



# Syndrome des Anticorps Antiphospholipides



## Objectif

- Reconnaître les manifestations cliniques d'un SAPL
- Identifier les éléments biologiques d'un SAPL
- Définir le syndrome catastrophique d'un SAPL
- Planifier une PEC

## Introduction

- Le syndrome des anticorps antiphospholipides est une maladie autoimmune rare,
- Reconnu comme l'une des plus fréquente cause de thrombophilie acquise,
- Se caractérise par l'association de manifestations thrombo-emboliques et/ou obstétricales, et d'anticorps antiphospholipides durables,
- Peut évoluer vers un tableau de défaillances multiviscérales aigue et grave, prenant alors le nom de syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS).

## Définition 1

- C'est un syndrome clinico-biologique
- Caractérisé par la survenue de :
- Manifestations thrombo-emboliques veineuses et/ou artérielles
- Et/ou la survenue de manifestations obstétricales,
- Et la présence au moins à deux reprises a trois mois d'intervalles d'anticorps antiphospholipides.

## Définition 2

- Présence d'anticorps antiphospholipides, un ou plusieurs chez un même patient
- Anticoagulant circulant lupique (ou lupus anticoagulant LA)
- Anticorps anticardiolipine (aCL)
- Anticorps anti- $\beta$ 2 glycoprotéines I ( $\beta$ 2GPI).

## Définition 3

Ce syndrome peut évoluer, de façon inaugurale ou secondaire

- SAPL primaire: rencontré en dehors de tout cadre pathologique
- SAPL secondaire: associé à une connectivite essentiellement un lupus érythémateux disséminé (LED),
- PR
- Sclerodermie systémique
- Gougerot Sjogren....

## Epidémiologie

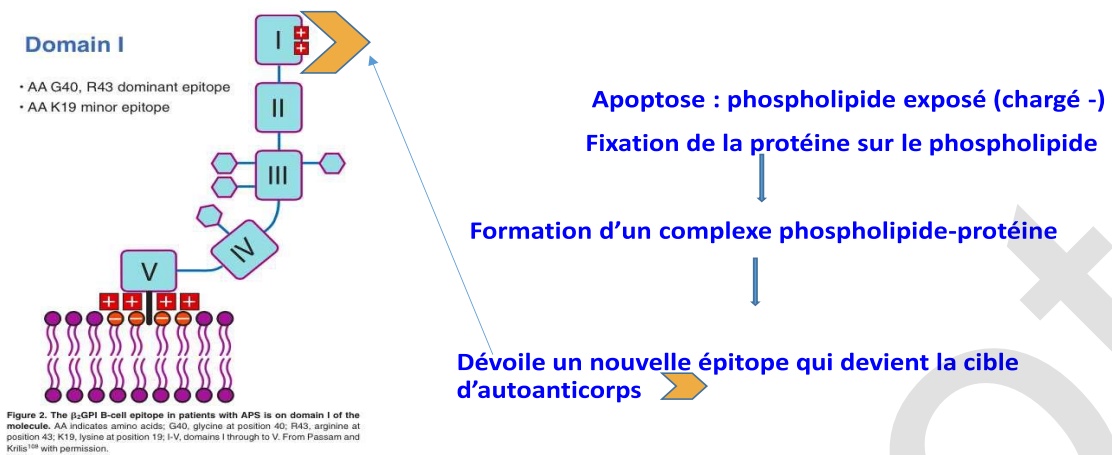
- Incidence est estimée à 5 nouveau cas pour 100000 sujets par an
- Prévalence est approximativement 20 à 50 pour 100000 personnes
- Touche majoritairement les femmes
- Touche surtout le sujet jeune d'âge moyen entre 15 et 50 ans
- Des aPL considérés comme non pathogènes peuvent être observés dans plusieurs situations cliniques qui ne s'accompagnent généralement pas de thrombophilie (sujet âgés, maladies autoimmunes, caners solides, hémopathies malignes, infections: viroses, TBC)

## Physiopathologie 1

- Elle est complexe et implique une perturbation de l'homéostasie entre la coagulation et la fibrinolyse contribuant ainsi aux manifestations cliniques de la maladie
- Principal mécanisme suspecté :

Défaut d'apoptose cellulaire qui expose les phospholipides membranaires à la fixation de nombreuses protéines plasmatiques et en particulier la glycoprotéine  $\beta$ 2GPI

## Physiopathologie 2

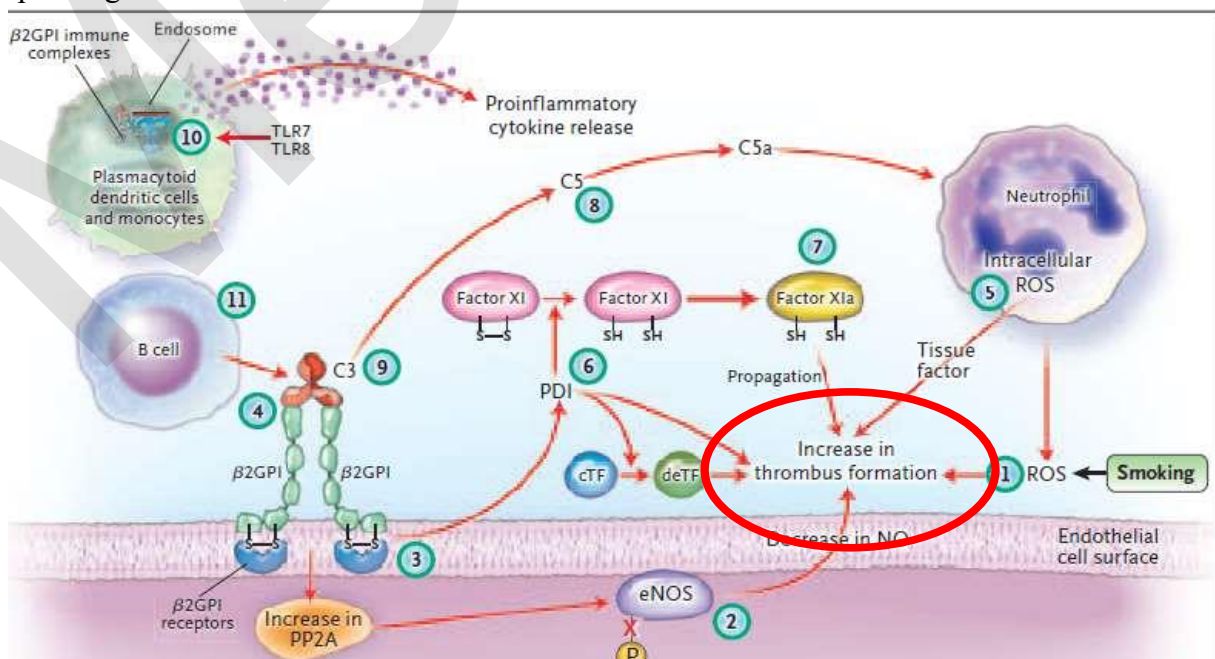


## Physiopathologie 3

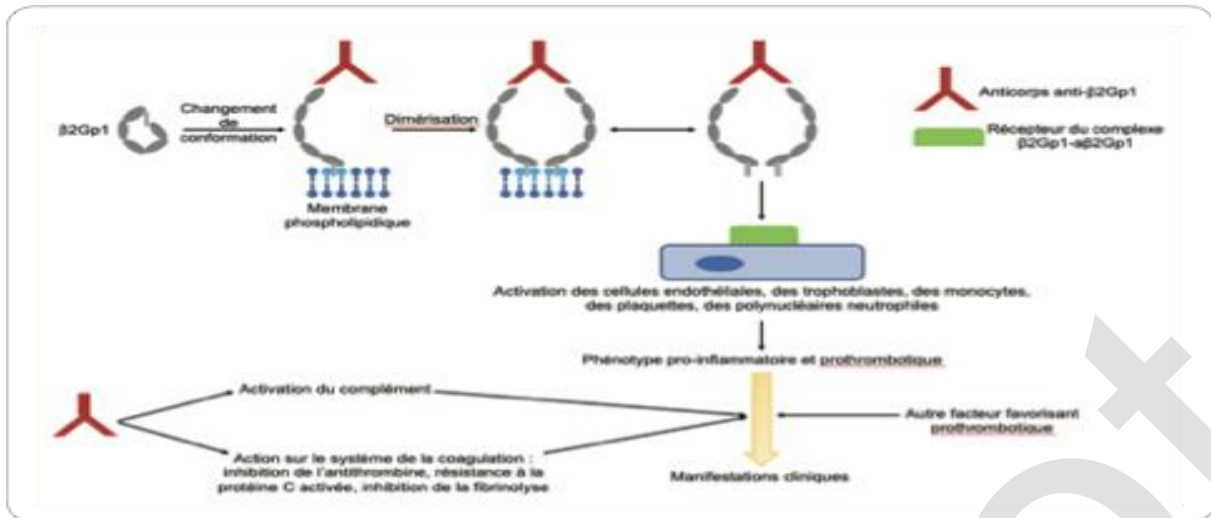
- Les mécanismes multiples conduisant aux thromboses ou à la morbidité foetale reste mal élucidés.
- La famille des anticorps antiphospholipides forme un groupe hétérogène interagissant avec de nombreuses protéines plasmatiques essentiellement la  $\beta$ 2GP, mais aussi la prothrombine, l'antithrombine III, la Pr S Pr S
- Le phospholipide se liant principalement à ces protéines est la phosphatidylserine localisée normalement à la partie interne de la membrane cellulaire, il est extériorisé de la membrane cellulaire en cas d'activation ou d'apoptose responsable d'une activation de la coagulation

## Physiopathologie 4

- Les anti $\beta$ 2GPI par interaction avec les monocytes et les cellules endothéliales augmentent l'expression du facteur tissulaire, jouant un rôle pivot dans l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation
- Les aPL, par interaction avec les cellules endothéliales, augmentent l'expression des molécules d'adhésion et des cytokines pro-inflammatoires leur conférant un phénotype procoagulant.
- Les aPL induisent l'activation plaquettaire d'où l'augmentation de l'expression de la glycoprotéine IIb-IIIa, la synthèse de thromboxane A2, la sécrétion du facteur 4 plaquettaire, à activité procoagulante.



## Récapitulatif



Les anticorps antiphospholipides ont de nombreuses cibles comme les phospholipides anioniques des protéines plasmatiques ou des protéines isolées comme la  $\beta 2\text{Gp1}$

Les cofacteurs les plus fréquents sont la  $\beta 2\text{Gp1}$ , la protéine S, la prothrombine, l'annexine V et la thrombomoduline ; l'ensemble de ces protéines pouvant lier des phospholipides anioniques

Au repos, les phospholipides anioniques sont présents sur le feuillet interne de la membrane mitochondriale ou cytoplasmique et passent sur le versant externe suite à l'activation cellulaire ou en cas d'apoptose.

Les cofacteurs peuvent alors se lier aux phospholipides anioniques exprimés sur la surface cellulaire.  
La protéine  $\beta 2\text{Gp1}$  est un des cofacteurs majeurs qui se lie aux phospholipides

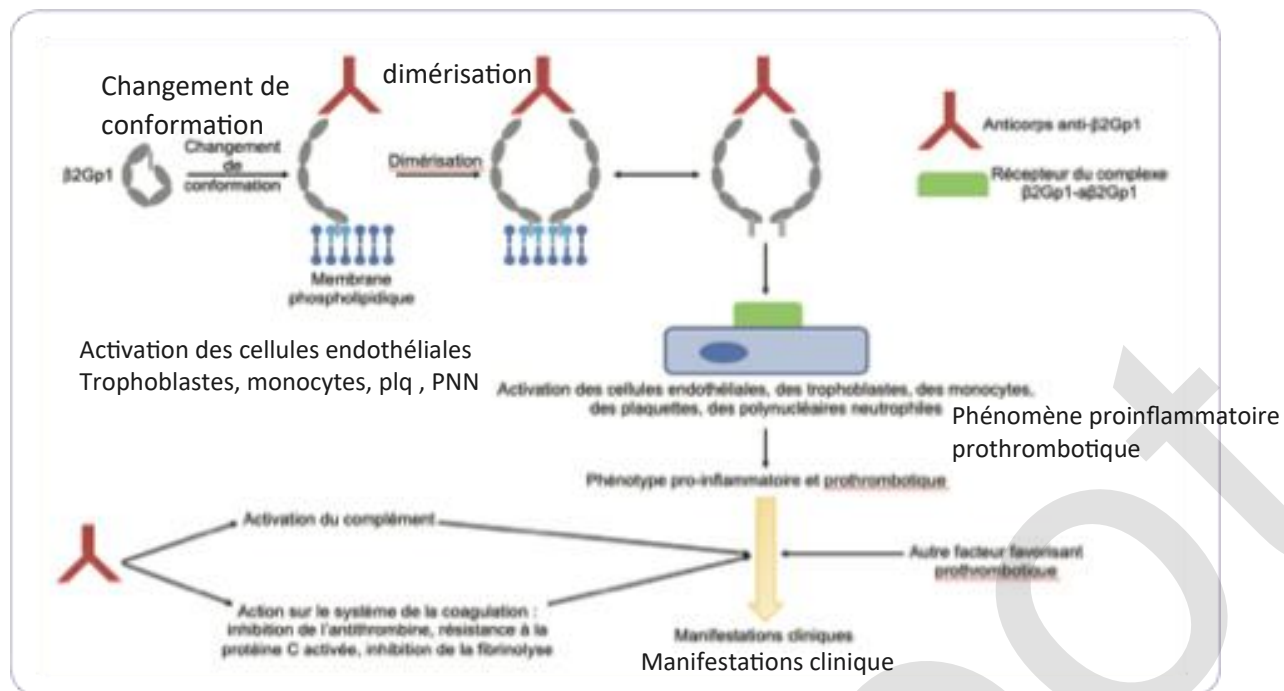
Le domaine 1 de la  $\beta 2\text{Gp1}$  est alors reconnu par les anticorps antiphospholipides, entraînant la dimérisation de la  $\beta 2\text{Gp1}$ .

Cette dimérisation facilite ensuite l'interaction des complexes  $\beta 2\text{Gp1}$ -a $\beta 2\text{Gp1}$  avec des récepteurs situés à la surface des plaquettes, des cellules endothéliales, des trophoblastes, des polynucléaires neutrophiles ou des monocytes,

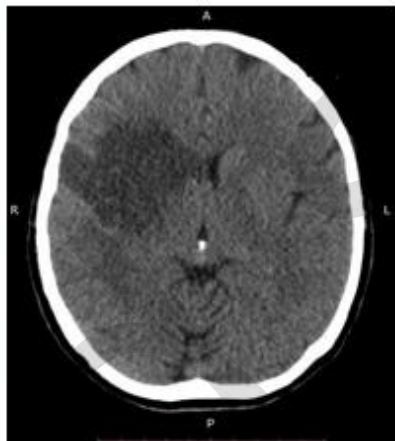
à l'origine de leur activation induisant un phénotype pro-inflammatoire et prothrombotique. L'activation des monocytes et des cellules endothéliales entraîne la libération de quantités importantes de facteur Willebrand et de facteur tissulaire, favorisant ainsi l'activation de la coagulation.

Les anticorps antiphospholipides peuvent également induire l'activation du complément.

Une telle activation conduit à la génération de l'anaphylatoxine C5a qui entraîne le recrutement de monocytes, de polynucléaires neutrophiles, l'activation de cellules endothéliales et la production de facteur tissulaire



## Manifestations cliniques



### Thromboses veineuses

- Le territoire veineux profond+++
- Un territoire inhabituel (VCI, VCS, Veines rénale, surrénales, mésentérique...)
- Ne pas négliger la recherche chez un sujet moins de 50 ans d'autant plus si un lupus étant associé

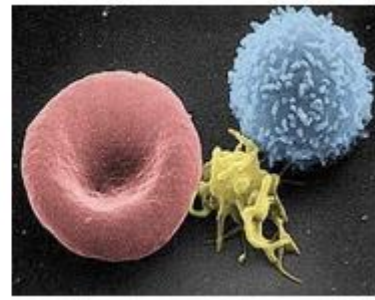
### Thromboses artérielles

- Peut concerner tous les territoires vasculaires quelques soit le calibre allant des gros vaisseaux jusqu'à la microcirculation
- Le SNC est le plus fréquemment concerné +++ (accident vasculaire constitué ou transitoire)
- Le mécanisme peut être embolique à point de départ cardiaque

### Manifestations cardiaques

- Anomalies valvulaires:+++ épaissement valvulaire, lésions nodulaires irrégulières, végétation, fuite ou sténose
- Endocardite verruqueuse atypique de LIBMAN- SACKS considéré comme typique du SAPL
- Thromboses coronariennes
- Hypertrophies ventriculaires
- Thrombus intracardiaque
- HTAP post embolique





#### Manifestations obstétricales

- Pertes foetales: fausse couche inf a 10 SA et mort foetale in utero sup a 10 SA
- Le retard de croissance intra uterin
- Naissance prématurée inf a 34 SA souvent induite médicalement devant une insuffisance placentaire sévère
- Pré-éclampsie voire éclampsie
- HELLP Sd

#### Manifestations hémorragiques

- Infarctus hémorragique de la glande surrénale
- Hémopéritoine d'origine ovarienne chez des femmes atteintes de SAPL

#### manifestations rénales

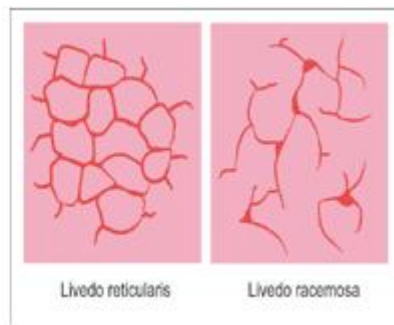
- Dominé par la microangiopathie thrombotique, cliniquement se manifeste par une HTA, protéinurie voire insuffisance rénale d'importance variable

#### manifestations hématologiques

- Thrombopénie périphérique modérée
- Anémie hémolytique auto-immune bcp plus rare

### Manifestations dermatologiques

- Une livedo est un érythème violacé dessinant des mailles plus ou moins marquées et régulières sur la peau
- Le livedo Racemosa (fréquent au cours du SAPL) permanent, non infiltré, à mailles fines incomplètes, est le plus souvent observé sur le tronc et les membres



### Ulcération cutanée

Lesion de la peau qui s'étend profondément et qui peut être associée à une perte du tissu cutané

### Gangrène digitale



Hémorragie en flamèche



Nécrose cutanée extensive



Phlébite superficielle



- Les lésions d'anéodermie, correspondant à des pertes localisées du tissu élastique, non centrées par un follicule pileux, sont souvent à peine visibles



### Diagnostic biologique

- Les APL constituent une famille hétérogène d'auto-anticorps ciblant des phospholipides, des protéines liant des phospholipides ou des complexes phospholipides-protéines.
- Parmi ces APL
- Les anticoagulants circulants de type lupique (LA),
- Les anti-corps anticardiolipine (aCL)
- Et les anticorps anti- $\beta_2$  Glycoprotéine 1 ( $\alpha\beta_2$ Gp1) sont les plus pertinents cliniquement et sont classiquement recherchés en routine pour le diagnostic du SAPL
- Comme certains APL peuvent être retrouvés de façon transitoire et sans signification clinique, leur présence doit être confirmée à douze semaines d'intervalle après leur détection initiale et dans les cinq ans qui suivent une manifestation clinique, pour être considérés comme un critère diagnostique de SAPL

Pathologies pouvant être associées à la présence d'une biologie antiphospholipides.

#### Maladies auto-immunes systémiques

Lupus érythémateux disséminé  
Polyarthrite rhumatoïde  
Syndrome de Gougerot-Sjögren  
Sclérodermie  
Myosite  
Maladie de Crohn  
Vascularites systémiques

#### Infections

Lèpre  
Syphilis  
VIH  
Hépatite C  
Parvovirus  
Mycoplasme

#### Traitements

Hydralazine  
Interféron  
Procaïnamide  
Phénytoïne  
Quinine/quinidine

#### Autres

Cancers  
Sarcoïdose  
Athérosclérose accélérée  
Diabète  
Adultes et enfants sains

Situations cliniques avec anticorps antiphospholipides souvent non pathogènes.

Sujets sains surtout si âgés ou parents d'un individu avec SAPL  
Toutes les maladies auto-immunes  
Traitement inducteur : procainamide, phénothiazine, hydantoïne, quinidine, hydralazine, bêtabloquant, interféron alpha, etc.  
Infections : viroses aiguës, VIH, hépatite C, Lyme, tuberculose, paludisme, etc.  
Cancers solides, hémopathies malignes, immunoglobulines monoclonales  
Divers : sarcoïdose, maladie de Crohn, spondylarthropathies, diabète insulino-dépendant, insuffisance rénale terminale, insuffisance hépatocellulaire aiguë, éthyelisme chronique, maladie périodique, stérilité, CIVD  
Athérosclérose précoce et accélérée

- Les tests de détection des aPL utilisés à titre diagnostique, dépendent des phospholipides.
- Il s'agit de tests de coagulation pour l'anticoagulant lupique (LA)
- Et de tests immunologiques type Elisa pour les anticardiolipines (aCL), les anti-B2-GPI
- La valeur prédictive de thrombose est faible en présence d'un test positif
- Elle augmente avec le nombre de tests positifs.
- La positivité en IgG a plus de valeur que celle en IgM, cependant, il existe d'authentiques SAPL avec uniquement une positivité en IgM
- Seuls les taux moyens ou élevés ( $> 40$  UGP pour le CL-Elisa) sont pris en considération.
- Le critère biologique doit être présent sur deux examens au moins à 12 semaines d'intervalle, CAPS situation particulière
- Est une forme particulière du SAPL caractérisée par une défaillance multiviscérale liée à une microangiopathie thrombotique
- Un facteur précipitant étant présent infection, chirurgie, traumatisme, cancer.....
- Le tableau s'installe en quelques jours voir quelques semaines
- Concerne 1% des patients avec SAPL primaire ou associé
- Inaugural dans 50% des cas
- Atteinte de trois organes ou plus atteints simultanément ou à une semaine d'intervalle
- Grave: 50% de mortalité
- Atteinte prédominante des petits vaisseaux
- Atteinte
  - Cardiopulmonaire 25%
  - Respiratoire 11%
  - SNC 22%
  - Abdominal 22
  - Insuffisance rénale 14%
  - Cutanée 10%
  - Occlusions vasculaire rétinienne artérielles ou veineuses

## Critères de classification du SAPL

### Critères cliniques

#### 1) Thrombose vasculaire

- Au moins 1 épisode thrombotique Artériel ou veineux ou des petits vaisseaux touchant tout tissu ou organe.
- Confirmée par un critère objectif et validé : Aspect typique en imagerie et si anatomopathologie : Pas d'inflammation vasculaire sous-jacente

## 2) Morbidité obstétricale

- Au moins une mort fœtale inexpliquée, après la 10<sup>e</sup> SA.  
Morphologie fœtale normale (échographie, examen macroscopique)
- Au moins une naissance prématurée avant la 34<sup>e</sup> SA  
Morphologie fœtale normale Liée à une éclampsie ou prééclampsie sévère ou avec insuffisance placentaire
- Au moins 3 fausses couches consécutives et inexpliquées avant la 10<sup>e</sup> SA

Exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle

Exclusion d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle

### Critères biologiques

#### 1) Lupus anticoagulant

Présent à au moins 2 reprises à 12 semaines d'intervalle

#### 2) Anticorps anticardiolipines IgG et/ou IgM

Présent à au moins 2 reprises

Titre intermédiaire ou élevé > 40 UGPL ou MPL ou 99<sup>e</sup> percentile

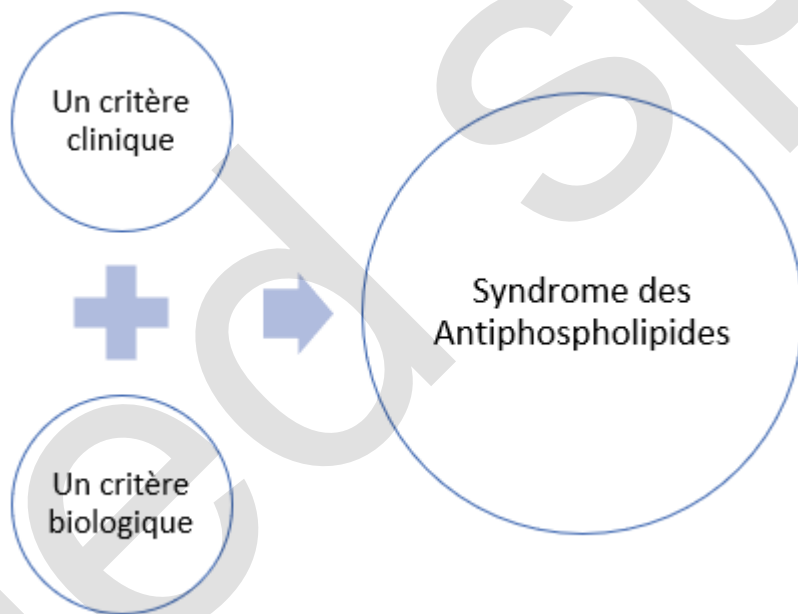
Mesurée par une technique Elisa

#### 3) Anticorps anti-β2-GP1 IgG ou IgM

Présent à au moins 2 reprises à 12 semaines d'intervalle

Titre intermédiaire ou élevé ou > 99<sup>e</sup> percentile

Mesurée par une technique Elisa standardisée



### SAPL THROMBOTIQUE

- PEC de la thrombose
- Le traitement curatif des thromboses repose sur une anticoagulation par un traitement antivitamine K (AVK) au long cours.
- En fonction des atteintes du SAPL, l'INR (international normalised ratio) cible varie : un INR entre 2 et 3 semble suffisant dans les formes veineuses.
- En cas d'atteinte artérielle, l'objectif est plus discuté, allant de 2-3 à 3-3,5.

### SAPL THROMBOTIQUE

- Mesures associés
- L'information et l'éducation des malades aux AVK restent primordiales:
- Survenue de saignement
- Proscrire les IM et les extractions dentaires sous AVK
- Maintenir une alimentation stable en aliment riche en vitamineK
- Evaluer les risques potentiels d'interaction médicamenteuse



- L'association de facteurs de risque de thrombose et d'athérosclérose doit être recherchée et prise en charge, notamment tabagisme, contraception estroprogestative, surpoids, HTA, anomalies glucidiques ou lipidiques.

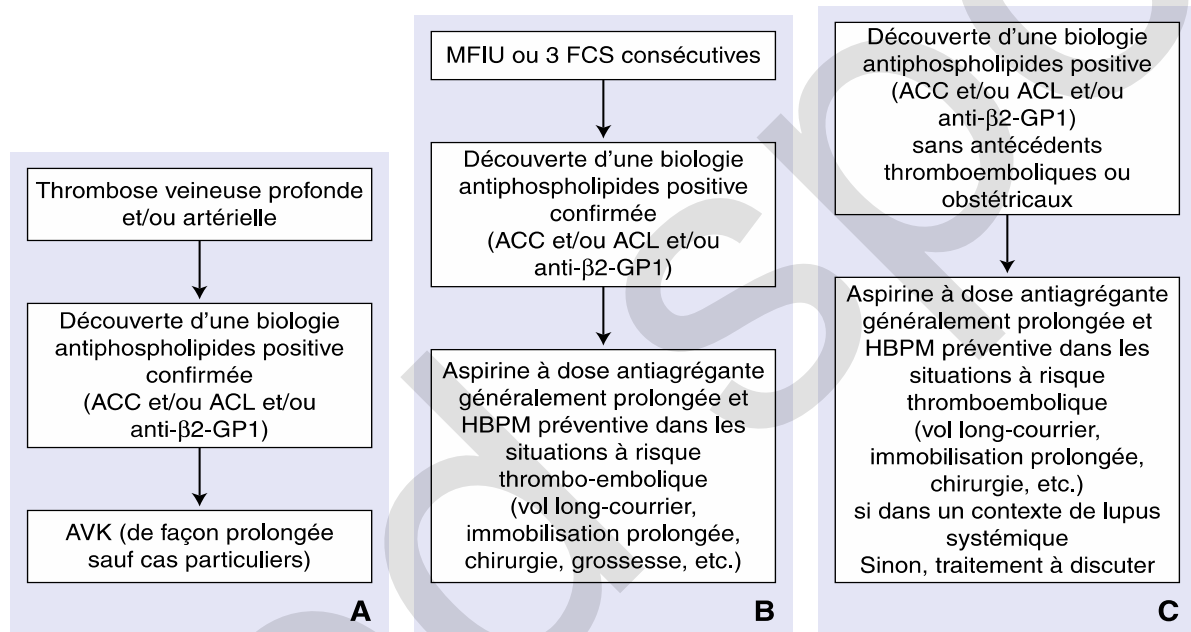
### SAPL OBSTETRICAL

- En l'absence de thromboses et en dehors de la grossesse (ATCD de SAPL obstetrical) de l'aspirine à dose antiagrégante est donnée en prévention primaire de la thrombose.
- Lorsqu'une grossesse survient, une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) préventive est ajoutée.

PEC d'une biologie antiphospholipide isolée

- La prescription d'aspirine à dose antiagrégante (80 à 100 mg/j) en prévention primaire est recommandée chez les patients lupiques ou atteints d'une autre maladie auto-immune et ayant une biologie antiphospholipides persistante sans manifestations cliniques (donc sans SAPL).
- Une HBPM à visée préventive est également préconisée dans les situations à risque de thromboses (alitement prolongé, vol long-courrier, grossesse notamment).

### Prise en charge d'un SAPL



### PEC du CAPS

La prise en charge thérapeutique doit être agressive associant

- une héparinothérapie,
- Une corticothérapie à forte dose,
- Des immunoglobulines polyvalentes ou des échanges plasmatiques.