

Le syndrome des antiphospholipides

E. FOÏS

Service de Médecine Interne,
Hôpital Cochin, PARIS.

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par l'association de thromboses artérielles, veineuses ou microvasculaires et/ou de manifestations obstétricales (avortements, prématurité, éclampsie...) à la présence durable d'anticorps antiphospholipides : anti-cardiolipine (aCL), anti- β 2GP1 et/ou lupus anticoagulant (LA) [1].

Le SAPL peut être associé à d'autres affections dysimmunitaires, notamment le lupus érythémateux systémique (LES), mais peut aussi être isolé, lorsqu'il n'existe aucune autre pathologie infectieuse, tumorale ou métabolique sous-jacente, ou de prise de médicaments inducteurs, et est alors

qualifié de "primaire", L'étiologie du SAPL est inconnue et probablement multifactorielle, alliant comme souvent dans les maladies auto-immunes des facteurs génétiques et environnementaux.

Le SAPL constitue la première cause de thrombophilie acquise dans la population générale.

Critères diagnostiques

Le diagnostic de syndrome des antiphospholipides [1] requiert la présence de manifestations cliniques ET d'anomalies biologiques redéfinies lors du consensus international de Sydney en 2004 (*tableau I*).

Le SAPL est défini par la présence d'**au moins un critère clinique et un critère biologique**. L'existence isolée d'anticorps antiphospholipides chez un patient n'est donc pas suffisante pour poser le diagnostic de SAPL.

Epidémiologie

Les anticorps antiphospholipides sont retrouvés chez 2 à 5 % des sujets sains [2], à des taux généralement faibles, la fréquence augmentant avec l'âge. En revanche, l'incidence et la prévalence exacte du SAPL primaire dans la population générale ne sont pas connues. Il concerne 3,5 femmes pour 1 homme lorsqu'il est primaire, et 7 femmes pour 1 homme lorsqu'il s'associe à un LES.

Détection des anticorps antiphospholipides

Les tests immunologiques de type ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) [3], qui font appel à leurs propriétés antigéniques et utilisent des plaques recouvertes de PL, cardiolipine le plus souvent. Le résultat est quantitatif et s'exprime en unités GPL ou MPL.

Les tests fonctionnels de coagulation détectent l'activité des APL *in vitro*,

Critères cliniques :

1. Manifestations thrombotiques :

Au moins un épisode de thrombose artérielle, veineuse ou microvasculaire dans tout tissu ou organe, confirmé par l'imagerie, le Doppler ou l'histologie, celle-ci ne devant pas mettre en évidence d'inflammation pariétale significative.

2. Manifestations obstétricales :

- Au moins une mort fœtale (après la 10^e semaine de gestation) inexplicable par ailleurs, sans anomalies morphologiques fœtales décelables par échographie ou examen anatomopathologique OU
- Au moins une naissance prématurée (avant la 34^e semaine de gestation) d'un nouveau-né normal, et secondaire à une pré-éclampsie/éclampsie ou une insuffisance placentaire sévère OU
- Au moins trois avortements (avant la 10^e semaine de gestation) spontanés consécutifs inexplicables, non liés à des anomalies chromosomiques parentales ou des troubles hormonaux ou anatomiques maternels.

Critères biologiques :

1. **Lupus anticoagulant** dépisté dans le plasma à au moins 2 reprises à 12 semaines d'intervalle et selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis.

2. **Anticorps anti-cardiolipine** d'isotype IgG ou IgM, à titre moyen ou fort (soit sup à 40 GPL ou MPL).

3. **Anticorps anti β 2-GP1** d'isotype IgG ou IgM, à un titre sup au 99^e percentile, dépistés dans le sérum ou le plasma par une méthode ELISA à au moins 2 reprises à 12 semaines d'intervalle.

TABLEAU I : Critères diagnostiques révisés du syndrome des antiphospholipides.

QUESTIONS FLASH

notamment leur capacité à allonger le temps de coagulation. Ils dépistent ainsi le lupus anticoagulant.

Circonstances de découverte des anticorps antiphospholipides

Les maladies auto-immunes ou inflammatoires associées à la présence d'APL sont [4, 5]:

- Connectivites : lupus, SGS, PR, sclérodémie, PCA, myosites...
- Vascularites : Horton, PAN, Takayasu, Behçet...
- Autres : PTI, SEP, thyroïdites, DID, myasthénie...

Autres circonstances associées :

- Sujets sains.
- Néoplasies : tumeurs solides ou hématologiques.
- Médicaments ou toxiques : bêtabloquants, quinine, phénothiazines, IFN α , anti-TNF α , OH, cocaïne, ostéoprotégérine.
- Infections : VIH, hépatites, tuberculose.
- Divers : sarcoïdose, insuffisance rénale, cirrhose...

Manifestations cliniques

Les thromboses sont les plus fréquentes et surviennent sur une paroi indemne d'inflammation préalable [4, 5]. Les veines sont les plus concernées et les thromboses sont souvent de siège atypique (membres supérieurs, VCI, veine porte...). Les récurrences sans traitement sont fréquentes, dans le même type de vaisseau.

1. Manifestations générales

- Neurologiques : AVC, AIT, comitialité, chorée...
- Cardiologiques : valvulopathie++ (épaississement valvulaire).

- Néphrologiques : microangiopathie thrombotique aiguë ou chronique (HTA, protéinurie, insuffisance rénale...).
- Respiratoires : embolie pulmonaire, HTAp...
- Hématologiques : thrombopénie+++, lymphopénie.
- Diverses : insuffisance surrénale aiguë.

2. Manifestations obstétricales

- Mort fœtale *in utero*+++.
- Fausses couches spontanées à répétition.
- Retard de croissance intra-utérin.
- Hématome rétroplacentaire.
- HELLP syndrome.

3. Manifestations dermatologiques

- Livedo+++.
- Nodules sous-cutanés, phlébites superficielles.
- Purpura nécrotique, nécroses distales, nécrose cutanée extensive.
- Ulcérations et ulcères de jambe++.
- Hémorragies sous-unguéales.
- Anéodermie.

Que faire devant des APL ?

- Définir le type d'APL retrouvés (immuns ou non).
- Rechercher des manifestations thrombotiques.
- Rechercher une maladie sous-jacente, notamment LES.

Proposer aspirine en prévention primaire + anticoagulation préventive lors de situations thrombogènes.

Que faire devant un SAPL ?

- Traitement curatif = héparine puis relais AVK.
- A vie+++.
- INR entre 2 et 3 pour les formes vei-

neuses, entre 3 et 4 pour les formes artérielles.

- Association à de l'aspirine si récurrences malgré AVK.
- Statines, hydroxychloroquine.
- Prévention des facteurs de risque vasculaires et éducation [6, 7].

Bibliographie

1. PIERANGELI SS, CHEN PP, RASCHI E *et al.* Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost*, 2008; 34: 236-50.
2. CERVERA R, PIETTE JC, FONT J *et al.* Clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 1019-27.
3. RAUCH J. Lupus anticoagulant antibodies: Recognition of phospholipid binding protein complexes. *Lupus*, 1998; 7 suppl. 2: S29-S31.
4. ASHERSON RA, CERVERA R, PIETTE JC *et al.* The antiphospholipid Syndrome II. Autoimmune thrombosis. Elsevier, Amsterdam, 2002, 457 pages.
5. LEVINE JS, BRANCH DW, RAUCH J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2002; 346: 752-63.
6. ALARCON-SEGOVIA D, BOFFA MC, BRANCH W *et al.* Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus*, 2003; 12: 499-503.
7. CROWTHER MA, GINSBERG JS, JULIAN J *et al.* A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1133-8. Erratum in: *N Engl J Med*, 2003; 349: 2577. *N Engl J Med*, 2004; 351: 200.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.