

CHU Mustapha

Service de médecine interne

Pr Bouali, Chef de service

Université Alger 1 Benyoucef  
Benkhedda

Faculté de Médecine d'Alger

Département de Médecine

# LE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

Docteur D. BOUMEDINE

Service de médecine interne, CHU Mustapha

Polycopié destiné aux étudiants en médecine de 6<sup>ème</sup> année

Module Maladies de Système

**Année universitaire 2023-2024**

# LE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

## 1 DEFINITIONS - GENERALITES

La plus fréquente des thrombophilies acquises, le syndrome des anti phospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune du sujet jeune correspondant à un ensemble de manifestations cliniques et biologiques résultant de la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre les phospholipides et/ ou leurs co-facteurs. Ils agissent d'un syndrome clinico-biologique associant :

- Des thromboses veineuses, artérielles ou microvasculaires
- et /ou des manifestations obstétricales
- en présence d'anticorps anti phospholipides de façon durable

Il peut être rencontré en dehors de tout cadre pathologique définissant ainsi le SAPL primaire ou être associé à une maladie auto-immune essentiellement le lupus érythémateux systémique définissant le SAPL secondaire.

## 2 INTERETS DE LA QUESTION

### 2.1 INTERET EPIDEMIOLOGIQUE

#### 2.1.1 FREQUENCE:

- C'est une maladie qui est rare avec une incidence de 5 nouveaux cas par an par 100 000 habitants pour le SAPL primaire. et associé à un lupus érythémateux systémique (LES) dans 20 à 30% des cas. Des cas de SAPL familiaux ont été rapportés. Dans la population générale des anticorps anti-phospholipides (aPL) isolés sans symptômes peuvent être retrouvés dans 1 à 5 % des cas.

#### 2.1.2 AGE :

- C'est une affection du sujet jeune avec un âge moyen de 34 ans.

#### 2.1.3 Sexe :

- Il touche surtout la femme avec un sex-ratio de 3,5 / 1 homme pour le SAPL primaire et de 7/1 homme pour le SAPL associé à un LES.

### 2.2 ETIOPATHOGENIE

La pathogénie aboutissant à la formation des aPL demeure inconnue. Une des cibles majeures des aPL est la beta2 glycoprotéine I. C'est une protéine plasmatique liée aux phospholipides, qui lorsqu'elle se lie à un aPL aboutit à une cascade d'événements pro inflammatoires et prothrombotiques de la cellule endothéliale avec activation plaquettaire et diminution des facteurs de la coagulation et des facteurs fibrinolytiques entraînant des thromboses vasculaires.

## 2.3 INTERET DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic positif repose sur la présence de manifestations thrombotiques et/ ou obstétricales associées à la présence durable d'un aPL selon la classification de Sydney (2006). Une nouvelle classification est actuellement en cours d'élaboration.

## 2.4 INTERET THERAPEUTIQUE

Le traitement repose sur les anti-thrombosants en prévention primaire et secondaire après stratification du risque vasculaire selon le type d'aPL et l'existence d'éventuelles comorbidités.

# 3 MANIFESTATIONS CLINIQUES

On distingue habituellement des manifestations thrombotiques touchant n'importe quel territoire vasculaire qu'il soit veineux, artériel ou microcirculatoire associées ou non à des manifestations obstétricales (définissant le SAPL obstétrical) et dans certains cas à des signes non thrombotiques.

## 3.1 MANIFESTATIONS THROMBOTIQUES

Elles peuvent toucher n'importe quel territoire veineux ou artériel ou de la microcirculation.

### 3.1.1 Thromboses veineuses :

Les TVP des membres inférieurs sont les plus fréquentes. Le caractère non provoqué est fortement évocateur d'un SAPL, mais l'association à d'autres facteurs de risque thrombose veineuse est possible (contraception, intervention chirurgicale, tabagisme, grossesse, fractures, immobilisation, ....) est possible ? Elles peuvent intéresser d'autres territoires (veines rénales, mésentériques, sus hépatiques....) dites alors insolites ou inhabituelles et font évoquer le diagnostic de SAPL.

### 3.1.2 THROMBOSES ARTERIELLES

Elles sont moins fréquentes, intéressant surtout les vaisseaux cérébraux et parfois les membres inférieurs ou encore d'autres territoires.

## 3.2 MANIFESTATIONS OBSTETRIQUES

Elles font partie des critères de classifications du SAPL. Elles peuvent survenir isolément décrivant le SAPL obstétrical ou associées à des manifestations thrombotiques. Il s'agit :

- Fausses couches spontanées répétées ( $\geq 3$ ) à moins de 10 semaines d'aménorrhée en dehors d'une anomalie anatomique, hormonale ou génétique
- Un ou plusieurs décès d'un fœtus morphologiquement normal après 10 semaines d'aménorrhée
- Une ou plusieurs cas de prématurité liée à une pré-éclampsie, éclampsie sévère ou à un HELLP syndrome associant une élévation des transaminases, d'une hémolyse, et d'une thrombopénie.

### 3.3 MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Les AVC ischémiques et les AIT sont les manifestations artérielles les plus fréquentes évocatrices du SAPL lorsqu'elles surviennent chez un sujet jeune de moins de 45 ans avec ou sans FDR cardio-vasculaires.

Une encéphalopathie aigue ischémique par atteinte microcirculatoire peut se voir dans le syndrome catastrophique des anti phospholipides.

La thrombose veineuse cérébrale est plus rare. Son association à des lésions ischémiques à l'IRM cérébrale est fortement évocatrice du SAPL.

Le syndrome de Sneddon est une entité rarement rencontrée associant un livedo et un AVC ischémique .

D'autres manifestations ont été rapportées tels que : migraine épilepsie, troubles psychiatriques, chorée

### 3.4 MANIFESTATIONS CARIOVASCULAIRES

Elles sont fréquentes au cours du SAPL, imposant la réalisation d'une échocardiographie trans thoracique ou trans-oesophagienne. il s'agit le plus souvent :

-Valvulopathie par épaissement valvulaire diffus des valves mitrales ou aortiques . Cet épaissement peut être parfois localisé réalisant des végétations de petite taille (Endocardite de Libman- Sacks).Elles peuvent se compliquer d'un retentissement cavitaire, d'embolies systémiques ou de véritables endocardites bactériennes.

-L'Infarctus du myocarde est plutôt rare dans le SAPL primaire ou secondaire mais le diagnostic du SAPL doit être évoqué devant un âge de survenu plus jeune (< de 45 ans).

-Les thromboses cavitaires sont rares dans le SAPL et peuvent se compliquer d'embolies systémiques et entraîner une symptomatologie selon la localisation dans les cavités droites ou gauches du thrombus .

### 3.5 MANIFESTATIONS CUTANÉES

Certaines manifestations cutanées permettent d'évoquer un SAPL

- Le livedo est un érythème violacé du tronc ou des membres dessinant des marbrures à maille liées à une stase et une congestion veineuse.
- D'autres signes peuvent être retrouvés tels que ; gangrène digitale, nécrose cutanée, purpura nécrotique, phlébites superficielles ( celles-ci ne font pas parti des critères actuels du SAPL).

### 3.6 MANIFESTATIONS PULMONAIRES

-L'Embolie pulmonaire est la plus fréquente des manifestations pulmonaires compliquant une thrombose veineuse profonde.

-Une HTaP post embolique est souvent associée. Elle est rarement ou primitive

- Un syndrome de détresse respiratoire aiguë est presque toujours associé au SAPL au cours du syndrome catastrophique des anti phospholipides(CAPS). Il s'agit de la survenue brutale d'une hypoxie résistante à l'oxygénothérapie.

### 3.7 MANIFESTATIONS RENALES

-L'atteinte rénale distale par atteinte de la microcirculation est la plus fréquente des atteintes rénales au cours du SAPL et se traduit par une HTA sévère, avec protéinurie, et altération de la fonction rénale. Son diagnostic repose sur l'histologie rénale qui est difficile à réaliser dans ce contexte en raison du traitement anticoagulant.

- Un Infarctus rénal par thrombose des gros troncs est rare.

La thrombose des veines rénales isolée est également rare

### 3.8 MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES

Une thrombopénie périphérique peut être retrouvée en cas de SAPL . Elle est en général modérée exceptionnellement responsable d'hémorragie . Il faut savoir qu'un taux supérieur à 50000/mm<sup>3</sup> ne contre indique pas l'anticoagulation.

Une anémie hémolytique auto-immune avec test de Coombs positif est également possible.

### 3.9 AUTRES MANIFESTATIONS PLUS RARES

-Syndrome de Budd-Chiari par thrombose des veines sus-hépatique.

-Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale.

-Insuffisance surrénale aiguë par thrombose des veines surrénaliennes qui entraîne une nécrose hémorragique des glandes surrénales.

## 4 BIOLOGIE

Il existe 3 types d'anticorps antiphospholipides qui peuvent être détectés chacun isolément ou être associés dans le cas d'une triple ou double positivité :

-Anticoagulant circulant de type lupique (ou lupus anticoagulant) peut être retrouvé en cas de SAPL primitif ou de SAPL associé au LES. Il est souvent associé à un allongement du TCA (TCA malade / TCA témoins est supérieur à 1,2 ).

-Anti cardiolipine détectés par méthode ELISA à un taux élevé ou intermédiaire

-Antiβ<sub>2</sub> glycoprotéine I par méthode ELISA à un taux élevé ou intermédiaire.

## 5 COMPLICATIONS

La complication majeure du SAPL est la survenue brutale d'un syndrome catastrophique des anti phospholipides ou CAPS décrit dans 1% des cas . Ce syndrome peut survenir chez un malade déjà connu porteur d'un SAPL ou bien être inaugural .Il s'agit de la survenue brutale d'une défaillance multiviscérale liée à des thromboses microcirculatoires pouvant intéresser au moins 3 organes en l'espace de moins d'une semaine. Il peut associer une atteinte neurologique centrale avec encéphalopathie ,atteinte rénale avec insuffisance rénale ,d'une atteinte respiratoire à type de syndrome de détresse respiratoire aiguë ,d'une atteinte cardiaque à type de défaillance cardiaque .En plus de l'atteinte d'au moins 3 organes en moins d'une semaine une confirmation histologique( biopsie cutanée ou rénale) et la présence d'anticorps anti phospholipides est exigée pour établir le diagnostic de CAPS.

## 6 DIAGNOSTIC

### 6.1 QUAND EVOQUER UN SAPL

Un SAPL est évoqué devant :

- Thrombose veineuse récidivante surtout sous traitement
- AVC ou AIT sur artères saines ou survenant chez un sujet de moins de 60ans
- Thromboses artérielles chez un sujet de moins de 50 ans
- Association thrombose veineuse et artérielle
- Maladie thrombo-embolique veineuse de siège inhabituel
- Manifestations obstétricales
- LES surtout et autres connectivites
- Livedo associée à une thrombopénie
- En cas de TCA allongé
- En cas de sérologie syphilitique dissociée

### 6.2 DIAGNOSTIC POSITIF DU SAPL

Le diagnostic du SAPL est établi devant l'association d'un signe clinique et d'un signe biologique persistant à 12 semaine d'intervalle parmi les critères suivants :

- Critères cliniques
  - Thrombose vasculaire au moins un épisode confirmé radiologiquement ou histologiquement
  - Morbidité obstétricale
    - 3 ABRT précoces avant la 10 SA en dehors d'une anomalie chromosomique ou hormonale ou anatomique maternelle
    - MIU > 10 SA fœtus normal macroscopiquement ou à l'échographie
    - Naissance prématurée avant la 34 SA d'un nouveau-né suite à une éclampsie, prééclampsie ou insuffisance placentaire
- Critères biologiques : qui doivent être persistants à 12 semaines d'intervalle
  - Anticoagulant circulant de type lupique
  - aCL type IgG ou IgM > 40 U MPL ou GPL
  - aB2GP1 type IgG ou IgM > 40 U MPL ou GPL

### 6.3 DIAGNOSTIC DU SAPL PRIMAIRE

Le diagnostic du SAPL primaire est établi en l'absence des critères cliniques biologiques et immunologique de LES. La présence d'un seul de ces critères le feront classer ce en SAPL associé au LES ou SAPL secondaire.

### 6.4 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Thrombophilies constitutionnelles (déficit en protéine C ou S, déficit en antithrombine III résistance à la protéine C activée)
- Thrombophilies acquises : cancer, syndrome néphrotique, syndrome myéloprolifératifs, maladie de Behcet, covid...
- Athérosclérose
- Cardiopathies emboligènes
- Maladie de Buerger
- Vascularites

En cas de manifestations obstétricales, il faudra éliminer :

- Anomalies hormonales et placentaire maternelles
- Les anomalies génétiques parentales

## 7 TRAITEMENT

### 7.1 MESURES GENERALES

Dans tous les cas des mesures générales sont indiquées :

- Contrôler les facteurs de risque vasculaires : HTA, diabète, hypercholestérolémie...
- Conseiller l'exercice physique
- Dépister et contrôler les facteurs de risques de thrombose veineuse en utilisant les HBPM pour les situations à risque
- Éviter la contraception orale oestroprogestative

### 7.2 PROPHYLAXIE PRIMAIRE

En cas d'APL présents et persistants mais sans SAPL avec ou sans LES : l'aspirine peut être utilisée à dose antiagrégante.

### 7.3 PROPHYLAXIE SECONDAIRE

- Les nouveaux anticoagulants ou anticoagulants oraux directs ne sont pas conseillés dans le SAPL primaire ou secondaire
- En cas de SAPL avec manifestations obstétricales sans thromboses, associées ou non à un LES, une anticoagulation au long cours à base d'HBPM ou d'HNF en cas de contre-indications (Insuffisance rénale), associées à l'aspirine à dose antiagrégante pendant 9 mois est envisageable avec relai à l'aspirine après l'accouchement. La prescription des antipaludéens de synthèse est possible si un LES est associé au SAPL

- En cas de SAPL obstétrical avec thrombose le relai au traitement par HBPM et aspirine se fera avec un AVK après l'accouchement
- Encas de SAPL thrombotique, le relai aux HBPM se fera par les AVK avec un INR compris entre 2 et 3
- Encas de SAPL artériel et veineux récidivant le relai se fera par un AVK avec un INR compris entre 3 et 4 ou association aspirine et AVK.
- En cas de syndrome catastrophique des APL une tri thérapie associant corticoïdes, anticoagulants, immunoglobulines IV ou plasmaphérèse est à envisager.