Ratio**

**ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis**

**LA : Lupus Anticoagulant**

**LBPA : Acide LysoBisPhosphatidique**

**LDL : Low Density Lipoprotein**

**LED/ SLE : Lupus Erythémateux Disséminé/ Systemic Lupus Erythematosus**

**MAI : Maladie Auto-Immune**

**MAP : Kinase Mitogen-Activated Protein Kinase**

**MBL : Mannose Binding Lectin**

**MFIU : Mort Fœtale In Utero**

**MPL : IgM PhosphoLipid Units**

**MPO : Myéloperoxydase**

**MPR : Récepteur au Mannose-6-Phosphate**

**MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse**

**NET : Neutrophil Extracellular Traps**

**PAPS : Syndrome Primaire des Anti-Phospholipides**

**PE : PhosphatidylÉthanolamine**

**PNP : plasma normal poolé**

**PRP : plasma riche en plaquette**

**PS/PT : phosphatidyl-sérine/prothrombine**

**PT : ProThrombine**

**PTT-LA : Partial Thromboplastin Time – Lupus Anticoagulant**

**P38MAPK : P38 mitogen-activited protien kinases**

**RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin ROS Reactive Oxygen Species**

**RAPS : Rivaroxaban for AntiPhospholipid Syndrome**

**SA : semaine d'aménorrhée**

**SAPL : Syndrome des Anti-Phospholipides**

**SAPS : Syndrome Secondaire des Anti-Phospholipides**

**SCAPL : Syndrome catastrophique des Anti-Phospholipides**

**TCA : Temps de Céphaline Activée**

**TCK : time céphalin kaolin**

**TFPI : tissue factor pathway inhibiteur type I**

**TLR : Récepteur Toll-Like**

**TNF : Tumor Necrosis Factor**

**TPHA : Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay**

**TRAPS : The Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome**

**TTD : temps de thromboplastine dilué**

**TVP : Thrombose Veineuse Profonde**

**A2 : thromboxane A2**

**UI : unité internationale**

**VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule**

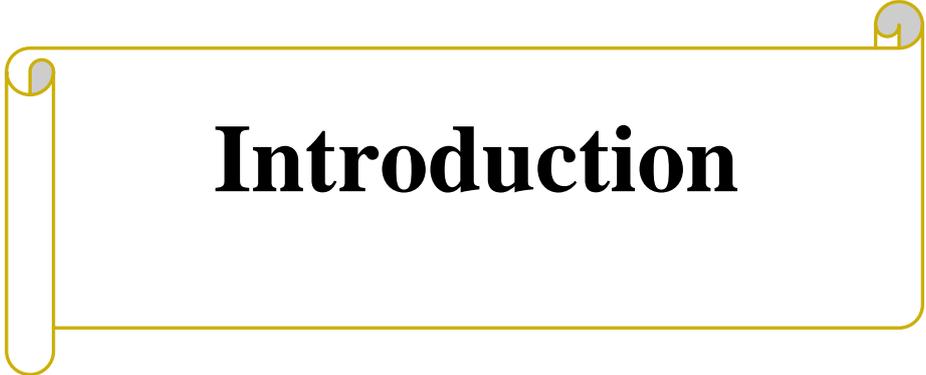
**VDRL : Venereal Disease Research Laboratory**

**VIH : virus d'immunodéficience humaine**

**X : facteur stuart**

**XI : facteur rsenthal**

**XII : facteur hagman**



# **Introduction**

# INTRODUCTION

---

## Introduction

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) ou syndrome de Hughes est une maladie auto-immune systémique caractérisée par un état d'hypercoagulabilité secondaire à la présence d'auto-anticorps antiphospholipides (aPL) persistants. Ses principales manifestations sont des thromboses artérielles et/ou veineuses ou une morbidité obstétricale.[1]

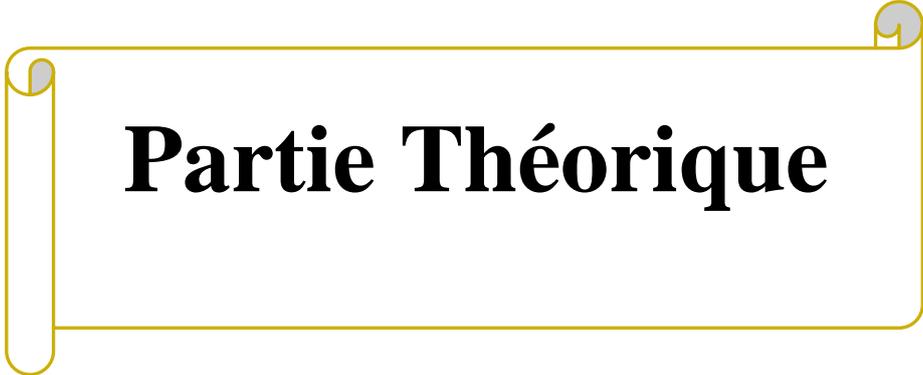
Le SAPL peut être isolé (SAPL primaire) ou secondaire, combiné à d'autres pathologie auto-immunes, le plus souvent un lupus érythémateux systémique (LES). [2]

Le diagnostic du syndrome des antiphospholipides (SAPL) nécessite, par sa définition, la présence d'anticorps antiphospholipides (aPLs) (IgG, IgM) continûment positifs, il s'agit d'anticoagulant lupique (LA), d'anti-cardiolipine (aCL) ou d'anti-bêta-2- glycoprotéine 1( $\beta$ 2GPI) qui est mis en évidence par une technique de référence. Ces 3 anticorps peuvent être présents isolément ou associés avec des combinaisons variables ou Le risque de complications thrombotiques ou obstétricales dépend largement du profil d'anticorps [4]

En effet, Les critères récents de Sydney exigent un nouveau test positif 12 semaines après le test positif initial dans le but d'exclure les anticorps cliniquement insignifiants ou transitoires sans valeur clinique. [1]

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. [3]

Par ailleurs, L'objectif de notre travail est de détailler le démarche diagnostic devant une suspicion d'un syndrome antiphospholipides, ainsi que rapporter et analyser les caractéristiques cliniques, immunologiques et épidémiologiques, chez les sujets suspects à travers une étude rétrospective, nous essayerons aussi d'évaluer la corrélation immuno-cliniques des anticorps anti phospholipides à la lumière des données de la littérature.



# **Partie Théorique**

## **I. Partie Théorique :**

### **1 Généralités de syndrome des antiphospholipides :**

#### **1.1 Définition :**

Le syndrome des anticorps des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune caractérisée par une entité clinico-biologique qui comprend, sur le plan clinique, une association de thromboses (veineuses et/ou artérielles) et des manifestations obstétricales. et sur le plan biologique définie par la présence d'anticorps d'anti-phospholipides (aPL): « anticoagulants circulants ou lupus anticoagulant (LA), anti-cardiolipine (aCL) et anti- $\beta$ 2 glycoprotéine I (anti- $\beta$ 2GPI) . [6] [7]

#### **1.2 Classification :**

##### **1. Un syndrome primaire des antiphospholipides (PAPS) :**

Qui ne rattache à aucune maladie définie .[8]On distingue un SAPL primaire par les critères figurent dans le tableau suivant :

Critères d'exclusion du syndrome des anti-phospholipides primaire
---

## PARTIE THEORIQUE

- Arthrite franche
  - Éruption malarique
  - Lupus discoïde
  - Ulcération orale ou pharyngée
  - Pleurésie sans embolie pulmonaire ni insuffisance cardiaque
  - Péricardite sans infarctus du myocarde ni insuffisance rénale marquée
  - Protéinurie > 0,5 g/j par glomérulonéphrite par complexes immuns prouvée histologiquement
  - Lymphopénie inférieure à 1 000/mm<sup>3</sup> –
- Anticorps anti-nucléaires à titre supérieur à 1/320
- Anticorps anti-ADN natif
  - Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles
  - Traitement connu comme inducteur :
    - phénothiazines, hydantoïnes, éthosuximide
    - pénicillines, streptomycine, quinine
    - β bloquants, hydralazine, quinidine, chlorothiazide
    - œstroprogestatifs
    - interféron α
    - procainamide

### **TABLEAU 1 : CRITERES D'EXCLUSION DU SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES PRIMAIRE[9]**

#### **2. Un syndrome secondaire des antiphospholipides (SAPS) :**

Généralement associé à un lupus, mais parfois, plus rarement, à une autre affection auto-immune ou, plus fréquemment, à une connectivité inclassée souvent caractérisée par la présence de deux ou trois signes du lupus[8].

#### **3. Différence entre SAPL primaire et secondaire au LES :**

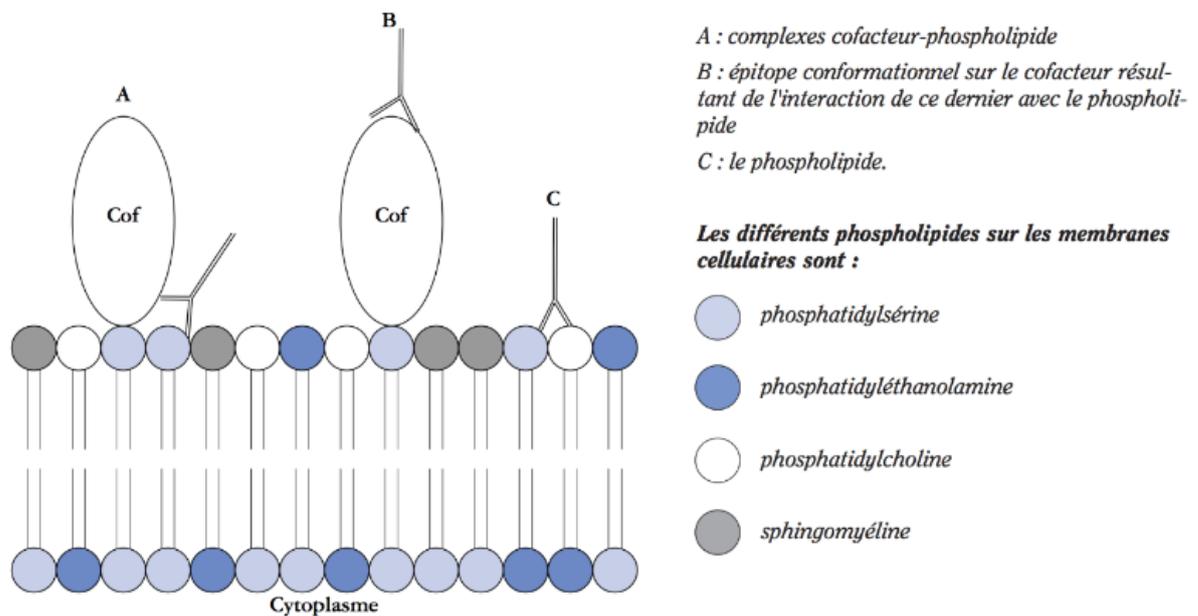
La livedo et les valvulopathies sont plus fréquents au cours du SAPL secondaire au LES que dans le SAPL primaire (72 % versus 32 % et 67 % versus 37 % respectivement), contrairement aux thromboses artérielles et aux pertes fœtales répétées (13 % versus 44 % et 46 % versus 80 % respectivement), mais cela est possiblement lié à la définition même du SAPL primaire. Biologiquement, la thrombopénie et l'anémie hémolytique auto-immune sont

plus fréquentes dans le SAPL secondaire au LES que dans le SAPL primaire (53 % versus 28 % et 22 % versus 7 % respectivement) .[9]

### 1.2.1 Les anticorps des antiphospholipides :

Les anticorps antiphospholipides sont une famille hétérogène d'anticorps dirigés contre différents phospholipides ou protéines liées aux phospholipides. Ces anticorps comprennent les anticorps anticoagulants lupiques AL , les anticorps anticardiolipines aCL, les anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine I  $\beta$ 2-GPI, ainsi que des anticorps dirigés contre d'autres phospholipides [10] [11].

Les phospholipides incriminés dans le SAPL comme des cibles antigéniques sont des constituants normaux et ubiquitaires des membranes biologiques organisées en bicouche et classées selon leurs charges soit négativement comme la cardiolipine et la phosphatidylsérine, phosphatidylinositol, acide phosphatique ; soit neutre comme la phosphatidyléthanolamine et la phosphatidylcholine( Figure1) [12] [13].



**Figure 1 : les cibles antigéniques des aPL.**

### **1.3 Historique :**

L'histoire des APL (tableau I) débute en 1906 quand Wasserman met au point un test diagnostique de la syphilis en utilisant pour substrat un antigène. Landsteiner démontre, en 1907, que cet antigène est présent dans certains organes normaux chez l'animal. Cet antigène sera identifié en 1941 par Pangborn comme étant un phospholipide de charge négative nommé cardiolipine car extrait du cœur de bœuf. En 1952, Moore et Mohr utilisent le terme de "fausse positivité pour la syphilis" chez un malade souffrant de lupus érythémateux disséminé.

C'est en 1954 que Beaumont décrit la présence d'un anticoagulant circulant chez une patiente ayant fait 7 fausses couches spontanées précoces.

BOWIE En 1963, rapporte l'association d'anticoagulants circulants dits lupiques et la survenue de thromboses veineuses ou artérielles. Deux ans plus tard, Alarcon-Segovia décrit les vasculopathies associées au LEAD.

Feinstein et Raaport qui décrivent en 1972 la présence d'un inhibiteur acquis de la coagulation. En 1975, Nillson documente le risque de pertes fœtales à répétition associé à la présence d'un LA et décrit la présence de multiples infarctus et nécroses au sein du placenta.

En 1977, Von Felten reconnaît les APL comme étant la cause de thrombopénies et en 1980, Soulier et Boffa constatent que ces anticoagulants circulants sont également associés à des pertes fœtales répétées. En 1981, CARRERAS démontre l'altération du métabolisme de la prostacycline chez les patientes qui ont des pertes fœtales à répétition, des antécédents obstétricaux de MIU ou RCIU. Harris, en 1983, met au point un test RIA pour la recherche d'anticorps anticardiolipines et Hughes, la même année, associe thromboses, avortements, pathologie cérébrale et lupus anticoagulant (LA). Il parle alors du "syndrome anticardiolipine". En 1985 que Loizou met au point un test ELISA pour la recherche des anticorps et Harris parle de "syndrome des antiphospholipides" ou SAPL. [5]

### **1.4 Epidémiologies :**

La prévalence du SAPL est de 50/100.000 et une prédominance féminine. [14] . Des formes familiales ont été décrites, sans que l'on puisse identifier de gènes candidats majeurs.

## PARTIE THEORIQUE

---

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.

Le SAPL est observé dans 20 à 30 % des lupus. En revanche, 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 clinico-biologique de la fréquence du phénomène biologique (antiphospholipides), qui n'est pas une anomalie spécifique. Le SAPL, même primaire, est essentiellement féminin. Il touche des sujets dont l'âge moyen est en général très nettement inférieur à 45 ans. Dans certains cas, il s'agit même d'enfants, pour lesquels le diagnostic est souvent particulièrement difficile .[15]

Il apparaît que les anticorps antiphospholipides à taux faibles sont rarement associés à des manifestations cliniques. Ils peuvent être associés à des manifestations cliniques. Ils peuvent être associés à de nombreuses maladies néoplasiques ou infectieuses, ainsi qu'à la prise de certains médicaments. Le taux des anticorps anti-phospholipides fluctue et peut se normaliser transitoirement notamment lors d'événements thrombotiques .[9]

Le SAPL est diagnostiqué chez 15 % des femmes souffrant de fausses couches récurrentes.

Les patientes européennes enceintes et atteintes du SAPL âgées de moins de 35 ans souffrent surtout d'avortement précoce (18,1 %) et de nourrissons de petite taille pour leur âge gestationnel (14,2 %). Le risque de prééclampsie, de mort fœtale et de mort naissance tardive est nettement plus élevé et concerne respectivement environ 11,1 %, 7,2 % et 5,7 % des patientes enceintes souffrant du SAPL[16].

La série européenne constituée de 1000 patients atteints de SAPL nous apporte des données épidémiologiques plus précises de cette pathologie. La cohorte comprend 82% de femmes et 18% d'hommes ; l'âge moyen à l'entrée dans l'étude de 42 ans ; le sexe ratio femme/homme et moindre si le SAPL est primaire que s'il associe au LES (3,5 contre 7).[17]

Le SAPL est primaire dans 53,1% des cas et associe au LES dans 36,2 des cas et est associée plus rarement au lupus like syndrome 5%, au syndrome de Sjögren 2,2%, à la polyarthrite rhumatoïde 1,8% , à la sclérodémie systémique 0,7%, à la vascularite systémique 0,7%, et aux dermatomyosite 0,5% .[17] Si les études sont plus contradictoires pour la survenue de thromboses artérielles, chez le sujet jeune, la présence d'APL constitue un authentique facteur de risque de survenue d'un premier infarctus cérébral ou du myocarde. [17]

### 2 Pathogénie du SAPL :

La physiopathologie de SAPL, Il est admis que les aPL établissent un lien entre l'immunologie et l'hémostase en dérégulant la balance de l'hémostase dans le sens prothrombotique.

#### 2.1 L'hémostase physiologique :

L'hémostase représente l'ensemble des processus physiologiques qui concourent à interrompre les hémorragies causées par des traumatismes vasculaires. Il s'agit d'un système finement régulé et, en l'absence de brèches vasculaires, la balance entre effets procoagulants et anticoagulants doit prévenir les saignements spontanés et la formation de thromboses.[18]

Nous distinguons classiquement trois temps :

- L'hémostase primaire qui ferme la brèche vasculaire par un thrombus blanc clou plaquettaire.
- La coagulation ou hémostase secondaire consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge).
- La fibrinolyse qui permet la destruction des caillots et empêcher leur extension.

#### 1. L'hémostase primaire :

C'est la première étape d'urgence du contrôle hémorragique, conduisant au thrombus plaquettaire en une durée de 3 à 5 minutes.[19]

L'hémostase primaire se déroule en deux temps :

##### **Vasoconstriction (temps vasculaire) :**

La phase vasculaire de l'hémostase consiste en une vasoconstriction réflexe immédiate (expliquant la différence de taille entre la partie droite et gauche du schéma ci-dessous) mais transitoire des vaisseaux lésés (sous l'action de différents médiateurs, dont l'endothéline). [20]

##### **Formation du thrombus blanc (temps plaquettaire) :**

La vasoconstriction est suivie rapidement par l'obturation de la plaie vasculaire par un thrombus plaquettaire peu compact, le thrombus blanc ou clou plaquettaire de Hayem.[21]

La phase plaquettaire de l'hémostase intervient dans les secondes qui suivent la lésion vasculaire et conduit à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium (et donc à la formation d'un clou hémostatique), à la sécrétion de substances par les plaquettes et à l'agrégation des plaquettes entre elles .[20]

##### **Adhésion plaquettaire :**

## **PARTIE THEORIQUE**

---

Les plaquettes adhérentes, sur les berges de la plaie vasculaire, au collagène dénudé et à la matrice extracellulaire sous-endothéliale du tissu conjonctif en présence d'un cofacteur, le facteur von Willebrand (vWF). [21]

### **Activation plaquettaire :**

Elle conduit à l'expression des récepteurs des GPs situés à la surface de la membrane plaquettaire et à la libération du contenu des granules de sécrétion (facteurs de croissance, protéines adhésives... cf. et à la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) à partir de l'acide arachidonique de la membrane plasmique des plaquettes. Ce dernier est un des principaux enzymes du processus inflammatoire et un puissant vasoconstricteur qui stimule localement la libération du contenu des vésicules plaquettaires. L'activation des plaquettes renforce la vasoconstriction locale et favorise l'activation des plaquettes circulantes qui adhèrent les unes aux autres. Puis survient la phase d'agrégation plaquettaire.[21]

### **Agrégation plaquettaire :**

Elle correspond à l'accolement des plaquettes entre elles. Elle s'effectue en présence de calcium et sous l'influence des éléments sécrétés par les plaquettes lors de l'étape précédente. Les plaquettes s'agrègent entre elles par l'intermédiaire des molécules de fibrinogène qui se fixent sur un récepteur de la membrane plaquettaire, la GPIIb/IIIa.[22]

Cette étape devient rapidement irréversible sous l'action de la thrombine, générée par la coagulation plasmatique, elle-même déclenchée très rapidement après la lésion du vaisseau.[22]

## **2. L'hémostase secondaire :**

La coagulation se déroule autour du thrombus blanc. Elle va le stabiliser et le consolider. La cascade de la coagulation fait intervenir de nombreux facteurs. Elle peut suivre deux voies ; la voie extrinsèque et voie intrinsèque.[21]

La voie intrinsèque :

Implique des facteurs sanguins et comporte 7 étapes (voir schéma ci-dessous), la première consistant en l'activation du facteur XII (=facteur de Hageman) lorsque celui-ci entre en contact avec le collagène dénudé d'un vaisseau lésé. Le déclenchement de la cascade de coagulation et la formation du clou plaquettaire sont donc concomitantes.[23]

La voie extrinsèque :

est plus courte, ne comportant que 4 étapes, la thromboplastine ( facteur III), un complexe protéique produit par le tissu agressé, activant directement le facteur X et court-circuitant ainsi les étapes antérieures de la voie intrinsèque.[23]

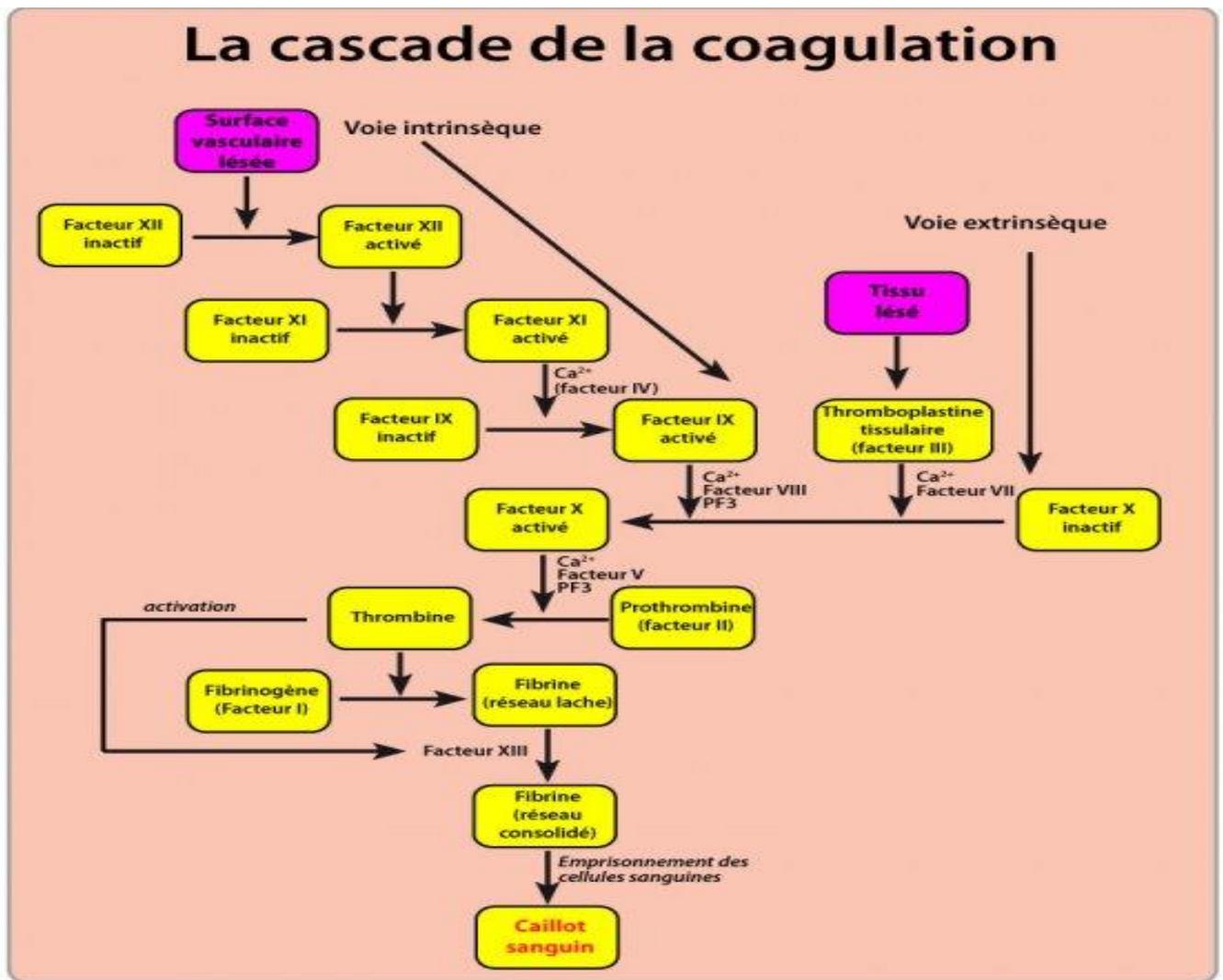


Figure 2 : la cascade de la coagulation[23]

### 3. Fibrinolyse :

Le caillot constitue un dispositif temporaire qui est lysé par le système fibrinolytique pour restaurer l'état vasculaire initial ; sa lyse favorise la perméabilisation du vaisseau lésé. La lyse de la fibrine du caillot se fait principalement sous l'action protéolytique de la plasmine, présente dans le plasma sous forme d'un précurseur inactif, le plasminogène, dont l'activation peut être faite par la voie dépendant du facteur XII ou par les activateurs du plasminogène (PAs), divisés classiquement en deux groupes, les PAs endogènes et les PAs exogènes .[21]

### 2.2 Facteurs déclenchant le SAPL :

#### 2.2.1 Infections et des situations associées à la présence d'aPL :

Selon le consensus international de Sydney et Ces critères qui soulignent bien que la présence isolée des APL ne suffit pas à confirmer le diagnostic de SAPL. Cela est d'autant plus important que ces autoanticorps peuvent être décrits isolément de façon transitoire dans de nombreuses situations infectieuses, néoplasiques, toxiques, médicamenteuses qui peuvent être particulièrement trompeuses.

A titre d'exemple, il est possible d'observer des taux significatifs d'APL chez 50 à 70 % des patients infectés par le VIH (Tableau 3). De même chez le sujet âgé, comme pour d'autres autoanticorps, il peut être détecté des titres moins élevés d'APL sans conséquences cliniques. [24] [25]

**TABLEAU 2 : AFFECTIONS ASSOCIEES A LA PRESENCE ISOLEE D'ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES[26]**

Infections	infection par le VIH, virus de l'hépatite C, viroses aiguës, maladie de Lyme, syphilis, rickettsioses, tuberculose, endocardites bactériennes, infections à mycoplasme et parasitoses.
Affections néoplasiques	cancers solides, hémopathies malignes, syndrome lymphoprolifératif (myélome, lymphome).
Affections inflammatoires	vascularites, maladie de Crohn, spondylarthropathies...
Affections viscérales	insuffisance rénale et hépatocellulaire sévère.
Traitements inducteurs	hydantoïne, hydralazine, bêtabloquants, procaïnamide, quinidine, phénothiazine, interféron alpha.

#### 2.2.2 Anticorps anti-PL et dérèglement immunitaire :

Il s'agit de désordres auto-immuns favorisant l'exposition des PL anioniques situés dans la couche interne de la membrane des cellules endothéliales au niveau des couches externes de cette membrane, ce qui permet à certaines protéines de fixer les PL et de présenter au système

## **PARTIE THEORIQUE**

---

immunitaire une conformation néo-antigénique. Sa Il a été suggéré qu'au cours de SaPL, une clairance déficiente ou une surproduction de cellules apoptotiques favorise la formation d'Ac aPL contre la  $\beta$ 2GPI et l'immobilisation de la prothrombine au niveau de la phosphatidylsérine exposée à la surface de ces cellules. Les lymphocytes T autoréactifs ont été activés in vitro uniquement par le complexe « PL/ $\beta$ 2GPI » et non par aucun des composants individuels, impliquant la formation d'épitopes cryptiques reconnus par ces lymphocytes. Les interactions interleukine 6 et CD40-CD40L jouent également un rôle important dans la production d'anticorps anti- $\beta$ 2GPI par les lymphocytes B auto réactifs. L'hypothèse selon laquelle les complexes " $\beta$ 2GPI/Ac anti- $\beta$ 2GPI" ou  $\beta$ 2GPI oxydée agiraient comme un adjuvant immunitaire en fournissant des signaux de co-stimulation grâce à leur capacité à ponter le TLR-4 présent à la surface des cellules dendritiques et les lymphocytes B auto réactifs, libérés après expériences in vitro. [6]

### **2.2.3 Anticorps aPL et prédispositions génétiques :**

une association génétique est décrite pour le SAPL et les gènes HLA de classe II et ses variantes alléliques (DR et DQ) selon les différentes populations .[27]

Des études génétiques ont déterminées que le génotype vv (valine/ valine) en position 247 du gène de la  $\beta$ 2GPI constituait un facteur de risque génétique pour la production d'Ac anti- $\beta$ 2GPI et la survenue de thrombose au cours du SAPL primaire. De plus, les sujets ayant un déficit en  $\beta$ 2GPI ne font pas de thromboses, par contre, les sujets atteints du SAPL possèdent des taux normaux, voir élevés de  $\beta$ 2GPI. [6]

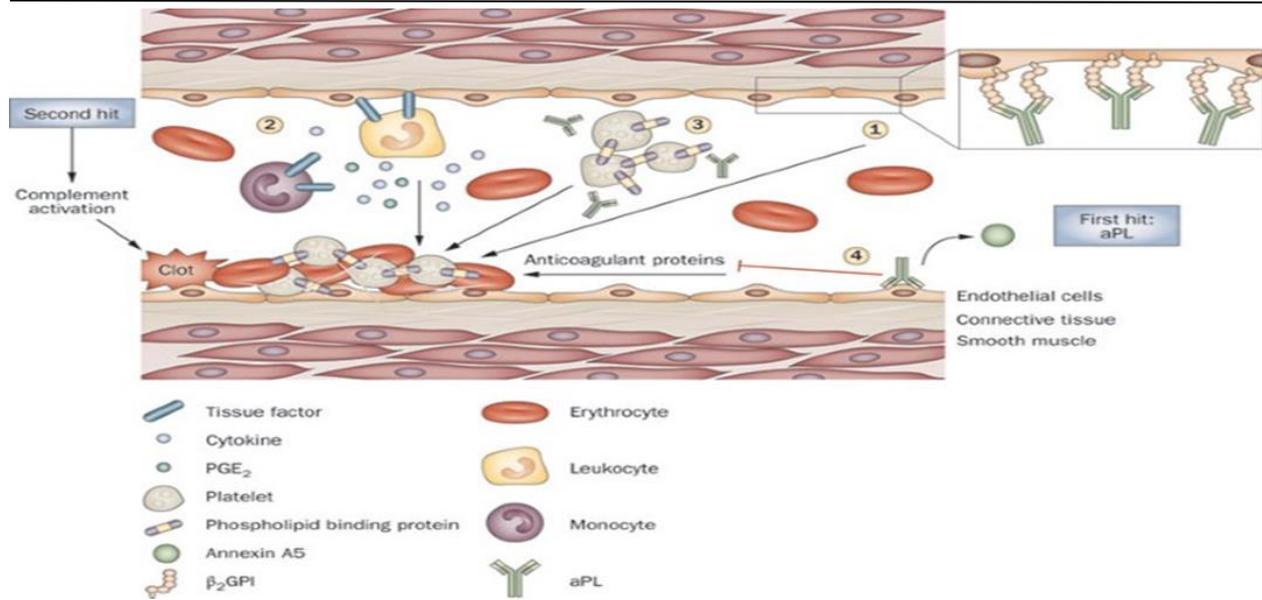
### **2.3 Physiopathologie de SAPL Thrombotique :**

Le schéma physiopathologique le plus couramment accepté à l'heure actuelle est celui du « double hit ». ça veut dire que la formation de thrombus chez les patients atteints des syndrome des anti phospholipides passe par deux temps .[28]

En premier temps l'émergence de la maladie survient sur un environnement génétique prédisposé avec l'apparition des auto-anticorps dirigés contre les phospholipides/phospholipoprotéines membranaires (endothéliales en particulier). C'est le premier hit .[28]

Le facteur génétique ne suffit pas de déclencher les évènements cliniques de SAPL donc il faut un second évènement qui peut être infectieux , ou un processus inflammatoire .[28]

## PARTIE THEORIQUE



**Figure 3 : Physiopathologie de SAPL « double hit »[29].**

### 2.3.1 Le première Hit :

#### 2.3.1.1 Interaction avec le système protéine C–protéine S et annexine A5 :

La protéine C et la protéine S inhibent Les facteurs Va et VIII a ; donc sont des inhibiteurs physiologiques de la coagulation .[30]

Les Ac aPL interfèrent avec différentes étapes et facteurs de l'hémostase. La fixation de l'Ac aPL au niveau de sa cible protéique préalablement fixée à un PL anionique bloquerait in vitro l'assemblage de la prothrombinase nécessaire à la production de la thrombine. Ces Ac inhibent l'activation et la fonction de la protéine C, inhibition conditionnée par la présence de la β2GPI nécessaire à la fixation des Ac aPL à la protéine C. Des études in vitro suggèrent que la β2GPI pourrait réguler l'activité du facteur XI de la coagulation en inhibant son activation par la thrombine et le facteur XII activé. [6]

l'annexine V inhibe l'agrégation des plaquettes activées, d'autre part l'annexine V est extrêmement efficace dans la prévention de la formation de thrombus in vitro .[31]L'annexine A5 peut se lier aux constituants des membranes phospholipidiques pour éviter la participation des membranes cellulaires à la coagulation. Si les auto-anticorps déplacent l'annexine A5, les surfaces procoagulantes des cellules endothéliales peuvent être exposées et provoquer des thromboses artérielles ou veineuses.[32]

### 2.3.1.2 L'activation cellulaire :

#### ❖ Les plaquettes :

Les aPL induisent aussi l'activation des plaquettes avec libération de thromboxane A2 et de facteur plaquettaire et augmentation de l'adhésivité plaquettaire.[33]

Les plaquettes sont impliquées dans l'état prothrombogène des patients atteints du SaPL via la formation de surfaces membranaires pro-coagulantes caractérisées par l'exposition des PL anioniques.[34]

qui est principalement dû à l'interaction du complexe anti- $\beta$ 2GPI/ $\beta$ 2GPI avec l'apolipoprotéine E (ApoER2'), seul représentant de la famille des récepteur LDL présent à la surface des plaquettes.[35]

La signalisation intracellulaire se poursuit par l'activation du récepteur et la production de thromboxane A2.[36]

#### ❖ Les cellules endothéliales :

Les aPL activent les cellules endothéliales en interférant avec les voies anticoagulantes et fibrinolytiques ; les monocytes et les neutrophiles. [33]

Les Ac aPL ont la capacité de modifier le phénotype des cellules endothéliales en phénotype pro-coagulant et pro-inflammatoire .[11]

Le mécanisme à la base de l'activation des cellules endothéliales par les Ac anti- $\beta$ 2GPI. La présence des Ac aPL, favorise l'activation des facteurs tissulaires exprimés par les cellules endothéliales et les monocytes, et l'inhibition des mécanismes anticoagulants. [18]

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 ; 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 (Figure 5) .[18]

#### ❖ Activation des monocytes :

Au niveau des monocytes, l'activation cellulaire induite par les aPL s'accompagne d'une surexpression de FT et de cytokines pro-inflammatoires dont le  $TNF\alpha$  .[37]

## **PARTIE THEORIQUE**

---

Cette tendance pro coagulante 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- $\beta$ 2GPI/ $\beta$ 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 $\alpha$ . Les anticorps anti  $\beta$ 2GPI par la voie de la p38MAPK vont induire une surexpression par les monocytes de facteur tissulaire pro coagulant et TNF $\alpha$  pro-inflammatoire [37] [38].

### **2.3.2 Deuxième HIT :**

Ce second évènement va précipiter la rupture de tolérance lymphocytaire B et aggraver le terrain pro-thrombotique en déclenchant la cascade d'activation de la coagulation. Dans cette cascade d'activation, la cascade du complément (rôle du C3 et du C5a notamment) est également impliquée. Enfin, de nouveaux acteurs émergent dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie complexe avec l'implication des polynucléaires neutrophiles et de la NET ose ou bien encore des plaquette[28]

Elle implique différents acteurs de l'hémostase ce qui explique probablement pourquoi les traitements anti thrombotiques classiques peuvent ne pas suffire.[39]

### **2.3.3 Autres mécanismes d'actions de la thrombose :**

#### **❖ 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 .[40] [41]

Cet effet serait lié à la présence d'anticorps dirigés directement contre le TFPI. ou bien à une activité inhibitrice des anti  $\beta$ 2GPI sur le TFPI.[40]

#### **❖ Lésions vasculaires provoquées par les LDL oxydées :**

Les lipoprotéines de faible densité (LDL) oxydées sont fortement athérogènes par le fait qu'elles sont phagocytées par les macrophages, entraînant ainsi leur activation, ce qui provoque

## **PARTIE THEORIQUE**

---

des lésions endothéliales et un risque accru de phénomènes thrombotiques. Certains autoanticorps dirigés contre les LDL oxydées ont été retrouvés lors de syndrome des antiphospholipides, favorisant ainsi l'activation des macrophages. Il a été également constaté que certains anticorps antiphospholipides ont une reconnaissance croisée pour les LDL oxydées.[11]

### **2.4 Physiopathologie du SAPL obstétricale :**

L'hypothèse prédominante qui avait été proposée pour expliquer l'effet délétère des anticorps repose sur le modèle obstétrical via la formation de thromboses et de micro-thromboses altérant la formation, l'invasion et les fonctions placentaires. La perte embryonnaire surviendrait de manière ultra-précoce et cette hypothèse pourrait expliquer les infertilités inexplicables. Leur responsabilité dans l'altération du rapport endomètre-embryon est encore difficile à démontrer .[5]

#### **2.4.1 Thromboses :**

En cas de présence d'anticorps antiphospholipides, ceux-ci se fixent aux phospholipides membranaires (éventuellement via d'autres cofacteurs putatifs), déplacent l'annexine V et permettent l'interaction phospholipides – facteurs de coagulation et donc la fibrino-formation. [42]

La formation de thromboses au sein de la circulation placentaire peut aboutir à une ischémie placentaire.[42]

Si ces mécanismes peuvent parfaitement être impliqués dans la survenue des complications spécifiques du SAPL (fausses couches spontanées précoces et morts fœtales in utero), ils peuvent également être responsables d'autres complications gravidiques de type vasculaire : pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, hématome rétro-placentaire. [42] [43]

L'annexine A5 est une puissante protéine anticoagulante et aussi appelée protéine anticoagulante placentaire grâce à son pouvoir antithrombotique au niveau placentaire [44]. La dimérisation de la  $\beta_2$  GPI par les anticorps reconnaissant le domaine I de la  $\beta_2$ GPI augmente son affinité pour les PL anioniques empêchant ainsi la mise en place du bouclier protecteur d'annexine A5 inhibant alors ses propriétés anticoagulantes .[18]

### **2.4.2 Action des APL sur le trophoblaste :**

Les APL pourraient agir directement sur la formation du placenta. Des études in vitro ont démontré que les anticorps antiphosphatidylsérine pouvaient interférer avec la phosphatidylsérine trophoblastique et ainsi inhiber la fusion du cytotrophoblaste en syncytiotrophoblaste, ainsi que la production hormonale placentaire .[5]

les APL altéraient la différenciation et le pouvoir d'invasion du trophoblaste, la réponse aux différentes cytokines et l'expression des protéines d'adhésion [5]

### **3 Critères diagnostiques de SAPL :**

Le diagnostic du SAPL est assez complexe et souvent difficile en raison de le polymorphisme des manifestations clinico-biologiques , amplifié par les critères diagnostiques évolutifs [26] . C'est pour cela qu'il a été plusieurs tentatives pour évoquer des critères de classifications prenant en compte différents éléments afin de distinguer cette maladie des autres maladies auto immunes et optimiser son prise en charge . [45]

#### **3.1 Critères de diagnostiques de Sydney (2006) :**

Les critères du SAPL ont été initialement définis par le consensus international de Sapporo au début de 1999. Ils ont été ensuite révisés par un groupe des experts et actualisés lors du congrès international de Sydney en 2004, et scellé pour la postérité en 2006. [24] [46].

Ces critères préliminaires indiquent que devant toute suspicion de SAPL, il est indispensable de mettre en évidence d'au moins un d'autoanticorps hétérogènes parmi les suivants : lupus anticoagulant (LA), anticorps anticardiolipine (aCL) et anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine I ( $\beta$ 2GPI), et de confirmer la sérologie après un intervalle d'au moins 12 semaines de la première détermination , Au lieu des 6 semaines qui avaient été définies à Sapporo ( à condition qu'il n'y a pas plus de 5 ans entre l'évènement clinique et la biologie anti-phospholipides positive ) , chez un malade présentant des manifestations cliniques thrombotiques ou obstétricales pour poser le diagnostic d'un SAPL .[47] [Tableau 2]

En effet, les critères de Sydney ont principalement modifié les critères biologiques, en introduisant les anti-  $\beta$  2GPI comme critère biologique spécifique du SAPL. La présence de facteurs thrombophiliques héréditaires ou acquis n'élimine pas le diagnostic. On distingue alors 2 sous-groupes de SAPL, selon la présence ou l'absence de facteur de risque surajouté de thrombose. Ces facteurs de risque sont :[24]

## PARTIE THEORIQUE

- l'âge > 55 ans chez l'homme et > 65 ans chez la femme ;
- facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, augmentation des LDL ou taux bas de HDL, tabac, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce, BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, microalbuminurie, filtration glomérulaire < 60 ml/min) ;
- thrombophilie héréditaire, prise d'estroprogestatifs, syndrome néphrotique, cancer, immobilisation, chirurgie.

La thrombopénie ne fait plus partie des critères du SAPL, mais elle est observée chez 30 % les patients.

De plus, la classification de Sidney a inclus une sous classification des patients par rapport le nombre et le type de marqueurs biologiques incriminés. dont les patients présentant plusieurs auto-anticorps sont classés en catégorie I paradoxalement à ceux avec un seul auto-anticorps quel qu'il soit (LA ou aCL ou  $\beta$ 2-GPI) qui sont classés successivement en catégorie IIa, IIb et IIc ; ceci est pour l'objectif de distinguer les patients de la catégorie I qui sont exposés à la fréquence accrue des événements cliniques à ceux de la catégorie II (tableau 2) [48].

**TABLEAU 3: CRITERES DIAGNOSTIQUES SYDNEY 2006 [24].**

Critères cliniques	
Thromboses	un ou plusieurs épisodes de <b>thrombose artérielle et/ou veineuse</b> quel que soit l'organe et le tissu, confirmé par l'imagerie, le doppler ou l'histopathologie qui ne doit pas montrer de vascularite
Complications obstétricales	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ un ou plusieurs enfants <b>prématuré(s) &lt; 34 SA du(s) à une éclampsie ou une insuffisance placentaire</b></li> <li>➤ trois ou plus <b>avortements spontanés &lt; 10 SA</b> sans cause anatomique, hormonale ou génétique</li> <li>➤ une ou plusieurs <b>morts fœtales &gt; 10 SA</b> inexplicables</li> </ul>
Critères biologiques	
Lupus anticoagulant (LA)	Allongement des tests de coagulation plasmatique, selon les recommandations de L'ISTH, retrouvé sur au moins deux prélèvements effectués à au moins 12 semaines d'intervalle
Anticardiolipine (aCL)	(aCL) d'isotype IgG et/ou IgM, de titre élevé ou moyen (> 40 UGPL ou

## PARTIE THEORIQUE

(aCL)	UMPL ou 99 <sup>e</sup> percentile des contrôles), sur au moins deux prélèvements effectués à au moins 12 semaines d'intervalle, mesurés par une technique ELISA standardisée.
Anti-β2GPI	Présence d'anticorps anti-β2GPI IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma (taux > 99 <sup>e</sup> percentile) à deux occasions espacées d'au moins 12 semaines utilisant une méthode ELISA standardisée

**TABLEAU 4 : CLASSIFICATION DES PATIENTS SELON LE TYPE ET LE NOMBRE D'ANTI-PL PRESENTS[48] [49] [50].**

<b>Type I</b>	présence d'au moins deux critères biologiques
<b>Type II</b>	présence d'un seul critère biologique
<b>Type Iia</b>	présence d'un LA isolé
<b>Type Iib</b>	présence d'un anti-CL isolé
<b>Type Iic</b>	présence d'un anti-B2GPI isolé

### 4 Exploration clinique :

#### 4.1 Manifestations cliniques majeures :

Le SAPL se caractérise par une triade des modalités cliniques principales : les évènements thrombotiques artérielles et/ou veineuses et les manifestations obstétricales, qui peuvent coexister. La maladie peut être isolée (SAPL primaire) ou associée à une maladie auto-immune systémique (SAPL associé), lupus systémique essentiellement (le SAPL est observé dans 20 à 30 % des lupus). [47] mais parfois, plus rarement, à une autre affection auto-immune ou, plus fréquemment, à une connectivité in classée .[26]

##### 4.1.1 Thromboses vasculaires :

Elles font partie de la définition du syndrome et s'agit de la manifestation clinique la plus fréquente[51] [2]. Elles peuvent toucher tous les vaisseaux sanguins quelles que soient leur taille et leur topographie : les artères, artérioles, capillaires, veinules, veines profondes ou superficielles. Ces thromboses sont généralement spontanées, sans évidence d'anomalie de la paroi des vaisseaux, ce qui permet de les distinguer des thromboses qui compliquent les vascularites. [2] [52]

## PARTIE THEORIQUE

**Les thromboses veineuses** sont les plus fréquentes et les territoires profonds veineux des membres inférieurs sont plus touchés 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. Ces complications veineuses souvent récidivantes peuvent se compliquer d'embolies pulmonaires mortelles [52].

**Les thromboses artérielles** sont moins fréquentes, mais sont aussi polymorphes, touchant presque tous les territoires artériels en particulier ; le système nerveux central en premier (AVC, AIT ou constitué), les coronaires, les artères mésentériques, rétinienne, rénales et hépatiques [53] [2], et semblent corrélées à la présence d'anticorps anticardiolipine de type IgM [54]

tenant en compte que la thrombophilie est probablement le processus physiopathologique responsable d'un certain nombre d'autres complications cliniques du SAPL (par exemple la thrombose et l'infarctus placentaire entraînant une fausse couche, et une thrombose des vaisseaux sanguins dermiques aboutissant à des ulcères cutanés), et la possibilité de retrouver plusieurs thrombophilies biologiques chez le même patient, Cela explique l'étonnante diversité clinique des manifestations décrites dans la littérature.[55]

**TABLEAU 5 : PHENOTYPES CLINIQUES RESULTANT DE CES THROMBOSES. [47] [56]**

<b>Cardiaques</b>	<b>Thrombus intracardiaque, Infarctus du myocarde valvulopathie, etc</b>
<b>Hématologiques</b>	Anémie hémolytique, thrombocytopénie, microangiopathie thrombotique, coagulation intravasculaire disséminée, etc.
<b>Neurologiques</b>	AIT, AVC, Convulsion, Troubles cognitifs
<b>Rénales</b>	Infarctus rénal, Thrombose veine rénale
<b>Pulmonaire</b>	Embolie pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire, etc.
<b>Digestives</b>	Syndrome de Budd-Chiarri (thrombose des veines sus hépatiques Insuffisance hépatocellulaire Ischémie mésentérique Infarctus pancréatique Ischémie œsophagienne
<b>Cutanées</b>	Thrombophlébite superficielle, infarctus cutané, livedo reticularis, purpura, blue toe syndrome, etc

## PARTIE THEORIQUE

<b>Obstétricales</b>	Mort fœtale Prématurité (éclampsie, pré-éclampsie, insuffisance placentaire) Avortements spontanés successifs
<b>Vasculaires</b>	Thromboses aortiques, des artères et veines de tout territoire et tout calibre

### 4.1.2 Manifestations obstétricales :

Le SAPL s'agit d'une pathologie reconnue préférentiellement chez la femme jeune. Approximativement, 15 à 20 % des femmes porteuses des aPL peuvent développer des complications obstétricales [57] isolées, sans événement thrombotique, ou associées à des manifestations thrombotiques passées ou futures, ou des manifestations non classées. [47]

Ces complications sont essentiellement liées à : [58] [24] [54]

L'insuffisance placentaire sévère, d'un nouveau-né sans. Aucune anomalie morphologique détectable après une échographie et un examen direct ;

Ou Au moins trois fausses couches spontanées (FCS) consécutives inexplicables avant la dixième semaine d'aménorrhée (SA) ;

Ou une mort fœtale in utero (à partir de dix SA) sans autre cause favorisante notamment utérine, chromosomique ou hormonale ;

Ou une naissance prématurée (à ou avant la 34ème SA) dans un contexte d'une pré-éclampsie sévère, d'une éclampsie,

Ces morts fœtales, qui peuvent survenir à différents moments de la grossesse, semblent essentiellement liées à la survenue d'infarctus placentaires. Ces lésions sont la conséquence des aPL dirigés contre l'annexine V qui est un anticoagulant naturel présent en forte concentration dans le cordon et le placenta. Chez la mère, les risques thrombotiques de la grossesse et du post-partum sont plus importants car les antiphospholipides d'isotype, IgG peuvent traverser le placenta. Hors ces phénomènes thrombotiques, une réaction croisée des anticorps anti phospholipides avec des phospholipides trophoblastiques, suivie de l'action destructrice de cellules cytotoxiques maternelles pourrait être en cause.

**Les risques maternels imputable aux aPL** sont l'hypertension artérielle, la pré-éclampsie, l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire, le syndrome Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP syndrome), et la survenue d'un événement thromboembolique chez la femme avec triple positivité en particulier, parfois dans le contexte d'un syndrome

## PARTIE THEORIQUE

---

catastrophique des antiphospholipides (CAPS). Il peut également y avoir des poussées lupiques en cas de LS associé, ainsi qu'un lupus néonatal en cas de présence d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB associé.[47] [59]

**Les risques fœtaux** sont dominés par les FCS, la mort fœtale, le RCIU et la prématurité.[47]

### **4.1.3 Principaux diagnostics différentiels devant une manifestation thrombotique :[47]**

Les diagnostics différentiels qui doivent être considéré lors :

- d'un SAPL thrombotique veineux sont les autres thrombophilies, qu'elles soient constitutionnelles (déficit en antithrombine, déficit en protéine C et S, mutation du facteur V dit Leiden ou anomalie de la transition G20210A dans le gène de la prothrombine) ou acquises (cancer, syndrome néphrotique, hémopathies dont les Syndromes myéloprolifératifs, HPN, maladie de Behçet, infectieuses dont COVID...)
- d'un SAPL artériel sont l'athérombose, les cardiopathies emboligènes, le cancer, la maladie de Buerger, les vascularites...
- d'un SAPL obstétrical sont les autres causes liées à l'avortement spontanés récurrents, tels que ; les pathologies placentaires, les intervillites, anomalies chromosomiques parentales, les malformations anatomiques utérines et les anomalies hormonales maternelles, les dysthyroïdies, la maladie cœliaque...

### **4.2 Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) :**

Décrit dans la littérature pour la première fois sous ce terme en 1992 49, le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) ou syndrome d'Asherson s'agit d'une entité rare qui concerne moins de 1 % des patients avec SAPL, soit SAPL primaire ou secondaire, mais dont le nombre de cas rapportés a nettement augmenté depuis sa description initiale .<sup>50 51</sup>son déclenchement est souvent favorisé par une infection, un geste chirurgical ou un arrêt de l'anticoagulation.

Les critères de classification du CAPS établis en 2003<sup>20</sup> et modifiés en 2010 [60] sont résumés dans le tableau suivant :

#### **TABLEAU 6 : CRITERES DE CLASSIFICATION DU CAPS [60].**

**Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) : consensus international sur les critères de classification**

- 1. Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus.**
- 2. Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine**
- 3. Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu**
- 4. Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'un anticorps anticardioline et/ou anti  $\beta$ 2GPI)**

**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 3ème événement clinique une semaine à un mois après le début du CAPS, en dépit du traitement anticoagulant.**

### **4.3 Autres manifestations cliniques non incluses dans les critères de classification du SAPL de Sidney : [47]**

Pour certaines manifestations, l'existence de thromboses n'est pas démontrée cliniquement ou par les examens complémentaires. Ces manifestations particulières pourraient aussi relever de mécanismes thrombotiques mais non ou difficilement objectivables avec les examens complémentaires ou pourraient aussi avoir un substratum lésionnel indépendant des thromboses tel que :

- une atteinte directe de la paroi des micro-vaisseaux artériels (par activation/prolifération des cellules endothéliales ou des fibres musculaires lisses pariétales) ;
- une activation du complément ;
- une action directement délétère des aPLs sur des cibles cellulaires (par exemple, sur les neurones dans le cadre d'une épilepsie).

## **PARTIE THEORIQUE**

---

La prise en charge thérapeutique spécifique de ces manifestations relève de la compétence d'un centre expert.

### **4.4 Manifestations cliniques mineures :**

#### **4.4.1 Manifestations neurologiques :**

De nombreuses complications neurologiques peuvent se rencontrer au cours du SAPL dont l'accident vasculaire cérébral est le plus fréquent site thrombotique atteint et représente la 3ème cause de décès confondue chez les patients. De plus, le SAPL et le LEAD sont les maladies auto-immunes systémiques le plus souvent responsables de manifestations neurologiques. [61] [62]

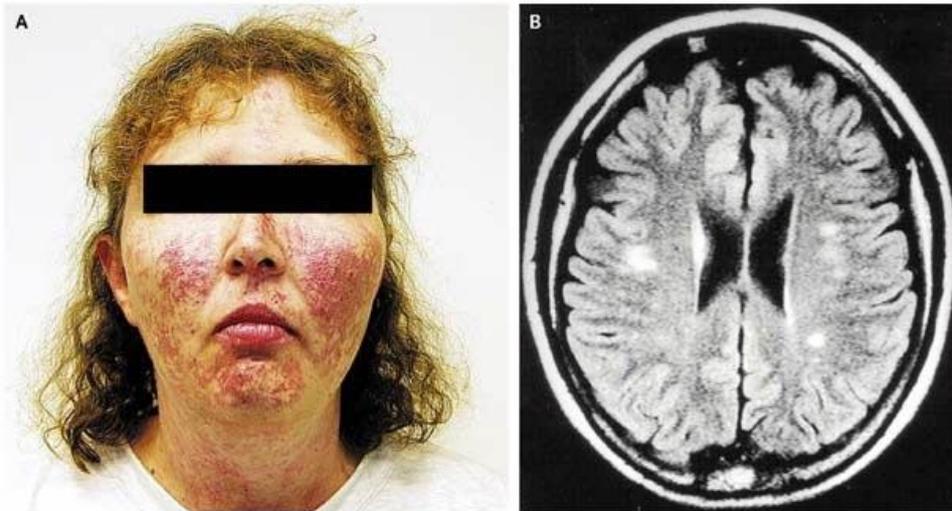
##### **➤ Accident vasculaire cérébral ischémique :**

Rappelons que Le système nerveux central constitue la cible privilégiée du SAPL et Les signes cliniques sont habituellement la conséquence d'accidents ischémiques constitués, rarement massifs, souvent limités, touchant généralement le territoire de l'artère sylvienne [63]. En revanche, les thromboses veineuses sont assez rares. La répétition de ces accidents ischémiques peut participer à la constitution d'états démentiels irréversibles ou des affections démyélinisantes de type sclérose en plaques. Dans ces formes, l'IRM met en évidence des images séquellaires d'infarctus cérébraux, ou beaucoup plus fréquemment de multiples petits hypersignaux visibles en séquence T2, généralement localisés dans la substance blanche périventriculaire et sous-corticale. [64]

##### **➤ Le syndrome de Sneddon :**

On parle de syndrome de Sneddon en cas d'association AVC/AIT avec un livedo racemosa chez un sujet jeune , comme l'illustre la Figure 4 .[65]

La relation entre le SS avec des aPL positifs et le SAPL est toujours sujette à un débat nosologique et divise la communauté médicale en deux camps : les uns présument que le SS n'est qu'une forme clinique du SAPL alors que les autres le considèrent comme une entité à part qui se distingue du SAPL par plusieurs points. [66]



**Figure 4: manifestations de syndrome de sneddon**

➤ **Migraine :**

Bien que fréquente, cependant plus de la moitié des études visées à établir une corrélation avec le SAPL sont négatives. En effet, plusieurs groupes l'ont étudié et ont échoué à rapporter une association entre la présence d'aCL et la migraine chez les sujets de moins de 60 ans. [67]

➤ **Dysfonction cognitive :**

Ils peuvent être rencontrés au cours de SAPL .Les troubles cognitifs observés prédominent dans les domaines de la fluence verbale, la mémoire et les fonctions exécutives, et touchent principalement des patients plus âgés, présentant plus d'anomalie à l'EEG et à l'imagerie cérébrale que la population SAPL standard. [68][68] [68][67]<sup>4</sup>

➤ **Crise d'épilepsie :**

Dans un nombre non négligeable des cas, des crises convulsives (généralisées ou localisées), comme une véritable maladie épileptique, ont été observées au cours du SAPL. Notamment, l'association entre SAPL et épilepsie a été montrée très récemment dans une étude en population générale. [62]

➤ **Chorée et autres mouvements anormaux :**

Les mouvements choréiques décrits étaient autant unilatéraux que généralisés, parfois récidivants et pouvaient apparaître à tout moment de l'évolution du SAPL. Dans la plupart des cas, les chorées étaient peu graves, même si l'intensité des symptômes pouvait être importante et l'évolution était favorable spontanément ou sous traitement symptomatique classique, comme l'halopéridol. L'association entre chorée et SAPL est, en revanche, très peu documentée. Dans

## PARTIE THEORIQUE

---

la seule étude disponible, la chorée était associée à la présence d'un LEAD et la positivité des anti- $\beta$ 2GPIde type IgM .[69]

### ➤ **Psychose et autres troubles psychiatriques :**

Des psychoses, délires aigus, troubles de l'humeur (dépression, manie et trouble bipolaire), troubles du comportement avec agressivité et troubles anxieux ont été observés chez certains patients[68]. 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 .[70] En cas de présentation clinique ou radiologique évocatrice d'une maladie inflammatoire /démýélinisante du SNC, un lupus systémique, une sclérose en plaque et une neuromýélite optique devront être éliminées avant d'attribuer ces manifestations au SAPL .[47]

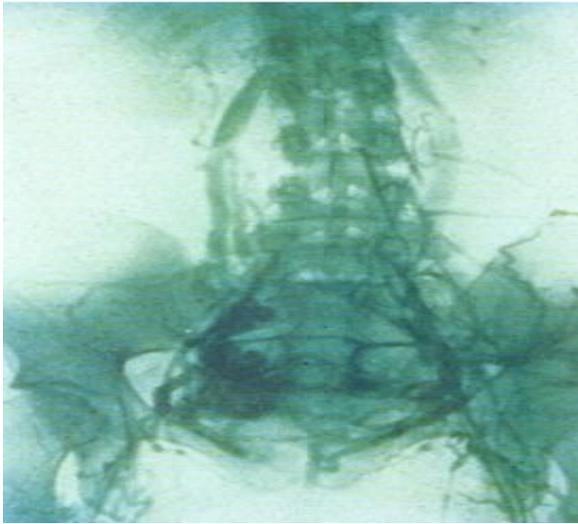
### **4.4.2 Manifestations cardiaques :**

Les manifestations cardiaques du SAPL sont variées, elles sont dominées par les valvulopathies, mais d'autres manifestations sont possibles :[47]

### ➤ **Les valvulopathies :**

Il s'agit d'insuffisance et/ou des épaisissements valvulaires diffus ou localisés et plus rarement, des végétations (endocardite de Libman-Sacks). Les 4 valves peuvent être impliquées mais les valves mitrales et aortiques sont les localisations les plus fréquentes. Ces valvulopathies ont parfois un ralentissement hémodynamique, mais surtout elles peuvent se compliquer d'embolie artérielle (cérébrale notamment), l'insuffisance valvulaire (et plus rarement la sténose valvulaire) et l'endocardite infectieuse (rare). Les principaux diagnostics différentiels de la valvulopathie du SAPL sont l'atteinte valvulaire du rhumatisme articulaire aigu et l'endocardite infectieuse.

D'autres complications cardiaques sévères sont possibles, mais plus rares, notamment une athérosclérose coronaire précoce, à évoquer lors des maladies coronariennes du sujet jeune, et à distinguer des thromboses coronaires sur vaisseaux sains (qui sont toutefois très rares), thrombus intracardiaque, dysfonctionnement et hypertrophie ventriculaire... [47]



**FIGURE 5 : THROMBOSE DE LA VEINE CAVE INFERIEURE (EN POSTPARTUM, D'OU LE CALIBRE IMPORTANT DES VEINES LOMBO-OVARIENNES)**

### **4.4.3 Manifestations dermatologiques :**

Les lésions dermatologiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) sont fréquentes et parfois inaugurales. Elles varient dans leur signification clinique, allant de manifestations très discrètes – souvent non remarquées et non diagnostiquées – à des lésions sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

#### **➤ Livedo :**

Le livedo du SAPL est un livedo ramifié – à mailles ouvertes, relativement fines. fréquemment associé au phénotype artériel et aux valvulopathies, à la différence du livedo reticularis (à petites mailles fermées) localisé aux 4 membres mais aussi généralement présent sur le tronc et/ou sur les fesses., il s'agit de la manifestation cutanée la plus fréquente présent dans 16 à 25 % des cas et considéré comme un critère mineur de SAPL au même titre que la thrombopénie ou les valvulopathies . [71] [72] [73]

#### **➤ Les ulcérations cutanées :**

Elles sont fréquentes, près de 90% des lupiques ayant des ulcères chroniques des membres inférieurs ont des anticorps antiphospholipides .ces lésions sont souvent petites, ovalaires, a bords irréguliers et halo purpurique. Elles siègent habituellement sur les pieds, les chevilles et les mollets. Elles laissent des séquelles à type d'atrophie blanche avec halo pigmenté. [54]



**Figure 6 : Lésion ressemblant à celles d'une papulose atrophiante maligne de Degos chez une malade SAPL de phénotype artériel.**



**Figure 7 : Livedo ramifié fin de l'abdomen.**

➤ **Les autres lésions dermiques liées aux SAPL peuvent être :**

- Ulcérations, nécroses cutanée, gangrène sèche
- Lésions pseudo-vascularitiques, ne pouvant être rapportée à un mécanisme thrombotique qu'après biopsie cutanée Purpura pétéchiol, nécrotique
- Lésions érythémateuses ou cyaniques des mains et pied
- vasculopathie livédoïde
- hémorragies sous-unguéales en flammèches
- atrophie blanche souvent très douloureuse et anétodermie (perte localisée du tissu élastique)

(rares) [47]



**Figure8 : Gangrène distale digitale**



**Figure 9 : Purpura avec cicatrice atrophique de type atrophie blanche ou « livedoid vasculitis » au cours d'un SAPL primaire.**

#### **4.4.4 Manifestations rénales :**

Il s'agit classiquement d'une maladie occlusive des petits vaisseaux artériels des reins d'évolution chronique, appelée « néphropathie associée aux anti-phospholipides ». Cette néphropathie qui associe des lésions de microangiopathie thrombotique (MAT) à des lésions vaso-occlusives peut aboutir à la destruction progressive du rein.

Se manifeste cliniquement comme une néphropathie vasculaire associant une hypertension artérielle, une altération de la fonction rénale initialement modérée mais pouvant aboutir très lentement à une insuffisance rénale terminale et une protéinurie parfois supérieure à 1 g/24h.

Le diagnostic est fait sur la biopsie rénale montre des lésions artériolaires (artériosclérose, hyperplasie fibreuse intimale des artères interlobulaires et artérioles préglomérulaires, ainsi que des occlusions fibreuses ou fibrocellulaires artérielles et artériolaires parfois recanalisées). Elle montre aussi les conséquences ischémiques en aval sur le glomérule et le parenchyme rénal (atrophie corticale focale avec fibrose interstitielle triangulaire à base appliquée sur la capsule rénale, atrophie tubulaire avec aspect pseudo thyroïdien et petits glomérules scléreux ou au contraire dilatés avec atrophie du flocculus) dont l'ensemble est très évocateur de cette maladie.

La néphropathie associée aux anti-phospholipides peut également évoluer par poussées plus aiguës, proches d'un tableau de microangiopathie artérielle thrombotique avec parfois des manifestations hématologiques associées. Cette atteinte est très fréquente au cours du CAPS. [26] [74]

### **4.4.5 Manifestations hépatiques :**

Elles sont rares et parfois sévères, mais doivent être recherchées. Comme la thrombose des veines sus-hépatiques responsable du syndrome de Budd-Chiari. Des infarctus hépatiques ou des thromboses de la veine porte ont été décrits. Parfois il s'agit de lésions microthrombotiques ou vasculaires intra hépatiques qui se révèlent par une maladie veino-occlusive ou une hyperplasie nodulaire régénérative. Ces différentes complications peuvent être responsables d'une hypertension portale révélée par une splénomégalie. [75]

### **4.4.6 Manifestation respiratoires :**

Au cours du 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 embolies itératives responsables de douleurs intermittentes ou d'épanchements pleuraux fugaces. Le SAPL pourrait être également responsable d'hypertension artérielle pulmonaire apparemment primitive. Mais, l'analyse du rôle des antiphospholipides dans ce contexte est complexe.[76] [77]

### **4.4.7 Manifestation digestives :**

Plus rarement, des thromboses veineuses et artérielles intestinales responsables souvent de tableaux bâtards avec des douleurs et des troubles du transit chroniques sont trouvées. Les explorations reposent sur le scanner (avec injection) et depuis peu sur l'IRM. [78]

### **4.4.8 Manifestations hématologiques :**

Des complications hématologiques sont possibles. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une thrombopénie périphérique 10 % à 30 % des SAPL et 60 à 90 % des formes catastrophiques du SAPL, elle est liée à des autoanticorps antiglycoprotéines plaquettaires (surtout anti-IIb/IIIa). Une anémie hémolytique mécanique (test direct à l'anti globuline, anciennement test de Coombs direct, négatif) est possible, notamment dans le cadre du CAPS. Le purpura thrombopénique immunologique et l'anémie hémolytique auto-immune (test direct à l'antiglobuline positif) peuvent être associés, de façon plus fréquente au SAPL. [26] [47]

### **4.4.9 Manifestations endocriniennes :**

Elles sont rares en cadre de SAPL, mais originales. Elles se manifestent par une insuffisance surrénale aiguë souvent post-opératoire résultant d'un infarctus veineux surrénal bilatéral. Les

## PARTIE THEORIQUE

---

autres complications endocriniennes sont exceptionnelles ; elles sont surtout caractérisées par des atteintes ischémiques hypophysaires et/ou hypothalamiques. [54]

### 4.4.10 Manifestations ophtalmique :

L'occlusion de la veine centrale de la rétine est la manifestation ophtalmique la plus rapportée environ 1% , mais le SAPL peut toucher le segment antérieur (télangiectasie, microanévrisme, sécheresse oculaire, sclérite et épisclérite, uvéite, kératite et diplopie), que le segment postérieur (vascularite rétinienne, vitrites, décollement rétinien, sclérite postérieure, occlusion de l'artère centrale de la rétine) aussi bien qu'atteinte neuro-ophtalmique (névrite rétrobulbaire, neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle) est observée . [79]

### 4.4.11 SAPL post infectieux :

Parmi les circonstances pathologiques au cours desquelles des aPL ont été mis en évidence, les infections tiennent une place de choix. La syphilis historiquement, puis de nombreuses autres infections virales aiguës ou chroniques (virus de l'immunodéficience acquise [VIH], virus de l'hépatite C [VHC] ou B [VHB], parvovirus B19, bêta- et gamma herpès virus, Rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, etc.), bactériennes (lèpre, leptospirose, endocardites, leptospirose Infections à mycoplasme et à chlamydia et l'infections à : staphylocoque doré, streptocoques, salmonelles et E. Coli, etc.) et parasitaires (paludisme, toxoplasmose et Tuberculose, kala-azar) seront incriminées. Cela a généré l'hypothèse de l'origine post-infectieuse des aPLs. Cependant, Leur présence pourrait simplement témoigner d'une stimulation antigénique intense et/ou chronique du système immunitaire. [6] [9] [80]

La présence d'aPL au cours des infections virales est très fréquente. Néanmoins, il découle de la plupart des études que la majorité des aPL « post-infectieux » ne sont associés ni à des anticorps anti-2-GPI ni à des événements thrombotiques ou des manifestations hématologiques pouvant définir un SAPL et leur recherche systématique, en l'absence d'événement thrombotique, ne semble pas justifiée. Leur évolution au cours des traitements antiviraux et leur corrélation avec l'importance du contrôle virologique et/ou de la restauration immune restent à déterminer.

Chez les patients atteints de SCAPL, les infections représentent un facteur déclenchant majeur et leur rôle dans la survenue de la thrombose a été plus particulièrement étudié. Il existe une homologie de structure entre la partie de la  $\beta$ 2GPI reconnue par les anti- $\beta$ 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

## **PARTIE THEORIQUE**

---

4 (TLR-4). Ainsi les anti- $\beta$ 2GPI activeraient les cellules endothéliales, selon un mécanisme dépendant du TLR-4. La production excessive de cytokines qui en résulte serait responsable : - d'une réponse inflammatoire systémique. - de l'acquisition d'un phénotype endothélial pro-coagulant et pro-thrombotique associée à une augmentation de synthèse et/ou d'expression de facteur tissulaire. [81] [42][82]

Donc, toute infection doit être traitée rapidement, en tenant bien compte d'éventuelles interactions entre les antibiotiques et les AVK. La mise à jour des vaccins est souhaitable. L'anticoagulation ne doit être arrêtée qu'en cas d'absolue nécessité, la chirurgie évitée si elle n'est pas réellement nécessaire (intervention de chirurgie esthétique par exemple) et les gestes invasifs remplacés par leurs équivalents non invasifs lorsque cela est possible (colo-scanner plutôt que coloscopie, en l'absence de geste interventionnel prévu par exemple). Afin de prévenir la survenue d'un CAPS. <sup>60</sup>

### **4.4.11.1 Anticorps aPLs et le Covid-19 :**

L'infection au Sars Cov2 peut entraîner une réponse auto-immune chez des sujets génétiquement prédisposés.[29]

Les formes sévères de Covid-19 engagent un mécanisme auto-immun qui exacerbe l'inflammation par un excès de production d'ADN extracellulaire .[29]

Les aPL sont des marqueurs de définition d'une maladie auto-immune thrombo inflammatoire, mais sont également décrits comme des facteurs de risque cardiovasculaire.[83]

Des chercheurs ont découvert qu'un auto-anticorps serait à l'origine de la formation de caillots sanguins responsables d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de la Covid-19. [84]

Les patients hospitalisés pour une infection à la Covid-19 présentent un risque élevé de thrombose veineuse ; Dans une étude publiée les chercheurs expliquent avoir découvert dans le sang un anticorps auto-immun qui déclenche la formation de caillots dans les artères, les veines et les vaisseaux microscopiques, ce qui restreint l'échange d'oxygène et multiplie les risques d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients Covid-19.[84]

Les auto-anticorps anti-phospholipides ont été décrits dans la Covid-19, en particulier dans les formes sévères de la maladie, avec une prévalence totale aux alentours des 50 %. Ces résultats soulèvent l'hypothèse d'une réponse auto-immune aggravant la sévérité de la maladie. Des études supplémentaires sont aujourd'hui nécessaires pour identifier le rôle pathogène des aPLs dans la Covid-19.[83]

**4.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie /évaluation du pronostic :**

**4.5.1 Stratification du risque en fonction du profil APL et la pathologie associée (SAPL associée) :**

La positivité aPL est associée à un risque de thrombose ou de complications obstétricales. Cependant, pas tous les profils biologiques sont associés au même risque. Tableau

Il y'a ainsi d'autre pathologie qui peut être associé au SAPL comme des maladies néoplasiques, auto- immunes ou des maladies inflammatoires où la présence d'APL est associée à un risque major de thrombose récurrente, particulièrement au cours du LS et de la sclérodermie.

Au cours du LS, plusieurs méta-analyses ont montré une multiplication par 3 du risque de valvulopathie, d'hypertension pulmonaire, de thrombopénie, d'anémie hémolytique et de livedo. [47]

**TABLEAU 7 : PROFIL D'APL ASSOCIE A UN HAUT RISQUE DE THROMBOSE OU D'EVENEMENTS OBSTETRICAUX SELON LES RECOMMANDATIONS DE L'EULAR 2019 (TEKTONIDOU, EULAR ARD 2019)**

Profil à haut risque de thrombose	Profil à faible risque de thrombose
Présence à au moins deux reprises séparées d'au moins 12 semaines de : <ul style="list-style-type: none"><li>• ACCL</li><li>• ou de 2 APL (parmi ACCL, ACL et aβ2GPI) (double positivité)</li><li>• ou des 3 APL (triple positivité)</li><li>• ou d'un taux persistant de l'un des APL à titre élevé</li></ul>	Présence isolée d'ACL ou aβ2GPI à titre faible ou modéré

### **4.5.2 Evaluation de la sévérité de la maladie :**

Les formes de SAPL suivantes sont considérées comme sévères en raison de la gravité des séquelles et/ou de l'importance du risque de récurrence thrombotique, pouvant mettre en jeu le pronostic vital[47] :

- SAPL avec thrombose artérielle (en comparaison aux SAPL avec thrombose veineuse) ;
- SAPL avec récurrence thrombotique, notamment malgré la prise d'un traitement anticoagulant bien équilibré, sous réserve d'une bonne adhésion au traitement anticoagulant ;
- SAPL avec complications potentiellement mortelles : tel que l'infarctus du myocarde, embolie pulmonaire sévère, ischémie du tube digestif, budd-chiari, AVC, CAPS ;
- SAPL avec atteinte d'organe : cardiaque, rénale, cérébrale...[47]

### **4.5.3 Evaluation de l'ensemble des manifestations du SAPL :**

Il convient de chercher à l'examen clinique :

- des manifestations dermatologiques (livedo racemosa, hémorragie sous-unguéales en flammèches, ulcération cutanée) ;
- des signes de thrombophlébite des membres inférieurs et de séquelles post-phlébitique ;
- un souffle cardiaque ;
- une hypertension artérielle (liée à une néphropathie associée aux anti-phospholipides)
- des manifestations neurologiques (déficit neurologique, mouvements anormaux, céphalées, épilepsie)

Les investigations complémentaires suivantes peuvent être effectuées lors du diagnostic de la maladie dans l'objectif d'une évaluation initiale de son extension. De façon plus ou moins exhaustive en fonction du contexte clinico-biologique :

- biologie standard avec hémogramme, réticulocytes, créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire, protéinurie sur échantillon (à rapporter à la créatininurie sur échantillon) ;
- écho Doppler veineux et artériel des membres inférieurs (recherche de thrombose récente ou ancienne, d'insuffisance valvulaire, d'athérosclérose) ;
- échographie cardiaque (recherche d'une valvulopathie, d'une dysfonction diastolique et/ou systolique ventriculaire, d'une hypertrophie ou dilatation ventriculaire et d'une hypertension artérielle pulmonaire).

En cas d'atteinte cutanée « pseudovasculaire » : une biopsie cutanée est nécessaire afin de différencier un mécanisme thrombotique d'une vascularite.

## PARTIE THEORIQUE

---

Une imagerie par IRM cérébrale (recherche d'accident ischémique constitué récent ou ancien, d'hyper signaux de la substance blanche qui signent probablement des lésions d'origine vasculaire et d'atrophie cérébrale) sera discutée en fonction du contexte clinique. [47]

### 5 Exploration biologiques :

Les critères biologiques pour le diagnostic du SAPL comprennent la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (LA) détecté par des tests de coagulation. De plus, la présence d'anticorps anticardiolipine (aCL) IgG et/ou IgM à des taux moyens ou élevés (supérieurs à 40 UI GPL ou MPL, ou au-delà du 90e percentile) et/ou d'anticorps anti-bêta-2 GP1 (a $\beta$ 2GP1) IgG et/ou IgM à des taux moyens ou élevés (supérieurs au 90e percentile). il est important de noter que ces marqueurs persistante à au moins 12 semaines d'intervalle[85] [46] [86].

Les patients présentant une positivité triple des anticorps antiphospholipides (LA+, a $\beta$ 2GP1+, aCL+) ont le risque thrombotique le plus élevé, ainsi qu'un risque obstétrical accru[46].

Des recherches récentes ont été menées sur des tests ELISA plus prédictifs du risque thrombotique et peut être associés à la présence d Les anticorps anti phospholipides classiques, tels que les anticorps antiphosphatidyléthanolamine, les anticorps antiphosphatidylsérine/prothrombine[87] et la détection d'anticorps dirigés contre le domaine 1 de la  $\beta$ 2GP1[46] [86].

#### 5.1 Les anticorps conventionnels :

Les anticorps anti phospholipides (aPL) représentent une large famille d'auto-anticorps, principalement représentés par les aPL conventionnels, tels que :

- les anticorps anticardiolipine (ACL).
- les anticorps anti- $\beta$ 2 glycoprotéine I (a $\beta$ 2GPI)
- les anti-lupus (LA).[88] Ils reconnaissent aussi bien des phospholipides anioniques que neutres (tableau1)[89].

**TABLEAU 8: LES PHOSPHOLIPIDES CIBLENT DES ANTI-PL.**

Anioniques

Neutres

<b>Cardiolipine</b>	Phosphatidyléthanolamine
<b>Phosphatidylsérine</b>	Sphingomyéline
<b>%Acide phosphatidique</b>	Phosphatidylcholine
<b>Phosphatidylinositol</b>	
<b>Phosphatidylglycérol</b>	

### 5.1.1 Les anticorps anticardiolipine (ACL) :

Les cardiolipides sont des phospholipides anioniques présents sur la membrane mitochondriale interne mais absent sur les membranes plaquettaires et des cellules endothéliales. Le nom dérive de sa description originale dans les mitochondries des cellules cardiaques[90]. récemment, sa présence a été établie dans le plasma sous forme complexée à des lipoprotéines et à la surface de cellules apoptotiques .[89]

La cible antigénique des anticorps anticardiolipine est constituée de phospholipides (anioniques ou neutres), le plus souvent associés à des protéines plasmatiques ou endothéliales (appelées cofacteurs)[91] est en fait le complexe cofacteur cardiolipine-sérum.  $\beta$ 2GPI ou apolipoprotéine H a été identifiée comme le principal cofacteur des aCL [90].

Les anticorps anti-cardiolipine peuvent être de type IgG, IgM et IgA: la signification clinique de ces trois sous-classes principales d'immunoglobulines. La présence d'anti-cardiolipine IgG semble être le test le plus spécifique pour les manifestations cliniques du SAPL[92]. De plus, les titres d'anticorps anti-cardiolipine IgG sont étroitement associés avec des complications neurologiques dans le lupus érythémateux systémique et chez les patients avec d'autres maladies auto-immunitaires. Cependant, les patients avec des données cliniques associées aux anti-cardiolipines ont souvent des taux d'anticorps anti-cardiolipine IgM élevé [93]. Il est donc devenu important cliniquement de déterminer la présence de chacune de ces classes d'auto-anticorps dans le sérum des patients.

Il est important de distinguer les aCL dont la réactivité à la cardiolipine est indépendante de la présence de cofacteurs (B2GPI) plasmatiques dans le milieu réactionnel (les "vrais" aCL) et des aCL B2GPI "dépendantes" car "elles reconnaissent le complexe cardiolipine-cofacteur", voire le cofacteur lui-même.

Les premiers sont majoritairement retrouvés lors d'infections Ils possèdent une avidité plutôt faible pour les phospholipides et n'ont pas d'activité thrombogène. tandis que les autres sont

## PARTIE THEORIQUE

présents lors de maladies auto-immunes[89] on particulier dans le SAPL, Leur présence est durable et ils sont considérés thrombogènes. [86]

### 5.1.1.1 Méthode de détection :

Les anticorps anti-cardiolipine sont théoriquement détectables par ELISA, « fluoro-allergosorbent » test (FAST), cytofluorométrie sur microsphères, ou encore chromatographie en couche mince suivie d'un immunomarquage[9]. Pourtant, seul La technique ELISA, Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay, concerne tous les autres marqueurs du SAPL[94] pour déterminer la présence du syndrome des anti-phospholipides.

Les dosages anti-cardiolipine (aCL) sont destinés à la détermination semi-quantitative des anticorps anti-aCL dans le sérum ou le plasma humain<sup>11</sup>.

Dans les maladies auto-immunes, les ELISA utilisés pour la recherche et le dosage des anticorps anti-cardiolipine dirigé contre le complexe cardiolipine/ $\beta$ 2GPI on dit des aCL  $\beta$ 2GPI dépendants qui représente la cible privilégiée de ces anticorps. La Figure 6 montre que les aCL «  $\beta$ 2GPI dépendants » peuvent être spécifiques du domaine 1 de la  $\beta$ 2GPI, ce sont les aCL les plus pathogènes, ou bien d'autres domaines de la  $\beta$ 2GPI dont la signification pathologique n'est pas élucidée. Dans les ELISA utilisés pour le dosage de ces anticorps, les tampons de saturation et/ou dilutions des échantillons doivent contenir du sérum ou du plasma d'origine animale, afin d'apporter une quantité suffisante de  $\beta$ 2GPI[95].

Contrairement aux maladies infectieuses, Les aCL « vrais » se fixent directement à la cardiolipine seule comme représenter dans la Figure 6, leur présence est transitoire. Ces anticorps dit  $\beta$ 2GPI indépendants seraient peu thrombogènes car la cardiolipine n'intervient pas dans la coagulation in vivo[95].

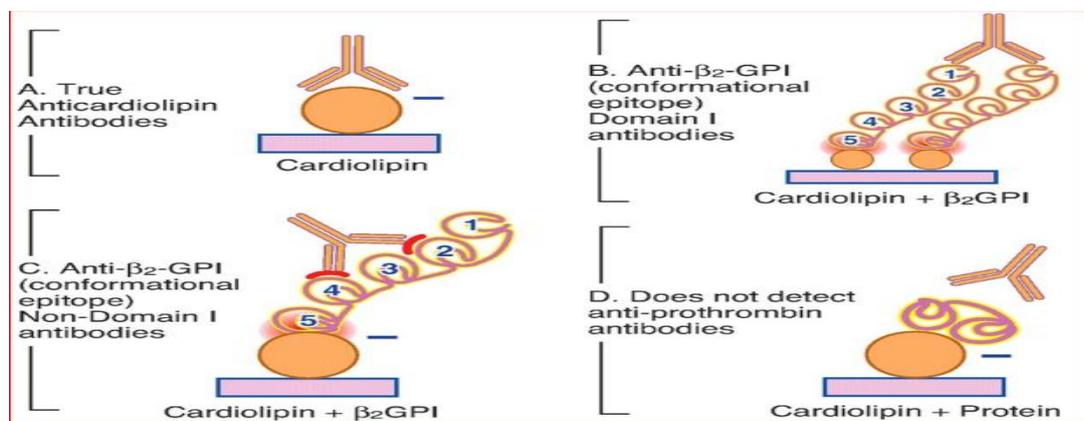
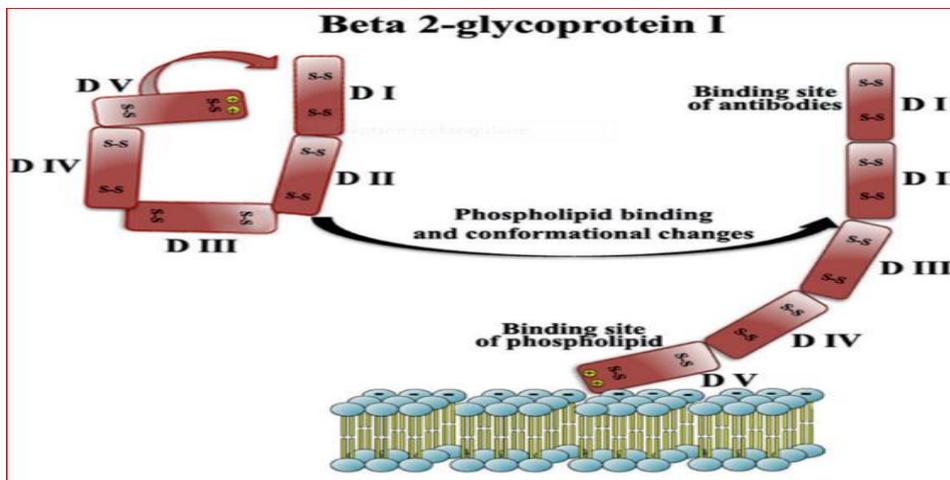


Figure 10: les deux types d'anti-CL détecte par ELISA[95].

### 5.1.2 Les Anticorps anti-Bêta-2-Glycopr Botéine-1(aB2GP1) :

La  $\beta$ -2-glycoprotéine-1 hautement glycosylée (aB2GP1), également connue sous le nom d'apolipoprotéine H, est une protéine plasmatique humaine de 50 kD avec cinq sites de N-glycosylation. La glycosylation de B2GP1 peut affecter la reconnaissance automatique des anticorps, conduisant au développement du syndrome des antiphospholipides[94].

La  $\beta$ 2GP1 avait été découverte plus tôt en 1961 , et sa séquence d'acides aminés déterminée en 1984[96] .La ( $\beta$ 2GPI) a été identifiée comme cofacteur de la liaison de certains anticorps anti phospholipides aux phospholipides anioniques et s'est avérée avoir des propriétés anticoagulantes[97].



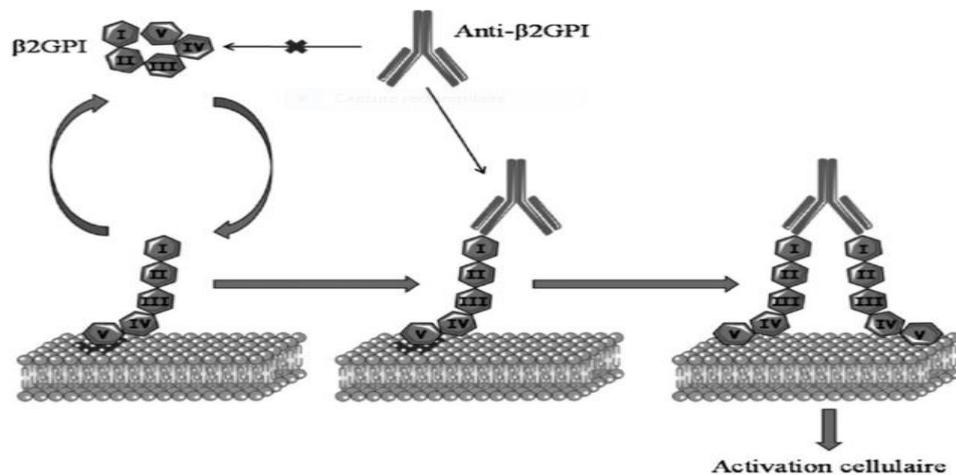
**Figure 11: es cinq domaines de la b2-glycoprotéine-1**

B2GP1 se compose de 5 domaines. Le domaine 5 contient un site de liaison aux phospholipides qui permet à ce domaine d'interagir avec les phospholipides anioniques sur la membrane plasmique. Cette interaction entraîne l'exposition du domaine 1 (D1) à l'espace extracellulaire, entraînant la génération d'anticorps spécifiques au domaine pour chacun des cinq domaines. En effet, l'épitope D1 deviant disponible pour la liaison de l'anticorps uniquement lorsque la  $\beta$ 2GP1 passé d'une form circulaire à une conformation en hameçon la figure 7[98].

Lorsque la quantité de  $\beta$ 2GP1 liée à la membrane phospholipidique anionique atteint une certaine densité, les anticorps dimérisent les molécules  $\beta$ 2GP1 adjacentes. Cette dimérisation forme un complexe anti- $\beta$ 2GP1- $\beta$ 2GP1 de haute affinité , provoquant des complications thrombotiques du SAPL en perturbant l'activité des inhibiteurs physiologiques de la

## PARTIE THEORIQUE

coagulation, en inhibant le système fibrinolytique et en activant des cibles cellulaires telles que les plaquettes, les cellules endothéliales et les monocytes(Figure 8)[96].



**Figure 12: Mécanisme d'activation cellulaire par les anti-β2GPI.**

Les anticorps anti-β2GPI, en particulier ceux avec une activité de lupus anticoagulant (LA), sont fortement liés à un risque accru de thrombose par rapport aux autres sous-groupes d'anticorps anti-phospholipides (APL). Les patients atteints du SAPL présentent des niveaux plus élevés d'activation plaquettaire, comme en témoigne l'augmentation des métabolites urinaires du thromboxane. La présence d'anticorps anti-β2GPI en forme de J, ainsi que d'anticorps anti-β2GPI, prolonge le temps de thromboplastine partielle activée du plasma normal, ce qui suggère un impact sur l'hémostase secondaire. Environ 40 % des patients atteints de SAPL ont un temps de saignement prolongé sans tendance hémorragique associée, ce qui indique que les anticorps anti-β2GPI peuvent affecter la fonction hémostatique normale[96]. La contribution des anticorps anti-β2GPI aux complications placentaires de la grossesse est controversée. Certaines études suggèrent une association entre ces anticorps et un risque accru de complications obstétricales telles que le retard de croissance fœtale et la perte de grossesse. Des études *in vitro* ont démontré que les anticorps anti-β2GPI stimulent les trophoblastes (cellules placentaires) pour augmenter la sécrétion de facteurs de croissance, ce qui pourrait contribuer au risque accru de complications obstétricales. Des complexes anti-β2GPI-β2GPI peuvent perturber le bouclier anticoagulant formé par l'annexine A5 sur les cellules vasculaires, ce qui pourrait prédisposer les patientes à la thrombose placentaire[96]. [86]

## **PARTIE THEORIQUE**

---

En plus, les anticorps anti- $\beta$ 2GPI peuvent être classés en différents isotypes d'immunoglobulines, tels qu'IgG, IgM et IgA. Les anticorps IgG anti- $\beta$ 2GPI sont plus fortement associés aux manifestations cliniques du SAPL. De plus, des sous-classes spécifiques d'anticorps IgG anti- $\beta$ 2GPI, notamment IgG2 et IgG3, ont été identifiées chez les patients atteints de SAPL et les enfants en bonne santé respectivement. L'IgG3 est la sous-classe la plus efficace pour activer la voie classique du complément, ce qui entraîne une activation accrue du composant C3c du complément et une liaison aux anticorps IgG3 anti- $\beta$ 2GPI. L'activation du complément est généralement associée à l'activation plaquettaire, ce qui est lié à la pathogenèse du SAPL[96]. [86]

### **5.1.2.1 Méthode de détection de B2GPI :**

Les anticorps anti- $\beta$ 2GPI sont eux aussi détectables par différents types d'immuno-essais tels qu'ELISA, immunodot et immunoblotting, ce dernier test comportant une électrophorèse en gel de polyacrylamide pratiquée dans des conditions non dénaturantes, afin de ne pas détruire les épitopes conformationnels, très importants pour la réactivité de ces autoanticorps[9].

L'anti $\beta$ 2-glycoprotéine I ( $\beta$ 2GPI) détectés par des immunoessais (Elisa), faisant appel aux protéines purifiées, en l'absence de phospholipides.  $\beta$ 2GPI-Elisa est une meilleure spécificité vis-à-vis du syndrome des aPL par rapport au cardiolipie-Elisa [50].

L'antigène utilisé dans l'Elisa est le B2GPI humain purifié. Il existe de nombreux kits différents sur le marché, qu'ils soient commerciaux ou «faits maison», et il existe une variation considérable dans ce qui est disponible. Cette variabilité s'explique en grande partie par des différences dans les techniques de purification B2GPI. Contrairement aux aCL, les anti-B2GPI ont l'avantage d'être rarement positifs dans les événements infectieux, ce qui les rend plus spécifiques du SAPL. Afin de réduire la variabilité inter-laboratoires des différents tests Elisa, les experts européens recommandent d'effectuer une analyse en double de chaque échantillon afin de déterminer un seuil positif égal au 99e percentile pour chaque laboratoire [85] .

### **5.1.3 Lupus Anticoagulant (LA) :**

Le terme LA fait référence aux anticorps définis par leur capacité à prolonger certains tests de coagulation dépendants des phospholipides. Ce terme est incorrect, en partie parce que ces anticorps ne sont pas spécifiques du lupus et en partie parce qu'in vivo ils peuvent ne pas être associés à des manifestations hémorragiques mais plutôt à des événements thrombotiques. En effet, les AL n'exercent leur activité anticoagulante qu'in vitro[90]. Il est reconnu que ces

## **PARTIE THEORIQUE**

---

anticorps reconnaissent les cofacteurs protéiques associés aux phospholipides anioniques. Les principaux cofacteurs de LA sont la bêta2-glycoprotéine I ( $\beta$ 2GPI) et la prothrombine.

Les LA dépendants de la  $\beta$ 2GPI étaient fortement associés à des antécédents de complications thromboemboliques, alors que les patients avec un LA indépendant de la  $\beta$ 2GPI n'avaient pas présenté d'augmentation de la fréquence des thromboses[86]

### **5.1.3.1 Méthode de détection de(LA) :**

Les AL sont détectés par une combinaison de tests de coagulation pour augmenter la sensibilité et la spécificité[89]. Selon les recommandations de l'ISTH Ces tests sont basés sur 4 étapes :

- 1) Dépistage : la prolongation des tests dépendants des phospholipides.
- 2) l'activité inhibitrice avec un mélange de plasma normal.
- 3) Confirmation de la dépendance aux phospholipides des inhibiteurs de la coagulation en corrigeant les temps de coagulation en présence d'un excès de phospholipides.
- 4) Exclusion d'une anomalie associée (déficit ou inhibition spécifique de l'un des facteurs de la coagulation).

### **Recommandations pré-analytiques en laboratoire Les tests de dépistage**

Prélèvement sanguin Il est préférable d'effectuer avant le début de tout médicament anticoagulant (L'héparine non fractionnée (HNF)) ou un délai suffisant après son arrêt.

Sang veineux frais doit être prélevé sur un tube citraté. Double centrifugation pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes, plasma rapidement congelé à  $T=-70^{\circ}\text{C}$  est nécessaire si la détection LA est reportée. si le plasma est congelé doit être décongelé à  $T=37^{\circ}\text{C}$  pendant 5 minutes.[99]

Le PNP pour les études de mélange devrait être préparé en interne, et le PNP commerciaux lyophilisés ou congelés peuvent être utilisés[99]

### **1-Dépistage :**

Les tests de coagulation sensibles à l'effet des LA sont divers. Quelle que soit sa sensibilité, aucun test n'est à lui seul capable de détecter la totalité des LA. Pour optimiser l'efficacité du dépistage, il est donc recommandé de mettre en œuvre au moins deux tests, voire trois tests reposant sur des principes différents. Les deux tests de détection initiale des anticoagulants lupiques (connus sous le nom de LA-Screen) sont recommandés. Les tests les plus sensibles sont le test de venin de vipère de Russell dilué (DRVVT) et le test de temps de céphaline

## **PARTIE THEORIQUE**

---

activée (TCA)[100] [99]. LA doit être considérée comme positive si l'un des deux tests donne un résultat positif[99]

De nombreux tests et/ou réactifs ont été développés (Le temps (ou test) de thromboplastine diluée (TTD) et Le temps de coagulation avec kaolin (kaolin clotting time, KCT)) pour l'identification de l'anticoagulant de type lupique. Cependant, beaucoup d'aspects sont encore controversés concernant la standardisation et la définition des critères de détection et de confirmation [86] [100].

### **1. le test de venin de vipère de Russell dilué (DRVVT) :**

Est un test basé sur l'utilisation de venins capables d'activer directement le Facteur X en présence de phospholipides et n'est donc pas affecté par un déficit en Facteur VIII, IX ou une exposition à des facteurs systémiques ou à des inhibiteurs ciblant ces facteurs. Il est plus spécifique que le TCA ou le TTD en ce sens qu'il peut exclure la présence d'anticoagulants du cycle lupique ou détecter sa présence, qui n'est pas détectée par d'autres tests[101].

### **2. le test de temps de céphaline activée (TCA) :**

Détecter 50% à 70% des anticoagulants circulants lupiques. La sensibilité dépend du réactif utilisé et plus précisément de sa composition en phospholipides (concentration totale et teneur en phosphatidylsérine). Par conséquent, le TCA normal ne peut pas éliminer la présence de LA dans les échantillons de test .Face aux images APS évocatrices, il est important de poursuivre l'enquête pour retrouver LA même si le TCA est normal[86].

### **3. le temps de Quick :**

Le temps de prothrombine est atteint en excès de la thromboplastine tissulaire et est rarement perturbé par les anticoagulants lupiques circulants. Le principe du temps de thromboplastine diluée (DTT) est de sensibiliser le temps de Quick par une forte dilution de thromboplastine (généralement 1/500<sup>ème</sup>). Ce test facile, largement utilisé en France mais moins dans les pays anglo-saxons, a une bonne sensibilité (varie selon les réactifs) mais une faible spécificité pour l'AL. Le TTD est perturbé par la présence d'héparine ou d'anticorps anti-facteur VIII. Il en est de même pour l'hyperfibrinogénémie[101]

### **2- Essai de mélange :**

Face à un ou plusieurs tests de dépistage anormaux, la détection des inhibiteurs de la coagulation nécessite un test de correction du temps de coagulation par l'étude du mélange du plasma à tester avec du pool de plasma normal (PNP). le temps de coagulation non corrigés

## PARTIE THEORIQUE

ou partiellement corrigés indiquaient la présence d'inhibiteurs de la coagulation[101] [99], appelé également anticoagulant circulant. Le résultat est exprimé en indice de Rosner (IR). (Tableau 5 ) [99].

**TABLEAU 9: INTERPRETATION DES VALEURS SELON LE TEST UTILISE.**

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

### 3- Test de confirmation :

Cette étape permet le diagnostic différentiel entre les LA et les inhibiteurs dirigés contre un facteur de la coagulation. Dans le cas des LA, la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur est confirmée par la réalisation d'un test de dépistage allongés en présence d'un excès de phospholipides. Un raccourcissement du test en présence de fortes concentrations de phospholipides confirme la présence d'un LA[101]. Les phospholipides apportés doivent être en bicouche ou en phase hexagonale. Les résultats confirment LA si le pourcentage de correction est supérieur à la valeur seuil locale[99].

### 4- l'exclusion d'une anomalie associée :

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.[85]

Devant un allongement important du TCA ou du DRVVT, les facteurs de la voie intrinsèque VIII, IX, XI et XII) ou les facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII et X) doivent être analysés[85] pour éliminer d'éventuels inhibiteurs spécifiques (notamment anti-VIII en raison de son potentiel hémorragique) ou l'un des facteurs déficients associés.[101] Prothrombine L'allongement concomitant du temps et L'APTT doit indiquer la présence d'AL associée à une hypoprothrombinémie, car la présence d'anticorps anti-prothrombine induit une clairance

## PARTIE THEORIQUE

accélérée du facteur II, conduisant à un éventuel véritable déficit en prothrombine et à un syndrome hémorragique sévère. Il convient de noter que bien que la détection de l'anticoagulant lupique circulant suit des méthodes standardisées, il n'existe actuellement aucun moyen de le quantifier. Les résultats donnés sont donc strictement qualitatifs (présence ou absence de lupus anticoagulé). Il n'existe pas de procédure standardisée pour comparer un échantillon à un autre.[101]

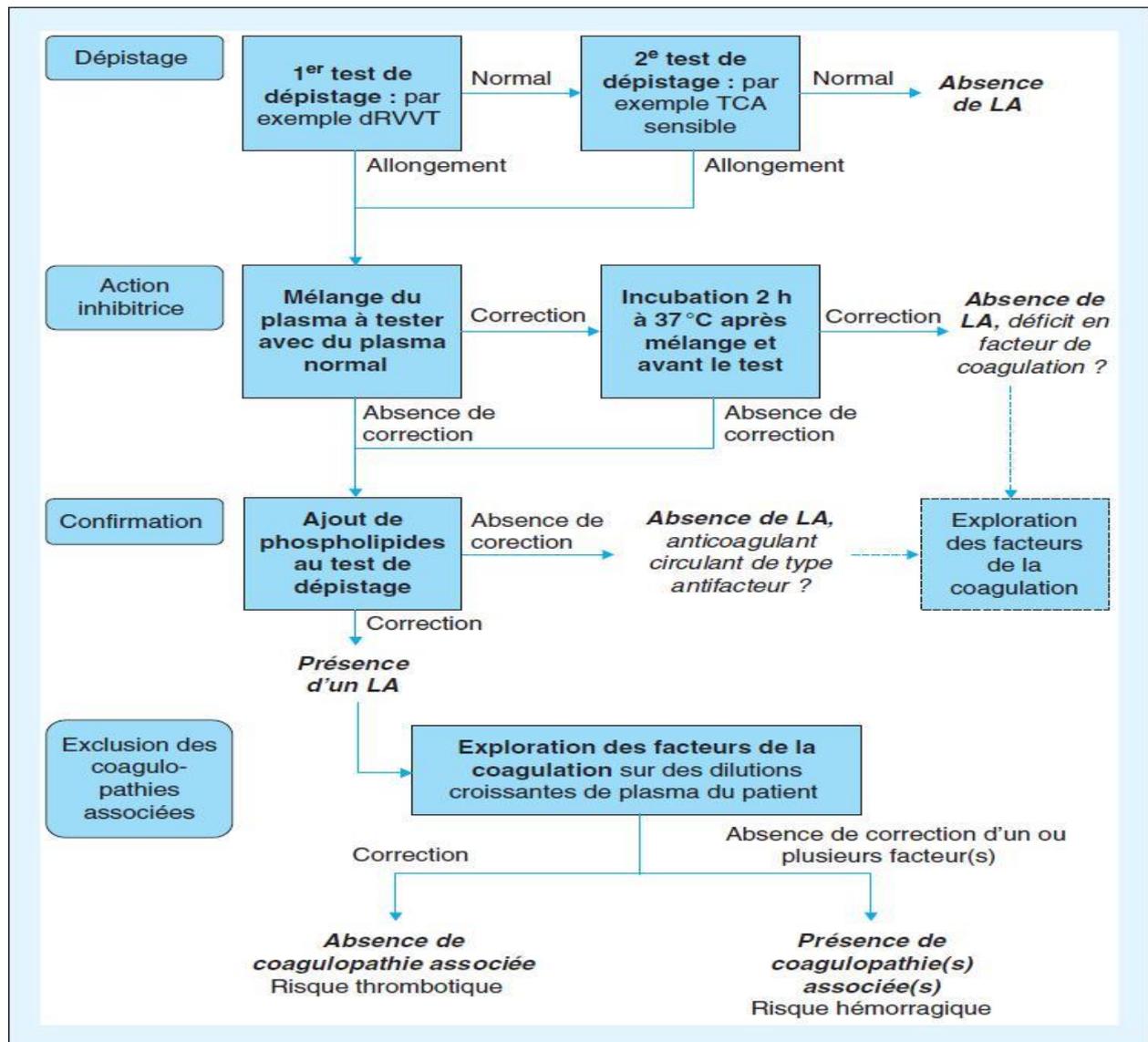


Figure 13: Algorithme décisionnel pour mettre en évidence un lupus anticoagulant[101].

### 5.2 Les anticorps non conventionnels :

Dans les cas où les patients présentent des symptômes cliniques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) mais ne répondent pas aux critères biologiques de Sydney en raison

## **PARTIE THEORIQUE**

---

de l'absence d'anticorps antiphospholipides (aPL), ils peuvent être classés comme "SAPL séronégatifs". Cependant, il a été observé que d'autres marqueurs biologiques, nommée les anticorps non conventionnels, pourraient être prédictifs du risque de thrombose et présenter un intérêt diagnostique.

Certains de ces anticorps non conventionnels incluent les anticorps anti-phosphatidylsérine/prothrombine (aPS/PT), les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE) et les anticorps anti-annexine-A5 (aA5). [86]

D'autre par La présence d'aPE, par exemple, a été associée à des patients triple positifs (AL+, Acl+, ab2gpI +) . et on des cas ces anticorps reliaient par la positivité des anticardiolipine (aCL) et les anticorps anti- $\beta$ -2-Glycoprotéine I ( $\beta$ 2-GPI). De plus, la présence d'aPE est également un facteur de risque indépendant de thrombose veineuse.

Il est important de noter que la recherche dans ce domaine est en évolution constante, et les marqueurs biologiques spécifiques et leur utilisation dans le diagnostic et la gestion clinique du SAPL peuvent varier[86].

### **5.2.1 Anticorps anti prothrombine :**

La prothrombine (PT) est une glycoprotéine présente dans le plasma sanguin qui joue un rôle essentiel dans la cascade de coagulation. Elle est convertie en thrombine, une enzyme clé dans le processus de coagulation, en présence de la thromboplastine extrinsèque et d'ions calcium. Cette conversion de la prothrombine en thrombine est une étape cruciale de la coagulation sanguine[102].

Les anticorps anti-prothrombine (aPT) sont des anticorps dirigés contre la prothrombine. Ils ont été décrits pour la première fois par Loeliger en 1959 comme étant présents chez des patients positifs pour un anticoagulant circulant. Des études ultérieures, notamment celle menée par Fleck et al, ont montré que les aPT étaient présents chez 74% des patients positifs pour un anticoagulant circulant[102].

Peut être détecté par Elisa en utilisant de la prothrombine humaine purifiée comme antigène immobilisé directement sur des plaques de polystyrène irradiées soit en utilisant le complexe PS/PT comme antigène en présence de calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). En effet, la PT présente des changements conformationnels suite à la liaison aux surfaces contenant la PS en présence d'ions  $\text{Ca}^{++}$ . Les aPT et les anticorps dirigés contre le complexe PS/PT (aPS/PT) représentent 2 populations distinctes d'auto-anticorps mais peuvent coexister chez un même[102] [86].

## **PARTIE THEORIQUE**

---

La présence d'anticorps anti-prothrombine (aPT) peut être associée à des manifestations cliniques liées au syndrome des anticorps antiphospholipides (de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), thrombose artérielle et/ou veineuse, AVC ischémique et la morbidité obstétricale). Les aPT peuvent interagir avec la prothrombine et perturber son rôle dans la coagulation, favorisant ainsi la formation de caillots sanguins. Cela peut contribuer au risque accru de thromboses observé chez les patients atteints de l'APS[102].

Il est important de noter que la détection des anticorps anti-prothrombine (aPT) n'est pas actuellement incluse dans les critères diagnostiques formels de l'APS. Cependant, la présence d'aPT peut être prise en compte dans l'évaluation globale du risque thrombotique chez un patient présentant des manifestations cliniques compatibles avec l'APS[102].

### **5.2.2 Les Antiphosphatidylsérine/prothrombine (aPS/PT) :**

Les anticorps anti-PS/PT sont étroitement corrélés à la présence d'anticoagulants lupiques (LA) et sont considérés comme des marqueurs biologiques associés au syndrome des anticorps antiphospholipides (APL). La présence d'anticorps anti-PS/PT, en particulier les isotypes IgG et IgM, est souvent associée aux formes sévères de l'APL qui présentent un risque plus élevé de thrombose et de thrombopénie[103].

Il est fréquent que les patients atteints de l'APL présentent une positivité simultanée pour les trois marqueurs biologiques, y compris les anticoagulants lupiques (LA), les anticorps anti-bêta-2-glycoprotéine I (anti-B2GPI) et les anticardiolipine (Acl). Ces patients sont souvent désignés comme étant "tétrapositifs" en raison de la positivité pour ces quatre marqueurs[103].

Une revue récente de la littérature montre que les aPS/PT représentent un facteur de risque de thrombose artérielle et/ou veineuse plus élevé que les aPT[102].

### **5.2.3 Anticorps antiphosphatidyl éthanolamine (aPE) :**

(aPE) nécessitent, comme l'aCL, nécessite la présence de cofacteurs plasmatiques, dont un kininogène de haut poids moléculaire, afin d'interagir avec les phospholipides dans la réaction du dosage Elisa. La présence de ces anticorps est généralement associée aux anticorps antiphospholipides les plus courants : aCL, LA et anti- $\beta$ 2-GPI. Cependant, en l'absence de LA, aCL et anti- $\beta$ 2-GPI, il peut être intéressant de rechercher ces anticorps dans un contexte clinique évocateur de SAPL[101] [102].

### 5.2.4 Anticorps anti-annexine-V :

L'annexine-V est une protéine anionique de liaison aux phospholipides dotée d'une puissante activité anticoagulante. Cette protéine s'est avérée nécessaire au maintien de l'intégrité placentaire et peut exercer un rôle thrombomodulateur à l'interface materno-fœtale. Là, il s'accumule sur la surface apicale des villosités placentaires et protège les phospholipides anioniques sous-jacents de la formation de complexes avec les protéines de coagulation. Le thrombose et l'avortement dans le syndrome des antiphospholipides puissent être dus à la perturbation de la barrière annexine-V par les anticorps anti phospholipides (et cofacteurs). Les données accumulées à partir d'études immunohistochimies tissulaires, de cultures de trophoblastes et de cellules endothéliales, d'études de coagulation utilisant des phospholipides acellulaires et d'études de compétition de bicouches de phospholipides artificiels sont compatibles avec cette hypothèse[104] [102] [86].

L'étude menée par Rodriguez-Garcia et al. Souligne que l'IgG/M aA5 était présente chez 87 % des patients triple-positifs pour les anticorps antiphospholipides, mais elle était absente chez les patients SAPL séronégatifs et les individus sains utilisés comme témoins. Cette différence dans la présence d'aA5 IgG/M entre les groupes de patients pourrait expliquer les valeurs plus basses de l'activité anticoagulante de l'annexine-A5 chez les patients triple-positifs pour les anticorps antiphospholipides[105] [102].

Ces résultats suggèrent qu'en identifiant de nouveaux biomarqueurs, tels que les anticorps aA5 IgG/M, il pourrait être possible de différencier plus précisément les patients atteints de SAPL séronégatifs des autres groupes, et d'améliorer ainsi le diagnostic et la classification de la maladie[105].

### 5.2.5 Anti-PL d'iso type IgA :

Effectivement, le rôle des anticorps antiphospholipides (aPL) d'isotype IgA en tant que marqueurs diagnostiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) est toujours sujet à débat dans la communauté médicale[102].

Certaines études ont mis en évidence une association positive entre la présence d'aPL d'isotype IgA et les caractéristiques cliniques du SAPL. Ces études ont montré que les patients positifs pour les aPL IgA présentaient un risque accru de thrombose, en particulier de thrombose artérielle[102]. De plus, il a été démontré que les IgA aPL réagissent avec le domaine IV/V de la  $\beta$ 2-glycoprotéine I ( $\beta$ 2GPI), et leur pathogénicité a été observée dans des modèles murins

## **PARTIE THEORIQUE**

---

avec une augmentation de la taille des caillots sanguins et de l'expression du facteur tissulaire[106].

Dans une étude de 2016 portant sur 211 patients, dont 61 atteints de SAPL, la positivité des IgA aPL détectées par une technique de chimiluminescence était corrélée à la présence d'au moins deux autres types d'aPL conventionnels. Cette étude a également mis en évidence une association entre les IgA anti- $\beta$ 2GPI et les fausses couches récurrentes inexplicables[102]. De plus, une corrélation a été observée entre la présence d'IgA aPL et la maladie athérosclérotique, telle que les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, en l'absence d'autres aPL[106].

Ces résultats suggèrent que la recherche spécifique des IgA anticorps antiphospholipides (IgA ACL) et des IgA anti- $\beta$ 2GPI pourrait être envisagée chez les patients présentant une forte suspicion de SAPL, en particulier lorsque les tests de détection des aPL conventionnels sont négatifs[107].

Il est important de noter que les techniques de détection des IgA aPL peuvent varier, allant des tests ELISA "maison" aux kits commerciaux, et que les résultats peuvent différer en fonction de la méthode utilisée[106].

Cependant, il convient de souligner que les connaissances médicales et les recommandations évoluent avec le temps, l'utilisation des aPL d'isotype IgA dans le diagnostic du SAPL[102].

### **5.2.6 Les anticorps anti-Domaine1- $\beta$ 2 GPI :**

Les anticorps anti-DI- $\beta$ 2GPI (appelés anticorps de type A), qui reconnaissent l'épitope cryptique du domaine DI de  $\beta$ 2GPI, sont fortement associés à une activité de lupus anticoagulant positive et à des antécédents thrombotiques chez les patients atteints de SAPL symptomatique. En revanche, les anticorps ciblant d'autres domaines de  $\beta$ 2GPI (appelés anticorps de type B) chez des individus en bonne santé sont faiblement corrélés à la thrombose. De plus, les anticorps de type B ont une avidité plus faible et sont considérés comme moins pathogènes que les anticorps de type A<sup>13</sup>.

Les anticorps dirigés contre le domaine I de la  $\beta$ 2GPI (plus précisément contre l'épitope Glycine40-Arginine43) [98] ont montré une forte corrélation avec la présence d'événements thrombotiques et l'activité de l'anticoagulant circulant (LA).

Une étude internationale multicentrique menée chez des patients porteurs d'anticorps anti- $\beta$ 2GPI a révélé une forte association entre les anticorps dirigés contre le domaine I de la  $\beta$ 2GPI et la survenue de thrombose (rapport de cotes (OR) de 3,5 avec un intervalle de confiance à

## PARTIE THEORIQUE

---

95% de 2,3 à 5,4). Une association moins marquée a été observée avec les complications obstétricales[98] (OR de 2,4 avec un intervalle de confiance à 95% de 1,4 à 4,3). Les anticorps dirigés contre le domaine I de la  $\beta$ 2GPI sont également associés aux complications obstétricales tardives, et leurs titres sont statistiquement plus élevés en cas de présence simultanée d'autres aPL[102].

Des études expérimentales ont soutenu le rôle pathogénique des anticorps dirigés contre le domaine I de la  $\beta$ 2GPI. Par exemple, des anticorps recombinants dirigés contre ce domaine ont induit une perte fœtale chez des souris gestantes et une thrombose dans la microcirculation mésentérique chez des rats après administration de lipopolysaccharide (LPS)[102].

Une étude distincte a révélé une prévalence de 7,5% d'anticorps IgG dirigés contre le domaine I de la  $\beta$ 2GPI détectés par ELISA chez 40 patients atteints de SAPL "séronégatif", contre 27,5% chez les patients atteints de SAPL "classique" séropositif.

Ces résultats mettent en évidence l'importance des anticorps dirigés contre le domaine I de la  $\beta$ 2GPI dans le SAPL et leur association avec la thrombose et les complications obstétricales[98] [102].

### 5.3 Stratégie de diagnostic du SAPL :

diagnostiques du SAPL est un diagnostic clinico-biologique ont été formulés par consensus international à Sapporo en 1999 et révisés en 2006[85], puis en 2016 (Tableau 1)<sup>2 67</sup>

Le SAPL est défini par l'association **d'au moins un critère clinique (accidents thrombotiques et/ou complications obstétricales) et au moins un critère biologique (des autoanticorps parmi les suivants : lupus anticoagulant (LA), anticorps anticardiolipine (aCL) et anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine I ( $\beta$ 2GPI))** parmi ceux listés ci-dessus, persistant au moins 12 semaines et avec un délai entre les manifestations cliniques et le diagnostic biologique de moins de 5 ans Le diagnostic de SAPL peut être facilité par l'utilisation de critères de classification (Tableau 2) [85].

#### 5.3.1 Situations rechercher la présence d'APL :

Il faut rappeler que, compte tenu de la gravité de ce syndrome et de la nécessité d'un traitement urgent et prolongé, le SAPL doit être connu et évoqué dans de nombreuses situations :

- Thromboses veineuses ou embolies pulmonaires récidivantes.
- Thromboses veineuses de localisation inhabituelle : mésentérique, hépatique, rénale, cérébrale...

## PARTIE THEORIQUE

---

- Thromboses artérielles répétées et précoces (< 45 ans).
- AVC ou un AIT (<60 ans).
- MTEV inexplicée ou avec facteur déclenchant mineur, d'autant plus que le patient est âgé de moins de 50 ans. MTEV de sites atypiques
- Pertes fœtales répétées, soit précoces (> 3) ou plus tardives (après 10e semaine gestationnelle) (> 1).
- Éclampsie ou pré-éclampsie atypique.
- Accouchement prématuré avant 34 semaines d'aménorrhée associé à un pré éclampsie (PE) sévère, à une éclampsie, à un HELLP, à une insuffisance utéro placentaire ;
- Insuffisance vasculo-placentaire après le seuil de 34 semaines d'aménorrhée ;
- RCIU sévère en l'absence d'autres causes après un bilan complet[109].
- Livedo ou manifestations dermatologiques thrombotiques.
- Manifestations neurologiques inhabituelles : chorée, myélite transverse, épilepsie à révélation tardive, démence vasculaire précoce inexplicée...
- Endocardite aseptique et/ou phénomènes emboliques distaux.
- Athéromatose précoce et diffuse.
- Hypertension artérielle pulmonaire apparemment primitive.
- Insuffisance surrénale aiguë inexplicée.
- Microangiopathie thrombotique.
- Hypertension rénovasculaire avec insuffisance rénale inexplicée.
- Syndrome de Budd-Chiari non tumoral.
- Ostéonécrose aseptique multifocale.
- Thrombopénie périphérique modérée inexplicée.
- Lupus érythémateux disséminé (LED) : L'APS est souvent associé au lupus érythémateux disséminé. Il est recommandé de dépister les anticorps antiphospholipides chez les patients atteints de LED, en particulier s'ils présentent des antécédents de thromboses ou de fausses couches.
- Autres connectivites en cas de contexte évocateur
- Sérologie syphilitique "dissociée : TPHA négatif, VDRL positif".
- Thrombopénie autoimmune : Dans certains cas, l'APS peut provoquer une diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui est appelé thrombopénie autoimmune. Il est important de rechercher ces anticorps chez les patients présentant une thrombopénie inexplicée.

## PARTIE THEORIQUE

---

- TCA allongé en l'absence de déficit en facteur de la coagulation et non corrigé par le mélange.

Dans toutes ces situations, la recherche du syndrome des anticorps antiphospholipides doit être réalisée en utilisant les tests appropriés, tels que les tests de coagulation pour détecter les anticoagulants lupiques (LA) et les tests immunologiques pour détecter les anticorps antiphospholipides (Acl) de type IgG et IgM, ainsi que les anticorps anti-bêta-2-glycoprotéine I (anti-B2GPI) de type IgG et IgM.

### 5.3.2 Diagnostic biologique au laboratoire et l'interprétation des résultats :

Lorsqu'il y a un cas suspecté d'avoir le syndrome des antiphospholipides mentionné précédemment. Les spécialistes doivent rechercher les anticorps conventionnelles (Aal, aCL, aB2GPI) dans le protocole suivant[6] :

#### 1. La première étape :

- recherche d'aAL :
- Si le résultat est positif, l'examen doit être répété dans les douze semaines .Lors de la révision des critères biologiques de Sapporo, au cours de la conférence de Sydney publiée en 2006[46].
- Si le résultat est négatif, doit être faire les tests immunologique pour le dosage du anti-CL et anti-B2GPI.
  - le recherche au Acl igG et igM et aB2GPI igG et igM :
- Si le résultat est positif, le test répéter dans les 12 semaines après le première test.
- Si le résultat est négatif, donc tous les marqueurs conventionnels sont négatifs ; alors en pace à la seconde étape.

#### 2. La seconde étape :

Dans ce cas, la persistance des cas cliniques, et associés à l'absence des marqueures conventionnels ou présents en faible quantité. Doit faire le dosage des marqueurs non conventionnels, tel que : anti-CL et anti-B2PI de iso type igA et anti- PE et anti-ANXA5 ...

Deux situations sont possibles :

- les marqueurs positifs : c'est le cas de **syndrome séronégatif des apl.**
- les marqueurs négatifs : diagnostic non confirme.

## PARTIE THEORIQUE

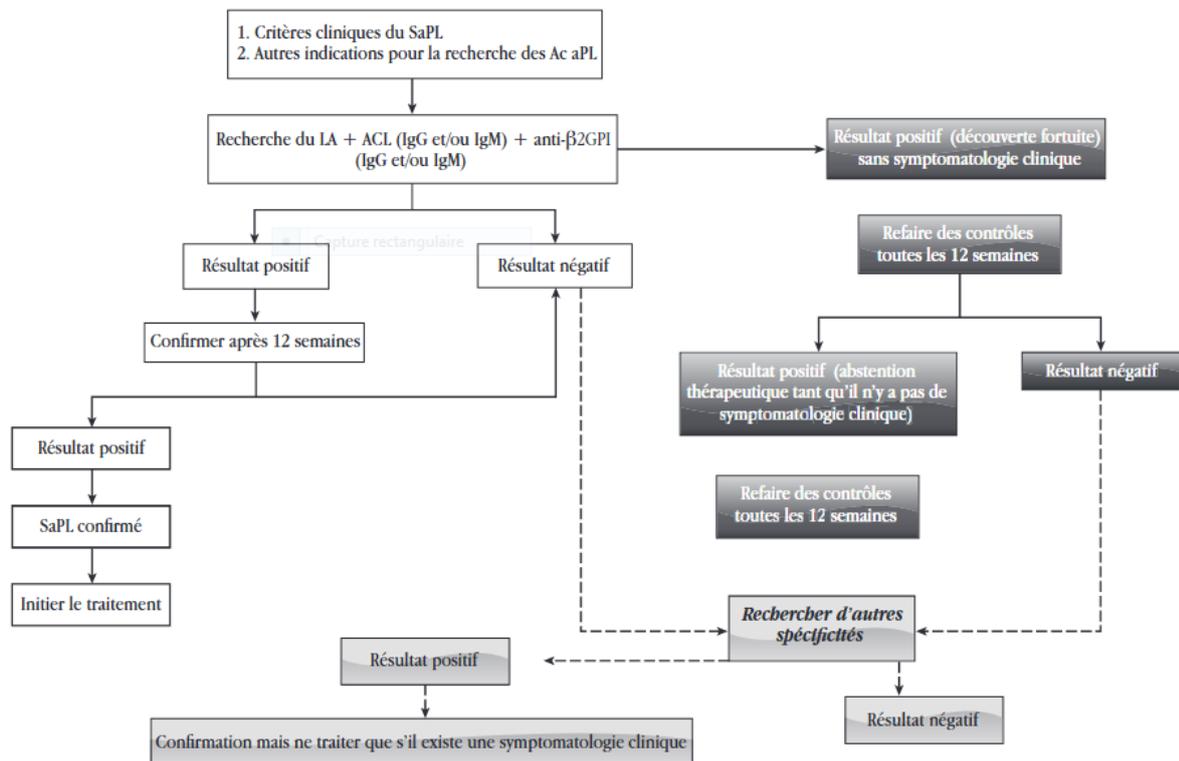


Figure 14: Algorithme décisionnel pour la recherche des anticorps anti-phospholipides.[6]

### 5.4 Syndrome des antiphospholipides séronégatif (SNAPS) :

Le SAPL séronégatif, ou syndrome des antiphospholipides séronégatif (SNAPS), est une forme du SAPL dans laquelle les tests de laboratoire conventionnels ne détectent pas la présence d'anticorps antiphospholipides. Cependant, Les caractéristiques cliniques des patients atteints de SAPL « séronégatif » ressemblent à celles des patients atteints de SAPL « classique », tant en termes de fréquence des événements thrombotiques que de morbidité obstétricale, conduisant à la notion de SAPL « séronégatif ». Les deux premiers cas d'APS "séronégatifs" ont été rapportés dans les années 1990. Ainsi, en 2003, Hughes et Kamashta ont proposé le terme APS « séronégatif ». Depuis, plusieurs cas cliniques de SAPL « séronégatif » ont été rapportés, notamment au cours du LES. Comme l'APS "classique", l'APS "séronégatif" peut également évoluer vers une coagulopathie diYsséminée, une variante clinique connue sous le nom d'APS catastrophique (CAPS)[110] [102].

Le diagnostic de SNAPS est un défi car les tests couramment utilisés pour détecter les anticorps antiphospholipides peuvent donner des résultats négatifs même si le patient présente des symptômes cliniques. Certains experts estiment que le SNAPS pourrait être une forme plus légère du SAPL ou qu'il pourrait être associé à d'autres types d'anticorps non détectés par les

## **PARTIE THEORIQUE**

---

tests de routine. le diagnostic de SAPL « séronégatif » peut être évoqué chez certains patients, la réalité de cette sujet au sein du SAPL est l'objet de controverse[110]. diagnostic est parfois complexe et nécessite une démarche rigoureuse[111] [102].

La séronégativité de l'aPL qui peut être transitoire due à différentes causes, telles que le syndrome néphrotique, le traitement par corticoïdes, L'hydroxy chloroquine (HCQ), les immunosuppresseurs ou la consommation d'anticorps lors d'un événement thrombotique[110]. Le traitement du SNAPS est similaire à celui du SAPL. Il vise principalement à prévenir la formation de caillots sanguins en utilisant des anticoagulants tels que l'aspirine ou la warfarine. Dans certains cas, des traitements immunosuppresseurs peuvent être utilisés pour contrôler la réponse immunitaire[110].

### **5.5 Difficultés à diagnostiquer du SAPL :**

Le diagnostic du syndrome des antis phospholipides chez les patients suspectés, d'être infectés est imprégné de nombreuses difficultés qui entravent le processus des tests. Peuvent donc entraîner un diagnostic erroné. Parmi ces obstacles figurent les suivants : Les principales causes d'aPL négatives dues à des raisons de laboratoire par le manque de standardisation intéressai et entre les laboratoires dans des différentes techniques des détections (les tests ELISA de dépistage des IgG ACL et des IgG a $\beta$ 2GPI, La détection du LA) doivent être soigneusement examinées et exclues[112] .

Il existe des situations entrainant une fausse positivité ou négativité de l'anti-AL. Tels qu'une préparation inadéquate du plasma ou des taux élevés du facteur VIII durant la phase aiguë de L'événement thrombotique pouvant masquer le LA. Durant la grossesse, les taux élevés de facteur VIII peuvent aussi conduire à un raccourcissement du TCA et le temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT), et la dilution des anticorps en le troisième trimestre du grossesse[102]. La recherche d'un LA peut-être de réalisation délicate voire impossible chez les patients recevant des traitements anticoagulants notamment les anticoagulants directs par voie orale[46].

Les tests ELISA à la recherche des anticorps anti-CL et anti- $\beta$ 2GPI restent plus sensibles. L'analyse des résultats a mis en évidence plusieurs problèmes : Utilisation de tests de détection globale d'anticorps anti-phospholipides pour rechercher des spécificités précises, des réactifs multiples et différents utilisés pour le dosage des anticorps anti-CL, absence de standardisation du titrage des anticorps anti-cardiolipine et Problème d'interprétation résultat lors que à proximité du seuil de positivité de la technique[91].

## PARTIE THEORIQUE

D'autre part, le diagnostic faux positif, la prévalence de l'APL a été estimée à 1-5% de la population générale. La plupart des APL identifiées sont transitoires et sans signification clinique. Les APL transitoires est courante dans les maladies infectieuses (syphilis, VIH, hépatite virale, varicelle, lèpre, la pandémie Covid-19 ...), la vaccination et la maladie oncologique. Les réactions sérologiques de la syphilis donnant une positivité dissociée, sont plus rarement utilisées car leur sensibilité est faible dans le cadre du SAPL, de l'ordre de 5 %.[9] Des APL transitoires ont également été signalées en association avec certains médicaments, tels que les pilules œstro-progestatives, les neuroleptiques et/ou les anti-TNFa. Seul un nombre limité des patients atteints des APL ont ou peuvent développer un syndrome des antis phospholipides.

### 6 Traitement du SAPL :

Le traitement du syndrome des antiphospholipides n'élimine pas complètement sa présence, l'indication thérapeutique se résume en fonction de la présentation clinique (Tableau), cependant le niveau de preuves de certaines d'entre elles est insuffisant, la prise en charge thérapeutique repose sur une anticoagulation par antivitamine K (AVK), le traitement a considérablement progressé ces dernières années du fait d'une meilleure définition clinique, de la caractérisation de sous-groupes cliniques et d'une meilleure compréhension de la physiopathologie permettant d'identifier de nouvelles cibles. [113]

La durée optimale du traitement anticoagulant est actuellement incertaine. Mais arrêt de traitement à 3 à 6 mois en vœux de discussion [113].

**TABLEAU 10 : RECOMMANDATION THERAPEUTIQUE AU COURS DU SAPL[113] .**

SITUATION CLINIQUE	TRAITEMENT PROPOSÉ
Prophylaxie primaire : Porteur d'un aPL asymptomatique	<b>Pas de traitement (ou aspirine à dose antiagrégante)</b>
Patient lupique avec aPL	<b>Aspirine à dose antiagrégante</b>
SAPL obstétrical sans antécédent Thrombotique	<b>Aspirine à dose antiagrégante</b>
Prophylaxie secondaire :	

## PARTIE THEORIQUE

SAPL avec première thrombose Veineuses	<b>AVK (INR cible : 2 à 3) Traitement prolongé</b>
SAPL avec première thrombose artérielle (AIT/AVC)	<b>AVK (INR cible : 1,4 à 2,8) ou aspirine Traitement prolongé</b>
SAPL avec première thrombose artérielle (hors AIT/AVC)	<b>AVK (INR cible : 3 à 4) Traitement prolongé</b>
Récidive thrombotique en dépit d'un traitement correctement conduit.	<b>AVK (INR cible : 3 à 4) si cible initiale entre 2 et 3 Ou AVK (INR cible : 2 à 3) + aspirine Traitement prolongé</b>

### 6.1 La prévention primaire des thromboses :

Dans un essai prospectif randomisé, Erkan et coll[114]. Les études de prévention primaire chez les sujets sains asymptomatiques chez qui l'on découvre de manière fortuite un aPL sont peu démonstratives. L'étude ne montrait pas de bénéfice d'une prophylaxie primaire par aspirine, dans la survenue d'événements thrombotiques. Mais, dans certaines études observationnelles suggèrent un effet protecteur de l'aspirine chez les patients lupiques atteints d'aPL asymptomatiques, et au cours du SAPL obstétrical. Conduit généralement à proposer l'aspirine en prévention primaire de la thrombose. L'intérêt d'une telle prévention primaire a toujours été évident, compte tenu du risque élevé de thrombose dans cette affection. Le rapport bénéfice/risque de la prophylaxie primaire à l'aspirine dans le lupus disséminé (LES) a été modélisé dans une analyse décisionnelle[115]. En particulier, l'utilisation à long terme d'aspirine comporte un risque de complication hémorragique graves (environ 1% par an)[114]. Suppression des facteurs de risques vasculaires (tabac, pilule), Eviction des médicaments inducteurs d'Apl.

### 6.2 La prévention secondaire de la thrombose :

La prévention des thromboses récurrentes est l'objectif majeur du traitement de l'aPL. Le traitement anticoagulant au cours du sapl à une incidence élevée de récurrence thrombotique, environ 12% à 1 an, 26% à 5 ans et 44% à 10 ans. De nombreux paramètres sont à prendre en compte le type de thrombose : veineuses ou artérielles, le nombre de récurrence, le profil

## PARTIE THEORIQUE

---

immunologique des patients, modalités thérapeutiques: INR (International Normalized Ratio) cible, durée du traitement. Et la présence de contre-indication: l'anti vitamine K (AVK) par exemple[114],[115].

### **6.2.1 La prévention secondaire de la thrombose veineuse :**

La prévention secondaire provient d'un niveau de preuve relativement faible. L'anticoagulant de choix en prévention secondaire, lorsque l'événement primaire est une thrombose veineuse, est l'anticoagulant AVK (Tableau 1). L'intensité du traitement anticoagulant (INR cible entre 2 et 3 et 3 et 4) a été spécifiquement évaluée dans deux études randomisées. Cependant ces deux études comportaient de nombreux biais méthodologiques – inclusion de patients ayant majoritairement un SAPL « veineux », exclusion des patients avec AVC. Les patients étaient efficacement protégés contre la récurrence lorsqu'ils recevaient l'anticoagulant AVK avec INR cible entre 2 et 3[114],[116]. Thrombose veineuse aiguë : Une HBPM est préférable à une héparine non fractionnée (HNF) chez les patients dont le TCA prolongé par la présence d'anti-AL.

### **6.2.2 La prévention secondaire de la thrombose artérielle :**

Elle est en général aussi basée sur les AVK, à raison d'un INR cible de 2 à 3 est privilégiée. Le rôle de l'aspirine en plus de l'anticoagulation ou en lieu et place de l'anticoagulation est également débattu dans le SaPL avec une thrombose artérielle, évaluer la place de l'aspirine (325 mg 1x/j) en comparaison aux AVK chez les patients ayant présenté un AVC aucune différence entre ces deux traitements en INR cible 1,4 à 2,8. Dont l'arrêt de aspirine lorsqu'il en seul comporte un risque majeur de récurrence thrombotique à court terme. Par contre le risque accru de récurrence lorsqu'ils recevaient une anticoagulation avec un INR cible compris entre 2 et 3-[114]<sup>79</sup>.

**La récurrence de complications thrombotiques** malgré un traitement d'AVK adéquat est connue sous le nom de la complication thrombotique du SAPL. L'intensité de l'anticoagulation est généralement augmentée (INR cible entre 3 et 4). En cas de thrombose artérielle, l'aspirine peut être ajoutée. Un passage à un traitement anticoagulant au long cours par héparine de bas poids moléculaire peut être proposé en fonction du contexte clinique[116].

**6.3 Traitement des complications Obstétrical du SAPL :**

les femmes atteintes d'APL, avec un prévention thérapeutique approprié, ont plus de 90 % des grossesses donneront un enfant vivant[117]. Idéalement, une séance de conseil devrait avoir lieu avant la conception, pour informer la femme ou le couple des futures grossesses de leurs risques pronostiques et des options de traitement suggérées. Les rares contre-indications à la grossesse, hypertension artérielle pulmonaire sévère, une hypertension artérielle sévère, une valvulopathie mal tolérée et un antécédent thrombotique majeur et récent ne doivent pas être négligées. L'insuffisance rénale augmente considérablement les risques de complications maternelles et fœtales[114]. Dans ce cas, La question se pose de savoir qui doit organiser le traitement. et organiser le suivi interdisciplinaire du lupus associé ainsi que de l'anticorps anti-SSA s'il est présent ( tableaux 5)[16].

**TABLEAU 11: PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES AVEC SAPL[16].**

<b>Biologie APL</b>	<b>ATCD obstétricaux</b>	<b>ATCD de thrombose</b>	<b>Traitement pendant la grossesse</b>	<b>Postpartum</b>
<b>Oui</b>	Non	Non	Aspirine seule	HBPM à dose préventive (4 à 6 semaines)
<b>Oui</b>	Oui	Non	Aspirine + HBPM à dose préventive	HBPM à dose préventive (4 à 6 semaines)
<b>Oui</b>	Oui/ Non	Oui	Aspirine + HBPM (curative)	Poursuite HBPM avec relais AVK par warfarine

**6.3.1 Traitement si antécédent de fausses couches spontanées(FCS) à répétition :**

Deux essais prospectifs ont souligné que l'association aspirine et HNF/HBPM[16] à dose prophylactique ou intermédiaire, améliorerait considérablement le pronostic fœtal par rapport à l'aspirine seule[114]. Plusieurs essais randomisés aucune bénéfice à l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses

### **6.3.2 Traitement si antécédent de mort fœtale, de pré-éclampsie, ou d'hématome rétro placentaire :**

Chez une femme ayant un SAPL défini, avec événements obstétricaux antérieurs survenus en l'absence de traitement, L'intérêt d'aspirine à faible dose avec une HBPM à dose faible (énoxaparine Lovénox®0,4 ml/jour) très marquer dans la prévention des pertes fœtales. Grossesse au cours du SAPL avec antécédent thrombotique sera également traité par l'association d'aspirine et HBPM, mais à des doses adaptées au risque maternel (traitement curatif)[114], 2 injection /jour. certains remplacent l'énoxaparine (Lovénox®) à dose curative par de la tinzaparine (Innohep®) [16]. Il est également possible dans les situations d'échec, d'ajouter une faible corticothérapie si lupus associé[114]. Ou un traitement par hydroxy chloroquine.

### **6.3.3 Péripartum :**

L'aspirine est interrompue à la fin du huitième mois pour permettre l'analgésie péridurale<sup>1</sup>, et L'accouchement se fait mieux dans le 38 SA, le risque de pré-éclampsie élevée vers la fin de la grossesse. Chez des femmes ayant un SAPL avec antécédent de thrombose V/A, arrêtez de prendre de l'aspirine le moins possible. Selon le bénéfice attendu de l'aspirine, dans des cas ne l'arrête pas, voire demande une antalgie topique sous l'aspirine[16].

### **6.3.4 L'allaitement :**

Sous AVK est possible, sous réserve d'un apport régulier de vitamineK chez l'enfant (2 mg par voie orale par semaine). La fluindione (Préviscan®) est contre indiquée du fait d'un passage dans le lait non négligeable et de modifications possibles des tests de coagulation chez les enfants allaités. Ces réserves ne s'appliquent pas à la warfarine (Coumadine®) qui doit donc être privilégiée dans ce contexte. HBPM : Elles ne sont pas excrétées dans le lait du fait de leur poids moléculaire élevé. L'allaitement maternel est possible. est prescrite au cours des six semaines du postpartum en raison des risques thrombotiques accrus dans cette période [16].

### **6.3.5 L'hydroxy chloroquine :**

L'hydroxychloroquine (Plaquénil®) a été suggérée pour jouer un rôle protecteur dans la formation du bouclier que l'annexine A5 forme sur la couche de phospholipides cibles des anticorps anti-phospholipides (APL). Cela pourrait potentiellement lui conférer un rôle préventif dans l'apparition de FCS. Certains experts ont donc proposé d'ajouter de

## PARTIE THEORIQUE

l'hydroxychloroquine chez les patientes atteintes de SAPL primaire présentant des thromboses récidivantes malgré un traitement anticoagulant, voire des complications obstétricales persistantes malgré des traitements plus conventionnels [16].

### 6.4 Traitement du SAPL catastrophique :

Le traitement du SAPLC est largement empirique (Figure 17)[118] et dépend principalement de la dose efficace de l'anticoagulation. L'étude rétrospective de Bucciarelli a montré que 15 % des 250 patients qui n'avaient pas reçu de l'anticoagulant avaient un très mauvais pronostic. En raison de la fréquence élevée des complications infectieuses, la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste systématique chez ces patients doit être envisagée. Une corticothérapie à forte dose est couramment prescrite (78 % des cas). Les autres traitements (cyclophosphamide, plasmaphèreses, immunoglobulines intraveineuses, rituximab, eculizumab associés aux anticoagulants et corticoïdes) n'ont pas fait la preuve formelle de leur efficacité, et leur utilisation reste empirique[114].

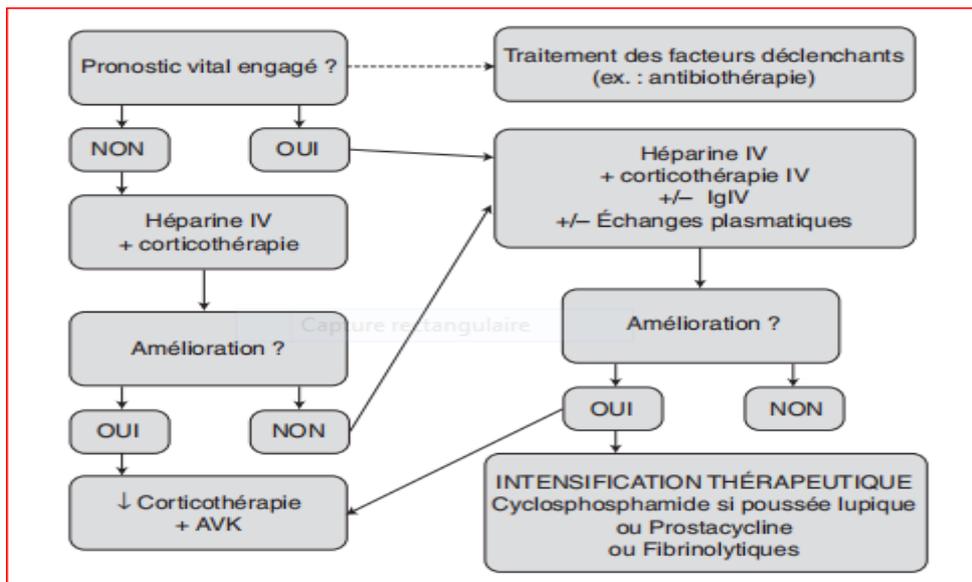


Figure 15: prise en charge thérapeutique face à une suspicion de SAPL catastrophique[114] [118].

### 6.5 Les anticoagulants oraux directs (AOD) :

Les anticoagulants oraux directs (AOD), neutralisants des facteurs IIa ou Xa, non inférieurs à la warfarine dans la prévention des événements thrombotiques veineux et artériels, ont une pharmacodynamie prédictive, ne nécessitant pas de surveillance des paramètres de coagulation[119], diminué le risque hémorragique. Mais le risque de récives thrombotique

## **PARTIE THEORIQUE**

---

chez les patients à haut risque (triple positivité) il survenant[120].L'étude RAPS récente ne permettent pas de valider l'utilisation du rivaroxaban en première intention dans le SAPL veineux. De même, l'étude TRAPS a évalué l'efficacité du rivaroxaban et de la warfarine chez les patients SAPL à haut risque (triple positif).le rivaroxaban moins efficace que warfarine dans la prévention de la thromboembolie veineuse, avec un excès d'événements (récidives thrombotiques et incidents hémorragiques) survenant dans le groupe rivaroxaban. Un autre essai clinique randomisé est en cours, il s'agit de l'essai ASTRO-APS évaluant l'efficacité de l'apixaban (5 mgx2 par jour) comparativement à la warfarine (INR cible 2-3) dans la récurrence d'évènement thrombotique, la survenue d'hémorragies majeures et de décès[120]. Cependant AOD n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, et n'ont pas leur place à ce jour dans l'arsenal thérapeutique du SAPL.

### **6.6 Les nouveaux traitements du SAPL :**

Les avancées récentes dans la compréhension de la pathogenèse du SAPL ont permis l'identification de nouvelle cible moléculaires représentants autant de cible thérapeutique potentielle. Les thérapies futures certainement à limiter la production d'anti-PL au à contrarier ses actions[114].

#### **6.6.1 Les statines :**

Les statines, traitements couramment utilisés pour leurs propriétés hypocholestérolémiantes, possèdent de nombreux effets sur la réduction des bio marqueurs inflammatoires et pro thrombotique, tels que l'interleukine-6 et, et la réduction de l'activation de l'endothélium vasculaire, qui pourraient être mis à profit au cours du SAPL. Dans les modèles murins, les statines réduisent l'activation des cellules endothéliales induite par les anti-PL, ainsi que la survenue de thromboses ou de pertes fœtales. Dans une série de grossesses chez des femmes avec SAPL obstétrical, l'ajout de 20mg/jour de pravastatine d'aspirine et d'HBPM semblait améliorer les signes de prééclampsie,dont la pression artérielle, la protéinurie et la perfusion placentaire. De plus, il a été récemment montré chez des patients avec SAPL que le traitement par fluvastatine réduisait les taux sériques de facteur tissulaire, de TNF $\alpha$  et de VEGF par rapport au groupe contrôle. Ces résultats encourageants doivent bien entendu être confirmés à plus grande échelle par un essai randomisé avant qu'il puisse être recommandé de prescrire les statines au cours du SAPL. [114]

### **6.6.2 Les nouveaux anticoagulants et antiagrégants plaquettaires :**

Les inhibiteurs de la GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatid) ont montré des résultats très prometteurs dans les syndromes coronaires aigus ou l'angor instable hors angioplastie. Les aPL régulent positivement l'expression de la GPIIb/IIIa plaquettaire, récepteur qui joue un rôle crucial dans l'agrégation plaquettaire. De manière intéressante, l'utilisation d'un antagoniste du récepteur de la GPIIb/IIIa s'est avérée efficace dans un modèle murin de SAPL, et pourrait donc constituer une thérapeutique d'avenir au cours de cette pathologie. Cependant, ces molécules, de même que la ticlopidine et le clopidogrel, n'ont été évalués que dans des essais prospectifs randomisés excluant les patients SAPL, et leur intérêt au cours de cette pathologie est donc actuellement incertain. [114]

### **6.6.3 Les modulateurs des facteurs de transcription et des kinases intracellulaires :**

Régulateurs la facture de transcription et les kinases intracellulaires NF $\kappa$ B et p38MAPK jouent un rôle clé dans la pathogénie du SAPL en régulant la production facteur tissulaire, l'expression des molécules d'adhésion et la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. Cela a été souligné par l'utilisation de l'inhibiteur de p38MAPK, le SB 203580. La pertinence d'inhiber cette voie, en réduisant la production de TXA<sub>2</sub> et de facteur tissulaire dans un modèle in vitro. De même, le MG132, un inhibiteur de NF $\kappa$ 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 pourraient être des stratégies intéressantes pour le traitement du SAPL à l'avenir. [114]

### **6.6.4 Les inhibiteurs des récepteurs cellulaires :**

La  $\beta$ 2GPI et les aPL se lient aux cellules endothéliales et aux monocytes par TLR4, TLR8 et de l'annexine A2. L'inhibition de ces interactions, peuvent donc représenter une stratégie intéressante au cours du SAPL. L'utilisation d'antagonistes du TLR4 ou de l'annexine A2 pouvait conduire à des bons résultats dans des modèles murins de SAPL. Parallèlement, des inhibiteurs compétitifs de la  $\beta$ 2GPI, susceptibles d'inhiber son interaction avec les cellules cibles ont également été développés, avec des résultats encourageants. Cependant, ces approches nécessitent encore des études approfondies pour évaluer leur efficacité et leur sécurité chez l'homme. Enfin le développement de petits peptides inhibiteurs des aPL à partir de la région immun dominant de B2GPI à également des résultats encourageant à réduire l'incidence

## **PARTIE THEORIQUE**

---

des thromboses dans un modèle de souris de SAPL. En résumé, bien que les mécanismes précis de la pathogénie du SAPL ne soient pas encore complètement élucidés[114].

### **6.6.5 Les modulateurs du complément :**

L'importance du complément dans la pathogénèse 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. A fondamentalement changé le traitement des patients atteints

D'hémoglobinurie paroxystique nocturne, une activation inappropriée du complément se produit en raison du manque d'expression de CD55 et CD59. De par conséquent , cette molécule peut s'avérer intéressante au cours du SAPL, bien que les données des résultats obtenus jusqu'à présent sont anecdotiques, et un autre anti-C5, le pexelizumab, n'a pas démontré son efficacité au cours de l'angioplastie coronaire pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. [114]

### **6.6.6 Les inhibiteurs de la production des aPL :**

Enfin d'autres stratégies visant à inhiber la production des aPL sont en cours d'étude et pourraient réduire la production des aPL et améliorer les manifestations cliniques du SAPL, telles que l'utilisation d'inhibition BCR (récepteurs des cellules B) ou de la voie de l'interféron. Des études précliniques ont montré que le rituximab permettait de réduire le taux d'aCL au cours du lupus, cette étude portait sur un nombre très limité de patients, et les patients n'avaient pas à proprement parler de SAPL. Cependant, ces approches nécessitent encore des essais supplémentaires avant de les utiliser du rituximab au cours du SAPL. [114]



**Partie Pratique**

## **II Partie Pratique :**

### **1. Objectif de l'étude :**

Les objectifs de notre travail sont :

### **2. Objectif principale :**

Détermination du rôle des auto-anticorps anticardiolipine et anti  $\beta$ 2GP1 dans le diagnostic des patients suspectés d'avoir un SAPL.

### **3. Objectifs secondaires :**

- Déterminer les caractéristiques sociodémographiques des patients atteints de SAPL
- Déterminer la corrélation clinico-immunologique des patients atteint de SAPL

### **1. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée au sein du laboratoire d'immunologie Unité HASSIBA BEN BOUALI CHU Blida, portant sur 1867 patients orientés par différents services (Médecine interne, Neurologie, Cardiologie) s'étalant du 10/12/2007 au 30/12/2021.

### **2. Patients :**

Nous avons exploré 1867 patients qui ont bénéficié d'une recherche d'autoanticorps, ils se répartissent en 1580 femmes et 287 hommes.

#### **.1 Critères d'inclusion :**

Patients présentant des signes cliniques évocateurs selon les critères de Sydney 2006 (manifestations thrombotiques et manifestations obstétricales) et non critères (manifestations neurologiques, cardiaque, atteints cutanées...) du SAPL.

Patients lancés atteints des connectivites.

#### **.2 Critères de non inclusion :**

Il a été exclu de l'étude :

- Les dossiers avec des données insuffisantes.
- Dossiers avec un bilan incomplet.

### **3. Recueil des données :**

Les différentes données cliniques et biologiques ont été récupérées directement des dossiers de l'unité d'Immunologie de l'UHU archivés des patients.

### **4. Matériel et appareillage :**

#### **1 Matériel :**

- **Fiche de renseignements : ANNEXE 2**

## **PARTIE PRATIQUE**

---

- **La centrifugeuse :**

Produit un mouvement d'accélération et de rotation à très grande vitesse appelée la force centrifuge. Le procédé de centrifugation permet de séparer les composants d'un mélange en fonction de leur différence de densité. (Voir annexe 2)

- **Les pipettes :**

On utilise des micropipettes appelées pipettes Pasteur pour mesurer et transférer avec précision de petites quantités de liquide généralement en microlitres. (Voir annexe 2)  
Il existe une gamme de modèles selon le volume à pipeter et la précision du prélèvement à effectuer :

- P 1000 permet de pipeter de 200 à 1000 ul de solution.
- P 200 permet de pipeter de 20 à 200 ul.
- P 20 permet de pipeter de 2 à 20 ul.
- P10 permet de pipeter de 0.5 à 10 ul.
- P 2 permet de pipeter de 0,1 à 2 ul.

- **Les embouts :**

Sont des embouts qui s'attachent à une micropipette pour prélever du liquide puis le transférer d'un endroit à un autre.

- **Les tubes de prélèvement :**

-Tube sec récupérer le sérum qui est utilisé pour la recherche des différentes autos anti corps (APL -ANA - DNA - ENA)

- **Agitateur :** pour assurer l'homogénéisation d'un milieu.
- **Eppendorf :** assurance qualité, précision, fiabilité, expérience, innovation. (2)

## **2 Appareillages :**

- Microscope à fluorescence pour l'IFI type JENAMED 2, marque CARLZBISS JENA).
- Lecteur ELISA à micro plaque de type MIRX, marque DYNEX MAGELLAN BIOSCIENCES. (Voir annexe 2) ;
- Turbidimétrie laser SPAPLUS (Voir annexe 2)
- Congélateur Jouan (-80 ° C).

## **5. Méthodes :**

### **1. Préparer un prélèvement :**

Préparer le matériel de ponction (aiguille et corps de prélèvement) ainsi que les tubes nécessaires pour l'analyse (tube sec).  
Effectuer le prélèvement selon les protocoles de manipulation des échantillons de respecter

## PARTIE PRATIQUE

---

les bonnes pratiques de laboratoire pour assurer l'intégrité et la précision des résultats d'analyse.

### 2. Préparer le sérum :

Une fois que le prélèvement est effectué on passe à l'étape suivante :

- **Mélange du sang** : Cela permet de mélanger le sang avec le gel activateur présent dans le tube.
- **Coagulation du sang** :

Placez le tube mélangeur dans une position verticale, debout, dans un support approprié, généralement 30 minutes à 1 heure, pour permettre à la coagulation du sang de se produire.

- **La centrifugation** : séparez le sérum ou le plasma des cellules sanguines qui se déposent au fond du tube.

### 3. Recherche sérologique :

#### 3.1 Détection des anticorps anti nucléaires (ANA) :

Deux méthodes sont utilisées pour la recherche d'ANA : l'immunofluorescence indirecte (IFI) et la méthode immuno- enzymatique (ELISA).

L'IFI est plus sensible et l'ELISA plus spécifique, le premier test est par conséquent préférentiellement utilisé pour le dépistage, et le second pour la confirmation du diagnostic[121] .

L'IFI permet de détecter la présence d'anticorps et de visualiser leur localisation intracellulaire, tandis que l'ELISA est une méthode quantitative qui mesure la concentration d'anticorps spécifiques dans un échantillon. Ces deux techniques sont complémentaires.

##### 3.1.1 Par technique d'Immunofluorescence indirecte :

###### Principe :

L'immunofluorescence indirecte (IFI) est une technique d'immunomarquage utilisée pour détecter et localiser des antigènes spécifiques dans les échantillons biologiques. Elle repose sur l'utilisation d'anticorps primaires spécifiques dirigés contre l'antigène cible, suivis d'anticorps secondaires marqués par un fluorochrome. Ces fluorochromes émettent une fluorescence lorsqu'ils sont exposés à une certaine longueur d'onde de lumière. Lorsqu'un échantillon biologique contenant l'antigène d'intérêt est traité avec l'anticorps marqué, l'anticorps se lie spécifiquement à l'antigène, formant ainsi un complexe antigène-anticorps sur des cellules Hep-2 [122]

## PARTIE PRATIQUE

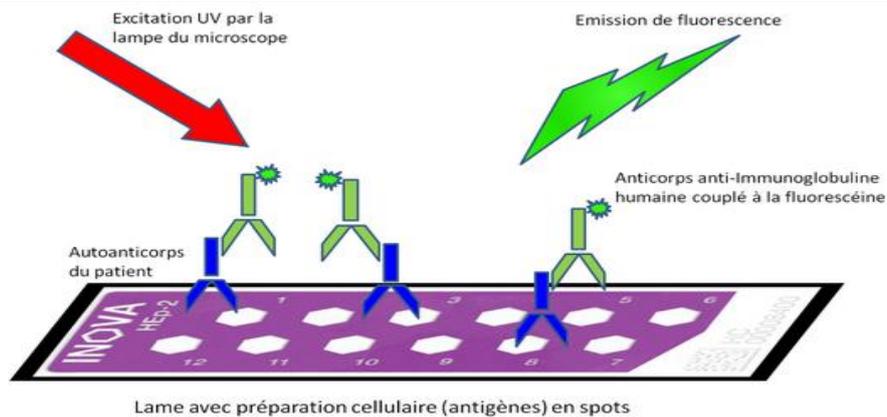


Figure : principe de la technique d'immunofluorescence indirecte.

### Cellules HEP – 2 (Human epithelial cell line type 2) :

Les cellules HEp-2 sont une lignée cellulaire dérivée de cellules de carcinome épidermoïde de l'œsophage humain. Elles présentent des caractéristiques morphologiques et biochimiques similaires aux cellules épithéliales normales. En raison de leur capacité à exprimer un large éventail d'antigènes nucléaires, cytoplasmiques et membranaires, les cellules HEp-2 sont largement utilisées comme substrat pour les tests d'immunofluorescence indirecte (IFI) pour la détection des anticorps anti-nucléaires (ANA) dans les maladies auto-immunes. [123]

**KIT : NOVA LITE**

**Protocole :** (Voir annexe 1)

**Résultats et interprétations :**

<b>Négative</b>	<b>Inferieure a 1/80</b>
<b>Non significative</b>	<b>1/80</b>
<b>Positive</b>	<b>Supérieure a 1/160</b>

Après IFI, chaque anticorps appartenant au groupe des anticorps antinucléaires a un aspect et une topographie caractéristique qui est visible en fluorescence :

**A. HOMOGÈNE (DIFFUS) :** Le noyau se colore uniformément de façon homogène. Dans les cellules mitotiques, la coloration intense des chromosomes prend l'aspect d'une masse de forme irrégulière. Cette combinaison d'aspects indique la présence d'auto - anticorps anti - ADN, anti histones ou anti DNP

**B. MOUCHETÉ :** Les aspects mouchetés indiquent la présence d'auto - anticorps anti antigènes SM, RNP, SCL- 70, SSA, SSB ou contre d'autres antigènes non définis.

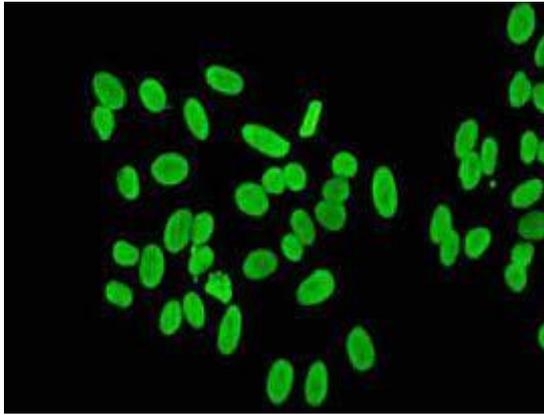
**C. NUCLÉOLAIRE :** Coloration homogène intense des nucléoles souvent associés à une fluorescence homogène diffuse du reste du noyau. On peut observer des réactions de

## PARTIE PRATIQUE

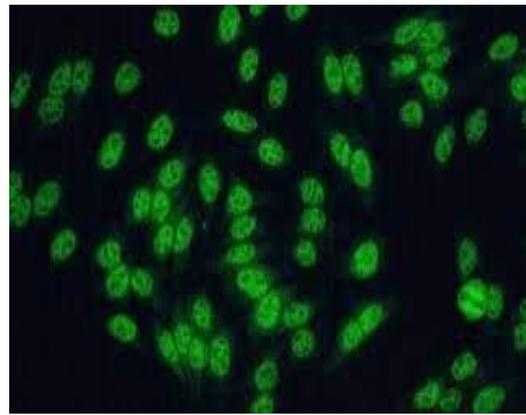
---

coloration cytoplasmique qui suggèrent la présence d'autoanticorps anti - mitochondries (AMA), anti - muscles lisses (ASMA) ou autres.

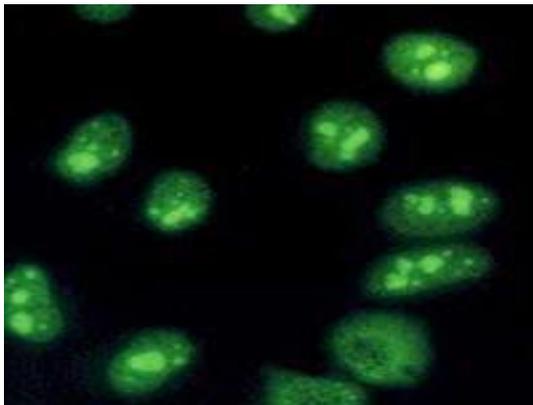
**D.CYTOPLASMIQUE** : évoquant notamment des auto-anticorps dirigés contre l'actine, les mitochondries, les ribosomes, les aminoacyl-ARNt synthétases ou les SRP (particules de reconnaissance de signal).



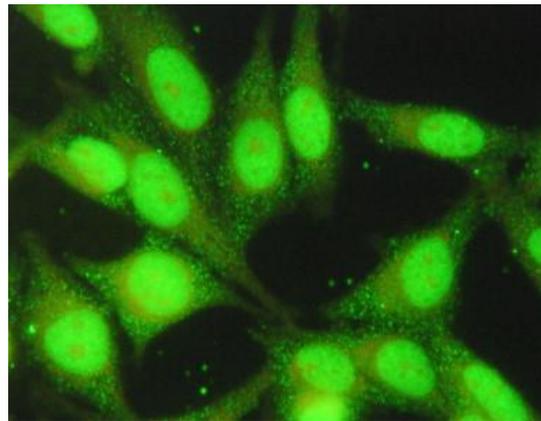
Aspect homogène



Aspect moucheté



Aspect nucléolaire



Aspect cytoplasmique

### 3.1.2 Par la technique ELISA :

Le test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) est un test immuno-enzymatique qui repose sur la capacité des anticorps à se lier spécifiquement à leurs antigènes cibles. Il utilise un support solide, généralement une plaque de microtitration, sur laquelle des anticorps spécifiques sont immobilisés. Après avoir ajouté l'échantillon biologique, les anticorps présents dans l'échantillon se lient spécifiquement à l'antigène immobilisé. Ensuite, un anticorps secondaire conjugué à une enzyme est ajouté, qui se lie spécifiquement aux anticorps liés à l'antigène. Après une réaction de lavage pour éliminer les substances non liées, un substrat est ajouté, qui est converti par l'enzyme en un produit détectable,

## PARTIE PRATIQUE

généralement une réaction colorimétrique ou une réaction luminescente. La mesure de l'intensité du signal est proportionnelle à la quantité d'analyte présent dans l'échantillon. [124]

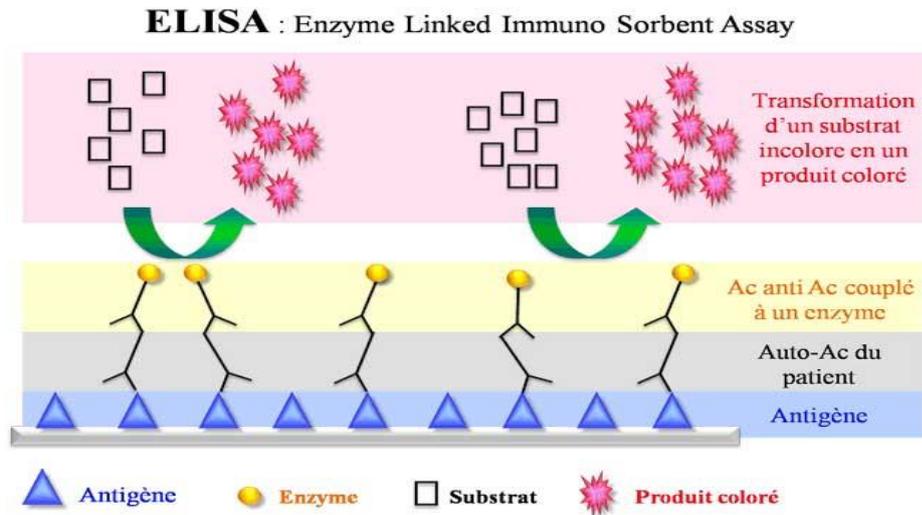


Figure : Principe de la technique d'ELISA.

**KIT** : Quanta life.

**Protocol** : (voir Annexe 1).

### Résultats et interprétations :

Valeur seuil de positivité était prise selon les recommandations du fabricant à 20 UI.

Interprétation	Valeur anticorps antinucléaires ANA
Négatif	< 20 UI
Modérément positif	20-60 UI
Fortement positif	> 60 UI

### 3.2 Détection et mesure des anticorps antiphospholipides :

La recherche des anticorps anticardiolipine ACL et anti  $\beta$ 2GP1 dans le sérum humain. Par le test **ELISA**

**Kit** : QUANTA lite ELISA (Voir annexe 1)

**Protocole** : (Voir annexe 1)

**Les résultats** :

## PARTIE PRATIQUE

---

Peuvent être évalués par la lecture des courbes par le lecteur spectromètre transformé en IU/ML.

Les normes :

ACL	15
B2GP1 (GAM)	20

### 3.3 Étude Statistique analytique :

Dans le cadre de l'étude rétrospective descriptive et étiologique, les données ont été saisies sur l'EXCEL et l'analyse et le résultat ont été évalué par le test Chi 2 avec correction de Yates, au risque  $\alpha = 5\%$  en utilisant le logiciel COMPARE 2 Les valeurs de probabilité (p) inférieures à 0,05 sont considérées comme significatives La force de l'association est déterminée par le risque relatif (RR) ou Odds Ratio (OR) . Vu la taille de notre échantillon, le RR est représenté par l'OR calculés pour les variables dont le p est significatif.

L'OR s'interprète de façon similaire au risque relatif :

- Un OR de 1 correspond à l'absence d'effet.
- Un OR  $<$  1 correspond à un effet protecteur.
- Un OR  $>$  1 correspond à un effet délétère ou risque.

Pour les données catégoriques, tous les calculs statistiques (le test exact de Fisher ou le test chi carré de Pearson) ont été effectués grâce aux logiciels : Excel, COMPARE 2 et graph Pad version 9.



# Résultats

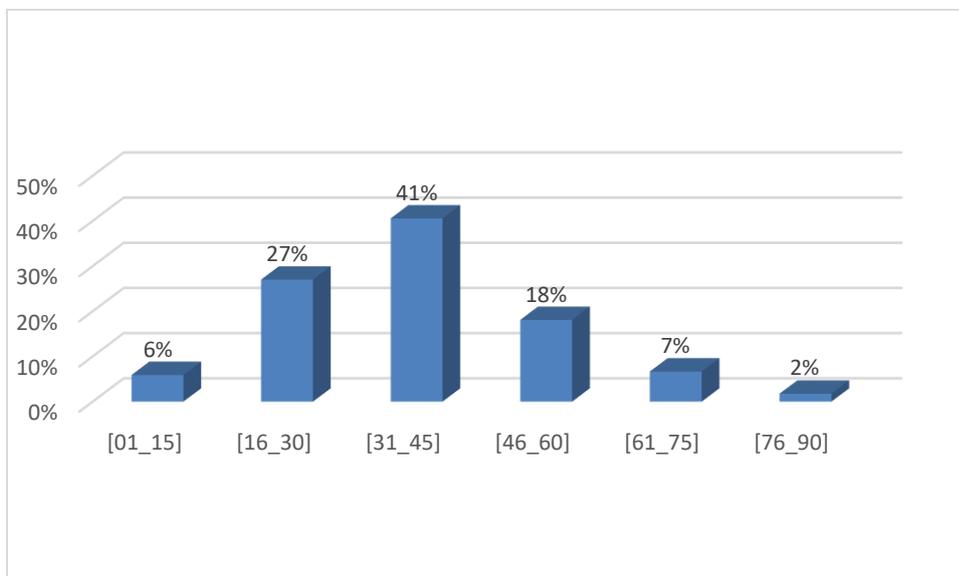
### 5 Résultats :

#### 1 Description de la population recrutée pour le dosage des anticorps Anti phospholipides :

##### 1.1 Répartition des patients explorés en fonction de l'âge et du sexe :

###### ➤ Selon l'âge :

Notre série est constituée de 1867 patients .Cependant la répartition des patients explorées en fonction de leurs âges n'a été réalisée que 1630 patients N = 1630 pour en raison du manque des données concernant les 237 autres patients.



**Figure 16 : Répartition des patients explorés selon les tranches d'âge.**

Notre population a été répartie en tranches d'âges de 15 ans On note que 86% des patients adressé pour un bilan des APL ont un âge situé entre 16 et 60 ans. La tranche d'âge la plus concerné par ce bilan se situe entre 31 et 45 ans.

## PARTIE PRATIQUE

### ➤ Selon sexe :

N = 1867

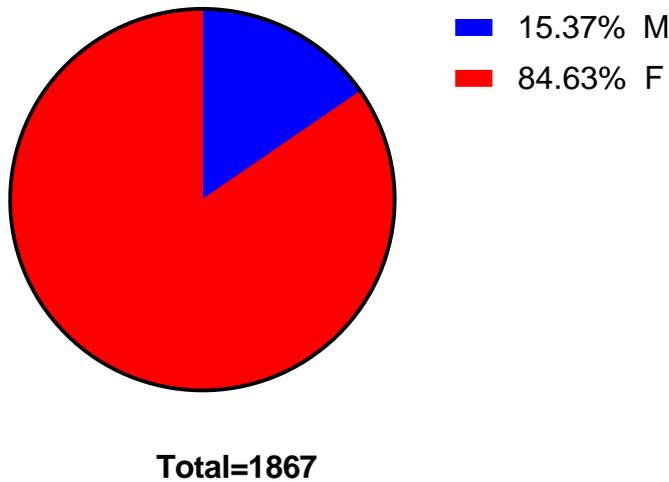


Figure 17 : Répartition des patients explorés selon le sexe.

D'après la figure (18) les patients adressés pour un bilan d'APL dans notre série sont en plus grande partie des femmes avec un taux de 84.63%. En ce qui concerne les hommes le taux est très faible et avoisine les 15.37%

### ➤ Selon sexe et l'âge :

N = 1630

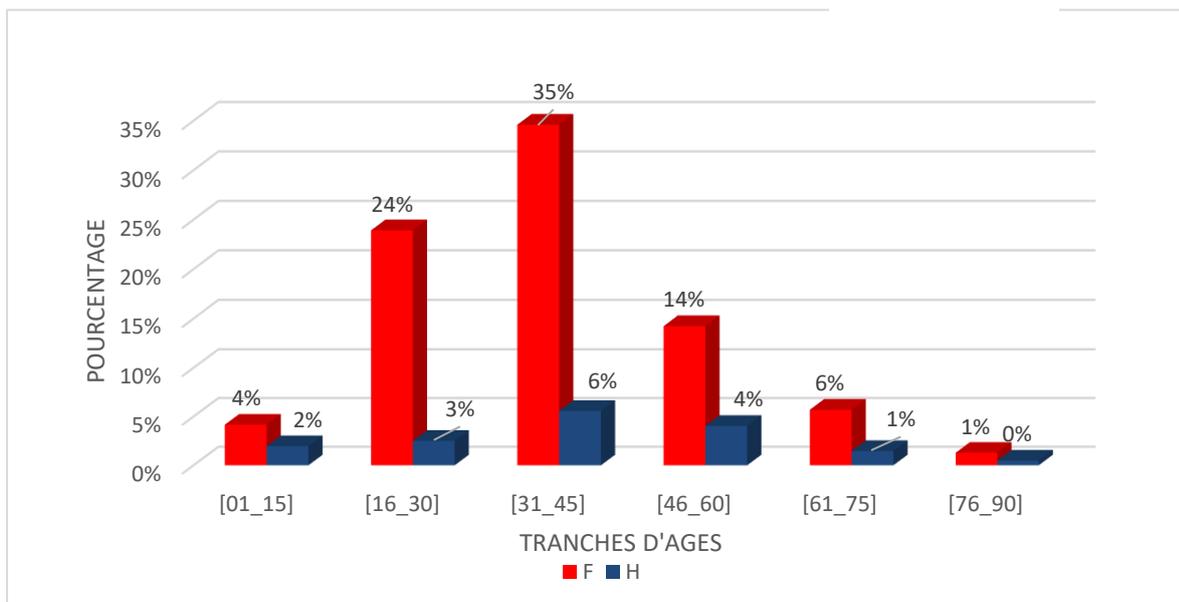


Figure : Répartition des patients explorés selon le sexe et l'âge.

## PARTIE PRATIQUE

Comme on l'a noté plus haut le bilan des APL est très fréquent chez les femmes de notre série. C'est en grande partie chez les femmes adultes âgées de 16 à 60 ans que ces anticorps sont le plus recherchés avec une fréquence de 73%.

### 1.2 Répartition de patients explorés en fonction des signes cliniques :

Répartition des patients explorés en fonction de leurs signes cliniques est réalisée pour 1867 patients N= 1867.

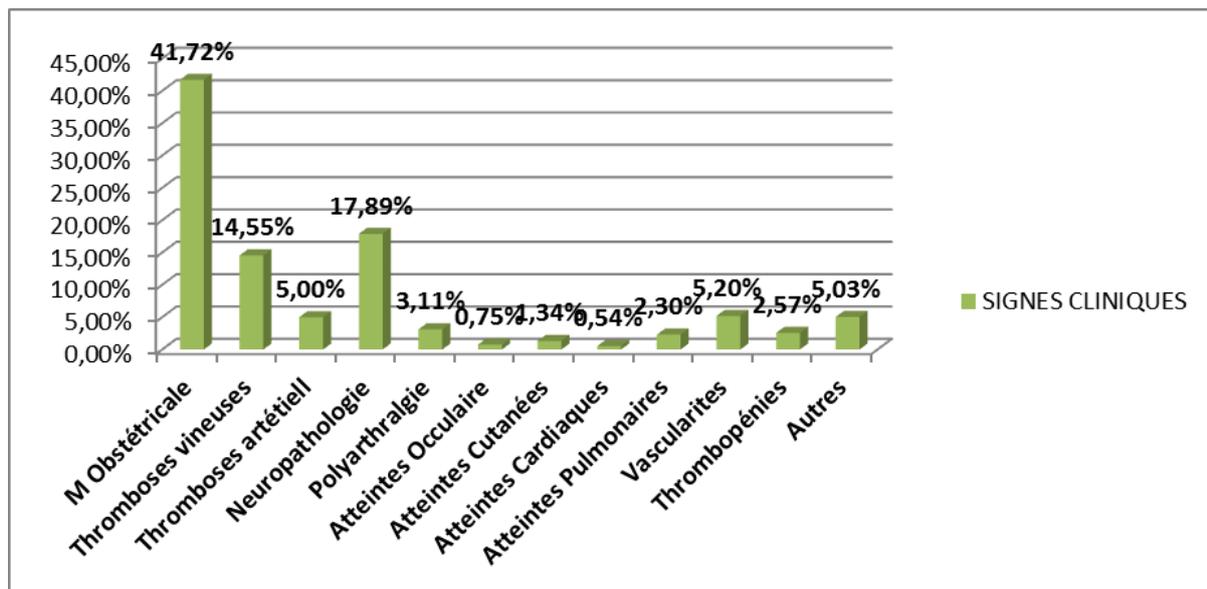


Figure 18 : Répartition des patients explorés selon leurs signes cliniques

On note que 89,77% des patients explorés pour un bilan d'APL présente des signes cliniques en rapport avec le SAPL.

61.27 % d'entre eux sont représentés par des manifestations cliniques qui font partie des critères diagnostiques du SAPL, dominés par des complications obstétricales (41.72%), Les Thromboses sont retrouvées dans 19.55% des cas.

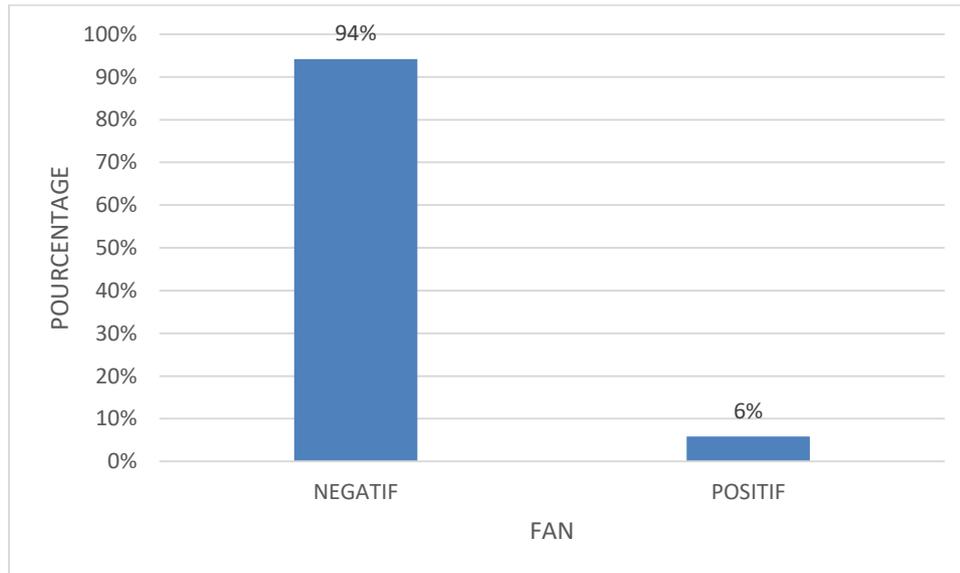
Les 38.37% restants sont représentés par des manifestations cliniques qui ne font pas partie des critères diagnostiques du SAPL mais en relation étroite avec cette pathologie. Elles sont dominées par des atteintes neurologiques (17.89%). Les autres atteintes mineures sont réparties de façon plus ou moins égale.

On note D'autre part que la population étudiée présente des signes cliniques en rapport avec d'autres maladies auto immunes dominés principalement par des vascularites 5.20%.

## PARTIE PRATIQUE

### 1.3 Répartition des patients explorés en fonction de la recherche des anticorps anti-nucléaires :

La répartition des patients explorés en fonction de la recherche des anticorps anti-nucléaires (FAN) n'a été réalisée que pour 1115 patients (N=1115) car les 752 autres patients n'ont pas été adressés pour un bilan de FAN. On note que 6 % seulement de cette population a été retrouvé positif pour les FAN alors que 94 % d'entre elle étaient négatifs 6 % sont donc suspectés d'avoir un SAPL secondaire aux connectivites.



**Figure 19 : répartition des patients explorés en fonction de la recherche des anticorps anti-nucléaires.**

Pour mieux de comprendre s'il existe une association entre la population FAN+ et le développement des Ac APL. Nous avons comparé les taux de positivité de ces Ac chez les populations positives et négatives pour les FAN en soumettant nos données à l'analyse du test de khi deux. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

**TABLEAU 12 : FREQUENCES DES APL EN FONCTION DE FAN.**

	APL +	APL -	P	O.R	IC
<b>FAN+</b> <b>(n=65)</b>	29 (44,62%)	36 (55,38%)	0,0027	2,142	1,196-2,120
<b>FAN -</b>	287 (27,33%)	763 (72,67%)			

## PARTIE PRATIQUE

(n= 1050)

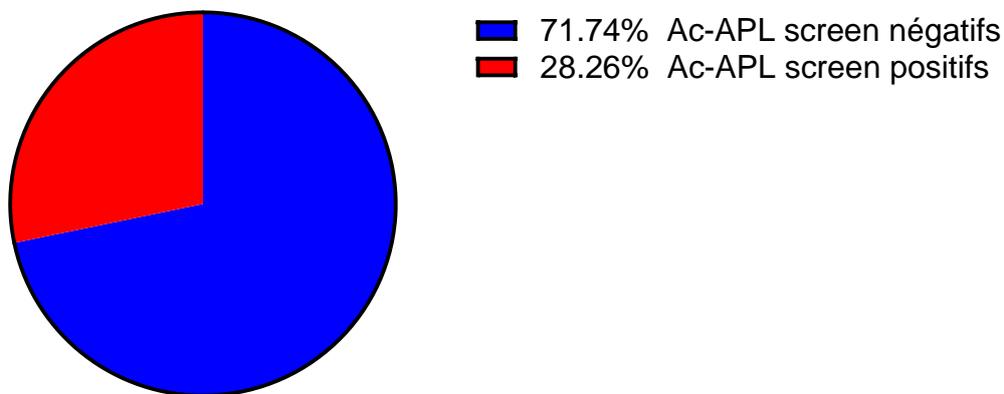
Ces résultats ont permis d'établir une relation significative ( $p= 0,0027$ ,  $OR=2.142$ ) entre le développement des APL chez les patients FAN positifs. En effet comme il est observé dans la figure ci-dessous le taux de positivité des APL est nettement plus élevé chez les patients porteurs de FAN en comparaison avec les patients séronégatifs avec des fréquences de 44 ,62% contre 27.33% respectivement. Ces résultats laissent penser que les patients FAN positifs ont un plus grand risque de développer des APL.

### 2 Fréquence des anticorps anti phospholipides dans la population explorée :

#### Fréquence des APL lors du dépistage

On note que le test des APL réalisés N =1847

522 des 1847 sérums testés soit 28% de la population étudiée étaient positifs au test de dépistage.

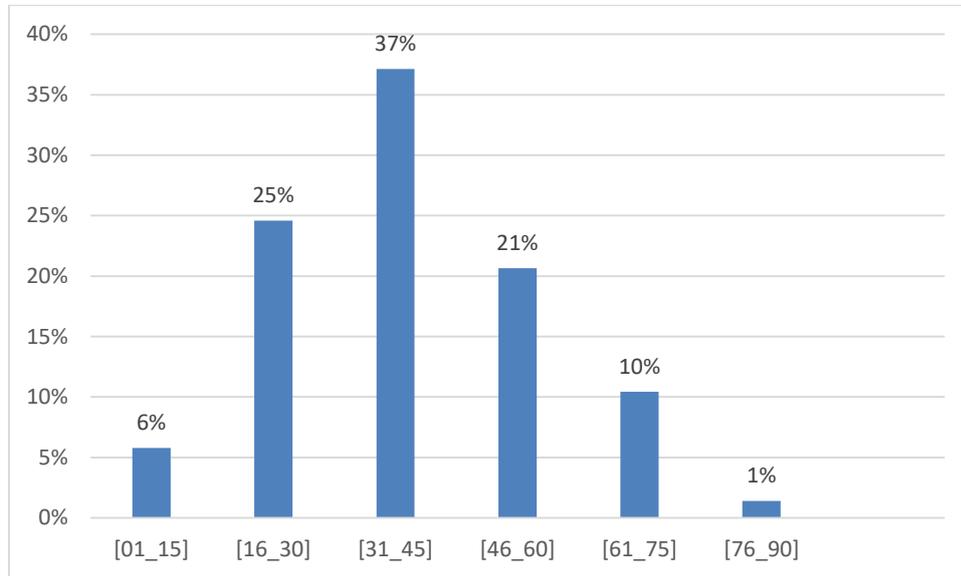


Total=1847

Figure 20 : Fréquence des anticorps anti phospholipides dans la population explorée.

**2.1 Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des APL**

➤ **AGE**



**Figure 21 : Fréquence des APL selon l'âge.**

Dans la population étudiée Les APL sont positifs en plus grande proportion chez les patients âgés de 16 à 60 ans avec un pic de 37% entre 31 et 45 ans. On retrouve très peu de positifs dans les âges extrêmes c'est-à-dire avant 15 ans et après 75 ans.

Pour mieux comprendre l'impact de l'âge sur la positivité des APL, nous avons décidé de comparer les taux de positivité de ces Ac entre les différentes tranches d'âges en soumettant nos données à l'analyse du test de khi deux. Le tableau suivant résume les résultats obtenus :

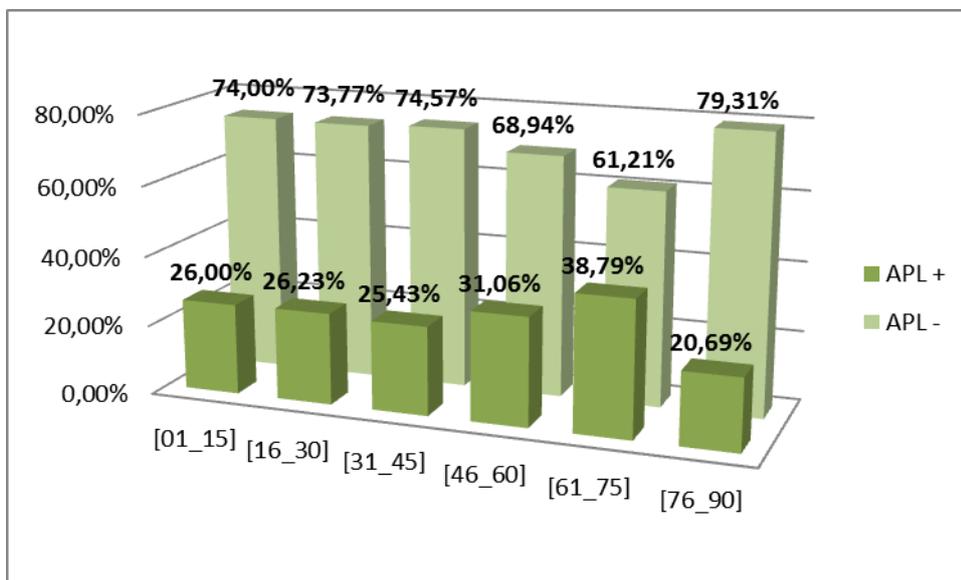
**TABLEAU 13 : FREQUENCE DES APL EN FONCTION DES TRANCHES D'AGE.**

APL Tranches d'âges	APL +	APL -	P
[01_15] n=100	26 (26%)	74 (74%)	0,0384
[16_30] n=427	112 (26.23%)	315 (73.77%)	
[31_45] n=637	162 (25.43%)	475 (74.57%)	

## PARTIE PRATIQUE

[46_60] n=293	91 (31.06%)	202 (68.94%)	
[61_75] n=116	45 (38.79%)	71 (61.21%)	
[76_90] n=29	6 (20.69%)	23 (79.31%)	

Nous avons établi une association significative entre l'âge et l'incidence des APL ( $p=0,0384$ )  
En effet, on remarque que plus on augmente dans l'âge, plus le taux des APL Positifs augmente.



**Figure 22 : Fréquence des APL en fonction des tranches d'âge.**

### ➤ Sexe

Parmi les 522 patients positifs de notre série, les femmes sont retrouvées en plus grande proportion 83% le sexe ratio est de 5F/1H

Nous avons essayé de voir s'il existait une différence significative entre les taux de positivité des APL chez les hommes et les femmes. Nos données ont donc été soumises au test du khi2. Les résultats que nous avons obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

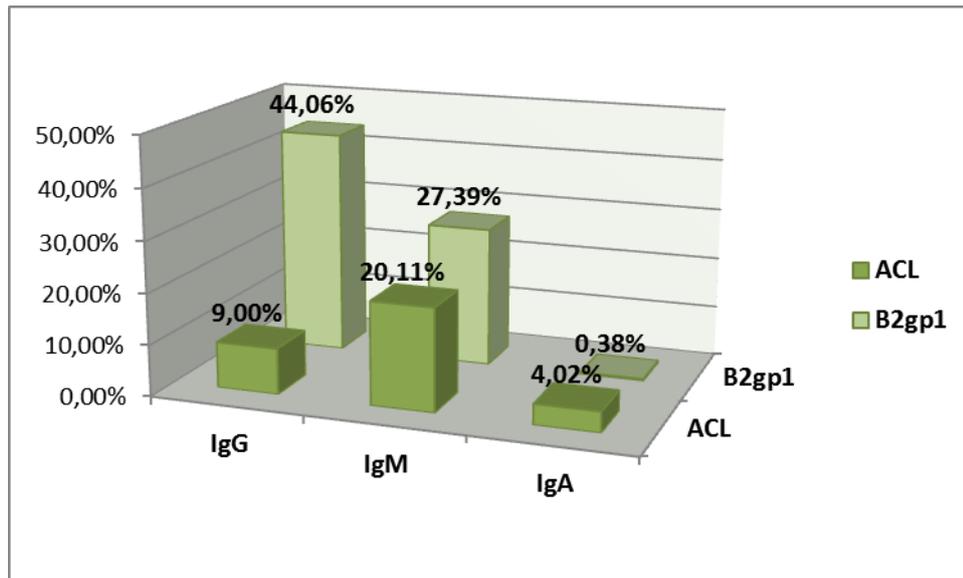
**TABEAU 14: FREQUENCE DES APL CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES.**

	APL+	APL-	P
F n=1580	433 (82.95%)	1147 (85.27%)	0,2106

## PARTIE PRATIQUE

H n=287	89 (17.04%)	198 (14.72%)
---------	-------------	--------------

Le tableau ci-dessus indique qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative ( $p > 0.05$ ) entre les hommes et les femmes concernant la positivité des APL. Les femmes ne développeraient donc pas ces anticorps plus fréquemment que les hommes.



**Figure 23 : répartition des patients en fonctions des B2gp1 et aCL( IgG, IgM,IgA).**

Nous avons retrouvé des anti-cardiolipine (33,12%) d'isotype IgM (20,11%) IgG (9,0%) et des anti- B2GP1 (71,83%) d'isotype IgG (44,06%) et IgM (27,39%).

### **2.2 Association des signes cliniques majeurs avec la positivité des APL :**

#### **2.2.1 Représentation des patients dépistés positifs pour l'anti B2GP1 en fonction des manifestations cliniques majeurs :**

337 Patients de notre série ont été dépistés positifs pour l'anti B2GP1. Parmi ces patients 16,62% ont des complications obstétricales et 14,84 % des thromboses.

Nous avons voulu établir une relation entre la positivité du Screen anti B2GP1 et les manifestations cliniques majeures du SAPL. On a donc soumis nos données au test du khi2. Les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux suivants :

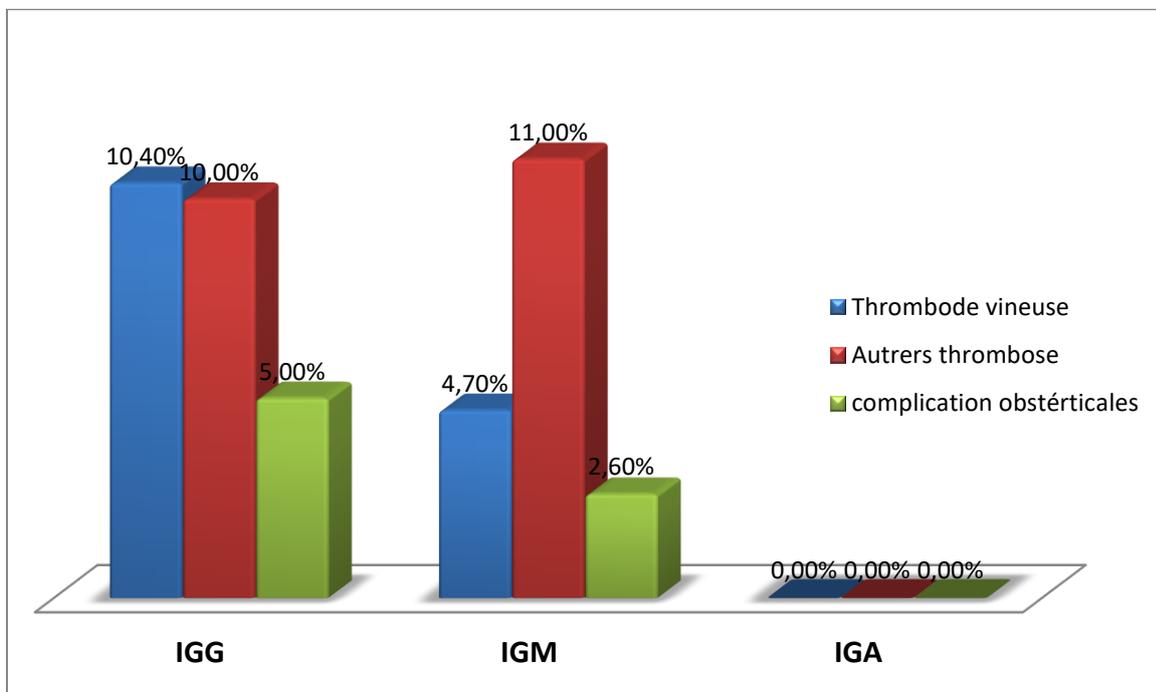
## PARTIE PRATIQUE

**TABEAU 15: FREQUENCE DE MANIFESTATIONS CLINIQUES MAJEURES EN FONCTION DE LA POSITIVITE DE TEST ANTI B2GPI SCEEN.**

	c obstetricales	Non obstetricales	c P	O .R	IC	Thrombose	Non thrombose	P
<b>ANTI B2GPI +</b>	56 (16,62%)	281 (83 ,38%)	<0,0001	0,3951	0,3819- 0,6374	50 (14,84%)	287 (85,16%)	0,1625
<b>ANTI B2GPI -</b>	285 (33 ,53%)	565 (66 ,47% )				155 (18,24%)	695(81,76%)	

Une association significative a été établis entre la positivité des aβ2GPI Screen et complications obstetricales ( $P < 0,0001$ ,  $OR = 0,3951$ ). Cependant aucune association n'a été confirmée entre la positivité de ces anticorps et l'incidence des thromboses ( $p < 0,05$ ).

### 2.2.2 Répartition des patients atteints des manifestations cliniques majeures en fonction d'aβ2GPI.



**Figure 24 : Fréquence des patients atteints de manifestations cliniques majeurs en fonction aβ2GPI IgG / IgM / IgA.**

## PARTIE PRATIQUE

L'isotype IgG des aB2GPI est la plus souvent retrouvé chez les patients atteints de thrombose veineuse et complications obstétricales en comparaison avec les deux autres isotypes avec des fréquences respectives de 10,40% et 5,00%.

L'isotype IgA des aB2GPI n'est retrouvé chez aucun des patients de notre population.

### 2.2.3 Représentation des patients dépistés positifs pour les anticardiolipines en fonction des manifestations cliniques majeurs :

145 patients Screen ACL positifs et présentant des signes cliniques majeurs du SAPL , les thromboses avec un taux de 16,55% suivis des complications obstétricales avec un taux de 11,72%.

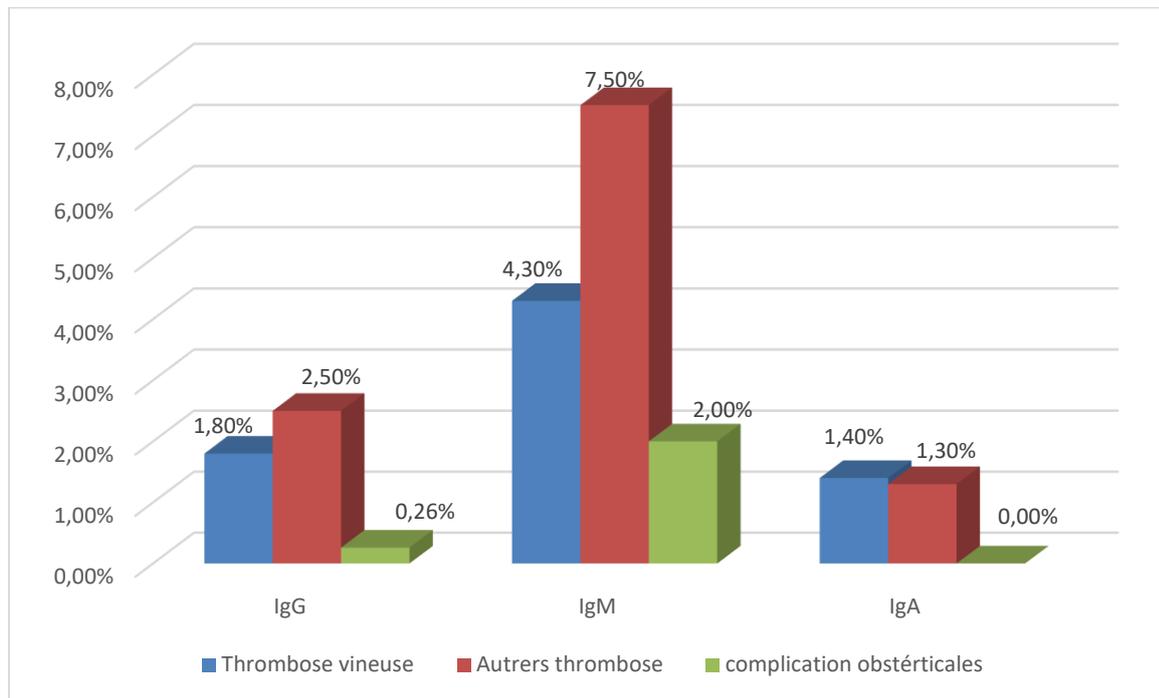
Nous avons voulu associer la positivité des anti CL avec les manifestations cliniques majeures du SAPL. On a donc soumis nos données au test du khi2. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

**TABLEAU 16 : FREQUENCE DE MANIFESTATIONS CLINIQUES MAJEURES EN FONCTION DE LA POSITIVITE DE TEST ANTI CARDIOLIPINE SCEEN.**

	<b>c</b> <b>obstetricales</b>	<b>cNon</b> <b>obstetricales</b>	<b>P</b>	<b>O .R</b>	<b>IC</b>	<b>thrombose</b>	<b>Non</b> <b>thrombose</b>	<b>P</b>
<b>ACL</b> <b>+</b>	17 (11,72%)	128 (88,28%)	<0,000 1	0,2605	0,218- 0,5380	24 (16,55%)	121(83,45% )	0,6963
<b>ACL</b> <b>-</b>	285 (33,77%)	559 (66,23%)				151 (17,89%)	693 (82,11%)	

Les résultats que nous avons obtenus sont statistiquement significatifs ( $P < 0,0001$ ). En effet une relation a été établie entre le taux de positivité du Screen ACA et l'incidence des complications obstétricales. Cependant , aucun relation a été obtenue entre la positivité des ACLs et l'incidence des thromboses  $p=0,6963$  .

### 2.2.4 Répartition des patients atteints des manifestations cliniques majeures en fonction d'aCL.



**Figure 25 : Fréquence des patients atteints de manifestations cliniques majeurs en fonction ACL IgG / IgM / IgA.**

L'isotype IgM des aCL est la plus souvent retrouvé chez les patients atteints des thromboses et des complications obstétricales au sein de cette population par rapport aux deux autres isotypes avec des fréquences de 11,80% et 2,00% respectivement.

### 3 Description de la population des patients diagnostiqués après le deuxième test :

On a obtenu 106 patients présentant des ACL et anti B2GP1 positives persistant pendant d'intervalle de 12 semaines.

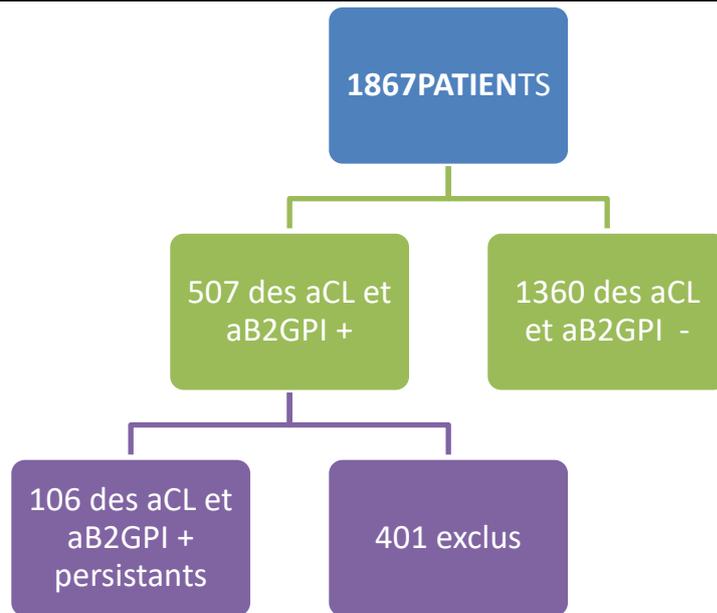


Figure 26 : organigramme des patients en fonction de la persistance des aCL+ et a B2GPI.

### 3.1 Répartition des patients de SAPL confirmé selon les anticorps aB2GPI et aCL :

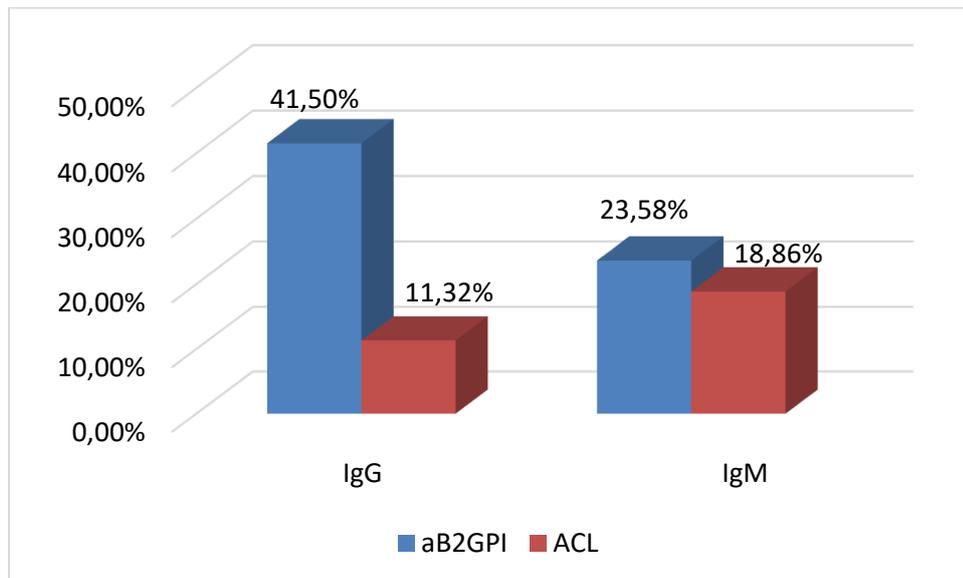


Figure 27 : Fréquence des patients de SAPL confirmé selon les anticorps aB2GPI et Acl.

On a retrouvé que a B2GPI est étroitement liée avec le SAPL à pourcentage de 65,08%. Par rapport à l'anti-CL.



# Discussion

### 1. Discussion :

#### 1.1 Le bilan des anticorps antiphospholipides :

- **L'âge**

Le SAPL touche essentiellement les sujets dont l'âge moyen est inférieur à 45 ans. Chez nos patients La tranche d'âge la plus concerné par le bilan APL se situe entre 31 et 45 ans avec un pique de (41%) et un moyen d'âge de 38.4 ans, ce qui est corrèle avec les données de littérature, comme il est illustré dans le tableau ci-dessus

Les séries	Age moyen
<b>Notre série</b>	38.4
<b>Série Libanaise [125]</b>	43
<b>Série Tunisienne [126]</b>	40.8
<b>Série Européenne [127]</b>	34
<b>Série Casablancaise [128]</b>	38.5

- **Le sexe :**

Dans notre série, 84,64 % des patients adressés pour un bilan APL sont des femmes soit un sexe ration de 6F/1H, donc la prédominance féminin est retrouvée de façon similaire comme aux autres séries de la littérature mais avec des degrés variables.

Les séries	Nombre de cas	Sexe ratio F/H
<b>Notre série</b>	1867	6
<b>Série Libanaise (121)</b>	30	2.75
<b>Série Tunisienne [126]</b>	51	16
<b>Série Européenne(123)</b>	1000	4.5
<b>Série Casablancaise (124)</b>	55	10

- **Le sexe par rapport à l'âge :**

La tranche d'âge 16-45 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] [129].

### **2. Répartition de patients par rapport les signes cliniques :**

89,77% des patients adressés pour un bilan d'APL présentent des signes cliniques en rapport avec le SAPL. Ces signes cliniques sont en majeure partie des pathologies obstétricales (41.72%), des thromboses dans 19.55% des malades et des atteintes neurologiques dans (17.89%).

La fréquence des thromboses artérielles est de 5%, à comparer avec la valeur rapportée dans la littérature qui elle varie entre 10 et 45% [130]. Elle peut concerner différentes localisations mais le territoire cérébral est le plus fréquemment touché. C'est le cas de nos patients où la moitié 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].

Les signes cliniques en rapport avec d'autres maladies auto-immunes dominés principalement par des vascularites 5.20% et de polyarthrite rhumatoïde 3,11 %

Un grand nombre de nos patients ont recherché en parallèle des APL, des anticorps anti-nucléaires mais très peu d'entre eux étaient positifs (6%).

6 % sont donc suspectés d'avoir un SAPL secondaire aux connectivites. Ceci est en parfait accord avec ce qu'ont rapporté [Doruk et al 2017] et [D Arnoux et al 2000].

### **3. Association des anticorps anti nucléaires avec les APL :**

Association des Ac anti-nucléaires avec les APL conventionnels et l'IgA  $\alpha$ 2GPI Après l'analyse des résultats illustrées dans les tableaux 12-13 nous avons constaté que :

Le taux des APL est statistiquement significatif ( $p= 0,0027$ ) chez les patients qui ont des anticorps anti-nucléaires l'introduction du risque OR=2.142 de développer ces anticorps était 2 fois plus important chez les patients qui avaient probablement des connectivites. Ce résultat est

## **PARTIE PRATIQUE**

---

en accord avec les conclusions de plusieurs recherches [Olga Nahas 2016], qui suggèrent par exemple que la prévalence des APL est plus élevée au cours du LES.

### **Influence de l'âge et du sexe sur la positivité des APL :**

L'objectif de notre analyse statistique sur cette population est de déterminer l'influence de l'âge et de sexe sur la positivité des APLs .

Les résultats montre que la plus part des patients positifs ont un âge situé entre 31- 45 ans et qui rejoint celui des différents recherches [Olga Nahas 2016] et [Vijaya Murthy 2013], [l'Europhospholipid project 2009] .

Nous avons également constaté que le taux des APL positifs augmentait significativement (0,0384) avec l'âge. Le risque de trouver des APL est donc plus élevé chez les profils âgées, telle que reporté dans plusieurs travaux [l'Europhospholipid project 2009] Bien que le bilan positif des APL soit plus fréquent chez les femmes (sexe ratio 5F/1H ), 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.

### **4. Association des signes cliniques majeurs avec la positivité des APL après le première test :**

Les résultats présentés Figures (27et 28) et Tableau (16 et 17) indiquent les associations entre les anticorps spécifiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) et les manifestation clinique majeurs chez les patients de notre série.

Pour les anticorps anti-B2GP1, nous avons mentionner que parmi les 337 patients dépistés positifs, 16,62% présentaient des complications obstétricales et 14,84% avaient des thromboses. Une association significative a été établie entre la positivité du dépistage des anticorps anti-B2GP1 et les complications obstétricales ( $p < 0,0001$ , OR = 0,3951). L'isotype IgG des anticorps anti-B2GP1 était le plus souvent retrouvé chez les patients atteints de thrombose veineuse et de complications obstétricales, avec des fréquences respectives de 10,40% et 5,00%. En revanche, l'isotype IgA des anticorps anti-B2GP1 n'a été détecté chez aucun des patients de notre population.

En ce qui concerne les anticorps anticardiolipine (ACA), nous avons mentionner que chez les patients positifs au dépistage des ACA et présentant des signes cliniques majeurs du SAPL, les taux de thrombose étaient de 16,55% et de complications obstétricales de 11,72%. Ces résultats

## **PARTIE PRATIQUE**

---

sont également statistiquement significatifs ( $p < 0,0001$ ). Une relation a été établie entre le taux de positivité du dépistage des ACA et l'incidence des complications obstétricales. L'isotype IgM des anticorps anticardiolipine était le plus souvent retrouvé chez les patients atteints de thrombose et de complications obstétricales au sein de cette population, avec des fréquences de 11,80% et 2,00% respectivement.

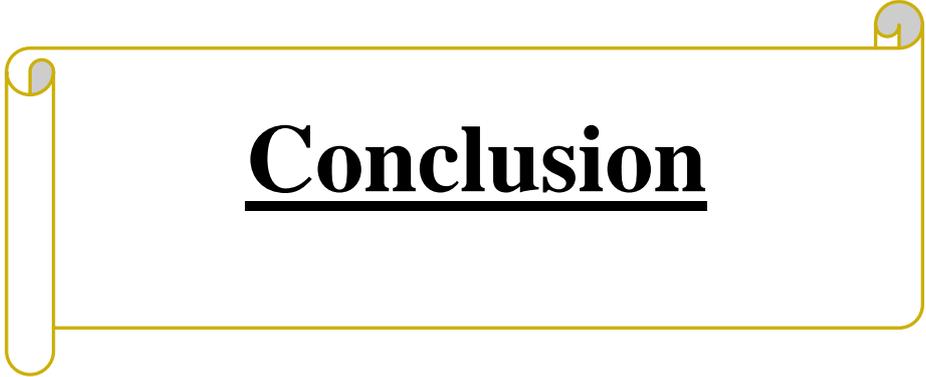
### **5. Description de la population des patients apres la deuxième test des APL :**

D'après la description du figure 12, il semble que des tests ELISA aient été réalisés sur 1867 patients présentant une suspicion de syndrome des antiphospholipides (SAPL). Parmi ces patients, 1360 ont obtenu des résultats négatifs pour les anticorps anticardiolipine (aCL) et les anticorps anti-B2GP1, ce qui a conduit à leur exclusion du diagnostic de SAPL. Les 507 patients restants ont obtenu des résultats positifs aux tests ELISA aCL et aB2GP1, ce qui a suscité une poursuite des investigations.

Ensuite, une deuxième série de tests ELISA aB2GP1 et aCL a été réalisée sur ces 507 patients après un intervalle de 12 semaines. Parmi ces patients, 106 ont présenté des résultats persistants positifs pour les anticorps aCL et aB2GP1. Sur la base de ces résultats, on peut conclure que ces 106 patients sont des cas de SAPL confirmé.

D'autre part, les 401 patients restants ont obtenu des résultats négatifs lors de la deuxième série de tests. Dans ce contexte, on peut les considérer comme présentant des anticorps antiphospholipides (APL) transitoires, ce qui suggère que leur positivité antérieure était temporaire et n'indique pas un diagnostic de SAPL confirmé.

En ce qui concerne la répartition des patients atteints de SAPL confirmé selon les anticorps anti-B2GP1 et les anticorps anticardiolipine, vous indiquez que les anticorps anti-B2GP1 sont étroitement liés au SAPL, avec un pourcentage de 65,08%, par rapport aux anticorps anti-CL. Cela implique que les anticorps anti-B2GP1 sont fortement associés au SAPL dans votre population étudiée.



# Conclusion

## **Conclusion :**

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est en effet caractérisé par une grande hétérogénéité clinique et biologique. Les critères de classification du SAPL incluent la recherche des anticorps antiphospholipides (APL) pour soutenir le diagnostic.

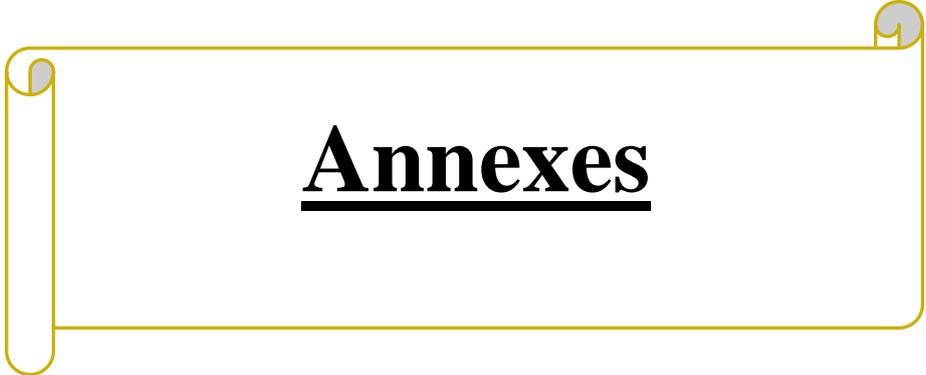
Dans le processus diagnostique, la présence de signes et symptômes cliniques compatibles avec le SAPL, tels que des thromboses( veineuses et/ou artérielles)19,55%, des complications obstétricales 41,72%, des manifestations neurologiques (17,89%), des manifestations cutanées(1,34%), des thrombopénies (2,27%) ou d'autres maladies auto-immunes, est prise en compte.

Des tests des auto-anticorps sont réalisés, tels que les anticorps anticardiolipine (aCL) (33,12%) d'isotype IgM (20,11%) IgG (9,0%) et les anticorps anti-B2GP1(71,83%) d'isotype IgG (44,06%) et IgM (27,39%). Il est important de noter que dans notre description, les pourcentages indiqués correspondent à la prévalence de ces anticorps chez les patients étudiés.

Pour confirmer le diagnostic, des tests de suivi sont effectués après un intervalle de temps (généralement 12 semaines). La persistance des anticorps antiphospholipides est évaluée, et dans notre étude, cela a conduit à identifier 106 patients comme étant des cas de SAPL confirmé.

Il est important de souligner que le diagnostic du SAPL est complexe et nécessite une évaluation complète des manifestations cliniques, des résultats des tests d'anticorps antiphospholipides et éventuellement d'autres tests de coagulation. La recherche de l'isotype IgA des APL, ainsi que d'autres anticorps APL non conventionnels, peut également être réalisée pour une évaluation plus approfondie.

Chaque patient doit être évalué individuellement, et il est essentiel de travailler en collaboration avec des spécialistes compétents pour interpréter les résultats des tests et établir un diagnostic précis du SAPL.



# **Annexes**

## **Annexes :**

### **ANNEXE 1 :**

#### **Protocole du dépistage des ANA**

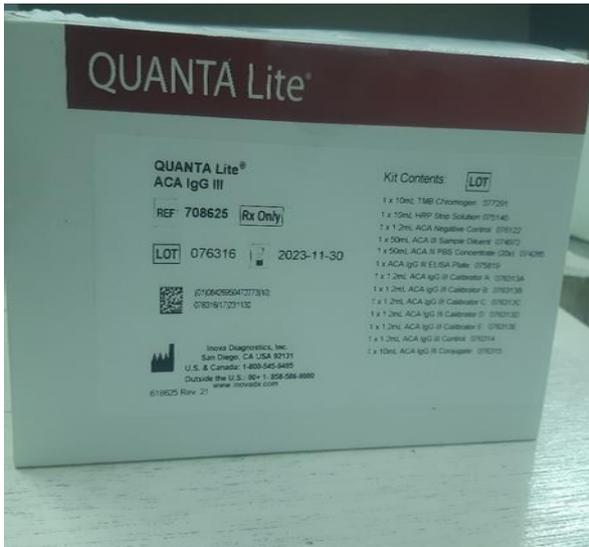
- 1- Porter tous les réactifs et les échantillons à température ambiante (20-26°C) avant de les utiliser. Placer uniquement le nombre nécessaire de micro-puits ou de barrettes sur le portoir.
- 2- Les contrôles et les échantillons sont dilués au 1/41 dans le diluant échantillon ANA HRP.
- 3- Distribuer 100µL de chacun des 3 contrôles (négatif, faiblement et fortement positif) pré dilués et 100µl de chaque sérum pré dilué.
- 4- Recouvrir et incubé pendant 30 minutes à dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- 5- Lavage : par le tampon dilué 3 fois. Après le dernier lavage, retourner la plaque en la tapotant pour enlever tout le liquide de lavage résiduel.
- 6- Distribuer 100µl de conjugué dans chaque puits (prélever le conjugué dans des conditions aseptiques ; en une seule fois la quantité nécessaire pour toute la série)
- 7- Recouvrir les barrettes et incubé pendant 30 min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- 8- Lavage.
- 9- Distribuer 1 0 0 µl de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incubé à l'obscurité 30 min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- 10- Ajouter 100µl de solution d'arrêt HRP dans chaque puits.
- 11- Lire la densité optique de chaque puits (DO) à 450nm

#### **Détection et mesure des anticorps antiphospholipides :**

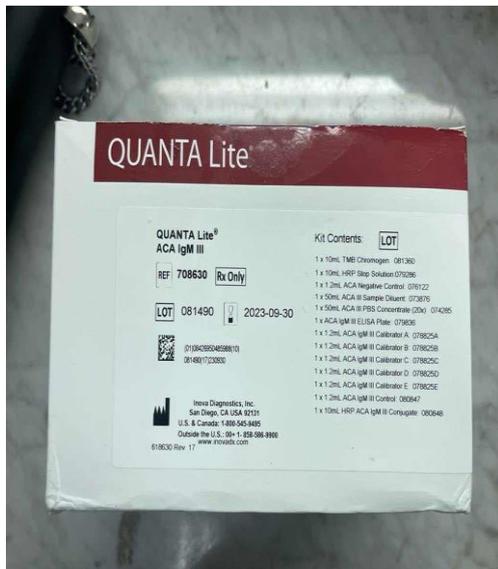
La recherche des anticorps ACL et anti β2GP1

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 β2GPI dans le sérum humain.

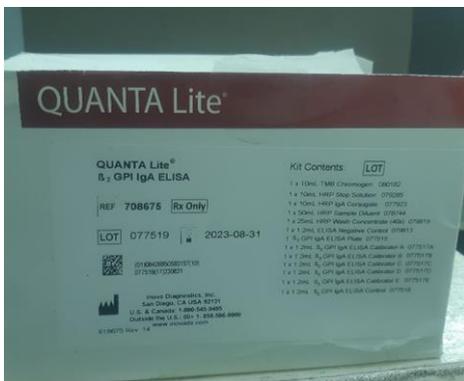
#### **Quanta Lite ACA IgG :**

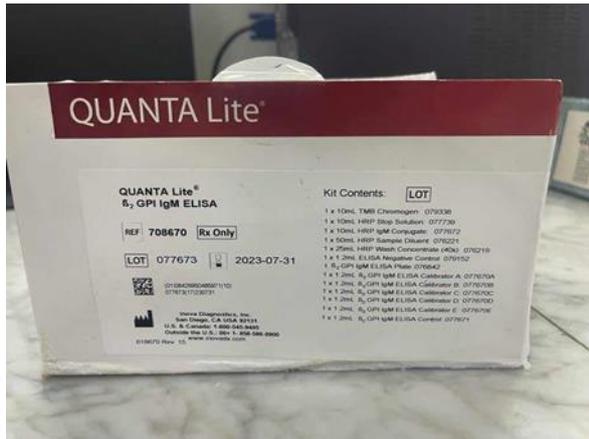


**Quanta Lite ACA IgM**



**Quanta Lite B2GPI IgA :**





## Quanta Lite B2GPI IgM

### Protocole :

- 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 à 30 min à température ambiante permet la liaison entre les anticorps présents dans le sérum et l'antigène immobilisé dans les puits.
- Lavage : 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.
- Ajouter 100 µl de solution d'arrêt dans chaque puits.
- Lire la densité optique (DO) de chaque puits à 450nm dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction. Pour une lecture bi chromatique, la longueur d'onde de référence peut être 620nm.

### Les résultats :

Peuvent être évalués par la lecture des courbes par le lecteur spectromètre transformé en IU/GPL pour isotype IgG et UI/MPL pour isotype IgM.

**Les réactifs :**

**Kit de ELISA Quanta lite contenu de :**



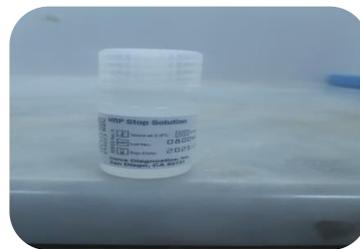
diluant



CHROMOGENE



AC de conjugaison



Solution d'arrêt

## ANNEXE 2

### Fiche de renseignements :

UNITE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE HASSIBA BENBOUALI  
(CHU BLIDA)  
UNITE D'IMMUNOLOGIE  
025323967/71 POSTE 220  
immunoblida@gmail.com  
P<sup>e</sup> MAGHLAOU  
P<sup>e</sup> BOUDJELLA

**FICHE DE RENSEIGNEMENT POUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES**

Numéro d'identification :

Nom et prénom :  
Sexe :  
Age :  
N° de téléphone :  
Service :  
Date :  
Nom du médecin traitant :

**ELEMENTS MOTIVANT LA DEMANDE**

1- Signes généraux : oui / non  
Fievre  Anémie  Amaigrissement  Obésité   
Retard staturo-pondérale  alcoolisme  tabagisme   
Anorexie

2- Signes oséo-articulaires et musculaires : oui / non  
Arthralgie   
Localisation :  
Arthrite   
Localisation :  
Douleurs musculaires :   
Ostéopénie

3- Signes cutanéo-muqueux : oui / non  
Phénomène de Raynaud  Sécheresse muqueuse   
Photosensibilité  vespertilio  durcissement cutané  
nodules rhumatoïde

4- Signes digestifs : oui / non  
Diarrhée  Douleurs abdominales  Vomissements   
Ballonnement  Anorexie  Dysphagie  Trouble de transit

5- Signes cardio-vasculaires et pulmonaires :  
Tachycardie  HTA  Péricardite  Thrombose  Pleurésie   
TAP  Embolie pulmonaire  Syndrome intersticiel   
Autres : \_\_\_\_\_

6- Signes neuropsychiatriques   
Neuropathie périphérique  Alcoolie  Psychose aiguë  Troubles  
visuels

7- Signes gynécologiques   
ABRT  nombre  précoce  tardif  infertilité

8- Signes hématologiques  
Anémie  normocytaire / macrocytaire / microcytaire / normochrome /  
hypochrome / leucopénie  autre : \_\_\_\_\_  
VS \_\_\_\_\_

9- Signes radiologiques : \_\_\_\_\_

10- Signes néphrologiques :  
Hématurie  protéinurie  syndrome néphrotique   
Autre : \_\_\_\_\_

11- Antécédents :  
Diabète  maladie auto-immune \_\_\_\_\_  
Autres : \_\_\_\_\_

12- Cas similaires dans la famille : \_\_\_\_\_

13- Date de début de la symptomatologie : \_\_\_\_\_

14- Eventuel traitement : \_\_\_\_\_

15- Examens demandés : \_\_\_\_\_

### Appareillages :

**La centrifugeuse :** produit un mouvement d'accélération et de rotation à très grande vitesse appelée la force centrifuge. Le procédé de centrifugation permet de séparer les composants d'un mélange en fonction de leur différence de densité.



**Les pipettes :** On utilise des micropipettes appelées pipettes Pasteur pour mesurer et transférer avec précision de petites quantités de liquide généralement en microlitres.



Lecteur ELISA à micro plaque de type MIRX, marque DYNEX MAGELLAN BIOSCIENCES.

-Turbidimétrie laser SPAPLUS



- Congélateur Jouan (-80 ° C).

### ANNEXE 3 : traitement :

#### L'anti vitamines K (AVK) :

Les anti vitamines K (AVK) sont des médicaments anticoagulants largement utilisés. Cette famille d'anticoagulants est utilisée pour traiter des pathologies fréquentes telles que les cardiopathies emboligènes, Certains troubles du rythme cardiaque comme l'arythmie complète par fibrillation auriculaire, certaines valvulopathies, Certains troubles du rythme cardiaque comme l'arythmie complète par fibrillation auriculaire, les thromboses veineuses profondes, phlébite, Prévention des maladies thromboemboliques OHJrécidivantes et l'embolie pulmonaire. Dans la majorité des cas, un traitement chronique peut être indiqué. La gestion du traitement par AVK est délicate du fait d'une marge thérapeutique étroite tableau 1.[131]

**Tableau 17: Antagonisme de vitamines K (AVK) [131].**

<b>Propriétés</b>	<b>Inhibent les facteurs II, VII, IX et X et des protéines C et S. Début d'action : 72h</b>
<b>Médicaments</b>	<i>Warfarine (Coumadine®). Fluindione (Préviscan®). Acénocoumarol (Sintrom®, Minisintrom®)</i>
<b>Effets indésirables</b>	<b>Manifestations hémorragiques de gravité variable</b> <b>Accidents allergiques</b> <b>Nécroses cutanées</b>
<b>Contre-indications</b>	<b>Insuffisance hépatique ou rénale sévère</b> <b>Grossesse pendant le 1er trimestre et les dernières semaines</b> <b>Accident vasculaire cérébral récent</b> <b>Lésions hémorragiques ou à risque hémorragique</b> <b>Ulcère gastroduodéal</b> <b>Dissection aortique</b> <b>Épanchements péricardiques</b> <b>Association avec des anti-inflammatoires et antiagrégants plaquettaires</b>
<b>Antidotes</b>	<b>PPSB (complexe prothrombique humain) si saignements sévères (Kaskadil®, Octaplex®, Kanokad®)</b>
<b>Interactions</b>	<b>Interactions médicamenteuses : Anti-inflammatoire non stéroïde (AINS), Corticothérapie à haute dose, Amiodarone (Cordarone),</b>

	<p><b>Cimétidine (Tagamet), Sulfamides anti-bactériens, Rifampicine, Allopurinol, Barbituriques, Carbamazépine et Certains diurétiques.</b></p> <p><b>Aliments : le chou, les épinards, le foie, la salade verte ou encore les tomates.</b></p>
<b>Administration</b>	<p><b>Le relai de l'héparine par l'antivitamine K se fait sur plusieurs jours et nécessite pendant cette période d'avoir une coprescription d'héparine et d'AVK. Tant que l'INR n'a pas atteint sa valeur cible, le traitement par héparine ne doit pas être arrêté.</b></p> <p><b>Administration quotidienne au même moment de la journée, en une seule prise, de préférence le soir</b></p> <p><b>Éducation thérapeutique du patient essentielle</b></p> <p><b>Ne pas doubler la dose en cas d'oubli d'une prise</b></p>
<b>Surveillance</b>	<p><b>Surveillance biologique : INR ou TP (l'INR augmente et le TP baisse en cas de surdosage)</b></p> <p><b>Surveillance générale : Risque hémorragique : épistaxis, gingivorragies, hématurie, rectorragie, hématomes spontanés</b></p> <p><b>Disparition des signes cliniques de thrombose</b></p> <p><b>Signes de surdosage (INR trop élevé)</b></p> <p><b>Carnet de suivi du traitement par AVK et suivie des INR</b></p>

### **Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :**

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont un mélange inhomogène de chaînes polysaccharidiques obtenues par fractionnement chimique ou enzymatique de l'héparine standard. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) appartiennent à la classe des anticoagulants injectables. Elles sont administrées par voie sous-cutanée Elles diffèrent des héparines standards par leur structure et leur poids moléculaire. cela leur permet d'avoir une action prolongée et un délai d'action plus long par rapport à l'héparine standard[132].

**Indications : Traitement curatif :** Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, Infarctus du myocarde et angor instable à la phase aiguë et Embolies artérielles extracérébrales

**Traitement préventif :** Prévention des accidents thromboemboliques veineux[132]

### **Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :**

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont un mélange inhomogène de chaînes polysaccharidiques obtenues par fractionnement chimique ou enzymatique de l'héparine standard. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) appartiennent à la classe des anticoagulants injectables. Elles sont administrées par voie sous-cutanée. Elles diffèrent des héparines standards par leur structure et leur poids moléculaire. Cela leur permet d'avoir une action prolongée et un délai d'action plus long par rapport à l'héparine standard[132].

**Indications : Traitement curatif :** Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, Infarctus du myocarde et angor instable à la phase aiguë et Embolies artérielles extracérébrales

**Traitement préventif :** Prévention des accidents thromboemboliques veineux[132]

**Tableau 3 : héparine de bas poids moléculaire (HBPM) :**

<b>Médicaments</b>	<b>Enoxaparine (Lovenox®), Daltéparine (Fragmine®), Nadroparine (Fraxiparine®), Tinzaparine (Innohep®)</b>
<b>Effets indésirables</b>	<b>Risque hémorragique Thrombopénie Hématome au point d'injection Douleur au point d'injection</b>
<b>Contre-indications</b>	<b>Allergie ou hypersensibilité Situation ou risque hémorragique Antécédent de thrombopénie Insuffisance rénale sévère</b>
<b>Antidotes</b>	<b>Sulfate de protamine (Protamine®)</b>
<b>Administration</b>	<b>Injection par voie sous-cutanée Administration au même moment de la journée Injection au niveau de la ceinture abdominale, en alternant à droite et à gauche Ne pas purger les bulles d'air présentes dans les seringues pré-remplies</b>
<b>Surveillance</b>	<b>Dosage des plaquettes 2 fois par semaine Dosage du TCA ou de l'activité anti-Xa (héparinémie) pour le traitement curatif tous les jours et 4 à 6h après mise en route du</b>

	<p><b>traitement et chaque changement de dose. TCA entre 1,5 et 3 fois le témoin. Héparinémie entre 0,2 et 0,6 UI/ml</b></p> <p><b>Surveillance du risque hémorragique par la détection d'hématomes ou de saignements spontanés</b></p>
--	---

### **Héparines non fractionnées HNF :**

L'héparine est un micropolysaccharide sulfaté naturel, extrait d'organes animaux dont le poids moléculaire est compris entre 5 000 et 30 000 Da. Cette macromolécule est administrée par voie injectable (intraveineuse ou sous-cutanée) car elle est détruite si elle est absorbée par voie orale. L'héparine est une substance naturelle qui neutralise les facteurs IIa (thrombine) et Xa.

Les héparines non fractionnées sont utilisées dans le traitement curatif des complications Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, Phase aiguë de l'infarctus du myocarde, angor instable, Embolies artérielles extracérébrales, Certains cas de coagulopathies. Ou dans leur prévention lors de chirurgies à risque. Prévention des accidents thromboemboliques veineux et artériels, Héparinisation des circuits de perfusion circulation extra corporelle et épuration extra-rénale. Il en résulte un effet anticoagulant puissant qui dépend de la concentration d'héparine, de la concentration d'antithrombine et de celles des facteurs de coagulation. Elle a pour but de stopper l'extension d'un thrombus déjà constitué et de prévenir la formation de thrombus dans d'autres vaisseaux partiellement obstrués.[133]

**Tableau 3 : héparine non fractionnée (HNF) [133].**

<b>Médicaments</b>	<i>Héparine calcique (Calciparine®) , Héparine sodique (Héparine Choay®)</i>
<b>Effets indésirables</b>	<p><b>Risque hémorragique</b></p> <p><b>Thrombopénies Précoces (avant J5) modérées, spontanément résolutive et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement. Ou Sévères, rares et tardives (entre J6 et J25) avec thromboses artérielles et/ou veineuses fréquentes : arrêt hépatite, surveillance rapprochée et relais par AVK.</b></p> <p><b>Ostéoporose si traitement de longue durée</b></p>

<b>Contre-indications</b>	<b>Manifestations hémorragiques</b> <b>Anomalies de la coagulation à risque hémorragique (ex: hémophilie)</b> <b>Ulcère gastro-duodéal actif</b> <b>Insuffisance hépatique ou rénale importante</b> <b>Accident vasculaire cérébral hémorragique</b> <b>Post-opératoire d'une chirurgie du cerveau ou de la moelle épinière</b> <b>Relatives aux résultats de la numération plaquettaire et de l'hémostase</b>
<b>Antidotes</b>	<i>Sulfate de protamine (Protamine®)</i>
<b>Administration</b>	<b>Le traitement ne doit pas durer plus de 10 jours, au-delà relai par AVK</b> <b>L'héparine calcique s'administre 2 à 3 fois par jour par voie sous-cutanée à raison de 500 UI/kg/24h</b> <b>L'héparine sodique s'administre par voie intraveineuse continue en pousse seringue électrique à raison de 400-600 UI/kg/24h</b>
<b>Surveillance</b>	<b>Risque hémorragique par la détection des saignements (hémoptysies, gingivorragies, hématomes, hématuries, ménorragies ...), de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.</b> <b>Taux de plaquettes 2 fois par semaine pour détecter toute thrombopénie.</b> <b>TCA ou activité anti-Xa (héparinémie) dès H6 après le début du traitement : tous les jours et 4 à 6 heures après chaque changement de dose. Le TCA doit être entre 1,5 et 3 fois le témoin. L'héparinémie doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/ml.</b>

## 6. BIBLIOGRAPHIE :

- [1] Mouna Samouche, Mohamed Bilal Moumni, Houda Elasri, et Imane T , Moncef Hassani Amrani, « Syndrome des anticorps anti-phospholipides : critères diagnostiques et conduite à tenir pratique au laboratoire Antiphospholipid syndrome: diagnostic criteria and practical laboratory management », Volume ~ Issue 5 ( ) pp: 11-17 2022.
- [2] L.Arnaud, Z. Amoura, « Syndrome des anticorps antiphospholipides. » EMC 2012.
- [3] « Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus : meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation* 2011 ; 124 : 215–24. »
- [4] « La Lettre du Cardiologue • N° 522-523 - février-mars 2019 L.D. Azoulay\*, F. Cohen Aubart\*, Z. Amoura ».
- [5] G. Porcu, T. D. Lapparent, et J. Banet, « Anticorps antiphospholipides et infertilité : revue de la littérature - Antiphospholipid antibodies and sterility: a review », 2004.
- [6] H. Ksouri, F. Mellouli, et M. Béjaoui, « [Antiphospholipid syndrome: pathophysiology and clinicobiological aspects] », *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, vol. 85, p. 91-105, févr. 2008.
- [7] L. D. Azoulay, F. C. Aubart, et Z. Amoura, « Syndrome des anticorps antiphospholipides : diagnostic et traitement », *MISE AU POINT*.
- [8] J. Sibilia, « Auto-anticorps : intérêt diagnostique et pronostique en réanimation médicale », © 2002 *Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS*, p. 10, 2002, doi: jean.sibilia@chru-strasbourg.fr (J. Sibilia).
- [9] « 2001-Bioforma-22-Syndrome des anti-phospholipides.pdf ». Consulté le: 4 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://lesbiologistesmedicaux.fr/images/cahiers/2001-Bioforma-22-Syndrome%20des%20anti-phospholipides.pdf>
- [10] « PHOSPHOLIPIDES.pdf ». Consulté le: 9 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PHOSPHOLIPIDES.pdf>
- [11] A. Leimgruber, D. Périard, P.-A. Bart, C. A. Deruaz, et F. Spertini, « Le syndrome des antiphospholipides », *Rev Med Suisse*, vol. 2471, p. 438-442, févr. 2004.
- [12] « 0042F.pdf ». Consulté le: 9 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0042F.pdf>
- [13] A. R. Futura, « Définition | Phospholipide | Futura Santé », *Futura*. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-phospholipide-14264/> (consulté le 17 juin 2023).
- [14] S. Désage et Y. Dargaud, « Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2020, n° 520, p. 34-41, mars 2020, doi: 10.1016/S1773-035X(20)30096-4.
- [15] M. Ben Hamad *et al.*, « Particularités du syndrome des antiphospholipides primitif chez le sujet âgé », *Rev. Médecine Interne*, vol. 41, p. A146, déc. 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.10.247.
- [16] N. Costedoat-Chalumeau *et al.*, « Grossesse et syndrome des antiphospholipides », *Rev. Médecine Interne*, vol. 33, n° 4, p. 209-216, avr. 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2012.01.003.
- [17] « Syndrome des antiphospholipides ». <https://www.slideshare.net/happpppy/syndrome-des-antiphospholipides> (consulté le 22 juin 2023).

- [18] J. Masliah-Planchon et L. Darnige, « Anticorps antiphospholipides et hémostasie », *Rev. Médecine Interne*, vol. 33, n° 4, p. 181-188, avr. 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2011.10.008.
- [19] « Hemostasie Virginie avril 2013-1.pdf ».
- [20] « hemostasie\_polycop.pdf ».
- [21] « mbc120005.pdf ».
- [22] « Physiologie de l'hémostasie · devsante.org ». <https://devsante.org/articles/physiologie-de-l-hemostasie/> (consulté le 17 juin 2023).
- [23] M. Démarchez, « La phase vasculaire de la cicatrisation cutanée », <https://biologiedelapeau.fr>, 19 avril 2014. <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article77> (consulté le 1 juin 2023).
- [24] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al, . « International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) », 4 février 2006.
- [25] PIETTE JC, CACOUB P, « Antiphospholipid syndrome in the elderly: caution. *Circulation* 1998 ; 97 : 2195-2196. ».
- [26] j Sibilía, *La Lettre du Rhumatologue - n° 283 -*. 2002.
- [27] « IMPRIMER 13-10 2.pdf ». Consulté le: 17 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ummo.dz/dspace/bitstream/handle/ummo/14905/IMPRIMER%2013-10%202.pdf?sequence=1>
- [28] « SAPL (Syndrome des antiphospholipides) – CRMR des maladies auto-immunes de Strasbourg (RESO) ». <https://maladie-autoimmune.fr/sapl-syndrome-antiphospholipides/> (consulté le 17 juin 2023).
- [29] P. N. Bardin, « Les auto-anticorps anti-phospholipides et la Covid-19 », 2022.
- [30] E. Masson, « Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/103282/physiopathologie-du-syndrome-des-antiphospholipide> (consulté le 17 juin 2023).
- [31] A. Cederholm et J. Frostegård, « Annexin A5 in cardiovascular disease and systemic lupus erythematosus », *Immunobiology*, vol. 210, n° 10, p. 761-768, 2005, doi: 10.1016/j.imbio.2005.10.007.
- [32] « Syndrome des anticorps antiphospholipides - Hématologie et oncologie », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/maladie-thrombotique/syndrome-des-anticorps-antiphospholipides> (consulté le 17 juin 2023).
- [33] « C09051117.pdf ».
- [34] H. Ksouri, F. Mellouli, et E. M. Bejaoui, « LE SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES : PHYSIOPATHOLOGIE ET ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES », 2008.
- [35] « Dimers of beta 2-glycoprotein I increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2' - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12807892/> (consulté le 17 juin 2023).
- [36] T. Shi *et al.*, « Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V », *Arthritis Rheum.*, vol. 54, n° 8, p. 2558-2567, août 2006, doi: 10.1002/art.21968.
- [37] J. Masliah-Planchon et L. Darnige, « Anticorps antiphospholipides et hémostasie. *Rev. Médecine Interne*. », vol. 33, n° 4, p. 181-188, 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2011.10.008.

- [38] M. Sorice *et al.*, « Anti-beta2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts », *Arthritis Rheum.*, vol. 56, n° 8, p. 2687-2697, août 2007, doi: 10.1002/art.22802.
- [39] « Anticoagulation dans le syndrome antiphospholipide | Louvain Médical ». <https://www.louvainmedical.be/fr/article/anticoagulation-dans-le-syndrome-antiphospholipide> (consulté le 17 juin 2023).
- [40] A. Chedid *et al.*, « Phospholipid antibodies in alcoholic liver disease », *Hepatology*, vol. 20, n° 6, p. 1465-1471, déc. 1994, doi: 10.1002/hep.1840200614.
- [41] Y. Zuo, H. Shi, C. Li, et J. S. Knight, « Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective », *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 133, n° 8, p. 929-940, avr. 2020, doi: 10.1097/CM9.0000000000000705.
- [42] « Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 34, n° 5, p. 513, sept. 2005, doi: 10.1016/S0368-2315(05)82867-4.
- [43] M. E et R. Eh, « Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant », *Blood*, vol. 74, n° 7, nov. 1989, Consulté le: 17 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2508795/>
- [44] J. J. Manson et D. A. Isenberg, « Antiphospholipid syndrome », *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 35, n° 7, p. 1015-1020, juill. 2003, doi: 10.1016/S1357-2725(02)00313-8.
- [45] ALARÇON-SEGOVIA D, PEREZ-VASQUEZ ME, et VILLA AR, DRENKARD C, CABIÉDES J, « Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992 ; 21 : 275-85. ».
- [46] L. Darnige, « Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides », *J. Mal. Vasc.*, vol. 40, n° 5, p. 293, sept. 2015, doi: 10.1016/j.jmv.2015.07.008.
- [47] Zahir AMOURA1 *et al.*, *PNDS Syndrome des Anti-Phospholipides de l'adulte et de l'enfant*. 2022.
- [48] Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, et Szegedi G, Kiss E, « Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* », in *Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. Lupus*, 2007, p. 16 : 39\_45.
- [49] Joste V, et al, « Diagnostic biologique de syndrome des antiphospholipides : des criteres à la pratique . *Rev Med Interne* », 2017.
- [50] J. Arvieux, L. Darnige, et F. Sarrot-Reynauld, « Les nouvelles cibles des anticorps << antiphospholipides >> », *Rev. Médecine Interne*, vol. 18, n° 4, p. 292-302, avr. 1997, doi: 10.1016/S0248-8663(97)84014-3.
- [51] Bowie EJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA, « Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulant. *J Clin invest* 1963; 62:416-30. ».
- [52] O Meyer., « Syndrome des antiphospholipides EMC (Elsevier Masson SAS , Paris) , 2010. ».
- [53] Olga NAHAS, Lina SERHAL, Myrna GERMANOS, Stéphanie ABOU NAKAD, Georges et MAALOUY, Fady HADDAD, Aline THME., « Syndrome des antiphospholipides a propos de 30 cas. *Lebanese Medical Journal* 2016 Vol.64 Issue 2, pp.78-83 ».
- [54] « 2001-Bioforma-22-Syndrome des anti-phospholipides.pdf ». Consulté le: 9 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://lesbiologistesmedicaux.fr/images/cahiers/2001-Bioforma-22-Syndrome%20des%20anti-phospholipides.pdf>

- [55] Robert A.S. Roubey, « Syndrome des antiphospholipides . Medecine interne de Nitter », 2011.
- [56] D. Périard, P.-A. Bart, C. A. Deruaz, F. Spertini, et A. Leimgrube, « Médecine&Hygiène 2471 », févr. 2004.
- [57] S. D'Ippolito et al., « Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old Defined disorder. Autoimmunity Reviews », 2014.
- [58] N. Costedoat-Chalumeau G. Guettrot-Imbertb, V. Leguernc, G. Lerouxa, D. Le Thi, Huong, B. Wechsler, N. Morel, D. Vauthier-Brouzesd, M. Dommergues, A. Cornet O., et Aumaître O. Pourrat, J.-C. Piette , J. Nizard., « Grossesse et syndrome des antiphospholipides La Revue de médecine interne 33 (2012) 209–216 ».
- [59] Masliah-Planchon J, Darnige L., « Anticorps antiphospholipides et hémostasé. La Revue de médecine interne 2012; 33 : 181–188 ».
- [60] AshersonRA, CerveraR, deGrootPG, ErkanD, BoffaMC, PietteJC, et al., « Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. » Lupus2003; : –4 530.
- [61] Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al, « Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multi-centre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis », 2015.
- [62] H. B. de Laat, Ronald H. W.H. derksen et P. G., « De Groot. B 2 glycoprotein I, the playmaker of the antiphospholipid syndrome, Clinical immunology 112 (2004) 161 \_ 168 ».
- [63] DESCHIENS MA, CONARD J, HORELLOU MH et al., « Coagulation studies, factor V Leiden and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. Stroke 1996 ; 27 : 1724-1730 ».
- [64] HACHULLA E, MICHON-PASTUREL U, LEYS D et al., « Cerebral magnetic resonance imaging in patients with or without antiphospholipid antibodies. Lupus 1998 ; 7 : 124-131. ».
- [65] Francès C, Piette JC., « The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. J Autoimmun », n ; (2):139–43 2000.
- [66] Jalal El Benayel,1 *et al.*, « Le syndrome de Sneddon », Presse Med. ; 42: 138–144 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés 2013.
- [67] W Miesbach, A Gilinger, B Gokpinar, D Claus, I Scharrer, « Pravalence of antiphospholipid antibodies in patients with neurological symptoms, Clin. Neuro. And Neurosurg. 108 (2006) 135\_142 ».
- [68] C.M. Yelnik , M. Lambert ,E. Hachulla, « Manifestations neurologiques centrales du syndrome des anticorps antiphospholipides Pratique Neurologique – », 2015.
- [69] Stojanovich L, Kontic M, Smiljanic D, Djokovic A, Stamenkovic B, Marisavljevic D., « Association between non-thrombotic neuro-logical and cardiac manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol 2013;31(5):756–60. ».
- [70] 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. ».
- [71] C. FrAnCèS, Service de Dermatologie-Allergologie, et Hôpital Tenon, PARIS., « réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie ». 225\_Septembre 2013\_Cahier 1.
- [72] C. Francès, S. Barete , A. Soria, « Manifestations dermatologiques du syndrome des antiphospholipides La Revue de médecine interne 33 », 2012.
- [73] C. Francès, « Manifestations cutanées du syndrome des antiphospholipides Article in press, La Revue de médecine interne », 2015.

- [74] A. Cavazzana *et al.*, « Relation entre les anticorps antiphospholipides et les caractéristiques cliniques de la syndrome des antiphospholipides avec morbidité obstétricale », *Abstracts / Revue du Rhumatisme* », 2007.
- [75] Pelletier S, LANDI B, PIETTE JC ET AL, « the antiphospholipid syndrome as the second cause of non tumorous budd chiari syndrome », *J hepatol* 1994 ».
- [76] ASHERSON RA, CERVERA R, « antiphospholipid antibodies and the lung. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 62-66. ».
- [77] KARMOCHKINEM, CACOUB P, DORENT R *et al.*, « High prevalence of antiphospholipid antibodies in precapillary pulmonary hypertension *J. Rheumatol* 1996 ; 23 : 286-290. ».
- [78] Jean SIBILIA, Service de Rhumatologie - CHU Strasbourg - Hôpital de Hautepierre, « Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) Aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques », sept. 2001.
- [79] Gordana Suvajac, Ljudmila Stojanovich, Svetislav Milenkovich., « Ocular manifestations in antiphospholipid syndrome, *Auto immunity reviews* 6 », 409-414 2006.
- [80] E. Masson, « Anticorps antiphospholipide, syndrome des anticorps antiphospholipides et infections virales », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/199425/anticorps-antiphospholipide-syndrome-des-anticorps> (consulté le 17 juin 2023).
- [81] D. L. Darnige, « Syndrome catastrophique des antiphospholipides ».
- [82] D. Sène, J.-C. Piette, et P. Cacoub, « Anticorps antiphospholipide, syndrome des anticorps antiphospholipides et infections virales », *Rev. Médecine Interne*, vol. 30, n° 2, p. 135-141, févr. 2009, doi: 10.1016/j.revmed.2008.05.020.
- [83] S. Weber et N. Bardin, « Auto-anticorps anti-phospholipides et Covid-19 », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2022, n° 543, p. 70-75, juin 2022, doi: 10.1016/S1773-035X(22)00218-0.
- [84] « Covid-19 : un anticorps auto-immun à l'origine du risque de thrombose ». <https://www.pourquoidoctor.fr/Articles/Question-d-actu/34330-Covid-19-anticorps-auto-immun-l-origine-risque-thrombose> (consulté le 17 juin 2023).
- [85] B. Visseaux, J. Masliah-Planchon, A.-M. Fischer, et L. Darnige, « Antiphospholipid syndrome diagnosis: An update », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 69, p. 411-8, août 2011, doi: 10.1684/abc.2011.0592.
- [86] I. Tlamçani et G. Y. S. Benjelloun, « Diagnostic biologique du syndrome des anticorps antiphospholipides », *J. Maroc. Sci. Médicales*, vol. 20, n° 2, Art. n° 2, juin 2016, doi: 10.48401/IMIST.PRSM/jmsm-v20i2.1633.
- [87] C. Ribl, « Interprétation du dosage des anticorps anti-phospholipides », *2020 204546*, vol. 20, n° 4546, p. 648-650, nov. 2020.
- [88] V. Salle *et al.*, « Étude prospective de prévalence des anticorps antiphospholipides conventionnels dans une population de sujets sains », *Rev. Médecine Interne*, vol. 42, p. A65, juin 2021, doi: 10.1016/j.revmed.2021.03.274.
- [89] M. Sanmarco, « Exploration biologique du syndrome des antiphospholipides », *M ISE AU POINT*, n° 283, p. 6, 2002.
- [90] M. Miyara, M.-C. Diemert, Z. Amoura, et L. Musset, « Anticorps antiphospholipides en pratique », *Rev. Médecine Interne*, vol. 33, n° 4, p. 176-180, avr. 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2011.09.018.
- [91] « Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale ». Consulté le: 13 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/26/0a3dd540e79cb3afd200e3e0e627dc61-1.pdf>

- [92] M. E. Cronin, R. M. Biswas, C. Van der Straeten, T. A. Fleisher, et J. H. Klippel, « IgG and IgM anticardiolipin antibodies in patients with lupus with anticardiolipin antibody associated clinical syndromes », *J. Rheumatol.*, vol. 15, n° 5, p. 795-798, 1988.
- [93] S. Cowchock, J. Fort, S. Munoz, R. Norberg, et W. Maddrey, « False positive ELISA tests for anticardiolipin antibodies in sera from patients with repeated abortion, rheumatologic disorders and primary biliary cirrhosis: correlation with elevated polyclonal IgM and implications for patients with repeated abortion. », *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 73, n° 2, p. 289-294, août 1988.
- [94] M. Baerenfaenger et B. Meyer, « Simultaneous characterization of SNPs and N-glycans from multiple glycosylation sites of intact  $\beta$ -2-glycoprotein-1 (B2GP1) by ESI-qTOF-MS », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Proteins Proteomics*, vol. 1867, n° 6, p. 556-564, juin 2019, doi: 10.1016/j.bbapap.2019.03.007.
- [95] V. Joste, M.-A. Dragon-Durey, et L. Darnige, « Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique », *Rev. Médecine Interne*, vol. 39, n° 1, p. 34-41, janv. 2018, doi: 10.1016/j.revmed.2017.02.006.
- [96] Y. C. Ho, K. D. K. Ahuja, H. Körner, et M. J. Adams, «  $\beta$ 2GP1, Anti- $\beta$ 2GP1 Antibodies and Platelets: Key Players in the Antiphospholipid Syndrome », *Antibodies*, vol. 5, n° 2, Art. n° 2, juin 2016, doi: 10.3390/antib5020012.
- [97] I. Buchholz *et al.*, « Specific domain V reduction of beta-2-glycoprotein I induces protein flexibility and alters pathogenic antibody binding », *Sci. Rep.*, vol. 11, n° 1, p. 4542, févr. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-84021-2.
- [98] S. Zhang *et al.*, « Evaluation of the diagnostic potential of antibodies to beta2-glycoprotein 1 domain 1 in Chinese patients with antiphospholipid syndrome », *Sci. Rep.*, vol. 6, n° 1, Art. n° 1, avr. 2016, doi: 10.1038/srep23839.
- [99] V. Pengo *et al.*, « Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 7, n° 10, p. 1737-1740, oct. 2009, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x.
- [100] M. Martinuzzo, R. Forastiero, et L. Carreras, « Diagnostic des anticoagulants circulants de type lupique », *Hématologie*, vol. 2, n° 3, p. 211-6, juin 1996.
- [101] I. Tlamçani et G. Y. S. Benjelloun, « Diagnostic biologique du syndrome des anticorps antiphospholipides », *J. Maroc. Sci. Médicales*, vol. 20, n° 2, Art. n° 2, juin 2016, doi: 10.48401/IMIST.PRSM/jmsm-v20i2.1633.
- [102] V. Salle, « Syndrome des antiphospholipides « séronégatif » : mythe ou réalité ? », *Rev. Médecine Interne*, vol. 41, n° 4, p. 265-274, avr. 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.02.005.
- [103] A. Delarue, M.-A. Dragon-Durey, et L. Darnige, « Apport de la détection des anticorps antiphosphatidylsérine/prothrombine (aPS/PT) dans le diagnostic et la prise en charge du syndrome des antiphospholipides (SAPL) », *Rev. Médecine Interne*, vol. 43, n° 9, p. 545-551, sept. 2022, doi: 10.1016/j.revmed.2022.04.031.
- [104] J. H. Rand, « Antiphospholipid Antibody-mediated Disruption of the Annexin-V Antithrombotic Shield: a Thrombogenic Mechanism for the Antiphospholipid Syndrome », *J. Autoimmun.*, vol. 15, n° 2, p. 107-111, sept. 2000, doi: 10.1006/jaut.2000.0410.
- [105] T. Ghelfenstein Ferreira *et al.*, « L'intérêt de la résistance à l'Annexine-A5 et des anticorps non conventionnels dans le diagnostic du syndrome des antiphospholipides séronégatif », *Rev. Médecine Interne*, vol. 39, p. A111, déc. 2018, doi: 10.1016/j.revmed.2018.10.025.
- [106] M. Serrano, J. A. Martinez-Flores, G. L. Norman, L. Naranjo, J. M. Morales, et A. Serrano, « The IgA Isotype of Anti- $\beta$ 2 Glycoprotein I Antibodies Recognizes Epitopes

- in Domains 3, 4, and 5 That Are Located in a Lateral Zone of the Molecule (L-Shaped) », *Front. Immunol.*, vol. 10, 2019, Consulté le: 5 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01031>
- [107] H. Meijide, S. Sciascia, G. Sanna, M. A. Khamashta, et M. L. Bertolaccini, « The clinical relevance of IgA anticardiolipin and IgA anti- $\beta$ 2 glycoprotein I antiphospholipid antibodies: A systematic review », *Autoimmun. Rev.*, vol. 12, n° 3, p. 421-425, janv. 2013, doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.002.
- [108] « SAPL : Critères diagnostiques et classification », *Eurofins Biomnis*. <https://www.eurofins-biomnis.com/campus-coagulation/syndrome-des-antiphospholipides/sapl-criteres-diagnostiques-classification/> (consulté le 28 avril 2023).
- [109] N. Costedoat-Chalumeau *et al.*, « Grossesse et syndrome des antiphospholipides », *Rev. Médecine Interne*, vol. 33, n° 4, p. 209-216, avr. 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2012.01.003.
- [110] A. Terre *et al.*, « Syndrome des antiphospholipides séronégatif : résultats de la recherche d'antiphospholipides non conventionnels dans une série rétrospective de 391 patients », *Rev. Médecine Interne*, vol. 41, p. A8, déc. 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.10.019.
- [111] F. Joalland *et al.*, « Syndrome des antiphospholipides “séronégatif”, syndrome catastrophique, nouveaux anticoagulants : enseignements d'une observation de prise en charge difficile », *Rev. Médecine Interne*, vol. 35, n° 11, p. 752-756, nov. 2014, doi: 10.1016/j.revmed.2014.04.012.
- [112] R. Cervera, F. Conti, A. Doria, L. Iaccarino, et G. Valesini, « Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? », *Autoimmun. Rev.*, vol. 11, n° 8, p. 581-584, juin 2012, doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.017.
- [113] L. ARNAUD et Z. AMOURA, « PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU SAPL : MISE AU POINT », *MÉDECINE SCIENCES PUBLICATIONS/LAVOISIER – ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES 2011*, Service de médecine interne 2, Centre National de Référence Lupus Systémique et Syndrome des Anticorps antiphospholipides, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM UMR-S 945, Paris. UPMC Université Paris 06., p. 42-58, 2011.
- [114] L. Arnaud, « PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU SAPL : MISE AU POINT », *MISE AU POINT*, p. 42-58, 2011.
- [115] D. Wahl, C. Perret-Guillaume, et J.-C. Piette, « Traitement des complications thrombotiques du syndrome des anticorps antiphospholipides : éclairages des essais thérapeutiques récents et zones d'ombre », *Rev. Médecine Interne*, vol. 29, n° 9, p. 731-734, sept. 2008, doi: 10.1016/j.revmed.2008.05.013.
- [116] M. Chrysafi et A. Casini, « Antithrombotiques dans le syndrome des anticorps antiphospholipides thrombotique », *Rev. Médicale Suisse*, vol. 14, n° 630, p. 2198-2201, 2018, doi: 10.53738/REVMED.2018.14.630.2198.
- [117] C.-M. Yelnik, « Grossesse et syndrome des antiphospholipides », *JMV-J. Médecine Vasc.*, vol. 44, n° 2, p. 120, mars 2019, doi: 10.1016/j.jdmv.2018.12.064.
- [118] L. Arnaud et Z. Amoura, « Médecine interne et réanimation — Le syndrome catastrophique des antiphospholipides », *Réanimation*, vol. 20, n° 2, p. 305-312, janv. 2011, doi: 10.1007/s13546-010-0108-z.
- [119] S. Zuily, « AOD dans le SAPL », *JMV-J. Médecine Vasc.*, vol. 46, n° 5, Supplement, p. S39, oct. 2021, doi: 10.1016/j.jdmv.2021.08.088.

- [120] Y. Benhamou, « Traitement du syndrome des antiphospholipides, place des anticoagulants oraux directs », *JMV-J. Médecine Vasc.*, vol. 44, n° 2, p. 120-121, mars 2019, doi: 10.1016/j.jdmv.2018.12.065.
- [121] « Petitpierre S, Aubert V, Leimgruber A, Spertini F, Bart P-A. Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne. *Rev Med Suisse.* 2009 ;5:823–31 ».
- [122] « Bertrand, S., & Dussol, B. (2016). Techniques d'immunofluorescence : principes et applications. *Annales de biologie clinique*, 74(6), 685-701. »,
- [123] « Meroni, P. L., Bizzaro, N., Cavazzana, I., Borghi, M. O., & Tincani, A. (2014). HEp-2 cells: origin, characteristics and use as a substrate for testing ANA sera. *Journal of Autoimmunity*, 51, 1-6. »,
- [124] « Engvall, E., & Perlmann, P. (2015). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. *Methods in Molecular Biology*, 1318, 1-14 ».
- [125] « Olga NAHAS, Lina SERHAL, Myrna GERMANOS, Stéphanie ABOU NAKAD, Georges MAALOUY, Fady HADDAD, Aline THME. Syndrome des antiphospholipides a propos de 30 cas. *Lebanese Medical Journal* 2016 Vol.64 Issue 2, pp.78-83 »,
- [126]. « 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 ».
- [127]. « 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 ».
- [128] « 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 ».
- [129] « Marie Christine Béné, Jean-Daniel Lelièvre, Jean Sibilia, Association des Collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française. *IMMUNOPATHOLOGIE.* s.l. : Elsevier Masson, 2015 ».
- [130] « O. NAHAS et al. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES.À PROPOS DE 30 CAS. s.l. : *Journal Médical Libanais* 2016, 2016. pp. 78-83. Vol. 64. »
- [131] ficheside, « Antivitamines K », *Fiches IDE*. <https://www.fiches-ide.fr/medicaments/antivitamines-k/> (consulté le 20 mai 2023).
- [132] ficheside, « Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) », *Fiches IDE*. <https://www.fiches-ide.fr/medicaments/heparines-de-bas-poids-moleculaire-hbpm/> (consulté le 20 mai 2023).
- [133] C. Fiche, « Héparines standards non fractionnées - Médicaments », *Fiches IDE*. <https://www.fiches-ide.fr/medicaments/heparines-non-fractionnees-hnf/> (consulté le 20 mai 2023).