

Syndrome des antiphospholipides

Définitions

Les anticorps antiphospholipides (APL) constituent un groupe hétérogène d'anticorps reconnaissant des phospholipides anioniques (cardiolipine, phosphatidylsérine) ou neutres (phosphatidyléthanolamine) ainsi que des protéines plasmatiques se liant aux phospholipides comme la β 2-glycoprotéine I ou la prothrombine.

La mise en évidence des APL peut se faire :

- Par des tests de coagulation PL dépendants : pour les anticoagulants de type lupique ou les antiprothrombinases.
- Par des tests ELISA pour les anticorps anticardiolipine ou les anticorps anti- β 2-Glycoprotéine I (β 2GPI).

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par un certain nombre de **critères cliniques et biologiques** :

Critères cliniques de Sapporo

Un groupe d'experts se réunit en 1999 pour définir les critères cliniques du SAPL.

Thromboses vasculaires : un ou plusieurs épisodes de thromboses artérielles ou veineuses quel que soit l'organe et le tissu, confirmé (s) par l'imagerie, le Doppler ou l'histopathologie (qui ne doit pas révéler de vascularite).

Manifestations obstétricales :

- Une ou plusieurs morts fœtales (> 10 SA) inexplicables (morphologie normale)
- Un enfant ou plus prématuré(s) (< 34 SA), due à une éclampsie ou à une insuffisance placentaire.
- 3 ou plus avortements spontanés (< 10 SA) sans cause anatomique, hormonale ni génétique.

Critères biologiques :

Anticorps anticardiolipine (aCL) : IgG et/ou IgM à des taux moyens ou forts, retrouvés à 2 occasions à 6 semaines d'intervalle, mesurés par des méthodes ELISA standardisées détectant les anticorps anticardiolipine dits β 2GPI dépendants et/ou

Lupus anticoagulant (ACC antiprothrombinase) : détecté selon les recommandations de l'ISTH à 2 occasions à 6 semaines d'intervalle.

Diagnostic du SAPL

au moins 1 critère clinique + un critère biologique.

Le SAPL existe sous 2 formes : le syndrome primaire et le syndrome secondaire.

Le syndrome primaire est caractérisé par l'association seule des critères précédents : anti PL+ clinique.

Le syndrome secondaire associe les critères précédents à une

maladie auto-immune. Un certain nombre de critères permettent d'exclure le SAPL primaire, comme une éruption malaire, un lupus discoïde, une ulcération orale ou pharyngée, une arthrite franche, une pleurésie sans embolie pulmonaire ou insuffisance cardiaque, une péricardite sans infarctus du myocarde, une protéinurie $> 0.5g/$ jour par glomérulonéphrite à IC, une lymphopénie $< 1000/$ mm³, AAN $> 1/320$, Ac anti-DNA natif et ECT positifs, un traitement connu comme inducteur d'APL. Le SAPL associe un certain nombre d'anomalies biologiques : Coombs direct positif, thrombopénie et fraction C4 abaissée.

Nouveaux critères biologiques : amendements de Sydney en 2005

- LA (lupus anticoagulant) selon les recommandations de l'ISTH persistant au delà de 12 semaines.
- Titres d'aCL moyens ou élevés par méthodes ELISA standardisées : IgG et/ ou IgM > 40 GPL /MPL (ou $> 99^{\text{ème}}$ percentile) persistants plus de 12 semaines.
- Anti- β 2-glycoprotéine I (par ELISA standardisé) : IgG et /ou IgM $> 99^{\text{ème}}$ percentile, persistants 12 semaines.
- Enfin, le délai entre la détection des APL et les premières manifestations thrombotiques ne doit pas excéder 5 ans.

D'après les **nouveaux critères d'amendement de Sydney** Le SAPL est divisé en différents sous-groupes :

Selon le type d'aPL identifié

- **Type I** : si combinaison d'aPL
- **Type IIa** : LA isolé
- **Type IIb** : aCL isolé
- **Type IIc** : anti- β 2GPI isolé

Selon l'association ou non à une maladie auto-immune

- **primaire** : sans MAI (PAPS)
- **secondaire** : avec MAI (SAPS)

Selon la forme évolutive

- Syndrome catastrophique des APL (CAPS).

Diagnostic biologique du SAPL :

- Anticoagulant circulant de type lupique et/ou
- Anticorps anticardiolipine et/ou
- Anti- β 2GPI.

Recherche d'anticoagulant circulant de type lupique par des tests de coagulations :

Les recommandations de l'ISTH comprennent 4 étapes :

- Dépistage avec mise en évidence d'un allongement de tests de coagulation faisant intervenir des phospholipides.

- Mise en évidence d'une activité inhibitrice (M+T).
- Confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur.
- Exclusion d'une autre anomalie de la coagulation.

Tests immunologiques :

Les anticorps anti-Phospholipides :

■ Dosage des anticorps anti-cardiolipines par ELISA :

Les anti-cardiolipines reconnaissent la cardiolipine et les PL anioniques. On distingue : les aCL indépendants d'un cofacteur retrouvés dans les infections et les néoplasies et les aCL dépendants d'un cofacteur retrouvés dans certaines maladies auto-immunes. Les isotypes recherchés sont les IgG, ce sont les plus fortement associés à la pathologie, les IgM sont souvent transitoires, secondaires à des infections et sont plus rares au cours du SAPL. Les IgA sont peu informatives.

La complexité du dosage des aCL par ELISA est liée à la grande difficulté de mise au point de techniques standardisées. La quantification et l'expression des résultats en GPL/ MPL est réalisée en fonction du standard universel "Harris" afin d'uniformiser les résultats le mieux possible. Il existe une corrélation établie entre un taux élevé d'aCL et le risque de survenue d'un SAPL. Par ailleurs, certaines situations autres que le SAPL sont associées à la présence d'anti-phospholipides : maladies auto-immunes, affections malignes, maladies infectieuses, autres...

■ Les autres anticorps anti-phospholipides détectés par méthodes ELISA :

Les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE) : la phosphatidyléthanolamine est un PL neutre, composant majeur de la membrane cellulaire ayant un rôle important dans la coagulation. Les anti-PE sont moins bien documentés : ils seraient retrouvés au cours de SAPL sans aPL, dépendants de cofacteurs plasmatiques (kininogènes, prékallitrène, facteur XI...). Leur intérêt diagnostique reste encore à démontrer par des études multicentriques.

Les anticorps anti-cofacteurs protéiques :

■ **Les anticorps anti-Béta2-GPI** : la $\beta 2$ GPI ou apolipoprotéine H est une protéine de 326 AA synthétisée par le foie. Les anti- $\beta 2$ -GPI sont dosés sur une microplaque irradiée. Les isotypes sont de type IgG et IgM ; l'antigène utilisé est une $\beta 2$ GPI humaine purifiée (il existe toutefois une grande variabilité en fonction de la préparation et du lot, expliquant les problèmes de standardisation de la technique).

■ **Les anticorps anti-prothrombine (aPT)** : représentent une grande partie des LA chez les patients ayant un SAPL mais sont peu spécifiques (retrouvés notamment dans de nombreux contextes cliniques variés allant du lupus aux épisodes infectieux). Ils sont peu utilisés en routine.

■ **Les anticorps anti-annexine V** : peu d'études ont été menées pour démontrer leur intérêt et ces études sont parfois contradictoires.

Manifestations cliniques du SAPL :

Evénements thrombotiques :

pouvant toucher tout l'arbre vasculaire (artériel, veineux, micro-circulation). La clinique du SAPL dépend de la localisation (unique ou multiple) des thromboses, ce qui explique le grand polymorphisme des manifestations décrites dans la littérature.

Complications obstétricales tardives

plus spécifiques du SAPL : prééclampsie, éclampsie, rupture placentaire...

Syndrome catastrophique des aPL :

microangiopathie thrombotique affectant de multiples organes (au moins 3) dans un délai très court avec décès dans 50 %

Manifestations cliniques du SAPL

Manifestations thrombotiques		Manifestations cardiaques	
Thromboses veineuses profondes	389	Insuffisances valvulaires	116
Phlébites superficielles membres inf	117	Infarctus du myocarde	55
Thromboses artérielles membres inf	43	Angor	27
Thromboses veineuses du bras	34	Cardiomyopathie	29
Thromboses artérielles du bras	27	Végétations	27
Thrombose veine sous-clavière	18	Thrombose sur PAC	4
Thrombose veine jugulaire	9		

Cervera R Arthritis Rheum 2002;4:1019-1027

www.biomnis.com

des cas par défaillance multiviscérale. Les organes concernés sont : les reins (78 %), les poumons (66 %), le SNC (56 %), le cœur et la peau (50 %). On observe une CIVD dans 25 % des cas.

Il est possible de différencier les PAPS (primaires) des SAPS (secondaires) : leurs profils sont similaires, mais on cite plus d'épisodes d'arthrites, de *livedo reticularis*, de thrombopénies et leucopénies pour le groupe PAPS.

Les différences de symptômes cliniques observées dans le SAPL sont liées au sexe, mais aussi à l'âge du début de la maladie.

Traitement du SAPL

Prévention primaire en l'absence de signes cliniques :

- Suppression des facteurs de risques vasculaires (tabac, pilule)
- Eviction des médicaments inducteurs d'aPL
- En cas de situations à risque majoré de thrombose : traitement par aspirine à faible dose, voire HBPM à dose isocoagulante.

Eliminer les APL pathogènes :

- Corticoïdes
- Autres immunosupresseurs
- Echanges plasmatiques (en cas de syndrome catastrophique)
- Immunoglobulines IV

Prévenir leurs effets délétères :

- Aspirine
- Anticoagulants : Héparine standard ou HBPM à dose curative si phase aiguë de la thrombose ; AVK (INR entre 2 et 3 en prévention d'une thrombose veineuse) ; AVK (INR entre 3 et 4 en prévention d'une thrombose artérielle).

SAPL et obstétrique :

- Aspirine \pm HBPM selon les cas.

De nouvelles molécules sont utilisées dans le traitement du SAPL :

- **Hydroxychloroquine (Plaquenil®)** : réduit la thrombogénicité des APL chez l'animal et le titre des APL chez l'homme.
- **Rituximab (monoclonal anti-CD20)** : réduit le titre des APL chez l'homme, actuellement utilisé dans le traitement de la PAR.

Dominique BRUNENGO, d'après une communication de Laurence GUISS, Laboratoire Biomnis, Paris, France.

