

Ac anti-phospholipides

Les anticorps anti-phospholipides (aPL) représentent un ensemble complexe d'autoanticorps qui définissent le syndrome des anticorps anti-phospholipides ou SAPL (ou syndrome de Huges). Ce syndrome se caractérise par une triade associant des thromboses veineuses et/ou artérielles, des pertes fœtales répétées et la présence d'aPL.

Ce syndrome a été initialement décrit au cours du lupus systémique, mais on en distingue à présent deux formes :

- le SAPL primaire, avec les éléments de la triade qui le caractérisent, sans aucun autre élément pouvant faire évoquer un lupus ou tout autre maladie auto-immune ;
- le SAPL secondaire, généralement associé au lupus, plus rarement à une autre maladie auto-immune : le plus souvent, alors, à une connectivite inclassée ne présentant que deux ou trois signes de lupus et permettant l'appellation de *lupus-like syndrome*.

Des critères d'exclusion du lupus ont été réunis par J.-C. Piette, permettant une classification plus aisée des SAPL primaires et secondaires. Si l'intérêt nosologique est évident, sur le plan pratique, la prise en charge thérapeutique est la même.

Le SAPL, le plus fréquent des états thrombophiliques acquis, est observé au cours de 20 à 40 % des lupus systémiques. La prévalence du SAPL primaire est plus difficile à estimer, car tout dépend du test de détection des aPL utilisé. Qu'il soit primaire ou non, il concerne avant tout la femme, notamment la femme jeune.

On désigne par aPL une famille très hétérogène d'autoanticorps reconnaissant des phospholipides anioniques ou neutres (vrais aPL) et/ou des protéines plasmatiques ou endothéliales qui leur sont associées. En pratique courante, on recherche des anticoagulants circulants (lupus anticoagulant ou LA), des anti-cardiolipines (aCL) et des anti- β 2GPI : ces anticorps, accompagnés de critères cliniques, définissent le SAPL.

Phospholipides

Les phospholipides incriminés dans le SAPL sont des constituants normaux des membranes biologiques, organisés en bicouches et classés selon leur charge nette à pH neutre. Les phospholipides anioniques sont la cardiolipine (ou diphosphatidylglycérol), la phosphatidylsérine, l'acide phosphatidique, le phosphatidylglycérol et le phosphatidylinositol ; les phospholipides neutres sont la phosphatidyléthanolamine, la sphingomyéline et la phosphatidylcholine.

La cardiolipine est absente de la surface cellulaire, elle est un constituant de la membrane interne des mitochondries. Sa présence dans le plasma a été établie, associée à des lipoprotéines et à la surface de cellules apoptotiques.

La phosphatidylsérine et la phosphatidyléthanolamine sont séquestrées dans le feuillet interne de la membrane plasmique : elles sont exposées à la surface de la cellule et des microparticules qui s'en détachent après stimulation appropriée, phénomène à l'origine de l'assemblage des complexes enzymatiques de la coagulation.

La phosphatidyléthanolamine (PE) est un phospholipide neutre, composant majeur de la membrane cellulaire dont la présence est indispensable à l'activité anticoagulante de la protéine C activée. Sa conformation est soit hexagonale, soit, le plus fréquemment, lamellaire en bicouche. Dans la phase hexagonale, la structure est cylindrique et les têtes polaires des phospholipides sont tournées soit vers l'extérieur du cylindre (phase I ou Hex I PE), soit vers l'intérieur du cylindre (phase II ou Hex II PE). La PE peut passer de la phase I à II, en fonction du contenu en cholestérol et de l'environnement ionique et protéique. La PE joue un rôle important au cours de nombreuses étapes de la coagulation, notamment la voie de la protéine C ; sous sa forme Hex II PE, elle est immunogène et neutralise l'activité anticoagulante de certains LA *in vitro* ; ainsi certains LA pourraient-ils correspondre à un sous-groupe d'anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE).

aPL

Les anticoagulants circulants (LA) se définissent *in vitro* par leur capacité à allonger les temps de coagulation dépendants des phospholipides. Ils reconnaissent des cofacteurs protéiques associés aux phospholipides : principalement la β 2GPI et la prothrombine. Les LA et les aPL mis en évidence par techniques immuno-enzymatiques sont fréquemment associés, mais sont des entités distinctes. Leur taux de recouvrement n'est que de 60 % : il faut donc rechercher les aPL de façon conjointe par des tests d'hémostase et des tests ELISA.

Les anticorps anti-cardiolipine (aCL) reconnaissent la cardiolipine oxydée et d'autres phospholipides anioniques : phosphatidylsérine, phosphatidylinositol.

Les aPE sont moins documentés que les anticorps anti-phospholipides anioniques. Ils semblent former un groupe très hétérogène. Ils peuvent être retrouvés au cours de SAPL en l'absence d'autres aPL. Contrairement aux aPE d'isotype IgM, les aPE d'isotype IgG sont très dépendants de cofacteurs protéiques comme les kininogènes de haut poids moléculaire : leur épitope, conformationnel, ne serait exprimé que lorsqu'ils sont

liés à la PE. Des protéines liées aux kininogènes, comme la prékallitréine et le facteur XI, pourraient également jouer le rôle de cofacteur. Ce caractère dépendant ou non n'est pas lié au contexte clinique associé. Des anticorps des deux isotypes IgG et IgM peuvent coexister ou être présents isolément. Les IgG seraient fortement associées au lupus, presque toujours en association avec d'autres aPL, aCL, LA et anti-β2GPI. Des aPE d'isotype IgM ont été décrits comme pouvant être les seuls aPL présents au cours de pertes fœtales et de thromboses inexpliquées, en l'absence de maladie auto-immune, réalisant un « SAPL-like ». Leur technique de recherche n'est pas standardisée (avantage du sérum de veau fœtal sur le sérum de bœuf, pour le tampon de saturation) ; leur recherche n'est pas couramment réalisée.

Anticorps anti-cofacteurs protéiques

Pour être considérés comme thrombogènes, il faut que les aPL soient strictement dépendants, pour leur fixation *in vivo* et *in vitro*, de cofacteurs/cibles protéiques : la β2GPI, reconnue par les aCL et certains LA, la prothrombine reconnue par certains LA, les protéines C ou S, l'annexine V (protéine anticoagulante placentaire), la protéine Z, et les kininogènes.

In vivo, les cibles principales des aPL seraient représentées par ces cofacteurs protéiques associés à des phospholipides rendus accessibles par l'activation ou la mort cellulaire.

Les anticorps anti-β2GPI sont les plus étroitement liés aux complications thrombotiques et joueraient un rôle prépondérant *in vivo*.

La prothrombine (PT ou facteur II) fait partie du complexe prothrombinase avec les facteurs Va, Xa et la phosphatidylsérine en présence de calcium. Les anti-PT pourraient augmenter l'affinité de la PT aux phospholipides anioniques et les complexes PT-anti-PT inhiberaient la fixation des autres facteurs de la coagulation à ces phospholipides. Certains anti-PT pourraient avoir une fonction inhibitrice sur la formation du complexe prothrombinase, d'une part, et sur l'action anticoagulante de la protéine C activée, d'autre part. Des anti-PT polyclonaux et monoclonaux augmentent la fixation de la PT à des cellules endothéliales et la quantité de thrombine générée par ce système. De même que pour les ELISA anti-β2GPI, la réactivité des anti-PT vis-à-vis de la PT nécessite que celle-ci soit liée à une surface négative : phospholipides anioniques ou plaques de microtitration irradiées. Contrairement aux anti-β2GPI, les anti-PT ne sont pas mis en évidence par le dosage ELISA des aCL. Des études montrent leur intérêt dans les pertes fœtales précoces (isotypes IgG et IgM), plus que dans les risques thrombotiques, mais les

anti-PT ne sont pas spécifiques du SAPL (décrits au cours de certaines maladies infectieuses).

L'annexine V est un anticoagulant naturel présent en forte concentration dans le cordon et le placenta. Des anticorps anti-annexine V ont été décrits au cours de SAPL avec thromboses et/ou pertes fœtales. Mais ces résultats sont controversés, peut-être en raison des différences méthodologiques. Des études sont nécessaires pour établir leur valeur clinique.

Critères du syndrome des anti-phospholipides (SAPL)

Les critères diagnostiques du SAPL ont été définis à Sapporo et publiés en 1999. Ces critères ont été actualisés par des experts internationaux lors du congrès sur le SAPL de 2004 à Sydney, et publiés en 2006.

Le diagnostic de SAPL repose sur la présence d'un critère clinique et d'un critère biologique.

– Critères cliniques

- Au moins une thrombose vasculaire : artérielle, veineuse profonde, capillaire, confirmée par imagerie ou histologie.
- Ou des complications obstétricales :
 - au moins 3 fausses couches spontanées, consécutives, inexpliquées, précoces (avant la 10^e semaine de gestation) ;
 - ou une mort fœtale *in utero* (après la 10^e semaine de gestation) inexpliquée avec fœtus de morphologie normale ;
 - ou au moins un accouchement prématuré (avant la 34^e semaine de gestation) avec fœtus de morphologie normale, par prééclampsie sévère, éclampsie ou insuffisance placentaire.

– Anomalies biologiques retrouvées

sur 2 prélèvements de sérum ou plasma effectués à au moins 12 semaines d'intervalle

- Anticoagulant circulant de type lupique, recherché selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis.
- Ou anticorps anti-cardiolipine IgG ou IgM à taux moyen ou élevé (> 40 U PGL ou MPL).
- Ou anticorps anti-β2-glycoprotéine I IgG ou IgM à taux > 99^e percentile.

Les critères de Sydney ont principalement modifié les critères biologiques, en introduisant les anti-β2GPI comme critère biologique spécifique du SAPL, et la nécessité d'une persistance des APL pendant plus de 12 semaines (mais à moins de 5 ans d'intervalle), au

lieu des 6 semaines qui avaient été définies à Sapporo. En effet, des APL non spécifiques du SAPL peuvent apparaître au cours d'infections, mais ils sont transitoires.

La présence de facteurs thrombophiliques héréditaires ou acquis n'élimine pas le diagnostic de SAPL. On distingue alors 2 sous-groupes de SAPL, selon la présence ou l'absence de facteur de risque surajouté de thrombose.

Ces facteurs de risque sont :

- l'âge > 55 ans chez l'homme et > 65 ans chez la femme ;
- facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, augmentation des LDL ou taux bas de HDL, tabac, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce, BMI ≥ 30 kg/m², microalbuminurie, filtration glomérulaire < 60 ml/min) ;
- thrombophilie héréditaire, prise d'estroprogestatifs, syndrome néphrotique, cancer, immobilisation, chirurgie.

La thrombopénie ne fait plus partie des critères du SAPL, mais elle est observée chez 30 % des patients avec SAPL. La technique MAIPA met souvent en évidence des anticorps anti-plaquettaires, de spécificité anti-GpIIb/IIIa.

Classification du SAPL

Les experts proposent une classification selon les critères biologiques (tableau 17).

Pathologies associées à la présence d'aPL

– Maladies autoimmunes

- Lupus érythémateux systémique, lupus discoïde, connectivite mixte.
- Polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren.
- Sclérodémie, polychondrite atrophiante.
- Thyroïdite autoimmune, diabète insulino-dépendant.
- Myasthénie, sclérose en plaques.
- Purpura thrombopénique immunologique.

– Affections malignes

- Thymomes, cancers solides.
- Syndromes myéloprolifératifs, leucémies.
- Lymphomes, maladie de Waldenström.

– Maladies infectieuses

- Syphilis, maladie de Lyme, typhus, fièvre Q, leptospirose.
- Infections à mycoplasmes et à *chlamydia*.
- Infections à : staphylocoque doré, streptocoques, salmonelles, *E. coli*.
- Tuberculose, lèpre, endocardites bactériennes.
- VIH, VHA, VHB, VHC, CMV, EBV, parvovirus B19, adénovirus.
- Rougeole, oreillons, rubéole, varicelle.
- Paludisme, toxoplasmose.

– Autres

- Maladie de Horton et de Takayasu, périartérite noueuse.
- Spondylarthropathies, maladies inflammatoires de l'intestin.
- Cirrhose, insuffisance rénale terminale, hémodialyse.
- Intoxication éthylique.
- Hypergammaglobulinémie > 16,5 g/l.
- Drépanocytose AS et SS.
- Médicaments :
 - phénothiazines, hydantoïnes, éthosuximide ;
 - pénicillines, streptomycine, quinine ;
 - β -bloquants, hydralazine, quinidine, hydrochlorothiazides ;
 - estroprogestatifs ;
 - interféron α ;
 - procainamide ;
 - anti-TNF- α et méthotrexate (polyarthrite rhumatoïde).

Soulignons la présence d'anticorps anti-phospholipides, et particulièrement d'anti-cardiolipine chez le sujet âgé sain dans 12 à 55 % des cas. Chez le sujet âgé, la recherche d'un anticoagulant circulant constitue un meilleur marqueur de SAPL (tableau 18).

Tableau 17

Type I	Présence d'au moins 2 critères biologiques
Type II	Un seul critère biologique :
IIa	anticoagulant circulant isolé
IIb	anti-cardiolipine isolé
IIc	anti- β 2-glycoprotéine I isolé

☞ *Ac anti-cardiolipine, Ac anti- β 2-glycoprotéine I, Anticoagulants circulants, Thrombose (bilan de)*

Tableau 18. Circonstances devant motiver la recherche d'aPL

Thromboses veineuses et artérielles	Thromboses veineuses (membres inférieurs, veines rénales, veines porte et sous-hépatique, veines mésentériques, veines caves inférieure et supérieure, veines pulmonaires, veines cérébrales superficielles, veine surrenaliennne) Thromboses artérielles (coronaires, artères mésentériques, rétiniennes, rénales, hépatiques), embolie pulmonaire, thrombose veineuse de siège inhabituel (cave inférieure, sus-hépatique, rénale), thrombose artérielle chez un sujet de moins de 45 ans, nécrose des surrénales
Complications obstétricales	Fausse couches précoces (< 10 SA) répétées (≥ 3), mort fœtale inexplicée (> 10 SA), éclampsie, hémorragie rétroplacentaire, décollement placentaire, retard de croissance intra-utérin, accident thromboembolique chez la mère
Thrombopénie	Modérée, persistante et inexplicée
Atteinte de la peau et des muqueuses	Livedo réticulé, phlébite superficielle, purpura nécrotique des extrémités, hémorragies sous-unguéales en flammèche, perforation de la cloison nasale
Atteinte du système nerveux	Accident vasculaire cérébral ischémique, syndrome de Sneddon (accident neurologique ischémique et livedo), sclérose en plaques, chorée, épilepsie, myélite transverse
Atteinte rénale	Microangiopathies thrombotiques (hypertension artérielle, protéinurie, insuffisance rénale)
Atteinte cardiaque	Végétation ou épaississement valvulaire inexplicé avant 45 ans, thrombose intracardiaque
Atteinte osseuse	Fracture spontanée, ostéonécrose
Autres	Lupus érythémateux systémique (incidence du SAPL secondaire : 20–40 %), ou autre maladie autoimmune, syndrome catastrophique des APL (défaillance multiviscérale liée à des microthromboses multifocales déclenchées par un traumatisme, infection, chirurgie), sérologie syphilitique dissociée



Godeau B.

Syndrome des antiphospholipides.
Hématologie 2006 ; 12/2 : 101-110.

Humbel RL, Sibilia J, San Marco M.
Anticorps anti-phospholipides.
GEAI L'Info 2001 ; N° 4 : 1-23.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).
J Thromb Haemost 2006 ; 4 : 295-306.

Sanmarco M, Alessi MC, Harle JR, Sapin C, Aillaud MF, Gentile S, Juhan-Vague I, Weiller PJ.
Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses.
Thromb Haemost 2001 ; 85/5 : 800-805.