

AC ANTI-CARDIOLIPINE

DEFINITION

La cardiolipine, ou diphosphatidylglycerol, est un phospholipide présent dans le plasma (associé aux lipoprotéines) et dans la membrane interne mitochondriale.

Les anticorps anti-cardiolipine (aCL) appartiennent à la famille très hétérogène des anticorps anti-phospholipides (les termes « cardiolipine » et « cardiolipide » (appellation française) s'utilisent indifféremment).

Il convient de distinguer 2 types d'anticorps : les anticorps dirigés contre la cardiolipine seule, et les anticorps dirigés contre un complexe cardiolipine/cofacteurs protéiques, le support de cette activité cofacteur étant le plus souvent la $\beta 2$ glycoprotéine I ($\beta 2$ GPI) (cf. *fiche correspondante*), ou bien la prothrombine, l'annexine V....

BIOPATHOLOGIE

Les Ac anti-phospholipides, notamment les aCL, peuvent être retrouvés dans des pathologies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique (LES), mais aussi souvent dans d'autres situations, infectieuses, néoplasiques, iatrogènes ou physiologiques (Tableau I). Les aCL associés à des pathologies infectieuses sont en général transitoires et sans conséquence thrombotique. En revanche, leur présence persistante à taux significatif associée à des thromboses veineuses et/ou artérielles et des fausses couches répétées, définit le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) (Tableau II). Les critères préliminaires de classification du SAPL, définis en 1999 à Sapporo ont été réexaminés à l'occasion du XIIème Symposium international sur les anticorps antiphospholipides (2006). Dans les critères biologiques, les anticorps anti- $\beta 2$ GPI (IgG et IgM) ont été ajoutés aux anticorps anti-cardiolipine. Le délai entre 2 prélèvements pour vérifier la persistance des critères biologiques est passé de 6 semaines à 12 semaines. Le SAPL est défini par l'association d'au moins un critère clinique et un critère biologique.

Le SAPL est dit « primaire » s'il n'est associé à une aucune autre pathologie auto-immune, alors qu'il est qualifié de « secondaire » s'il est associé à une autre pathologie (LES). Un SAPL primaire peut, au cours du temps, évoluer en SAPL secondaire.

Une forme rare et très grave est le syndrome catastrophique des anti-phospholipides qui constitue une urgence médicale. Des signes biologiques de CIVD peuvent être associés.

Le développement de tests ELISA a permis d'observer que les aCL étaient fréquemment retrouvés chez des patients lupiques ayant par ailleurs des manifestations thrombotiques sévères. Néanmoins, une grande hétérogénéité clinique a rapidement été constatée, certains sujets ayant des aCL en dehors de toute manifestation clinique. Cette observation a permis, dès 1990, de distinguer deux types d'auto-anticorps : des anticorps dirigés contre les phospholipides anioniques (cardiolipine) seuls et des anticorps dirigés contre un complexe cardiolipine/cofacteur protéique. Le support de cette activité cofacteur s'est révélée être la $\beta 2$ glycoprotéine, apportée initialement par les sérums animaux de veau ou de bœuf contenus dans les tampons de saturation des tests ELISA. Ainsi, en fonction du réactif utilisé et plus particulièrement de la composition des tampons de dilution et/ou de saturation (sérums animaux, gélatine), sont détectés soit des anticorps anti-cardiolipine $\beta 2$ GPI-dépendants, soit des anticorps anti-cardiolipine $\beta 2$ GPI-indépendants (mis en évidence par des tests en l'absence de cofacteurs). C'est pourquoi des trousse ELISA détectant spécifiquement des anticorps anti- $\beta 2$ GPI ont été développées. Compte tenu de leur implication clinique, il est aujourd'hui recommandé d'utiliser des réactifs mettant en évidence des anticorps anti-cardiolipine $\beta 2$ GPI-dépendants. En effet, les anticorps qui reconnaissent le complexe cardiolipine / $\beta 2$ GPI, voire le cofacteur seul seraient plutôt associés au SAPL ou aux maladies auto-immunes alors que ceux qui reconnaissent la cardiolipine seule, seraient plus associés aux contextes infectieux. Les anticorps associés au SAPL sont en majorité d'isotype IgG.

Médicaments associés à la présence d'anticorps anti-phospholipides	Maladies infectieuses associées à la présence d'anticorps anti-phospholipides
β -bloquants Chlorpromazine Cocaïne Hydralazine Interféron α Phénothiazine Phénytoïne Procaïnamide Pyriméthamine/sulfadoxine Quinidine Quinine	Syphilis Kala-Azar Leptospirose Maladie de Lyme Mycoplasme Tuberculose Paludisme Pneumocystose Infections virales VIH Epstein-Barr virus Parvovirus B19 Hépatites

Tableau I : Principaux médicaments et principales maladies infectieuses potentiellement associés à la présence d'anticorps anti-phospholipides.

Critères cliniques	1. Thrombose vasculaire Au moins un épisode clinique de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux dans n'importe quel territoire. La thrombose doit être confirmée par imagerie, écho-doppler ou histologie à l'exception des thromboses veineuses superficielles. En cas de confirmation histologique, la thrombose doit être présente en l'absence de signes significatifs d'inflammation de la paroi vasculaire.
	2. Pathologie obstétricale : (a) Au moins une mort fœtale inexpliquée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de la 10 ^e semaine de grossesse (la morphologie normale du fœtus doit être confirmée à l'échographie ou par examen direct du fœtus) ou (b) Au moins une naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal avant 34 semaines de grossesse en raison d'une pré-éclampsie sévère ou d'une éclampsie ou d'une insuffisance placentaire sévère ou (c) Au moins trois fausses-couches spontanées avant la 10 ^e semaine de grossesse sans anomalie anatomique ou hormonale maternelle et sans anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.
Critères biologiques	1. Présence d'anticorps anti-cardiolipine ou d'anticorps anti-β2 glycoprotéine I d'isotype IgG et/ou IgM à titre modéré ou élevé sur au moins deux prélèvements effectués à au moins 12 semaines d'intervalle, mesurés par une technique ELISA standardisée mettant en évidence les anticorps anti-cardiolipine β2-GPI dépendants.
	2. Présence d'un anticoagulant circulant de type lupique retrouvé sur au moins deux prélèvements effectués à au moins 12 semaines d'intervalle dans les conditions définies par la Société Internationale d'Hémostase et Thrombose.

Tableau II : Consensus international de classification du SAPL en 1999 d'après Wilson et al, révisé en 2006 par Miyakis et al. Le SAPL est défini par au moins un critère clinique et un critère biologique.

Plusieurs hypothèses de mécanismes d'action sont proposées pour expliquer le SAPL, évoquant la possibilité d'interactions entre phospholipides et plaquettes, ou phospholipides et cellules endothéliales, suivies d'activations déclenchant un phénomène thrombotique.

INDICATIONS DU DOSAGE

- Allongement du TCA faisant suspecter un anticoagulant circulant de type lupique.

- Bilan initial et suivi de pathologies auto-immunes (LES).
- Bilan étiologique de thromboses veineuses et/ou artérielles inexpliquées.

- Complications obstétricales incluant les pertes fœtales à répétition selon la définition indiquée dans le tableau II.

Les tests retenus par la conférence de consensus de Sydney (2006) pour le diagnostic du syndrome des antiphospholipides sont : lupus anticoagulant, Ac anti-cardiolipine IgG et/ou IgM et Ac anti-β2 glycoprotéine I IgG et/ou IgM.

En cas de positivité, la persistance d'aCL doit être contrôlée à 12 semaines d'intervalle.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Signaler les antécédents de thrombose veineuse ou artérielle, de fausses couches, de maladie auto-immune connue et de prise médicamenteuse.

METHODES DE DOSAGE

Les aCL sont mis en évidence par tests immunologiques de type ELISA. Sont recherchés les Ac de classe IgG et IgM ; les anticorps de classe IgA sont recherchés dans les pays anglo-saxons, mais pas en France.

VALEURS DE REFERENCE

Elles sont très variables d'une trousse à l'autre. Malgré l'existence de « standards », variables d'un lot à l'autre, l'expression des résultats en unités GPL, MPL ou APL (respectivement pour les isotypes IgG, IgM, IgA), ne signifie en aucun cas qu'une standardisation soit effective. Il existe une grande dispersion des résultats selon les fabricants.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite anti-phospholipid syndrome (APS)*. J. Thromb. Haemost. 2006; 4: 295-306.
- Godeau B., *Antiphospholipid antibody syndrom*, Hématologie 2006; 12: 101-110.
- Godeau B., *Antiphospholipid antibody syndrom*, Hématologie 2006; 12: 101-110.
- Arnoux D., Boutière B., Sanmarco M., *Les anticorps «*

antiphospholipides » : intérêt clinique et diagnostic biologique, Ann Biol Clin, 2000; 58: 557-74

■ Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike et al. *International consensus statement on preliminary classification for definite anti-phospholipid syndrome : report of an international workshop*, Arthritis Rheum, 1999; 42: 1309-11.

■ Ichikawa K., Tsutsumi A., Atsumi T. et al., *A chimeric antibody with the human gamma 1 constant region as a putative standard for assays to detect IgG beta2glycoprotein I dependent anticardiolipin and anti-beta 2glycoprotein I antibodies*, Arthritis Rheum, 1999 ; 42 : 2461-70.
