

Syndrome des antiphospholipides (SAPL)

FZ Mekideche

Faculté de Médecine UFAS-Sétif-1

Service de Médecine Interne CHU Sétif

Objectifs pédagogiques

- Reconnaître les signes cliniques et biologiques du syndrome des anti phospholipides
- Reconnaître un SAPL primaire et un SAPL secondaire
- Identifier un SAPL catastrophique
- Connaître les principes du traitement et les bases de la surveillance

Définition

- Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune définie par l'association de:
 - manifestations **thrombo- emboliques artérielles et /ou veineuses, d'évènements obstétricaux**
 - **anticorps antiphospholipides (APL) durables.**
- On distingue le **SAPL primaire**, isolé, et le **SAPL secondaire** lorsqu'il est associé à d'autres maladies auto-immunes, en particulier au Lupus érythémateux systémique (LES).

Epidémiologie

- 1 à 5% de la population générale présentent des aPL sans provoquer de symptômes, seule une minorité de ces individus développe le SAPL.
- La prévalence exacte du SAPL dans la population générale est mal connue.
 - Prévalence estimée à 40 à 50 cas/100 000 habitants
 - Incidence, 5 nouveaux cas/100 000 habitants/an
- Le SAPL, est essentiellement féminin.
- Le SAPL touche les sujets dont l'âge moyen est généralement < à 45 ans.

Pathogénie

- Maladie **inflammatoire** et **vasculaire** de physiopathologie complexe:
 - **Facteurs immunologiques**: lymphocytes, anticorps, composants du complément,
 - **Facteurs vasculaires**: endothélium
 - **Facteurs** associés à **l'hémostase**: **plaquette**, facteurs de la **coagulation**.

1. Anticorps antiphospholipides (aPL)

- SAPL: **maladie auto-immune** médiée par des **auto-AC anti-phospholipides (aPL) pathogènes**, dirigés contre:
 - Différents **phospholipides des membranes** cellulaires
 - et/ou**
 - **Protéines** (plasmatiques ou endothéliales) qui leur sont liées .

1. Anticorps antiphospholipides (aPL)

Les APL les plus habituellement identifiés sont:

- **Anticoagulants circulants lupiques (ACC ou LA)**
 - Responsables de **phénomènes thrombotiques**.
 - **Prolongent le temps de coagulation**
- **Anticorps anticardiolipine (ACL)** : nécessitent la présence de la protéine β 2-GPI pour se fixer sur la cardiolipine
- **Anticorps anti- β 2- glycoprotéine de type I (anti- β 2- GPI)**

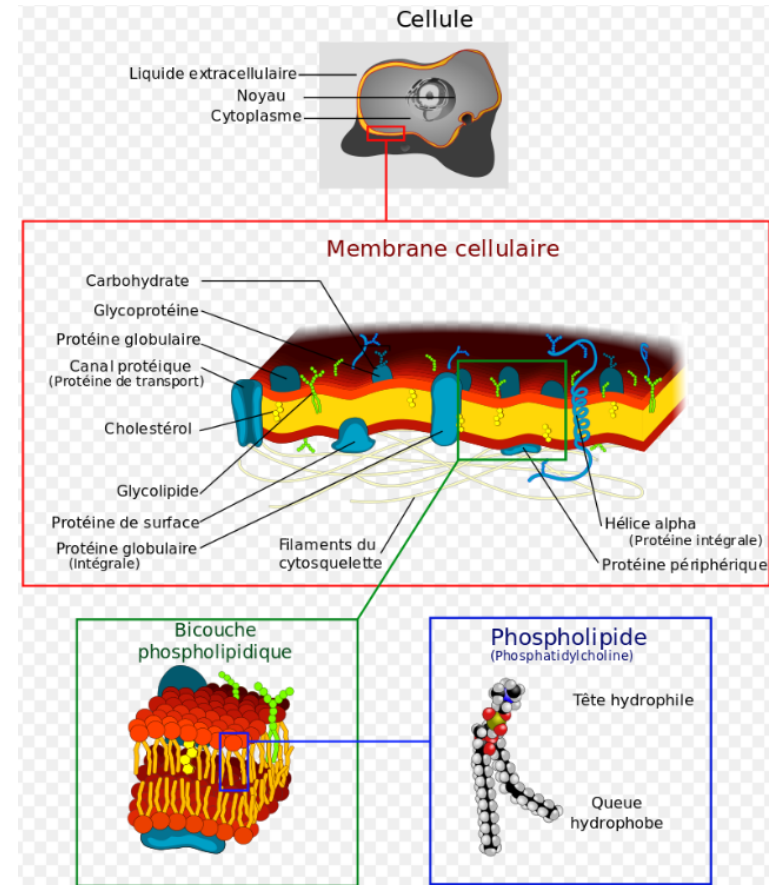
1. Anticorps antiphospholipides (aPL)

- Ces anticorps ne sont pas spécifiques du SAPL; peuvent être rencontrés au cours de :
 - Infections (syphilis, lèpre, hépatites virales, infection par le VIH ou l'EBV),
 - Certains médicaments: chlorpromazine, β bloquants, quinidiniques et interférons principalement,
 - Néoplasies (hémopathies malignes et tumeurs solides),
 - Chez des individus sains.

APL transitoires, sans risque thrombotique.

Cibles antigéniques des aPL

- **Phospholipides**: constituants normaux et essentiels des membranes cellulaires surtout la **cellule endothéliale** et les **plaquettes** : **cardiolipine**, **phosphatidylsérine**, ...
- **Protéines** plasmatiques ou endothéliales associées, cofacteurs:
 - **β 2-glycoprotéine I**, **prothrombine**, **protéine C**, **protéine S**, **thrombomoduline**, **annexine V** (protéine anticoagulante placentaire) et **kininogènes**.



Cibles antigéniques des aPL

- **Toutes ces protéines sont impliquées dans les mécanismes physiologiques de contrôle de la coagulation;**
- **Les AC dirigés contre des complexes protéines-phospholipides sont susceptibles d'interférer avec les mécanismes naturels anticoagulants et de promouvoir la thrombose.**

Cibles antigéniques des aPL

- Sur les **plaquettes activées**, la **phosphatidylsérine** \Leftrightarrow apparition de l'**activité procoagulante de la plaquette**.
- **Cardiolipide**: phospholipide exclusivement situé dans la membrane interne des mitochondries et dans le plasma.
- **β_2 -GPI (apolipoprotéine H)**, composant des lipoprotéines plasmatiques circulantes:
 - Cible antigénique majeur des AC
 - Inhibiteur plasmatique de l'activation de la coagulation sanguine.

Effet procoagulant des aPL

- Les aPL interagissent avec les **voies procoagulantes** et **anticoagulantes**: ils diminuent l'activité des inhibiteurs physiologiques de la coagulation .

Effets procoagulants

- Inhibition de l'activation de la protéine C
- Activation de la voie du facteur tissulaire
- Diminution de la protection des membranes cellulaires par l'annexine V
- Inhibition de l'antithrombine III
- Inhibition de l'activité anticoagulante de la β_2 -glycoprotéine I
- Inhibition de la fibrinolyse
- Activation des cellules endothéliales
- Activation et dégranulation des neutrophiles
- Activation plaquettaire
- Facilite la liaison de la β_2 -glycoprotéine I aux membranes cellulaires
- Facilitation de la liaison de la prothrombine aux membranes

Effets anticoagulants

- Inhibition de l'activation du facteur IX
- Inhibition de l'activation du facteur X
- Inhibition de l'activation de prothrombine en thrombine

Profil d'aPL associé à un haut risque de thrombose ou d'évènements obstétricaux

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

2. Activation endothéliale

- Les APL reconnaissent la β 2-GPI fixée sur les cellules endothéliales => **activation endothéliale** :
 - Perte de l'intégrité vasculaire ;
 - Expression de molécules d'adhésion leucocytaire ;
 - Changement de phénotype d'antithrombotique à prothrombotique ;
 - Production de cytokines ;
 - Régulation positive des molécules HLA.

3. Lésions vasculaires provoquées par les LDL oxydées

- Les LDL oxydées sont fortement athérogènes: leur phagocytose par les macrophages => leur activation => lésions endothéliales et risque de thrombose.
 - Au cours du SAPL:
 - AC dirigés contre les LDL oxydées
 - Certains AC anti APL ont une reconnaissance croisée pour les LDL oxydées.

4. Lésions vasculaires

- Les phospholipides anioniques situés à l'intérieur de la cellule endothéliale sont liés par la β 2-GPI , offrant une cible endothéliale aux anticorps anti- β 2-GPI.
=> Lésion endothéliale, point de départ d'un processus thrombotique.

Conséquences des aPL sur les grossesses

- Des **thromboses placentaires ou fœtales** sont responsables de nombreuses complications obstétricales.
 - Hypotrophie
 - Pré maturité,
 - Mort fœtale in utero.
- Les APL peuvent aussi intervenir directement sur l'implantation de l'œuf:
 - Stérilité
 - Avortements.

Manifestations cliniques

Manifestations vasculaires

- Les manifestations du SAPL sont liées à la formation de **thromboses**.
- **Tous les types de vaisseaux** peuvent être concernés (veines, artères de tous calibres et capillaires).
- Les thromboses **veineuses** sont les **plus fréquentes**, volontiers emboligènes.
- Les thromboses **artérielles** peuvent toucher tous les territoires, avec une prédilection pour **le système nerveux central**.
- Risque très élevé de **récidive**, souvent dans le même type de territoire.

Manifestations cutanées

- Très fréquente, 50% des cas, peut être révélatrice.
 - Livedo ramifié (livedo reticularis) à mailles fines.
 - Livedo et infarctus cérébraux = syndrome de Sneddon: APL présents dans 40 % des cas.
- Purpura nécrotique des extrémités,
- Hémorragies sous- unguéales,
- Nécroses cutanées,
- Gangrène ischémique des extrémités
- Phlébites superficielles.

Manifestations cutanées



Livedo reticularis



Purpura nécrotique



Hémorragies sous- unguéales



Nécroses cutanées



Gangrène ischémique des extrémités

Manifestations neurologiques

- **Accidents vasculaires cérébraux**: manifestation neurologique la plus fréquente, parfois révélatrice:
 - AVC ischémiques artériels transitoires ou constitués.
 - Prédilection pour les territoires carotidiens.
- **Chorée**, souvent inaugurale
 - Expose à un sur-risque de thrombose essentiellement artérielles, de morbidité obstétricale et de valvulopathie.
- **Convulsions**
- **Démence vasculaire**
- **Atteinte médullaire**
- **Migraines**

Manifestations cardiaques

- **Valvulopathies:**
 - épaississement valvulaire, plus rarement, formation d'une végétation.
 - Plus insuffisance valvulaire que rétrécissement, valve mitrale plus souvent atteinte que valve aortique.
 - Peuvent se compliquer d'embolies,
- **Thromboses coronaires:**
 - IDM survenant chez un sujet jeune sans FRCV doit conduire à la recherche d'aPL.
- Phénomènes **d'athérosclérose accélérée.**

Manifestations rénales

- **Thromboses** de sièges divers : tronc de l'artère rénale, artères et artérioles intraparenchymateuses, capillaires glomérulaires ou veines rénales.
 - Cliniquement: protéinurie généralement modérée, hypertension artérielle pouvant être au premier plan
- **Néphropathie vasculaire aiguë**, souvent au cours du syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS):
 - Hypertension artérielle parfois sévère, voire maligne,
 - Protéinurie modérée,
 - Hématurie microscopique
 - Insuffisance rénale aiguë, inconstante, d'importance très variable,
 - PBR: thrombi fibrineux récents au niveau des capillaires glomérulaires et des artérioles.

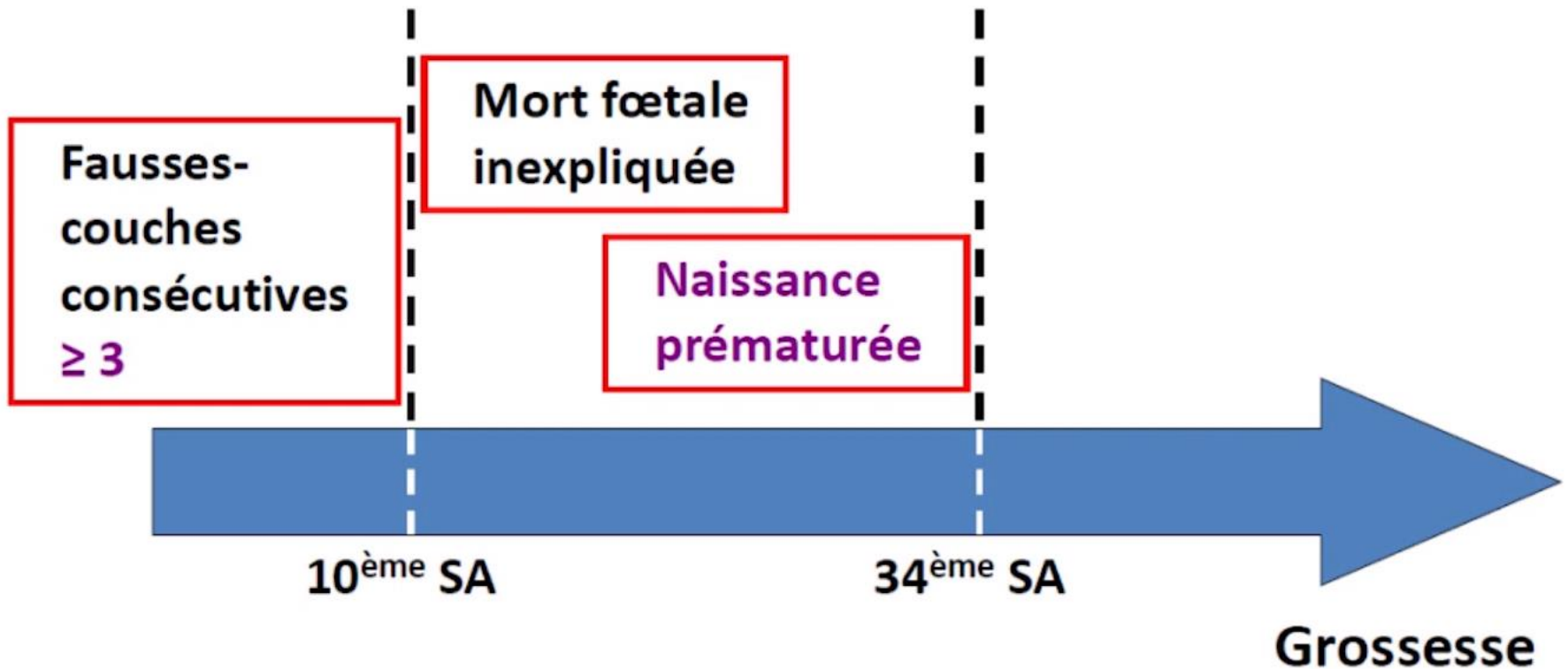
Atteinte surrénalienne

- Thrombose bilatérale des veines surrénaliennes, avec infarctus veineux (ou infarctus hémorragique) surrénalien:
 - Insuffisance surrénalienne aiguë, puis définitive
 - Aspect d'« hématome » de la surrénale à la TDM abdominale avec deux grosses surrénales évoluant secondairement vers l'atrophie.

Manifestations obstétricales

- Le **SAPL obstétrical** défini par la survenue de:
 - Au moins **trois fausses couches spontanées** consécutives **avant 10 SA**, ou
 - **Mort fœtale** , ou
 - **Naissance prématurée** avant la 34^{ème} SA liée à une pré- éclampsie, à une éclampsie ou à une insuffisance placentaire sévère (retard de croissance intra- utérin, oligo- amnios).

Les conséquences des aPL sur les grossesses



Seulement 14 % des grossesses chez des femmes ayant un SAPL arrivent à terme

Manifestations obstétricales

- Au cours de la grossesse, le SAPL peut se compliquer de:
 - Hématome rétroplacentaire,
 - Syndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*)
 - Thromboses

Autres manifestations

- Thrombopénie 29,6% des cas
- Anémie hémolytique 9,7% des cas
- Atteinte pulmonaire: embolie pulmonaire, HTAP, microthromboses pulmonaires, etc.
- Plus exceptionnellement:
 - thromboses des veines sus- hépatiques ou du tronc porte, perforations digestives ischémiques,
 - occlusions vasculaires rétiniennes,
 - ostéonécroses aseptiques,
 - nécrose médullaire extensive,
 - infarctus testiculaires
 - perforation de la cloison nasale.

Tableaux cliniques particuliers

- SAPL catastrophique (CAPS) infarctus de plusieurs organes.
- Microangiopathie aiguë (MAT).
- Syndrome de Sneddon : Thrombose cérébrale, hypertension artérielle et livedo reticularis.
- Endocardite de Libman-Sachs : valvulopathie avec végétations. L'absence de leucocytose, d'élévation de la protéine C et les hémocultures négatives permettent d'écarter une endocardite infectieuse.

Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)

- Complication fatale du SAPL , survenant chez moins de 1% des patients avec SAPL , inaugurale du SAPL dans 46% des cas.
- **Apparition simultanée de thromboses dans plusieurs territoires vasculaires;** la composante de **microangiopathie thrombotique** est prédominante => tableau de **défaillance multiviscérale**
- **Facteurs précipitant** l'apparition du CAPS dans 53% des cas.
 - infection,
 - geste chirurgical
 - Arrêt de l'anticoagulation.
- Mortalité à court terme: 30%

Critères de classification du CAPS

1. Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes 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 ou d'un anticorps anticardiolipine)

CAPS certain : présence de 4 critères

CAPS probable :

- présence des critères 2, 3 et 4, mais de seulement 2 organes ou tissus
- présence des critères 1, 2 et 3, mais absence de confirmation biologique à au moins 6 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 3^e événement clinique une semaine à un mois après le début du CAPS, en dépit du traitement anticoagulant

Critères diagnostiques du SAPL

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite anti-phospholipid syndrome (APS)

Critères cliniques
<p><i>Thrombose vasculaire</i> (artérielle, veineuse ou microcirculatoire)</p> <p>≥ 1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie à l'exception des phlébites superficielles</p> <p><i>Morbidité obstétricale</i></p> <p>≥ 1 mort inexpliquée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de la 10^e semaine d'aménorrhée</p> <p><i>Ou</i> ≥ 1 naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal à ou avant la 34^e semaine d'aménorrhée due à une pré-éclampsie sévère ou à une insuffisance placentaire⁽¹⁾</p> <p><i>Ou</i> ≥ 3 fausses couches consécutives inexpliquées avant la 10^e semaine d'aménorrhée, après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques</p>
Critères biologiques
<p>Anticorps anticardiolipine IgG et/ou IgM, à un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL ou > 99^e percentile par une méthode standardisée ELISA)</p> <p>Anticoagulant circulant de type lupique présent dans le plasma selon les recommandations internationales (ISTH)⁽²⁾</p> <p>Anticorps anti-β₂-GPI IgG et/ou IgM à un titre > 99^e percentile, par une méthode standardisée ELISA</p>

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite anti-phospholipid syndrome (APS)

Critères cliniques

**Diagnostic retenu devant la présence:
un critère clinique**

+


un critère biologique :

**le critère biologique doit être présent
sur 2 examens à au
moins 12 semaines d'intervalle, entre
12 semaines et 5 ans après
l'événement clinique.**

Critères de classification ACR/EULAR APS 2023

Entry Criteria ^(a)			
At least one documented ^(b) clinical criterion listed below (domains 1-6)			
<i>plus</i>			
A positive antiphospholipid antibody (aPL) test (a lupus anticoagulant test, or moderate-to-high titers of anticardiolipin or anti-β ₂ -glycoprotein-I antibodies [IgG or IgM]) within three years ^(b) of the clinical criterion			
↓			
If absent, do not attempt to classify as APS - If present, apply additive criteria			
↓			
Additive clinical and laboratory criteria ^(a)			
Do not count a clinical criterion if there is an equally or more likely explanation than APS. Within each domain, only count the highest weighted criterion towards the total score.			
Clinical domains and criteria	Weight	Weight	
D1. Macrovascular (Venous Thromboembolism [VTE])		D2. Macrovascular (Arterial Thrombosis [AT])	
VTE with a high-risk VTE profile ^(c)	1	AT with a high-risk CVD profile ^(c)	2
VTE without a high-risk VTE profile ^(c)	3	AT without a high-risk CVD profile ^(c)	4
D3. Microvascular		D4. Obstetric	
Suspected (one or more of the following)	2	≥3 Consecutive pre-fetal (<10w) and/or early fetal (10w 0d -15w 6d) deaths	1
Livedo racemosa (exam)		Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of pre-eclampsia (PEC) with severe features or placental insufficiency (PI) with severe features	1
Livedoid vasculopathy lesions (exam)		PEC with severe features (<34w 0d) <u>or</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	3
Acute/chronic aPL-nephropathy (exam or lab)		PEC with severe features (<34w 0d) <u>and</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	4
Pulmonary hemorrhage (symptoms and imaging)			
Established (one of more of the following)	5		
Livedoid vasculopathy (pathology ^(d))			
Acute/chronic aPL-nephropathy (pathology ^(d))			
Pulmonary hemorrhage (BAL or pathology ^(d))			
Myocardial disease (imaging or pathology)			
Adrenal hemorrhage (imaging or pathology)			

Critères de classification ACR/EULAR APS 2023

D5. Cardiac Valve Thickening 2 Vegetation 4	D6. Hematology Thrombocytopenia (lowest 20-130x10 ⁹ /L) 2
Laboratory (aPL) domains and criteria^(e)	
D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC]) Positive LAC (single – one time) 1 Positive LAC (persistent) 5	D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-β₂-glycoprotein-I antibody [aβ₂GPI] ELISA [persistent]) Moderate or high positive (IgM) (aCL and/or aβ ₂ GPI) 1 Moderate positive (IgG) (aCL and/or aβ ₂ GPI) 4 High positive (IgG) (aCL <u>or</u> aβ ₂ GPI) 5 High positive (IgG) (aCL <u>and</u> aβ ₂ GPI) 7
	
<p style="text-align: center;">TOTAL SCORE</p> <p style="text-align: center;">Classify as Antiphospholipid Syndrome for research purposes if there are at least 3 points from clinical domains AND at least 3 points from laboratory domains</p>	

SAPL primaire ou secondaire?

- Le SAPL peut être primitif ou associé à une autre maladie auto-immune, le plus souvent un lupus systémique.

Traitement

Objectifs

- À court terme :
 - Permettre une résolution de l'évènement thrombotique,
 - Assurer un sauvetage fonctionnel voire vital ;
- À moyen terme :
 - Prévenir la survenue de récurrences thrombotiques (prévention secondaire)
- À long terme :
 - Limiter les séquelles de la maladie,
 - Limiter les effets délétères du traitement,
 - Prévenir les complications cardiovasculaires secondaires, une athérosclérose accélérée.

Traitement

Les principes du traitement du SAPL dépendent de la situation clinique

- La découverte fortuite d'**aPL** à la suite d'un bilan **systématique**, ne justifie **pas de traitement**.
- **En prévention primaire**: patients **lupiques** ayant une biologie **antiphospholipides** persistante à un taux significatif, **sans manifestations cliniques** (sans SAPL):
 - **Aspirine à faible dose de 80 à 100 mg/j**

Traitement

Les principes du traitement du SAPL dépendent de la situation clinique

- En **prévention secondaire**: **anticoagulation très prolongée**.
 - Objectif INR entre 2 et 3 dans les formes **veineuses**.
 - Objectif INR entre 3 et 3,5 en cas d'atteinte **artérielle**.
- Survenue d'une **récidive artérielle malgré une anticoagulation** dans la cible thérapeutique: **adjonction d'aspirine à faible dose**.
- Vigilance vis- à- vis des co- prescriptions, prise en charge d'éventuels facteurs de risque thrombotique associés.

Traitement

Complications obstétricales

- **Traitement = association aspirine + héparine.**
- **Patientes ayant un SAPL avec ATCD de thrombose**
 - **Relai des AVK par HBPM à dose curative + aspirine dès le diagnostic de la grossesse**
 - Aspirine: 100 mg/jour, interrompue à 35-36 SA (risques hémorragiques du péri-partum).
 - HBPM poursuivies tout au long de la grossesse, fenêtre d'anticoagulation la plus courte possible lors de l'accouchement.

Traitement

Complications obstétricales

- **Patientes avec SAPL obstétrical sans antécédent de thrombose**
 - **Aspirine au long cours**, on associe **HBPM** à dose préventive poursuivie au moins 6 semaines en post-partum.
- **Patientes ayant une biologie anti-phospholipide isolée sans antécédent thrombotique ou obstétrical**
 - **Aspirine recommandée**, adjonction d'HBPM à dose préventive discutée.
- Œstrogènes, facteur de risque, conseiller d'autres moyens contraceptifs autres que .

Traitement

- Le traitement de référence du **CAPS** est la triple thérapie :
 - **anticoagulation** à dose curative
 - **+ corticothérapie**: 2 à 3 bolus de 500 mg à 1 g de méthylprednisolone en cas de signes de sévérité, puis relai par 1 mg/kg/jour avec une décroissance progressive à distance de l'épisode aigu
 - **+ échanges plasmatiques ou immunoglobulines intraveineuses** à dose immunomodulatrice (dose totale de 2 g/kg).