

Le syndrome des antiphospholipides

I- Introduction-Définition :

Le syndrome des antiphospholipides (**SAPL**) est une maladie auto-immune associant des thromboses vasculaires et/ou une morbidité obstétricale et la présence durable d'anticorps dirigés contre les phospholipides (**APL**).

Les APL les plus habituellement identifiés sont au nombre de 3 :

- les anticoagulants circulants lupiques (**ACC**),
- les anticorps anticardiolipines (**ACL**)
- les anticorps anti- β 2-glycoprotéine de type I (**anti- β 2-GPI**).

Ils induisent in vivo un état prothrombotique mais in vitro un allongement paradoxal des tests de coagulation en particulier le TCA (ce qui correspond à l'anticoagulant circulant lupique), ainsi l'ACC a le plus fort pouvoir pathogène et la triple positivité (ACC, ACL et anti- β 2-GPI) réalise le plus grand risque thrombotique et obstétrical.

Le SAPL constitue la première cause de thrombophilie acquise avec 2 types :

“**SAPL primaire**” : lorsque le SAPL est isolé : sans autre maladie auto-immune ou anomalies cliniques et biologiques particulières.

“**SAPL associé**” : Quand le patient a une autre maladie auto-immune (le plus souvent un lupus systémique).

II- Épidémiologie :

La cohorte européenne de 1000 patients ayant un SAPL comporte 82 % de femmes et 18 % d'hommes, le sex-ratio F/H étant de 3,5 quand le SAPL est primaire contre 7 quand il s'associe à un lupus systémique ; 53% des patients avaient un SAPL primaire et 36 % avaient un lupus systémique associé au SAPL.

L'âge moyen lors de la première manifestation du SAPL est de 34 ans et les formes pédiatriques sont rares et souvent familiales.

La survenue des premières manifestations thrombotiques après 60 ans est inhabituelle et doit faire rechercher une affection sous-jacente, en particulier néoplasique.

III- Physiopathologie :

Le SAPL, qu'il soit thrombotique ou obstétrical, est considéré comme une seule et même maladie, caractérisé essentiellement par la survenue de thromboses.

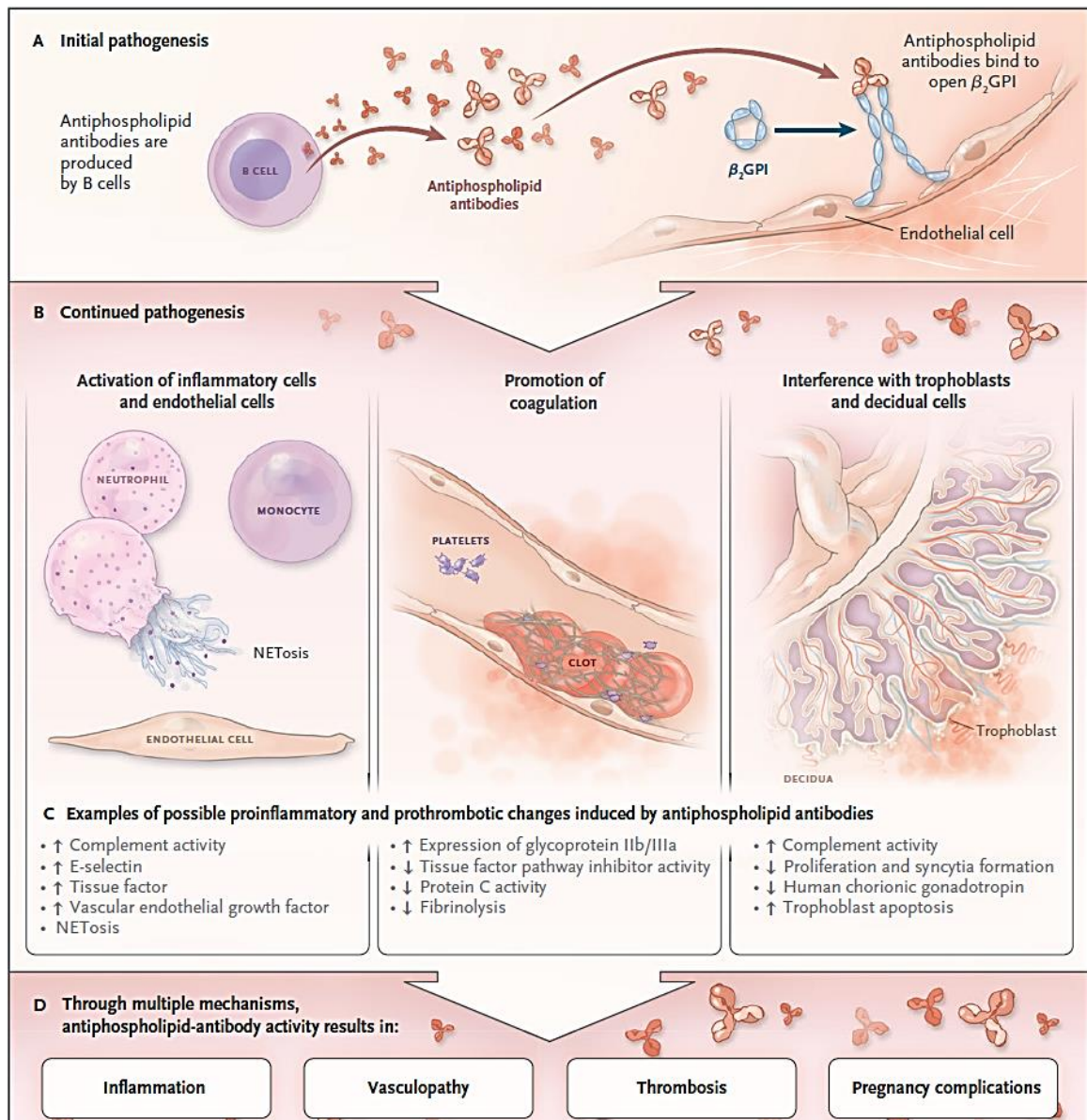
Ces thromboses surviennent sur une paroi vasculaire saine et peuvent toucher tous les territoires vasculaires quels que soient leur type ou leur calibre (artères, artérioles, capillaire, veinules, veines profondes ou superficielles)

3 hypothèses pour expliquer comment les APL provoquent des thromboses.

- Ils agiraient par le biais d'une activation des cellules endothéliales
- de phénomènes d'oxydation au niveau de l'endothélium vasculaire
- et/ou d'une possible interaction entre les APL et les protéines liant les phospholipides impliqués dans la régulation de la coagulation.

Pertes fœtales et manifestations obstétricales : pour les pertes fœtales répétées, prééclampsies précoces et sévères, syndrome HELLP, HRP et RCIU.

- Thromboses placentaires, conduisant à une altération des échanges sanguins fœto-maternels.
- Phénomènes inflammatoires : l'implication des protéines du complément dans la survenue de thromboses et de pertes fœtales liées aux APL.



Summary of the Proposed Pathogenesis of Antiphospholipid-Antibody-Mediated Clinical Problems

IV- Manifestations cliniques :

A. Manifestations obstétricales du SAPL :

a. Complications maternelles :

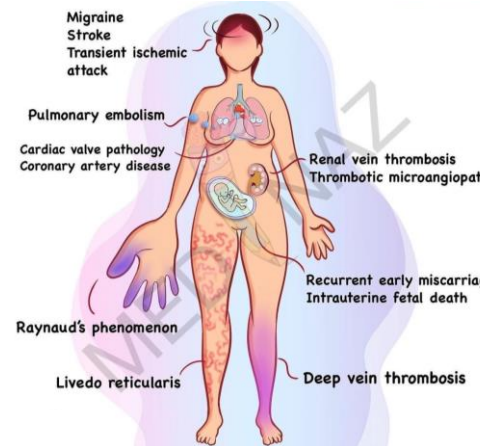
- la prééclampsie, voire l'éclampsie. Ce risque est multiplié par 9 chez les femmes avec SAPL, elle survient après 20 SA mais peut être plus précoce, dès la 16 SA.
- un syndrome HELLP : Il n'est pas toujours associé à une prééclampsie et peut être le mode révélateur d'un SAPL.
- des thromboses artérielles ou veineuses voire un CAPS.

b. Complications fœtales :

Les pertes fœtales : fausse couche spontanée (FCS), mort fœtale in utéro (MFIU), retard de croissance intra-utérin (RCIU) et les naissances prématurées.

Les facteurs de mauvais pronostic de ces complications sont :

- la présence d'une forte positivité des APL (la triple positivité ou la présence d'un ACC)
- association à un lupus systémique
- Antécédents de thrombose.



B. Manifestations non obstétricales du SAPL :

1. Les thromboses :

- C'est la manifestation la plus fréquente. Le SAPL est la 1^{ère} cause de thrombophilie acquise, trouvé dans 10 % des thromboses artérielles et veineuses.

Ces thromboses surviennent sur une paroi vasculaire indemne d'inflammation préalable. Tous les types de vaisseaux peuvent être concernés : artères, artérioles, capillaires et veines.

- Les TVP sont les plus fréquentes surtout aux membres inférieurs, mais toutes les localisations sont possibles.
- L'évolution spontanée est marquée par un risque élevé de récides.

2. Manifestations neurologiques :

- L'AVC ischémique transitoire ou constitué est le plus souvent limité avec peu de séquelles : par thrombose artérielle in situ ou par embolie d'origine cardiaque.
- La thrombose veineuse cérébrale est moins fréquente que l'AVC ischémique.
- La comitilité : associée à la présence d'anticorps APL au cours du lupus systémique.
- La chorée : peut-être inaugurale annonçant une atteinte artérielle, obstétricale ou valvulaire.

3. Manifestations dermatologiques :

- Un livedo racemosa (Fig 1) permanent, non infiltré, à mailles fines, est fréquemment observé sur le tronc et les membres, et s'il est associé à un AVC ischémique, il réalise le "syndrome de Sneddon" où la prévalence des anticorps APL est de 40 %.
- Les autres atteintes sont représentées par des thromboses veineuses superficielles, des ulcérations, un purpura nécrotique (Fig 2), des nécroses cutanées distales (Fig 3) et des hémorragies sous-unguéales en flammèches.



Fig 1



Fig 2



Fig 3

4. Manifestations cardiaques :

- Dominées par les valvulopathies, appelées « endocardite de Libman-Sacks », réalisant un épaississement valvulaire diffus ou plus rarement une végétation localisée, ces lésions touchent par ordre décroissant de fréquence les valves : mitrale, aortique et exceptionnellement tricuspide réalisant une insuffisance et/ou moins souvent une sténose valvulaire.
- IDM du sujet jeune et thrombose intracavitaire.

5. Manifestations respiratoires :

Embolies pulmonaires, fréquentes et souvent révélatrices, compliquant plus d'un tiers des TVP et responsables par la suite d'une hypertension pulmonaire post-embolique.

6. Manifestations hématologiques :

- Une thrombopénie périphérique, généralement modérée et fluctuante, est fréquente au cours du SAPL primaire.
- L'anémie hémolytique auto-immune et la lymphopénie sont plus rares dans le SAPL primaire et doivent faire rechercher un lupus systémique associé.

7. Manifestations néphrologiques :

- Microangiopathie thrombotique (MAT) aiguë ou chronique qui touche les artéioles intra-parenchymateuses et les capillaires glomérulaires se manifestant par une HTA parfois maligne, une protéinurie modérée et une insuffisance rénale variable.
- Thrombose ou sténose de l'artère rénale provoquant des infarctus rénaux ou une HTA rénovasculaire ainsi que les thromboses des veines rénales.

V. Critères de Classification du SAPL :

A. Critères de classification de Sydney 2006

Critères cliniques :

1. Thrombose vasculaire :

Au moins 1 épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe.

2. Morbidité obstétricale :

- a. ≥ 1 mort inexpliquée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de la 10^{ème} SA.
- b. ≥ 1 naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal à ou avant la 34^{ème} SA due à une éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire.
- c. ≥ 3 fausses couches consécutives inexpliquées avant la 10^{ème} SA, après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques.

Critères biologiques : (présents à au moins 2 reprises à 12 semaines d'intervalle)

- 1. Anticoagulant circulant lupique
- 2. Anticorps anticardiolipine (IgG et/ou IgM) à un titre intermédiaire ou élevé.
- 3. Anticorps anti- β 2-glycoprotéine type I (IgG et/ou IgM) à un titre intermédiaire ou élevé.

« Le diagnostic de SAPL est retenu si au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique sont présents ».

B. Nouveaux critères de l'ACR/EULAR de 2023 :

Cette classification est basée sur 8 domaines dont les 6 premiers sont cliniques et les 2 derniers sont biologiques.

Un nombre de points est attribué à chaque critère permettant de calculer un score final.

Il faut au moins 3 points dans les domaines cliniques et 3 points dans les domaines biologiques pour classer le patient comme ayant un SAPL.

VI. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) :

- Le CAPS, décrit en 1992, est caractérisé par la survenue simultanée de thromboses multiples, ayant une prédominance microcirculatoire et pouvant conduire à un tableau de défaillance multiviscérale.
- Il est inaugural du SAPL dans la moitié des cas et peut survenir au cours du SAPL primaire dans 60 % des cas ou en association à un lupus systémique dans 30 % des cas.
- Les mécanismes immunologiques de survenue d'un CAPS sont complexes et le facteur précipitant le plus fréquemment retrouvé est un épisode infectieux.
Une vasculopathie avec occlusions micro et macrovasculaires, une diminution des inhibiteurs naturels de la coagulation, un orage cytokinique avec production massive des cytokines : IL-1, IL-5, IL-6, IFN- α , TNF- α , et finalement, on aura une réponse inflammatoire systémique (SIRS : *systemic inflammatory response syndrome*).

A. Manifestations cliniques du CAPS :

Atteinte rénale (73%) : Néphropathie vasculaire aiguë : HTA sévère ou maligne, une protéinurie modérée, une hématurie microscopique, une insuffisance rénale aiguë d'importance variable, pouvant nécessiter rapidement le recours à la dialyse.

Atteinte pulmonaire (60%) : Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dont la mortalité est proche de 40 %.

Une hémorragie alvéolaire chez un patient atteint de lupus doit faire évoquer un CAPS.

Atteinte neurologique centrale : Un AVC ou une encéphalopathie diffuse avec troubles de la vigilance ou un syndrome confusionnel.

Atteinte myocardique : responsable d'insuffisance cardiaque.

Atteinte cutanée : Le livédo ramifié non infiltré est la manifestation dermatologique la plus fréquente du CAPS avec nécroses cutanées et gangrène ischémique des extrémités.

Atteinte abdominale : Atteinte hépatique, intestinale ischémique et pancréatite.

Atteinte surrénalienne : insuffisance surrénale aiguë par nécrose ou hémorragie surrénalienne.

B. Manifestations biologiques du CAPS :

- Présence des Anticorps APL : un ACC est présent chez 83 % et les ACL et les anti- β 2-GPI sont présents en IgG et/ou en IgM.
- Les anticorps antinucléaires sont présents chez 57 % des patients
- Anomalies de la microangiopathie thrombotique diffuse :
 - une thrombopénie : qui peut résulter d'une activation de la coagulation ou être d'origine auto-immune
 - une anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes. Lorsqu'ils sont présents, les schizocytes sont généralement moins abondants que dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).
 - des D-dimères très élevés, ce qui est un élément pour différencier ce tableau du PTT.
 - des stigmates biologiques de CIVD : thrombopénie, un allongement du TQ et du TCA et D-dimères élevés.

VII. Prise en charge :

A. Prise en charge du SAPL thrombotique :

a. Prophylaxie primaire des thromboses :

La présence d'anticorps APL est un facteur de risque de thrombose, même en absence d'antécédent thrombotique.

- Devant des situations à haut risque thrombotique (chirurgie, post-partum, immobilisation prolongée) : prophylaxie antithrombotique par HBPM, contention élastique et mobilisation précoce.
- Aspirine à faible dose (100 mg/j) au long cours si lupus systémique associé et/ou un profil sérologique à risque (ACC ou triple positivité).

b. Traitement des thromboses :

Une HNF ou une HBPM est instaurée dès le diagnostic de thrombose puis relayée rapidement par un AVK au long cours.

- Atteinte veineuse : cibler un INR entre 2 et 3
- Récidive thrombotique veineuse ou atteinte artérielle : l'INR cible est de 3-4 ou un INR de 2-3 + Aspirine faible dose.

Les AOD ne sont pas recommandés en cas de SAPL.

B. Prise en charge du SAPL obstétrical :

a. SAPL avec antécédent de thrombose :

- Relais AVK par aspirine à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM efficace (exp : enoxaparine 100 UI /kg/12h en sous-cutané)
- En post-partum : reprise des AVK

b. SAPL sans antécédent de thrombose mais avec FCS à répétition, antécédent de MFIU, prééclampsie, syndrome HELLP ...

- Aspirine à faible dose (100 mg/j) + HBPM à dose préventive (exp : enoxaparine 0,4 ml/j en sous-cutané)
- En post-partum : HBPM préventive pendant 6 semaines puis relais aspirine au long cours.

c. Surveillance mensuelle :

- Clinique : poids, PA
- Biologique : plaquettes, transaminases, créatininémie, protéinurie
- Echographie obstétricale avec Doppler

d. Si un lupus systémique est associé :

Le traitement du lupus doit également être adapté à la grossesse : Corticoïdes, Hydroxychloroquine et Azathioprine.

C. Prise en charge du CAPS :

- C'est une urgence médicale nécessitant une anticoagulation à dose efficace associée une corticothérapie à forte dose et souvent un traitement par immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) ou échanges plasmatiques.
- Et dans les cas de CAPS réfractaire, on aura recours au Cyclophosphamide en particulier devant une poussée lupique, au Rituximab ou à l'Eculizumab.

Conclusion :

Les signes cliniques du syndrome des antiphospholipides sont polymorphes et le diagnostic doit être particulièrement évoqué devant des manifestations thrombotiques, neurologiques, cardiaques, dermatologiques, hématologiques ou obstétricales.

Le SAPL est défini par la présence d'un critère clinique (thrombotique ou obstétrical) et d'un critère biologique persistant (ACC, ACL ou anti- β 2-GPI).

Le traitement actuel repose sur les médicaments antithrombotiques, avec la prescription d'une anticoagulation au long cours en cas de forme thrombotique.

Dans les formes obstétricales pures, un traitement par aspirine au long cours est préconisé avec une anticoagulation adaptée.

La présence de symptômes inhabituels chez un patient ayant un SAPL doit faire évoquer et rechercher un CAPS qui réalise une urgence diagnostique et thérapeutique.

Références :

- A. Mathian et al. Syndrome des antiphospholipides. *EMC Traité de Médecine Akos* 2019 ; 5-0270 : 1-6.
- D. Garcia and D. Erkan. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 2010-2021.
- Zahir Amoura, Brigitte Bader-Meunier et al. Syndrome des Anti-Phospholipides de l'adulte et de l'enfant. *Protocole National de Diagnostic et de Soins PNDS* 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3375791/fr/syndrome-des-anti-phospholipides-de-l-adulte-et-de-l-enfant.
- Salomé Marengo, Stéphane Zuily. Les nouveaux critères de classification 2023 du syndrome des antiphospholipides (critères ACR/EULAR 2023). *STV* 2023. 35(6): 241-252.