

**THESE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**Fanny Le Namouric**

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 17 Avril 2014*

**Le syndrome des antiphospholipides :  
analyse descriptive de 181 dossiers.**

**Président :** M. Stéphane BIRKLE, Maître de Conférences d'Immunologie

**Membres du jury :** Mme Marie AUDRAIN, Praticien Hospitalier en Immunologie

M. Jérôme CONNAULT, Praticien Hospitalier en Médecine Interne

M. Philippe BOUCHE, Pharmacien d'officine

## Remerciements

### Aux membres du jury :

#### **A Mme Marie Audrain, PH en Immunologie.**

*Avec mes plus sincères remerciements pour m'avoir permis de travailler sur ce sujet et m'avoir aidée et conseillée tout au long de ce projet.*

*Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre écoute et surtout vos encouragements.*

*Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse.*

#### **A Mr Stéphane Birklé, MCU d'Immunologie.**

*Avec tous mes remerciements pour m'avoir fait l'honneur de siéger parmi les membres du jury et d'avoir accepté spontanément de présider cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.*

#### **A Mr Jérôme Connault, PH en Médecine Interne.**

*Merci à vous d'avoir accepté de faire partie de mon jury.*

*Merci aussi pour votre attention toute particulière à ce sujet et votre participation active. Je m'adresse aussi au Docteur Mathieu Artifoni qui s'est également investi dans cette thèse.*

#### **A Mr Philippe Bouché, Pharmacien.**

*Avec toute ma reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.*

*Toute ma gratitude pour votre accueil chaleureux dans votre officine, votre écoute et votre soutien.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

**Mes remerciements s'adressent également :**

***A toute l'équipe du laboratoire d'Immunologie du CHU de Nantes***

*Merci à vous pour votre soutien tout au long de ce projet mais aussi pour votre accueil lors de mes stages en tant qu'externe.*

*Merci aussi pour votre amitié.*

*Une mention particulière pour : Anne, Béra, Stéphanie, Audrey, Caro et Hans avec qui j'ai passé de très bons moments en dehors du labo.*

***A Mr et Mme Trémel***

*Merci à vous d'être présents à cette thèse.*

*Un grand merci aussi pour m'avoir suivie tout au long de mon cursus universitaire. Merci pour vos conseils et votre aide.*

***A Adrien***

*Merci à toi pour m'avoir aidé et conseillé lors de ces années.*

***A l'équipe de la Pharmacie du Chêne à Vertou***

*Un grand Merci à Nathalie, Blandine et Christelle de m'avoir soutenue lors de cette thèse et de m'avoir aidée lors de mon stage officinal de 6<sup>ème</sup> année. Merci pour votre écoute, vos conseils, vos encouragements et pour votre amitié.*

***A mes amies***

*Pour leur soutien, écoute et tous les bons moments passés ensemble.*

*Merci à mes amies de fac : Clotilde, Sabine, Emilie B, Emilie C, Juliette, Marion, Clémence et Hélène.*

*Une mention particulière à ma binôme Aude qui m'a supportée pendant les TP et m'a soutenue tout au long de ce cursus.*

*Un grand merci à Charlotte qui m'a encouragée lors de ces années et avec qui nous nous sommes liées d'amitiés.*

*Merci aussi à Aline et Camille avec qui nous avons passé les 2 premières années de fac ensemble ainsi que de très bons moments à l'extérieur.*

*Un grand merci à Elsa et Anne-Sophie pour tous ces moments passés ensemble depuis le lycée.*

*Merci aussi à Valou pour toutes nos belles journées passées à la P'tite Plage depuis l'enfance.*

**Je dédie cette thèse :**

***A mes parents***

*Merci à vous de m'avoir soutenu tout au long de ces études. Merci pour votre écoute, vos encouragements et surtout votre présence à mes côtés. Cette thèse signe l'aboutissement de ces années d'études que vous m'avez permises de réaliser. Je vous la dédie en remerciement.*

***A toute ma famille***

*Enfin, à tous ceux que j'ai oublié de citer et auprès desquels je m'excuse.*

# Sommaire

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>1</b>
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>I) SAPL ET THROMBOPENIE</b> .....	<b>12</b>
I.1) HISTORIQUE.....	12
I.2) EPIDEMIOLOGIE DU SAPL. ....	13
I.3) RAPPELS SUR LA STRUCTURE DES PHOSPHOLIPIDES ET LEURS FONCTIONS. .	13
I.4) PHYSIOPATHOLOGIE .....	17
I.5) MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SAPL.....	19
I.5.1) <i>Thromboses veineuses</i> .....	21
I.5.2) <i>Thromboses artérielles</i> .....	21
I.5.3) <i>Manifestations neurologiques</i> .....	21
I.5.4) <i>Manifestations cardiologiques</i> .....	23
I.5.5) <i>Syndrome catastrophique des antiphospholipides</i> .....	24
I.5.6) <i>Manifestations obstétricales</i> .....	26
I.5.7) <i>Manifestations cutanées</i> .....	27
I.5.8) <i>Manifestations rénales</i> .....	28
I.5.9) <i>Manifestations hématologiques</i> .....	28
I.6) CRITERES DIAGNOSTIQUES .....	28
I.7) MARQUEURS BIOLOGIQUES.....	31
I.7.1) <i>L'anticoagulant lupique ou LAC</i> .....	31
I.7.2) <i>Les anticorps anticardiolipines</i> .....	32
I.7.3) <i>Les anticorps anti-β2 GPI</i> .....	33
I.7.4) <i>Autres anticorps incriminés</i> .....	34
- <i>les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE)</i> .....	34
- <i>Les anticorps anti-prothrombine (anti-PT)</i> .....	35
- <i>Les anticorps anti-annexine V</i> .....	35
I.8) THROMBOPENIE .....	35
I.9) AUTRES PATHOLOGIES ASSOCIEES .....	37
I.10) TRAITEMENTS.....	38
I.10.1) <i>Prévention primaire</i> .....	38
I.10.2) <i>Traitements des thromboses artérielles ou veineuses pour éviter les récurrences</i> .....	39
I.10.3) <i>Prévention secondaire</i> .....	44

<b>II ) MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>44</b>
II.1) PATIENTS .....	44
II.2) METHODES .....	45
<i>Méthode de détection utilisée au laboratoire d'immunologie du CHU de Nantes</i> .....	45
II.2.1) Recherche et identification d'anticoagulant lupique selon les recommandations de l'ISTH : tests de coagulation .....	48
II.2.2) Recherche des anticorps anticardiolipines (aCL) IgM et/ou IgG: tests immuno-enzymatiques .....	49
II.2.3) Recherche des anticorps anti-β2 GP1 IgM et/ou IgG : tests immuno-enzymatiques.....	55
II.2.4) Méthode de recueil des données.....	56
II.2.5) Analyses statistiques.....	58
<b>III) RESULTATS .....</b>	<b>58</b>
III.1) DONNEES DEMOGRAPHIQUES .....	59
III.2) LES ANTICORPS .....	61
III.2.1) Fréquence des anticorps .....	61
- l'anticoagulant lupique (LAC) .....	61
- les anticorps antiphospholipides (anticardiolipines et anti-β2 GP1)...	62
III.2.2) Taux des anticorps .....	63
III.2.3) Associations d'anticorps .....	65
III.3) THROMBOPENIE .....	68
III.4) LES 3 GROUPES DE PATIENTS.....	71
III.4.1) 1 <sup>er</sup> sous-groupe de patients : les SAPL I.....	71
III.4.2) 2 <sup>ème</sup> sous-groupe : les SAPL II.....	73
III.4.3) 3 <sup>ème</sup> sous-groupe : les patients ayant uniquement des marqueurs biologiques sans éléments cliniques.....	75
<b>IV) ANALYSE/DISCUSSION .....</b>	<b>77</b>
- Données démographiques .....	78
- Les anticorps.....	79
- La thrombopénie.....	81
- Les associations d'anticorps .....	83
<b>V) CONCLUSION.....</b>	<b>86</b>
<b>VI) LEXIQUE.....</b>	<b>87</b>
<b>VII) BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>91</b>

# Liste des abréviations

AC : AntiCorps  
ACC : AntiCoagulant Circulant  
aCL : anti-CardioLipines  
ADP : Adénosine-DiPhosphate  
AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune  
anti-GPIIb/IIIa : anti-GlycoProtéines IIb/IIIa  
anti-PT : anti-ProThrombine  
anti-Ro/SSA : anticorps anti SSA (Sicca Syndrome A) retrouvé dans le lupus  
anti-La/SSB : anticorps anti SSB (Sicca Syndrome B) retrouvé dans le lupus  
aPL : antiPhosphoLipides  
APL BIO : groupe « antiphospholipides biologique »  
AVK : Anti-Vitamines K  
BO : Business Object  
 $\beta$ 2-GP1 :  $\beta$ 2-GlycoProtéine 1  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
DNA : anticorps anti-ADN  
dRVVT : dilute Russell's Viper Venom Time : temps de venin de vipère Russel  
ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay  
F : Femme  
FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery  
H : Homme  
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire  
HLA : Human Leukocyte Antigen  
HRP : Horse Radish Peroxidase  
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire  
IG IV : Immunoglobulines Intraveineuses  
IL : Instrumentation Laboratory  
IDM : Infarctus Du Myocarde  
INR : International Normalized Ratio  
IPP : Identifiant Permanent du Patient  
ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis  
LAC: Lupus Anticoagulant: anticoagulant lupique  
LES : Lupus Erythémateux Systémique  
NR : Non Renseigné  
NS : Non Significatif  
PE : Phosphatidyléthanolamine  
PL : PhosphoLipide  
PTI : Purpura Thrombopénique Idiopathique  
S : Significatif  
SAPL : Syndrome des antiphospholipides  
SAPL I : Syndrome primaire des antiphospholipides

SAPL II : Syndrome secondaire des antiphospholipides  
SIL Dx lab : Système Informatique des Laboratoires  
SRE : Système Réticulo-Endothélial  
TCA : Temps de Céphaline Activée  
TCK : Temps de Céphaline Kaolin  
TMB : Tetra Methyl Benzidine  
TTD : Test de Thromboplastine Dilué  
UF : Unité Fonctionnelle  
VDRL : Veneral Disease Research Laboratory  
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
VZV : Varicella-Zoster Virus : virus varicelle-zona

## Liste des tableaux

Tableau 1: Mécanismes d'action potentiels des anticorps antiphospholipides ...	18
Tableau 2: Manifestations cliniques du SAPL.....	20
Tableau 3: Principales manifestations neurologiques associées aux antiphospholipides.....	22
Tableau 4: Critères de classification du syndrome catastrophique du SAPL ....	25
Tableau 5: Critères de Sapporo lors de la conférence de 1998.....	29
Tableau 6: Critères de Sydney .....	30
Tableau 7: Caractéristiques des anticorps anticardiolipines .....	33
Tableau 8: Caractéristiques de la $\beta$ 2-glycoprotéine 1 .....	34
Tableau 9: Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge des femmes atteintes de syndrome des antiphospholipides obstétrical.....	42
Tableau 10: Bilan de nos résultats.....	59
Tableau 11: Comparaison des moyennes d'âge par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon .....	60
Tableau 12: Tests statistiques de Fisher.....	63
Tableau 13: Moyennes des valeurs d'anticorps anticardiolipines dans nos 3 groupes de SAPL.....	63
Tableau 14: Moyennes des valeurs d'anticorps anti- $\beta$ 2 GP1 dans nos 3 groupes de SAPL.....	64
Tableau 15: Comparaison des moyennes des valeurs d'anticorps anticardiolipines et anti- $\beta$ 2 GP1 par le test statistique de Mann-Whitney-Wilcoxon .....	64
Tableau 16: Les associations d'anticorps dans nos 3 groupes de patients .....	65
Tableau 17: Fréquence des anticorps en présence d'1, 2 ou 3 anticorps positifs	67

Tableau 18: Moyennes des valeurs d'anticorps dans nos associations de marqueurs biologiques .....	68
Tableau 19: Comparaison des moyennes des valeurs d'anticorps par le test statistique de Mann-Whitney-Wilcoxon .....	68
Tableau 20: Comparaison de la fréquence de la thrombopénie dans nos différents groupes par le test de Fisher .....	69
Tableau 21: Moyenne des taux de plaquettes pour chaque groupe de SAPL.....	70
Tableau 22: Comparaison des moyennes des valeurs de taux de plaquettes par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon .....	70
Tableau 23: Les patients SAPL primaires.....	71
Tableau 24: Les patients SAPL secondaires .....	73
Tableau 25: Les patients APL avec des marqueurs biologiques sans marqueurs cliniques.....	75
Tableau 26: Incidence de la thrombopénie chez des patients SAPL .....	82

## Liste des figures

Figure 1: Représentation d'une membrane cellulaire .....	15
Figure 2: Schéma d'un phospholipide .....	16
Figure 3: Représentation de quelques phospholipides .....	16
Figure 4: Infarctus occipital chez un patient atteint de syndrome primaire des antiphospholipides: aspect d'hypersignal en T2 à l'IRM cérébrale.....	22
Figure 5: Livedo reticularis chez une femme atteinte du syndrome des antiphospholipides.....	27
Figure 6: Arbre décisionnel de la thérapeutique du SAPL .....	40
Figure 7: Arbre décisionnel de prise en charge du syndrome catastrophique des antiphospholipides.....	43
Figure 8: Bon d'hémostase .....	46
Figure 9: Bon d'immunologie.....	47
Figure 10: Schéma d'un test immuno-enzymatique (ELISA) .....	50
Figure 11: Schéma d'une plaque de micro-titration .....	52
Figure 12: Schéma d'une courbe d'étalonnage obtenue au laboratoire d'immunologie pour les anticardiolipines d'isotype G.....	53
Figure 13: Exemple d'une feuille de résultats d'un patient prototype du laboratoire.....	54

# Introduction

Le syndrome des antiphospholipides désigné sous l'abréviation SAPL est individualisé depuis plus de 20 ans comme l'association de manifestations cliniques à type de thromboses<sup>1</sup> veineuses ou artérielles ou des complications obstétricales et la présence durable d'anticorps<sup>2</sup> antiphospholipides (aPL) (Asherson et al., 1989). Les anticorps antiphospholipides sont constitués d'un groupe hétérogène d'auto-anticorps divisés en anticoagulant lupique (LAC) et anticorps anticardiolipines (aCL) selon leur méthode de détection. En effet, l'anticoagulant lupique est recherché en hémostase grâce à des tests de coagulation dépendant des phospholipides et les anticorps anticardiolipines par une méthode immuno-enzymatique de type ELISA utilisant la cardiolipine immobilisée. Les cibles des aPL responsables de thromboses sont des protéines plasmatiques : la  $\beta$ 2-glycoprotéine 1 ( $\beta$ 2-GP1) et la prothrombine (Hachulla et al., 2007).

Ce syndrome peut être retrouvé seul, on dit qu'il s'agit du syndrome primaire ou associé à une autre maladie auto-immune telle que le lupus érythémateux systémique<sup>3</sup> (LES), on parle alors de SAPL secondaire. Il existe des critères permettant de classer ce syndrome comme SAPL, ceux-ci étant déterminés dans la classification de Sapporo (Wilson et al., 1999).

Ce syndrome doit faire l'objet d'une recherche approfondie de l'étiologie afin de traiter au mieux les patients. Ainsi, afin d'éviter une récurrence de thrombose, une anticoagulation prolongée doit être instaurée et selon les dernières recommandations, un International Normalized Ratio (INR)<sup>4</sup> compris entre 2 et 3 doit être fixé sous traitement par Anti-Vitamines K (AVK). Les autres facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'hypertension artérielle<sup>5</sup>, l'hypercholestérolémie<sup>6</sup>, le diabète<sup>7</sup> et le tabac doivent être pris en charge. L'association d'aspirine à faibles doses (propriété anti-agrégante plaquettaire) et l'héparine chez la femme enceinte permet de réduire les complications obstétricales.

La thrombopénie est, quant à elle, caractérisée par un taux de plaquettes  $< 100$  G/L à 2 reprises. Selon Uthman, la thrombopénie est fréquemment retrouvée chez des patients SAPL avec une prévalence<sup>8</sup> de 22 à 42% (Uthman et al., 2008). L'objectif de notre étude est de montrer si cela est le cas dans notre population et de décrire les caractéristiques de celle-ci.

Nous allons donc, dans un premier temps, expliquer cette pathologie et ses aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. Puis, nous décrirons les caractéristiques de notre population et enfin, nous analyserons les résultats au regard de la littérature.

## I) SAPL et thrombopénie

### I.1) Historique

Tout commence chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) par l'apparition de cas de positivité dissociée de sérologie syphilitique c'est-à-dire des patients positifs pour un des deux tests effectués lors du dépistage de la syphilis<sup>9</sup> : le test VDRL. Ce réactif : Veneral Disease Research Laboratory (VDRL), contient de la cardioline (Hachulla et al., 2007).

Plus tard, en 1963, il a été rapporté des thromboses associées à un allongement des tests de coagulation en raison de la présence d'un anticoagulant circulant.

En 1980, Soulier et Boffa démontrent un lien entre des fausses couches spontanées répétées et des événements thrombotiques ainsi que la présence d'un anticoagulant circulant.

Trois ans plus tard, Hughes et Harris retrouvent dans le LES, une association de thromboses avec des anticorps anticardioline détectés par réaction immuno-enzymatique ELISA.

Entre les années 1983 et 1986, plusieurs manifestations cliniques ont été décrites reliées aux anticorps antiphospholipides : infarctus cérébral, thromboses des artères rénales et hépatiques, thrombopénie, livedo, hypertension artérielle pulmonaire...

C'est finalement en 1987 que le syndrome des antiphospholipides est défini par Harris et son équipe comme étant l'association d'une manifestation clinique et d'une anomalie biologique.

L'année suivante, le SAPL devient une entité individualisée du LES.

En 1990, des cofacteurs protéiques associés aux antiphospholipides ont été découverts. Ils constituent les véritables cibles des anticorps antiphospholipides. Faisant partie de ces cofacteurs, nous retrouvons la  $\beta$ 2-glycoprotéine 1 ( $\beta$ 2-GP1).

Comme nous l'avons cité précédemment, nous avons le SAPL primaire associant une manifestation clinique à une anomalie biologique, le SAPL secondaire associé à une autre maladie auto-immune telle que le lupus et il existe des situations cliniques où l'on retrouve des anticorps antiphospholipides. Nous le détaillerons ultérieurement.

Enfin, dans l'histoire de la découverte de cette pathologie, les critères de Sapporo sont nés en 1998 afin de déterminer les patients SAPL ou non selon la clinique et la biologie. Ces critères ont finalement été révisés lors de la conférence de Sydney en 2006.

## **I.2) Epidémiologie<sup>10</sup> du SAPL.**

D'un point de vue épidémiologique, la prévalence du SAPL est mal connue. Les anticorps antiphospholipides sont retrouvés entre 1 et 5% dans la population générale et chez 20 à 30% des patients lupiques (Gómez-Puerta and Cervera, 2014). Un SAPL survient au cours du lupus chez environ 50 à 70% des patients présentant des anticorps antiphospholipides (Hachulla et al., 2007).

Il semble exister une prédisposition génétique. En effet, certains sous-groupes HLA de classe II pourraient être en cause.

Nous savons aussi, que la population la plus touchée par cette maladie est préférentiellement des femmes jeunes dont l'âge moyen se situe en-dessous de 45 ans (GEAI *info*, 2001).

Il a été démontré que la majorité des maladies auto-immunes systémiques sont plus fréquentes chez les femmes que les hommes et qu'elles apparaissent préférentiellement pendant leur période fertile. Ainsi, il pourrait y avoir une influence hormonale en cause (Cervera et al., 2009).

## **I.3) Rappels sur la structure des phospholipides et leurs fonctions.**

Les phospholipides sont des constituants des membranes cellulaires, organisés en bicouche et classés selon leur charge nette à pH physiologique (Weil, 2005) (Fig.1).

Les lipides sont des molécules amphiphiles<sup>11</sup> qui possèdent une partie polaire et une partie apolaire (Fig.2). La partie apolaire se situe au centre de la bicouche et la partie polaire est en contact avec le milieu aqueux de part et d'autre de la bicouche.

Les lipides membranaires peuvent se classer en quatre catégories : les diacylphosphoglycérines, les diacylglycoglycérines, les sphingolipides, les stérols et leurs dérivés.

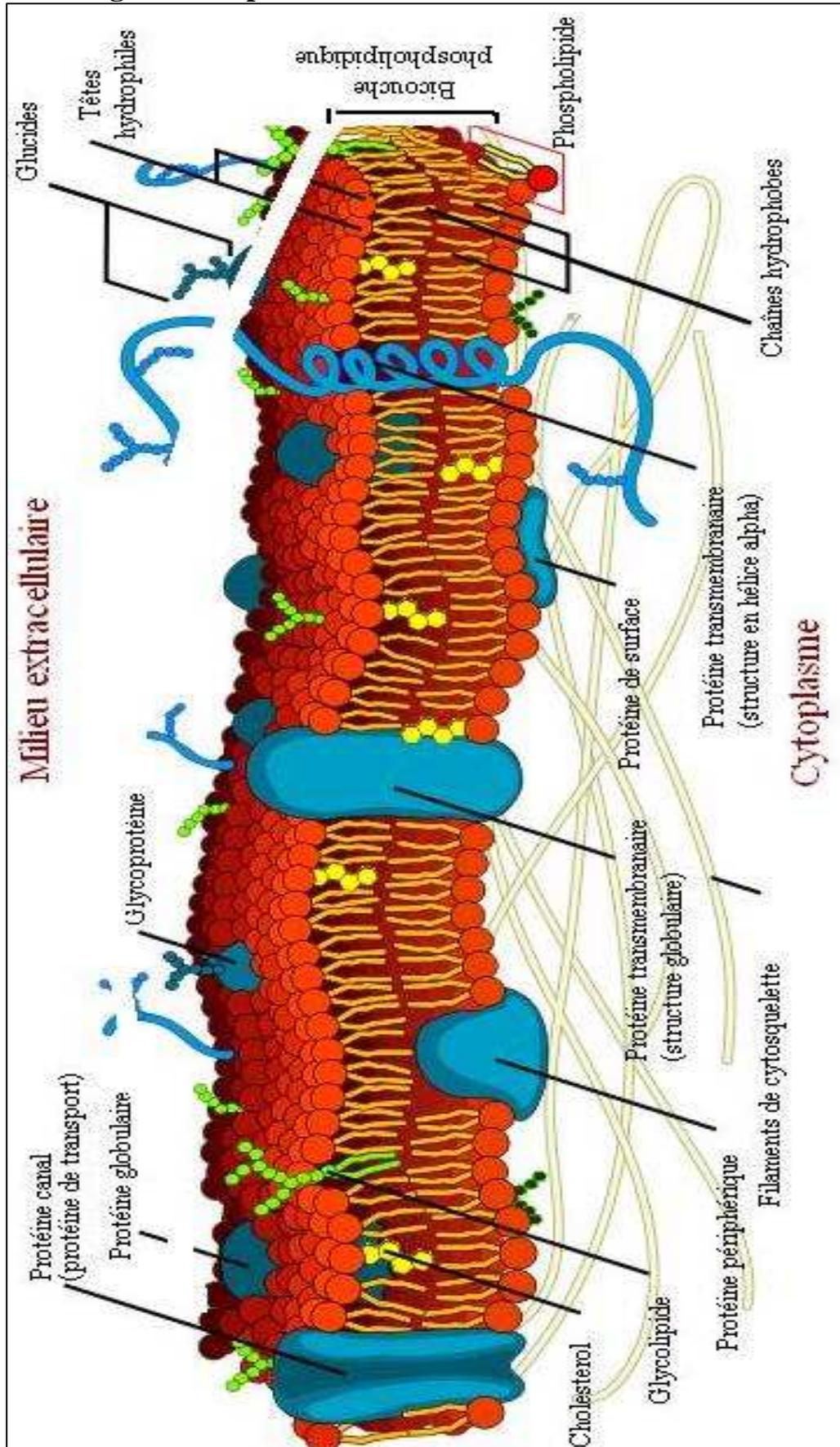
Nous allons nous intéresser uniquement au groupe des diacylphosphoglycérines qui constituent les principaux éléments de notre étude. Les diacylphosphoglycérines appelés phospholipides, forment la classe la plus abondante des lipides des cellules animales. Ils dérivent du glycérol par estérification en position 3 par un dérivé de l'acide phosphorique. En position 1 et 2, on trouve des chaînes hydrocarbonées.

Ces chaînes sont en général, associées au glycérol par des liaisons esters. La nature du substituant fixé sur l'acide phosphorique définit la nature du phosphoglycéride.

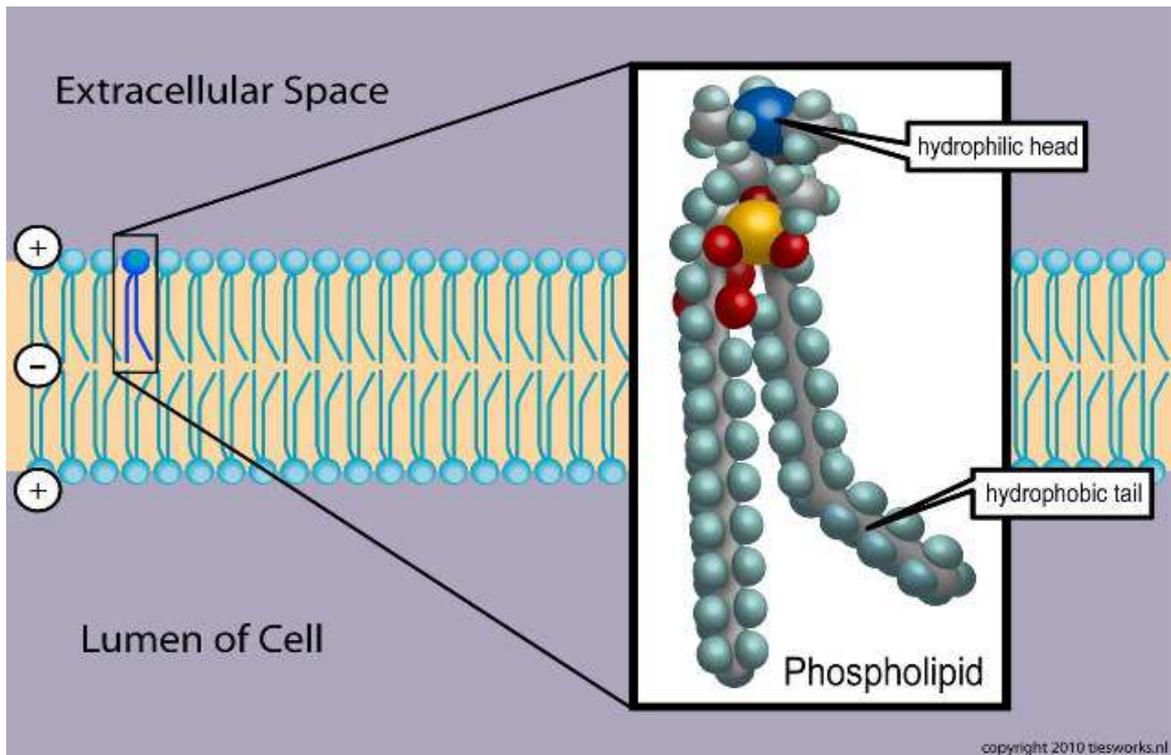
Voici, ceux retrouvés le plus souvent : la phosphatidylcholine, la phosphatidylsérine, la phosphatidyléthanolamine, le phosphatidylglycérol (appelé communément la cardiolipine) et le phosphatidylinositol (Fig.3).

La structure chimique de la tête polaire (partie hydrophile comprenant le glycérol et le radical variable) détermine la charge nette du phospholipide. Les PL peuvent être classés selon leur charge à pH physiologique en PL anioniques chargés négativement : la cardiolipine ou phosphatidylglycérol, la phosphatidylsérine et phosphatidylinositol et en PL neutres (comprenant deux charges : positive du radical X et négative de l'acide phosphorique) : la phosphatidyléthanolamine et la phosphatidylcholine.

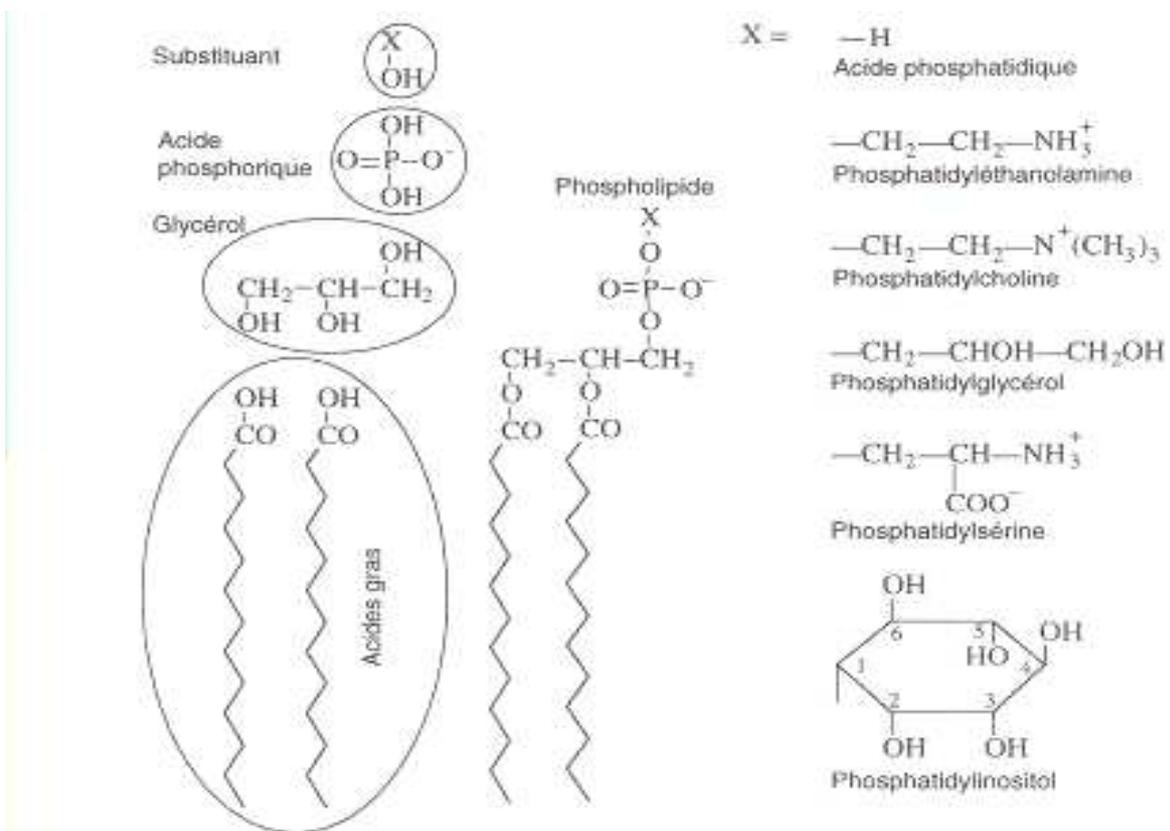
Figure 1: Représentation d'une membrane cellulaire



site internet : [www.takween.com/materiaux/lipides-proteines-membrane.html](http://www.takween.com/materiaux/lipides-proteines-membrane.html)



**Figure 2: Schéma d'un phospholipide**  
 site internet : <http://biology.about.com/od/molecularbiology/ss/phospholipids.html>



**Figure 3: Représentation de quelques phospholipides**  
 Source : Shechter, E., (1997). *Biochimie et biophysique des membranes*. Paris : Dunod.

#### ***1.4) Physiopathologie***

Les anticorps antiphospholipides constituent une famille hétérogène d'auto-anticorps qui reconnaissent des phospholipides anioniques ou neutres. Ils sont ainsi dirigés contre les phospholipides, des protéines associées aux phospholipides appelées cofacteurs ou bien contre les deux (Hachulla et al., 2007).

Des études récentes sur des modèles animaux permettent d'expliquer le lien entre les anticorps antiphospholipides et la symptomatologie. Les APL (aCL, anti-β2 GP1 et anticoagulant lupique) induisent une diminution de la croissance intra-utérine des fœtus et une augmentation des pertes fœtales chez des souris gestantes (Hachulla et al., 2007).

La pathogenèse<sup>12</sup> du syndrome des antiphospholipides est vraisemblablement multifactorielle, impliquant l'endothélium<sup>13</sup>, diverses cellules et protéines sanguines.

Plusieurs mécanismes possibles permettent de décrire le rôle pathogène de ces anticorps. Il s'agirait d'une liaison de ces anticorps aux antigènes cibles (c'est-à-dire les phospholipides et/ou la glycoprotéine β2-GP1 : cofacteur) sur la membrane des vaisseaux, conduisant ainsi, à l'induction d'un signal de transduction<sup>14</sup> favorisant l'expression de molécules d'adhésion (sélectine E, I-CAM 1 et V-CAM 1) et entraînant une dysrégulation des réactions phospholipides dépendantes (2<sup>ème</sup> colloque GEAI Sanmarco, mars 2002).

L'ensemble de ces hypothèses est résumé dans le tableau suivant (Tableau 1).

## Mécanismes d'action potentiels des anticorps antiphospholipides (aPL).

Mécanismes	Pathologie	Cible des anticorps impliqués
Clairance de complexes immuns	Syndrome LA-hypoprothrombinémie	Prothrombine (Anticorps de forte affinité)
Inhibition de la voie de la protéine C : - inhibition de l'activation de la protéine C - inhibition de l'activité anticoagulante de la protéine C - déficit fonctionnel en protéine S	Thromboses veineuses	Thrombomoduline ? Prothrombine ? Protéine C, protéine S, $\beta$ 2-GP1 kininogènes, facteur V $\beta$ 2-GP1
Inhibition de l'activité de l'antithrombine	Thromboses veineuses	Protéoglycanes à héparine sulfate Héparine, $\beta$ 2-GP1
Inhibition de l'activité anticoagulante de la protéine Z	Thromboses	
Inhibition de l'activité anticoagulante du TFPI		B2-GP1
Interférence avec la fonction de l'Annexine V	Obstétricale	B2-GP1, annexine V?
Inhibition de la fibrinolyse dépendant du FXII	Athérome accéléré	B2GP1
Inhibition de l'activation du plasminogène		Annexine II (A2) des cellules endothéliales
Perturbation de cellules vasculaires	Obstétricale+thromboses (artérielles et veineuses)	
Fixation plaquettaire	Thrombopénie	Glycoprotéines plaquettaires, CD36 ?
Activation plaquettaire		B2-GP1, kininogènes
Déséquilibre des eicosanoïdes : - production accrue de thromboxane - défaut de production de prostacycline		?  Phospholipase A2 ?
Activation des monocytes avec expression accrue de facteur tissulaire	Thromboses	B2-GP1
Activation et/ou apoptose des cellules endothéliales : - expression accrue de facteur tissulaire - expression accrue de molécules d'adhésion - production accrue d'endothéline I - perte des propriétés antithrombotiques		B2-GP1, Annexine V ?
Effet procoagulant par augmentation de la fixation de prothrombine aux cellules endothéliales		Prothrombine (Anticorps de forte affinité)
Activation du complément C3 et C5.	Complications obstétricales, thromboses	

**Tableau 1: Mécanismes d'action potentiels des anticorps antiphospholipides (Hachulla et al., 2007)**

### ***1.5) Manifestations cliniques du SAPL***

Le syndrome des antiphospholipides est défini par l'association d'au moins un marqueur clinique à une anomalie biologique. Nous allons décrire les différentes manifestations cliniques retrouvées.

Comme énoncé dans l'introduction, le SAPL est caractérisé par des thromboses veineuses ou artérielles. Tous les territoires vasculaires peuvent être touchés : artères, artérioles, veines, veinules ou capillaires, d'où la grande diversité des manifestations cliniques observées. L'ensemble de ces manifestations est résumé dans le tableau ci-dessous (Tableau 2) (Hachulla et al., 2007).

## Multiples facettes cliniques du syndrome des antiphospholipides (SAPL).

Atteinte viscérale	Atteinte thromboembolique des gros vaisseaux	Microangiopathie thrombotique
Artérielle	Thrombose de l'aorte, des artères axillaires, carotides, hépatiques, des axes ilio-fémoro-mésentériques, des artères pancréatiques, poplitées, spléniques ou des artères sous-clavières	
Cardiaque	Angor, infarctus du myocarde, végétations valvulaires, anomalies valvulaires, thrombi intracardiaques, endocardite de Libman-Sacks, embolie périphérique, athérosclérose	Infarctus du myocarde, microthrombi myocardiques, myocardite, anomalies valvulaires
Peau	Thrombophlébite superficielle, hémorragies en flammèche, ulcères de jambe, ischémie cutanée distale, infarctus cutané, orteils pourpres, acrocyanose	Livedo réticulaire, gangrène superficielle, purpural, ecchymoses, nodules sous-cutanés
Glandes endocrines ou organes de reproduction	Infarctus surrénal, insuffisance surrénale, infarctus testiculaire, infarctus prostatique, nécrose de la glande pituitaire, de la glande hypophyse	
Appareil digestif	Syndrome de Budd-Chiari, infarctus hépatique, infarctus intestinal, infarctus splénique, perforation oesophagienne, colite ischémique, infarctus de vésicule biliaire sans maladie lithiasique, pancréatite, ascite	Infarctus ou gangrène intestinal, hépatique, pancréatique ou splénique
Manifestations hématologiques	Thrombopénie, anémie hémolytique, syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombopénique thrombocytopénique	CIVD (syndrome catastrophique des antiphospholipides)
Divers	Perforation de la cloison nasale et ostéonécrose aseptique	
Neurologique	Accident ischémique transitoire, accidents cérébraux thrombotiques ou emboliques, chorée, convulsions, démence multi-infarctus, myélite transverse, encéphalopathie, migraine, pseudo-tumor cerebri, thrombose veineuse cérébrale, mononévrite multiple, amaurose transitoire	Microthrombi ou micro-infarctus
Obstétricale	Pertes fœtales, retard de croissance intra-utérin, <i>HELLP syndrome</i> , oligoamnios, insuffisance utéroplacentaire, prééclampsie	
Ophthalmologique	Thrombose des artères rétinienne, thrombose des veines rétinienne, amaurose transitoire	Rétinite
Pulmonaire	Embolie pulmonaire, HTAP, thrombose artérielle pulmonaire ou hémorragies alvéolaires	Syndrome de détresse respiratoire aiguë ou hémorragies alvéolaires
Rénale	Thrombose des veines rénales, thrombose des artères rénales, infarctus rénal, hypertension, insuffisance rénale aiguë ou chronique, protéinurie, hématurie ou syndrome néphrotique	Insuffisance rénale aiguë par microangiopathie thrombotique ou hypertension artérielle
Veineuse	Thrombose veineuse profonde des membres, thrombose veineuse surrénalienne, hépatique, mésentérique de la veine porte, de la veine splénique ou de la veine cave inférieure	

CIVD : communication intravasculaire disséminée ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; HELLP : haemolysis elevated liver enzymes low platelet count.

**Tableau 2: Manifestations cliniques du SAPL**  
(Hachulla et al., 2007)

### **I.5.1) Thromboses veineuses**

Tout d'abord, les thromboses veineuses sont les plus souvent retrouvées. Elles touchent préférentiellement les veines des membres inférieurs. Cependant, il est possible de les retrouver au niveau des veines rénales, porte et sous-hépatiques, veines mésentériques, veines caves inférieure et supérieure mais aussi les veines pulmonaires et cérébrales (2<sup>ème</sup> colloque GEAI Sibia, mars 2002). Lorsqu'elles touchent un territoire inhabituel, une suspicion de SAPL doit être envisagée. Il faut savoir que le SAPL peut toucher à n'importe quel âge.

### **I.5.2) Thromboses artérielles**

Puis, d'un point de vue artériel, toutes les régions peuvent être concernées. Mais, le plus souvent, il s'agit du système nerveux central. En effet, on retrouve souvent des accidents ischémiques transitoires<sup>15</sup> ou constitués (Hachulla *et al*, 2007). Une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) cérébrale est réalisée en utilisant des séquences T2 ou FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) montrant de multiples petits hypersignaux<sup>16</sup> localisés dans la substance blanche (Fig.4). C'est un examen de choix pour diagnostiquer des infarctus cérébraux. Il faut savoir qu'une évolution vers la démence vasculaire<sup>17</sup> est possible.

Nous allons détailler les principales manifestations retrouvées dans ce syndrome.

### **I.5.3) Manifestations neurologiques**

**Site internet : <http://www.orpha.net>, maladies rares et médicaments orphelins, syndrome de Sneddon.**

Il existe un syndrome particulier appelé syndrome de Sneddon caractérisé par l'association d'un livedo réticulaire à des signes neurologiques chez le sujet jeune. Le livedo est une manifestation cutanée caractérisée par une peau marbrée de façon permanente atteignant les membres, le tronc et quelquefois le visage. Les signes neurologiques sont constitués d'accidents vasculaires cérébraux, d'épilepsies ou vertiges.

Ainsi, les principales manifestations neurologiques du SAPL sont constituées d'atteintes vasculaires cérébrales, d'épilepsie, de céphalées, de chorée<sup>18</sup>, démence... Ceci est résumé dans le tableau 3 (Hachulla *et al*, 2007).

En cas d'infarctus cérébral, le mécanisme peut être embolique<sup>19</sup> à origine cardiaque, c'est la raison pour laquelle un échodoppler<sup>20</sup> cardiaque est un examen de choix réalisé dans le SAPL avec thrombose artérielle.

Principales manifestations neurologiques associées aux anti-phospholipides (aPL) [9].

---

Atteinte vasculaire cérébrale :

- accident ischémique transitoire
- infarctus cérébral
- encéphalopathie aiguë ischémique
- thrombose veineuse cérébrale

Épilepsie

Céphalées

Chorée

Fibroses multiloculaires

Myélite transverse

Hypertension intracrânienne idiopathique

Autres manifestations neurologiques :

- perte auditive
- syndrome de Guillain-Barré
- ictus amnésique
- syndromes oculaires
- syndrome dystonique, syndrome parkinsonien

Troubles des fonctions cognitives

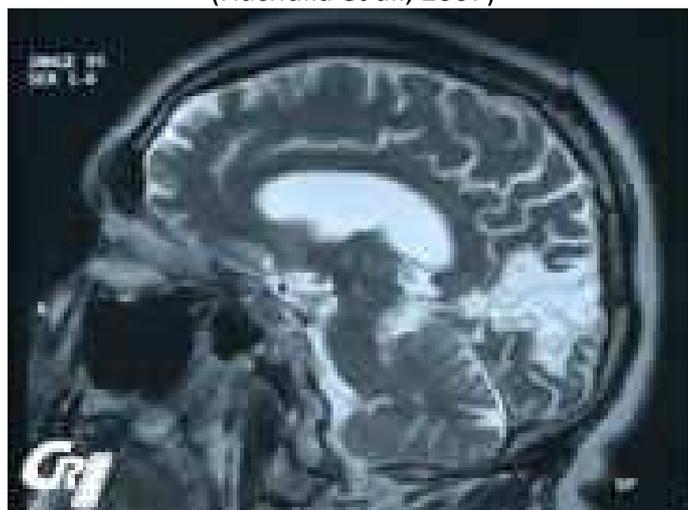
Démence

Autres manifestations psychiatriques :

- dépression
  - psychose
- 

**Tableau 3: Principales manifestations neurologiques associées aux antiphospholipides**

(Hachulla et al., 2007)



**Figure 4: Infarctus occipital chez un patient atteint de syndrome primaire des antiphospholipides: aspect d'hypersignal en T2 à l'IRM cérébrale**

Site internet :

[www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/medint/gdsyndr/117b/lecon117b.html](http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/medint/gdsyndr/117b/lecon117b.html)

#### **I.5.4) Manifestations cardiologiques**

Sur le plan cardiologique, nous retrouvons principalement des anomalies valvulaires, thromboses des coronaires, l'athérosclérose coronaire, une hypertrophie ventriculaire et un dysfonctionnement ventriculaire, de l'hypertension artérielle pulmonaire et des complications cardiaques liées au syndrome catastrophique des antiphospholipides. Nous allons décrire successivement les principales atteintes (Hachulla *et al*, 2007).

Dans un premier temps, nous allons voir les atteintes valvulaires. C'est de loin, la plus fréquente des complications cardiaques. Elle touche 11,6% des patients sur les 1000 inclus dans l'étude Euro-Phospholipid de Cervera (Cervera *et al*, 2002). Turiel et d'autres auteurs décrivent chez 31 des 40 patients SAPL des anomalies valvulaires soit 82% (Hachulla *et al*, 2007). Ces anomalies sont similaires à celles retrouvées dans le lupus érythémateux systémique (LES) à savoir un épaississement valvulaire, des lésions nodulaires irrégulières, végétations, fuite ou sténose<sup>21</sup>.

D'après l'étude de Turiel, les atteintes valvulaires sont le plus souvent mitrales puis dans un second temps, aortiques (Hachulla *et al*, 2007).

Selon des études, les patients ayant des titres élevés d'aCL ont plus de risques de développer de nouvelles lésions cardiaques. Il a aussi été démontré une prévalence plus élevée d'anomalies valvulaires chez des patients souffrant de lupus en présence d'anticorps antiphospholipides que chez des patients sans anticorps (Cervera *et al.*, 2011a). Le traitement anticoagulant et les antiagrégants plaquettaire sont inefficaces pour prévenir les lésions valvulaires ainsi que les corticoïdes ou immunosuppresseurs (Hachulla *et al*, 2007). Quelquefois, il est nécessaire de réaliser un remplacement valvulaire selon la sévérité de l'atteinte (dans 4 à 6% des cas). Selon les publications, les auteurs préconisent une échographie cardiaque dès le début de la maladie, principalement lors de thromboses artérielles. Il ressort de ces différents articles, des recommandations pour la prise en charge. En effet, une échographie trans-thoracique<sup>22</sup> doit être réalisée chez des patients SAPL surtout s'ils ont faits des thromboses artérielles. Lorsque les valves sont normales et en absence d'athérosclérose, il n'est pas nécessaire de réaliser de contrôles échographiques. En revanche, en cas de lésions des valves cardiaques, il est recommandé d'effectuer des séries de contrôles échographiques cardiaques (Cervera *et al.*, 2011a).

Nous allons nous intéresser aux manifestations coronariennes. Deux mécanismes sont à l'origine de ces manifestations : la thrombose et l'athérosclérose<sup>23</sup> accélérée. La prévalence des aPL chez les patients faisant un infarctus du myocarde (IDM) est de 5 à 15% (Hachulla *et al*, 2007). Pour les patients faisant un IDM, la recherche d'aPL n'est pas réalisée en systématique sauf dans certaines conditions telles que : sujet âgé de plus de 45 ans, antécédents de thromboses artérielles ou veineuses, ou pertes fœtales répétées et les sujets ayant des antécédents familiaux de maladies auto-immunes avec préférentiellement le lupus.

Une corrélation entre le titre des aCL et les anticorps anti-LDL oxydés (qui sont des marqueurs d'athérosclérose) a été mise en évidence. Enfin, un angor instable peut être une manifestation du SAPL. Dans l'étude de Cervera, 2,7% des patients ont des signes d'angor (Cervera *et al*, 2002).

Peu de données concernant le SAPL et la fonction ventriculaire ont été publiées. Seules les études de Tektonidou montrent que les patients SAPL I ou II ont une altération de la fonction diastolique du ventricule droit (Hachulla *et al*, 2007). Ceci est particulièrement retrouvé dans le SAPL I. Dans le SAPL I, des anomalies de la fonction diastolique du ventricule gauche et de son remplissage ont été décrites.

Des cas de thrombi<sup>24</sup> intracardiaques ont été décrits au cours du SAPL, cette manifestation est retrouvée dans un faible pourcentage de patients dans l'étude de Cervera soit 0,4% de cas. Les anticorps antiphospholipides participent à la formation de ces thrombi, seulement le mécanisme de leur formation n'a pas été élucidé.

Enfin, des cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été retrouvés avec une fréquence de 2,2% chez les patients SAPL dans l'étude de Cervera (Cervera *et al*, 2002). La fréquence des anticorps antiphospholipides chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) varie de 10 à 20%.

### **I.5.5) Syndrome catastrophique des antiphospholipides**

Décrivons dès à présent, le syndrome catastrophique des antiphospholipides. Ce syndrome est caractérisé par l'apparition rapide de thromboses multiples secondaire à une atteinte thrombotique diffuse de la microcirculation en présence d'anticorps antiphospholipides. Ainsi, en quelques jours, survient un tableau de défaillance multiviscérale pouvant associer un syndrome de détresse respiratoire, une atteinte rénale avec hypertension artérielle sévère, une atteinte neurologique centrale, une myocardiopathie et des manifestations digestives ou cutanées.

Ainsi, ce syndrome touche moins de 1% des SAPL (Costedoat-Chalumeau et al., 2012). Sa survenue est favorisée par une infection, un geste invasif (geste chirurgical) ou un arrêt de l'anticoagulation. Le traitement repose sur l'association d'une anticoagulation à base d'héparine, de corticothérapie à forte dose et soit de perfusions d'immunoglobulines intraveineuses soit d'échanges plasmatiques (Cervera et al., 2011a). Une classification a été réalisée détaillant les différents critères de ce syndrome (tableau 4).

Critères préliminaires de classification du syndrome catastrophique des antiphospholipides [78].

**Critères**

1. Mise en évidence de l'atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus <sup>a</sup>
2. Survenue simultanée des différentes atteintes ou en moins de 1 semaine
3. Confirmation histologique de l'occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu <sup>b</sup>
4. Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (LA et/ou aCL et/ou anticorps anti-β<sub>2</sub>-GP1) <sup>c</sup>

**Syndrome catastrophique des antiphospholipides défini**

→ Les 4 critères sont rassemblés

**Syndrome catastrophique des antiphospholipides probable**

→ Les 4 critères sont rassemblés, mais seulement 2 organes, systèmes et/ou tissus sont concernés

→ Les 4 critères sont rassemblés, mais la confirmation biologique de la persistance à 6 semaines des anticorps antiphospholipides n'a pu être réalisée du fait de la mort précoce du patient ou de l'absence de test avant la survenue du syndrome catastrophique des antiphospholipides

→ 1, 2 et 4

→ 1, 3 et 4 et survenue d'un 3<sup>e</sup> événement plus de 1 semaine, mais moins de 1 mois, avant les premières manifestations, malgré le traitement anticoagulant

LA : lupus anticoagulant ; aCL : anticorps anticardiolipines.

<sup>a</sup> Mise en évidence clinique d'occlusion vasculaire, confirmée par des techniques d'imagerie appropriées. L'atteinte rénale se définit comme une augmentation d'au moins 50 % du taux de la créatininémie, l'apparition d'une hypertension artérielle sévère (> 180/100 mmHg) et/ou d'une protéinurie (> 500 mg/24 h).

<sup>b</sup> La confirmation histologique signifie la mise en évidence d'un phénomène de thrombose bien qu'un processus de vascularite puisse occasionnellement coexister.

<sup>c</sup> Si le patient n'a jamais eu de test biologique au préalable, les anticorps antiphospholipides doivent être confirmés à au moins deux reprises, espacées d'au moins 6 semaines (pas nécessairement au moment de l'événement clinique), en accord avec les critères préliminaires proposés pour la classification des syndromes des antiphospholipides de Sapporo.

**Tableau 4: Critères de classification du syndrome catastrophique du SAPL**  
(Hachulla et al., 2007)

### **I.5.6) Manifestations obstétricales**

Cette forme du SAPL est la conséquence de l'ischémie placentaire et est caractérisée par des pertes fœtales ou embryonnaires mais pouvant aussi donner un tableau clinique d'éclampsie. (Hachulla *et al*, 2007). L'éclampsie est la survenue de crises convulsives généralisées chez la femme enceinte dans un contexte d'hypertension gravidique<sup>25</sup>. Il s'agit d'une urgence vitale pour la mère et son fœtus (site internet : <http://fr.wikipedia.org>, éclampsie).

Nous verrons ultérieurement les critères diagnostiques de la morbidité gravidique, précisés lors de la conférence de Sapporo et révisés dans celle de Sydney.

L'ischémie placentaire est liée à des infarctus localisés. Ces lésions sont la conséquence directe des antiphospholipides dirigés contre l'Annexine V qui est un anticoagulant naturel présent en forte concentration dans le cordon et le placenta. Il a été décrit que les anticorps anti-β2 GP1 sont capables de provoquer des pertes fœtales et que les anticorps antiphospholipides β2 dépendants ou non peuvent gêner l'implantation des cellules trophoblastiques<sup>26</sup> dans l'utérus. Plus rarement, il a été observé des thromboses des gros vaisseaux fœtaux artérioveineux, dues aux anticorps antiphospholipides d'isotype G passant à travers le placenta<sup>27</sup> (Hachulla *et al*, 2007) (2<sup>ème</sup> colloque GEAI Sibilica, mars 2002).

Des études ont démontré que les femmes porteuses d'anticorps antiphospholipides et qui ont fait une 1<sup>ère</sup> perte fœtale ont moins de 10% de chances de mener à bien leur grossesse. Seulement, si elles sont sous traitement à base d'aspirine et d'héparine, leur chance s'élève à 80% (Hachulla *et al*, 2007). Et, les femmes qui ont eu des pertes fœtales lors d'un SAPL sont plus à risque de développer des événements thrombotiques artériels ou veineux dans l'avenir. Ainsi, certaines publications recommandent de poursuivre le traitement à base d'aspirine après la grossesse si la biologie reste caractéristique (Hachulla *et al*, 2007).

### **I.5.7) Manifestations cutanées**

Le syndrome des antiphospholipides peut aussi se révéler par un livedo.

Le livedo est une érythro-cyanose d'origine vasculaire dessinant un réseau. Le livedo peut être physiologique. Dans ce cas, il est retrouvé chez la femme jeune, sous un aspect de mailles fines et régulières, non infiltré et siégeant sur les membres, variant avec la température extérieure. Le livedo peut devenir pathologique. Dans ce cas, il apparaît chez des patients plus âgés avec un aspect localisé ou suspendu, de manière infiltré et touchant préférentiellement le tronc. Il est ainsi désigné sous le terme de livedo reticularis et est présent chez un certain nombre de patients atteints de SAPL (Fig.5). Ce signe cutané est présent dans un quart des cas et serait un marqueur de risque de complications thrombotiques artérielles.



**Figure 5: Livedo reticularis chez une femme atteinte du syndrome des antiphospholipides**

(Ruiz-Irastorza et al., 2010)

### **I.5.8) Manifestations rénales**

L'atteinte rénale résulte de thrombi formés soit *in situ* soit par des embols rénaux à partir de thrombus intracardiaques ou de gros vaisseaux. Ces thrombi sont responsables d'infarctus ou d'ischémie/nécrose<sup>28</sup> rénale avec stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone à l'origine d'une hypertension artérielle secondaire sévère.

La néphropathie vasculaire est caractérisée par une forme artérielle localisée dans la partie proximale ou distale et par une forme veineuse.

Les principales manifestations cliniques retrouvées dans cette atteinte sont : des douleurs lombaires, une hypertension artérielle, une hématurie<sup>29</sup>, de la fièvre et une insuffisance rénale aiguë ou chronique (Cervera et al., 2011a).

Des recommandations ont été instaurées en 2012 pour la biopsie rénale. Celle-ci n'est pas recommandée en routine chez des patients SAPL. Seulement, elle doit être effectuée chez des patients SAPL avec une apparition brutale d'hypertension artérielle, de protéinurie<sup>30</sup>, d'hématurie ou d'insuffisance rénale. Chez des patients SAPL avec des lésions néphrologiques, plus spécifiquement chez des patients lupiques, les anticorps antiphospholipides doivent être recherchés à condition que d'autres causes pouvant donner ces types de lésions histologiques soient exclues (Cervera et al., 2011a).

### **I.5.9) Manifestations hématologiques**

Des complications hématologiques ont aussi été décrites chez les patients SAPL. Le SAPL primaire ou secondaire peut être révélé par une thrombopénie généralement modérée (50 à 100 G/L). Les différents mécanismes expliquant ce dysfonctionnement seront résumés ultérieurement.

### ***I.6) Critères diagnostiques***

Les critères diagnostiques ont été précisés lors de la Conférence de Sapporo en 1998 (Wilson et al., 1999) et révisés à Sydney en 2006 (Miyakis et al., 2006). Pour poser le diagnostic, il faut l'association d'au moins un critère clinique à un critère biologique. L'ensemble des critères cliniques et diagnostiques sont détaillés dans les classifications suivantes.

<i><b>Critères cliniques</b></i>
<p><b>1) Thrombose(s) artérielle, veineuse ou microvasculaire</b></p> <p>Au moins un épisode clinique dans tout tissu ou organe, confirmé (sauf pour thrombose veineuse superficielle) par l'imagerie, le Doppler ou l'histologie (sans inflammation pariétale significative)</p> <p><b>2) Morbidité gravidique</b></p> <p>Au moins une mort fœtale (dès 10 semaines de gestation) inexplicée par ailleurs, sans anomalies morphologiques fœtales décelables par échographie ou examen direct OU</p> <p>Au moins une naissance prématurée (&lt;34 semaines de gestation) d'un nouveau-né normal morphologiquement, liée à une (pré)-éclampsie ou une insuffisance placentaire sévère(s) OU</p> <p>Au moins 3 avortements (&lt;10 semaines de gestation) spontanés consécutifs inexplicés non liés à une anomalie maternelle anatomique ou hormonale, ou chromosomique parentale.</p>
<i><b>Critères biologiques (avec confirmation au-delà de 6 semaines)</b></i>
<p>1) Anticorps anticardiolipines IgG et/ou M, à titre moyen ou élevé, par un test ELISA standardisé pour la recherche d'anticorps anticardiolipine dépendants de la <math>\beta</math>2-GP1</p> <p>2) Lupus anticoagulant dépisté dans le plasma selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : TCA, TCK, dRVVT, TTD, temps de textarine ;</li> <li>- absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal déplété en plaquettes ;</li> <li>- correction totale ou partielle du test de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides ;</li> <li>- exclusion d'autres coagulopathies, telles que héparinothérapie ou inhibiteur du facteur VIII.</li> </ul> <p>Le SAPL est « défini » s'il existe au moins un critère clinique et un critère biologique.</p>

**Tableau 5: Critères de Sapporo lors de la conférence de 1998**  
(GEAI *info*, 2001)

## Critères actualisés préliminaires de Sapporo de classification du SAPL

### *Critères cliniques*

#### *1. Thrombose vasculaire*

Au moins un épisode de thrombose veineuse ou artérielle ou des petits vaisseaux dans n'importe quel organe. La thrombose doit être confirmée par des méthodes objectives validées (imagerie ou histologie). En cas de confirmation histologique, la thrombose doit être présente sans signe inflammatoire de la paroi vasculaire.

#### *2. Morbidité obstétricale*

- a) Une ou plusieurs pertes fœtales survenant à 10 semaines de grossesse ou au-delà, le fœtus étant morphologiquement normal sur les données d'ultrasons ou lors de l'examen direct.
- b) Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 37<sup>ème</sup> semaine de grossesse suite : (i) à une éclampsie ou à une sévère éclampsie ou (ii) à une insuffisance placentaire documentée.  
OU
- c) 3 avortements spontanés ou plus survenant avant 10 semaines de grossesse après exclusion de toutes causes anatomiques ou hormonales maternelles et de toutes causes chromosomiques d'origine parentale.

### *Critères biologiques*

1. Présence d'un lupus anticoagulant à au moins 2 déterminations espacées d'au moins 12 semaines.
2. Présence d'anticorps anticardiolipine (aCL) de type IgG ou de type IgM dans le sérum ou dans le plasma à des titres intermédiaires ou élevés (c'est-à-dire >40 U GPL ou MPL, ou >99<sup>e</sup> percentile), à 2 occasions au moins espacées d'au moins 12 semaines, utilisant une méthode Elisa standardisée.
3. Présence d'anticorps anti-β2-GP1 IgG ou IgM dans le sérum ou dans le plasma (à un titre >99<sup>e</sup> percentile), à au moins 2 occasions espacées d'au moins 12 semaines utilisant une méthode Elisa standardisée.

**Le diagnostic ne peut être retenu s'il y a moins de 12 semaines ou plus de 5 ans entre les manifestations cliniques et la positivité des antiphospholipides.**

La présence de facteurs thrombophiliques héréditaires ou acquis n'élimine pas le diagnostic de SAPL. Cependant, on peut identifier deux sous-groupes de SAPL :

- présence
- absence de facteur de risque surajouté de thrombose

A titre indicatif, ces facteurs de risque sont : l'âge > 55 ans chez l'homme et > 65 ans chez la femme, présence d'un facteur de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, augmentation des LDL ou taux bas d'HDL cholestérol, tabac, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce, IMC ≥30, microalbuminurie, filtration glomérulaire < 60 ml/min), thrombophilie héréditaire, prise d'estroprogestatifs, syndrome néphrotique, cancer, immobilisation, chirurgie.

L'existence de thrombose veineuse superficielle n'est pas considérée comme un critère diagnostique.

Les patients atteints de SAPL doivent être classés en différentes catégories :

- catégorie I : plus d'un critère biologique présent (quelle que soit la combinaison)
- catégorie IIa : lupus anticoagulant présent isolément
- catégorie IIb : anticorps anticardiolipine présents isolément
- catégorie IIc : anticorps anti-β2-GP1 présents isolément

LDL : *low density lipoprotein* ; HDL : *high density lipoprotein* ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; IgG : immunoglobuline G ; Elisa : *enzyme linked immunosorbent assay*.

**Tableau 6: Critères de Sydney**  
(Hachulla et al., 2007)

Dans le consensus international sur les critères préliminaires de classification du SAPL défini (critères de Sapporo), le délai retenu entre deux déterminations au sujet des marqueurs biologiques était de 6 semaines alors que dans les nouveaux critères révisés lors de la Conférence de Sydney en 2006, il est de 12 semaines. Autre point rajouté dans ces nouveaux critères de classification, la détermination de l'identification d'anticorps anti-β2 GP1 d'isotype G et/ou M. De plus, les taux d'anticorps sont désormais précisés à savoir la détermination de titres intermédiaires ou élevés c'est-à-dire >40 GPL ou MPL ou >99<sup>ème</sup> percentile à 2 reprises pour les anticorps anticardiolipines et un titre > 99<sup>ème</sup> percentile pour les anticorps anti-β2 GP1.

A présent, le diagnostic ne peut être retenu s'il y a moins de 12 semaines ou plus de 5 ans entre les manifestations cliniques et la positivité des anticorps antiphospholipides. Différentes catégories permettent de classer les patients atteints de SAPL, cela étant résumé dans les tableaux 5 et 6.

### ***1.7) Marqueurs biologiques***

Lorsqu'il y a une suspicion de SAPL, trois anticorps sont recherchés : l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipines et les anticorps anti-β2 GP1. L'anticoagulant lupique est recherché en hémostase alors que les anticorps anticardiolipines et les anticorps anti-β2 GP1 sont recherchés en immunologie par des réactions immuno-enzymatiques de type ELISA. Nous décrivons les procédés opératoires de détermination et quantification de ces anticorps plus tard. Intéressons nous aux différentes caractéristiques de ces anticorps.

#### **1.7.1) L'anticoagulant lupique ou LAC**

##### **Site internet :**

**[www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/ANTICOAG\\_CIRCULANT-ANTICOAG\\_LUPIQUE.pdf](http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/ANTICOAG_CIRCULANT-ANTICOAG_LUPIQUE.pdf)**

Les anticoagulants circulants sont des inhibiteurs acquis de la coagulation. Ils sont divisés en 2 groupes selon leur expression clinique :

- d'une part, les anticorps dirigés spécifiquement contre un facteur de la coagulation et,
- d'autre part, les ACC dirigés contre une phase de la coagulation.

Les plus fréquents sont les anticoagulants lupiques qui exposent à des risques thrombotiques et non hémorragiques. Ils appartiennent aux anticorps antiphospholipides. Ils sont détectés sur un allongement des tests de la coagulation (Biomnis 2011).

L'anticoagulant lupique est appelé anticoagulant circulant puisqu'il allonge le TCA in vitro (d'où son nom) bien qu'il ait un effet thrombogène in vivo.

### **I.7.2) Les anticorps anticardiolipines**

La cardiolipine est un phospholipide anionique présent dans la membrane interne des mitochondries mais absent sur la membrane des plaquettes et des cellules endothéliales. Les anticorps reconnaissent la cardiolipine mais aussi d'autres phospholipides anioniques tels que le phosphatidylinositol et la phosphatidylsérine.

La présence d'anticorps anticardiolipines a souvent été associée aux thromboses veineuses et artérielles. De nouvelles études plus récentes ont montré qu'un cofacteur<sup>31</sup> est indispensable pour que les anticardiolipines puissent se fixer sur la cardiolipine tapissant les puits des plaques d'ELISA. Le cofacteur a été identifié comme étant la  $\beta$ 2-glycoprotéine 1 aussi appelée apolipoprotéine H. Aujourd'hui, nous savons que les anticorps des patients présentant le SAPL ne reconnaissent pas les cardiolipines mais une structure modifiée de la  $\beta$ 2-GP1 native ou bien encore un épitope<sup>32</sup> structurel formé par l'association cardiolipine- $\beta$ 2-GP1 (trousse commerciale QUANTA Lite®).

Nous distinguons deux types d'anticorps anticardiolipines : les anticorps anti- $\beta$ 2 GP1 dépendants qui se fixent à la cardiolipine uniquement en présence de  $\beta$ 2 GP1 dans le cas de maladies auto-immunes ou SAPL, anticorps essentiellement d'isotype<sup>33</sup> IgG à présence durable.

Et, d'un autre côté, les anticorps anti- $\beta$ 2 GP1 indépendants observés lors d'infections avec les isotypes IgM ou IgG et présents de façon transitoire (disparaissent en 2 à 3 mois) (2<sup>ème</sup> colloque GEAI Sanmarco, mars 2002).

Ils sont détectés au moyen de réaction immuno-enzymatique ELISA, que nous détaillerons ultérieurement.

## Caractéristiques des anticorps anticardiolipines.

### *Antigènes cibles*

Cardiolipine, acide phosphatidique, phosphatidylsérine, phosphatidylinositol.

### *Isotype*

- IgG : le plus fréquent dans les maladies auto-immunes
- IgM : rare

### *Cofacteur*

B2-glycoprotéine 1

### *Dépendance en cofacteur*

- Anticorps dépendants : maladies auto-immunes
- Anticorps non dépendants : maladies infectieuses

**Tableau 7: Caractéristiques des anticorps anticardiolipines**  
(2<sup>ème</sup> colloque GEAI Sanmarco, mars 2002)

### **I.7.3) Les anticorps anti-β2 GP1**

La β2 GP1 est une glycoprotéine normalement synthétisée par le foie et présente dans le plasma de sujets normaux. Dans un contexte de SAPL, cette protéine est synthétisée par les cellules endothéliales vasculaires, les neurones et les lymphocytes (2<sup>ème</sup> colloque GEAI Sanmarco, mars 2002). C'est un polypeptide monocaténaire de 326 acides aminés de poids moléculaire de 50kD, constitué de 5 domaines répétitifs de 60 acides aminés.

Elle a la capacité de se lier aux molécules chargées négativement c'est-à-dire les phospholipides anioniques, l'ADN et l'héparine. Ces caractéristiques sont ainsi résumées dans le tableau 8.

Les épitopes reconnus par les anticorps anti-β2 GP1 seraient surtout situés sur le premier domaine. Dans les conditions physiologiques, la β2 GP1 se lie aux phospholipides anioniques constituant des membranes cellulaires avec une faible affinité et il se peut qu'elle exerce une activité anticoagulante en interférant avec la fixation des protéines de la coagulation.

Lorsqu'elle est liée aux anticorps, son affinité est suffisante pour initier des conditions prothrombotiques soit en inhibant certaines protéines ayant une activité anticoagulante (protéine C activée, annexine V) soit en induisant l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales (2<sup>ème</sup> colloque GEAI Sanmarco, mars 2002).

#### Caractéristiques de la $\beta_2$ -glycoprotéine I.

---

##### Biochimie

1 chaîne de 326 acides aminés, fortement glycosylée (50 kD)

5 domaines répétitifs (I-V)

1 séquence linéaire du domaine V = site de liaison aux phospholipides anioniques et aux cellules

Polymorphisme allélique

Forte homologie de séquence entre espèces

Concentration plasmatique = 200 mg/l environ (sauf déficit)

Forme libre et forme associée aux lipoprotéines (apolipoprotéine H)

##### Interactions

Molécules chargées négativement : phospholipides, ADN, héparine

Particules :

- mitochondries, virus, corps apoptotiques

- plaquettes activées, lipoprotéine Lp(a)

Cellules épithéliales : récepteurs d'endocytose (mégaline)

##### Fonctions

Inhibitrices in vitro :

- agrégation plaquettaire

- activation de la phase contact et de la prékallicréine

- génération des facteurs Xa et IIa

- activité du facteur tissulaire

- interaction entre protéine S et C4b *binding protein*

- voie de la protéine C

In vivo :

- anticoagulante ?

- antiathérogène ?

- opsonine ?

---

ADN : acide désoxyribonucléique.

### Tableau 8: Caractéristiques de la $\beta_2$ -glycoprotéine 1

#### I.7.4) Autres anticorps incriminés

##### - *les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE)*

La phosphatidyléthanolamine (PE) est un phospholipide neutre, composant de la membrane cellulaire. Il joue un rôle primordial dans la coagulation en particulier dans la voie de la protéine C.

Ces anticorps sont présents dans le SAPL et le lupus, associés aux anticorps anticardiolipines, anti- $\beta$ 2 GP1 et l'anticoagulant lupique.

Leur intérêt repose sur leur présence isolée chez des patients lors de manifestations thromboemboliques et/ou pertes fœtales (2<sup>ème</sup> colloque Sanmarco, mars 2002).

Ces anticorps ne sont pas recherchés en systématique lors de suspicion de SAPL parce que les tests ne sont pas standardisés ni commercialisés et qu'aucune étude multicentrique<sup>34</sup> à ce jour n'a relié leur présence au SAPL. Ils font l'objet de recherche dans des laboratoires spécialisés uniquement et celle-ci peut être intéressante dans des contextes cliniques évocateurs de SAPL en l'absence d'aCL et d'anti- $\beta$ 2 GP1.

#### - *Les anticorps anti-prothrombine (anti-PT)*

La réactivité de ces anticorps vis-à-vis de la prothrombine nécessite que celle-ci soit liée à une surface négative c'est-à-dire à des phospholipides anioniques. Les phospholipides anioniques sont reliés à la prothrombine par le biais de la partie N-terminale. L'intérêt pour ces anticorps n'a pas été démontré et leur présence n'a pas été simplement décrite dans les manifestations du SAPL. C'est la raison pour laquelle ces anticorps ne sont pas recherchés dans le dépistage de routine (2<sup>ème</sup> colloque Sanmarco, mars 2002).

#### - *Les anticorps anti-annexine V*

L'annexine V est une protéine placentaire retrouvée en faible quantité dans le plasma. Elle exerce une activité anticoagulante in vitro. Peu d'études ont été réalisées sur cet anticorps et sa prévalence dans les manifestations cliniques du SAPL est très faible (2<sup>ème</sup> colloque Sanmarco, mars 2002).

### ***1.8) Thrombopénie***

« Le taux de plaquettes nécessaire pour parler de thrombopénie n'est plus de 150 G/L mais 100 G/L », ainsi nous avons retenu ce nouveau seuil pour notre étude. « Un taux entre 100 et 150 G/L peut être physiologique dans des populations non caucasiennes ou pendant la grossesse »(Viallard, 2009).

Selon Uthman, trois hypothèses permettent d'expliquer la pathogénie de la thrombopénie : une liaison directe des plaquettes aux anticorps antiphospholipides, la présence d'anticorps dirigés contre des glycoprotéines présentes sur les plaquettes ou bien une activation et agrégation plaquettaire par le biais des anticorps antiphospholipides ou des agonistes (Uthman et al., 2008).

La première hypothèse expliquant l'origine de la thrombopénie est la liaison directe des anticorps antiphospholipides aux plaquettes entraînant leur destruction par le système réticulo-endothélial (SRE).<sup>35</sup>

La seconde hypothèse est la présence d'anticorps dirigés contre les glycoprotéines plaquettaires comme dans le Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI).<sup>36</sup> Dans son étude, Galli montre que 27 de ces 68 patients avec des antiphospholipides ont un taux élevé d'anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires et notamment 7 d'entre eux présentent des taux élevés d'anti-GPIIb/IIIa.

Enfin, il est possible que les anticorps antiphospholipides induisent une thrombopénie par le biais d'agonistes<sup>37</sup> stimulant l'activation et donc l'agrégation plaquettaire. Les anticorps anticardiolipines et l'anticoagulant lupique peuvent induire une activation plaquettaire par l'intermédiaire de la voie ADP dépendante.

La thrombopénie est une manifestation hématologique retrouvée dans le SAPL. Longtemps, elle fut associée aux critères diagnostiques de cette pathologie. En effet, il a été proposé que la thrombopénie soit considérée comme un critère de SAPL chez des patients lupiques (Alarçon-Segovia, 1992 cité par Cervera et al., 2011b). Comme nous l'avons précisé précédemment, le SAPL est défini par l'association d'un critère clinique à une anomalie biologique. Les critères cliniques sont représentés par une thrombose ou une morbidité obstétricale selon les critères de Sapporo. La thrombopénie ne fait pas partie de ces critères. Ainsi, un patient qui présente des anticorps antiphospholipides et une thrombopénie sans thromboses ou morbidité obstétricale, n'est pas considéré comme un patient présentant un SAPL. Cependant, certains auteurs pensent que ces patients pourraient constituer un sous-groupe représentant un stade pré-thrombotique précédant la découverte d'un SAPL (Cervera et al., 2011b).

Le SAPL primaire ou secondaire (associé à un lupus) peut être révélé par une thrombopénie habituellement modérée (50 à 100 G/L). Il s'agit de thrombopénie périphérique (2<sup>ème</sup> colloque GEAI Sibilis, mars 2002). L'anémie hémolytique<sup>38</sup> semble très rare dans le SAPL primaire mais plus fréquente dans la forme associée au lupus.

La thrombopénie observée est en général modérée et ne requiert pas de traitement. Cependant, lorsque que le taux de plaquettes est <20 G/L, il est proposé un traitement à base d'immunosuppresseurs tel que l'azathioprine, d'immunoglobulines par voie intraveineuse ou bien une splénectomie. La splénectomie est un acte chirurgical visant à retirer la rate. Cet organe est le lieu de la destruction des plaquettes ou des globules rouges sensibilisés par les auto-anticorps.

Ainsi, une question se pose : faut-il traiter les patients présentant un antiphospholipide associé à une thrombopénie sans critères cliniques en prévention du risque de thrombose ?

Des recommandations ont été émises suite à l'article de Cervera et son équipe publiée dans la revue *Lupus* en 2011 au sujet de la thrombopénie. En effet, l'équipe de travail suggère d'incorporer la thrombopénie dans les critères cliniques de classification du SAPL mais aussi de réaliser des études prospectives afin d'établir l'intérêt de cet argument. Et enfin, cette équipe suggère la nécessité d'une collaboration avec le service d'hématologie (Cervera et al., 2011b).

Pour étudier la thrombopénie, nous nous sommes basés sur un texte de l'équipe de Cabral. Celui-ci s'est intéressé à une population de patients SAPL porteurs d'au moins une manifestation hématologique (anémie hémolytique auto-immune : AHAI ou bien le syndrome d'Evans : AHAI et thrombopénie). Il regarde dans sa population de patients la prévalence des différents anticorps, le temps entre l'apparition de manifestation hématologique et l'événement thrombotique et/ou morbidité gravidique. Nous décrirons ultérieurement cet article en détail lors de notre analyse (Comellas-Kirkerup et al., 2010a).

### ***1.9) Autres pathologies associées***

Il est important de rappeler que la présence des anticorps antiphospholipides ne signifie pas obligatoirement la présence du syndrome des antiphospholipides.

En effet, il existe des circonstances où la présence de ces marqueurs biologiques est fréquente mais sans pertinence clinique (Hachulla et al., 2007).

Nous retrouvons ces marqueurs lors de :

- maladies infectieuses telles que la syphilis, la maladie de Lyme<sup>39</sup>, la tuberculose, mais aussi les infections par VIH, hépatites A/B et C, le parvovirus B19, le cytomégalovirus, virus VZV,

- affections malignes : tumeurs solides, hématologiques (syndrome myéloprolifératifs<sup>40</sup>, leucémies<sup>41</sup>),
- autres maladies auto-immunes : connectivites (LES, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, sclérodermies, myosites...), thyroïdites auto-immunes, diabète de type 1, thrombopénie chronique auto-immune...,
- sujets indemnes de manifestations cliniques
- prise de médicaments tels que les anti-épileptiques, la quinine, l'interféron  $\alpha$  à fortes doses, l'anti-TNF $\alpha$ , les phénothiazines, le procaïnamide, l'éthylisme,
- divers : spondylarthropathies, Rhumatisme Articulaire Aigu, syndrome de Guillain-Barré, insuffisance rénale terminale, insuffisance hépatocellulaire.

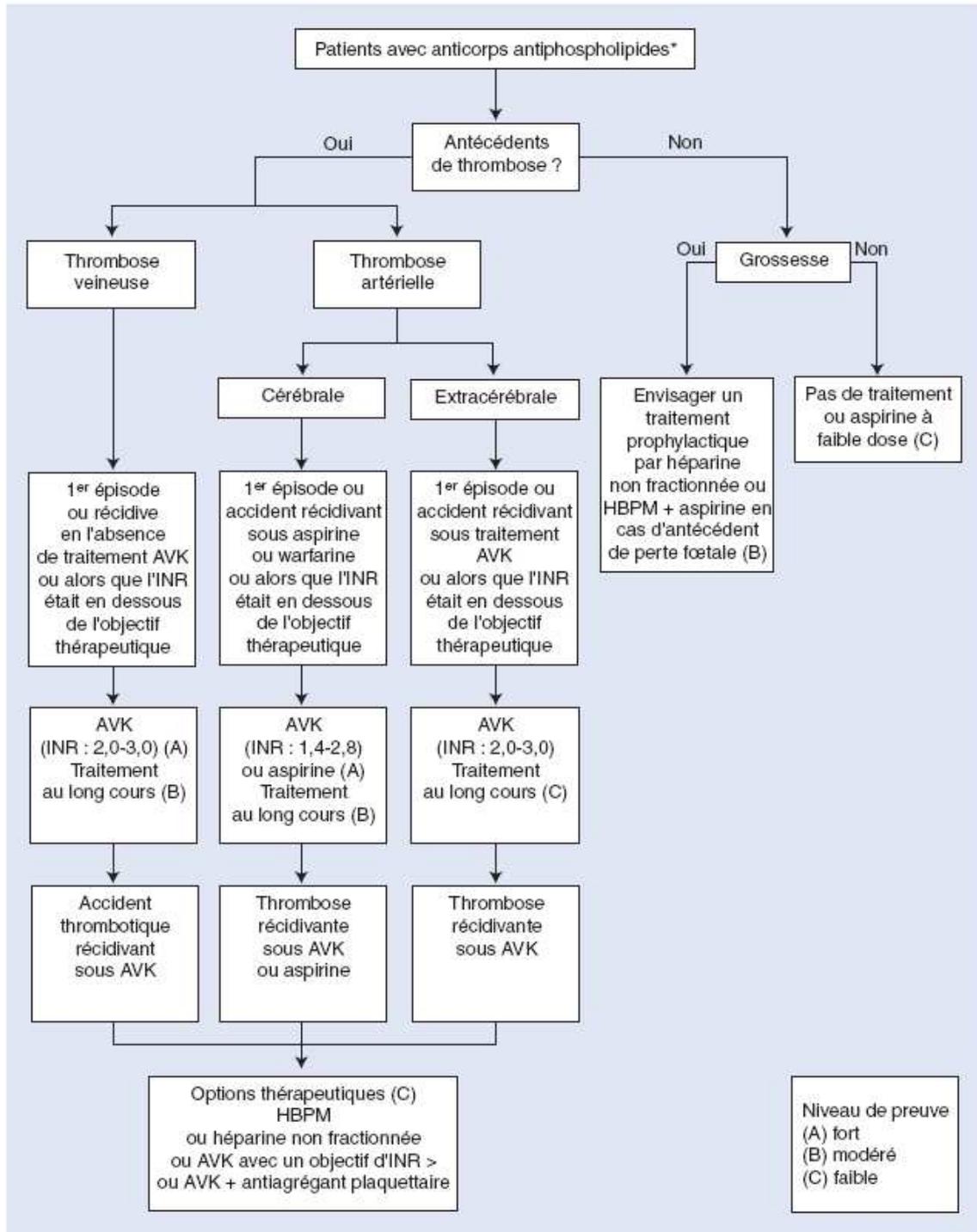
## ***I.10) Traitements***

### **I.10.1) Prévention primaire**

A présent, il n'existe aucun consensus. Pour certains auteurs, le sujet asymptomatique ne doit pas être traité (Hachulla et al., 2007). Au cours du lupus, l'aspirine est prescrite lorsque l'on découvre des anticorps antiphospholipides. En dehors du contexte lupique, l'aspirine n'est pas donnée en systématique. Pour cela, la décision relève de l'expérience clinique. Cependant, quelque soit le contexte, dans les situations à risques de thromboses (fracture, immobilisation, vol en long courrier), une prévention par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) s'impose. Les moyens mis en œuvre pour assurer une prévention primaire efficace doivent tenir compte de l'existence ou non d'un lupus associé et du profil immunologique. Peut être que dans l'avenir, des propositions de prescription à base d'AVK à faibles doses ou d'hydroxychloroquine ayant démontré un bénéfice vasculaire seront envisagées (2<sup>ème</sup> colloque GEAI Sibilia, mars 2002).

### **I.10.2) Traitements des thromboses artérielles ou veineuses pour éviter les récurrences**

Sachant qu'il n'existe aucun traitement à ce jour pouvant faire disparaître durablement les anticorps antiphospholipides, un traitement à visée préventive doit être instauré. Il a été démontré que l'aspirine seule ne prévenait pas les rechutes de thromboses. Alors que l'association AVK (warfarine) et aspirine atteste d'un meilleur taux de couverture. Des études ont été réalisées avec un INR  $\geq 3$  par Khamashta. Seulement, il a été montré par une étude randomisée conduite en double aveugle<sup>42</sup> qu'une anticoagulation prolongée avec un INR entre 3 et 4 n'offrait pas une meilleure protection qu'avec un INR compris entre 2 et 3. (Hachulla *et al*, 2007). (Fig.6).



**Figure 6: Arbre décisionnel de la thérapeutique du SAPL**  
(Hachulla et al., 2007)

Ainsi, il est nécessaire de discuter au cas par cas selon la sévérité de l'accident thrombotique cérébral, la présence de facteurs de risques cardiovasculaires associés et le profil immunologique.

Dans les cas de syndrome de Sneddon, une anticoagulation par AVK au long cours est fortement recommandée afin d'éviter une évolution certaine vers une démence vasculaire (Hachulla *et al*, 2007).

Les progrès réalisés dans la pathogénie du SAPL ont permis l'identification de nouvelles cibles moléculaires. Le traitement du SAPL repose actuellement sur une anticoagulation à base d'AVK ou d'héparine. Mais, vu l'essor considérable des nouveaux anticoagulants oraux tels que le dabigatran ou le rivaroxaban, des recherches approfondies sur ces molécules font l'objet d'un développement thérapeutique (Arnaud & Amoura, 2011).

Pour ce qui est du syndrome obstétrical, la prise en charge n'est pas la même en raison de l'état physiologique de la patiente. Il a été prouvé l'intérêt pour l'aspirine associée à une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Les femmes porteuses d'anticorps antiphospholipides et ayant eu une 1<sup>ère</sup> perte fœtale précoce, doivent être sous traitement à base d'aspirine à 75 ou 100 mg/j (tableau 9).

En cas d'échec à ce traitement, il est conseillé d'associer un traitement à base d'aspirine à 80 ou 100 mg/j à une HBPM sous-cutanée à une posologie de 5000 UI en 1 ou 2 injections par jour. Et, s'il se produit à nouveau une perte fœtale sous ce traitement (c'est le cas dans moins de 20% des cas), la prochaine grossesse devra être sous traitement à base de corticoïdes ou d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses à fortes doses (Hachulla *et al.*, 2007). En pratique, dans le SAPL primaire, les corticoïdes sont déconseillés car au-delà de 20mg/j, ils majorent le risque de prématurité et d'éclampsie. En cas de lupus, on associe une corticothérapie à 10mg/j avec la poursuite du traitement à base d'antipaludéens de synthèse : hydroxychloroquine (2<sup>ème</sup> colloque GEAI Sibia, mars 2002).

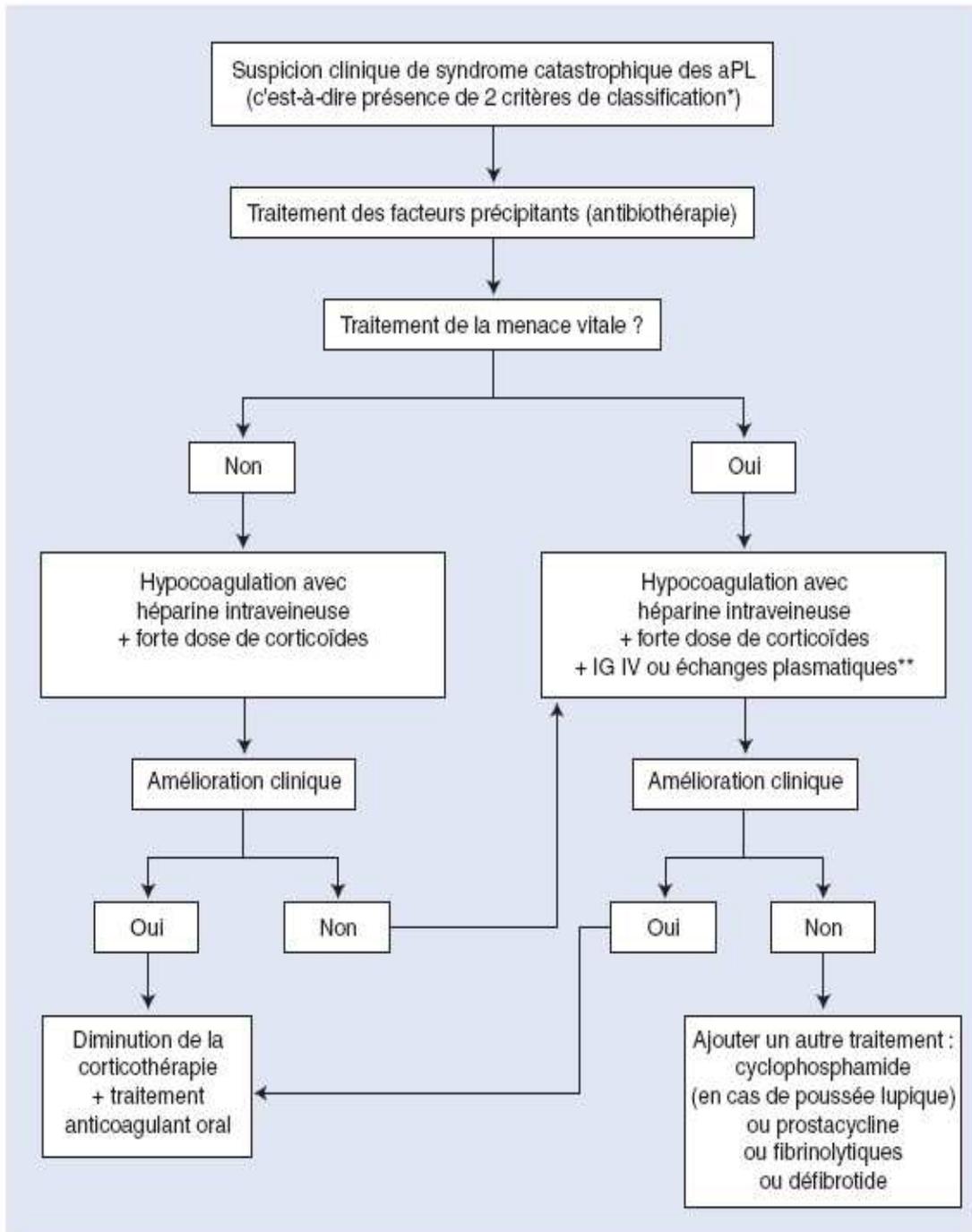
Situation clinique	Grossesse	Période de post-partum
Femme ayant un antécédent de thrombose	Héparine non fractionnée ou HBPM à dose hypocoagulante	Relais par AVK
Femme ayant des anticorps antiphospholipides, mais n'ayant pas d'antécédent de perte fœtale ou thromboembolique	Aspirine à faible dose ?	Aspirine à faible dose ?
Femme ayant un titre modéré d'anticorps anticardioline, d'anticorps anti- $\beta_2$ -GPI ou un lupus anticoagulant et ayant fait 2 à 3 (ou plus) pertes fœtales au 1 <sup>er</sup> trimestre ou 1 ou plus mort fœtale ou 1 ou plus prématurité liée à une insuffisance placentaire	Aspirine faible dose ET héparine non fractionnée ou HBPM à dose prophylactique	Poursuivre l'héparine non fractionnée ou les HBPM durant 6 semaines dans le post-partum Poursuivre l'aspirine au long cours

HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AVK : antivitamine K.

**Tableau 9: Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge des femmes atteintes de syndrome des antiphospholipides obstétrical**  
(Hachulla et al., 2007)

En fin de grossesse, il est conseillé d'arrêter l'aspirine 8 jours avant le terme afin de permettre une anesthésie péridurale. Rappelons que les AVK sont contre-indiqués chez la femme enceinte.

Enfin, nous allons voir la prise en charge du SAPL catastrophique. (Fig.7). La prise en charge de ces patients doit se faire dans un service de réanimation. Ce syndrome a la particularité de toucher au moins 3 organes ce qui explique la relative diversité et gravité des symptômes. Le traitement repose sur une prise en charge symptomatique de la défaillance viscérale, le traitement des facteurs déclenchants (infections) mais aussi repose sur des anticoagulants, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.



**Figure 7: Arbre décisionnel de prise en charge du syndrome catastrophique des antiphospholipides**  
(Hachulla et al., 2007)

### **I.10.3) Prévention secondaire**

La prévention secondaire passe par la correction des autres facteurs de risque cardiovasculaires tels que le tabac, l'hypertension artérielle, les anomalies métaboliques lipidiques (hypercholestérolémie) et glucidiques (diabète de type 2) ainsi que le surpoids.

Chez la femme en âge de procréer, les seuls contraceptifs tolérés sont les progestatifs dérivés de la 17-hydroxyprogestérone comme l'acétate de cyprotérone ou l'acétate de chlormadinone. Les oestroprogestatifs, de par leurs risques thrombogènes, sont contre-indiqués.

La prévention secondaire doit tenir compte également de l'existence d'un autre facteur thrombophilique associé comme une résistance à la protéine C activée, une mutation de la prothrombine, un déficit en protéine C, en protéine S, en antithrombine dont la recherche est dépendante du contexte familial et personnel (Hachulla *et al*,2007).

## **II ) Matériel et méthodes**

### ***II.1) Patients***

Notre étude porte sur l'analyse rétrospective<sup>43</sup> de patients pour qui une recherche d'anticorps antiphospholipides a été prescrite (anticardiolipines, anti-β2 GP1 et LAC).

Les données ont été extraites à partir du système informatique des laboratoires (SIL Dxlabs) grâce au logiciel d'exploitation Business Object (BO). Les données extraites sont : nom, prénom, n° IPP, code UF et service correspondant, numéro et date de demande, résultats des anticorps et conclusion de la recherche du LAC pour tous les patients qui ont une recherche de LAC et/ou d'aCL sur la période 2010-2011. Nous avons sélectionné tous les patients ayant au moins un des 3 marqueurs biologiques positifs (LAC, aCL et anti-β2 GP1).

Ainsi, nous avons obtenu les résultats de près de 1500 patients positifs pour au moins un des 3 marqueurs, distribués dans différents services tels que la dermatologie, la gynécologie, la neurologie, la médecine interne, la rhumatologie, l'hépto-gastro-entérologie... Nous n'avons gardé que les données des patients du service de médecine interne du CHU de Nantes. Nous avons effectué ce choix afin de traiter avec un service plus proche du laboratoire d'immunologie, service au sein de l'Hôtel Dieu mais aussi pour avoir un accès plus pratique aux données cliniques.

En effet, nous avons eu la possibilité de regarder les dossiers patients par le biais du logiciel Clinicom (logiciel regroupant les dossiers patients) et d'interroger les médecins du service : les Docteurs Connault et Artifoni.

Après avoir obtenu notre liste de patients, nous avons complété les données avec la présence ou l'absence de thrombopénie.

Nous avons classé les patients en 4 groupes :

- les patients SAPL primaires, c'est-à-dire présentant des critères cliniques et biologiques comme vu précédemment (que nous appelons SAPL I) sans autre contexte de maladie auto-immune,
- les patients SAPL secondaires, c'est-à-dire les patients présentant les critères cliniques et biologiques mais aussi une autre maladie auto-immune telle que le lupus érythémateux systémique (SAPL II),
- les patients présentant uniquement des critères biologiques (APL BIO),
- les patients ayant exclusivement des critères cliniques.

Nous avons, ensuite, divisé ces groupes selon la présence ou non d'une thrombopénie c'est-à-dire un taux de plaquettes <100 G/L.

Pour notre étude comparative, nous regrouperons pour certaines analyses les patients SAPL primaires et secondaires en une seule entité (SAPL I + II), comparée au groupe de patients ayant uniquement un critère biologique (APL BIO).

## ***II.2) Méthodes***

### ***Méthode de détection utilisée au laboratoire d'immunologie du CHU de Nantes***

Il est important de rappeler qu'il est nécessaire quand on suspecte un syndrome des antiphospholipides de prescrire la recherche d'anticorps antiphospholipides. Trois anticorps doivent être recherchés : l'anticoagulant lupique ou LAC, les anticardiolipines IgG ou IgM et les anti-β2 GP1 IgG ou IgM.

Les anticorps anticardiolipines et les anti-β2 GP1 sont recherchés en immunologie. Le LAC est recherché en hémostase.

Figure 8: Bon d'hémostase

<b>C.H.U. DE NANTES</b> <b>BIOLOGIE</b>	<b>HEMATOLOGIE/HEMOSTASE HOTEL-DIEU</b> Tél. 02 400 84 056	Prescripteur : _____ Signature : _____ Préleveur : _____ Tél. ou Bip : _____ Date : _____ Heure : _____
1 à 2 tubes citrate de 3,5 ml		
<b>TESTS (à cocher OBLIGATOIREMENT)</b> <input type="checkbox"/> TP (+ INR si AVK) (TP) <input type="checkbox"/> TCA (TCA) <input type="checkbox"/> Fibrinogène (FIB) <input type="checkbox"/> Temps de Thrombine (TT) <input type="checkbox"/> Facteur II (F2) <input type="checkbox"/> Facteur V (F5) <input type="checkbox"/> Activité anti-Xa (AXA) (Héparinémie) <input type="checkbox"/> Autres : _____	<b>TRAITEMENT (à remplir OBLIGATOIREMENT) (TTT)</b> <input type="checkbox"/> Absence de traitement anticoagulant (S) <input type="checkbox"/> Héparine non fractionnée : (HNF) <input type="checkbox"/> Héparine IV <input type="checkbox"/> Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) : <input type="checkbox"/> Dose et heure d'injection : _____ <input type="checkbox"/> LOvenox <input type="checkbox"/> FraXiiparine <input type="checkbox"/> FraGmine <input type="checkbox"/> INnohep <input type="checkbox"/> FraxoDI <input type="checkbox"/> Dose et heure d'injection : _____	<input type="checkbox"/> Bilan CIVD (PDF) <input type="checkbox"/> Lyse Euglobulines (LYSE) <input type="checkbox"/> Recherche d'Anticoagulant Circulant (RACC) <input type="checkbox"/> Antithrombine (AT3) <input type="checkbox"/> D-Dimères (DDELI) (Exclusion de thrombose) <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> -
<input type="checkbox"/> Bilan pré-opératoire <input type="checkbox"/> Post-opératoire <input type="checkbox"/> Hépatopathie <input type="checkbox"/> Hémorragie <input type="checkbox"/> Hémophilie <input type="checkbox"/> Willebrand <input type="checkbox"/> Autres : _____		
3 tubes citrate de 3,5 ml		
Bilan de Thrombophilie (Hors biologie moléculaire) Recherche Thrombopénie à l'Héparine Bilan de Maladie Hémorragique	Protéine C Anticorps anti-héparine (TIH) Exploration d'un allongement du TCA (FVIII, FIX, FXI, FXII, RACC) Facteur VIII (F8) Fact. Willebrand activité (VWFRCO)	<b>Renseignements cliniques :</b> Anticorps anti-Facteur VIII (ANTI8H) Facteur IX (F9) Autres : _____
Exclusivement sur rendez-vous (Tél. : 84 056)		
Temps de Saignement (TSIVY) Etude des fonctions plaquettaires (4 tubes citrés de 3,5 ml)		
	NUMERO PATIENT	LABORATOIRE

7160-M-PRA-RCT-Hémostase Doc 18 V2-11-2008

Figure 9: Bon d'immunologie

CHU de NANTES BIOLOGIE		LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE - 1 Auto-immunité - complément - allergologie	
Mentions obligatoires concernant le prélèvement:		DATE :	Préleveur :
HEURE :		Prescripteur :	Signature :
TéL. ou Bip :		TEL 02.40.08.40.65	
<b>RENSEIGNEMENTS CLINIQUES</b>			
<b>COMPLEMENT - Tube sec 5 ML</b>			
Le prélèvement doit parvenir dans un délai de 2 heures au laboratoire de 8 H à 17 H du Lundi au Vendredi			
<input type="checkbox"/> CH50	Complément hémolytique total	<input type="checkbox"/> IGET	IgE totales
<b>ALLERGOLOGIE - Tube sec 5 ML</b>			
Dépistage de l'allergie			
<input type="checkbox"/> PHAD	Allergie aux pneumallergènes	<input type="checkbox"/> NBIDI	
<input type="checkbox"/> FX5	Allergie alimentaire	Demande d'IgE spécifiques (si dépistage positif préciser l'allergène en cause) Maximum 5 pneumallergènes et 5 trophallergènes	
Dosage de la tryptase sérique			
<input type="checkbox"/> IMMTRY			
<b>AUTO-IMMUNITÉ - Tube sec 5 ML (1 tube pour 3 examens cochés)</b>			
<input type="checkbox"/> FR <input type="checkbox"/> CCPA	Facteurs Rhumatoïdes Ac anti CCP (Peptides citrullinés)		
<input type="checkbox"/> AAN	Ac anti Nucleaires (y compris nucléoles - centromères) Ac anti DNA - ENA (examens effectués si AAN positifs)		
<input type="checkbox"/> AML <input type="checkbox"/> AMIT <input type="checkbox"/> ARE <input type="checkbox"/> ACSLA <input type="checkbox"/> LC1	Ac anti Muscles Lisses Ac anti Mitochondries Ac anti Reticulum Endoplasmique (anti LKM) Ac anti SLA (Soluble Liver Antigen) Ac anti LC1 (Liver Cytosol 1)		
<input type="checkbox"/> SYNT	Ac anti Synthétases (JO1-PL7-PL12...)		
<input type="checkbox"/> ACP <input type="checkbox"/> FINI	Ac anti Cellules Pariétales Gastriques Ac anti Facteur Intrinsicque	SI EXAMEN URGENT TEL AU 84065	
<input type="checkbox"/> ANCA <input type="checkbox"/> GBM	Ac anti Cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles (ANCA) Ac anti Membrane Basale Glomérulaire (non epidermique)		
<input type="checkbox"/> APL	Ac anti cardiolipine (ACL) IgG - IgM Ac anti β2 GP1 Screening		
<input type="checkbox"/> AGA	Ac anti Gliadine (IgA) Ac anti Trans Glutaminase Tissulaire (IgA)		
UNITE DE SOINS		NUMERO PATIENT	
LABORATOIRE			

Nous allons décrire le procédé opératoire de détermination et quantification de ces anticorps.

### **II.2.1) Recherche et identification d'anticoagulant lupique selon les recommandations de l'ISTH : tests de coagulation**

Il s'agit d'un acte de biologie combinant la détection d'un allongement du temps de coagulation lors de tests dépendants des phospholipides, l'identification de la présence d'un inhibiteur de la coagulation en utilisant des tests sensibilisés, la confirmation que cet inhibiteur est dépendant des phospholipides et l'exclusion d'une autre coagulopathie.

Cet acte est principalement proposé dans le bilan étiologique<sup>44</sup> de thromboses veineuses ou artérielles, ainsi que lors de la survenue de fausses couches à répétition. Il fait partie des actes diagnostiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) (HAS Sept 2006).

La recherche d'anticoagulant lupique (LAC) doit s'effectuer sur des échantillons dépourvus d'héparine et déplaquetés afin d'éviter la neutralisation de l'anticorps par lyse<sup>45</sup> de plaquettes résiduelles. Ainsi, il y a prélèvement du plasma frais recueilli sur tube citraté si possible en absence de traitement anticoagulant.

Dans un premier temps, nous avons les tests de dépistage.

Il est recommandé d'utiliser 2 tests de dépistage fondés sur des principes différents. Les tests pouvant être utilisés sont :

- Le temps de céphaline activée ou TCA utilisant de la silice comme activateur et une faible concentration en phospholipides
- Le temps de venin de vipère Russel ou dRVVT faisant intervenir un activateur direct du facteur X, ainsi, il « court-circuite » le facteur VII, les facteurs de la phase contact, le facteur VIII et IX. Ce test doit être utilisé en 1<sup>ère</sup> intention en raison de sa spécificité pour les anticoagulants lupiques  $\beta$ 2-GP1-dépendants.

Dans un second temps, nous avons les tests de mélange.

L'objectif est de montrer l'absence de correction du temps de coagulation si l'allongement est dû à un inhibiteur, cependant, il faut rester prudent si l'anticoagulant lupique est faible (possibilité de faux négatifs par dilution). Le test de mélange utilise un pool de plasmas normaux dont la préparation a été spécifiquement validée pour la recherche d'anticoagulant lupique : soit préparé directement au laboratoire (après double centrifugation) ou par un fournisseur externe (congelé ou lyophilisé).

Dans ce dernier cas, il est important de vérifier les spécifications du fournisseur (taux normal des facteurs, exempt de plaquettes). Le mélange se fait volume à volume.

L'indice de Rosner (TCA mélange-TCA témoin/ TCA malade X100) signe la présence d'un inhibiteur s'il est supérieur ou égal à 15.

Enfin, il y a réalisation d'un test de confirmation. La caractérisation de cet inhibiteur passe par l'apport d'un excès de phospholipides sous forme purifiée ou de lysat plaquettaire tendant à normaliser le test de dépistage initialement perturbé lorsqu'il s'agit d'un anticoagulant lupique.

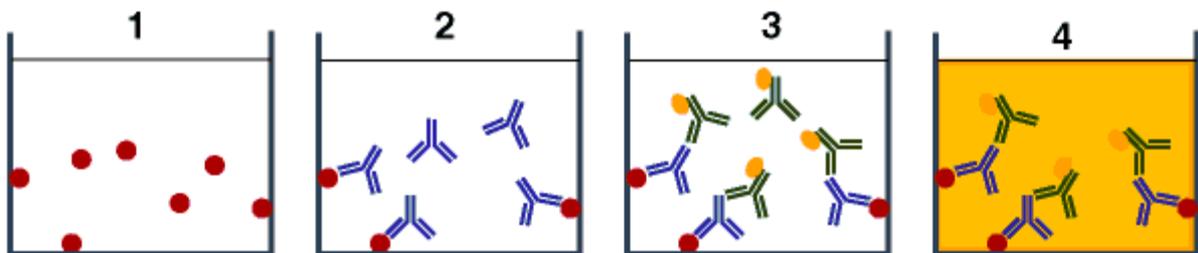
A ce stade, l'exclusion d'une anomalie de coagulation éventuellement associée à l'anticoagulant lupique est recommandée et nécessite la mesure des facteurs de la voie endogène sur des dilutions progressives du plasma du malade afin d'éviter une baisse due à l'inhibiteur.

### **II.2.2) Recherche des anticorps anticardiolipines (aCL) IgM et/ou IgG: tests immuno-enzymatiques**

Le test est effectué au sein du laboratoire d'immunologie à l'Hôtel Dieu à Nantes. Il s'agit d'un test ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (trousse QUANTA Lite® fabriquée par INOVA diagnostics et distribuée par IL : Instrumentation Laboratory). Ce test permet la détection semi-quantitative des anticorps IgM et /ou IgG contre la cardiolipine dans le sérum humain.

### Principe du test : (trousse commerciale QUANTA Lite ®)

La méthode immuno-enzymatique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) est un examen de laboratoire. Cette méthode est principalement utilisée en immunologie pour détecter la présence d'un anticorps ou d'un antigène<sup>46</sup> dans un échantillon. Le test se décline en plusieurs étapes. Tout d'abord, un antigène est fixé dans les puits d'une plaque de micro-titration. Un échantillon de sérum contenant une concentration inconnue d'anticorps est introduit dans chaque puits. Après incubation, une étape de lavage de la plaque est réalisée afin d'éliminer tous les anticorps non liés et d'obtenir uniquement les complexes antigènes-anticorps fixés. On rajoute ensuite une anti-immunoglobuline humaine conjuguée à une enzyme. Après incubation, une autre étape de lavage est effectuée et permet de ne garder que les complexes antigène-anticorps-conjugué. Enfin, on rajoute le substrat de l'enzyme qui permet de révéler les anticorps fixés. Une dernière étape consiste à mesurer la densité optique à l'aide d'un spectrophotomètre. La présence ou l'absence d'anticorps dans le sérum est déterminée en comparant la densité optique de l'échantillon à celle de la courbe d'étalonnage obtenue grâce aux calibrateurs du fournisseur. Les étapes sont illustrées dans la figure 10 (site internet : [http://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9thode\\_immuno-enzymatique\\_ELISA](http://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9thode_immuno-enzymatique_ELISA)).



**Figure 10: Schéma d'un test immuno-enzymatique (ELISA)**

Le test comporte donc 4 étapes :

- Etape 1 : « coating » (fixation) de l'antigène
- Etape 2 : fixation de l'anticorps à doser
- Etape 3 : fixation de l'anticorps de détection (anti-immunoglobuline humaine conjuguée à une enzyme)
- Etape 4 : révélation des anticorps fixés par addition du substrat de l'enzyme

### *Méthode ELISA appliquée aux anticorps anticardiolipines*

L'antigène cardiolipine est purifié et fixé sur les puits d'une plaque de micro-titration en polystyrène. Les calibrateurs pré-dilués distribués par le fournisseur (gamme standard), les contrôles positifs et négatifs prêts à l'emploi et le contrôle interne du laboratoire dilué au  $1/101^{\text{ième}}$  ainsi que les sérums de patients dilués au  $1/101^{\text{ième}}$  sont ajoutés dans les différents puits (Fig.11). Une étape d'incubation de 30 minutes à température ambiante permet la liaison entre les anticorps anticardiolipines présents dans le sérum et l'antigène immobilisé dans le puits. Puis, une étape de lavage permet d'éliminer les molécules non liées aux antigènes. Le conjugué, une immunoglobuline de chèvre anti-IgM ou IgG humaine marquée par une enzyme HRP (Horse Radish Peroxidase) est ensuite ajouté dans chaque puits et incubé 30 minutes à température ambiante. Le conjugué non fixé est ensuite éliminé par lavage. L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène : le TMB (Tetra Methyl Benzidine). L'addition d'une solution d'acide sulfurique ( $H_2SO_4$ ) permet l'arrêt de la réaction enzymatique. L'intensité de la coloration (densité optique) est ensuite mesurée à 450 nm dans l'heure qui suit la réaction. La présence ou l'absence d'anticorps anticardiolipine dans le sérum sera déterminée en comparant la densité optique de l'échantillon à celle d'une courbe d'étalonnage à cinq points obtenue grâce aux calibrateurs pré-dilués du fournisseur (Fig.12). La manipulation est validée lorsque nous obtenons des valeurs pour les contrôles positifs et négatifs dans un intervalle défini. Les résultats sont enregistrés de façon quantitative en unités anticardiolipine IgM ou IgG (MPL et/ou GPL) standards avec interprétation qualitative (négatif, positif faible, modéré et fort) (Fig.13).

**Figure 11: Schéma d'une plaque de micro-titration**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	STD1 E 9,4	SPL1	SPL9	SPL17	SPL25	SPL33						
B	STD2 D 18,8	SPL2	SPL10	SPL18	SPL26	SPL34						
C	STD3 C 37,5	SPL3	SPL11	SPL19	SPL27	SPL35						
D	STD4 B 75,0	SPL4	SPL12	SPL20	SPL28	SPL36						
E	STD5 A 150	SPL5	SPL13	SPL21	SPL29	SPL37						
F	POS1	SPL6	SPL14	SPL22	SPL30	SPL38						
G	NEG1	SPL7	SPL15	SPL23	SPL31	SPL39						
H	Ci	SPL8	SPL16	SPL24	SPL32	SPL40						

STD : standards = calibrateurs pré-dilués distribués par le fournisseur

POS : contrôle positif

NEG : contrôle négatif

Ci : contrôle interne du laboratoire dilué au 1/101<sup>ième</sup>

SPL1 à n : échantillon de patients dilués au 1/101<sup>ième</sup>

**Figure 12: Schéma d'une courbe d'étalonnage obtenue au laboratoire d'immunologie pour les anticardiolipines d'isotype G**

**KC4**

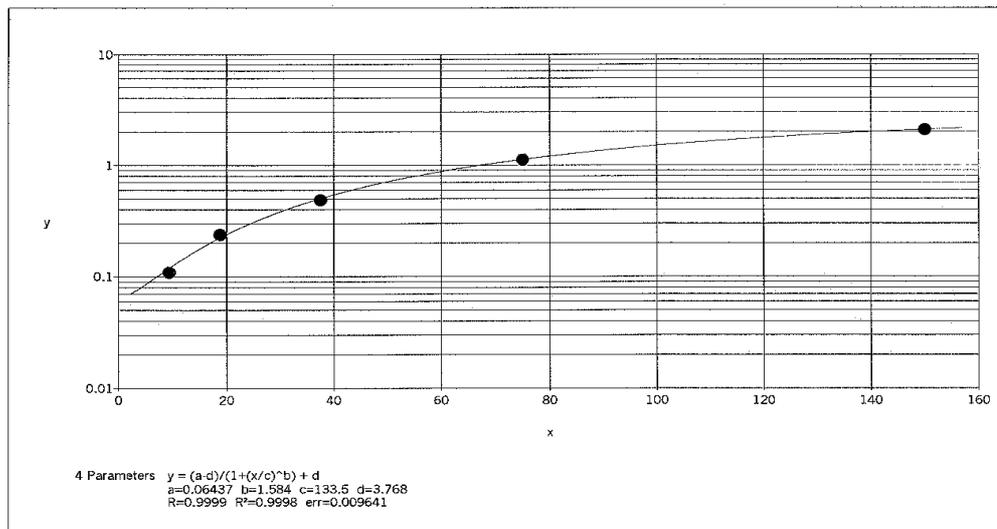
Protocol Name: C:\M...IE\INNOVA-CARDIO-B2GP1-1-6.PRT

Data Name: C:\MES DO...P1 2013\ACL G 07.10.13.PLA

Reading Date/Time: 07/10/13 11:53:43

Report Date/Time: 27/01/14 10:22:09

STANDARD CURVE



STATISTICS - Concentrations

Identif.	Conc\Dil	Well	Delta OD	Concentr.	Nb	Mean	Std Dev	CV (%)
STD1	150.00	E1	2.086	149.95	1	149.95		
STD2	75.000	D1	1.128	75.205	1	75.205		
STD3	37.500	C1	0.491	36.856	1	36.856		
STD4	18.750	B1	0.239	20.012	1	20.012		
STD5	9.3750	A1	0.110	8.3843	1	8.3843		

STATISTICS - Concentrations

Identif.	Conc\Dil	Well	Delta OD	Concentr.	Nb	Mean	Std Dev	CV (%)
NEG1	1.0000	G1	0.011	<2.3437	0			
POS1	1.0000	F1	0.674	47.878	1	47.878		
CTRL1	1.0000	H1	0.720	50.604	1	50.604		

STATISTICS - Concentrations

Identif.	Name	Conc\Dil	Well	Delta OD	Concentr.	Nb	Mean	Std Dev	CV (%)
SPL1		1.0000	A2	0.093	6.2286	1	6.2286		
SPL2		1.0000	B2	0.045	<2.3437	0			
SPL3		1.0000	C2	0.060	<2.3437	0			
SPL4		1.0000	D2	0.142	11.792	1	11.792		
SPL5		1.0000	E2	0.033	<2.3437	0			
SPL6		1.0000	F2	0.041	<2.3437	0			
SPL7		1.0000	G2	0.055	<2.3437	0			
SPL8		1.0000	H2	0.065	<2.3437	0			

**Figure 13: Exemple d'une feuille de résultats d'un patient prototype du laboratoire**



**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES  
LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE BIOLOGIQUE**

**HÔTEL DIEU** ☎ 02.40.08.40.65 Auto-immunité/Allergie  
02.40.08.40.88 Immunologie Leucoplaquettaire  
02.40.08.40.53 UF. Immuno-Monitorage  
9 quai Moncoussu 44093 NANTES CEDEX

<b>NEWMAN Paul</b>	Service : 9108	LABO IMMUNOLOGIE HD	84065
Né(e) le: 01/01/1945 (69 ans)	Sexe : M	TPO :	
N° séjour 137298075	IPP : 011796171	Prescripteur: Médecins de l'unité	
		N° Demande : 140231085 (7576409)	
		Prélèvement du: 23/01/14 08:00	
		Enregistrement du: 23/01/14 09:57	
Edition : 28/01/14 09:30		complète en duplicata	

**AUTO-IMMUNITE**

**Anticorps anti-nucléaires et anti-cytoplasmiques (dépistage)**

Anticorps anti-nucléaires Négatif Négatif 17/12/13  
*IFI (HEp2 Biorad) dépistage au 1/80*

**Anticorps du syndrome des anti-phospholipides**

Anticorps anti-cardiolipide IgG (EIA) <i>INOVA Quantalite IgG</i>	121,00 U.GPL	121,00	16/05/13
soit	Fortement positif		
Anticorps anti-cardiolipide IgM (EIA) <i>INOVA Quantalite IgM</i>	23,00 U.MPL	23,00	16/05/13
soit	Faiblement positif		
Anticorps anti-b2GP1 IgG titrage (EIA) <i>INOVA Quantalite IgG</i>	12,00 U/mL	12,00	16/05/13
soit	Négatif		
Anticorps anti-b2GP1 IgM titrage (EIA) <i>INOVA Quantalite IgM</i>	12,00 U/mL	12,00	16/05/13
soit	Négatif		

**Marqueurs des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

Anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae IgG soit <i>EIIA ASCA IgG sur ImmunoCap250</i>	<0.5 U/mL	(<= 10,0)	1,1	17/12/13
	Négatif			
Anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae IgA soit <i>EIIA ASCA IgA sur Immuncap250</i>	<0.8 U/mL	(<= 10,0)	1,3	17/12/13
	Négatif			

**Marqueurs de la maladie coeliaque**

Anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA soit <i>EIIa Celikey sur ImmunoCAP250</i>	0,2 U/ml	(<= 10,0)	0,2	17/12/13
	Négatif			
Anticorps anti-peptides de gliadine désaminée IgG	0,4 U/ml	(<= 10,0)	0,4	17/12/13

Résultats biologiques validés par : Caroline HEMONT Dr Caroline HEMONT

Le Laboratoire participe aux contrôles de qualité: National(ANSM) et Internationaux(UK NEQAS, NIBSC et NBS/NHS)

Demande n°: 140231085 (7576409)

Edition n°: 9 117 059

Page 1 sur 2

Le test doit être réalisé sur des sérums. Les conditions de conservation des échantillons sont les suivantes :

- la conservation à température ambiante ne doit pas dépasser plus de 8h
- si le test ne peut être effectué dans les 8h, conservation des échantillons entre 2 et 8°C
- au-delà de 48h, nécessité de congeler les échantillons à -20°C

Les résultats sont exprimés en unités GPL ou MPL. On considère des résultats positifs pour des échantillons de patients avec des valeurs au-delà de 20 MPL et/ou GPL.

De 20 à 80 MPL et/ou GPL, les résultats sont considérés comme des positifs faibles à modérés, et les valeurs au-dessus de 80 MPL et/ou GPL, sont fortement positifs.

Ainsi, on considère les échantillons comme :

- Equivoque de 15 à 20 MPL/GPL
- Positif faible de 20 à 40 MPL/GPL
- Positif modéré de 40 à 80 MPL/GPL
- Et positif fort au-delà de 80 MPL/GPL

### **II.2.3) Recherche des anticorps anti-β2 GP1 IgM et/ou IgG : tests immuno-enzymatiques**

Ce test permet la détection quantitative des anticorps anti-β2 GP1 (anti-β2 glycoprotéine 1) d'isotype IgM et/ou IgG dans le sérum humain.

#### **Principe du test : (trousse commerciale QUANTA Lite®)**

L'antigène β2 GP1 est purifié et fixé dans les puits d'une plaque de micro-titration en polystyrène. Les calibrateurs pré-dilués du fournisseur (gamme standard), les contrôles prêts à l'emploi et le contrôle interne du laboratoire dilué au 1/101<sup>ième</sup> ainsi que les sérums de patients dilués au 1/101<sup>ième</sup> sont ajoutés dans les différents puits. Une étape d'incubation de 30 minutes à température ambiante permet la liaison entre les anticorps anti-β2 GP1 présents dans le sérum et l'antigène immobilisé dans les puits. Les molécules non liées aux antigènes sont éliminées par lavage. Le conjugué, une immunoglobuline de chèvre anti-IgM ou IgG humaine marquée à une enzyme HRP est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les auto-anticorps du patient.

Après une étape d'incubation de 30 minutes à température ambiante, le conjugué non fixé est élué. L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène : le TMB (Tetra Methyl Benzidine) suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée. Les résultats sont évalués par comparaison de la densité optique des échantillons avec celle de la courbe de calibration à 5 points. Les résultats quantitatifs sont en unités Standards anti IgM ou IgG  $\beta$ 2 GP1 USG.

Les conditions de conservation des échantillons sont les mêmes que citées précédemment. On considère les sérums négatifs pour des valeurs inférieures à 20 USG, et des sérums positifs pour des valeurs supérieures à 20 USG.

#### **II.2.4) Méthode de recueil des données**

Comme énoncé précédemment, nous avons récolté les données grâce au logiciel Business Objects (BO). Celui-ci permet d'exploiter les données du système d'information des laboratoires (SIL) : Dxlab.

Nous avons étudié les patients présentant au moins un des 3 critères biologiques (la présence d'un anticoagulant lupique ou LAC, la présence d'anticorps anticardiolipines IgM ou IgG et la présence d'anticorps anti-  $\beta$ 2 GP1 IgM ou IgG ) sur 2 ans de 2010 à 2011 dans le CHU de Nantes.

Nous obtenons les résultats de près de 1500 patients (présentant au moins un des 3 marqueurs biologiques positifs) distribués dans différents services allant de la dermatologie à la gynécologie, en passant par la neurologie, la médecine interne, la rhumatologie, l'hépatogastro-entérologie...

Nous avons retrié nos données afin de sélectionner uniquement les patients du service de médecine interne du CHU de Nantes.

Nous avons regardé les dossiers patients par le biais du logiciel Clinicom, logiciel regroupant les données du patient : données administratives, l'ensemble des bilans biologiques réalisés et leurs valeurs ainsi que l'ensemble des courriers rédigés par les praticiens.

Nos patients ont tout d'abord été classés en SAPL : primaire, secondaire, patients présentant des critères biologiques sans critères cliniques et patients ayant une clinique évocatrice du SAPL mais sans les marqueurs biologiques. Dans ce dernier groupe, il s'agit de patients avec des valeurs d'anticorps faibles ou non reproductibles. Ces patients ne répondent pas à la définition du SAPL en raison de ce taux faible mais selon les cliniciens, ils présentent une clinique non négligeable.

Nous avons donc trié nos données en faisant apparaître les numéros de demande d'analyses d'anticorps, la date, les valeurs biologiques par nom de patient classé alphabétiquement. Pour chaque patient, nous avons rajouté la conclusion au sujet de la recherche d'anticoagulant circulant à savoir : positif, négatif ou non effectuée.

Ensuite, nous avons regardé la notion de thrombopénie pour chaque patient, c'est-à-dire un taux de plaquettes < à 100 G/L. Si le taux était inférieur à 2 reprises, nous notions le caractère thrombopénique comme présent et les valeurs pour les recherches effectuées.

Ainsi, nous obtenons 4 groupes de patients. Pour la classification des patients, nous nous sommes fait aider par les docteurs Connault et Artifoni.

Dans un deuxième temps, nous avons trié nos patients selon deux groupes : les patients thrombopéniques d'un côté et non thrombopéniques de l'autre. Nous avons regardé les paramètres suivants : les données démographiques des patients (nombre d'hommes et de femmes dans chaque groupe, moyenne d'âge), l'anticoagulant circulant et les valeurs des anticorps (anticardiolipines et anti- $\beta$ 2 GP1).

Nous avons également étudié plus précisément les critères biologiques (présence d'un LAC, d'un aCL ou d'un anti- $\beta$ 2 GP1) pour savoir si les patients présentaient un seul type d'anticorps ou bien l'association de 2 ou 3 anticorps, au sein de chaque groupe de patients.

Nous avons également regardé quel anticorps était le plus souvent retrouvé dans ces différents groupes.

Nous avons, par la suite, réalisé des tableaux synthétiques regroupant les données selon le type de SAPL, ou suivant la présence ou non du caractère thrombopénique.

## II.2.5) Analyses statistiques

Pour comparer notre population, nous avons eu recours à plusieurs tests statistiques : les tests de Fisher et Mann-Whitney-Wilcoxon. Ces tests ont été réalisés grâce au logiciel GraphPad Prism. Le test de Fisher est utilisé pour l'analyse des tables de contingence. Il est réalisé en général avec de faibles effectifs mais est valide pour tout type d'échantillons. C'est un test qualifié d'exact car les probabilités peuvent être calculées exactement plutôt qu'en s'appuyant sur une approximation qui ne devient correcte qu'asymptotiquement comme pour le test du  $\chi^2$  utilisé dans les tables de contingence.

(site internet : [http://fr.wikipedia.org/wiki/Test\\_exact\\_de\\_Fisher](http://fr.wikipedia.org/wiki/Test_exact_de_Fisher))

Pour comparer les moyennes entre elles, nous avons utilisé le test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Ce test statistique non paramétrique est utilisé pour comparer deux échantillons indépendants de petite taille et de répartition non gaussienne afin de voir s'ils ont même moyenne.

(site internet : <http://www.duclert.org/Aide-memoire-R/Statistiques/Test-de-Mann-Whitney.php>)

Nous considérons un intervalle de confiance de 95% pour chaque analyse statistique. Une valeur de  $p < 0.05$  est considérée comme significative.

## III) Résultats

Nous obtenons un total de 181 patients de médecine interne porteurs d'au moins un critère biologique positif répartis en 4 groupes : les patients SAPL primaires, les patients SAPL secondaires, les patients présentant uniquement des marqueurs biologiques et enfin les patients avec uniquement des critères cliniques (taux faible d'anticorps ou non reproductible non retenu comme critère biologique). Ce groupe représente 6 patients que nous avons finalement exclus de notre étude en raison du caractère incertain du diagnostic. Les cliniciens considèrent ces patients ayant une biologie normale malgré des signes cliniques évocateurs du SAPL. Ainsi, ils ne répondent pas à la définition complète du syndrome des antiphospholipides. C'est la raison pour laquelle nous avons retiré ce groupe de patients possédant exclusivement des critères cliniques pour l'analyse de nos résultats.

	total	%	SAPL I	%	SAPL II	%	APL Bio	%
<b>nombre de sujets</b>	175	100	28	16	18	10	129	74
<b>ratio H/F</b>	43/132		9/19		4/14		30/99	
<b>données démographiques</b>								
<b>moyenne d'âge (ans)</b>	47		42		46		52	
<b>moyenne âge H</b>	48		38		53		53	
<b>moyenne âge F</b>	47		43		45		52	
<b>plaquettes</b>								
<b>thrombopénie</b>	18	10	5	18	4	22	9	7
<b>LAC</b>								
<b>LAC positif</b>	68	63	19	76	11	79	38	56
<b>LAC négatif</b>	39	36	6	24	3	21	30	44
<b>LAC NR</b>	68		3		4		61	
<b>anticorps</b>								
<b>ACL IgG positif</b>	53	30	12	43	7	39	34	26
<b>ACL IgM positif</b>	93	53	15	54	8	44	70	54
<b>ACL IgG et/ou IgM</b>	124	71	22	79	12	67	90	70
<b>aCL négatif</b>	51	29	6	21	6	33	39	30
<b>Aβ2GP1 IgG positif</b>	21	12	4	14	4	22	13	10
<b>Aβ2GP1 IgM positif</b>	33	19	6	21	2	11	25	19
<b>Aβ2GP1 IgG et/ou IgM</b>	48	27	7	25	5	28	36	28
<b>Aβ2GP1 négatif</b>	127	73	21	75	13	72	93	72
<b>associations d'anticorps N=108</b>								
<b>1 AC (n=108 patients)</b>	67	62	11	42	8	57	48	71
<b>2 AC</b>	31	29	12	46	2	14	17	25
<b>3 AC</b>	10	9	3	12	4	29	3	4

**Tableau 10: Bilan de nos résultats**

### *III.1) Données démographiques*

Nous obtenons donc 175 patients de médecine interne dont 132 femmes (75 %) et 43 hommes (25%), avec une moyenne d'âge de 47 ans pour les femmes et 48 pour les hommes.

28 sujets sont dans le groupe SAPL primaires, 18 dans le groupe SAPL secondaires soit 46 patients SAPL au total et 129 patients présentent uniquement des marqueurs biologiques (tableau 10). La répartition hommes/femmes dans les 3 groupes n'est pas significative. En effet, lorsque nous comparons le groupe SAPL I + II versus APL biologique par le test de Fisher, celui-ci n'est pas significatif avec une valeur de  $p = 0.551$  ( $p > 0.05$ ) et  $p = 0.522$  pour la comparaison entre le groupe SAPL I et II.

Nous avons 18 patients thrombopéniques sur les 175 patients au total soit 10% de la population étudiée. La répartition des patients thrombopéniques est la suivante : 5 patients thrombopéniques sur 28 patients SAPL I (18%) ; 4 patients thrombopéniques sur 18 patients SAPL II (22%) et 9 patients thrombopéniques sur 129 patients présentant uniquement des marqueurs biologiques (7%) (tableau 10).

Nous avons analysé la moyenne d'âge globale obtenue pour chaque groupe de patients (tableau 11).

Les différences d'âge sont significatives entre le groupe SAPL (primaire et secondaire) et le groupe patients avec critères biologiques uniquement ( $p=0.0029$ ) mais aussi pour les patients SAPL primaires versus patients avec critères biologiques ( $p=0.0024$ ). Dans les deux autres cas, la différence des moyennes d'âge est non significative ( $p>0.05$ ).

Ainsi, nos patients sont plus jeunes dans les groupes SAPL primaires et secondaires que dans le groupe APL avec des marqueurs biologiques.

Puis, nous avons analysé la moyenne d'âge obtenue chez les hommes et les femmes pour les 3 groupes de patients au moyen du test de Mann-Whitney-Wilcoxon.

		SAPL I+II / APL BIO	SAPL I/SAPL II	SAPL I/ APL BIO	SAPL II/APL BIO
<b>moyenne âge</b>	<b>p</b>	0,0029	0,3442	0,0024	0,1987
	<b>résultat</b>	S	NS	S	NS
<b>moyenne âge hommes</b>	<b>p</b>	0,064	0,0634		
	<b>résultat</b>	NS	NS		
<b>moyenne âge femmes</b>	<b>p</b>	0,0164	0,9709	0,0369	0,1361
	<b>résultat</b>	S	NS	S	NS

**Tableau 11: Comparaison des moyennes d'âge par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon**

D'après ce tableau, on ne retrouve aucune différence significative dans les moyennes d'âge chez les hommes quelque soit le groupe de SAPL. Les hommes ne sont statistiquement pas plus jeunes ou plus âgés dans un groupe que dans un autre.

Nous trouvons une différence significative dans les moyennes d'âge chez les femmes dans le groupe SAPL (primaire et secondaire) versus le groupe de patients avec des critères biologiques seuls ( $p=0.0164$ ). Les femmes dans le groupe SAPL (primaire et secondaire) sont plus jeunes que dans le groupe de patientes avec uniquement des marqueurs biologiques. Cette différence est également retrouvée pour les patients SAPL primaires versus patients avec des critères biologiques ( $p=0.0369$ ). Les femmes SAPL primaires sont plus jeunes que celles dans le groupe de patientes avec des marqueurs biologiques.

### ***III.2) Les anticorps***

#### **III.2.1) Fréquence des anticorps**

##### ***- l'anticoagulant lupique (LAC)***

La recherche de LAC n'a été réalisée que sur 108 patients et non les 175 patients. En effet, 67 patients n'ont pas eu de recherche d'anticoagulant lupique. Regardons, tout d'abord, la prévalence des différents anticorps (tableau 10).

68 patients présentent un anticoagulant lupique positif soit 63 % de la population étudiée. La répartition de cet anticorps est la suivante : 19 patients SAPL primaires (76%), 11 patients SAPL secondaires (79%) et 38 patients avec des marqueurs biologiques sans critères cliniques (56%).

D'après le tableau 12, lorsque nous comparons le groupe de patients SAPL primaire et secondaire pris ensemble par rapport au groupe de patients avec des marqueurs biologiques, nous observons une différence significative entre ces deux populations pour l'anticoagulant lupique ( $p=0.0373$ ). Notons que nous analysons des petits échantillons et que la distribution n'est pas de type gaussienne. Ainsi, nous retrouvons plus souvent cet anticorps dans notre population de patients SAPL primaire et secondaire réunie que dans le groupe de patients avec des marqueurs biologiques.

A l'inverse, quand nous comparons la population de patients SAPL primaire versus SAPL secondaire, la différence est non significative, de même pour les patients SAPL primaire versus APL avec marqueurs biologiques mais aussi SAPL secondaire versus APL avec des marqueurs biologiques.

- ***les anticorps antiphospholipides (anticardiolipines et anti-β2 GPI)***

- *les anticardiolipines*

53 patients ont un anticorps anticardiolipine d'isotype G (30%) dans notre panel de patients et 93 ont un anticorps anticardiolipine d'isotype M (53%) soit 71% des patients positifs pour l'un ou l'autre des isotypes.

La répartition des anticorps anticardiolipines d'isotype G est la suivante : 12 patients SAPL primaires (43%), 7 patients SAPL secondaires (39%) et 34 patients avec des marqueurs biologiques (26%).

Pour ce qui est de l'isotype M, nous avons 15 patients SAPL primaires (54%), 8 patients SAPL secondaires (44%) et 70 patients avec des marqueurs biologiques (54%).

- *Les anticorps anti-β2 GPI*

21 patients ont un anti-β2 GPI d'isotype G positif (12%) sur nos 175 patients et 33 patients ont un anticorps anti-β2 GPI d'isotype M positif (19%) soit 27% des patients positifs pour l'un ou l'autre.

La répartition des anticorps anti-β2 GPI d'isotype G positif est la suivante : 4 patients SAPL primaires (14%), 4 patients SAPL secondaires (22%) et 13 patients avec des marqueurs biologiques (10%).

Enfin, nous avons 6 patients SAPL primaires avec un anticorps anti-β2 GPI d'isotype M (21%), 2 patients SAPL secondaires (11%) et 25 patients SAPL avec des marqueurs biologiques (19%).

D'après le tableau 12, nous observons une différence non significative entre notre population de patients SAPL primaire et secondaire versus les patients avec des marqueurs biologiques. De même, pour les patients SAPL primaire par rapport aux patients SAPL secondaires pour nos deux anticorps (anticardiolipines et anti-β2 GP1).

		SAPL I+II / APL BIO	SAPL I/SAPL II	SAPL I/ APL BIO	SAPL II/APL BIO
<b>LAC</b>	<b>p</b>	0,0373	1	0,0956	0,1429
	<b>résultat</b>	S	NS	NS	NS
<b>aCL</b>	<b>p</b>	0.7064	0.4949		
	<b>résultat</b>	NS	NS		
<b>Aβ2GP1</b>	<b>p</b>	0,8501	1		
	<b>résultat</b>	NS	NS		

**Tableau 12: Tests statistiques de Fisher**

### III.2.2) Taux des anticorps

Nous avons calculé la moyenne des valeurs d'anticorps anticardiolipines et d'anti-β2 GP1 dans nos différents groupes de patients (tableaux 13 et 14).

<b>aCL</b>		<b>aCL G</b>	<b>aCL M</b>
<b>SAPL I</b>	Moyenne	43,15	50,95
	écart-type	35,94	31,69
	nb valeurs	12	15
<b>SAPL II</b>	Moyenne	64,73	55,16
	écart-type	46,98	28,59
	nb valeurs	7	8
<b>APL BIO</b>	Moyenne	42,54	39,67
	écart-type	31,29	32,82
	nb valeurs	34	71

**Tableau 13: Moyennes des valeurs d'anticorps anticardiolipines dans nos 3 groupes de SAPL**

Anti B2GP1		Aβ2GP1 G	Aβ2GP1 M
SAPL I	Moyenne	107,98	55,07
	écart-type	55,27	50,19
	nb valeurs	4	6
SAPL II	Moyenne	117,58	69,25
	écart-type	74,88	25,81
	nb valeurs	4	2
APL bio	Moyenne	68,13	60,67
	écart-type	42,63	43,33
	nb valeurs	13	25

**Tableau 14: Moyennes des valeurs d'anticorps anti-β2 GP1 dans nos 3 groupes de SAPL**

Nous avons analysé nos moyennes de valeurs pour chaque patient positif grâce au test de Mann-Whitney-Wilcoxon, en fonction du groupe de SAPL.

		SAPL I+II / APL BIO	SAPL I/ SAPL II	SAPL I/ APL BIO	SAPL II/APL BIO
aCL M	<b>p</b>	0,013	0,6283	0,0552	0,0531
	<b>résultat</b>	S	NS	NS	NS
aCL G	<b>p</b>	0,4358	0,5538		
	<b>résultat</b>	NS	NS		
aβ2GP1 G	<b>p</b>	0,0957	1		
	<b>résultat</b>	NS	NS		
aβ2GP1 M	<b>p</b>	0,9665	impossible		
	<b>résultat</b>	NS			

**Tableau 15: Comparaison des moyennes des valeurs d'anticorps anticardiolipines et anti-β2 GP1 par le test statistique de Mann-Whitney-Wilcoxon**

D'après le tableau 15, nous observons une différence significative entre les moyennes de valeurs d'anticorps anticardiolipines d'isotype M chez les patients SAPL primaire et secondaire ensemble contre les patients présentant uniquement des critères biologiques ( $p=0.013$ ). Cela signifie que nos patients SAPL primaire et secondaire ensemble ont des moyennes de valeurs d'anticorps anticardiolipines d'isotype M plus élevées que la population de patients avec des marqueurs biologiques. Alors que pour les autres anticorps : anticardiolipines d'isotype G et les anti- $\beta 2$  GP1 G et M, il n'y a pas de différence significative. Les moyennes ne sont donc pas différentes d'un groupe à l'autre, cependant, nous remarquons une tendance à une différence des moyennes pour l'anticorps anti- $\beta 2$  GP1 d'isotype G entre le groupe SAPL et le groupe APL biologique.

Pour le groupe de patients SAPL primaire versus le groupe de patients SAPL secondaire, quelque soit l'anticorps, les valeurs biologiques sont non significatives entre elles. Notons que le test n'a pas pu être réalisé pour l'anticorps anti- $\beta 2$  GP1 M en raison de peu de valeurs pour le groupe SAPL secondaire (2 valeurs uniquement).

### III.2.3) Associations d'anticorps

Nous avons également regardé au sein de nos différents groupes de patients, si un seul anticorps était présent ou bien si plusieurs anticorps pouvaient être positifs simultanément (tableau 16).

	SAPL I	%	SAPL II	%	APL BIO	%	total	%	
1 AC	LAC	7	64	5	63	22	46	34	51
	aCL	4	36	3	38	22	46	29	43
	AB2GP1	0	0	0	0	4	8	4	6
	<b>sous total 1AC</b>	<b>11</b>	<b>42</b>	<b>8</b>	<b>57</b>	<b>48</b>	<b>71</b>	<b>67</b>	<b>62</b>
2AC	LAC+aCL	10	83	2	100	13	76	25	81
	LAC+AB2GP1	0	0	0	0	0	0	0	0
	aCL+AB2GP1	2	17	0	0	4	24	6	19
	<b>sous total 2AC</b>	<b>12</b>	<b>46</b>	<b>2</b>	<b>14</b>	<b>17</b>	<b>25</b>	<b>31</b>	<b>29</b>
3AC	LAC+aCL+AB2GP1	3	100	4	100	3	100	10	100
	<b>sous total 3AC</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>29</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>9</b>
<b>TOTAL(patients)</b>		<b>26</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>68</b>	<b>100</b>	<b>108</b>	

**Tableau 16: Les associations d'anticorps dans nos 3 groupes de patients**

Ce tableau regroupe les patients qui présentent un seul type d'anticorps ou bien l'association de 2 ou 3 anticorps au sein de chaque groupe de patients. Nous avons travaillé sur un total de 108 patients et non 175 en raison de l'absence de recherche de l'anticoagulant lupique sur 67 patients, comme énoncé précédemment.

67 patients présentent 1 des 3 anticorps positifs (LAC ou aCL ou anti-β2 GP1 quel que soit l'isotype) soit 62% de la population étudiée répartis dans tous les groupes.

31 patients ont 2 des 3 marqueurs biologiques positifs soit 29% des patients et 10 patients présentent l'association des 3 anticorps soit 9% de la population étudiée (tableau 16).

Lorsque nous avons un anticorps, la fréquence de l'anticoagulant lupique est en moyenne de 51%, pour l'anticorps anticardiolipine elle est de 43% et pour l'anti-β2 GP1 de 6% quelque soit l'isotype pris isolément.

Pour les patients SAPL primaires, quand nous avons un anticorps retrouvé, il s'agit de 64% pour l'anticoagulant lupique, 36% pour l'anticardiolipine et aucun anti-β2 GP1.

Pour les patients SAPL secondaires, l'anticoagulant lupique est retrouvé dans 63% alors que l'anticardiolipine dans 38%.

Enfin, pour les patients présentant uniquement des marqueurs biologiques, nous avons une égalité dans la fréquence des anticorps anticardiolipines avec l'anticoagulant lupique soit 46% chacun contre 8% pour l'anti-β2 GP1.

Lorsque nous avons 2 anticorps positifs, nous retrouvons une majorité d'anticoagulant lupique associé à un anticardiolipine (81%) puis l'association anticardiolipine/ antiβ2 GP1 à 19%. Nous n'avons jamais retrouvé l'association anticoagulant lupique et anti-β2 GP1.

Nous avons voulu voir si, selon le groupe clinique (SAPL I, II ou biologique), il était plus fréquent d'avoir un, deux ou trois anticorps associés. Pour cela, nous avons comparé notre population de patients SAPL primaire et secondaire ensemble avec le groupe APL biologique en ce qui concerne la fréquence de l'association des anticorps.

Nous retrouvons une différence significative ( $p=0.0213<0.05$ ), ce qui veut dire que le profil anticorps en terme d'association est différent selon le groupe clinique. Puis, nous avons fait la même chose entre le groupe SAPL primaire et SAPL secondaire. Nous n'obtenons pas de différence significative (Tableau 17). Dans la mesure où nous avons très peu de patients avec 3 anticorps, nous avons regroupé les patients avec deux et trois anticorps. Nous avons regardé la fréquence de l'anticorps isolé versus l'association de 2 ou 3 anticorps chez les patients SAPL et les patients APL biologique. Nous trouvons une différence significative entre ces deux groupes ( $p=0.0237<0.05$ ) au moyen du test statistique de Fisher. En effet, nous trouvons plus fréquemment un seul marqueur biologique dans le groupe APL biologique que dans le groupe SAPL (Tableau 17).

Puis, nous avons comparé les moyennes des valeurs d'anticorps anticardiolipines ou anti- $\beta 2$  GP1 lorsqu'il y a 1, 2 ou 3 anticorps positifs. Nous avons voulu voir si ces taux sont significativement différents dans un groupe par rapport à un autre. Pour cela, nous avons utilisé le test statistique de Mann-Whitney-Wilcoxon. D'après le tableau 18, nous avons l'impression d'avoir des moyennes plus élevées dans le groupe où 3 marqueurs biologiques sont présents en même temps. Cependant, le test statistique ne montre pas de significativité (tableau 19). Ceci peut s'expliquer par le fait d'avoir un petit nombre d'échantillon avec des valeurs très dispersées ce qui se traduit par un écart-type élevé.

Fréquence des anticorps		SAPL I+II/APL BIO	SAPL I/SAPL II
1 / 2 ou 3 anticorps	p	0,0213	0,1017
	résultat	S	NS
1 anticorps vs 2 ou 3 anticorps	p	0,0237	
	résultat	S	

**Tableau 17: Fréquence des anticorps en présence d'1, 2 ou 3 anticorps positifs**

taux d'AC	1 AC				2 AC				3 AC			
	aCL G	aCL M	aβ2GP1 G	aβ2GP1M	aCL G	aCL M	aβ2GP1 G	aβ2GP1M	aCL G	aCL M	aβ2GP1 G	aβ2GP1M
<b>moyenne</b>	31,13	32,45	68,17	33,50	39,94	46,00	58,00	74,16	72,59	67,34	106,82	79,61
<b>médiane</b>	29,70	26,35	68,17	33,50	31,29	25,00	58,00	45,20	66,56	69,00	114,40	69,25
<b>min</b>	20,00	16,00	46,53	25,00	17,00	16,00	58,00	27,10	20,00	15,00	28,00	23,00
<b>max</b>	54,60	62,40	89,80	42,00	151,00	136,00	58,00	151,00	151,00	151,00	211,30	151,00
<b>écart-type</b>	10,15	12,71	30,60	12,02	36,33	38,68	0	56,89	52,81	45,60	79,27	53,40
<b>nb valeurs</b>	11	24	2	2	12	23	1	5	6	7	5	8

**Tableau 18: Moyennes des valeurs d'anticorps dans nos associations de marqueurs biologiques**

		1 anticorps	2 anticorps	3 anticorps
<b>aCL G</b>	<b>p</b>	0,3729		
	<b>résultat</b>	NS		
<b>aCL M</b>	<b>p</b>	0,222		
	<b>résultat</b>	NS		
<b>AB2GP1 G</b>	<b>p</b>	0,9048		
	<b>résultat</b>	NS		
<b>AB2GP1 M</b>	<b>p</b>	0,4794		
	<b>résultat</b>	NS		

**Tableau 19: Comparaison des moyennes des valeurs d'anticorps par le test statistique de Mann-Whitney-Wilcoxon**

### *III.3) Thrombopénie*

18 patients sur les 175 patients obtenus présentent une thrombopénie c'est-à-dire un taux de plaquettes < 100 G/L, soit 10% de notre population étudiée. Sur ces 18 patients, on a 5 hommes et 13 femmes. La moyenne d'âge est de 54,6 ans.

Les moyennes d'âge sont de 53,2 ans pour les hommes contre 55,2 ans pour les femmes.

La répartition de patients thrombopéniques est la suivante : 5 patients thrombopéniques sur 28 patients SAPL I (18%) ; 4 patients thrombopéniques sur 18 patients SAPL II (22%) et 9 patients thrombopéniques sur 129 patients présentant uniquement des marqueurs biologiques (7%) (tableau 10).

Nous avons analysé notre population de patients thrombopéniques versus non thrombopéniques en utilisant le test exact de Fisher (tableau 20).

		SAPL I+II / APL BIO	SAPL I/SAPL II	SAPL I/ APL BIO	SAPL II/APL BIO
<b>thrombopéniques/ non thrombopéniques</b>	<b>p</b>	0,0232	0,721	0,134	0,0559
	<b>résultat</b>	S	NS	NS	NS

**Tableau 20: Comparaison de la fréquence de la thrombopénie dans nos différents groupes par le test de Fisher**

On observe une différence significative entre la population de patients SAPL primaire et secondaire ensemble par rapport aux patients présentant des critères biologiques. ( $p=0.0232$ ), c'est-à-dire que les patients SAPL primaires et secondaires sont plus souvent thrombopéniques que les patients présentant des marqueurs biologiques.

Pour les patients SAPL primaire versus secondaire, on ne retrouve pas de différence significative, c'est la même chose pour les patients SAPL primaire versus patients avec critères biologiques et pour les patients SAPL secondaire versus patients avec les critères biologiques.

Le tableau 21 illustre les résultats de moyenne et écart-type des taux moyens de plaquettes pour chaque groupe de SAPL.

Nous avons comparé par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon les moyennes des valeurs de taux de plaquettes dans les 3 groupes (tableau 21).

		thrombopénie (G/L)
SAPL I	Moyenne	40
	écart-type	23
	nb valeurs	5
SAPL II	Moyenne	63
	écart-type	32
	nb valeurs	4
APL BIO	Moyenne	80,44
	écart-type	15,01
	nb valeurs	9

**Tableau 21: Moyenne des taux de plaquettes pour chaque groupe de SAPL**

	SAPL I+II / APL BIO	SAPL I/SAPL II	SAPL I/ APL BIO	SAPL II/APL BIO
<b>thrombopénie</b>				
<b>p</b>	0,0106	0,2857	0,004	0,2601
<b>résultat</b>	S	NS	S	NS

**Tableau 22: Comparaison des moyennes des valeurs de taux de plaquettes par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon**

La différence entre les moyennes de valeurs de taux de plaquettes chez les patients thrombopéniques est significative dans la population SAPL primaire et secondaire versus APL avec critères biologiques ( $p=0.0106$ ) et aussi dans la population SAPL primaire versus APL avec marqueurs biologiques ( $p=0.004$ ). Ainsi, dans les groupes SAPL primaires et secondaires, on retrouve des moyennes différentes par rapport au groupe de patients SAPL avec des marqueurs biologiques. En clair, les patients thrombopéniques de ces 2 groupes confondus ont une thrombopénie plus profonde que les patients thrombopéniques du groupe APL biologique. Ceci est la même chose pour les patients SAPL I versus APL biologique. A l'inverse, les moyennes de taux de plaquettes ne sont pas différentes pour les patients SAPL primaire versus secondaire et les patients SAPL secondaire versus APL avec critères biologiques.

### III.4) Les 3 groupes de patients

#### III.4.1) 1<sup>er</sup> sous-groupe de patients : les SAPL I

Nous avons regardé la répartition des différents marqueurs biologiques dans le groupe de patients SAPL I thrombopéniques ou non. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant.

	SAPL I					
	thrombopéniques	%	non thrombopéniques	%	total	%
<b>nombre patients</b>	5		23		28	100
<b>LAC positif</b>	4	80	15	75	19	76
<b>LAC négatif</b>	1	20	5	25	6	24
<b>ACL positif</b>	5	100	17	74	22	79
<b>ACL négatif</b>	0	0	6	26	6	21
<b>A<math>\beta</math>2GP1 positif</b>	1	20	6	26	7	25
<b>A<math>\beta</math>2GP1 négatif</b>	4	80	17	74	21	75
<b>1 AC (n=26 p)</b>	0	0	10	50	11	42
<b>2 AC</b>	5	100	7	35	12	46
<b>3 AC</b>	0	0	3	15	3	12

**Tableau 23: Les patients SAPL primaires**

28 patients appartiennent au groupe SAPL primaire. 19 patients présentent un anticoagulant lupique positif (76%), 6 patients sont négatifs pour cet anticorps et pour 3 patients, l'analyse n'a pas été effectuée (tableau 23).

12 patients présentent un anticorps anticardiolipine d'isotype G (43%) avec un taux moyen de 43 GPL, et 15 patients ont un anticorps anticardiolipine d'isotype M (54%) avec un taux moyen de 51 MPL. 22 patients présentent un anticorps anticardiolipine positif quelque soit l'isotype soit 79% contre 6 patients négatifs pour cet anticorps soit 21%.

Pour ce qui est des anticorps anti- $\beta$ 2 GP1, 7 patients sont positifs (25%) contre 21 patients négatifs pour cet anticorps (75%). 4 patients ont un anti- $\beta$ 2 GP1 d'isotype G positif (14%) avec un taux moyen de 108 USG et 6 patients présentent un anti- $\beta$ 2 GP1 d'isotype M (21%) avec un taux moyen de 55 USG.

12% des patients SAPL primaires ont l'association de 3 anticorps, 46% ont 2 anticorps (83% des patients ont l'association anticoagulant lupique et anticardiolipines alors que 17% présentent l'association anticardiolipines et anti- $\beta$ 2 GP1) et 42% ont un seul anticorps positif (64% ont l'anticoagulant lupique et 36% pour les anticardiolipines).

5 patients sont thrombopéniques soit 18% de notre population SAPL primaire avec un taux moyen de plaquettes à 40 G/L. 4 d'entre eux présentent un anticoagulant lupique positif soit 80%. La fréquence des anticorps anticardiolipines est de 100% : 40% sont positifs pour l'isotype G contre 80% pour l'isotype M.

Pour ce qui est des anticorps anti- $\beta$ 2 GP1, la fréquence obtenue est de 20%, avec 20% pour l'isotype M. Nous ne retrouvons pas d'anticorps anti- $\beta$ 2 GP1 d'isotype G dans cette population de patients thrombopéniques.

23 patients sont non thrombopéniques, avec une prévalence pour l'anticoagulant lupique à 75%. La fréquence des anticorps anticardiolipines est de 74% avec 43% pour l'isotype G contre 48% pour l'isotype M.

La fréquence des anticorps anti- $\beta$ 2 GP1 est de 26% avec 17% de patients ayant l'isotype G positif contre 22% pour l'isotype M.

En raison du faible nombre de patients dans le groupe thrombopénique, nous n'avons pas réalisé de tests statistiques sur les anticorps en fonction des 2 groupes thrombopéniques ou non thrombopéniques.

Cependant, il ne semble pas y avoir de différence notable entre ces 2 groupes sauf peut être sur la fréquence de l'association de deux anticorps.

### III.4.2) 2<sup>ème</sup> sous-groupe : les SAPL II

Nous avons également regardé les marqueurs biologiques dans le groupe de patients SAPL II thrombopéniques ou non. Les résultats sont répertoriés dans le tableau suivant.

#### SAPL II

	thrombopéniques	%	non thrombopéniques	%	total	%
<b>nombre patients</b>	4		14		18	100
<b>LAC positif</b>	3	75	8	80	11	79
<b>LAC négatif</b>	1	25	2	20	3	21
<b>ACL positif</b>	2	50	10	71	12	67
<b>ACL négatif</b>	2	50	4	29	6	33
<b>Aβ2GP1 positif</b>	1	25	4	29	5	28
<b>Aβ2GP1 négatif</b>	3	75	10	71	13	72
<b>1 AC (n=14p)</b>	2	50	6	60	8	57
<b>2 AC</b>	1	25	1	10	2	14
<b>3 AC</b>	1	25	3	30	4	29

**Tableau 24: Les patients SAPL secondaires**

18 patients ont été inclus dans le groupe SAPL secondaires. 11 d'entre eux possèdent un anticoagulant lupique positif (79%), 3 patients sont négatifs pour cet anticorps (21%) et 4 patients n'ont pas eu d'analyse de faite.

7 patients présentent un anticorps anticardioline d'isotype G positif (39%) avec un taux moyen de 65 GPL, 8 patients présentent l'isotype M positif (44%) avec un taux moyen de 55 MPL. 12 patients présentent au moins un des deux isotypes positifs pour cet anticorps (67%) contre 6 patients négatifs (33%).

Pour ce qui est de l'anticorps anti- $\beta$ 2 GP1 positif, 5 patients présentent au moins un des deux isotypes positifs (28%) et 13 patients sont négatifs pour cet anticorps (72%). 4 patients ont l'isotype G positif (22%) avec un taux moyen de 118 USG, 2 présentent l'isotype M positif (11%) avec un taux moyen de 69 USG.

29% des patients SAPL secondaires ont l'association de 3 anticorps, 14% présentent 2 anticorps positifs (100% des patients présentent l'association anticoagulant lupique et anticardiolipines) et 57% des patients ont un seul anticorps positif (63% pour l'anticoagulant lupique et 38% pour les anticardiolipines).

4 patients sont thrombopéniques soit 22% des patients SAPL II avec un taux moyen de plaquettes à 63 G/L. 3 d'entre eux ont un anticoagulant circulant positif soit 75%. Quant à la prévalence des anticorps anticardiolipines, nous avons 50% de patients positifs avec 50% de patients présentant l'isotype M et aucun avec l'isotype G.

Nous obtenons 25% de patients positifs pour l'anticorps anti- $\beta$ 2 GP1 et présentant l'isotype M de positif. Aucun patient ne présente d'anticorps anti- $\beta$ 2 GP1 d'isotype G de positif.

Sur les 14 patients non thrombopéniques (78%), 8 présentent un anticoagulant lupique soit 80%.

La prévalence des anticorps anticardiolipines est de 71% avec 50% de patients positifs pour l'isotype G contre 43% pour l'isotype M. La prévalence des anticorps anti- $\beta$ 2 GP1 est de 29% avec 29% pour l'isotype G contre 7% pour l'isotype M.

Comme énoncé précédemment, nous n'avons pas réalisé de tests statistiques sur les anticorps en fonction des 2 groupes de patients thrombopéniques ou non thrombopéniques. Il ne semble pas y avoir de différence notable entre ces 2 groupes même pour la fréquence de l'association d'anticorps.

### III.4.3) 3<sup>ème</sup> sous-groupe : les patients ayant uniquement des marqueurs biologiques sans éléments cliniques

Nous avons aussi regardé la répartition des différents anticorps dans le groupe de patients désigné sous le terme d'APL Biologique.

#### APL BIO

	thrombopéniques	%	non thrombopéniques	%	total	%
<b>nombre patients</b>	9		120		129	100
<b>LAC positif</b>	1	14	37	61	38	56
<b>LAC négatif</b>	6	86	24	39	30	44
<b>ACL positif</b>	8	89	82	68	90	70
<b>ACL négatif</b>	1	11	38	32	39	30
<b>Aβ2GP1 positif</b>	1	11	35	29	36	28
<b>Aβ2GP1 négatif</b>	8	89	85	71	93	72
<b>1 AC (n=68p)</b>	6	86	42	69	48	71
<b>2 AC</b>	1	14	16	26	17	25
<b>3 AC</b>	0	0	3	5	3	4

**Tableau 25: Les patients APL avec des marqueurs biologiques sans marqueurs cliniques**

129 patients appartiennent au groupe de patients APL ayant des marqueurs biologiques sans critères cliniques. Sur ce total de patients, 38 présentent un anticoagulant lupique positif soit 56%, 30 patients sont négatifs pour cet anticorps (44%) et 61 patients n'ont pas eu de recherche de cet anticoagulant lupique.

90 patients présentent l'anticorps anticardiolipine positif (70%) contre 39 patients négatifs pour cet anticorps (30%). 34 patients présentent un anticorps anticardiolipine d'isotype G positif (26%) avec un taux moyen de 42 GPL, 70 patients ont l'isotype M positif (54%) avec un taux moyen de 40 MPL.

36 patients présentent au moins un des deux isotypes positifs pour l'anticorps anti-β2 GP1 (28%) contre 93 patients négatifs pour cet anticorps (72%). 13 patients présentent un anticorps anti-β2 GP1 positif d'isotype G (10%) avec un taux moyen de 68 USG, 25 patients ont l'anticorps anti-β2 GP1 positif pour l'isotype M (19%) avec un taux moyen de 60 USG.

4% des patients APL ayant des marqueurs biologiques ont l'association de 3 anticorps, 25% présentent 2 anticorps (76% pour l'association anticoagulant lupique/anticardiolipines et 24% pour l'association anticardiolipines/anti-β2 GP1) et 71% ont un seul anticorps positif (46% pour l'anticoagulant lupique et les anticardiolipines respectivement et 8% pour les anti-β2-GP1).

Nous avons 9 patients thrombopéniques soit 7% de notre population de patients APL avec des marqueurs biologiques. Ces patients présentent un taux moyen de plaquettes à 80G/L. 86% d'entre eux ne présentent pas d'anticoagulant lupique. La fréquence des anticorps anticardiolipines est de 89% avec respectivement 33 et 67% pour les isotypes G et M.

La fréquence des anticorps anti-β2 GP1 est 11% avec seulement l'isotype M de retrouvé.

Pour les patients non thrombopéniques, l'anticoagulant lupique est positif dans 61% des cas.

La fréquence des anticorps anticardiolipines est de 68% avec 26% de patients positifs pour l'isotype G contre 54% pour l'isotype M.

Quant à la prévalence des anticorps anti-β2 GP1, 10% ont un isotype G positif contre 19% pour l'isotype M soit 29% de patients positifs au total pour cet anticorps.

Enfin, comme nous l'avons expliqué au-dessus, il ne semble non plus y avoir de différence notable entre ces 2 groupes de patients, hormis peut être pour l'anticoagulant lupique.

## IV) Analyse/discussion

Nous avons réalisé une étude rétrospective. Pour cela, nous décrivons une cohorte de patients pour qui au moins un des tests, inclus dans les critères biologiques du SAPL est positif. Cependant, elle ne regarde ni l'âge d'apparition de la pathologie, le délai entre les manifestations hématologiques et l'apparition des symptômes cliniques, nous ne connaissons pas le nombre exact de patients sous immunosuppresseurs ou traitement à base de corticoïdes. Nous n'avons pas regardé les taux d'anticorps antinucléaires (lupus), DNA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, facteur rhumatoïde...En effet, ces données ne rentrent pas dans le cadre de notre étude. Cependant, toutes les données manquantes dans notre étude s'expliquent soit parce que nous n'avons pas l'information renseignée dans les dossiers médicaux ou bien nous n'avons pas l'accès à ces données. Elles constituent des biais.

Ainsi, cette analyse se limite à une analyse descriptive de notre cohorte de patients. Lorsque nous le pourrons, nous la comparerons à certaines études de la littérature dont celle de l'équipe de Cabral dans son texte intitulé: « Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria : a 6-year follow-up study » extrait du *bloodjournal* July 26,2012, mais aussi celui de Cervera: “Antiphospholipid syndrome, clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients” extrait d'*Arthritis et Rheumatism* de 2002. Nous aurons recours également à d'autres textes: “The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome” de Uthman, Godeau, Taher et Khamashta, « Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II) : thrombocytopenia and skin manifestations » de Cervera et al. et un autre article de Pengo et son équipe dans “Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome » de 2005.

## - *Données démographiques*

D'après les analyses statistiques, nous avons une majorité de femmes par rapport aux hommes (132 femmes contre 43 hommes), et dans notre étude, les moyennes d'âge ne sont pas différentes chez les hommes et les femmes. En effet, nous obtenons une moyenne d'âge de 47 ans pour les femmes et 48 ans pour les hommes. Ceci est communément retrouvé dans la littérature. Par exemple, dans l'étude de Cervera, sa population est constituée de 820 femmes et 180 hommes avec une moyenne d'âge de 34 ans au début des symptômes et une moyenne de 42 ans à l'entrée dans l'étude. Ainsi, sa cohorte de patients présentant un SAPL est constituée en majorité de femmes (Cervera et al., 2002).

Dans l'étude menée par l'équipe de Cabral, ils obtiennent 22 femmes dans chaque groupe soit 88% dans le 1<sup>er</sup> groupe et 73% dans le second. La moyenne d'âge de leurs patients est de 42 ans pour le 1<sup>er</sup> et 39 ans pour le second. Mais, leur population est différente de la nôtre puisque sur les 187 patients présentant un SAPL analysés entre Janvier 1986 et Décembre 2008, ils n'incluent dans leur étude que les patients porteurs d'une manifestation hématologique (anémie hémolytique auto-immune (AHAI), syndrome d'Evans : AHAI et thrombopénie) soit 55 patients. A partir de ces 55 patients, ils ont réalisé 2 groupes : d'une part les patients SAPL « cliniques » (critères biologiques et cliniques présents) et d'autre part les patients avec des marqueurs biologiques sans éléments cliniques (thromboses ou signes obstétricaux) : « SAPL non clinique ». Ensuite, ils ont regardé les critères cliniques de leurs patients, la prévalence des anticorps dans ces 2 groupes, mais aussi comparé la prévalence de l'anticoagulant lupique et les anticorps anti- $\beta$ 2 GPI avec les manifestations hématologiques dans ces 2 populations (Comellas-Kirkerup et al., 2010b). Nos patients ont été sélectionnés au départ sur un anticorps positif alors que dans l'étude menée par l'équipe de Cabral, ils sont sélectionnés sur une manifestation hématologique. Nous n'avons pas réalisé le même procédé de recrutement de notre population.

D'après ces études et la nôtre, nous pouvons juste préciser que le SAPL est plus souvent retrouvé chez des femmes jeunes. Notons que nous avons étudié une population issue du service de médecine interne uniquement alors que l'ensemble des études réalisées englobent les patients de tous les services avec notamment ceux de gynécologie obstétrique.

Si, dans notre étude, nous avons eu une population de gynécologie-obstétrique associée à la population de médecine interne nous aurions eu probablement des patients plus jeunes et une plus grande majorité de femmes.

## - *Les anticorps*

Tout d'abord, regardons la fréquence de l'anticoagulant lupique dans notre population. Nous obtenons 77 % de patients présentant un anticoagulant lupique positif dans notre population SAPL primaire et secondaire. Notre population de patients SAPL est significativement différente de la population de patients APL biologique, c'est-à-dire que l'anticoagulant lupique est plus fréquemment retrouvé dans la population SAPL.

L'équipe de Cervera a analysé les manifestations cliniques et immunologiques du syndrome des antiphospholipides dans une large cohorte de patients (1000 patients) (Cervera et al., 2002).

53,1% des patients sont SAPL primaires ; 36,2% présentent un SAPL associé à un lupus érythémateux disséminé ; 5% ont l'association SAPL et syndrome lupique et 5,9% présentent un SAPL associé à d'autres maladies auto-immunes.

Il a montré sur ces 1000 patients une prévalence de 53,6% d'anticoagulant lupique. Son étude a pour but, de montrer les manifestations cliniques principales obtenues selon le groupe de SAPL.

Nous trouvons ainsi, une plus forte prévalence de cet anticorps dans notre population que celle de Cervera. Cependant, notre étude est réalisée sur 39 patients SAPL pour qui l'anticoagulant lupique est positif alors que Cervera étudie sur une population de 1000 patients.

Il est important de préciser que nous avons analysé cet anticorps sur un total de 108 patients et non 175 obtenus au total. En effet, 67 patients n'ont pas eu de recherche d'anticoagulant lupique d'effectuée. Plusieurs hypothèses peuvent l'expliquer. Tout d'abord, peut être que les tests réalisés en hémostase n'ont pas été effectués chez des patients sous traitement anticoagulant, pensant que ces traitements interfèrent avec ces tests.

Autre explication possible, les anticorps anticardiolipines et les anti- $\beta$ 2 GP1 sont recherchés assez systématiquement dans le cadre d'un bilan lupique et peut être que l'anticoagulant lupique n'a pas toujours été demandé.

L'équipe de Cabral a montré que la prévalence de l'anticoagulant lupique est de 63% pour le groupe de patients « SAPL clinique » et 30% pour le groupe de patients « SAPL non clinique ». Elle démontre une différence significative entre ces deux groupes.

Les patients issus du groupe SAPL clinique présentent plus souvent cet anticorps que dans le second groupe de patients (Comellas-Kirkerup et al., 2010).

Seulement, l'équipe de Cabral étudie cette prévalence sur sa population de patients présentant des manifestations hématologiques uniquement. Nous ne pouvons pas comparer nos valeurs obtenues à celles de l'équipe de Cabral puisque nous avons analysé ces paramètres pour la totalité de nos patients et non comme l'équipe de Cabral sur les patients avec des manifestations hématologiques.

Analysons à présent, la prévalence des anticorps anticardiolipines.

Nous obtenons 74% de patients avec un anticorps anticardiolipine positif quelque soit l'isotype pour notre population SAPL primaire et secondaire soit sur un total de 46 patients. Cervera, quant à lui, trouve 87,9% de patients positifs pour cet anticorps dans sa cohorte. Nous obtenons moins de patients positifs pour cet anticorps peut être parce que notre échantillon de population SAPL primaire et secondaire est moins importante que celle de Cervera (46 patients versus 1000 patients) (Cervera et al., 2002). L'équipe de Cabral trouve 100% de ces patients positifs pour l'anticorps anticardiolipine dans ces 2 groupes de population, seulement il s'agit de patients sélectionnés sur une anémie hémolytique auto-immune et/ou thrombopénie, ce qui n'est pas le cas dans notre étude si on ne prend que la population thrombopénique (Comellas-Kirkerup et al., 2010).

Nous avons 41% avec un anticorps anticardiolipine d'isotype G et 50% avec l'isotype M alors que Cervera et son équipe trouve 43,6% d'anticorps anticardiolipines d'isotype G et 12,2% d'isotype M. Nous avons à peu de chose près le même pourcentage d'anticorps anticardiolipine d'isotype G. La différence principale réside dans l'isotype M.

L'équipe de Cabral montre dans son étude, 56% de patients positifs pour l'isotype G dans le groupe « SAPL clinique » contre 66% positifs dans le groupe « SAPL non clinique ». Pour ce qui est de l'isotype M, 84% des patients sont positifs dans le 1<sup>er</sup> groupe contre 96% dans le second groupe. Elle ne trouve donc aucune différence significative entre ces 2 groupes de population pour cet anticorps. Comme énoncé au-dessus, nous ne pouvons pas comparer leur étude à la nôtre.

Enfin, regardons la prévalence des anticorps anti-β2 GP1.

Nous avons 26% de patients positifs pour cet anticorps quelque soit l'isotype dans notre population SAPL. Cervera ne s'est pas intéressé à cet anticorps. Quant à l'équipe de Cabral, elle trouve 90% de patients positifs pour cet anticorps dans le 1<sup>er</sup> groupe et 89% dans le second groupe. Ces 2 groupes sont assez semblables sur la prévalence des anticorps (Comellas-Kirkerup et al., 2010).

Nous obtenons 17% de patients positifs pour l'isotype G et 17% pour l'isotype M dans notre population SAPL. L'équipe de Cabral trouve respectivement 65% et 51% pour l'isotype G dans le groupe « SAPL clinique » et « SAPL non clinique ». Enfin, pour l'isotype M, 73% sont positifs à cet anticorps dans le 1<sup>er</sup> groupe et 82% sont positifs dans le second groupe. Donc toujours aucune différence significative entre ces deux groupes.

Intéressons nous maintenant aux moyennes des taux d'anticorps obtenus.

On a l'impression que la moyenne du taux d'anticorps quelque soit l'isotype est plus élevée dans les groupes SAPL I et II que dans le groupe APL biologique sans que cela soit significatif, sauf pour les moyennes des valeurs d'anticorps anticardiolipines d'isotype M. La non significativité s'explique probablement parce que nous sommes en présence d'un faible échantillon et que les valeurs sont très dispersées (cf écart-type élevé).

Ceci n'a pas été regardé dans les études citées précédemment.

### - *La thrombopénie*

Dans notre population, nous obtenons 10% de patients thrombopéniques sur les 175 patients (SAPL et APL bio). 18% de nos patients SAPL primaire et 22% de nos patients SAPL secondaire sont thrombopéniques. Ainsi, 19,5% de nos patients SAPL sont thrombopéniques. Nous retrouvons une différence significative entre notre population SAPL versus APL biologique, cela signifie que nos patients SAPL sont plus souvent thrombopéniques que nos patients APL biologique.

Selon des études réalisées en 1989, la prévalence de la thrombopénie est comprise entre 30 et 46% chez des patients présentant un syndrome primaire des antiphospholipides (Comellas-Kirkerup et al., 2010).

Dans un article résumant les études publiées sur la thrombopénie dans le SAPL en 2011, il a été démontré que la fréquence de la thrombopénie chez des patients SAPL primaire varie de 16 à 44% et qu'elle est comprise entre 20 et 53% chez les patients présentant un SAPL secondaire (Cervera et al., 2011).

Dans le texte de Cervera, nous avons 21,9% de patients thrombopéniques (Cervera et al., 2002).

Quant à Uthman et son équipe, ils ont analysé les prévalences de la thrombopénie selon les différentes publications. Selon les publications, la prévalence va de 22 à 42%. Il a regroupé ces valeurs dans le tableau suivant :

Authors	N° of pts	% of pts with thrombocytopenia
Italian registry, 1993 <sup>11</sup>	319	27.7
Cuadrado, 1997 <sup>8</sup>	171	23.4
Cervera , 2002 <sup>10</sup>	1000	22
Krause, 2005 <sup>9</sup>	307	29.3
Atsumi, 2005 <sup>20</sup>	81	42

**Tableau 26: Incidence de la thrombopénie chez des patients SAPL**  
(Uthman et al., 2008)

Ainsi, notre population se rapproche des valeurs publiées.

D'après les analyses statistiques réalisées, nous avons une différence significative entre notre population SAPL versus APL biologique pour la thrombopénie. Alors que dans le groupe SAPL I versus II ou bien SAPL I versus APL biologique ou SAPL II versus APL biologique, nous n'avons pas de différence significative. Ceci s'explique par le fait qu'en regroupant les patients du groupe SAPL I et II, nous augmentons notre taille d'échantillon.

Pour ce qui est des taux moyens de plaquettes obtenus chez les patients thrombopéniques dans chaque groupe, nous obtenons un taux moyen de 40 G/L dans le groupe SAPL I, 63 G/L dans le groupe SAPL II et 80 G/L dans le groupe APL biologique. La différence est significative entre notre groupe de patients SAPL versus APL biologique mais aussi entre le groupe SAPL I et APL biologique. Ainsi, les patients thrombopéniques de ces 2 groupes confondus ont une

thrombopénie plus profonde que les patients thrombopéniques du groupe APL biologique. Ceci est retrouvé pour le groupe SAPL I versus APL biologique.

Dans son étude, Cabral et son équipe n'ont pas regardé les moyennes des valeurs de taux de plaquettes dans leur population.

### - *Les associations d'anticorps*

Dans notre étude, 67 patients présentent un seul des 3 anticorps positifs soit 62% de la population étudiée répartis dans tous les groupes soit sur un total de 108 patients (67 patients n'ayant pas eu de recherche d'anticoagulant lupique). 31 patients présentent 2 des 3 marqueurs biologiques positifs soit 29% des patients et 10 patients ont les 3 marqueurs biologiques positifs soit 9% de la population étudiée.

Dans l'étude de Pengo, 33% des patients présentent un seul type d'anticorps, 31% des patients ont 2 marqueurs biologiques positifs et 36% sont positifs pour les 3 marqueurs biologiques (Pengo et al., 2005). Pengo a analysé 618 patients sur une période de 6 ans s'étalant de 1996 à 2001. 340 patients soit 55% des patients présentent un critère clinique compatible avec le SAPL défini selon la classification de Sapporo (« SAPL avec thrombose ») alors que 278 patients n'ont pas ce critère clinique donc ne sont pas considérés comme SAPL soit 45% des patients (« SAPL sans thrombose »).

Sur ces 618 patients, 100 présentent au moins un marqueur biologique positif. 63 patients appartiennent au groupe « SAPL avec thrombose » sur le total de 340 patients soit 18,5%. Et, 37 patients présentant au moins un marqueur biologique, appartiennent au groupe « SAPL sans thrombose » sur un total de 278 patients soit 13,3%.

Sur les 63 patients appartenant au groupe « SAPL avec thrombose », 34 sur 63 patients soit 54% présentent les 3 marqueurs biologiques positifs. 18 patients sur 63 présentent 2 marqueurs biologiques soit 28,5% et 11 patients sur les 63 présentent un seul des 3 anticorps positifs soit 17,5%.

Pour ce qui est du groupe de patients « SAPL sans thrombose » c'est-à-dire 37 patients, 2 présentent les 3 marqueurs biologiques soit 5,4%. 13 patients ont 2 marqueurs biologiques positifs soit 35,1% et 22 patients ont au moins un marqueur biologique soit 59,5%.

Nous considérons notre population SAPL I + II assimilable au groupe « SAPL avec thrombose » de Pengo. Ainsi, nous obtenons 7 patients avec les 3 marqueurs biologiques

positifs sur 40 patients SAPL soit 17,5%. 14 patients sur les 40 SAPL présentent 2 marqueurs biologiques positifs soit 35%. Et, 19 patients ont au moins 1 marqueur biologique soit 47,5%. Enfin, nous pouvons comparer notre groupe APL BIO au groupe de patients appartenant au groupe « SAPL sans thrombose » de Pengo. Nous obtenons 3 patients avec les 3 anticorps positifs sur 68 patients APL BIO soit 4,4%. 17 patients présentent 2 marqueurs biologiques positifs soit 25% et 48 patients ont au moins un anticorps positif soit 70,6%.

D'après son étude et la nôtre, nous pouvons dire que Pengo présente plus de patients avec une triple positivité que nous et en revanche, a moins de patients avec un seul marqueur biologique (17,5% versus 47,5%) pour ce qui est du groupe « SAPL avec thrombose ».

Regardons maintenant quels anticorps sont plus fréquemment retrouvés dans ces différentes associations.

Dans notre étude, lorsqu'un seul marqueur biologique est retrouvé, l'anticoagulant lupique est retrouvé dans 51% des cas, l'anticorps anticardiolipine dans 43% et l'anticorps anti-β2 GP1 dans 6% des cas. Quand il s'agit de 2 marqueurs biologiques retrouvés, nous avons l'association anticoagulant lupique/ anticorps anticardiolipine dans 81% des cas et l'association anticardiolipine/ anti-β2 GP1 dans 19% des cas.

Dans l'étude de Pengo, l'anticoagulant lupique est retrouvé dans 15% des cas, l'anticorps anticardiolipine est retrouvé dans 60% des cas et l'anticorps anti-β2 GP1 dans 24% des cas. Ainsi, nous n'avons pas de similitudes. Nous avons beaucoup plus d'anticoagulant lupique positif seul que dans l'étude de Pengo.

Quand il s'agit de 2 marqueurs biologiques, Pengo retrouve plus souvent l'association anticorps anticardiolipine et anti-β2 GP1 (31% de ces patients ont ces 2 anticorps) mais ne décrit pas dans sa population d'association anticoagulant lupique/anticorps anticardiolipine ou bien anticoagulant lupique/ anticorps anti-β2 GP1.

Pengo a décrit dans son étude la corrélation entre les profils d'anticorps antiphospholipides retrouvés et le risque de faire une thrombose. Ainsi, il précise que le fait d'avoir les 3 marqueurs biologiques positifs, cela confère un risque non négligeable de développer des thromboses avec un Odd ratio de 33,3. Si un patient présente 2 marqueurs biologiques positifs mais sans l'anticoagulant lupique donc s'il présente les anticorps anticardiolipines et anti-β2 GP1 positifs, cela donne un Odd ratio de 2,2 pour la thrombose mais un facteur de risque élevé de développer des complications obstétricales avec un Odd ratio de 10,8.

Intéressons nous à la fréquence de l'association des anticorps en fonction du groupe clinique. Nous obtenons une différence significative entre le groupe SAPL versus APL biologique selon qu'il y a 1, 2 ou 3 anticorps positifs. Nous avons comparé la fréquence de la présence d'un seul marqueur biologique versus la présence de 2 ou 3 marqueurs biologiques positifs dans le groupe SAPL et le groupe APL biologique. Nous obtenons une différence significative entre ces deux groupes. Cela signifie que nous avons une majorité de patients présentant un seul marqueur biologique positif dans le groupe APL biologique que SAPL. Et, que les associations d'au moins 2 anticorps sont plus fréquentes dans le groupe SAPL que APL biologique.

Nous avons analysé les moyennes des valeurs d'anticorps pour les groupes de patients avec un, deux ou les 3 marqueurs biologiques positifs. Nous ne retrouvons pas de différence significative d'un groupe à un autre. Dans son étude, Pengo a regardé dans le cas de patients positifs en anticorps anti- $\beta$ 2 GP1 d'isotype G, les valeurs de ces anticorps dans deux groupes de patients : les patients ayant une triple positivité et ceux positifs pour les marqueurs biologiques suivants : les anticardiolipines et les anti- $\beta$ 2 GP1 sans l'anticoagulant lupique. Il retrouve un taux d'anticorps anti- $\beta$ 2 GP1 plus faible dans le groupe positif pour les 2 marqueurs biologiques sans l'anticoagulant lupique par rapport au groupe ayant la triple positivité. Il a regardé aussi les valeurs des anticorps anti- $\beta$ 2 GP1 d'isotype M dans ces deux groupes de patients. Il ne retrouve pas de différence significative entre ces deux groupes. Ainsi, il n'y a pas de taux d'anticorps plus faible ou plus élevé dans un groupe comme dans un autre.

## V) Conclusion

Notre étude rétrospective réalisée sur des patients issus du service de médecine interne pour qui au moins un des 3 marqueurs biologiques est positif a pour but de déterminer les différences entre les patients SAPL et ceux appartenant au groupe APL biologique, notamment en ce qui concerne la thrombopénie.

D'après nos analyses statistiques, il ressort peu de différences significatives entre nos groupes de patients. L'une de ces différences est que les patients SAPL sont plus souvent thrombopéniques et que celle-ci est plus profonde que le groupe de patients APL biologique. La fréquence de la thrombopénie retrouvée chez ces patients se rapproche des valeurs publiées.

De cette analyse, nous pouvons également dire que les patients appartenant au groupe APL biologique présentent plus souvent un seul marqueur biologique par rapport aux patients SAPL qui en ont plus souvent 2 voire 3.

D'après cette étude, nous ne sommes pas en mesure d'affirmer que la présence d'un titre élevé d'anticorps augmente ou non le risque de thromboses de quelque nature et localisation quelle soit. Pour cela, il faudrait réaliser une étude en lien avec la clinique et regarder comme l'a fait Pengo, la relation entre association d'anticorps et risques thrombotiques. Il faudrait également, réaliser une étude prospective et non rétrospective afin d'exclure tout biais éventuel.

## VI) Lexique

1 : thrombose : formation d'un thrombus (produit final de la coagulation sanguine par l'agrégation plaquettaire et l'activation du système de coagulation humorale) obturant un vaisseau sanguin.

2 : anticorps : protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes. Ils sont sécrétés par des cellules dérivés des lymphocytes B : les plasmocytes.

3 : lupus érythémateux systémique : maladie systémique auto-immune chronique, de la famille des connectivites, c'est-à-dire touchant plusieurs organes, du tissu conjonctif qui se manifeste différemment selon les individus.

4 : INR : test réalisé dans la surveillance des traitements anticoagulants oraux par Anti-Vitamines K.

5 : hypertension artérielle : c'est une pathologie cardiovasculaire souvent multifactorielle, définie par une pression artérielle trop élevée. On parle d'hypertension artérielle pour une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg.

6 : hypercholestérolémie : c'est un trouble métabolique défini par un taux élevé de cholestérol sanguin.

7 : diabète : c'est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (hormone régulant la concentration de sucre dans le sang) ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. Il se divise en diabète de type 1 (production insuffisante d'insuline avec nécessité d'administration quotidienne de celle-ci), en diabète de type 2 (mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme, liée un surpoids ou obésité) et en diabète gestationnel (hyperglycémie lors de la grossesse).

8 : prévalence : mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné. Elle est calculée en rapportant à la population totale, le nombre de cas de maladies présents à un moment donné dans une population.

9 : syphilis : infection sexuellement transmissible contagieuse liée à la bactérie tréponème pâle. Elle se manifeste par un chancre initial et par des atteintes viscérales et nerveuses tardives.

10 : épidémiologie : étude des facteurs influant sur la santé et les maladies de population.

11 : amphiphile : molécule possédant à la fois un groupement hydrophobe (qui repousse l'eau = lipophile c'est-à-dire soluble dans les corps gras et insoluble dans l'eau) et un groupement hydrophile (qui a une affinité pour l'eau).

12 : pathogénèse : désigne le ou les processus responsable(s) du déclenchement et du développement d'une maladie donnée.

13 : endothélium : couche la plus interne des vaisseaux sanguins, en contact direct avec le sang.

14 : signal de transduction : désigne le mécanisme par lequel une cellule répond à l'information qu'elle reçoit, par des agents chimiques ou autres signaux. Elle commande une cascade de signaux secondaires.

15 : accidents ischémiques transitoires : déficit neurologique d'apparition brutale, d'origine vasculaire régressant spontanément en moins d'une heure sans séquelles et sans anomalies à l'imagerie cérébrale. Ce type d'AVC fait craindre la survenue d'un accident ischémique constitué qui est une urgence diagnostique et thérapeutique.

16 : hypersignaux de la substance blanche : lésions de la substance blanche du cerveau identifiées sous imagerie cérébrale.

17 : démence vasculaire : syndrome démentiel suite à des accidents cérébro-vasculaires répétés.

18 : chorée : manifestation neurologique définie par la survenue de mouvements incontrôlables, brusques et irréguliers, de courte durée de tout ou partie du corps.

19 : embolique : une embolie est l'évacuation de matériel (appelé embolie) dans la circulation sanguine avec un risque d'obstruction d'une artère périphérique ou pulmonaire provoquant une ischémie.

20 : échodoppler : examen médical non invasif permettant d'explorer les flux sanguins intracardiaques et intravasculaires.

21 : sténose : rétrécissement d'un vaisseau.

22 : échographie trans-thoracique : examen externe non invasif qui permet l'étude de la contractilité du cœur, de la perméabilité des valves cardiaques grâce à une sonde qui envoie des ultrasons.

23 : athérosclérose : dépôt d'une plaque composée de lipides (=athérome) sur la paroi des artères.

24 : thrombi : plusieurs caillots sanguins.

25 : hypertension gravidique : hypertension artérielle survenant chez une femme enceinte.

26 : cellules trophoblastiques : cellules formant une couche continue formée de fibroblastes qui limite l'œuf, devenu blastocyste au 5<sup>ème</sup> jour après la fécondation. Ces cellules sécrètent une hormone appelée HCG (Hormone Gonadotrophine Chorionique).

27 : placenta : organe qui connecte physiquement et biologiquement l'embryon en développement à la paroi utérine et qui permet les échanges entre la mère et son fœtus.

28 : nécrose : forme de dégât cellulaire qui mène à la mort prématurée et non programmée des cellules dans le tissu vivant, arrêt pathologique (anormal, dû à une maladie) du fonctionnement d'une cellule.

29 : hématurie : présence de sang dans les urines.

30 : protéinurie : présence de protéines dans les urines, qu'elle soit physiologique ou pathologique. Elle est quantifiée en mg/24h. On parle parfois d'albuminurie, c'est la protéine la plus présente quantitativement.

31 : cofacteur : substance dont la présence est nécessaire en plus d'une enzyme pour qu'une réaction se déroule.

32 : épitope : appelé aussi déterminant antigénique, molécule qui peut être reconnue par un paratope (partie variable d'un anticorps ou d'un récepteur membranaire des lymphocytes T), un antigène est caractérisé par ses épitopes.

33 : isotype : c'est une caractéristique de classe d'immunoglobuline : IgG, IgM, IgA,...ou de sous-classe : IgA1, IgA2.....

34 : étude multicentrique : étude se déroulant simultanément dans plusieurs lieux différents permettant une analyse sur un grand échantillon et limitant ainsi des biais.

35 : système réticulo-endothélial : ensemble de cellules disséminées dans l'organisme et particulièrement dans le foie, la lymphe, la moelle osseuse, et la rate. Ce système possède diverses fonctions dont la fabrication des éléments du sang, la destruction de corps étrangers, l'immunité.

36 : Purpura Thrombopénique Idiopathique : maladie due à une destruction périphérique des plaquettes dans le cadre d'un processus auto-immun médié par des auto-anticorps.

37 : agoniste : molécule ayant les mêmes propriétés qu'une autre et qui active certains récepteurs

38 : anémie hémolytique : destruction accélérée de globules rouges.

39 : Maladie de Lyme : maladie bactérienne qui touche les hommes ou les animaux et qui se transmet par morsure de tique. La symptomatologie est à dominante nerveuse, arthritique ou dermatologique.

40 : syndrome myéloprolifératif : production anormale de certains types de cellules sanguines dans la moelle osseuse.

41 : leucémie : cancer des cellules de la moelle osseuse.

42 : étude randomisée en double aveugle : démarche expérimentale utilisée en recherche médicale et pharmaceutique avec une répartition aléatoire des patients. Le rôle de ce protocole est de réduire l'influence sur la ou les variables mesurées que pourrait avoir la connaissance d'une information à la fois sur le patient (« 1<sup>er</sup> aveugle ») et sur l'examineur (« 2<sup>ème</sup> aveugle »).

43 : analyse rétrospective : analyse effectuée sur des données antérieures.

44 : bilan étiologique : ensemble des causes.

45 : lyse : destruction.

46 : antigène : macromolécule naturelle ou synthétique reconnue par des anticorps ou cellules du système immunitaire d'un organisme qui est capable de déclencher chez un individu une réponse immunitaire. Ce sont des protéines, polysaccharides ou des dérivés lipidiques.

## VII) Bibliographie

Arnaud, L., and Amoura, Z. (2011). *Prise en charge thérapeutique du SAPL: mise au point.* Médecine Sciences Publications/Lavoisier. Actualités néphrologiques.

Asherson, R.A., Khamashta, M.A., Ordi-Ros, J., Derksen, R.H., Machin, S.J., Barquinero, J., Outt, H.H., Harris, E.N., Vilardell-Torres, M., and Hughes, G.R. (1989). The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 68, 366–374.

Biomnis, 2011. *Précis de biopathologie Analyses médicales spécialisées*, 1-4.

Cervera, R., Piette, J.-C., Font, J., Khamashta, M.A., Shoenfeld, Y., Camps, M.T., Jacobsen, S., Lakos, G., Tincani, A., Kontopoulou-Griva, I., et al. (2002). Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 46, 1019–1027.

Cervera, R., Boffa, M.-C., Khamashta, M.A., and Hughes, G.R.V. (2009). The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 18, 889–893.

Cervera, R., Tektonidou, M.G., Espinosa, G., Cabral, A.R., González, E.B., Erkan, D., Vadya, S., Adrogué, H.E., Solomon, M., Zandman-Goddard, G., et al. (2011a). Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 20, 165–173.

Cervera, R., Tektonidou, M.G., Espinosa, G., Cabral, A.R., González, E.B., Erkan, D., Vadya, S., Adrogué, H.E., Solomon, M., Zandman-Goddard, G., et al. (2011b). Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus* 20, 174–181.

Comellas-Kirkerup, L., Hernández-Molina, G., and Cabral, A.R. (2010a). Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria: a 6-year follow-up study. *Blood* 116, 3058–3063.

Costedoat-Chalumeau, N., Arnaud, L., Saadoun, D., Chastre, J., Leroux, G., Cacoub, P., Amoura, Z., and Piette, J.-C. (2012). [Catastrophic antiphospholipid syndrome]. *Rev. Médecine Interne Fondée Par Société Natl. Française Médecine Interne* 33, 194–199.

GEAI *L'info* (Groupe d'Etude de l'Auto-immunité) n°4, Novembre 2011.

2<sup>ème</sup> colloque GEAI, Sibilia, mars 2002. Supplément au n°341, *Revue Française des Laboratoires*.

2<sup>ème</sup> colloque GEAI, Sanmarco, mars 2002. Supplément au n°341, *Revue Française des Laboratoires*.

- Gómez-Puerta, J.A., and Cervera, R. (2014). Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J. Autoimmun.*
- Hachulla, E., Darnige, L., and Arvieux, J. (2007). Syndrome des antiphospholipides. *EMC - Hématologie 2*, 1–18.
- HAS, Septembre 2006. Recherche complémentaire et identification d'un anticoagulant lupique. Service évaluation des actes professionnels.
- INOVA Diagnostics, Inc. Trousse QUANTA Lite®
- Miyakis, S., Lockshin, M.D., Atsumi, T., Branch, D.W., Brey, R.L., Cervera, R., Derksen, R.H.W.M., DE Groot, P.G., Koike, T., Meroni, P.L., et al. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost. JTH 4*, 295–306.
- Pengo, V., Biasiolo, A., Pegoraro, C., Cucchini, U., Noventa, F., and Iliceto, S. (2005). Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb. Haemost. 93*, 1147–1152.
- Ruiz-Irastorza, G., Crowther, M., Branch, W., and Khamashta, M.A. (2010). Antiphospholipid syndrome. *Lancet 376*, 1498–1509.
- Uthman, I., Godeau, B., Taher, A., and Khamashta, M. (2008). The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev. 22*, 187–194.
- Viallard, J.-F. (2009). Prise en charge diagnostique et thérapeutique du Purpura Thrombopénique Idiopathique. *Rev. Médecine Interne 30*, H9–H12.
- Weil, J-H. (2005). *Biochimie générale, cours et exercices corrigés*, 10<sup>ème</sup> édition. Dunod, Paris, 2001,2005. p 277-278, p318-319.
- Wilson, W.A., Gharavi, A.E., Koike, T., Lockshin, M.D., Branch, D.W., Piette, J.C., Brey, R., Derksen, R., Harris, E.N., Hughes, G.R., et al. (1999). International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum. 42*, 1309–1311.

**Nom-Prénoms : Le Namouric Fanny**

**Titre de la thèse : Le syndrome des antiphospholipides : analyse descriptive de 181 dossiers**

---

**Résumé de la thèse :**

Le syndrome des antiphospholipides désigné sous l'abréviation SAPL est caractérisé par une association de manifestations cliniques à type de thromboses veineuses ou artérielles ou de complications obstétricales et d'anticorps antiphospholipides. Ce syndrome peut être retrouvé seul, on parle de syndrome primaire des antiphospholipides ou associé à d'autres maladies auto-immunes tel que le lupus. Il s'agit alors du SAPL secondaire.

Les anticorps responsables de ces manifestations sont l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipines et les anticorps anti- $\beta$ 2 glycoprotéine 1. Ils sont dosés par différentes méthodes. En effet, l'anticoagulant lupique est dosé par des tests de coagulation dépendants des phospholipides en hémostase. Alors que les anticorps anticardiolipines et les anti- $\beta$ 2 glycoprotéine 1 sont dosés par réaction immuno-enzymatique de type ELISA au sein du laboratoire d'immunologie.

Le traitement repose sur une anticoagulation prolongée par des anti-vitamines K avec un objectif d'INR compris entre 2 et 3. Bien évidemment, les facteurs de risque cardio-vasculaires doivent être pris en charge en parallèle tels que le tabac, le diabète, l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle. Lors de la grossesse, la femme enceinte doit être sous traitement associant l'aspirine à faibles doses et l'héparine afin de limiter les complications obstétricales.

La thrombopénie est une des manifestations observées chez les patients atteints de ce syndrome. Il s'agit d'un taux de plaquettes < 100 G/L à 2 reprises. Selon Uthman, sa prévalence varie de 22 à 42 % chez les patients SAPL. Ainsi, l'objet de notre étude est de montrer si cela est le cas dans notre population et de décrire les différentes caractéristiques de celle-ci.

Nous allons donc, dans un premier temps, expliquer ce syndrome à travers les aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. Puis, nous verrons les différentes caractéristiques de notre population et analyserons nos résultats tout en s'appuyant sur la littérature en guise de comparaison.

---

**MOTS CLES**

**SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES , THROMBOPENIE, ANTICORPS ANTICARDIOLIPINES, ANTICORPS ANTI- $\beta$ 2 GP1, ANTICOAGULANT LUPIQUE, TRAITEMENT ANTICOAGULANT.**

---

**JURY**

**PRESIDENT : M. Stéphane BIRKLE, Professeur d'Immunologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mme Marie AUDRAIN, Praticien Hospitalier en Immunologie  
CHU de Nantes**

**M. Jérôme CONNAULT, Praticien Hospitalier en Médecine Interne  
CHU de Nantes**

**M. Philippe BOUCHE, Pharmacien  
17, Route des Sorinières 44120 VERTOU**

---

**Adresse de l'auteur :**

**26, Rue Marie-Anne du Boccage 44 000 Nantes**