

Résumé

Introduction

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe liée à la présence des anticorps antiphospholipides (APL), il est caractérisé par la survenue d'événements thromboemboliques et/ou de complications obstétricales. L'objectif de cette étude est d'étudier le profil clinique et immunologique du SAPL chez les patients adressés au CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou et d'analyser les différentes associations clinico-immunologiques.

Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive et analytique au niveau du laboratoire d'immunologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou.

Notre étude a comporté 79 patients (56 femmes : 23 hommes) avec un âge moyen de $41,64 \pm 15,67$. L'identification et la quantification des APL ont été faites par une technique immunoenzymatique de type ELISA.

Résultats

Dans notre cohorte, le SAPL était plus fréquent chez les femmes avec un sexe-ratio F/H de 2,43, et une prédominance dans la tranche d'âge de 40 à 50 ans. Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient les thromboses et les complications obstétricales. Sur le plan immunologique, l'isotype anticardiolipine IgM était le plus souvent retrouvé. Biologiquement, l'anémie et la thrombopénie étaient les anomalies les plus fréquentes. Le lupus érythémateux systémique représentait la principale pathologie auto-immune associée au SAPL. L'analyse des associations sur le plan clinico-immunologique a mis en évidence une corrélation statistiquement significative entre le sexe féminin et la survenue de thrombose ainsi qu'entre l'anticardiolipine de type IgM et la thrombose. Une association significative a également été observée entre les auto-anticorps ACA (IgM) et les anticorps antinucléaires (ANA), ainsi qu'entre l'anti-B2GP1 (IgG) et les ANA. Il existe aussi une corrélation significative entre les anticorps anticardiolipine et les anticorps anti-B2GP1.

Conclusion

Cette étude a permis de mieux caractériser le profil clinico-immunologique du syndrome des antiphospholipides dans la région de Tizi Ouzou. Elle confirme la prédominance féminine de la maladie, ainsi que la fréquence élevée des manifestations thrombotiques et obstétricales.

Mots-clés : syndrome des antiphospholipides (SAPL), anticorps antiphospholipides (APL), les thromboses, l'anticardiolipine (ACA), l'anti-B2GP1, les thromboses, anticorps antinucléaires (ANA), complications obstétricales, ELISA.

Abstract

Introduction

The antiphospholipid syndrome (APS) is a non-specific organ autoimmune disease related to the presence of antiphospholipid antibodies (APL). It is characterized by the occurrence of thromboembolic events and/or obstetric complications.

The objective of this study is to explore the clinical and immunological profile of APS in patients referred to the CHU Nedir Mohamed of TIZI OUZOU and to analyze the different clinical-immunological associations.

Patients and methods

We conducted a retrospective descriptive and analytical study at the immunology laboratory of the CHU Nedir Mohamed of Tizi Ouzou. Our study included 79 patients (56 women and 23 men) with a mean age of 41.64 ± 15.67 . The identification and quantification of APL were performed using an ELISA-type immunoenzymatic technique

Results

In our cohort, APS was more frequent in women with a sex ratio of F/M of 2.43, and there was a predominance in the age group of 40 to 50 years. The most common clinical manifestations were thromboses and obstetric complications. Immunologically, the anti-cardiolipin IgM isotype was most frequently found. Biologically, anemia and thrombocytopenia were the most common anomalies. Systemic lupus erythematosus represented the main associated autoimmune pathology with APS. The analysis of associations from a clinico-immunological perspective revealed a statistically significant correlation between the female sex and the occurrence of thrombosis, as well as between IgM-type anti-cardiolipin and thrombosis.

A significant association has also been observed between ACA autoantibodies (IgM) and antinuclear antibodies (ANA), as well as between B2GP1 (IgG) and ANA. There is also a significant correlation between anticardiolipin antibodies and anti-B2GP1 antibodies.

Conclusion

This study has allowed for a better characterization of the clinical-immunological profile of antiphospholipid syndrome in the region of Tizi Ouzou. It confirms the female predominance of the disease, as well as the high frequency of thrombotic and obstetric manifestations.

Keywords : antiphospholipid syndrome (APS), antiphospholipid antibodies (aPL), thrombosis, anticardiolipin antibodies (aCL), anti- β 2 glycoprotein I (anti- β 2GP1), thrombosis, antinuclear antibodies (ANA), obstetrical complications, ELISA.

I. Introduction

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une pathologie auto-immune systémique caractérisée par la survenue d'événements thromboemboliques et/ou de complications obstétricales récurrentes associés à la présence persistante d'anticorps antiphospholipides (APL) qui sont les anticoagulants circulants de type lupique (LA), les anticorps anticardiolipine (aCL), et les anticorps anti- β 2 Glycoprotéine I [1].

Le SAPL peut être primaire lorsque celui-ci est isolé, cette forme représente environ 53 % des cas, ou secondaire lorsqu'il est associé à une autre pathologie, le plus fréquemment le lupus érythémateux systémique [2]. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) est une complication rare mais grave du syndrome des antiphospholipides se manifestant par des thromboses multiples touchant principalement les petits vaisseaux, entraînant une défaillance de plusieurs organes [3].

Les études épidémiologiques indiquent que l'incidence du SAPL varie entre 1 et 2 cas

pour 100 000 habitants par an, avec une prévalence estimée entre 40 et 50 cas pour 100 000 adultes [4].

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine du SAPL sont multiples et complexes, incluant les facteurs génétiques, environnementaux, infectieux, médicamenteux et un dérèglement immunitaire [5] [6].

Sur le plan immunologique, le SAPL est caractérisé par la présence des anticorps antiphospholipides qui constituent un groupe hétérogène d'anticorps qui ont de nombreuses cibles comme les phospholipides anioniques, des protéines plasmatiques (ou cofacteurs) liées aux phospholipides anioniques ou des protéines isolées comme la β 2GpI [7], les cofacteurs les plus fréquents sont la β 2GpI, la protéine S, la prothrombine, l'annexine V et la thrombomoduline ; l'ensemble de ces protéines pouvant lier des phospholipides anioniques [8].

Cliniquement, le syndrome des antiphospholipides se manifeste principalement par des événements thrombotiques veineux et artériels touchant des vaisseaux de tout calibre [9] et par des manifestations obstétricales. La thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, souvent accompagnée d'embolie pulmonaire, est la forme la plus fréquente [10]. Sur le plan artériel, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques et les accidents ischémiques transitoires (AIT) sont les plus courants [11]. Les manifestations obstétricales sont représentées par : des fausses couches à répétition, mort fœtale in utero, prééclampsie, syndrome de HELLP [12]. D'autres signes cliniques peuvent également être observés, notamment des atteintes cardiaques, hématologiques [13], respiratoires, ophtalmologiques, dermatologiques, rénales, digestives et endocriniennes [14].

Pour les critères diagnostiques du SAPL, la conférence de Sidney de 2006 a établi des critères de diagnostic clinique (thromboses vasculaires et complications obstétricales) et des critères biologiques représentés par la détection des auto-anticorps suivants sur 2 prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle (anticoagulant circulant de type lupique LA, anticardiolipine et anti- β 2GP1). Le diagnostic du SAPL est posé devant la présence d'au moins un critère clinique et un critère biologique [15].

En raison de l'hétérogénéité clinique et immunologique du syndrome des antiphospholipides, notre étude a pour objectif d'étudier le profil clinique et immunologique des patients atteints du syndrome des antiphospholipides tout en examinant les associations clinico-immunologiques ainsi que les liens éventuels entre ce syndrome et d'autres maladies auto-immunes.

II. Patients et méthodes :

1) Patients :

Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective descriptive et analytique au sein du laboratoire d'immunologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou. Elle se déroule en deux temps : une première partie rétrospective portant sur les données recueillies entre janvier 2023 et fin novembre 2024, suivie d'une partie prospective s'étalant du 1er décembre 2024 au 30 avril 2025.

Les prélèvements analysés proviennent de patients adressés au laboratoire pour suspicion de SAPL. Un premier dépistage par la technique ELISA est réalisé. En cas de résultat négatif, le patient est exclu. En cas de résultat positif, un contrôle est effectué après un intervalle de 12 semaines pour confirmer la persistance de la positivité.

Les patients inclus sont ceux présentant des signes cliniques en faveur du SAPL et ayant une positivité en APL sur deux prélèvements espacés de 12 semaines.

Ont été exclus de l'étude les patients ne s'étant pas présentés pour le second prélèvement de confirmation ou les patients ayant des dossiers incomplets (absence de données démographiques, cliniques ou biologiques).

Les données cliniques et démographiques ont été collectées à partir des fiches de renseignements fournies et les résultats des dosages immunologiques ont été obtenus à partir du bilan d'auto-immunité.

Durant notre période d'étude, 2930 patients ont bénéficié d'une recherche des APL. En appliquant les critères d'inclusion et d'exclusion, les patients retenus sont au nombre de 79 :

- En 2023 : 26 patients
- En 2024 : 46 patients
- En 2025 : 7 patients

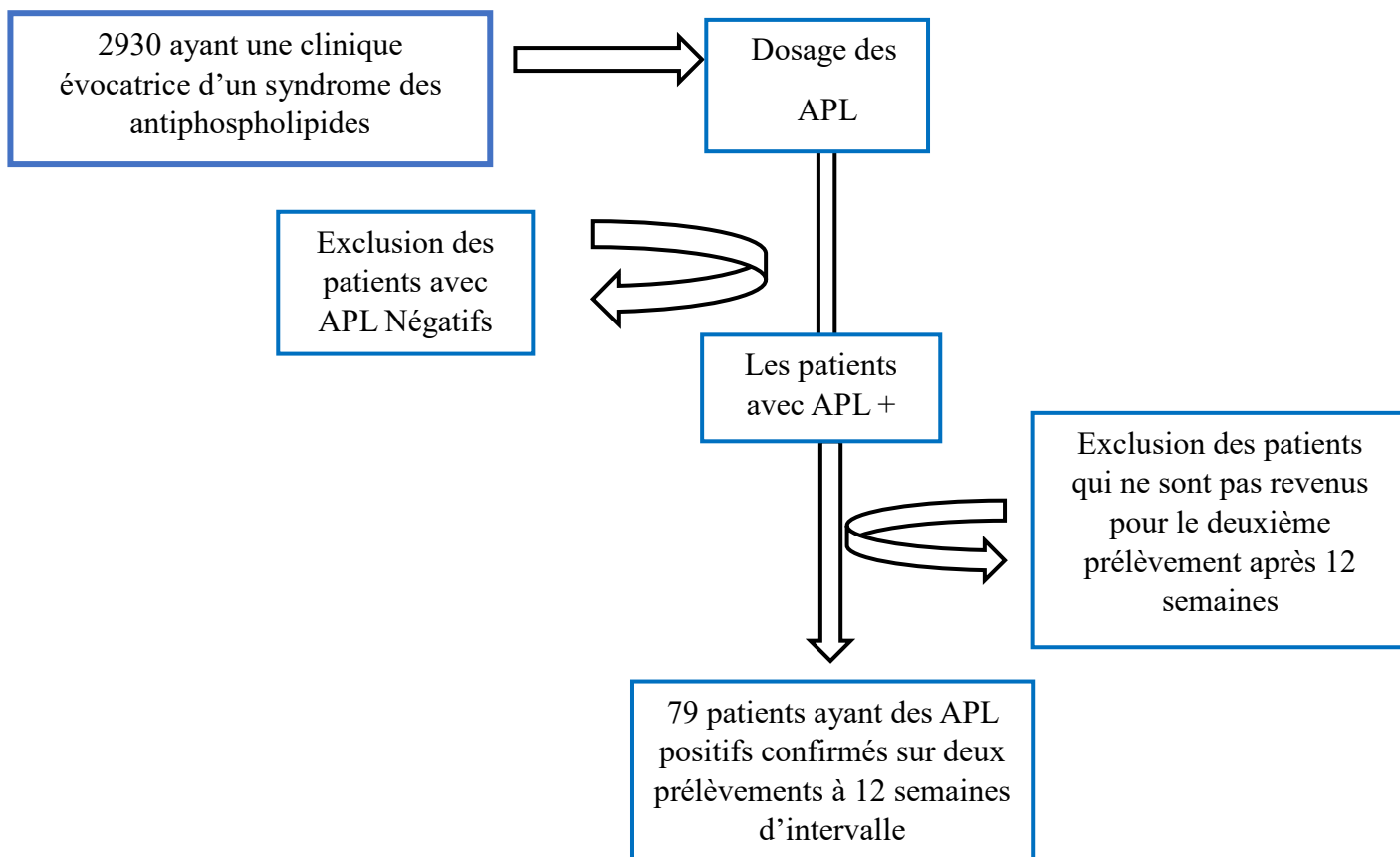


Figure1 : Démarche décisionnelle de sélection de la population étudiée

2)Méthodes :

Le prélèvement est effectué sur du sang veineux recueilli dans un tube sec. Celui-ci est ensuite laissé à température ambiante, puis centrifugé à 4000 tours par minute pendant 5 minutes. Cette étape permet de séparer le sérum, qui sera utilisé pour le dosage.

Le dosage des anticorps antiphospholipides est effectué par la technique ELISA en utilisant les réactifs suivants : la technique ELISA QUANTA Lite® ACA (IgM et IgG).

La technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) est une technique immunoenzymatique qualitative et quantitative. Elle repose sur une réaction antigène-anticorps spécifique, suivie de la fixation d'un anticorps secondaire conjugué à une enzyme. Après ajout d'un substrat, une réaction enzymatique produit un changement de couleur mesurable par spectrophotométrie, ce qui permet de quantifier les anticorps présents dans l'échantillon.

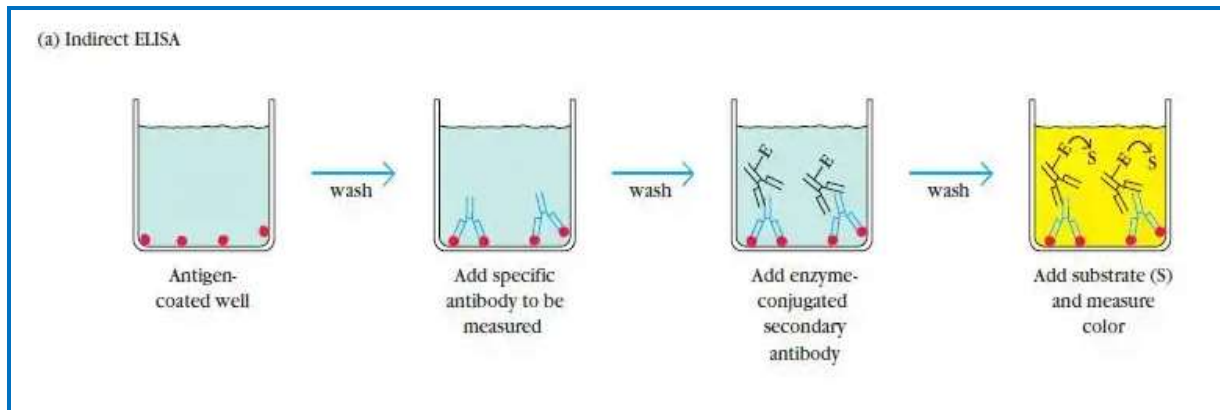


Figure 2 : Les étapes de la technique ELISA

La lecture des densités optiques (D.O.) est effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre, en utilisant une longueur d'onde optimale (450 nm). Les valeurs obtenues sont ensuite reportées sur une courbe d'étalonnage, établie au préalable à partir d'une série de dilutions de concentrations connues. Cette courbe permet de déterminer la concentration en auto-anticorps dans les échantillons analysés par extrapolation.

NB : les valeurs seuils de positivité prises en considération sont celles retrouvées dans les kits de dosage (ELISA QUANTA Lite™).

Dans le cadre de notre étude, l'ensemble des données a été traité à l'aide du logiciel Excel. Ce dernier a permis la création de tableaux descriptifs regroupant les variables telles que le sexe, l'âge, les signes cliniques, ainsi que les taux d'APL. Pour chaque variable, les pourcentages correspondants ont été calculés afin d'assurer une représentation statistique claire des données. De plus, les moyennes et les écarts types ont été déterminés pour les variables quantitatives, permettant ainsi une analyse plus approfondie de la distribution et de la dispersion des valeurs recueillies. Les comparaisons des pourcentages entre les groupes ont été réalisées à l'aide de tests statistiques appropriés en fonction des effectifs observés, nous avons utilisé le test de χ^2 et le test exact de Fisher. Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$. Toutes les analyses statistiques ainsi que les calculs associés ont été effectués à l'aide du logiciel Graph Pad Prism-10.

III. Résultats

1. Répartition selon les paramètres démographiques

Au cours de notre période d'étude, s'étendant de janvier 2023 au 30 avril 2025, nous avons sélectionné 79 patients, dont 56 femmes (71 %) et 23 hommes (29 %), soit un sexe-ratio femme/homme de 2,43.

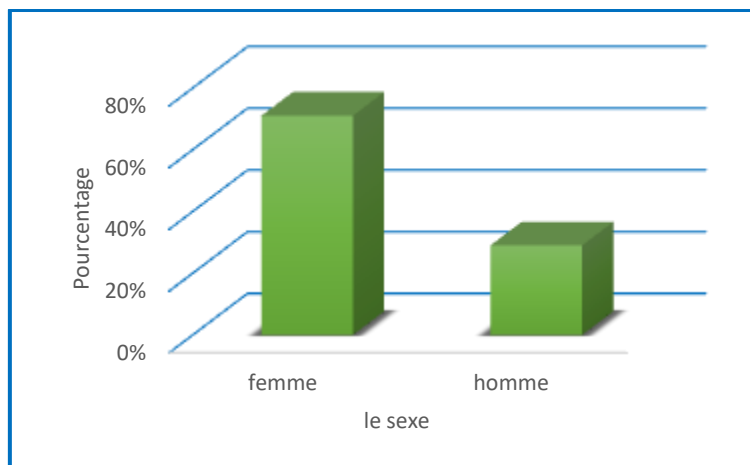


Figure3 : Répartition des patients selon le sexe

Nous avons fait une comparaison entre la prévalence des patients APL (+) pour les différentes années étudiées en fonction du sexe. Nous avons trouvé que, pour toutes les années, les femmes présentent plus des APL (+) que les hommes, avec des effectifs suivants :

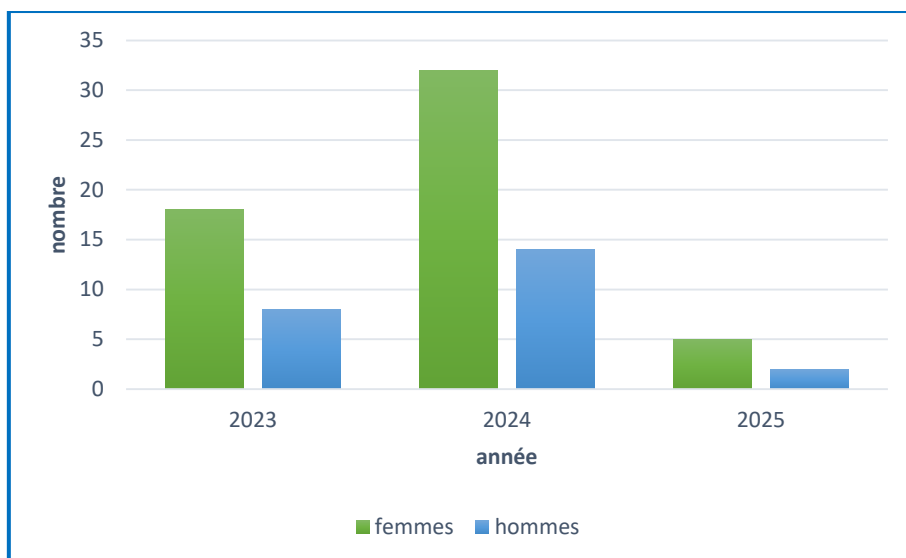


Figure 4 : Histogramme représentatif de la répartition des patients APL (+) pour les différentes années (2023,2024,2025) en fonction du sexe

L'âge moyen des patients est de 41,64 ans avec un écart-type de 15,67 ans et des âges extrêmes allant de 15 ans à 77 ans.

Tableau2 : caractéristiques démographiques des patients

Les caractéristiques démographiques	Données
L'âge moyen	41.64 ans
L'écart-type	15.67 ans
Les âges extrêmes	15 ans et 77 ans

L'âge moyen chez les hommes est de 45,63 ans et chez les femmes de 42,67 ans. Dans notre étude, la tranche d'âge la plus représentée des patients APL positifs est celle des 40 à 50 ans, avec un taux de 39 %. Suivie par celle de 30 à 40 ans (23 %), puis celle des 60 à 70 ans (12 %), puis la classe 20 à 30 ans (9 %).

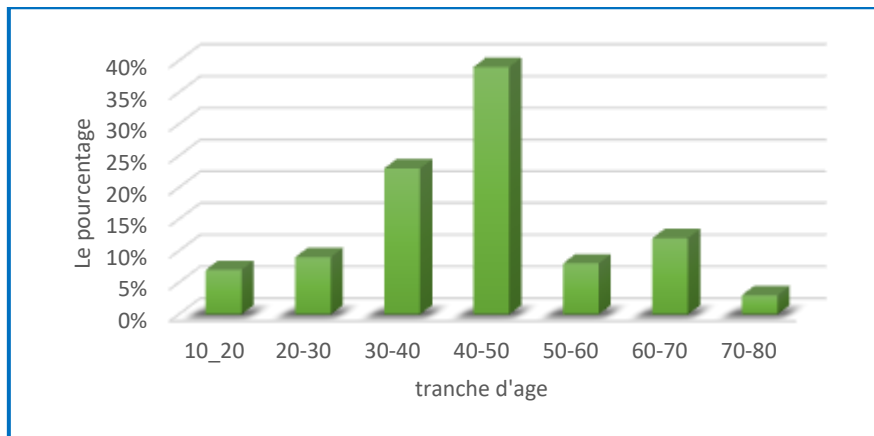


Figure5 : Histogramme de la répartition des patients selon les tranches d'âges

2. Répartition selon les services

Les patients sont adressés par les services suivants : médecine interne (62%), hématologie (8%), néphrologie (6%), neurologie (1%), rhumatologie (1%), hépato gastrologie (1%), pédiatrie (1%) et pneumologie (1%)

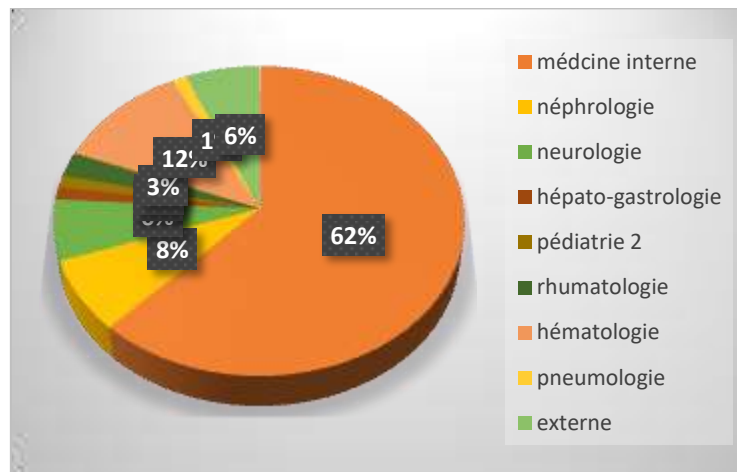


Figure 6 : Répartition des patients selon les services de provenance

3. Répartition selon les signes cliniques :

Les signes cliniques observés ont été classés selon leur fréquence : les manifestations les plus fréquentes sont représentées par les thromboses (29 %), les manifestations obstétricales (13 %) et les manifestations articulaires (13 %). D'autres manifestations sont également retrouvées, telles que les manifestations cutanées (10 %), l'altération de l'état général (9 %), les manifestations neurologiques (6 %), la sécheresse buccale et oculaire (5 %), les manifestations rénales, cardiaques, hépatiques (chacune à 4 %), le syndrome hémorragique et la splénomégalie (2 % chacun).

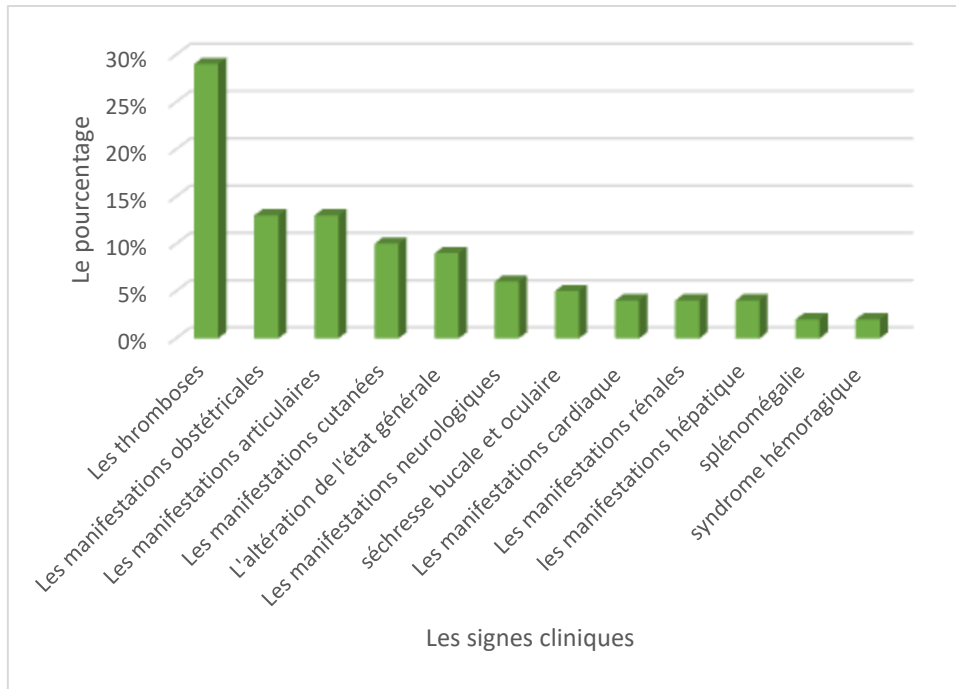


Figure 7 : Distribution des signes cliniques observés chez les patients (%)

Nous avons étudié la répartition des signes cliniques chez les 79 patients selon le sexe :

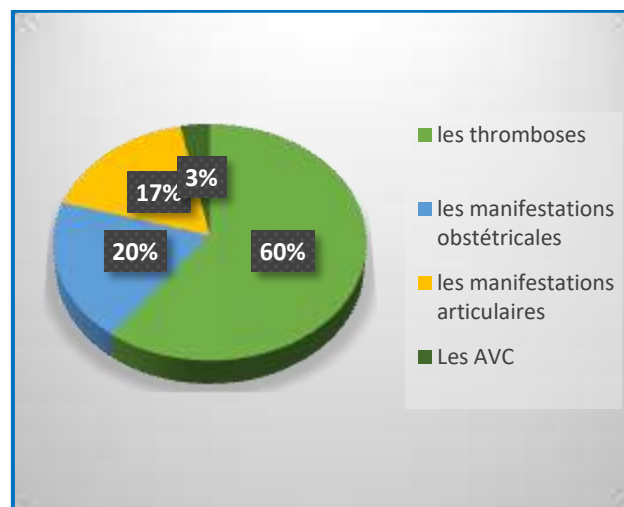


Figure 8 : prévalence des signes cliniques chez le sexe féminin

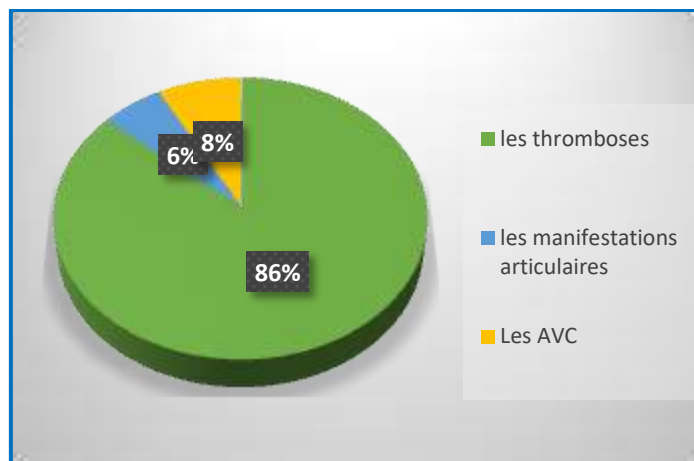


Figure 9 : Prévalence des signes cliniques chez le sexe masculin

4. Répartition selon les caractéristiques immunologiques

Concernant les anticorps, les ACA sont les anticorps les plus fréquents des APL avec un pourcentage de 57 % contre 43 % pour les anti-B2GP1. Parmi les patients, certains présentent à la fois les deux anticorps ACA et anti-B2GP1 avec un pourcentage de 22 %.

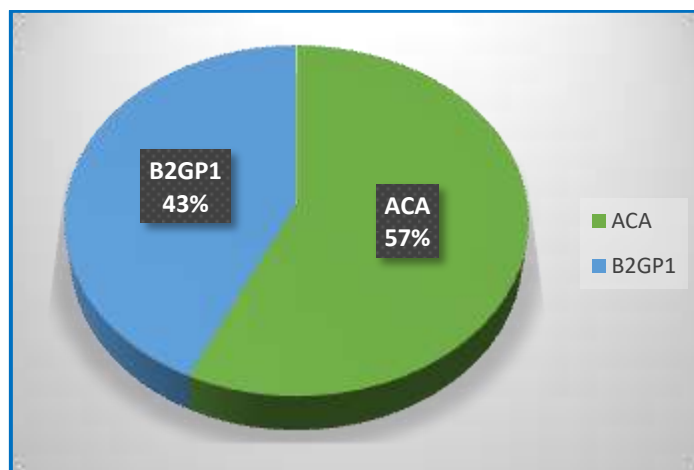


Figure 10 : Le pourcentage des ACA et anti-B2GP1 chez les patients atteints du SAPL

Et pour les isotypes, les ACA (IgM) sont les plus fréquents par rapport à l'ACA (IgG) avec un pourcentage de 39 % contre 18 %, et un pourcentage de l'association IgM et IgG de 5 %. Concernant les anti-B2GPI : l'isotype IgM est moins abondant que l'isotype IgG avec un pourcentage de 20 % contre 24 %, et un pourcentage de l'association IgM et IgG de 5 %.

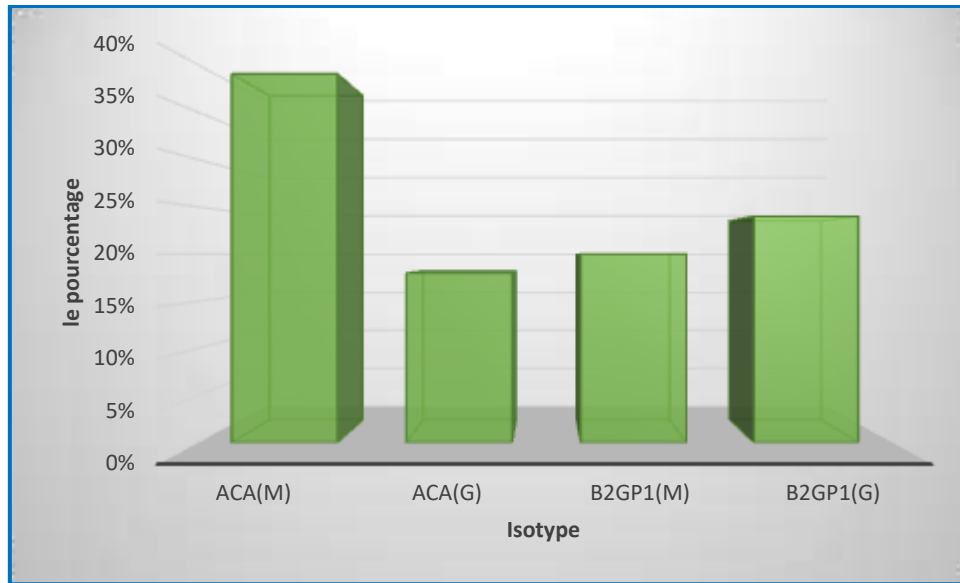


Figure 11 : Fréquence des Auto-Anticorps ACA (IgM) et ACA(IgG) avec anti-B2GPI (IgG) et anti-B2GPI(IgM) chez les Patients atteints du SAPL

5. Répartition des anticorps anti-nucléaires :

Dans notre cohorte composée de 79 patients, seuls 56 ont bénéficié d'un dosage des anticorps antinucléaires (ANA). Parmi eux, 23 patients (41 %) ont présenté un screening positif pour les ANA, tandis que les 33 autres (59 %) avaient un résultat négatif. Chez les patients ANA positifs, plusieurs types de cibles antigéniques ont été identifiés, notamment les anti-dsDNA, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anti-histone, anti-nucléosome, anti-centromère.

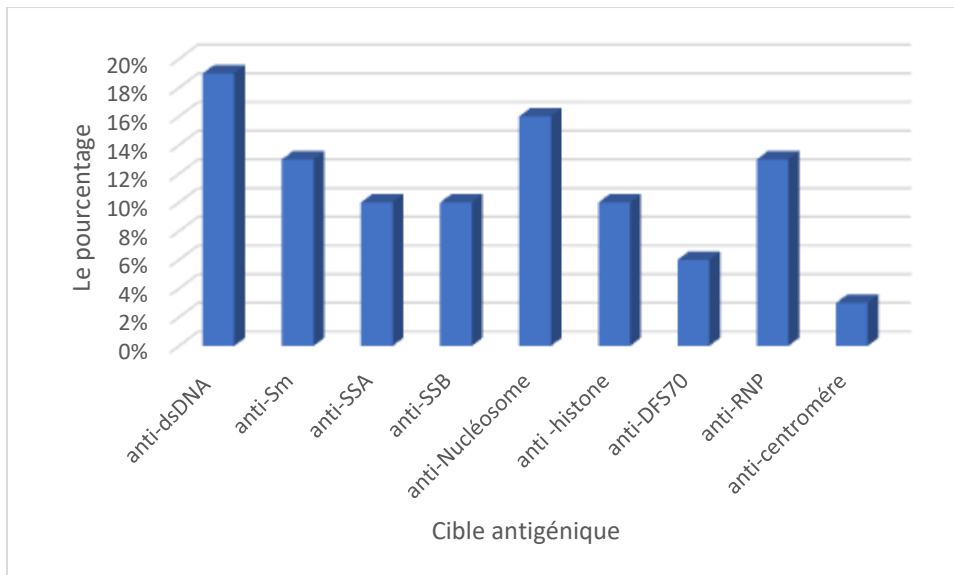


Figure 13 : Répartition des anticorps anti-nucléaires chez les patients APL (+)

6. Les maladies auto-immunes associées au SAPL

Dans notre étude, 27 % des patients (21 cas) ont présenté une autre maladie auto-immune associée : le lupus érythémateux disséminé était le plus fréquent, retrouvé chez 11 patients (14 %). Le syndrome de Gougerot-Sjögren a été observé chez 2 patients (3 %), suivi par la polyarthrite rhumatoïde et la maladie cœliaque, chacune retrouvée chez 2 patients (3 %). La thyroïdite d'Hashimoto, une vascularite à ANCA, la sclérodermie systémique et le syndrome des anti-synthétase ont été retrouvés chacun dans un seul cas, représentant 1 % des patients.

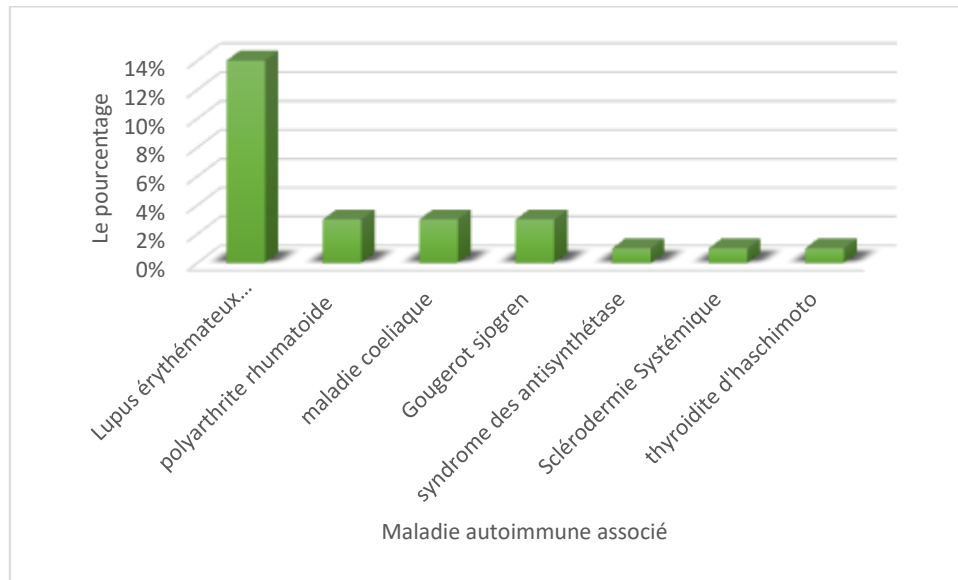


Figure 14 : les maladies auto-immune associés au SAPL

7. Répartition selon les caractéristiques biologiques

La thrombopénie et l'anémie sont les deux manifestations hématologiques les plus couramment rencontrées avec des pourcentages de 23 % et de 21 % respectivement. D'autres signes ont également été observés, comprenant : le syndrome inflammatoire (17 %), la pancytopénie (10 %), la leucopénie (8 %) et l'hypovitaminose B12 (8 %). Enfin, quelques signes ont été rarement observés : la créatininémie basse, la protéinurie élevée, l'hyperhomocystéinurie, la lymphopénie, la neutropénie, le TCK allongé, chacun retrouvé chez 2 % des cas.

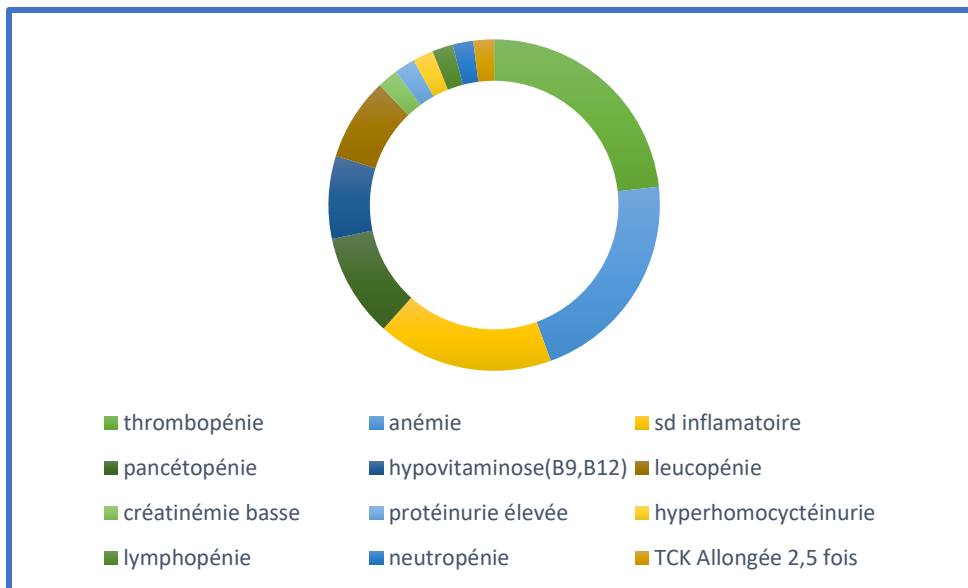


Figure 12 : distribution des signes biologiques chez les patients

8.corrélation clinico-démographique

Dans notre étude, les manifestations thrombotiques ont été retrouvées plus fréquemment chez les femmes (56 %) que chez les hommes (44 %). Cette observation a conduit à une analyse statistique à l'aide du test de chi deux, qui a révélé une corrélation significative entre le sexe et la survenue de la thrombose, avec une p-value inférieure à 0,05.

En ce qui concerne les manifestations articulaires, bien que leur fréquence soit plus élevée chez les femmes dans notre cohorte (13 cas contre 2 chez les hommes), aucune corrélation significative n'a été observée, avec une p-value de 0,2080. De même, l'étude de la relation entre le sexe et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) n'a montré aucune corrélation significative, la p-value étant supérieure à 0,99.

9.corrélation clinico-immunologique

Par la suite, on a recherché l'existence d'une éventuelle corrélation significative entre les signes cliniques et le type d'anticorps antiphospholipides identifié, en nous appuyant sur la valeur p (p-value) afin de déterminer la significativité statistique.

Dans l'analyse de l'association entre les anticorps ACA de type IgM (ACA-M), avec la survenue de thromboses, une corrélation statistiquement significative a été observée avec une p-value de 0,004. En revanche, aucune relation statistiquement significative n'a été observée entre les ACA de type IgG (ACA-G), les anticorps anti-Bêta2-Glycoprotéine I de type IgM (B2GP1-M) et l'anti-Bêta2-Glycoprotéine I de type IgG (B2GP1-G) avec la survenue de thrombose, les valeurs de p obtenues étaient respectivement de : P1 = 0,1018 P2 = 0,5616 P3 = 0,7192.

En élargissant l'analyse à d'autres manifestations cliniques telles que les complications obstétricales, aucune corrélation significative n'a pu être mise en évidence, avec des valeurs de p-values supérieures à 0,05.

10. corrélation avec les anticorps anti-nucléaires

L'analyse statistique a révélé une corrélation significative entre la présence des anticorps ACA de type IgM (ACA-M) et B2GP1 de type IgG (B2GP1-G) avec les anticorps antinucléaires (ANA), avec des valeurs de p-value respectives de 0,0021 et 0,0077. En revanche, aucune corrélation significative n'a été observée entre les ACA de type IgG (ACA-G) et les ANA, ni entre les ANA et les anticorps B2GP1 de type IgM (B2GP1-M), les p-values étant respectivement de 0,3499 et 0,4912.

11. corrélation immuno- biologique

Dans notre cohorte, l'étude de l'association entre les isotypes anticardiolipine (IgM et IgG) et anti-B2GP1 (IgM et IgG) et la thrombopénie n'était pas significative, avec des valeurs de p-value respectivement : $P1 = 0,7112$ $P2 = 0,7064$ $P3 = 0,4561$ $P4 = 0,7273$. De la même façon, l'analyse statistique entre les anticorps anticardiolipine (IgM et IgG) et anti-B2GP1 (IgM et IgG) avec l'anémie n'a révélé aucune corrélation significative entre les deux paramètres, avec des valeurs de p-value respectivement : $P1 = 0,5179$ $P2 = 0,2235$ $P3 = 0,7076$ $P4 = 0,7149$.

12. Corrélation entre les auto-anticorps anticardiolipine et anti-B2GP1

L'étude de l'association entre les auto-anticorps anticardiolipine et les auto-anticorps anti-B2GP1 a révélé une corrélation mathématiquement significative entre ces deux paramètres, avec une valeur de p-value $< 0,01$.

IV. Discussion

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune caractérisée par des thromboses artérielles et/ou veineuses récurrentes, ainsi que par des complications obstétricales, notamment des fausses couches à répétition, une mort fœtale in utero ou une naissance prématurée. D'autres signes peuvent être retrouvés : signes cutanés, neurologiques, cardiaques, pulmonaires, rénaux, et plus rarement, un syndrome catastrophique.

Sur le plan biologique, le SAPL se caractérise par la présence persistante d'auto-anticorps dirigés contre les phospholipides ou les protéines qui leur sont associées, en particulier les anticorps anticardiolipine (ACA), les anti- β 2-glycoprotéine I (anti-B2GPI) et le lupus anticoagulant (LA). Ces marqueurs immunologiques sont essentiels pour le diagnostic du SAPL et présentent souvent une corrélation avec les manifestations cliniques observées.

1.caractéristiques démographiques

Dans notre cohorte, le sexe-ratio (F/H) est de 2,43, montrant une nette prédominance féminine (71 % de femmes), ce qui est en accord avec les données rapportées dans la littérature. Ce ratio est cependant inférieur à celui observé dans une étude réalisée au CHU de Tizi-Ouzou en 2023, où il atteignait 3,24, bien qu'il reste proche de celui rapporté dans l'étude menée en 2021 (2,87). À l'échelle internationale, notre sexe-ratio est comparable à celui retrouvé dans les études italiennes [16] (Truglia et al., 2022), libanaise [17] (Nahas et al., 2016) et réunionnaise [18] (Kevin Larsen, 2023). En revanche, il demeure inférieur aux valeurs rapportées dans d'autres régions, notamment au Qatar [19] (Abdulla et al., 2020), en Europe [20] (Cervera et al., 2009), en Amérique latine [21] (Garcia-Carrasco et al., 2007) et en Asie [22] (Shi et al., 2017), où les sexe-ratios varient entre 4,55 et 13,2. Cette forte prédominance féminine peut être expliquée par : les facteurs hormonaux et obstétricaux :

Les œstrogènes modulent le système immunitaire en stimulant la production d'auto-anticorps, ce qui peut favoriser l'apparition ou l'aggravation des maladies auto-immunes chez les femmes, notamment en âge de procréer. Par ailleurs, le SAPL est souvent découvert à l'occasion de complications obstétricales telles que les fausses couches à répétition, la prééclampsie sévère, les retards de croissance intra-utérins ou la mort fœtale in utero. Ces manifestations exclusivement féminines contribuent également à la surreprésentation des femmes dans cette pathologie. [23]

Tableau4 : Tableau Comparatif des caractéristiques démographiques des différentes études.

Nombre d'hommes	Nombre de femmes	Nombre de hommes	Sexe ratio	Age moyen
Notre étude n=79	56	23	2.43	41.64±15.67
Étude T-O 2021 n=93	69	24	2.87	39.05±14.6
Étude T-O 2023 n=225	172	53	3.24	40.46
Italie	142	49	2.89	/
Qatar n=131	116	15	7,74	/
Amérique latine n=100	93	7	13.28	37,4 ±11,7
Europe n=1000	820	180	4.5	42 ±14
Étude libanaise n=30	30patients	30 patients	2.75	43
Étude à Tlemcen	168 patients	168 patients	0.8	37
La réunion n=88	61	27	2.26	41,4 +/-16 ans
Asie n=252	216	36	6	41±12

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude est de 41,6 ans ($\pm 15,67$), ce qui est en accord avec les données rapportées dans plusieurs études antérieures, notamment celles menées au laboratoire d'immunologie du CHU de Tizi-Ouzou en 2021 ($39,05 \pm 14,6$) et en 2023 (40,46). Des résultats similaires ont également été observés dans les études européennes (42 ± 14) (Cervera et al., 2009), libanaise (43 ans) (Nahas et al., 2016), asiatique (41 ± 12) (Duclos, Revue Neurologique, 2016) ainsi qu'à Tlemcen [24] (37 ans). Ces résultats

confirment que le SAPL est une maladie qui apparaît principalement à l'âge adulte, sans grande variation géographique.

Dans notre cohorte, une légère différence d'âge moyen est observée entre les sexes : $42,67 \pm 13,72$ ans chez les femmes contre $45,63 \pm 15,81$ ans chez les hommes, traduisant une certaine hétérogénéité entre les deux groupes.

Par rapport à la tranche d'âge, notre population étudiée se situe dans la tranche d'âge entre 30 et 50 ans, ce qui est similaire à d'autres études comme celle de Tizi-Ouzou en 2021 et une autre étude de 2023.

2.caractéristiques cliniques et associations clinico-démographiques

Tableau 5 : Tableau comparatif des prévalences des signes cliniques du SAPL des différentes études.

	Notre série n=79	Série 2021 n=93	Asie n=252	Libanise n=30	Arabie Saoudite n=88	Colombie N=352	Réunion n=88	Série TO2023 n=225	Europe n=1000
Manifestations thrombotiques	29%	25%	35.7%	53%	35.2%	17.3%	51.14%	34.7%	31.7%
Manifestations obstétricales	13%	16%	18.7%	62.5%	33%	39.4%	34.43%	11.6%	8.3%
AVC	4%	/	16.7%	13%	23.9%	9.9%	44.3%	/	/
Manifestations articulaires	13%	34%	/	/	/	/	/	28.9%	/
Manifestations cutanée	4%	31%	8.6%	/	/	/	/	18.2%	/

Sur le plan clinique : la prévalence des manifestations thrombotiques observée dans notre cohorte (29 %) est inférieure à celle rapportée dans plusieurs études menées dans d'autres pays, notamment au Liban (53 %), à La Réunion (51,14 %), en Arabie Saoudite [25] (35,2 %) (Magliah et al., 2025), en Asie (35,7 %) et même au CHU de Tizi-Ouzou en 2023 (34,7 %). Cette variabilité pourrait refléter des différences dans les caractéristiques des populations étudiées, les protocoles de diagnostic, les pratiques de dépistage. À l'inverse, notre taux reste supérieur à celui observé en Colombie [26] (17,3 %) (Diaz-Coronado et al., 2021), ce qui renforce l'idée d'une influence significative des facteurs régionaux.

La fréquence des complications obstétricales observée dans notre cohorte est proche de celle observée en Asie (18,7 %), ce qui pourrait refléter des caractéristiques comparables en termes

d'accès aux soins prénataux et de pratiques obstétricales. En revanche, notre prévalence est nettement inférieure à celle rapportée dans d'autres régions comme le Liban (62,5 %), l'Arabie Saoudite (33 %), la Colombie (39,4 %) et La Réunion (34,43 %). Dans l'étude de (Duarte-García et al), menée aux États-Unis, la prévalence des complications obstétricales était plus faible (17 %), ce qui s'explique en partie par une population plus âgée (âge moyen = 54 ans) et un ratio femmes-hommes moins élevé (55 % de femmes). Ces éléments démographiques réduisent la probabilité d'observer des complications liées à la grossesse, car les patientes sont souvent hors de l'âge reproductif. Cette divergence pourrait aussi s'expliquer par le fait que les patientes incluses dans notre population ont été majoritairement adressées par le service de médecine interne alors qu'aucune patiente n'est orientée à partir du service de gynécologie obstétricale. Ce biais de recrutement a probablement conduit à une sous-représentation des patientes présentant des antécédents obstétricaux, limitant ainsi la possibilité de mettre en évidence une association entre les autoanticorps et les complications obstétricales.

Dans notre cohorte, les manifestations articulaires ont été identifiées chez 13 % des patients. Ce taux apparaît nettement inférieur à ceux rapportés dans les études locales réalisées à Tizi-Ouzou en 2021 (34 %) et en 2023 (28,9 %), ce qui pourrait être expliqué par le nombre plus important des patients inclus dans les deux études. Même si les manifestations articulaires sont fréquentes chez les femmes dans notre étude, le lien n'est pas significatif, ce résultat contraste avec ceux des études menées à Tizi-Ouzou en 2021 ($p = 0,02$) et en 2023 ($p = 0,028$).

Les AVC ont été observés dans 5 % des cas dans notre série, soit un taux inférieur à celui relevé dans d'autres régions du monde : Asie (16,7 %), Liban (13 %), Arabie Saoudite (23,9 %), Réunion (44,3 %), cela peut être expliqué par la durée du suivi courte des patients de notre cohorte alors que dans l'Arabie saoudite par exemple ils ont effectué l'étude dans une période qui débute du janvier 2008 à avril 2023. Cependant, notre fréquence est plus proche de celle observée en Colombie (9,9 %). Notre étude n'a pas mis en évidence aucune association significative entre le sexe et la survenue de ces événements, avec une p-value de 0,1162. Mais concorde avec l'étude saoudienne où ils n'ont pas trouvé une différence notable entre les sexes.

Les différences ethniques et géographiques pourraient également contribuer à la variabilité des manifestations cliniques observées entre les pays, en influençant la susceptibilité génétique des populations, les facteurs environnementaux ainsi que les pratiques médicales locales.

3.caractéristiques immunologiques et associations clinico-immunologiques

Tableau 6 : Comparaison des profils immunologiques (ACA et B2GP1) selon les régions géographiques

	Notre étude	Asie	Libanie	Qatar	Réunion	Europe	Série TO 2021	Série TO 2023
ACA(M)	40(39%)	12(16.9%)	83%	48(366%)	34.09%	87.9%	56(60%)	89(39.6%)
ACA(G)	18(18%)	19(26%)	//	15(11.5%)	/	/	33(61%)	14(6.2%)
B2GP1(M)	20(20%)	40(67.8%)	70%	19(14.5%)	17.05%	/	23(25%)	26(11.6%)
B2GPA(G)	24(24%)	22(36.1%)		42(32.1%)	/	/	31(33%)	26(11.6%)

Dans notre étude, les anticorps anticardiolipine (ACA IgG et/ou IgM) ont été détectés chez 57 % des patients, tandis que les anticorps anti- β 2-glycoprotéine I (anti- β 2GPI, IgG et/ou IgM) étaient présents chez 43 % des cas. Ces résultats révèlent une certaine variabilité. Malgré ces divergences, certaines similitudes ont été observées. La prévalence des anticardiolipine IgM (ACA IgM) observée dans notre cohorte est comparable à celle rapportée dans les études menées au Qatar, à La Réunion, ainsi que dans la série réalisée à Tizi-Ouzou en 2023. De même, la fréquence des anticorps anti- β 2GPI IgM dans notre étude rejoint les données rapportées à La Réunion et dans l'étude de Tizi-Ouzou de 2021.

L'étude de l'association entre les ACA-IgM et les manifestations thrombotiques a révélé un résultat significatif. Ce résultat contraste avec une étude prospective menée sur une population hétérogène dans laquelle aucune association n'a été observée entre des taux élevés d'anticorps anticardiolipine et la survenue de thrombose veineuse [31]. En revanche, nos résultats sont en accord avec ceux d'une étude prospective réalisée par Oger et al. (1997), qui a mis en évidence une association entre les ACA IgM et la thrombose veineuse [32]. Par ailleurs, nos résultats concordent également avec ceux d'une cohorte européenne, où une corrélation significative a été observée entre la présence d'ACA et un risque accru de thrombose veineuse [33].

Aucune corrélation n'a été observée entre les anticorps anti-B2GP1 IgG et la survenue de thrombose dans notre étude, ce qui contraste avec les résultats d'une étude monocentrique prospective menée auprès de 168 patients, qui a conclu à une association entre les IgG anti-B2GP1 et la survenue d'événements thrombotiques récurrents [34].

Dans notre étude, aucune corrélation significative n'a été trouvée entre la présence des APL et la thrombopénie. Ce résultat concorde avec une étude rétrospective menée sur 171 patients atteints de SAPL, où la thrombopénie était présente dans 23,4 % des cas sans qu'aucune caractéristique clinique ou sérologique significative ne la distingue. [35]

4.association des APL avec les ANA :

Dans notre cohorte, une corrélation a été observée entre la positivité des ANA et la présence d'anticorps ACA IgM ainsi qu'avec les anti-β2GP1 IgG. Ces résultats rejoignent ceux de certaines études ayant montré que les patients atteints de SAPL avec ANA positifs présentaient plus fréquemment une positivité triple pour les APL, avec une association statistiquement significative ($P < 0,001$). Cela suggère qu'une positivité des ANA pourrait refléter un profil immunologique plus marqué ou une activation auto-immune plus étendue chez ces patients.

5.association de SAPL avec les autres maladies auto-immunes

Tableau 7 : les maladies auto-immune associé au SAPL

	Notre série	Asie	Libanise	Colombie	Réunion	Europe	France
SAPL Primaire	67% (selon les fiches de renseignement)	70.3%	70%	67.7%	69.3%	53.1%	51.2%
SAPL Secondaire associé au LES	14% (selon les fiches de renseignement)	29%	23%	32% (dont 84%lupus)	30.7% (77.76% lupus)	36.2%	48.8% (75v lupus)
Syndrome Gougerot-Sjögren	10%	/	/	/	14.81%	2.2%	/
Maladie cœliaque	3%	/	/	/	/	//	/
Polyarthrite rhumatoïde	3%	/	/	/	3.7%	1.8%	/
Thyroïdite d'Hashimoto	1%	/	/	/	/	/	/
Vascularite	1%		3%	/	/	0.7%	/
Syndrome des anti synthétase	1%	/	/		/	/	/
Polymyosite	/	1%	/	/	/	/	/

Après comparaison de nos résultats avec ceux d'autres séries, il apparaît que le SAPL primaire est plus fréquent que le SAPL secondaire dans l'ensemble des études analysées. Le pourcentage de SAPL primaire dans notre cohorte est similaire à celui rapporté dans des études menées en Asie, au Liban, en Colombie et à La Réunion, et légèrement supérieur à

celui observé dans les travaux réalisés en Europe. Concernant le SAPL secondaire, notre étude montre qu'il est majoritairement associé au lupus érythémateux systémique, bien que cette association reste moins fréquente que dans les études menées en Asie, au Liban, à La Réunion, en Colombie et en Europe. Quant aux autres maladies auto-immunes associées au SAPL, une grande variabilité est observée selon les études, probablement liée à des différences démographiques, méthodologiques ou régionales. Dans notre cohorte, la maladie la plus souvent associée au SAPL est le lupus érythémateux systémique (LES), suivi par le syndrome de Gougerot-Sjögren, puis d'autres maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la thyroïdite d'Hashimoto, la maladie cœliaque, la vascularite à ANCA et le syndrome des anti-synthétase.

Conclusion

Notre étude rétrospective menée au laboratoire d'immunologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou sur plus de deux ans, portant sur 79 cas atteints du syndrome des antiphospholipides (SAPL), a permis de mettre un tableau complet des caractéristiques de cette maladie dans notre région. Les résultats montrent une nette prédominance féminine (71 % des cas, sex-ratio de 2,43).

Sur le plan clinique, les manifestations thrombotiques, bien que moins fréquentes que dans d'autres études internationales, restent au premier plan, suivies des complications obstétricales et des signes articulaires et neurologiques.

L'exploration immunologique a mis en évidence une prédominance des anticorps anticardiolipine ACA de type IgM par rapport aux anticorps anti- β 2-glycoprotéine I. Une association significative a été observée entre la présence d'ACA IgM et la survenue de thromboses, suggérant que les ACA de type IgM constituent un facteur de risque thrombotique.

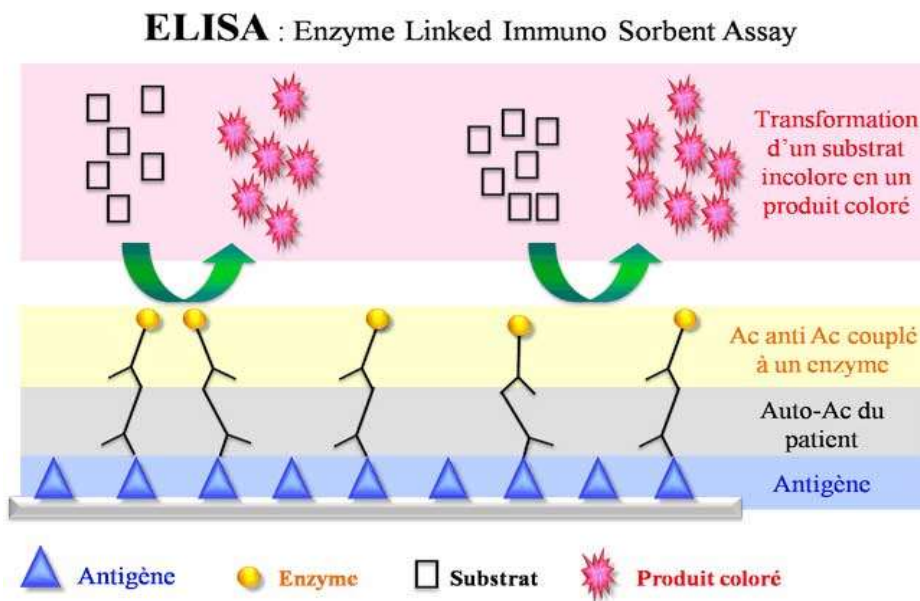
Cependant, la présence d'anticorps antinucléaires (ANA) s'est avérée significativement associée aux ACA IgM et aux anti- β 2GPI IgG, suggérant un profil immunologique mixte pouvant évoquer un SAPL secondaire, notamment dans un contexte lupique. Par ailleurs, l'analyse statistique par le test du χ^2 a mis en évidence une association significative entre la présence des anticorps anticardiolipine (ACA) et celle des anticorps anti- β 2-glycoprotéine I (anti- β 2GPI).

La majorité des cas (67 %) correspondaient à un SAPL primaire, tandis que les formes secondaires étaient principalement associées au lupus érythémateux systémique en premier, et au syndrome de Gougerot-Sjögren et à la polyarthrite rhumatoïde, reflétant ainsi la complexité et l'hétérogénéité de ce syndrome.

Il est intéressant de compléter ce travail par des études de longue durée avec un nombre plus important de patients afin de mieux comprendre l'évolution des patients en fonction des anticorps trouvés.

Les annexes

La Technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) est une technique immunoenzymatique qualitative et quantitative. Elle repose sur une réaction antigène-anticorps spécifique, suivie de la fixation d'un anticorps secondaire conjugué à une enzyme. Après ajout d'un substrat, une réaction enzymatique produit un changement de couleur mesurable par spectrophotométrie, ce qui permet de quantifier les anticorps présents dans l'échantillon.



Principe de la technique

1. Fixation de l'antigène : l'antigène est fixée à une plaque de micro-puits (La cardiolipine purifiée avec de la β 2-glycoprotéine I bovine ainsi que la B2GP1)
2. Ajout du sérum : Les anticorps spécifiques se lient à l'antigène.
3. Lavage
4. Détection : Un conjugué humaine marqué à la peroxydase (HRP) est ajouté.
5. Révélation : Après lavage, un substrat chromogène (TMB) est ajouté → coloration.
6. Lecture : Mesure de la densité optique (DO) à 450 nm. Comparaison avec une courbe d'étalonnage à 5 points.
7. Résultats exprimés en unités

Réactif inclus

- Plaque ELISA revêtue d'antigène
- Contrôles : négatif et positif (prédilués).
- Calibrateurs (A à E, prédilués).
- Conjugué HRP, chromogène TMB, solution d'arrêt, tampons PBS et diluants.

Procédure

1. Préparation : Réactifs à température ambiante. Diluer le PBS (1 :20). Diluer le sérum patient (1 :101).
2. Dispensation : 100 μ L de chaque échantillon, contrôle et Calibrateurs dans les puits (en double).
3. Incubation 1 : 30 min à température ambiante.
4. Lavage : 3 cycles avec PBS.
5. Ajout du conjugué HRP : 100 μ L, 30 min.
6. Lavage
7. Révélation : Ajouter 100 μ L de TMB, incuber 30 min dans l'obscurité.
8. Arrêt : Ajouter 100 μ L de solution d'arrêt.
9. Lecture : Mesure de la DO à 450 nm dans l'heure.



Calcul des résultats

- Moyenne des DO en double.
- Tracer courbe standard (absorbance vs log [concentration]).
- Interpréter la concentration de l'échantillon.

Tableau 1 : valeurs de références des APL

Anti- β 2GPI IgG	Anti- β 2GPI IgM
<ul style="list-style-type: none">• Négatif : < 20 SGU• Positif : > 20 SGU	<ul style="list-style-type: none">• Négatif : < 20 SMU• Positif : > 20 SMU
Anti-ACA IgG	Anti-ACA IgM
<ul style="list-style-type: none">• Négatif : < 15 GPL• Indéterminé : 15–20 GPL• Faiblement à moyennement positif : 20–80 GPL• Fortement positif : > 80 GPL	<ul style="list-style-type: none">• Négatif : < 15 MPL• Indéterminé : 15–20 MPL• Faiblement à moyennement positif : 20–80 MPL• Fortement positif : > 80 MPL

Remarque : chaque laboratoire doit établir sa propre plage de référence.

Points importants :

- Ce test est très sensible aux variations techniques (pipetage, temps d'incubation, température).
- Les résultats doivent toujours être corrélés au contexte clinique et aux autres marqueurs.

Bibliographie

- [1] : Stéphanie Désage¹, Yesim Dargaud^{1,2} REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 520 • MARS 2020
- [2] : Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G et al. The antiphospholipid syndrome : from pathophysiology to treatment. Clin Exp Med.2017 ;17(3) :257-67.
- [3] : T. M. Sandouno et al., « Syndrome catastrophique des antiphospholipides : les enseignements d'un cas difficile », Rev. Médecine Interne, vol. 38, p. A182, déc. 2017, doi : 10.1016/j.revmed.2017.10.153.
- [4] :(Dabit et al., 2021b) Dabit, J. Y., Valenzuela-Almada, M. O., Vallejo-Ramos, S., & Duarte-García, A. (2021). Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Current Rheumatology Reports*, 23(12). <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01038-2>
- [5] : Rohan Willis • Silvia S. Pierangeli Publié en ligne : 24 mars 2011 DOI 10.1007/s13317-01100179
- [6] : J.-L. Pasqual, V. Poindron, A.-S. Korganow, et T. Martin, « Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides », Presse Med., vol. 36, p. 667-673, avr. 2007, doi : 10.1016/j.lpm.2006.11.013
- [7] : Stéphanie Désage¹, Yesim Dargaud^{1,2} REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 520 • MARS 2020
- [8] : Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G et al. The antiphospholipid syndrome : from pathophysiology to treatment. Clin Exp Med. 2017 ;17(3) :257-67
- [9] : ResearchGate, *Antiphospholipid Antibody Syndrome*, 2010. (Renu Saigal* Amit Kansal*manoop mittal*Yadvinder Singh*hari ram) March 2010 Journal of the Association of Physicians of India 58(3) :176-84 <https://www.researchgate.net/publication/46303062>
- [10] : Hmaillard, 2020d), Hmaillard. (2020d, juillet 29). *Généralités du Syndrome des anticorps antiphospholipides*. Fai2r. <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/syndrome-des-antiphospholipides/generalites/#anchor>
- [11] : Renu Saigal**, Amit Kansal*, Manoop Mittal* Hari Ram* Article dans le Journal de l'Association des médecins de l'Inde · Mars 2010 APLA
- [12] : Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G et al. The antiphospholipid syndrome : from pathophysiology to treatment. Clin Exp Med. 2017 ;17(3) :257-67

[13] : Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G et al. The antiphospholipid syndrome : from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med.* 2017 ;17(3) :257-67

[14] : The Sydney Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome. (2023, 2 mars). *HCP Live*. <https://www.hcplive.com/view/sydney-classification-criteria-definite-antiphospholipid-syndrome>

[15] : Stéphanie Désage¹, Yesim Dargaud^{1,2} *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* • N° 520 • MARS 2020

[16]. : Truglia, S., Capozzi, A., Mancuso, S., Manganelli, V., Rapino, L., Riitano, G., Recalchi, S., Colafrancesco, S., Ceccarelli, F., Garofalo, T., Alessandri, C., Longo, A., Misasi, R., Conti, F., & Sorice, M. (2022). Relationship Between Gender Differences and Clinical Outcome in Patients With the Antiphospholipid Syndrome. *Frontier In Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.932181>

[17]. Nahas O, Serhal L, Germanos M, Abou Nakad S, Maalouly G, Haddad F, Tohmé A. Antiphospholipid syndrome : Report of 30 patients. *J Med Liban* 2016 ; 64 (2) : 78-83.

[18]. : Kevin Larsen. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) au CHU de la Réunion : étude descriptive rétrospective. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2023. ffdumas-04577377

[19]. : Daniel S Strasser, *Lupus Science & Medicine* 2020;7(Suppl 1) : A1–A131

[20] : R Cervera, MC Boffa, MA Khamisa et GRV Hughes *Lupus* 2009 18 : 889 DOI : 10.1177/0961203309106832 Le projet EuroPhospholipid : épidémiologie du syndrome des antiphospholipides en Europe : <http://lup.sagepub.com/content/18/10/889>

[21] : M. García Carrasco et al. *Lupus* (2007) 16, 366–373

[22] : Hui Shi¹ & Jialin Teng¹ & Yue Sun¹ & Xinyao Wu¹ & Qiongyi Hu¹ & Honglei Liu¹ & Xiaobing Cheng¹ & Yufeng Yin¹ & Junna Ye¹ & Pojen P. Chen² & Chengde Yang¹, *Ligue internationale des associations de rhumatologie (ILAR)* 2017, DOI 10.1007/s1006701735491

[23] Véronique Le Guern, March 2020, [La Presse Médicale Formation](#), Hormones sexuelles et auto-immunité Sexual hormones and autoimmunity, <https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2020.03.019>

[24] : Moussa Toudou Daouda *, Norlin Samuel Obenda, Aouatef El Midaoui, Souirti Zouhayr, Faouzi Belahsen, *revue neurologique* 172 S (2016) A54–A100 <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2016.01.162>

[25] Magliah, R. F., Ashkar, H. H., & Alharthy, F. S. (2025). Clinical and Immunologic Manifestations of Antiphospholipid Syndrome Among Patients in King Abdulaziz Medical City (KAMC), Jeddah, Saudi Arabia. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.76720>

[26] DíazCoronado JC, HerreraUribe S, HernándezParra D, BetancurVásquez L, Lacouture-Fierro J, GonzálezHurtado D, et al. Syndrome antifosfolipide (SAF) : différences cliniques et

immunologiques entre le SAF primaire et secondaire dans une cohorte colombienne. *Révérend Colomb Reumatol.* 2021 ; 28 : 191196.

[27] H. Kelchtermans, L. Pelkmans, B. de Laat, et K. M. Devreese, « IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome : a critical review of their association with thrombosis », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 14, no 8, p. 1530-1548, août 2016, doi : 10.1111/jth.13379

[28] Adel M. Ali ^a, Eman A. Hafez ^a, Shafica I. Ibrahim ^a, Mahmoud F. Mahmoud ^b, Noha H. Shedid juin 2025 , [Le rhumatologue égyptien](#) , caractéristiques cliniques et immunologiques et relation avec les phénotypes cliniques chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipid <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2025.03.001>

[29] Quitterie Reynaud ^a, Jean-Christophe Lega, juin 2014, [Avis sur l'auto-immunité](#), Risque de thrombose veineuse et artérielle selon le type d'anticorps antiphospholipides chez les adultes sans lupus érythémateux disséminé : revue systématique et méta-analyse <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.004>

[30] :Laure Ricard ^a, Charlotte Laurent , Mars 2022, [Articulation de la colonne vertébrale , Signification clinique et pronostique des anticorps antinucléaires dans le syndrome des antiphospholipides primaires : une étude rétrospective multicentrique osseuse,](#) <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105297>

[31] IA NAESS janvier 2006, [Journal de thrombose et d'hémostase](#), Étude prospective des anticorps anticardiolipine comme facteur de risque de thrombose veineuse dans une population générale (étude HUNT), <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01691.x>

[32] Oger, E., Leroyer, C., Dueymes, M., Moigne, E. L., Bressolette, L., Escoffre, M., Youinou, P., & Mottier, D. (1997). Association between IgM anticardiolipin antibodies and deep venous thrombosis in patients without systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 6(5), 455-461. <https://doi.org/10.1177/096120339700600508>

[33] Reynaud, Q., Lega, J., Mismetti, P., Chapelle, C., Wahl, D., Cathébras, P., & Laporte, S. (2014). Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus : A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, 13(6), 595-608. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.004>

[34] ; [Relationship Between Recurrent Thrombosis and the Antiphospholipid Antibodies Profile in a Cohort of Patients with Antiphospholipid Syndrome - ACR Meeting Abstracts.](#) (2019, août 15). ACR Meeting Abstracts. <https://acrabstracts.org/abstract/relationship-between-recurrent-thrombosis-and-the-antiphospholipid-antibodies-profile-in-a-cohort-of-patients-with-antiphospholipid-syndrome/>

[35]: [Maria José Cuadrado, Concise report](#) ,6March 1997, Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome