الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université MOULOUD MAMMERI
TIZI OUZOU
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie

جامعة مولود معمري تيزي وزو
كلية الطب
فرع الصيدلة

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention

du diplôme d'état de

DOCTEUR EN PHARMACIE

Thème

Profils clinico-biologiques des patients présentant des anticorps anti phospholipides au niveau du CHU de TIZI-OUZOU

Réalisé par :

Mr. Chabane HAMEG

Mr. Fouad MEZROUAI

Mr. Mourad MENADI

Mr. Saïd BELAIDI

Encadré par :

Dr. Lynda KABRI

Composition du jury :

Dr. Dalila DAHMANI	**MAHU faculté de Médecine**	**UMMTO**	**examinatrice**
Dr. Salma Salima HANNACHI	**AHU CAC DBK**	**DSP**	**examinatrice**

Année universitaire : 2020/2021

REMERCIEMENTS

DIEU MERCI, le tout puissant et le miséricordieux, de nous avoir donné le courage et la patience durant ces longues années d'études et d'avoir nourri la force et la détermination afin d'accomplir ce modeste travail.

Au Dr **LYNDA KABRI**

Nous tenons a vous exprimer nos remerciements les plus sinceres pour nous avoir soutenu et guidé avec autant d'engagement et d'abnégation, nous vous serons éternellement reconnaissants.

Au Dr **DALILA DAHMANI**

Nous sommes honorés de vous voir examiner notre travail nous vous exprimons notre profond respect et gratitude.

Au Dr **SALMA SALIMA HANNACHI**

Nous sommes honorés de vous voir examiner notre travail, nous vous exprimons notre profond respect et gratitude.

Nous tenons aussi à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, vous tous etiez d'un soutien indefectible et nous ne serions pas arrivés sans votre precieuse présence, merci à vous tous.

Dédicaces

C'est avec beaucoup de fierté que je dédie ce travail mais aussi mon parcours universitaire et ma vie toute entière à ma chère mère ***NADIA*** *et à mon cher père* ***NOUREDDINE****, sans vous rien de cela n'aurait été réalisable, je vous aime !*

A mes deux chères grandes sœurs, ***KATHIA*** *et* ***MINA****, votre bienveillance et vos conseils m'ont été d'une aide précieuse, merci à vous de m'avoir soutenu et accompagné durant toute cette période, je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

A mon cher grand frère, ***AMINE****, à ma chère belle-sœur,* ***SARAH****, malgré la distance qui nous a séparé vous avez su m'apporter force et courage durant toutes mes épreuves, j'espère vous revoir bientôt mais d'ici là je vous souhaite une longue vie heureuse et paisible.*

A mon petit ange ***ZAKY*** *et à ma précieuse princesse* ***LOUISE****, vos sourires radieux et angéliques n'ont jamais cessé d'éblouir mes journées et je ne peux compter le nombre de fois où vous m'avez redonné espoir et énergie rien qu'en pensant à vous, je vous aime fort.*

A tous mes amis de promo avec qui j'ai passé des moments inoubliables je vous suis éternellement reconnaissant et je me sens très chanceux de vous avoir dans ma vie et je vous souhaite toute la réussite de cette planète, nous l'avons fait !!

Chabane

Avant tout, je remercie le Bon Dieu de m'avoir donné la chance d'étudier la santé, la force, la volonté et la patience pour mener à bien ce travail.

Je dédie ce modeste travail :

***À** mes parents, pour l'éducation qu'ils m'ont prodiguée avec tous les moyens et au prix de tous les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard. Vous êtes l'origine de qui je suis et de ce que je deviens*

***À** la mémoire de mes grands-parents*

***À** toute famille.*

***À** l'ensemble des membres de notre quadrinôme, pour tous leurs efforts, leur patience, leur assiduité leur courage sans lequel ce travail n'aura pas pu aboutir.*

***E**t à tous mes amis et collègues avec qui j'ai partagé les meilleurs moments.*

Mourad

*En premier lieu, louanges à **ALLAH** le tout puissant qui m'a guidé dans le droit chemin et donné la force, la santé, la volonté et la patience durant mes longues années d'études.*

À mes chers parents, il n'y a aucun mot pour exprimer ma profonde gratitude et reconnaissance pour toutes ces années de sacrifices et de dévouement.

À ma famille et tous mes amis qui ont été toujours à mes côtés dans les moments difficiles pour m'encourager et avec qui j'ai partagé mes meilleurs souvenirs.

À tous mes enseignements qui ont énormément contribuée à ma formation tout au long de mon cursus scolaire.

Saïd

Avant tout, je remercie ***ALLAH le miséricordieux, source de tout savoir et sagesse*** *de m'avoir donné la force et la patience pour bien mener à terme ce travail qui signe l'achèvement de mon cursus universitaire.*

Je dédie ce modeste travail :

A mes ***chers parents****, pour tous vos sacrifices, votre soutien et bienveillance, je ne pourrais exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour votre engagement et dévouement durant ces longue pour mon éducation et bien être.*

J'espère être toujours à la hauteur de vos attentes et de vous rendre fier.

Puisse Dieu le Tout puissant vous combler de santé, de bonheur, vous accorder une longue vie et vous préserver du mal.

A mes chers frères ***Sofiane****,* ***Raouf*** *et* ***Mounib*** *qui étaient toujours présent, que Dieu les préserve.*

A mes ***grand parent****, mes* ***oncles****, mes* ***tantes*** *et toute ma* ***famille****.*

A notre promotrice ***Dr Kabri Linda****, pour votre encadrement, votre présence et disponibilité, votre maitrise et culture médicale, Ce fût un honneur de travailler avec vous*

A mes amis intimes, ***Saïd, Chabane, Tarik, Mourad, Amine l'hadj*** *et* ***Amine Rayas, Mohammad Tkb*** *et* ***Mohammad Soboh, Sofiane, Boualem, Ahcene, Rabeh, Ahmad, Oussama, Walid, Ryad*** *et* ***Samie****. Je vous remercie pour tous les merveilleux moments qu'on a passés ensemble, pour vos conseilles et soutien. Je vous souhaite une vie plein de joie et de réussite.*

Et à toute personne m'ayant aidé et soutenu dans mon parcours scolaire et universitaire.

Fouad

Sommaire

Table des matières

Liste des abréviations……I

Liste des tableaux……V

Liste des figures……...VIII

Liste des annexes……..X

Table des matières

Introduction 1

Partie théorique

1. Définition 2

2. Historique 2

3. Classification 3

4. Epidémiologie 3

5. Physiopathologie 3

5.1 Origine des anti phospholipides 3

5.1.1 Anticorps anti phospholipides et prédispositions génétiques 4

5.1.2 Anticorps anti phospholipides et facteurs environnementaux 4

5.1.3 Anticorps anti phospholipides et syndrome infectieux 4

5.1.4 Anticorps anti phospholipides et iatrogénie médicamenteuse 4

5.1.5 Anticorps anti phospholipides et dérèglement immunitaire 5

5.2 Mécanismes physiopathologiques 6

5.2.1 Interaction dans la cascade de coagulation 7

5.2.2 Activation cellulaire 8

5.2.3 Rôle du complément 10

5.2.4 Pathogénie des pertes fœtales 12

6. Manifestations cliniques 13

6.1 Manifestations thrombotiques 13

6.1.1 Thromboses veineuses 13

6.1.2 Thromboses artérielles 14

6.2 Manifestations obstétricales 14

6.3 Manifestations neurologiques 14

6.4 Manifestations cardiaques 15

6.5 Manifestations pulmonaires 15
6.6 Manifestations cutanées 16
6.7 Manifestations osseuses 17
6.8 Manifestations rénales 18
6.9 Manifestations hématologiques 18
6.9.1 Thrombopénie 18
6.9.2 Anémie 18
6.10 Manifestations digestives 18
7. Syndrome catastrophique des anti phospholipides (CAPS) 19
8. Syndrome des anti phospholipides secondaire 20
9. Biologie du SAPL 21
9.1 Les anticorps conventionnels 21
9.1.1 Anticorps anticardiolipine (aCL) : 21
9.1.2 Anticorps anti β2 glycoprotéine I (anti-β2GPI) 22
9.1.3 Lupus anticoagulant (LA) 23
9.2 Les anticorps non conventionnels 24
9.2.1 Anticorps anti-prothrombine 24
9.2.2 Anticorps antiphosphatidyléthanolamine (aPE) 24
9.2.3 Anticorps anti-annexine V 25
9.2.4 Anticorps dirigés contre la protéine C ou la protéine S 25
9.2.5 Autres anticorps non conventionnels 25
9.2.6 Anticorps antinucléaires 25
10. Critères diagnostiques du SAPL 25
11. Tests de détection des aPL 27
11.1 Tests immunologiques 27
11.1.1 Anticorps anti cardiolipine (aCL) 27
11.1.2 Anticorps anti β2-glycoprotéine I (anti-β2GPI) 28
11.1.3 Discordances aCL/anti-β2GPI 29
11.1.4 Les isotypes recherchés 29
11.2 Test de coagulation : Anticoagulant lupique (LA) 29
11.3 Contraintes pré-analytiques et interférences 30
12. Traitement 32
12.1 Prévention primaire 32
12.2 Traitement des thromboses constituées 32
12.3 Prévention secondaire au cours du SAPL 32

12.4 Prise en charge du SAPL obstétrical 33
12.5 Prise en charge d'un SAPL associé à un LES 35
12.6 Traitement de syndrome catastrophiques des anti phospholipides (CAPS) 35

Partie pratique

I. Patients 36
1. Population étudiée 36
2. Critères d'inclusion 36
3. Critères d'exclusion 36
4. Recueil de données 37
II. Méthodes 38
1. Prélèvements 38
2. Démarche diagnostique 38
3. Méthode de dosage : ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) 38
3.1 Principe 38
3.2 Lecture et interprétation 39
4. Tests statistiques 40
I. Résultats 41
1. Répartition selon les paramètres démographiques 41
1.1 Répartition selon le sexe 41
1.2 Répartition selon l'âge 41
1.2.1 Par tranches d'âge 41
2. Répartition selon les caractéristiques cliniques 43
2.1 Répartition selon les services 43
2.2 Répartition selon les signes cliniques 44
2.3 Répartition selon la répartition des signes cliniques chez les deux sexes 45
2.4 Répartition selon la distribution des aPL pour chaque signe clinique 46
3. Répartition selon les paramètres biologiques 47
3.1 Répartition selon les perturbations biologiques orientant vers un SAPL 47
4. Répartition selon les paramètres immunologiques 48
4.1 Répartition selon la fréquence des aPL et leurs isotypes 48
4.2 Répartition selon l'association des aPL 48
4.3 Répartition selon la fréquence des différents isotypes des aPL et leurs associations en fonction des signes cliniques 49
4.3.1 Manifestations thromboemboliques 49

4.3.2 Complications obstétricales 50
4.3.3 PTI 51
4.3.4 Manifestations cutanées 51
4.3.5 Manifestations rhumatologiques 52
4.3.6 Atteintes rénales 53
4.3.7 Manifestations neurologiques 53
4.3.8 Syndrome de Raynaud 54
4.3.9 Manifestations digestives 54
5. aPL et anticorps anti nucléaires 55
5.1 Répartition selon les anticorps anti-nucléaires 55
5.2 Répartition selon le sexe 56
5.3 Répartition selon les signes cliniques 56
5.4 Répartition selon les perturbations biologiques 57
5.5 Répartition selon les anticorps anti phospholipides 58
6. Analyse des Résultats 59
6.1 Associations clinico-démographiques 59
6.2 Associations clinico-biologiques 60
II. Discussion 63
1. Caractéristiques démographiques 63
2. Caractéristiques cliniques 64
3. Caractéristiques biologiques 67
4. Selon l'analyse des résultats 69
5. aPL et anticorps anti nucléaires 70
Conclusion 74

Liste des abréviations

Anti- β2GPI: Anti-β2 glycoprotein I

Ac: Anticorps

ACC: Anticoagulant circulant

aCL: Anticardiolipide

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AIT : Accident ischémique transitoire

Ag : Antigène

ANA: Antinuclear antibodies

Anti-DNA: Anti- deoxyribonucleic acid

Anti-Scl-70: Anti- topoisomérase I

Anti-Sm: Anticorps anti Smith

Anti-SSA: Anti-Sjogren's Syndrome A

Anti-SSB: Anti-Sjogren's Syndrome B

Anti- RNP: Anti-ribonucléoproteine

Anti-JO1: Anti-Jo-1 anticorps anti-histidyl-ARNt synthétase

Anti-TFPI : Anti-tissue factor pathway inhibitor

AOD : Anticoagulant oraux

APC : Argon Plasma Coagulation

aPE : Anti-phosphatidyléthanolamine

aPL : Anti phospholipides

Apt: Anticorps anti-prothrombine

APS/PT: Anti-phosphatidylsérine-prothrombine

ApoER : Apolipoprotéine E recepteur

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK: Antivitamine K

β2GPI: β2 glycoprotein I

CAPS: Catastrophic antiphospholipid syndrome

CCP: Complement control protein

CRP : C-reactive protein

DO : Densité optique

dRVVT: Dilute Russell viper venom test

ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

FCS: Fausse couche spontanée

FT: Facteur tissulaire

FRCV : Facteurs de risque cardiovasculaire

FRTEV : Facteurs de risque thromboembolique

FvW : Facteur de von Willebrand

GLA : Acide gamma-carboxyglutamique

GP: Glycoprotéine P

HELLP: Hemolysis elevated liver enzymes, and low platelets

HNF : héparine non fractionnée

HLA : Human leukocyte antigen

HPBM : Héparines de bas poids moléculaire

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

ICAM-1 : InterCellular Adhesion Molecule_1

IDM : Infarctus du myocarde

Ig : Immunoglobuline

IgA : Immunoglobulines de type A

IgM : Immunoglobulines de type M

IgG : Immunoglobulines de type G

IL : Interleukine

INR : International Normalized Ratio

ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis

KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire

LA: Lupus anticoagulant

LDL: Low-density lipoprotein

Leu : Leucine

LES : Lupus érythémateux systémique

LRP8: LDL Receptor Related Protein 8

MFIU: Mort fœtale in utero

MyD88: Myeloid differentiation primary response 88

NF-κB: Nuclear factor-kappa B

OR: Odds ratio

ROS : Reactive oxygen species

PAP-I : phospholipid placental anticoagulant protein I

PE : Phosphatidyléthanolamine

PIGF : Placental growth factor

PL : Phospholipide

PC : Protéine C

PI3-kinase: Phosphoinositide 3-kinase

PTI : Purpura thrombopénique immunologique

P38 MAPK: P38 mitogen-activated protein kinases

SAPL : Syndrome des anti-phospholipides

SI: Système immunitaire

STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription

sVEGFR1: Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1

TA : Thrombose artérielle

TCA: Temps de céphaline activée

tPA: Tissue plasminogen activator

TVP: Thrombose veineuse profonde

TNFα: Tumor necrosis factors α

TLR4: Toll like Receptor 4

UV : Ultraviolet

Val: Valine

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule *1*

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

VLDL-R: Very-low-density-lipoprotein receptor

Liste des tableaux

Tableau 1:Principaux médicaments et principales maladies infectieuses potentiellement associés à la présence d'aPL 5
Tableau 2 : Activités pro coagulantes des aPL..... 7
Tableau 3: Les critères de classification du CAPS. 19
Tableau 4: Critères d'exclusion du SAPL primaire. 20
Tableau 5: Caractéristiques des anticorps anti cardiolipine. 22
Tableau 6: Critères cliniques et biologiques de diagnostic du SAPL. 26
Tableau 7: Classification des patients selon le type et le nombre d'aPL présents 26
Tableau 8: Discordances aCL/anti-β2GPI..... 29
Tableau 9: Interférences analytiques et pièges pour l'interprétation des tests diagnostiques du SAPL 31
Tableau 10: Interprétation des résultats du dosage des aPL (B2GP1/aCL) 40
Tableau 11: Distribution des patients selon les services. 43
Tableau 12: Tableau représentatif de la fréquence des différents symptômes des patients aPL (+). 45
Tableau 13: Tableau représentatif de la fréquence des isotypes des différents anticorps intervenants dans le développement du SAPL. 48
Tableau 14: Tableau démonstratif des fréquences des différentes associations d'aPL (+)..... 49
Tableau 15: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des manifestations thromboemboliques. 50
Tableau 16: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des manifestations obstétricales 50
Tableau 17: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des PTI. 51
Tableau 18: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des manifestations cutanées. 52
Tableau 19: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des manifestations rhumatologiques. 52
Tableau 20: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des atteintes rénales. 53

Tableau 21: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des manifestations neurologiques. 53
Tableau 22: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction d'un syndrome de Raynaud. 54
Tableau 23: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des manifestations digestives. 55
Tableau 24: Tableau des prévalences des signes cliniques chez les patients aPL+/ANA+ vs aPL+/ANA-. 57
Tableau 25: Tableau démonstratifs des perturbations biologiques chez les patients aPL+/ANA+ vs aPL+/ANA-. 58
Tableau 26: Tableau représentatif de la répartition des isotypes des aPL selon la présence/absence des anticorps anti-nucléaires. 58
Tableau 27: Tableau de contingence sexe / manifestations thromboemboliques. 59
Tableau 28: Tableau de contingence sexe / manifestations cutanées 59
Tableau 29: Tableau de contingence sexe / manifestations rhumatologiques. 60
Tableau 30: Association des aCL et anti-β2GPI aux manifestations thrombotiques. 60
Tableau 31: Association des aCL et anti-β2GPI aux complications obstétricales. 61
Tableau 32: Tableau de contingence profil aPL-ANA / manifestations cutanées. 61
Tableau 33: Tableau de contingence profil aPL/ANA / manifestations rhumatologiques. 62
Tableau 34: tableau de contingence des profils APL/ANA aux manifestations thromboemboliques 62
Tableau 35: tableau de contingence des profils APL/ANA aux complications obstétricales. . 62
Tableau 36: Tableau comparatif des caractéristiques démographiques des différentes études. 64
Tableau 37: Tableau comparatif des prévalences des signes cliniques du SAPL des différentes études. 65
Tableau 38: Tableau comparatif des prévalences des signes biologiques du SAPL des différentes études. 67
Tableau 39: Tableau des prévalences des isotypes des différents aPL dans les différentes études. 69
Tableau 40: Tableau comparatif des manifestations cliniques du SAPL chez les groupes de patients aPL+/ANA+ vs aPL+/ANA-. 71
Tableau 41: Tableau comparatif des perturbations biologiques du SAPL chez les groupes de patients aPL+/ANA+ vs aPL+/ANA-. 72

Tableau 42: Tableau comparatif anticorps antinucléaires. 73
Tableau 43: Tableau comparatif des prévalences des aCL chez les patients aPL+/ANA+ vs aPL+/ANA-. 73

Liste des figures

Figure 1 :Modèle général d'activation cellulaire par les anti-β2GPI 6
Figure 2 :Modèle d'inactivation du système protéine C/ protéine S par les anti-β2GP1. 7
Figure 3 :Mécanismes d'intervention des aPL dans la cascade de coagulation. 8
Figure 4 :Modèle d'activation des cellules endothéliales par les anti-β2GP1. 9
Figure 5 :Modèle d'activation des monocytes par les anti-β2GP1. 9
Figure 6 :Modèle de sensibilisation des plaquettes au complexe β2GP1/anti- β2GP1 10
Figure 7 :Modèle d'activation du complément au cours du SAPL 11
Figure 8: Physiopathologie des thromboses au cours du SAPL 11
Figure 9: Effets des aPL sur les trophoblastes 13
Figure 10: Circulation veineuse collatérale thoracique supérieure révélatrice d'une thrombose veineuse sous-clavière gauche. 14
Figure 11: Livedo racemosa au cours du syndrome de *Sneddon* 15
Figure 12: Raréfaction de la vascularisation périphérique du poumon gauche au cours d'une HTAP. 16
Figure 13: Livedo au cours du SAPL 16
Figure 14: Ulcère post-phlébitique compliquant un syndrome des anti phospholipides 17
Figure 15: Hémorragies en flammèches multiples au cours d'un SAPL 17
Figure 16: Radiographie du pied montrant une fracture du troisième métatarsien chez un patient présentant un SAPL. 17
Figure 17: Les diverses cibles antigéniques des aPL. 21
Figure 18: Représentations structurales de la β2GPI. (A) et (B) 22
Figure 19: Anticorps induisant une activité lupus anticoagulant 23
Figure 20: Anticorps détectés par l'ELISA aCL 27
Figure 21: Anticorps détectés par l'ELISA anti-β2GPI. 28
Figure 22: Propositions thérapeutique pour patients SAPL +. 33
Figure 23: Propositions thérapeutiques pour les patientes SAPL + en cas de grossesse. 34
Figure 24: diagramme décisionnel 37
Figure 25: Technique ELISA. 39
Figure 26: Courbe de calibration ELISA 39

Figure 27: Secteur représentatif du sexe-ratio des patients aPL (+) pendant l'année 2020, au niveau du CHU NEDIR MOHAMED. 41
Figure 28: Histogramme représentatif de la répartition des patients aPL (+) en fonction des tranches d'âges. 42
Figure 29: Histogramme comparatif entre la répartition des hommes et femmes aPL (+) par tranches d'âge. 43
Figure 30: Histogramme de la distribution des patients selon les différents services. 44
Figure 31: Histogramme démonstratif de la répartition des symptômes des patients aPL (+) chez les deux sexes. 46
Figure 32: Barres graphiques représentatives de la prévalence des aPL en fonction de chaque signe évocateur. 47
Figure 33: Barres graphiques représentatives des fréquences des perturbations biologiques chez les patients aPL (+). 47
Figure 34 : Répartition des anticorps anti-nucléaires. 56
Figure 35: Répartition selon le sexe des profils aPL/ANA. 56
Figure 36: Répartition des signes cliniques chez les patients aPL+/ANA+ et aPL+/ANA- ... 57
Figure 37: Répartition des isotypes des aPL selon la présence/absence des anticorps anti-nucléaires. 58

Liste des annexes

Annexe 1 : Fiche de renseignements cliniques.

Annexe 2 : Formulaire d'auto-immunité.

Annexe 3 : Protocole opératoire de la technique ELISA QUANTA LITE aCL/B2GP1.

INTRODUCTION

Introduction

Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune non spécifique d'organes (liée à un trouble des défenses immunitaires) caractérisée par la formation récurrente de caillots sanguins dans les vaisseaux (thromboses artérielles et/ou veineuses), par des fausses couches à répétition chez les femmes et par la présence d'anticorps particuliers dans le sang, les anticorps anti phospholipides. D'autres manifestations cliniques, cutanées, neurologiques, ou encore rénales y sont souvent associées.

Cette maladie se caractérise par une hétérogénéité clinique et biologique rendant le diagnostic difficile à poser, et pour cela, des critères et recommandations spécifiques ont été mises en vigueur (consensus international de Sapporo 1999 puis Sydney 2006).

Compte tenu des différences ethniques et génétiques des volets immunologiques et cliniques, mais aussi socio-économiques (manque de moyens performants nécessaires à la pose du diagnostic, suivi irrégulier des patients) en particulier dans les pays du tiers monde, plusieurs études ont été menées dans le monde entier pour évaluer la prévalence et la prédominance de chaque symptôme et marqueur immunologique au sein des différentes populations en vue d'une meilleure appréciation et prise en charge des patients.

Dans cette étude, nous allons déterminer la prévalence des anticorps anti phospholipides (seuls ou associés à d'autre auto-anticorps) au sein de notre population (CHU TIZI OUZOU) chez un groupe de patients répondant à des critères spécifiques, et évaluer leurs impacts sur les différentes manifestations cliniques et biologiques observées et ainsi établir les différentes associations existantes selon les paramètres étudiés.

Objectif principal :

-Etablir les profils clinico-biologiques des patients présentant des anticorps anti phospholipides ainsi que la distribution de ces derniers selon les paramètres démographiques et cliniques.

Objectifs secondaires :

-Évaluer l'impact des anticorps antinucléaires sur les manifestations clinico-biologiques des patients présentant des anticorps anti phospholipides.

-Rechercher les associations entre les différents paramètres étudiés (démographiques, cliniques et biologique

PARTIE THEORIQUE :
REVUE DE LA LITTERATURE

1. Définition

Le syndrome des anti phospholipides (SAPL) est une affection auto-immune qui constitue une entité clinico biologique caractérisée par des manifestations cliniques dominées par la survenue d'évènements thrombotiques (artériel et/ou veineux) et/ou de complications obstétricales associées à la présence persistante d'auto anticorps de type anti phospholipides (aPL)[1]

2. Historique

Les aPL ont été découvert pour la première fois en 1906 par le test de Bordet-Wasserman pendant le diagnostic de la syphilis[2], en utilisant un antigène appelé par la suite «cardiolipine»[3].

En 1952, le terme de fausse positivité pour la syphilis a été décrit [4]. La même année, Conley et Hartmann décrivaient l'existence d'une activité plasmatique in vitro anticoagulante qu'ils dénommaient « anticoagulant circulant » «ACC» [5], devenu, 20 ans plus tard, «anticoagulant lupique »« LA ».

Soulier et Boffa ont rapporté en 1980, une association entre la présence du LA et des manifestations thrombotiques chez des patients lupiques dans leurs description de trois cas de pertes fœtales à répétition[6], appelée dans un premier temps «Syndrome des anticardiolipine»[8], puis SAPL car les anticorps reconnaissaient des phospholipides autres que la cardiolipine[9]. En 1983,un test radio-immunologique a été mis au point pour la détection des aCL[10], remplacé deux ans plus tard par un test Elisa[7].

En 1990, plusieurs cofacteurs associés aux phospholipides ont été identifiés telle que la β2 glycoprotéine I, et qui constitueraient en effet la véritable cible des anticorps[11]. Deux plus tard, Asherson a décrit pour la premier fois le syndrome catastrophique des anti phospholipides (CAPS) [12].

L'ensemble des critères diagnostiques a été affiné en 1998 par les critères dits de Sapporo[13], puis réactualisé lors de la conférence de Sydney dont les recommandations ont été publiées en 2006 [1].

3. Classification

On distingue 3 formes de SAPL :

- Primaire lorsqu'il n'est associé à aucune autre maladie en particulier auto-immune.
- Secondaire s'il est, au contraire, associé à une autre maladie de système et en particulier le lupus érythémateux systémique (LES). Il est cependant plus approprié et préférable de préciser à quelle maladie le SAPL est associé plutôt que d'utiliser le terme générique de "secondaire"[14].
- Syndrome « catastrophique » des anti phospholipides ,qui est une forme d'exacerbation touchant au minimum 3 organes/tissus ou systèmes associée à la présence d'anticorps anti phospholipides[15].

4. Epidémiologie

L'incidence du SAPL est estimée à 5 nouveaux cas par 100 000 personnes par an, avec une prévalence d'environ 40-50 cas pour 100 000 personnes[16]. Cette prévalence semble augmenter avec l'âge.

Dans une étude concernant des patients âgés de 81 ans en moyenne, la prévalence des aCL, d'isotype IgG (seulement) était de 51,6% contre 2,3% chez des patients plus jeunes[17]. Selon l'étude (Euro-APS)[17], [18], le SAPL plus répandu chez le sexe féminin (4.6 femmes pour 1 homme), le SAPL était primaire chez 53,1% des patients, associé à un lupus érythémateux systémique (LES) chez 36.2% et à un syndrome « Lupus-like » chez 5%, mais aussi retrouvé au cours de diverses pathologies (5.7%). S'ils sont souvent associés, le risque d'évolution vers un LES pour les patients présentant un SAPL primaire semble relativement faible : 8%.

Le CAPS qui est une variante plus sévère avec des thromboses micro vasculaires généralisées et une forte morbidité / mortalité, survient uniquement chez 1% des patients atteints du SAPL[18].

5. Physiopathologie

5.1 Origine des anti phospholipides

Les aPL peuvent être d'origine infectieuse (virale, bactérienne) ou issus d'un dérèglement immunitaire [19], mais aussi secondaire à d'autres pathologies (entre autres : cancers solides, drépanocytose, LES) ou bien induits suite à une prise médicamenteuse[20].

5.1.1 Anticorps anti phospholipides et prédispositions génétiques

Conformément à la plupart des maladies à médiation immunitaire, une association génétique est décrite pour le SAPL et les gènes HLA de classe II et ses variants alléliques (DR et DQ) selon les différentes populations (DR4-DQB1 * 0302 pour la population américaine, DR5 pour la population mexicaine)[21].

5.1.2 Anticorps anti phospholipides et facteurs environnementaux

La composante environnementale semble avoir un rôle dans le développement du SAPL[21], [22] celle-ci consiste essentiellement en une variation des facteurs physico-chimiques (radiations UV, températures..) qui sont responsables de la méthylation de l'ADN qui est à l'origine des manifestations épigénétiques dont 42 sites méthylés différentiellement, 17hypométhylés (qui sont corrélés aux signes clinique du SAPL pendant la grossesse) et 25 hyperméthylés ont été trouvés[21].

5.1.3 Anticorps anti phospholipides et syndrome infectieux

Parmi les circonstances pathologiques au cours desquelles des aPL ont été mis en évidence, les infections tiennent une place de choix. La syphilis historiquement, puis de nombreuses autres infections virales aiguës ou chroniques bactériennes et parasitaires seront incriminées **(tableau1)**[23]. L'hypothèse du mimétisme moléculaire entre les agents pathogènes infectieux et la β2GPI pourrait servir d'origine à la production des aPL et, par la suite, à la manifestation d'un SAPL[24].

5.1.4 Anticorps anti phospholipides et iatrogénie médicamenteuse

Certains traitements semblent induire la production d'anticorps anti phospholipides tels que les β-bloquants, chlorpromazine, phénytoine [25].

Tableau 1:Principaux médicaments et principales maladies infectieuses potentiellement associés à la présence d'aPL[25]

Médicaments associés à la présence d'aPL	Maladies infectieuses associées à la présence d'aPL
✓ β-bloquants ✓ Chlorpromazine ✓ Cocaïne ✓ Hydralazine ✓ Interféron α ✓ Phénothiazine ✓ Phenytoïne ✓ Procaïnamide ✓ Pyriméthamine/sulfadoxine ✓ Quinidine ✓ Quinine	✓ Syphilis ✓ Kala-Azar ✓ Leptospirose ✓ Maladie de Lyme ✓ Mycoplasme ✓ Tuberculose ✓ Paludisme ✓ Pneumocystose ✓ Infections virales : ▪ VIH ▪ Epstein-Barr virus ▪ Parvovirus B19 ▪ *Hépatites

5.1.5 Anticorps anti phospholipides et dérèglement immunitaire

Les phospholipides sont des composants ubiquitaires de l'organisme, de ce fait il est très étrange de voir le système immunitaire développer une réaction immunologique contre ces derniers[26]. Le phénomène d'apoptose cellulaire serait à l'origine de ce dérèglement immunitaire, en effet l'un des premiers évènements de l'apoptose consiste en une inversion de l'asymétrie membranaire, exposant les PL anioniques (normalement situé à la face interne des membranes cellulaire) à la surface des cellules donnant ainsi une possibilité aux protéines plasmatiques (β2GPI et prothrombine) de se lier aux PL et constituer une cible pour les aPL [19].

Un défaut de clearance ou un excès de production de cellules apoptiques seraient à l'origine de la stimulation des lymphocytes B auto réactifs qui vont produire des aPL [19], [26].

5.2 Mécanismes physiopathologiques

Le SAPL est une pathologie très hétérogène et sa physiopathologie reste en grande partie méconnue. En effet, le rôle pathogène direct des aPL est rarement démontré malgré l'existence de modèles expérimentaux[27].

Les aPL ont de nombreuses cibles comme les phospholipides anioniques, mais aussi des protéines plasmatiques (cofacteurs) isolées ou liées aux phospholipides anioniques telle que la β2GPI [28]. Cette dernière étant la cible antigénique la plus importante du SAPL[29], elle se lie aux phospholipides anioniques par l'intermédiaire de son domaine 5 entraînant un changement conformationnel de la β2GPI, responsable de l'exposition de son domaine 1.

Le domaine 1 de la β2GPI est alors reconnu par les aPL, entraînant sa dimérisation qui facilitera par la suite l'interaction des complexes β2GPI-antiβ2GPI avec les récepteurs des différentes cibles cellulaires **(figure 1)**[30].

Les aPL peuvent induire la symptomatologie clinique du SAPL (thromboses/complications obstétricales) via plusieurs mécanismes tels que l'interférence dans la cascade de coagulation, l'activation cellulaire (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes) mais aussi via l'activation du système du complément.

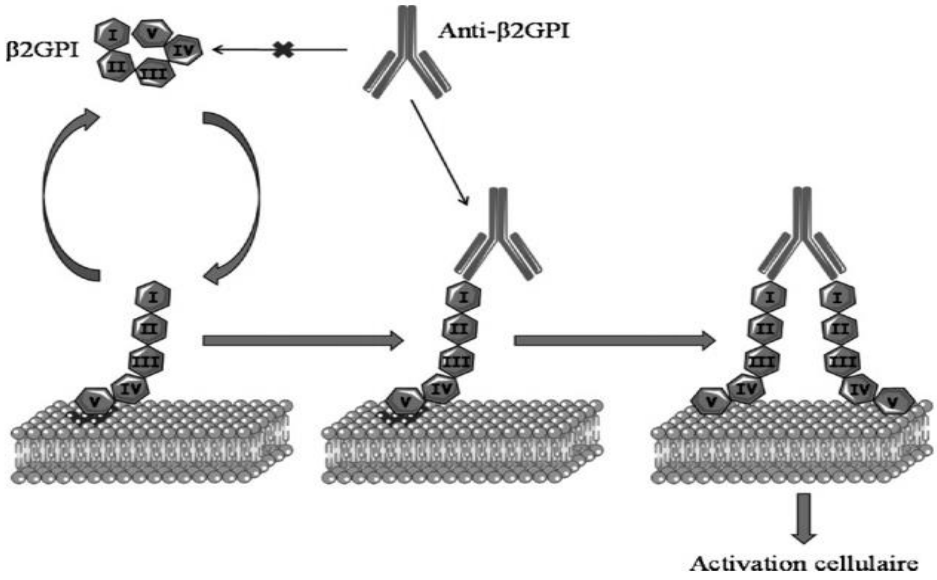

Figure 1 :Modèle général d'activation cellulaire par les anti-β2GPI [20]

5.2.1 Interaction dans la cascade de coagulation

L'augmentation de l'affinité de la β2GPI pour les phospholipides anioniques en présence de l'anti-β2GPI modifie son rôle physiologique d'anticoagulant naturel et affecte la balance dans le sens prothrombotique [31], le mécanisme exacte étant inconnu , plusieurs hypothèses ont été formulées : les anti-β2GPI bloqueraient l'effet inhibiteur de la β2GPI sur la régénération du facteur Xa à la surface des plaquettes , ainsi que l'activation de la protéine C et la protéine C activée qui jouent un rôle d'anticoagulant en dégradant les facteurs Va et Vllla **(figure 2)** [32], de même les anti-β2GPI perturberaient la fibrinolyse en liant l'annexine A2, récepteur endothélial pourvu d'une activité profibrinolytique, empêchant l'activation du plasminogène en plasmine par le tPA [33].

D'autres protéines entrant dans la voie de régulation de la coagulation peuvent être ciblés telles que la prothrombine, le facteur XI, l'annexine V, la protéine S, TFPI[34].

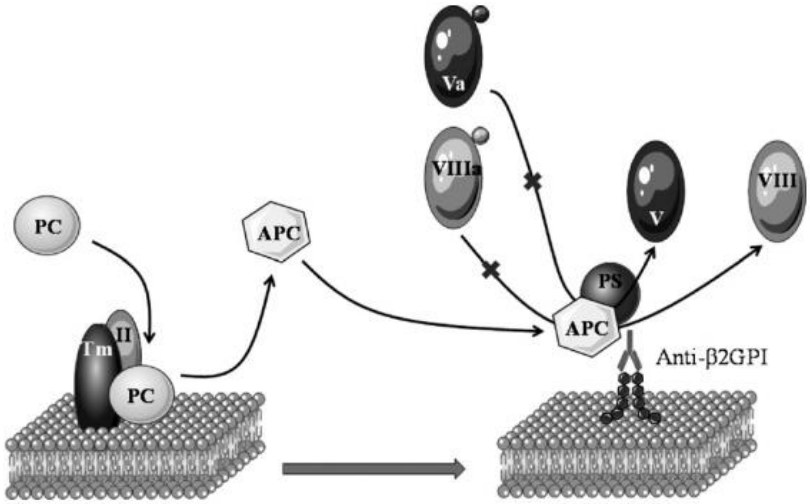

Figure 2 :Modèle d'inactivation du système protéine C/ protéine S par les anti-β2GP1[20].

Tableau 2 : Activités pro coagulantes des aPL[35].

Effets procoagulants
• Inhibition de l'activation de la protéine C • Activation de la voie du FT • Diminution de la protection des membranes par l'annexine V • Inhibition de l'antithrombine • Inhibition de la fibrinolyse • Inhibition du TFPI

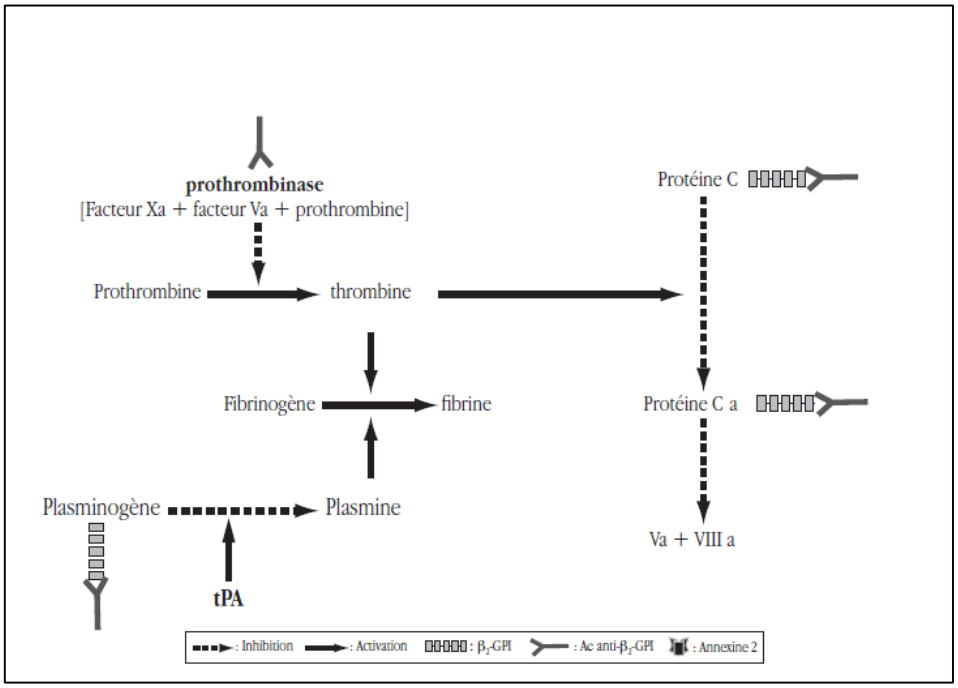

Figure 3 :Mécanismes d'intervention des aPL dans la cascade de coagulation[19].

5.2.2 Activation cellulaire

Les aPL en présence de β2GPI sont capables d'activer les cellules telles que les cellules endothéliales, les monocytes, les plaquettes et les fibroblastes.

- **Activation des cellules endothéliales**

Physiologiquement, les cellules endothéliales sont l'une des principales cibles cellulaires des aPL, elles possèdent un rôle physiologique d'anticoagulant naturel en exprimant à sa surface plusieurs molécules anticoagulantes (héparines sulfates...)

Les anti-β2GPI (couplés à la β2GPI) peuvent réguler à la hausse l'expression de molécules d'adhésions (ICAM-1, VCAM-1, selectine E) et du FT [36] à la surface des cellules endothéliales via des récepteurs protéiques tels que l'annexine A2 [37], TLR4/TLR2 [38], et le MyD88 (molécule adaptatrice du TLR4) [39].

La signalisation intracellulaire se poursuit par la phosphorylation de la p38MAPK et l'activation du NF-κB qui va aboutir à l'expression des molécules procoagulantes et pro-inflammatoires cités sus-dessus et induire un état prothrombotique **(figure 4)**[40].

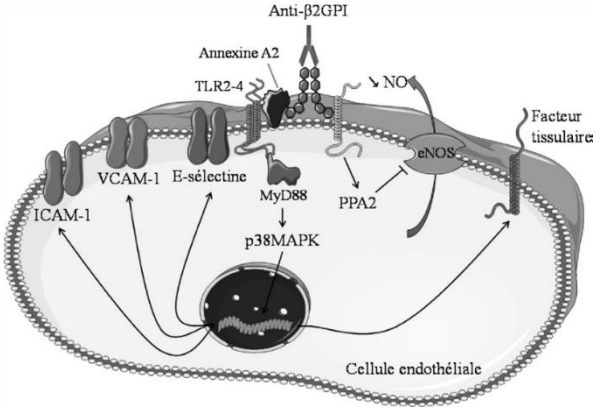

Figure 4 :Modèle d'activation des cellules endothéliales par les anti-β2GP1[20].

- **Activation des monocytes**

Plusieurs travaux ont démontré que le sérum des patients atteints du SAPL avec présence d'anti-β2GPI, présente une forte expression du facteur tissulaire et d'autres molécules pro-inflammatoires dont le TNFα à la surface des monocytes[41].

L'activité pro-coagulante et pro-inflammatoire des monocytes participe à la formation des thromboses. Les voies de signalisation impliquées partagent des effecteurs en commun avec les cellules endothéliales. Ainsi les complexes anti-β2GPI/β2GPI vont se fixer à la surface des monocytes via le complexe TLR2-4/annexine A2 ce qui va engendrer une réponse cellulaire à travers l'activation de la p38MAPK et l'expression du FT et TNFα **(figure 5)** [42].

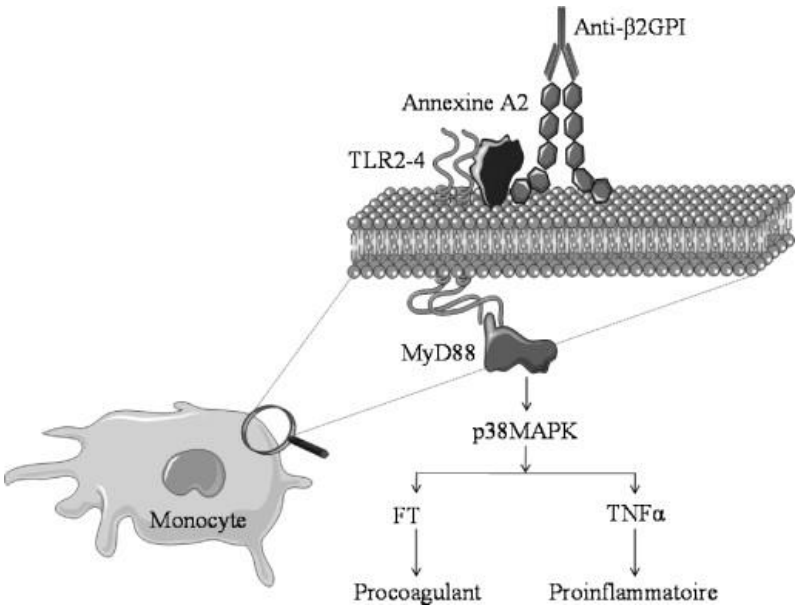

Figure 5 :Modèle d'activation des monocytes par les anti-β2GP1[19].

- **Activation des plaquettes**

Les plaquettes sont impliquées dans l'état prothrombogène des patients atteints du SAPL, qui est principalement dû à l'interaction du complexe anti-β2GPI/β2GPI avec l'apolipoprotéine E (ApoER2´), seul représentant de la famille des récepteur LDL présent à la surface des plaquettes[43]. La signalisation intracellulaire se poursuit par l'activation du récepteur et la production de thromboxane A2[44].

Un autre récepteur semble être impliqué dans l'activation plaquettaire, il s'agit de la sous unité GPIbα, un des membres du complexe GPIb-IX-V qui lie entre autres le FvW, et dont la liaison induit la phosphorylation de la p38MAPKet de la PI3-kinase qui contribue à la production de thromboxane A2 et la stimulation de l'intégrine aIIb3β **(figure 6)**[45], [46].

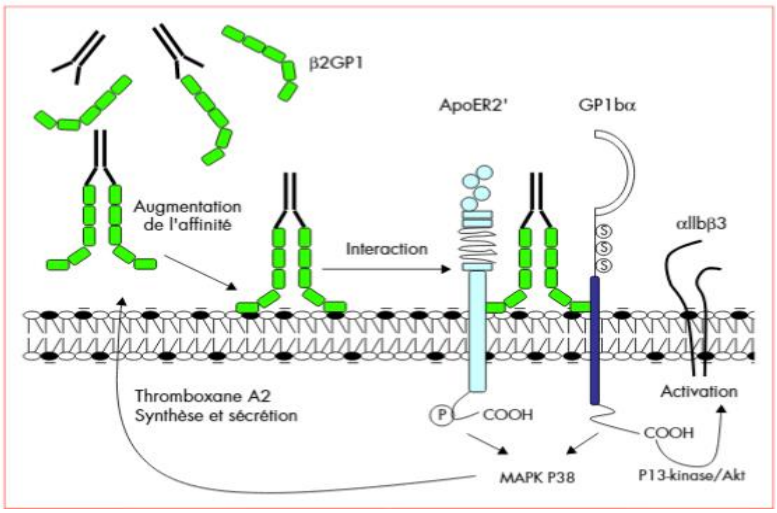

Figure 6 :Modèle de sensibilisation des plaquettes au complexe β2GP1/anti- β2GP1 [45].

5.2.3 Rôle du complément

L'activation du complément est une étape nécessaire à l'induction des effets thrombogènes et obstétricales des aPL in vivo[47]. Des travaux ont démontré que l'activation du complément induit par les aPL permet l'expression du FT sur les neutrophiles grâce au récepteur du fragment C5a [48], ce dernier induit également l'expression du FT sur les monocytes et les cellules endothéliales[49]. De plus, le dépôt du fragment C5b-9 sur la surface endothéliale conduit à la sécrétion de multimères de haut poids moléculaire, du facteur von Willebrand[50], l'expression de la sélectine P[51], et la vésiculation de la membrane plasmique qui expose une surface catalytique pour le complexe prothrombinase **(figure 7)**[52].

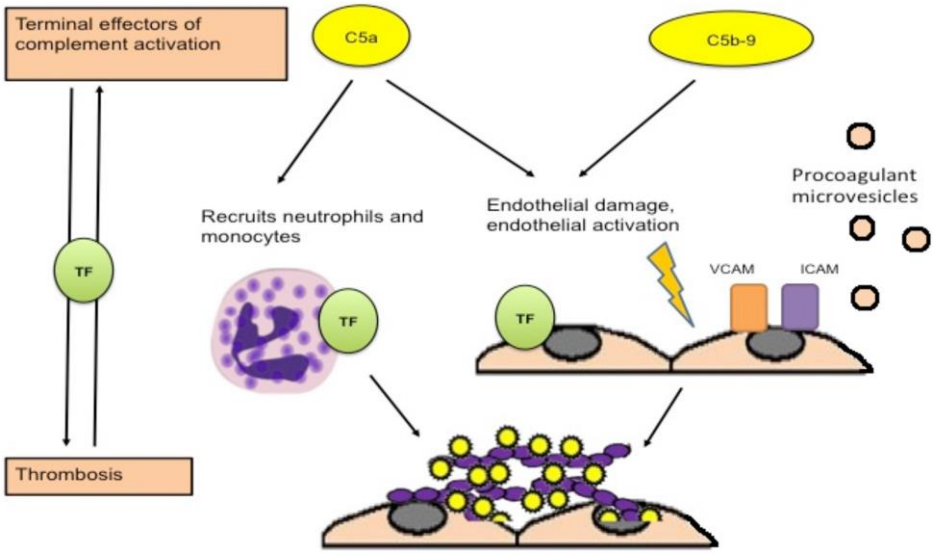

Figure 7 :Modèle d'activation du complément au cours du SAPL [49].

Bien que les aPL soient présents de manière persistante, les événements thrombotiques ne se produisent qu'occasionnellement, ce qui suggère que le développement d'aPL est une étape nécessaire mais insuffisante dans le développement du SAPL et que d'autres facteurs jouent un rôle. De cela émane la théorie du « second hit » qui pousse l'équilibre hémostatique en faveur de la thrombose et pourrait inclure des facteurs exogènes (tels que les infections), des facteurs inflammatoires (tels que des maladies du tissu conjonctif concomitantes) ou d'autres facteurs procoagulants non immunologiques (tels que les contraceptifs ostrogéniques, la chirurgie ou l'immobilité) **(figure 8)** [53].

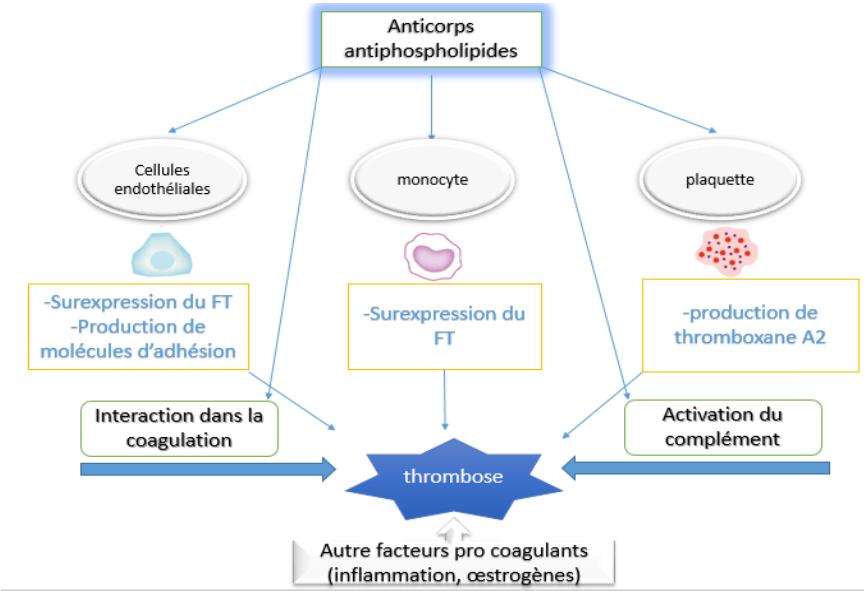

Figure 8: Physiopathologie des thromboses au cours du SAPL [54].

5.2.4 Pathogénie des pertes fœtales

Les pertes fœtales constituent l'une des manifestations cliniques les plus fréquentes du SAPL. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont encore mal connus[55], cependant plusieurs hypothèses ont été émises :

- **Thromboses**

Les phénomènes d'insuffisance placentaire d'origine ischémique, en rapport avec des thromboses et des infarctus placentaires sont liés à des Ac dirigés contre la thrombine[56], la PAP-I ou l'annexine V. La réduction des capacités anticoagulantes de l'annexine V est un des mécanismes potentiels des thromboses *in vivo* induit par les Ac aPL[57]. Ainsi, le déficit en annexine V contribuerait à la thrombose placentaire responsable des avortements spontanés à répétition[58].

- **Prolifération et migration des trophoblastes**

Outre les thromboses, d'autres mécanismes pathogènes médiés par les aPL entravent la placentation, les aPL (en particulier les anti-β2GPI) se lie aux trophoblastes humains et affecte plusieurs fonctions cellulaires in vivo[59], provoquant des lésions cellulaires et une apoptose[60],ainsi qu'une inhibition de la formation et de la prolifération du syncytiotrophoblaste[61], une baisse de la production de gonadotrophine chorionique humaine et une sécrétion anormale des facteurs de croissance[62]. Le mécanisme consisterait en une fixation des anti-β2GPI sur les récepteurs ApoER2′ (LRP8) présents à la surface des trophoblastes, la stimulation de ces derniers supprimerait la migration en réduisant le niveau des molécules pro-migratoires tels que l'IL6 et l'activité STAT3[63], ainsi que la diminution des facteurs de croissance placentaire tel que le PIGF et VEGF[64].

- **Inflammation**

L'inflammation joue un rôle important dans la pathogénèse des complications obstétricales, les aPL peuvent induire la sécrétion par les trophoblastes des facteurs pro-inflammatoires tels que l'IL-1 et l'IL-8 via l'activation du TLR4[62]. Le complément, aussi, à travers son activation par le complexe anti-β2GPI/β2GPI peut avoir des effets néfastes sur le trophoblaste via le recrutement des neutrophiles qui a pour conséquence une production d'espèces oxydative ROS et l'expression du FT à leurs surfaces[60], ainsi qu'une libération excessive du TNF et la

diminution du VEGF qui va engendrer une possible placentation anormale et le développement d'une pré-éclampsie **(figure 9)**[64].

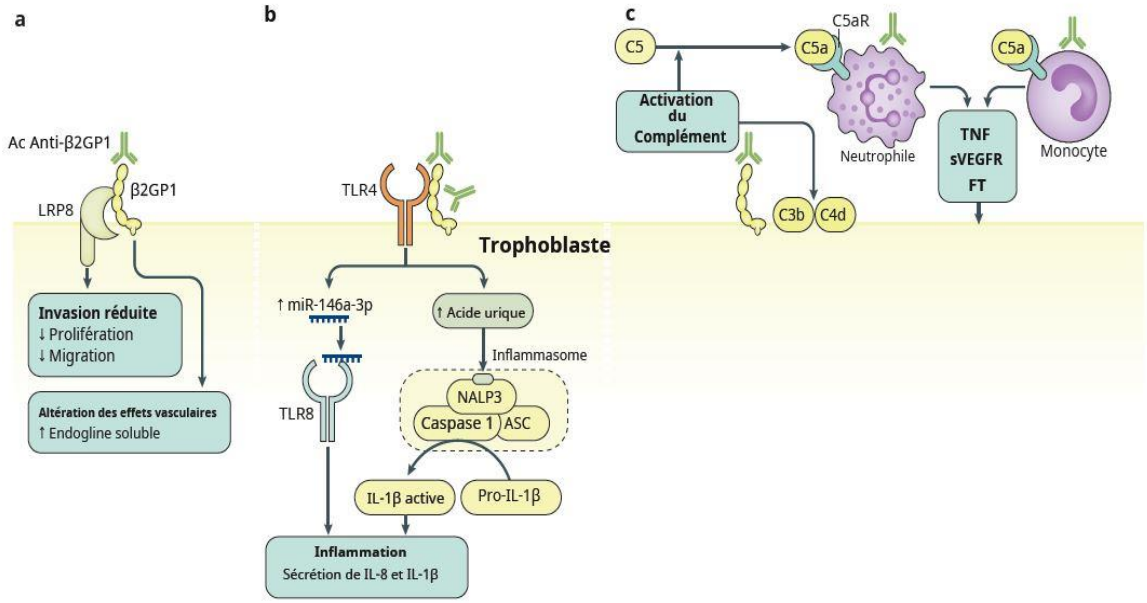

Figure 9: Effets des aPL sur les trophoblastes [65].

6. Manifestations cliniques

Les principales manifestations sont : la formation de caillots à répétition dans les vaisseaux sanguins, un risque élevé de fausses couches chez la femme enceinte, une baisse du taux de plaquettes sanguines (thrombocytopénie), et éventuellement la présence de symptômes variés (neurologiques, cutanés…) qui dépendent directement de la localisation des thromboses[66].

6.1 Manifestations thrombotiques

6.1.1 Thromboses veineuses

Ce sont de loin les plus fréquentes. Les territoires profonds veineux des membres inférieurs sont les plus souvent concernés, mais tous les sites sont possibles. L'attention doit être attirée vers un SAPL d'autant plus que la thrombose veineuse survient dans un territoire inhabituel : veine cave supérieure ou inférieure, veines rénales, veines surrénales, veines mésentériques, veine porte ou veines sus-hépatiques, veines rétiniennes ou veines des sinus veineux cérébraux ou veines superficielles[67], [68]. Ces complications veineuses souvent récidivantes et peuvent se compliquer d'embolies pulmonaires mortelles[69], [70].

Figure 10: Circulation veineuse collatérale thoracique supérieure révélatrice d'une thrombose veineuse sous-clavière gauche.

6.1.2 Thromboses artérielles

Sont moins fréquentes, mais tout aussi polymorphes, touchant presque tous les territoires, en particulier les artères cérébrales, les coronaires, les artères mésentériques, rétiniennes, rénales, hépatiques[71]–[73].

6.2 Manifestations obstétricales

Les complications obstétricales constituent le deuxième évènement majeur du SAPL[74]. Le tableau clinique se caractérise principalement par des fausses couches à répétition et des MFIU[75]. D'autres complications d'origine ischémique peuvent se manifester telles qu'un retard de croissance intra-utérin, un hématome rétro placentaire et un accouchement prématuré pour le fœtus tandis que le risque maternel se résume essentiellement au développement d'une pré-éclampsie et éventuellement d'un syndrome de HELLP[76], [77].

6.3 Manifestations neurologiques

L'atteinte neurologique du SAPL est fréquente, variée et représente une cause majeure de morbi-mortalité de la maladie[78]. La pathogenèse des troubles neurologiques est principalement attribuée à des événements thrombotiques tel que les AVC/AIT[79].

On parle d'un « syndrome de *Sneddon* » lorsque ces derniers sont associés à un livedo racemosa (livedo à grosses mailles ouvertes) **(figure 11)**. D'autres mécanismes ont été proposés, tels que la possibilité pour les aPL de se lier directement aux tissus nerveux, interférant ainsi avec leurs

fonctions[80]. D'autres manifestations neurologiques peuvent être observées au cours du SAPL sans aucune lésion thrombotique telles que les céphalées/migraines chroniques, l'épilepsie, la chorée, les troubles visuels, la myélopathie, le syndrome de type sclérose en plaques et le dysfonctionnement cognitif ont tous été associés au SAPL[81], [82].

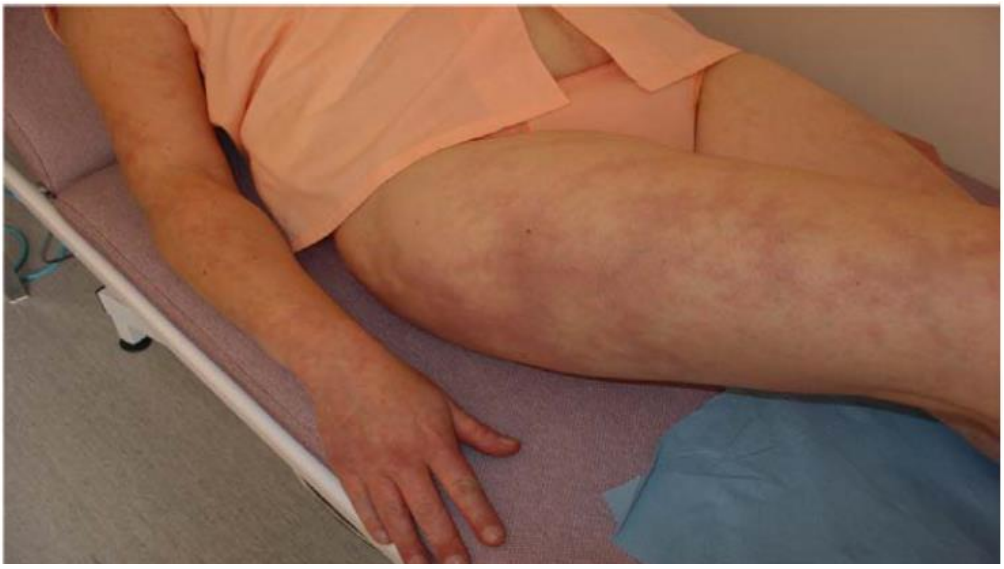

Figure 11: Livedo racemosa au cours du syndrome de *Sneddon*

6.4 Manifestations cardiaques

Les manifestations cardiaques les plus en vues au cours du SAPL sont essentiellement des valvulopathies (insuffisance ou épaississement des valves)[83]. Plus rarement, on peut avoir des atteintes au niveau des artères coronaires[84]. En dehors de ces anomalies, des manifestations de type insuffisances cardiaques, infarctus du myocarde (IDM), endocardites pseudo infectieuses, athérosclérose, hypertrophie ou dysfonction ventriculaire peuvent être retrouvées[85].

6.5 Manifestations pulmonaires

Les embolies pulmonaires (provoquées par le détachement du caillot qui migre dans les artères pulmonaires) sont fréquentes dans le SAPL et sont parfois révélatrices[86]. D'autres évènements peuvent se manifester tels qu'une HTAP (malgré que les rapports entre aPL et hypertension artérielle pulmonaire soient discutés), des hémorragies intra-alvéolaire ou encore un syndrome de détresse respiratoire aigüe[87].

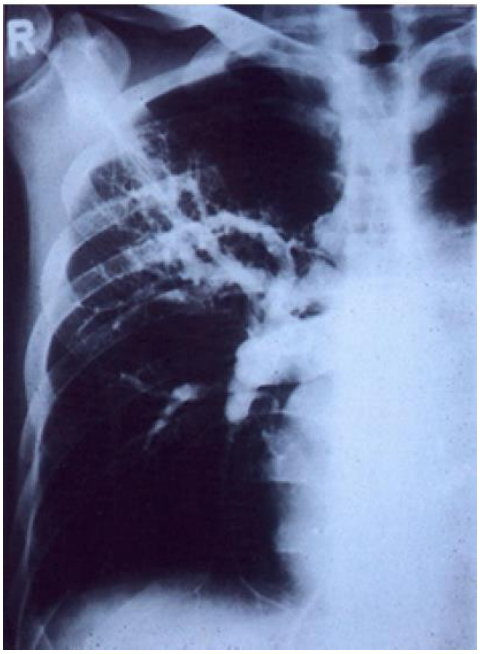

Figure 12: Raréfaction de la vascularisation périphérique du poumon gauche au cours d'une HTAP.

6.6 Manifestations cutanées

Une grande variété de manifestations dermatologiques est décrite au cours du SAPL, le plus retrouvé étant la livedo **(figure 13)**, qui est présent chez 40% des patients atteint du SAPL[88].

Figure 13: Livedo au cours du SAPL

D'autres manifestations ont pu être observées, entre autre des ulcérations cutanées **(figure 14)**, des gangrènes digitales, un syndrome de Raynaud, des nécroses digitales et des hémorragies en flammèches sous-unguéales **(figure 15)**[89]. Ces lésions sont évocatrices du SAPL, mais ne sont pas spécifiques[90].

Figure 15: Hémorragies en flammèches multiples au cours d'un SAPL

Figure 14: Ulcère post-phlébitique compliquant un syndrome des anti phospholipides

6.7 Manifestations osseuses

Des manifestations d'origine osseuse ont récemment été rapportées au cours du SAPL, en effet, des études ont décrit des complications telles que des fractures non traumatiques du métatarse **(figure 16)**, d'ostéonécrose aseptique et plus rarement d'algodystrophies et des nécroses médullaire[91]. La survenue des microthromboses favorisées par les aPL seraient à l'origine de ces manifestations[92].

Figure 16: Radiographie du pied montrant une fracture du troisième métatarsien chez un patient présentant un SAPL.

6.8 Manifestations rénales

Les thromboses peuvent toucher tous les vaisseaux rénaux, en particulier l'artère ou la veine rénale, mais également les artérioles et les capillaires glomérulaires[93], [94]. Une micro angiopathie thrombotique associée à des aPL peut se manifester par une hématurie lente et occulte, une urine protéique (allant de légère à néphrotique) et une insuffisance rénale[95].

6.9 Manifestations hématologiques

6.9.1 Thrombopénie

Le SAPL (primaire ou associé à un lupus) peut être révélé par une thrombopénie habituellement modérée (50 à 100 000/ml)[20]. Les aPL sont fréquemment retrouvées chez les patients initialement diagnostiqués avec un PTI[96].

6.9.2 Anémie

Les aPL pourrait jouer un rôle direct dans la destruction des globules rouges[97]. L'anémie hémolytique semble très rare dans le SAPL primaire, mais plus fréquente dans la forme associée au lupus[98]

6.10 Manifestations digestives

L'atteinte digestive est rare et observée sous forme de thromboses veineuses et artérielles intestinales responsables souvent de tableaux atypiques avec des douleurs et des troubles du transit chroniques[99], pancréatite[100], infarctus splénique[101], nécrose œsophagienne et appendicite[102]. L'atteinte hépatique est la manifestation abdominale la plus fréquente associée au SAPL[98]. Diverses manifestations ont été rapportées notamment le syndrome de Budd-Chiari[103], la cirrhose[104], l'hypertension portale et l'hépatite auto-immune[105], [106].

7. Syndrome catastrophique des anti phospholipides (CAPS)

Il existe une forme rare bien particulière du SAPL , concernant moins de 1 % des patients mais dont le nombre de cas rapportés a nettement augmenté depuis sa description initiale[107]. Il s'agit d'une défaillance multiviscérale secondaire à des thromboses diffuses touchant la microcirculation[108]. Les facteurs déclenchants sont en particulier les infections et les traumatismes[109].

Le CAPS conduit, en quelques jours ou semaines à une défaillance polyviscérale associant notamment : une atteinte rénale responsable d'une HTA souvent maligne, une encéphalopathie, une détresse cardiorespiratoire et diverses manifestations digestives ou cutanées[110].

Les critères de classification du CAPS ont été établis en 2003 et modifiés en 2010 (**tableau 3).**

Tableau 3: Les critères de classification du CAPS[111].

Critères de classification	
1-Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus. 2-Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine. 3-Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu. 4-Confirmation biologique de la présence d'aPL.	
CAPS certain	CAPS probable
-Présence des 4 critères	-Présence des critères 2, 3 et 4 mais atteinte de seulement 2 organes, systèmes ou tissus. -Présence des critères 1,2 et 3, mais absence de confirmation biologique à au moins 12 semaines d'intervalle, due au décès précoce d'un patient jamais testé pour la présence d'aPL avant la survenue du CAPS. -Présence des critères 1, 2 et 4. -Présence des critères 1,3 et 4, avec développement du 3ème événement clinique une semaine à un mois après le début du CAPS, en dépit du traitement anticoagulant

8. Syndrome des anti phospholipides secondaire

Généralement associé au lupus, rarement aux autres connectivites, vascularite systémique ou affections malignes et compte tenu de la diversité des signes cliniques et biologiques SAPL, il est parfois difficile de déterminer s'il s'agit d'un SAPL primaire ou secondaire.

La distinction entre LES et SAPL est donc difficile à établir, d'une part, certains critères de classification du LES peuvent se rencontrer dans le SAPL (protéinurie ou insuffisance rénale par thrombose artérielle ou artériolaire intra rénale ou thrombose des veines rénales, atteinte du système nerveux central post-thrombotique, thrombopénie de consommation ou anémie hémolytique micro thrombotique) et, d'autre part, des aPL sont observés chez 30 à 40 % des malades souffrant de LES indépendamment du SAPL[22]. De ce fait, des équipes ont proposé des critères d'exclusion du SAPL primaire (**tableau 4)**.

Tableau 4: Critères d'exclusion du SAPL primaire[112].

Critères d'exclusion du SAPL primaire
Critères cliniques
-Eruption malaire -Lupus discoïde -Ulcération orale ou pharyngée (sauf ulcération ou perforation de la cloison nasale) -Arthrite franche -Pleurésie, en l'absence d'embolie pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque gauche -Péricardite, en l'absence d'infarctus myocardique ou d'insuffisance rénale marquée
Critères biologiques/immunologiques
-Protéinurie supérieure à 0.5 g/j due à une glomérulonéphrite par complexes immuns prouvée histologiquement -Lymphopénie inférieure à 1000/mm³ -Anticorps anti-ADN natif par radio-immunologie ou immunofluorescence sur Crithidia. -Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles. -Anticorps antinucléaires à un titre supérieur à 1/320.

9. Biologie du SAPL

Le terme « aPL » regroupe une famille très hétérogène d'anticorps circulants qui reconnaissent comme antigène soit directement les phospholipides anioniques ou neutres et /ou des protéines qui leurs sont associées, qu'elles soient plasmatiques ou endothéliales, comme la β2GPI ou la prothrombine **(figure 17)** [35].

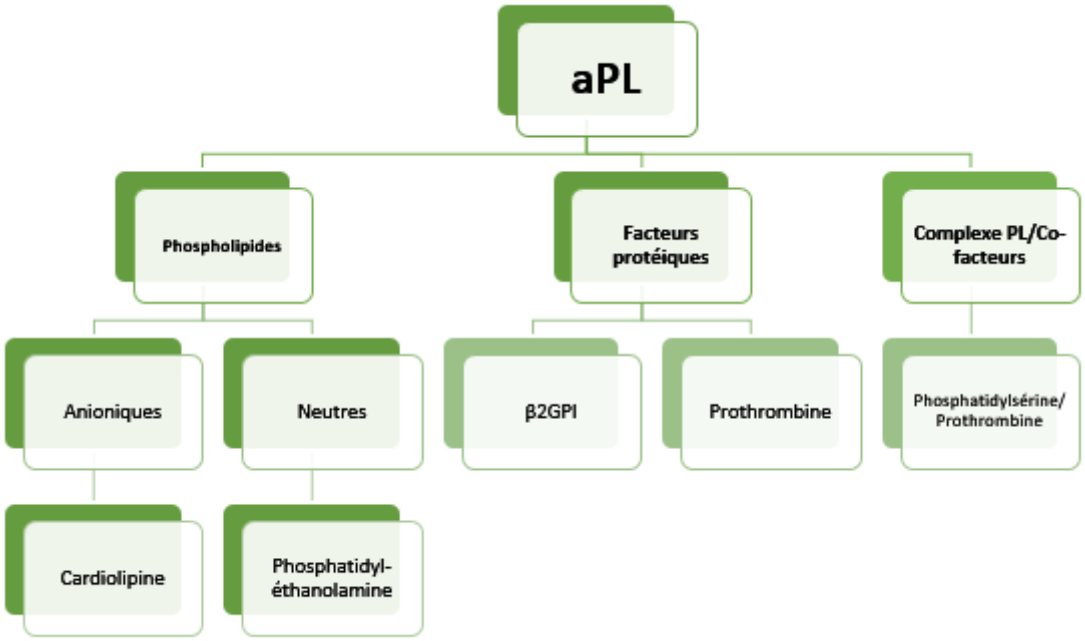

Figure 17: Les diverses cibles antigéniques des aPL[35].

9.1 Les anticorps conventionnels

Il existe trois types d'anticorps dits « conventionnels » observés au cours du SAPL et qui sont les mêmes retenus comme critères biologiques pour le diagnostic [1]

9.1.1 Anticorps anticardiolipine (aCL) :

On décrit deux grands types d'anticorps anticardiolipine :

- Les anticorps dont la fixation à la cardiolipine se fait par l'intermédiaire d'un cofacteur protéique, par exemple la β2GPI et en particulier ceux reconnaissant le domaine 1 qui sont les plus pathogènes[113]. Ils sont essentiellement persistants, d'isotype IgG (IgG-2) qui peuvent être associés aux IgM[114].
- Les aCL proprement dits ou « vrais » : ils se fixent directement à la cardiolipine de façon indépendante de la β2GP1, observés lors des infections ou associée à la prise de certains médicaments[25]. Ils sont d'isotype IgM ou IgG (IgG-3) possédant une faible avidité pour les phospholipides[115]. Ces auto-anticorps seraient peu thrombogènes[114].

Tableau 5: Caractéristiques des anticorps anti cardiolipine[113].

Antigènes cibles	Cardiolipine, acide phosphatidique, phosphatidylsérine, phosphatidylinositol, phosphatidylglycérol.
Isotypes	IgG, IgM et IgA.
Cofacteur	β2GPI
Dépendance an cofacteur	➢ Anticorps dépendants : maladies auto-immunes. ➢ Anticorps non dépendants : maladies infectieuses.

9.1.2 Anticorps anti β2 glycoprotéine I (anti-β2GPI)

La β2GPI est une protéine de 43 kDa et consiste en un ensemble de 326 résidu d'acides aminés[116]. Elle est synthétisée dans le foie mais également dans les cellules endothéliales et placentaires et circule dans le sang à des niveaux variables[117] [118]. Elle est composée de cinq répétitions homologues de la protéine de contrôle du complément, CCP-I à CCP-V [119][120],organisée en cinq domaines « sushi » **(figure 18)** [121]**.**

Ces CCP se trouvent généralement dans les protéines du système du complément et assurent la liaison des facteurs du complément aux virus et aux bactéries[122], [123]

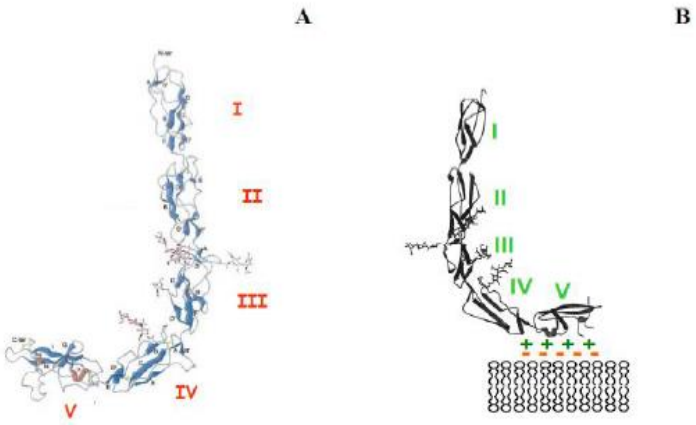

Figure 18: Représentations structurales de la β2GPI. (A) [120]et (B) [119]

La β2GPI est considérée comme la cible antigénique la plus importante des aPL , qu'elle soit sous forme monomérique (cible des anti- β2GPI) ou dimérique (cible des aCL) et représente un facteur de risque indépendant de thrombose et de complications obstétricales [25].

9.1.3 Lupus anticoagulant (LA)

Le terme « lupus anticoagulant » désigne des anticorps polyclonaux de types IgG, IgM et IgA ayant la capacité de prolonger certains tests de coagulation dépendants des phospholipides[35], cette dénomination est inappropriée en raison de son aptitude à provoquer paradoxalement des évènements thrombotiques in vivo mais aussi de sa survenue dans un autre cadre que celui du lupus (non spécifique du LES)[118].

Le LA regroupe des anticorps qui différent par leurs dépendances ou non à la présence de cofacteurs plasmatiques, par la nature de ces cofacteurs et par leurs implications dans les complications thrombotiques **(figure 19)** [118] :

- Les LA non dépendants en cofacteur sont, comme les aCL, retrouvés essentiellement au cours des infections.
- Les LA dépendant de cofacteurs, ces cofacteurs sont représentés par plusieurs protéines plasmatiques, en premier lieu la β2GPI, qui sont considérés comme les plus associés à un risque de thromboses et les plus impliqués dans la pathogénie thrombotique [124].

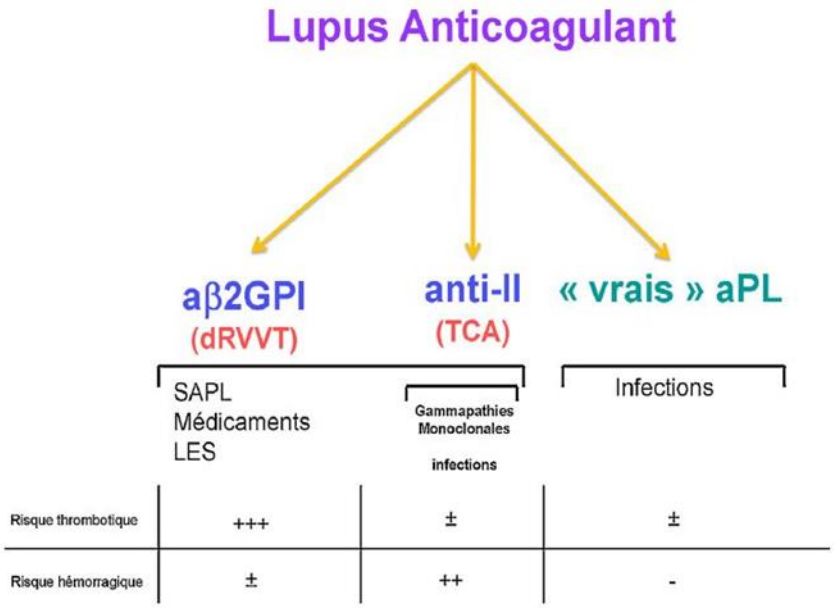

Figure 19: Anticorps induisant une activité lupus anticoagulant[125]

9.2 Les anticorps non conventionnels

Ces anticorps sont appelés non conventionnels car ils ne figurent pas dans les critères de diagnostic [1] :

9.2.1 Anticorps anti-prothrombine

La prothrombine humaine, ou facteur II, fait partie du complexe prothrombinase avec les facteurs Va, Xa et la phosphatidylsérine en présence du calcium[126]. C'est sur la partie N terminale de la prothrombine (domaine GLA) que se trouve le site de liaison aux phospholipides anioniques [127]

Il existe deux populations d'anticorps anti-prothrombine : ceux dirigés contre la prothrombine (aPT) et ceux dirigés contre le complexe phosphatidylsérine-prothrombine (aPS/PT) [128]

L'intérêt clinique de ces anticorps n'a pas été encore établi et leur présence a été décrite dans de nombreuses situations cliniques autres que le SAPL[127] [129]. Les propriétés fonctionnelles de ces anticorps sont très dépendantes de leurs affinités : on lui décrit un rôle inhibiteur d'une part sur la formation du complexe prothrombinase en empêchant la fixation d'autres facteurs de la coagulation aux phospholipides anioniques[130] ,et d'autre part impliqué dans la réduction de l'activité anticoagulante de la protéine C activée augmentant ainsi le risque de thrombose[131].

9.2.2 Anticorps antiphosphatidyléthanolamine (aPE)

La phosphatidyléthanolamine est un phospholipide neutre présent au niveau du feuillet interne de la membrane cellulaire jouant un rôle important au cours de nombreuses étapes de la coagulation, en particulier dans la voie de la protéine C [132].

Comme les aCL, les aPE peuvent interagir avec la PE seule ou associée à des protéines plasmatiques en particulier les KHPM [133], et d'autres cofacteurs tels que le facteur XI et la prékalicréïne [134].

Les aPE ont été associés significativement à la présence de pertes fœtales récidivantes et certaines thromboses[135], [136], [137].

9.2.3 Anticorps anti-annexine V

L'annexine V est une protéine placentaire retrouvée en faible quantité dans le plasma. In vitro, elle exerce une puissante activité anticoagulante en formant un bouclier protecteur à la surface des phospholipides qui va diminuer l'interaction entre les PL anioniques et les enzymes de la coagulation empêchant ainsi l'activation plaquettaire et la formation du thrombus. Ces anticorps ont été détectés au cours du SAPL compliqué de thromboses mais surtout de pertes fœtales[138].

9.2.4 Anticorps dirigés contre la protéine C ou la protéine S

La protéine C activée et son cofacteur la protéine S sont des régulateurs physiologiques de la **c**oagulation en inhibant les facteurs Va et VIlla. Ces anticorps sont décrits chez des patients ayant un SAPL[139].

9.2.5 Autres anticorps non conventionnels

D'autre anticorps ont été décrits de façon anecdotique chez des patients ayant des anomalies cliniques du SAPL : anti-facteurs X, Xl, XlI, anti-thrombomoduline et récemment anti-TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire)[139]

9.2.6 Anticorps antinucléaires

Les anticorps antinucléaires comme les anti-DNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm/RNP, anti-Sm et anti-JO1 sont présents chez quelques des patients atteints d'un SAPL secondaire[140]. Ces anticorps ne sont pas spécifiques au SAPL mais aux autres maladies auto-immunes associées [141], [142].

10. Critères diagnostiques du SAPL

Les critères diagnostiques du SAPL dits « de Sapporo » élaborés lors du 8ème symposium international sur les aPL de 1998 (ISAPA)[13]ont été remplacés par ceux de Sydney (11ème ISAPA) publiés en 2006[1].

Tableau 6: Critères cliniques et biologiques de diagnostic du SAPL[17].

Critères cliniques	
Thromboses vasculaires	-Au moins un épisode clinique de thrombose artérielle et/ou veineuse
Complications obstétricales	-Au moins une mort fœtale inexpliquée au-delà de la 10e semaine d'aménorrhée -Au moins une naissance prématurée avant la 34e semaine d'aménorrhée (due à une éclampsie, une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire) -Au moins 3 fausses couches spontanées consécutives avant la 10e semaine d'aménorrhée
Critères biologiques	
LA	-Allongement des tests de coagulation plasmatique, selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)
aCL	-Présence (sérum ou plasma) d'anticorps aCL isotype G et/ou M à des taux moyens à élevés (taux > 40 GPL ou > 40 MPL ou > 99e percentile), détecté par un test ELISA
anti-β2GPI	Présence (sérum ou plasma) d'anticorps anti-B2GPI isotype G et/ou M (taux > 99e percentile), détecté par un test ELISA

Une autre classification des patients en 4 sous-types biologiques a été proposée en fonction du type et du nombre des marqueurs biologiques présent :

Tableau 7: Classification des patients selon le type et le nombre d'aPL présents[143]

○ **Type I :** présence d'au moins deux critères biologiques
○ **Type II :** présence d'un seul critère biologique **Type IIa :** présence d'un LA isolé **Type IIb :** présence d'un aCL isolé **Type IIc :** présence d'un anti-β2GPI

11. Tests de détection des aPL

Les critères biologiques du SAPL sont basés sur 3 tests : la recherche du LA effectuée par des tests de coagulation, la recherche des aCL et des anti-β2GPI détectés par des tests immunologiques en utilisant des cibles antigéniques d'origine humaine purifiée (β2GPI) ou purifiée (CL) [125].

11.1 Tests immunologiques

11.1.1 Anticorps anti cardiolipine (aCL)

Les tests ELISA aCL conventionnels ou les tests immunologiques plus récents (chimioluminescence[144], billes multiplex [145]), mettent en évidence, sans permettre de les distinguer, au moins trois types d'anticorps :

- Anticorps reconnaissant le domaine 1 de β2GPI ;
- Anticorps reconnaissant les autres domaines de la β2GPI ;
- Anticorps reconnaissant uniquement la cardiolipine de façon indépendante de la β2GPI (« vrais » aCL) ;

Les test ELISA aCL ne détectent pas les anticorps dirigés contre la prothrombine, ces derniers sont détectés par un ELISA spécifique[1].

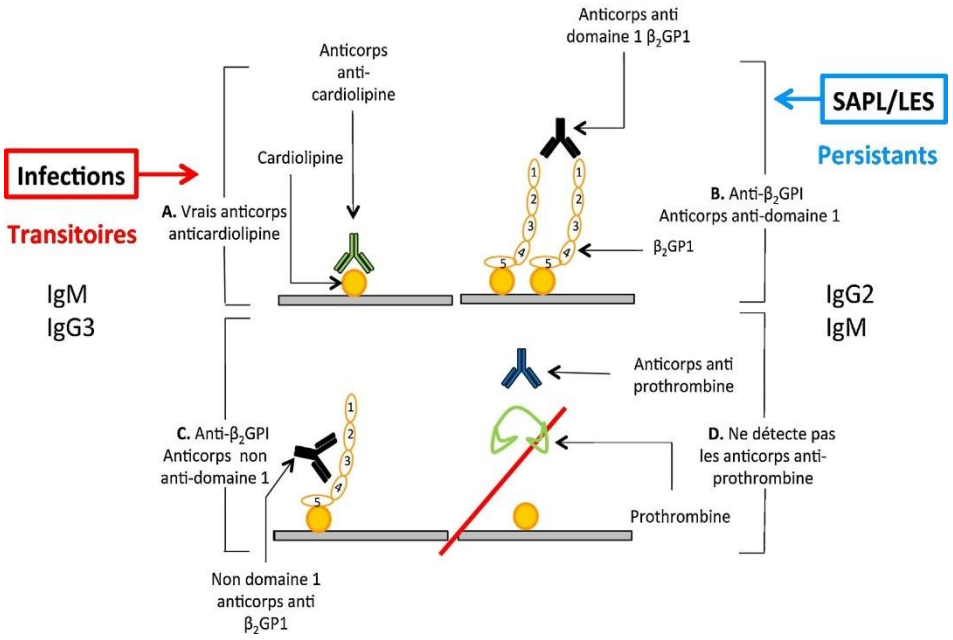

Figure 20: Anticorps détectés par l'ELISA aCL [125].

11.1.2 Anticorps anti β2-glycoprotéine I (anti-β2GPI)

- ✓ Principale cible antigénique des aPL du SAPL.
- ✓ L'antigène utilisé dans ces tests Elisa ou apparentés doit être de la β2GPI humaine purifiée et non pas recombinante.

L'apparente simplicité de cette ELISA par rapport à l'ELISA aCL avait fait espérer une standardisation plus aisée mais une étude récente a montré qu'il existait une grande variabilité d'accessibilité de la séquence peptidique du domaine 1 reconnue par les anticorps pathogènes parmi les kits commerciaux[146].

La spécificité du test ELISA anti-β2GPI pour le diagnostic du SAPL est meilleure que l'ELISA aCL[23], car elle ne détecte pas les aPL présents dans les infections (« vrais » aCL). Cette meilleure spécificité s'accompagne d'une sensibilité plus faible[147].

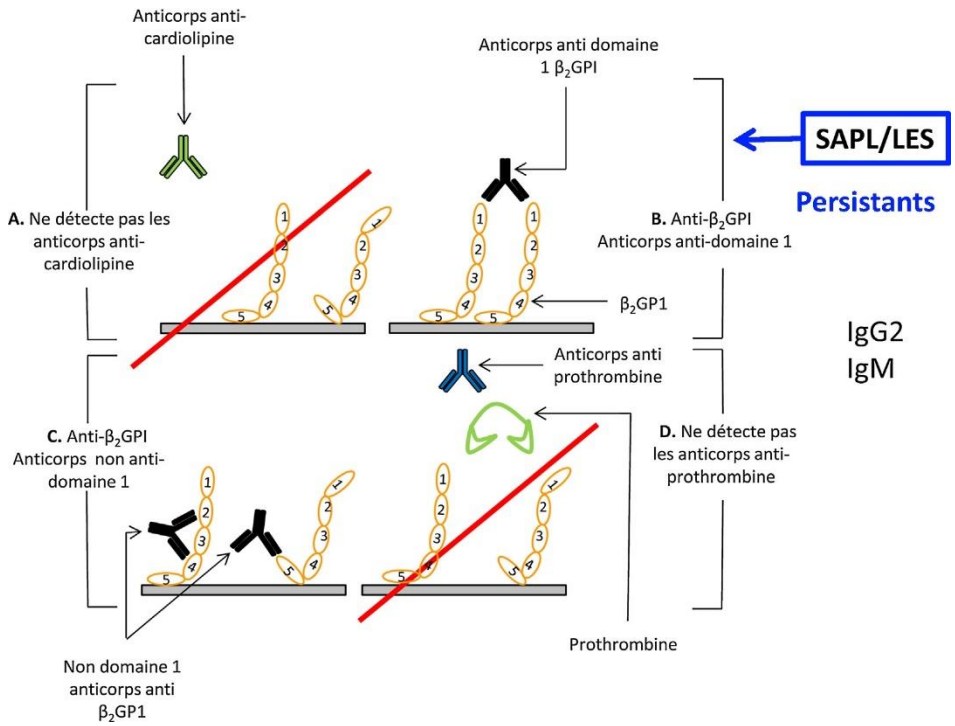

Figure 21: Anticorps détectés par l'ELISA anti-β2GPI[125].

D'autres méthodes de détection plus sophistiquées peuvent être utilisées, ces dernières reposent sur le dosage multiplex des anticorps anti phospholipides par immunofluorimétrie sur billes qui, contrairement à la technique ELISA, sont des techniques automatisables (technologie Luminex ®).

La technique consiste en une liaison des cibles antigéniques de différentes natures (d'origine synthétiques ou humaines purifiées) à des billes de polystyrène comportant deux marqueurs

fluorescents à des concentrations différentes permettant de différencier plusieurs types de billes dont chaque type porte un auto-antigène différent permettant de capturer autant d'auto-anticorps. [171]

11.1.3 Discordances aCL/anti-β2GPI

Le diagnostic biologique est simple en cas de triple positivité ; mais en cas d'une positivité dissociée en aCL et anti-β2GPI d'interprétation des résultats sera plus complexe [125]:

Tableau 8: Discordances aCL/anti-β2GPI[125].

aCL+/ β2GPI -	aCL-/ β2GPI +
✓ Anti-β2GPI indépendants : infections, tumeurs ✓ Manque de sensibilité de l'Elisa β2GPI car la forme monomérique de la B2GP1 est difficile à extraire [23]. ✓ Anti-β2GPI ne reconnaissant que la β2GPI animale (pour les tests effectués avant 2000)	✓ Épitope au niveau du site de liaison aux phospholipides (domaine V) ; ✓ Anti-β2GPI ne reconnaissant que la β2GPI humaine (pour les tests effectués avant 2000).

11.1.4 Les isotypes recherchés

Les anticorps prédominants chez les patients avec un SAPL sont d'isotype IgG et semblent être associés de façon plus importante aux événements thrombotiques que les IgM[148]. Certaines patientes présentant un SAPL purement obstétrical, présentent une positivité IgM de façon isolée.

Pour les IgA, la classification de Sydney n'intègre pas ces anticorps dans le diagnostic, faute d'arguments suffisants [149].

11.2 Test de coagulation : Anticoagulant lupique (LA)

LA présent dans le plasma, à au moins deux occasions espacées d'au moins 12 semaines, détecté selon les recommandations de l'ISTH[150].

Selon les recommandations de l'ISTH apparues en 1995, la recherche d'anticoagulants circulants de type lupique est basée sur 4 étapes successives [151]:

- Une étape de dépistage basée sur l'allongement de tests de coagulation.
- Une étape de recherche de l'effet inhibiteur qui est révélé par une absence de correction des tests de coagulation par l'ajout de plasma témoin évaluée sur l'index d'anticoagulant circulant ou de Rosner.
- Une étape de confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur par correction de l'allongement des tests de coagulation après ajout de phospholipides.
- Une étape d'exclusion des diagnostics différentiels, notamment en cas d'allongement significatif du TCA.

Les recommandations de l'ISTH pour la recherche de LA ont été mises à jour en 2009 en précisant que les tests de dépistage à utiliser sont en priorité le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) et un temps de céphaline avec activateur (TCA) utilisant un réactif sensible au LA[150].

11.3 Contraintes pré-analytiques et interférences

Les contraintes pré-analytiques :

- La qualité du prélèvement et des étapes pré-analytiques est déterminante, le patient doit être prélevé avant toute mise sous anticoagulant
- Les AVK et les héparines peuvent interférer avec les différents tests.
- L'influence des nouveaux anticoagulants oraux, inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban ou Xarelto®) ou de la thrombine (dabigatran ou Pradaxa®), n'est pas connue[152].
- Sous AVK, le prélèvement doit être effectué une à deux semaines après leur arrêt (le relais doit se faire avec HPBM) ou dès que l'INR est inférieure à 1,5.
- Sous HPBM le prélèvement doit se faire au moins 12 heures après la dernière injection.
- Si l'arrêt des AVK n'est pas possible et que l'INR est compris entre 1,5 et 3,0 une dilution à parts égales du plasma du patient avec un pool de plasma normal peut être pratiquée.
- Le patient doit également être prélevé à distance d'un évènement thrombotique.

Tableau 9: Interférences analytiques et pièges pour l'interprétation des tests diagnostiques du SAPL [150].

	Test immunologique	Lupus anticoagulant
Faux positifs	-Complications obstétricales : peuvent induire des aCL de faible taux transitoires. -Hypergammaglobulinémie. -Facteur rhumatoïde.	-Phase aiguë de la thrombose. -Syndrome inflammatoire. Ces situations induisent une augmentation de la CRP qui a la faculté de se lier aux phospholipides anioniques et de gêner les réactions de coagulation in vitro.
Faux négatifs	-Lors du dernier trimestre de grossesse, il existe un risque de faux négatif par dilution des anticorps.	-Phase aiguë de la thrombose -Syndrome inflammatoire -Grossesse Ces situations induisent une augmentation du facteur VIII pouvant masquer un allongement des temps de Coagulation.
AVK	Aucune interférence.	Les tests de coagulation sont directement réalisés sur un mélange du plasma du patient avec un plasma témoin (mélange M + T). Il existe un risque de faux négatif par dilution de l'anticorps.
HNF		Il n'est pas recommandé de rechercher un LA tant que le temps de thrombine est allongé. La présence d'HNF est en effet responsable d'allongement des temps de coagulation à l'origine d'un risque de faux positif
HBPM		La recherche de LA doit se faire en résiduel (12 à 24 h après la dernière injection). La présence d'HBPM est responsable comme les HNF d'allongement des temps de coagulation avec risque de faux positif.
AOD		Les AOD allongent les tests de coagulation in vitro. Il est recommandé d'attendre au moins 72h après la dernière prise d'AOD pour la recherche de LA afin d'éviter les faux

12. Traitement

Le traitement est essentiellement symptomatique et repose sur l'administration d'anticoagulants dans le but d'empêcher les complications liées aux phénomènes thrombotiques.

12.1 Prévention primaire

a) Sujets ayant des aPL, asymptomatiques sur le plan vasculaire :

L'installation d'un traitement, en présence d'aPL sans manifestations thrombotiques reste empirique, selon les recommandations [153]:

- L'aspirine à une dose anti-agrégante (100mg) peut être utilisée dans le cadre d'une prophylaxie thrombotique chez les patients ayant un profil d'aPL à haut risque, en plus d'un contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires ;
- Pour certains auteurs le sujet asymptomatique ne doit pas être traité.

b) Patients lupiques ayant des aPL**:**

- la prescription d'aspirine en prévention primaire est recommandée chez les patients avec un LES porteurs d'un LA ou d'aCL persistants à un taux significatif[153].
- La prescription de l'hydroxychloroquine (200–400 mg/jour) est aussi recommandée [133]

12.2 Traitement des thromboses constituées

Le traitement vise surtout à empêcher la formation de caillots en fluidifiant le sang. Ce traitement à la phase aiguë peut faire appel à un traitement par HNF ou HBPM avec un relais AVK (comme Warfarine).

12.3 Prévention secondaire au cours du SAPL

La prévention des récidives thrombotiques constitue le premier objectif thérapeutique du SAPL du fait du risque élevé des récidives thrombotiques [22]. Les recommandations les plus récentes, proposent :

- En cas de première thrombose veineuse : débuter un traitement par AVK avec un INR cible compris entre 2 et 3.
- En cas de première thrombose artérielle : débuter un traitement anticoagulant par AVK avec un INR cible entre 3 et 4 ou d'utiliser une association d'antiagrégant et d'AVK (INR cible : 2 et 3) [153], [154].

NB : L'arrêt du traitement expose les patients à un risque important de récidive d'épisodes thrombotiques, voire même à un risque de développer une forme grave (CAPS).

Pour les patients dont la prise en charge est difficile du fait de thromboses récidivantes, de fluctuations de l'INR, de saignement majeur ou de risque important de saignements graves, les alternatives sont :

- HBPM au long cours,
- Hydroxychloroquine ou les statines (rosuvastatine)

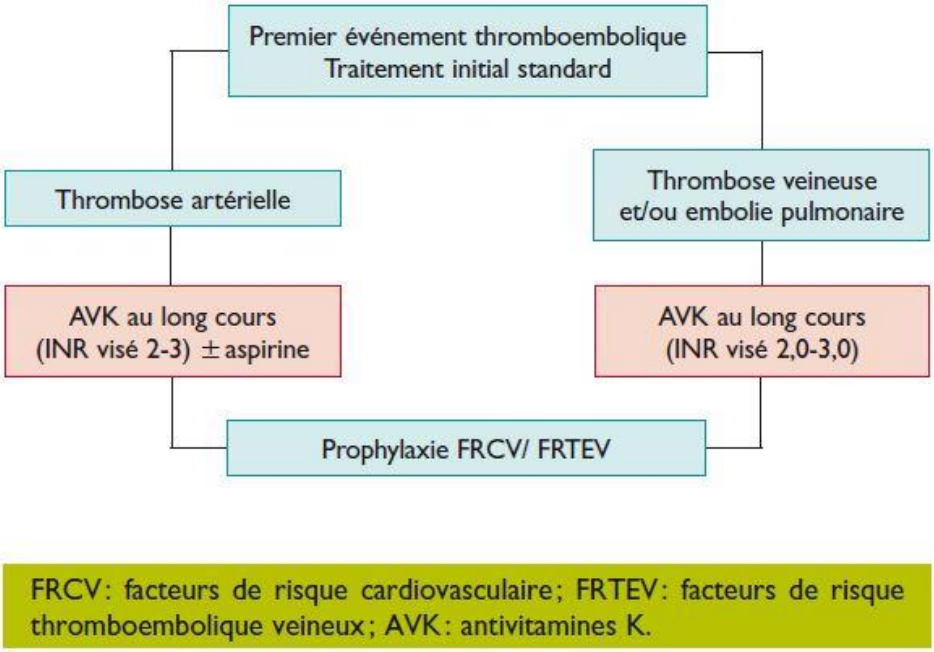

Figure 22: Propositions thérapeutique pour patients SAPL +[155].

12.4 Prise en charge du SAPL obstétrical

L'objectif du traitement au cours de la grossesse chez une femme ayant un SAPL défini est de prévenir les complications à la fois fœtales et maternelles

Le protocole repose sur l'association d'un traitement anticoagulant et anti -agrégeant[156], [157], le taux de grossesse menée à terme est évalué à près 70% en cas de surveillance stricte et adaptée du traitement [153], [156], [157].

- En cas d'antécédent de fausses couches spontanées (FCS) à répétition : association héparine et aspirine (HBPM souvent préférer à l'HNF)[156], [157], l'aspirine est arrêtée à la fin du huitième mois de grossesse (36 semaines)
- En cas d'antécédent de MFIU, de pré-éclampsie ou syndrome de HELLP :l'attitude consensuelle est alors de proposer l'association aspirine et HBPM à dose prophylactique ou intermédiaire[54], [158].
- En cas d'antécédent de thrombose (SAPL artériel ou veineux) : HBPM à dose curative associée à de l'aspirine à dose anti-agrégante (les AVK sont contre-indiques)[157]

Le traitement chez les femmes ayant une biologie anti phospholipides isolée :la majorité des spécialistes introduisent un traitement par aspirine.

L'adjonction d'une HBPM peut se discuter lorsqu'il existe une biologie anti phospholipides « forte » (triple positive)

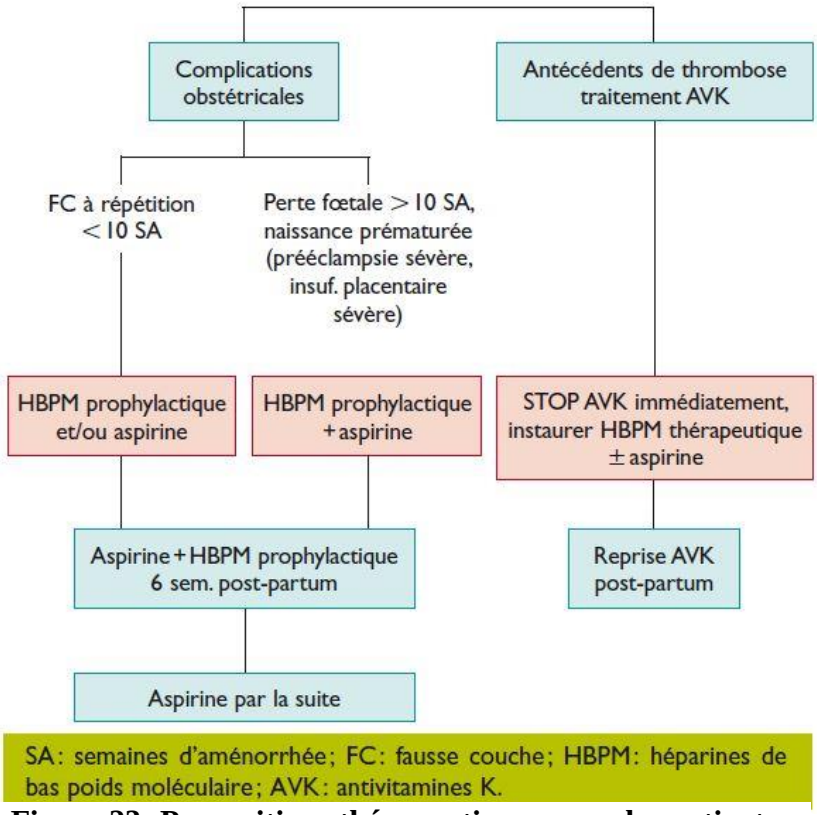

Figure 23: Propositions thérapeutiques pour les patientes SAPL + en cas de grossesse[155].

12.5 Prise en charge d'un SAPL associé à un LES

En cas d'association du SAPL à un lupus, il est nécessaire de traiter le lupus avec des corticoïdes comme la prednisone. L'hydroxychloroquine, également utilisée pour lutter contre l'inflammation, cyclophosphamide également[155].

12.6 Traitement de syndrome catastrophiques des anti phospholipides (CAPS)

L'objectif est de [159] :

- Traiter tous les facteurs précipitants (antibiothérapie en cas d'infection, exérèse si possible de l'organe nécrose).
- Prévenir et traiter tout événement thrombotique : traitement par héparine non fractionnée HNF suivie par un traitement par les AVK, en cas d'une insuffisance rénale les HBPM peuvent être préférées à l'héparine non fractionnée
- Supprimer « l'orage » cytokinique :
  - Les échanges plasmatiques.
  - Les immunoglobulines intraveineuses.
  - Le cyclophosphamide en cas LES associée.

PARTIE PRATIQUE

Rappel des objectifs :

Objectif principal :

-Etablir les profils clinico-biologiques des patients présentant des anticorps anti phospholipides ainsi que la distribution de ces derniers selon les paramètres démographiques et cliniques.

Objectifs secondaires :

-Évaluer l'impact des anticorps antinucléaires sur les manifestations clinico-biologiques des patients présentant des anticorps anti phospholipides.

-Rechercher les associations entre les différents paramètres étudiés (démographiques, cliniques et biologiques).

PATIENTS ET METHODES

I. Patients

1. Population étudiée

Notre étude descriptive et rétrospective a porté initialement sur 639 patients suspectés d'être atteints d'un SAPL, provenant des différents services hospitaliers et non hospitaliers (externe), admis sur une période s'étalant du 1 janvier 2019 au 31 décembre 2020 au niveau de l'unité d'immunologie du laboratoire central du CHU Nadir Mohammed – Tizi Ouzou, après avoir tenu compte des critères d'inclusion et d'exclusion, 93 patients éligibles ont été retenus pour constituer notre population.

2. Critères d'inclusion

- Patients présentant des signes cliniques évocateurs (manifestations thromboemboliques et fausses couches répétitives) et non critères (manifestations rhumatologiques, photosensibilités, atteints rénales…) du SAPL.
- Patients lancés pour l'identification des aPL.

3. Critères d'exclusion

- Fiches de renseignements incomplètes (manque de données démographique, cliniques ou biologiques
- Patients qui n'ont pas fait objet de la caractérisation des aPL
- Patients qui présentent des taux d'aPL inférieur au seuil de positivité.

NB : les valeurs seuils de positivité prises en considération sont celles retrouvées dans les kits de dosage (ELISA QUANTA Lite TM) et non celles émanant des critères de diagnostic international (SYDNEY 2006).

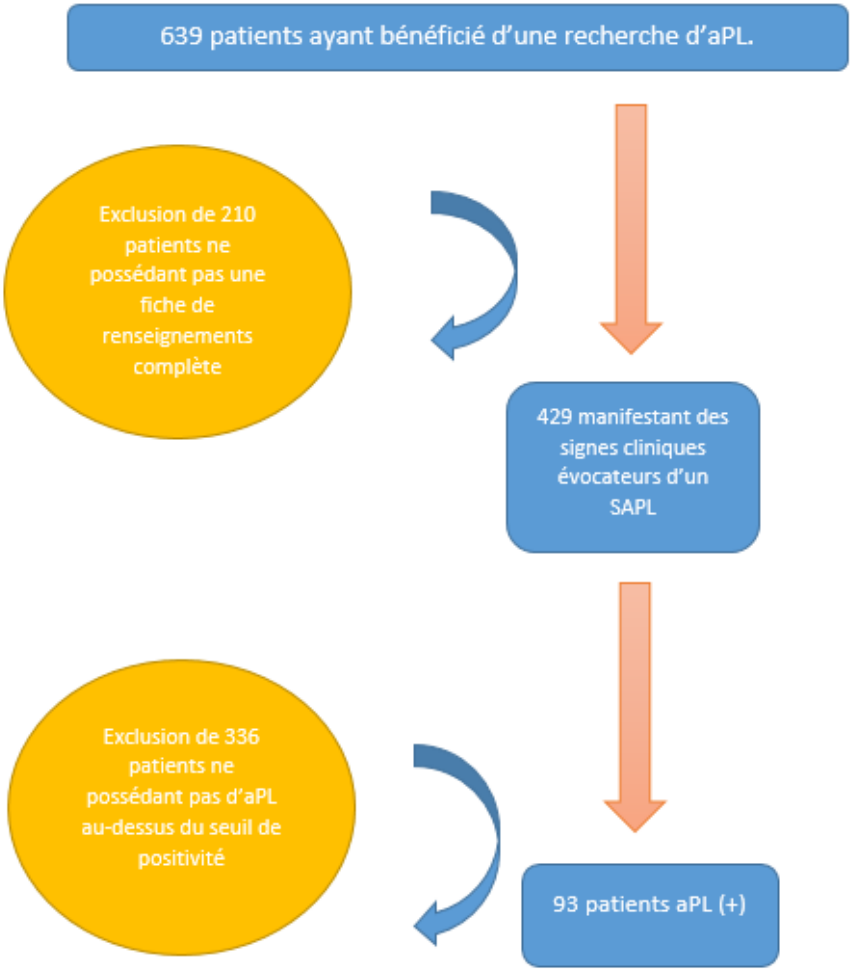

Figure 24: diagramme décisionnel

4. Recueil de données

- Les données cliniques et démographiques ont été recueillies à l'aide d'une fiche de renseignements comportant les informations nécessaires. (**Annexe 1)**
- Les résultats du dosage immunologique ont été recueillis à l'aide d'un bilan d'auto-immunité. **(Annexe2)**

II. Méthodes

1. Prélèvements

Le prélèvement s'effectue sur sang veineux recueilli dans un tube sec qui sera laissé à température ambiante. Après coagulation du sang (au bout de 3 à 4 heures), les tubes seront centrifugés à 3500 tours/min pendant 5 min afin de séparer le sérum qui servira de matrice pour la recherche des anticorps anti phospholipides.

NB : le prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements clinique.

2. Démarche diagnostique

Notre population a été sujette principalement à 2 dosages immunologiques :

1-Identification des anticorps anti phospholipides : recherche des aPL et leurs différents isotypes B2GP1/aCL par une technique ELISA (QUANTA Lite TM)

2-Recherche et identification des anticorps anti-nucléaires (anti-DNA, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Sm, anti-Sm/RNP, anti-Scl-70, anti-Jo-1) par technique ELISA (QUANTA Lite TM ANA)

3. Méthode de dosage : ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)

3.1 Principe

La technique ELISA est une technique immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps.

Ce test se réalise en 3 étapes :

-Première étape : consiste à fixer l'anticorps à doser par ajout du sérum dilué du patient, une incubation est nécessaire afin de permettre la liaison Ag-Ac suivi d'une série de lavages afin d'empêcher les liaisons non spécifiques.

-Deuxième étape : consiste à fixer l'anticorps de détection ou conjugué (Ig humaine couplé à une enzyme), une incubation est nécessaire afin de permettre la liaison du conjugué au complexe Ag-Ac formé dans les puits, des lavages sont ensuite faits afin d'éliminer le conjugué non fixé.

-Troisième étape : consiste à révéler les anticorps fixés via l'ajout d'un substrat chromogène, l'intensité de la coloration (mesuré par densité optique) est proportionnelle à la teneur en anticorps dans le sérum à doser.

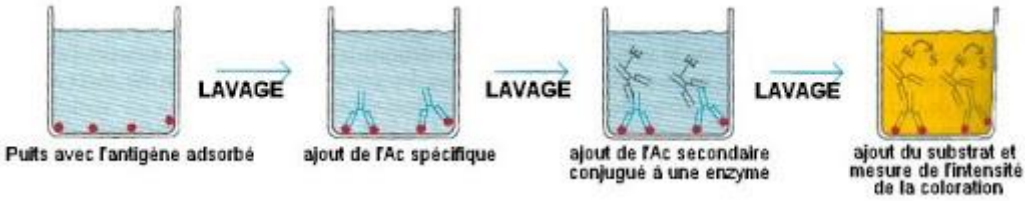

Figure 25: Technique ELISA.

3.2 Lecture et interprétation

La lecture des densités optiques (D.O) se fait à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde optimale, ces valeurs seront extrapolées sur une courbe d'étalonnage préalablement définie grâce à une série de dilutions connues, qui va nous permettre de déterminer les concentrations en auto-anticorps dans nos échantillons.

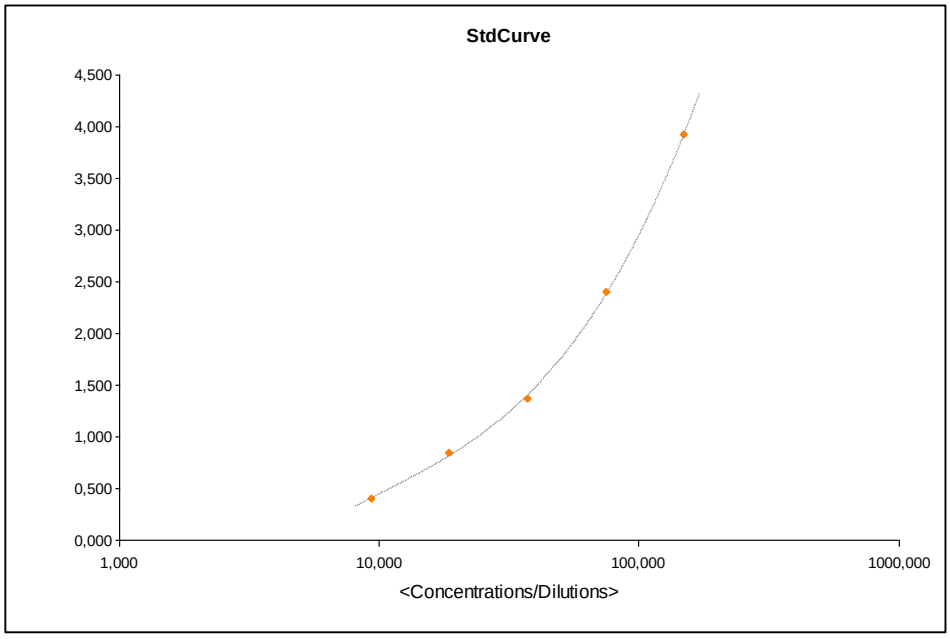

Figure 26: Courbe de calibration ELISA

Les résultats sont interprétés comme tel :

Tableau 10: Interprétation des résultats du dosage des aPL (β2GPI /aCL)

Anti- β2GPI IgG	Anti- β2GPI IgM
-Négatif : <12.5 SGU -Indéterminé : [12.5-20] SGU -Positif : >20 SGU	-Négatif : <12.5 SMU -Indéterminé : [12.5-20] SMU -Positif : >20 SMU
Anti-CL IgG	Anti-CL IgM
-Négatif : <12.5 GPL -Indéterminé : [12.5-20] GPL -Positif : >20 GPL	-Négatif : <12.5 MPL -Indéterminé : [12.5-20] MPL -Positif : >20 MPL

Le protocole opératoire complet est détaillé dans **l'annexe 3.**

4. Tests statistiques

Nous avons utilisé le test **d'exactitude de Fisher** et le **test de chi ²** pour comparer les pourcentages, la significativité est retenue pour des valeurs de ***p* <0,05**. Les différents tests statistiques réalisés dans notre étude ont été effectués par le logiciel SPSS® tandis que l'analyse des données a été réalisée sur Microsoft Excel 2016®.

RESULTATS ET DISCUSSION

I. Résultats

1. Répartition selon les paramètres démographiques

1.1 Répartition selon le sexe

Notre population est composée de 69 femmes et 24 hommes aPL (+) constituant un sexe ratio (F/H) de 2,87**.**

Les 429 patients sont composés de 322 femmes et 106 hommes constituant un sexe ratio (F/H) de 3.03.

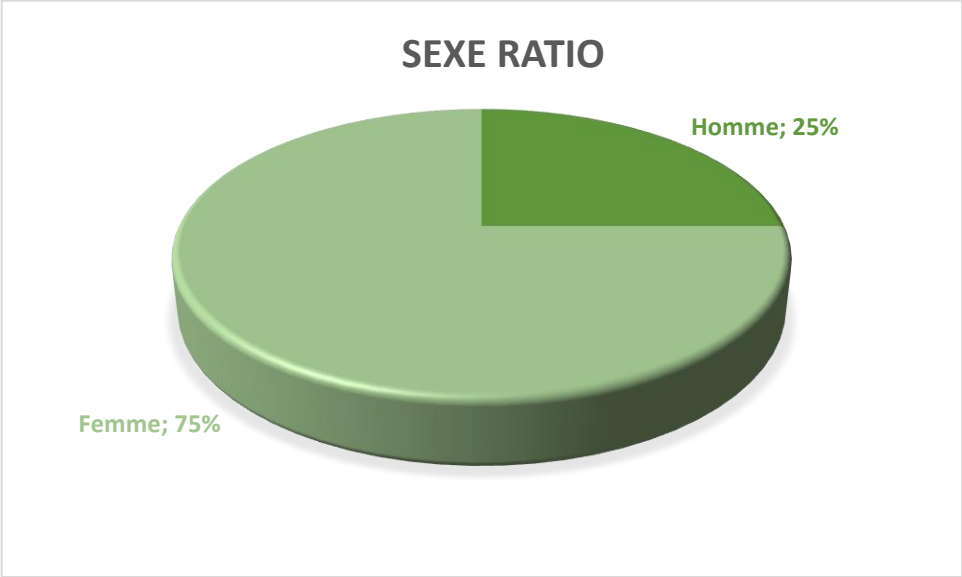

Figure 27: Secteur représentatif du sexe-ratio des patients aPL (+) pendant l'année 2020, au niveau du CHU NEDIR MOHAMED.

1.2 Répartition selon l'âge

Dans notre population **;** l'âge varie entre **4 et 81 ans** centré sur un âge moyen de **39,05 ans (± 14,6)** et une médiane de **39 ans**.

- Chez les hommes : l'âge moyen est de **36,63 ans (± 14,6)**, l'âge médian est de **39,5 ans**.
- Chez les femmes : l'âge moyen et de **39,87 ans (±16,48)**, l'âge médian est de **40 ans**.

L'âge moyen des 429 patients est de **37,97 ans (±14,53)** et une médiane de **39 ans.**

1.2.1 Par tranches d'âge

La tranche d'âge médiane est la classe : **[30 ; 40[**

Les tranches d'âge qui présentent les pourcentages les plus élevés de patients aPL (+) sont : la classe **[30 ; 40[**avec un pourcentage de **30%** suivi de la classe **[40 ; 50 [**avec un pourcentage de **28%**.

On remarque que les patients aPL (+) ayant un âge au-dessus de **70ans** ne représentent que **2%** et qu'au-dessous des **20 ans** les malades ne dépassent pas les **10%**.

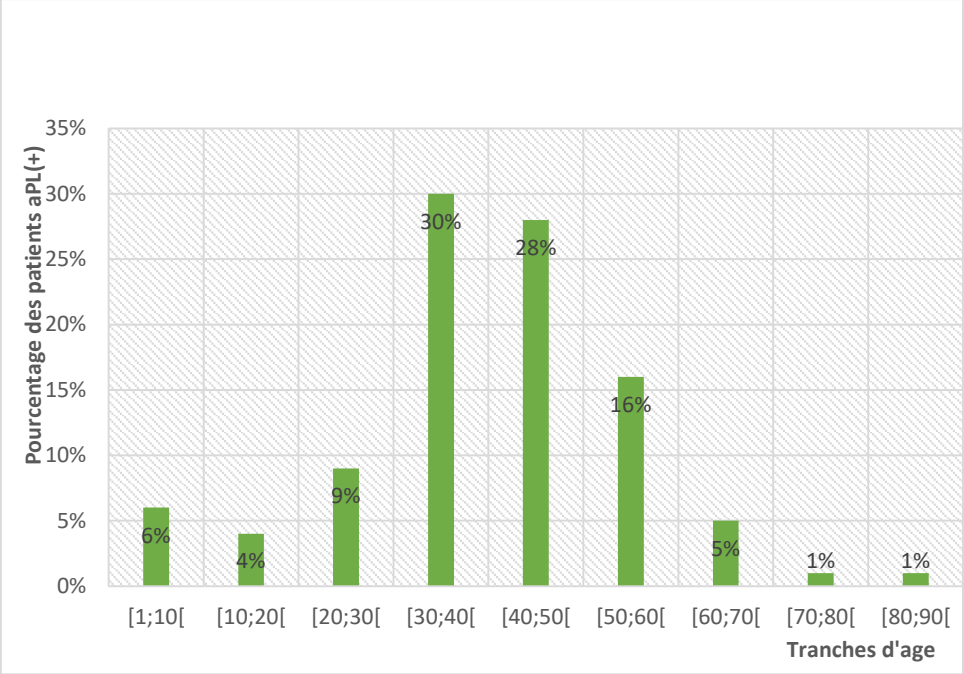

Figure 28: Histogramme représentatif de la répartition des patients aPL (+) en fonction des tranches d'âges.

Nous avons remarqué que la répartition des sexes selon les tranches d'âge diffère ; nous avons noté que le pourcentage des **femmes en âge de procréation** – **[20 ; 30[**, **[30 ; 40[**et **[40 ; 50 [**- est **très élevé** par rapport à celui des **hommes**. Nous avons :

- **[20 ; 30 [: 7,5%** pour les femmes vs **1,08%** pour les hommes.
- **[30 ; 40 [: 22,6%** pour les femmes vs **6,5%** pour les hommes.
- **[40 ; 50 [: 21,5%** pour les femmes vs **6,5%** pour les hommes.

Tandis que pour les enfants et les jeunes adultes compris dans la tranche d'âge **[10 ; 20 [** : la répartition des **hommes** est **plus importante** que **les femmes** avec un pourcentage respectif de **3,2%** vs **1,08%**.

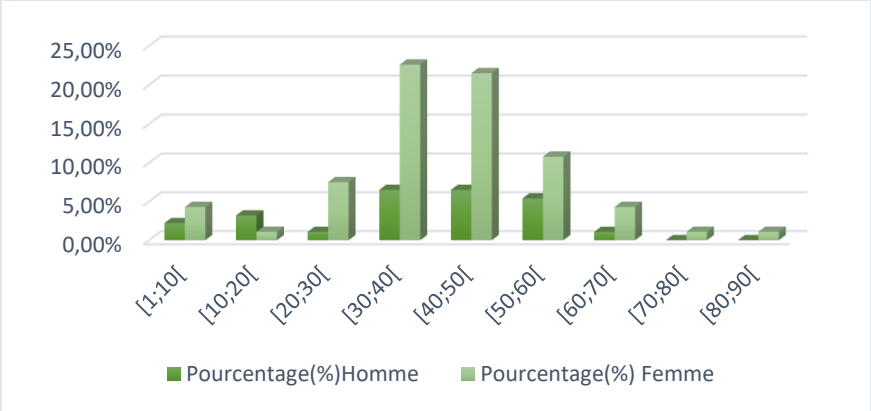

Figure 29: Histogramme comparatif entre la répartition des hommes et femmes aPL (+) par tranches d'âge.

2. Répartition selon les caractéristiques cliniques

2.1 Répartition selon les services

La recherche d'aPL chez les 429 patients présentant des signes cliniques évocateurs du SAPL, provenaient de differents services du CHU, les résultats sont détaillés dans le tableau suivant :

Tableau 11: Distribution des patients selon les services.

	Effectifs	Pourcentage(%)
Cardiologie	1	0,20%
Dermatologie	5	1,20%
Gastrologie	1	0,20%
Hématologie	15	3,50%
Externes	119	28%
Infectiologie	1	0,20%
MI Homme	27	6,30%
Néphrologie	28	6,50%
Neurologie	52	12%
Pédiatrie	14	3,30%
Psychiatrie	1	0,20%
PU médecine	25	5,80%
Rhumatologie	6	1,40%
Réanimation pédiatrique	1	0,20%
MI Femme	133	31%

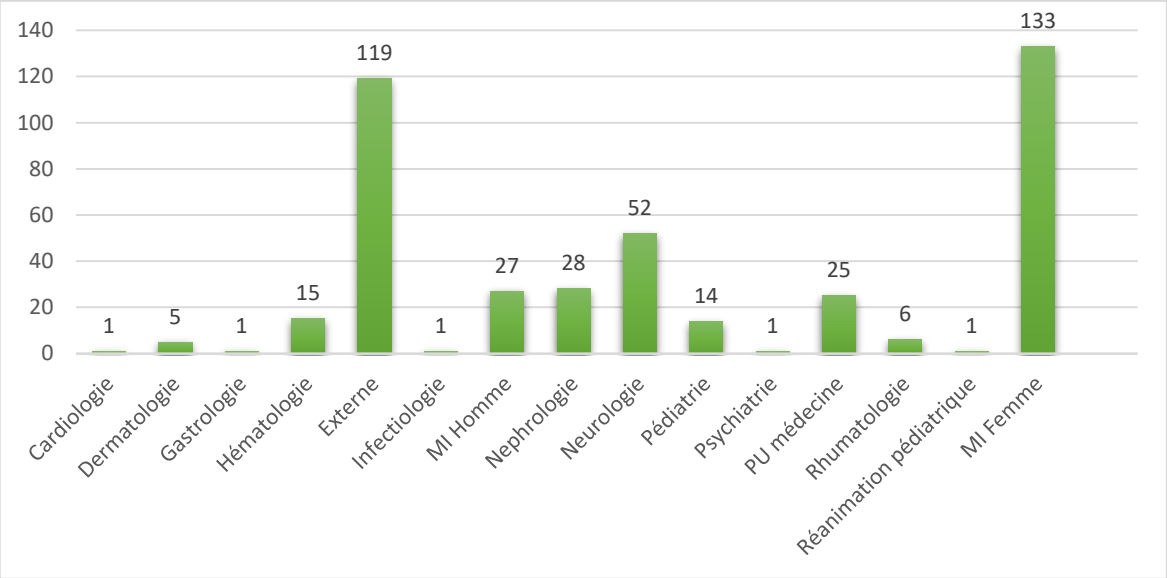

Figure 30: Histogramme de la distribution des patients selon les différents services.

2.2 Répartition selon les signes cliniques

Sur les **93 patients aPL (+)** - au moins un aPL à titre significatif - présentant au minimum un des signes cliniques critères et non critères du SAPL.

Les signes critères du SAPL se manifestent dans : les atteintes thromboemboliques et les complications obstétricales, tandis que les signes cliniques non critères sont les : PTI, photosensibilités et manifestations cutanées, manifestations rhumatologiques, les atteintes rénales et les atteintes neurologiques.

Cette population nous a permis de démontrer la distribution des symptômes chez ces patients aPL (+) et d'apprécier leurs fréquences.

Les manifestations les plus répandues sont d'origine rhumatologiques et cutanées avec des pourcentages de 34% et 31% respectivement, suivi des manifestations thromboemboliques (regroupant les embolies, thromboses artérielles, TVP, AVC et AIT) avec une prévalence de 25%.

Le reste des manifestations est détaillé dans le tableau suivant :

Tableau 12: Tableau représentatif de la fréquence des différents symptômes des patients aPL (+).

Signes cliniques	Effectifs	Pourcentage(%)
Manifestations thromboemboliques	23	25%
Complications obstétricales	15	16%
PTI	16	17%
Manifestations cutanées	29	31%
Manifestations rhumatologiques	32	34%
Manifestations neurologiques	14	15%
Syndrome de Raynaud	9	9,70%
Manifestations digestives	3	3%
Atteintes rénales	15	16%

2.3 Répartition selon la répartition des signes cliniques chez les deux sexes

Nous avons étudié la répartition des symptômes dans les deux sous-populations A et B

- **La sous-population A :** est constituée des hommes aPL (+).
- **La sous-population B :** est constituée des femmes aPL (+).

La comparaison nous a évoqué que :

- Les manifestations prédominantes chez le sexe masculin sont : les **manifestations thromboemboliques (36%** [H]vs **9%** [F]**), PTI (21%** [H] vs **7%**[F]**), manifestations neurologiques (12%** [H] vs **8%** [F]**)** et les **atteintes rénales (12%** [H] vs **8,94%** [F]**)**.
- Les manifestations prédominantes chez le sexe féminin sont : les **manifestations cutanées (21%** [F] vs **9%** [H]), **rhumatologiques**, **syndrome de Raynaud** (**7%** [F] vs **3%** [H]) et les **manifestations digestives** qui n'étaient retrouvées que chez la **population B** avec un pourcentage de **2%.**
- Les **complications obstétricales** sont des symptômes spécifiques aux femmes, ces dernières représentaient **12%** de l'ensemble des manifestations cliniques de la **population B**.

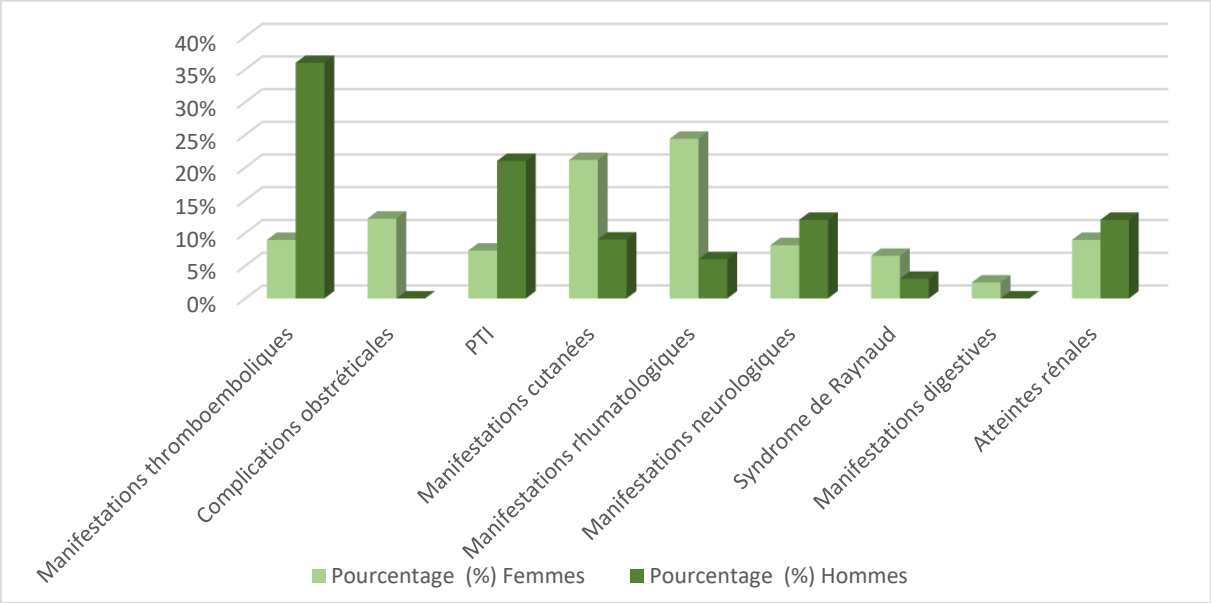

Figure 31: Histogramme démonstratif de la répartition des symptômes des patients aPL (+) chez les deux sexes.

2.4 Répartition selon la distribution des aPL pour chaque signe clinique

Dans cette partie, nous avons étudié la prévalence des patients aPL (+) chez les 429 patients présentant des signes cliniques critères et non critères évocateurs du SAPL.

Nous avons regroupé les manifestations cutanées, rhumatologiques et les atteintes rénales qui sont généralement des signes cliniques évocateurs du lupus pour pouvoir discuter les résultats.

Nous avons trouvé que :

- Parmi les patients manifestants **des atteintes thromboemboliques** seulement **17%** présentaient un bilan immunologique **(+) aux aPL.**
- Parmi les patientes manifestants **des complications obstétricales** seulement **23 %** présentaient un bilan immunologique **(+) aux aPL.**
- Parmi les patients manifestants **un PTI** seulement **27%** présentaient un bilan immunologique **(+) aux aPL.**
- Parmi les patients présentant **des manifestations cutanées, des manifestations rhumatologiques et des atteintes rénales** seulement **24%** présentaient un bilan immunologique **(+) aux aPL.**
- Parmi les patients manifestants **des atteintes neurologiques** seulement **23%** présentaient un bilan immunologique **(+) aux aPL.**

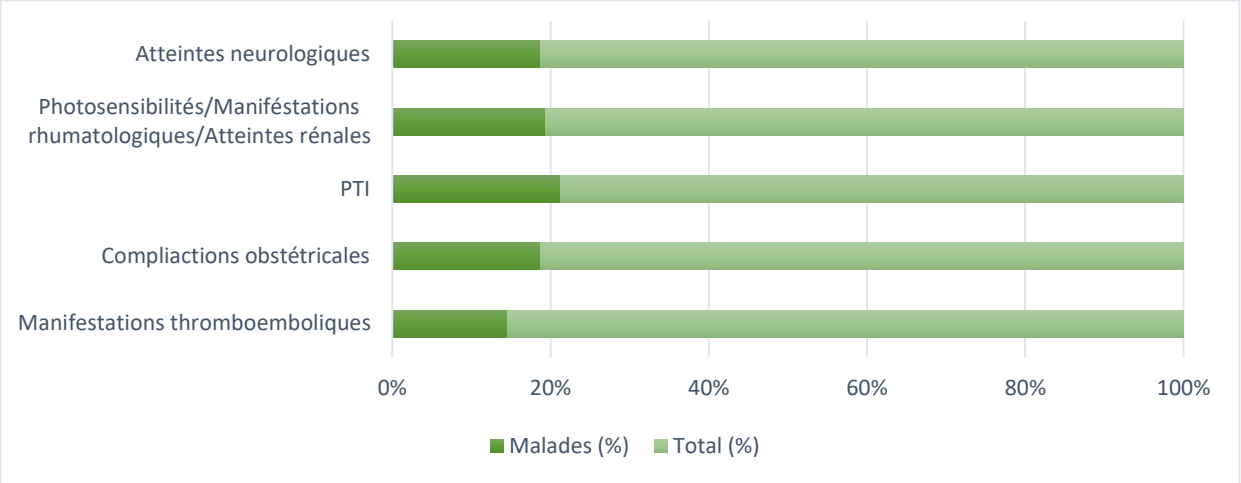

Figure 32: Barres graphiques représentatives de la prévalence des aPL en fonction de chaque signe évocateur.

3. Répartition selon les paramètres biologiques

3.1 Répartition selon les perturbations biologiques orientant vers un SAPL

En explorant les résultats biologiques, nous avons trouvé que chez les 93 patients aPL (+) :

- 18 patients (19%) présentaient des thrombopénies.
- 15 patients (16%) présentaient une anémie.
- 1 seule patiente (1%) présentait une perturbation du bilan hépatique de type cytolyse.

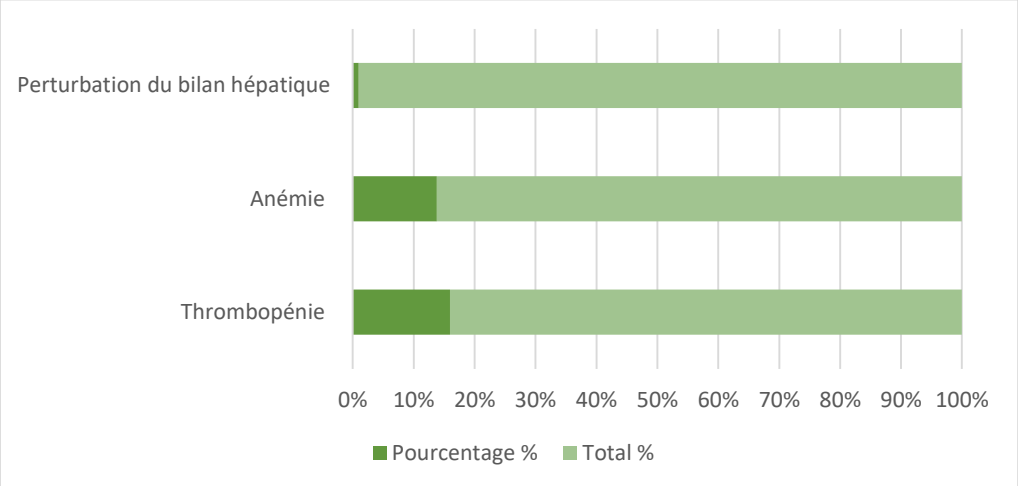

Figure 33: Barres graphiques représentatives des fréquences des perturbations biologiques chez les patients aPL (+).

4. Répartition selon les paramètres immunologiques

4.1 Répartition selon la fréquence des aPL et leurs isotypes

Notre population de 93 patients a montré que les **aCL** constituaient la partie la plus **abondante** des **aPL** avec un pourcentage de **71%** vs **51%** pour les **anti-β2GPI.**

Pour leurs isotypes, nous avons noté que l'isotype **G** était plus **répandu** que l'isotype **M** en ce qui concerne les **anti-β2GPI** avec un pourcentage de **33%** pour l'**IgG** vs **25%** pour l'**IgM.**

Alors que l'isotype **M** était plus fréquent que l'isotype **G** en ce qui concerne les **aCL** avec un pourcentage de **60%** pour **l'IgM** vs **18%** pour l'**IgG.**

Tableau 13: Tableau représentatif de la fréquence des isotypes des différents anticorps intervenants dans le développement du SAPL.

Type d'anticorps	anti-β2GPI		aCL	
Isotype	**IgG**	**IgM**	**IgG**	**IgM**
Effectif	31	23	17	56
Pourcentage (%)	33%	25%	18%	60%
Effectif IgG et/ou IgM	47		66	
Pourcentage IgG et/ou IgM (%)	51%		71%	

NB : -aCL IgG et/ou IgM = la prévalence des aCL $_{IgG}$ isolé + aCL $_{IgM}$ Isolé +aCL $_{IgG}$ et aCL $_{IgM}$ associés.

-anti-β2GPI IgG et/ou IgM = la prévalence anti-β2GPI $_{IgG}$ isolé + anti-β2GPI $_{IgM}$ Isolé + anti-β2GPI $_{IgG}$ et anti-β2GPI $_{IgM}$ associés.

4.2 Répartition selon l'association des aPL

Nous avons calculé la fréquence des différentes associations possibles des isotypes des aPL chez nos 93 patients, et nous avons trouvé que :

- L'association **la plus répandue** était l'association **IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL** avec un pourcentage de **13%**.
- En deuxième position, nous avons trouvé les associations **IgM aCL ∩ IgG aCL** et **IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI** avec la même proportion de **8%** pour chacune d'elles.

- En troisième position, nous avons trouvé l'association **IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL** avec un pourcentage de **5%**.
- En quatrième position, nous avons trouvé l'association **IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL** avec un pourcentage de **4%**.
- Enfin, nous avons trouvé l'association **IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL la moins répandue** avec un pourcentage de **3%**.

Ci-dessous, sur le tableau (16) nous trouvons les informations détaillées de la distribution de ces associations.

Tableau 14: Tableau démonstratif des fréquences des différentes associations d'aPL (+)

Type d'association	Effectifs	Prévalences (%)
IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI	7	8%
IgM aCL ∩ IgG aCL	7	8%
IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL	12	13%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL	5	5%
IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL	3	3%
IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL	4	4%

4.3 Répartition selon la fréquence des différents isotypes des aPL et leurs associations en fonction des signes cliniques

Pour chaque signe clinique au sein de notre population, nous avons calculé la fréquence des isotypes M et G des différents aPL (aCL et anti-β2GPI) ainsi que leurs associations :

- IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI.
- IgM aCL ∩ IgG aCL.
- IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL.
- IgM anti-β 2GPI ∩ IgG aCL.
- IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL
- IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL.

4.3.1 Manifestations thromboemboliques

Pour les **23** patients aPL (+) présentant des **manifestations thromboemboliques** nous avons trouvé que **l'IgM aCL** était l'AC **prédominant** des aPL avec un pourcentage de **50%** tandis

que **les associations les plus répandues** étaient **l'IgM aCL ∩ IgG aCL, l'IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL et l'IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL** avec un même pourcentage **de 33,33%.**

Tableau 15: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des manifestations thromboemboliques.

BIOLOGIE		Clinique	
		Manifestations thromboemboliques	
		Effectifs	**Pourcentages (%)**
anti-β2GPI	**IgM**	5	19,23%
	IgG	3	11,54%
aCL	**IgM**	13	50,00%
	IgG	5	19,23%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI		0	0
IgM aCL ∩ IgG aCL		1	33,33%
IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL		1	33,33%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL		0	0
IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL		0	0
IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL		1	33,33%

4.3.2 Complications obstétricales

Pour les **15** patientes aPL (+) avec des **complications obstétricales,** nous avons noté que **l'IgM aCL** était l'AC **prédominant** des aPL avec un pourcentage de **55%** tandis que **les associations** étaient répandues **uniformément** avec le même pourcentage de **16,67%.**

Tableau 16: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des manifestations obstétricales

BIOLOGIE		Clinique	
		Complications obstétricales	
		Effectifs	**Pourcentages (%)**
anti-β2GPI	**IgM**	4	20,00%
	IgG	4	20,00%
aCL	**IgM**	11	55,00%
	IgG	1	5,00%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI		1	16,67%
IgM aCL ∩ IgG aCL		1	16,67%
IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL		1	16,67%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL		1	16,67%
IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL		1	16,67%
IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL		1	16,67%

4.3.3 PTI

Pour les 16 patients aPL (+) présentant un **PTI** nous avons remarqué que **l'IgM aCL et l'IgG anti-β2GPI** étaient les AC **prédominants** des aPL avec un pourcentage de **32%** pour chacun tandis que l'association la plus répandue était l'**IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL** avec un pourcentage de **36,36%**.

Tableau 17: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des PTI.

BIOLOGIE		Clinique	
		PTI	
		Effectifs	Pourcentages (%)
anti-β2GPI	IgM	5	20,00%
	IgG	8	32,00%
aCL	IgM	8	32,00%
	IgG	4	16,00%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI		2	18,18%
IgM aCL ∩ IgG aCL		1	9,09%
IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL		4	36,36%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL		1	9,09%
IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL		1	9,09%
IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL		2	18,18%

4.3.4 Manifestations cutanées

Pour les 29 patients aPL (+) présentant des manifestations cutanées on a constaté que **l'IgM aCL** était l'AC prédominant des aPL avec un pourcentage de **43,59%** tandis que **l'association** la plus répandue était l'**IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL** avec un pourcentage de **27,27%.**

Tableau 18: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des manifestations cutanées.

BIOLOGIE		Clinique	
		Manifestations cutanées	
		Effectifs	Pourcentages (%)
anti-β2GPI	IgM	6	15,38%
	IgG	11	28,21%
aCL	IgM	17	43,59%
	IgG	5	12,82%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI		2	18,18%
IgM aCL ∩ IgG aCL		2	18,18%
IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL		2	18,18%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL		1	9,09%
IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL		3	27,27%
IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL		1	9,09%

4.3.5 Manifestations rhumatologiques

Pour les **32** patients présentant des aPL avec des **manifestations rhumatologiques** nous avons remarqué la **prédominance** de l'**IgM aCL** avec un pourcentage de **41,18%** tandis que **l'association la plus répandue** était l'**IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL** avec un pourcentage **de 38,46%.**

Tableau 19: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des manifestations rhumatologiques.

BIOLOGIE		Clinique	
		Manifestations Rhumatologiques	
		Effectifs	Pourcentages (%)
anti-β2GPI	IgM	8	18,18%
	IgG	13	29,55%
aCL	IgM	19	43,18%
	IgG	4	9,09%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI		3	3,23%
IgM aCL ∩ IgG aCL		1	7,69%
IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL		5	38,46%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL		1	7,69%
IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL		2	2,20%
IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL		1	7,69%

4.3.6 Atteintes rénales

Pour les **15** patients aPL(+) avec des **atteintes rénales** nous avons remarqué la prédominance de l'**IgM aCL** avec un pourcentage de **40,91%** tandis que **l'association la plus répandue** était **l'IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL** avec un pourcentage de **30%** .

Tableau 20: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des atteintes rénales.

BIOLOGIE		Clinique	
		Atteinte rénale	
		Effectifs	Pourcentages (%)
anti-β2GPI	IgM	6	27,27%
	IgG	4	18,18%
aCL	IgM	9	40,91%
	IgG	3	13,64%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI		2	20%
IgM aCL ∩ IgG aCL		1	10%
IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL		3	30%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL		1	10%
IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL		2	20%
IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL		1	1,10%

4.3.7 Manifestations neurologiques

Pour les **14** patients aPL(+) qui présentent des **manifestations neurologiques** nous avons noté que la **prédominance** des aPL revenait à **l'IgM aCL** avec un pourcentage de **47,37%** tandis que **les associations les plus répandues** étaient **l'IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL, l' IgM aCL ∩ IgG aCL et l' IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL** avec un même pourcentage de **20%** ..

Tableau 21: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des manifestations neurologiques.

BIOLOGIE		Clinique	
		Manifestations neurologiques	
		Effectifs	Pourcentages (%)
anti-β2GPI	IgM	2	10,53%
	IgG	5	26,32%
aCL	IgM	9	47,37%
	IgG	3	15,79%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI		0	0%
IgM aCL ∩ IgG aCL		1	20,00%
IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL		1	20,00%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL		0	0%
IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL		2	2%
IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL		1	20,00%

4.3.8 Syndrome de Raynaud

Pour les **9** patients aPL(+) manifestant un **syndrome de Raynaud** nous avons remarqué que l'**IgM aCL** représentait l'AC **prédominant** des aPL avec un pourcentage de **63,64%** tandis que **les associations les plus répandues** étaient **l'IgM aCL ∩ IgG aCL et l' IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL** avec un même pourcentage de **50%.**

Tableau 22: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction d'un syndrome de Raynaud.

BIOLOGIE		Clinique	
		Syndrome de Raynaud	
		Effectifs	**Pourcentages (%)**
anti-β2GPI	**IgM**	1	9,09%
	IgG	2	18,18%
aCL	**IgM**	7	63,64%
	IgG	1	9,09%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI		0	0%
IgM aCL ∩ IgG aCL		1	50,00%
IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL		1	50,00%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL		0	0%
IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL		0	0%
IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL		0	0%

4.3.9 Manifestations digestives

Pour les **3** patients aPL(+) qui présentent des **manifestations digestives** nous avons trouvé que l'**IgM aCL** était l'AC **prédominant** des aPL avec un pourcentage de **40%** tandis que **les associations les plus répandues** étaient **l'IgM aCL ∩ IgG aCL et l' IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL** avec un même pourcentage de **50%.**.

Tableau 23: Tableau représentatif de la distribution des différents isotypes des aPL et de leurs associations en fonction des manifestations digestives.

BIOLOGIE		Clinique	
		Manifestations digestives	
		Effectifs	Pourcentages (%)
anti-β2GPI	IgM	1	20,00%
	IgG	1	20,00%
aCL	IgM	2	40,00%
	IgG	1	20,00%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI		0	0%
IgM aCL ∩ IgG aCL		1	50,00%
IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL		0	0%
IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL		0	0%
IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL		1	50,00%
IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL		0	0%

5. aPL et anticorps anti nucléaires

Afin d'évaluer l'impact dans anticorps antinucléaires sur les manifestations cliniques et paramètres biologiques, nous nous sommes intéressés aux patients présentant un screening positif aux anticorps anti nucléaires parallèlement à la présence d'un ou de plusieurs anticorps anti phospholipides.

Au sein de notre série de 93 patients présentant au moins un aPL, 37 patients ont présenté un screening positif en ANA et ont été lancés en identification, dont 30 patients ayant au moins un titre positif en identification (anti-DNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-Sm/RNP, anti-Scl70, anti-JO-1).

Nous avons séparé notre population en 2 groupes distincts : un premier groupe présentant des anticorps anti phospholipides associés à des anticorps antinucléaires (aPL+/ANA+) et un deuxième groupe présentant uniquement anticorps anti phospholipides (aPL+/ANA-).

5.1 Répartition selon les anticorps anti-nucléaires

Concernant les anticorps anti-nucléaires, ce sont les anti-SSA et les anti-DNA qui étaient les plus répandus avec 46% chacun, suivi de l'anti-Sm et l'anti-RNP avec 27% et 24% respectivement. En dernière position, nous avons retrouvé les anti-SSB (19%) suivi des anti Scl-70 (3%).

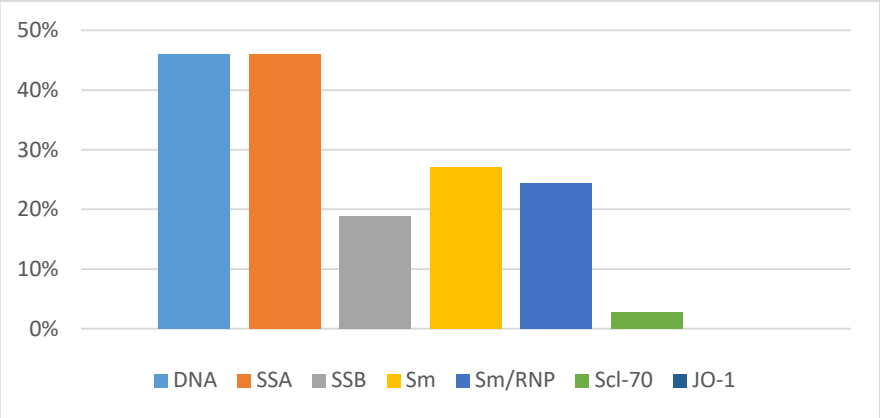

Figure 34 : Répartition des anticorps anti-nucléaires.

5.2 Répartition selon le sexe

Le premier groupe (aPL+/ANA+) est constitué de 27 femmes et 3 hommes (F/H 9 :1) tandis que le deuxième groupe (aPL+/ANA-) cumulait 36 femmes et 20 hommes (F/H 1.8 :1).

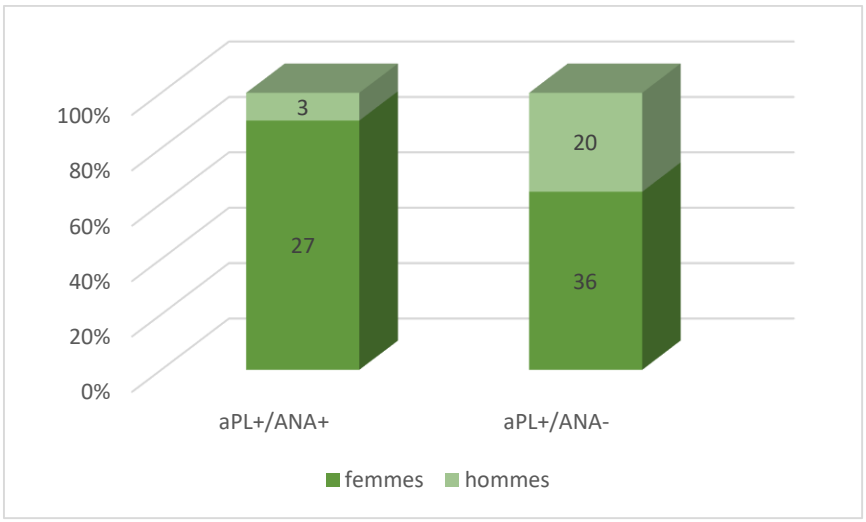

Figure 35: Répartition selon le sexe des profils aPL/ANA.

5.3 Répartition selon les signes cliniques

Quant aux manifestations cliniques, les plus retrouvées chez les patients (aPL+/ANA+) sont de nature rhumatologique (67%) et digestive (63%), suivi des atteintes rénales et des complications obstétricales (23%) ainsi que d'autres signes à moindre expression (hémorragies, thromboses...) Tandis que chez les patients (aPL+/ANA-) les manifestations les plus répandues sont les

thromboses (34%), suivi par les manifestations rhumatologiques (21%), la suite de la répartition est détaillée dans le tableau suivant :

Tableau 24: Tableau des prévalences des signes cliniques chez les patients aPL+/ANA+ vs aPL+/ANA-.

	aPL+/ANA+ (n=37)	aPL+/ANA- (n=56)
Manifestations thrombotiques	13%	34%
Manifestations obstétricales	23%	14%
PTI	20%	18%
Manifestations cutanées	63%	18%
Manifestations rhumatologiques	67%	21%
Manifestations rénales	23%	14%
Manifestations neurologiques	13%	18%
Syndrome de Raynaud	10%	11%
Manifestations digestives	7%	2%

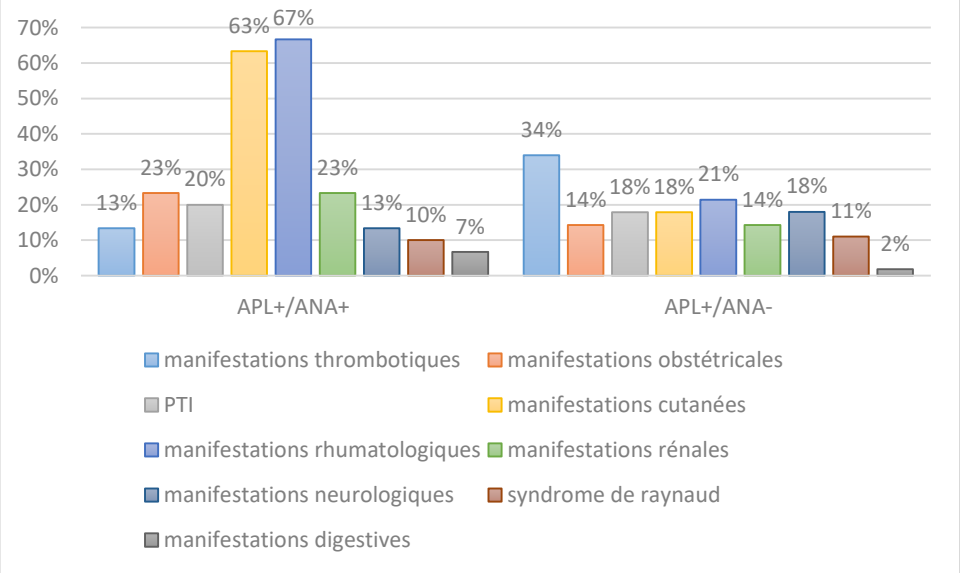

Figure 36: Répartition des signes cliniques chez les patients aPL+/ANA+ et aPL+/ANA-

5.4 Répartition selon les perturbations biologiques

Les perturbations biologiques les plus retrouvées sont les anémies (chez 10% des patients aPL+/ANA+ et 19% chez les aPL+/ANA-) et les thrombopénies (20% pour les patients aPL+/ANA+ et 19% chez les patients aPL+/ANA-).

Tableau 25: Tableau démonstratifs des perturbations biologiques chez les patients aPL+/ANA+ vs aPL+/ANA-.

	aPL+/ANA+	aPL+/ANA-
Thrombopénie	20%	19%
Anémie	10%	19%

5.5 Répartition selon les anticorps anti phospholipides

Dans cette partie nous avons établi les fréquences des différents isotypes des aPL (anti-β2GPI ; aCL) chez nos deux groupes de patient (aPL+/ANA+ ; aPL+/ANA-)

Les résultats sont les suivants : chez les patients aPL+/ANA+, l'isotype aCL IgM est dominant avec une positivité à 70%, suivi par les anti-β2GPI (IgG) avec 30%, puis nous retrouvons les anti-β2GPI (IgM) et aCL (IgG) respectivement à 27% et 17%.

Nous avons retrouvé le même ordre de prédominance chez les patients aPL+/ANA- avec les aCL IgM à 54%, les anti-β2GPI (IgG) à 35% et les anti-B2GP1 (IgM) et aCL (IgG) respectivement à 24% et 17%.

Tableau 26: Tableau représentatif de la répartition des isotypes des aPL selon la présence/absence des anticorps anti-nucléaires.

	aPL+/ANA+ (n=30)	aPL+/ANA- (n=56)
anti-β2GPI IgG	30%	35%
anti-β2GPI IgM	27%	24%
aCL IgG	17%	17%
aCL IgM	70%	54%

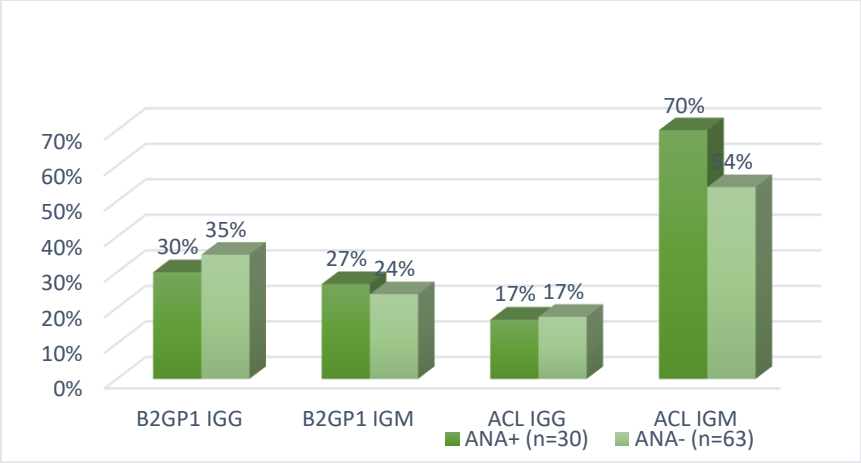

Figure 37: Répartition des isotypes des aPL selon la présence/absence des anticorps anti-nucléaires.

6. Analyse des Résultats

Dans cette partie, nous avons essayé de rechercher et de mettre en évidence les différentes associations clinico-démographiques et clinico-biologiques chez nos 93 patients.

6.1 Associations clinico-démographiques

Nous avons essayé de déterminer l'association entre les signes cliniques et le sexe dans notre population et d'estimer le degré de risque de manifester ces derniers en passant d'un sexe à un autre en se basant sur la valeur **p** et l'**OR** respectivement.

- **Association sexe / manifestations thromboemboliques**

Après analyse statistique des résultats de l'association entre le sexe et les manifestations thromboemboliques, nous avons retrouvé une corrélation significative entre ces deux phénomènes avec une valeur **p=0.001** et **OR=5,273.**

Cet OR traduit que le risque de développer des manifestations thromboemboliques est **5 fois plus élevé** chez les hommes par rapport aux femmes.

Tableau 27: Tableau de contingence sexe / manifestations thromboemboliques.

		Manifestations thromboemboliques		p	OR	IC
		Oui	Non			
Sexe	Hommes	12 (13%)	12 (13%)	0,001	5,273	(1,89-14,73)
	Femmes	11 (12%)	58 (62%)			

- **Association sexe / manifestations cutanées**

Après avoir suivi les mêmes démarches qu'auparavant, nous avons noté une corrélation significative entre le sexe et les manifestations cutanées avec une valeur **p= 0,022** et un **OR= 4,233** qui traduit que le risque de la survenue de ce symptôme est **4 fois plus élevé** chez les femmes par rapport aux hommes.

Tableau 28: Tableau de contingence sexe / manifestations cutanées

		Manifestations cutanées		p	OR	IC
		Oui	Non			
Sexe	Femmes	26 (28%)	43 (46%)	0,022	4,233	(1,15-15,59)
	Hommes	3 (3%)	21 (23%)			

- **Association sexe / manifestations rhumatologiques**

La décortication des résultats de l'association entre le sexe et les manifestations rhumatologiques, nous avons constaté une corrélation significative entre ces deux phénomènes avec une valeur **p=0,002** et un **OR=8,462** qui traduit que le risque de développer ce symptôme chez les femmes est **8,5 plus élevé** par rapport aux hommes.

Tableau 29: Tableau de contingence sexe / manifestations rhumatologiques.

		Manifestations rhumatologiques		p	OR	IC
		Oui	Non			
Sexe	Femmes	30 (32%)	39 (42%)	0,002	8,462	(1,84-38,83)
	Hommes	2 (2%)	22 (24%)			

6.2 Associations clinico-biologiques

- **Association des aCL et anti-β2GPI et manifestations thromboemboliques**

Après analyse statistique des résultats des associations entre les aCL et/ou anti-β2GPI et les manifestations thromboemboliques, nous n'avons retrouvé aucune corrélation significative. L'association la plus proche est celle des anti-β2GPI IgM avec un **OR=4.7** et **p=0.061**.

Tableau 30: Association des aCL et anti-β2GPI aux manifestations thrombotiques.

	Patients avec manifestation thromboembolique (23) n (%)	Patients sans manifestation thromboembolique (70) n (%)	OR (95% CI)	p
aCL IgG et/ou IgM	15 (65.2)	31 (52.6)	2.36 (0.89-6.28)	0.097
aCL IgG	3 (13)	3 (5)	3.35 (0.63-17.91)	0.158
aCL IgM	11 (47.8)	25 (41.6)	1.65 (0.64-4.28)	0.331
anti-β2GPI IgG et/ou IgM	6 (26.1)	21 (35)	0.82 (0.29-2.381)	0.797
anti-β2GPI IgG	2 (8.7)	16 (26.6)	0.32 (0.68-1.52)	0.223
anti-β2GPI IgM	4 (14.4)	3 (5)	4.7 (0.97-22.86)	0.061

- **Association des aCL et anti-β2GPI aux complications obstétricales**

De même pour les complications aucune corrélation significative trouvée. L'association la plus proche de la signification est celle des aCL IgM avec un **OR=2.83** et **p=0.084**.

Tableau 31: Association des aCL et anti-β2GPI aux complications obstétricales.

	Patientes avec complications obstétricales (15) n (%)	Patientes sans complications obstétricales (78) n (%)	OR (95% CI)	P
aCL IgG et/ou IgM	9 (60)	37 (47.3)	1.66 (0.54-5.12)	0.411
aCL IgG	0 (0)	6 (7.7)	1.083 (1.02-1.16)	0.585
aCL IgM	9 (60)	27 (34.6)	2.83 (0.91-8.8)	0.084
anti-β2GPI IgG et/ou IgM	4 (26.7)	23 (29.5)	0.87 (0.25-3.07)	1
anti-β2GPI IgG	2 (13.3)	16 (20.5)	0.596 (0.12-2.91)	0.727
anti-β2GPI IgM	1 (6.7)	6 (7.7)	0.857 (0.96-7.68)	1

- **Associations entre les profils aPL/ANA et les manifestations cutanées chez le sexe féminin**

Les résultats de notre analyse statistique de corrélation ont montré une association significative entre les profils aPL/ANA aux manifestations cutanées avec un **p=0.003** et un **OR=4,741** signifiant que les patientes aPL+/ANA+ ont **4 fois plus** de risque de développer des manifestations cutanées par rapport aux patientes aPL+/ANA-.

Tableau 32: Tableau de contingence profil aPL-ANA / manifestations cutanées.

		Manifestations cutanées		p	OR	IC
		Oui	**Non**			
Profils	**aPL+/ANA+**	**16 (23%)**	**12 (17%)**	**0.003**	**4,741**	**(1,66-13,6)**
	aPL+/ANA-	**9 (13%)**	**32 (46%)**			

- **Association des profils aPL/ANA aux manifestations rhumatologiques chez le sexe féminin**

En suivant la même démarche analytique précédente, nous avons trouvé une corrélation significative entre les profils aPL/ANA et les manifestations rhumatologiques avec un **p** significatif de **0,017** et un **OR=3,329,** traduisant que le risque de développer ces manifestations était **3 fois** plus important chez les femmes ayant un profil immunologique aPL+/ANA+ par rapport aux femmes aPL+/ANA-.

Tableau 33: Tableau de contingence profil aPL/ANA / manifestations rhumatologiques.

		Manifestations rhumatologiques		p	OR	IC
		Oui	Non			
Profils	aPL+/ANA+	17 (25%)	11 (16%)	0,017	3,329	(1,22-9.08)
	aPL+/ANA-	13 (19%)	28 (41%)			

- **Association des profils aPL/ANA aux manifestations thromboemboliques**

L'association entre les manifestations thromboemboliques et les patients aPL+/ANA+ est statistiquement non significative avec une valeur p > 0.005.

Tableau 34: tableau de contingence des profils APL/ANA aux manifestations thromboemboliques

		Manifestations thromboemboliques		p	OR	IC
		Oui	Non			
Profils	aPL+/ANA+	5 (5%)	29 (30%)	0.1	0,409	(0,14-1,23)
	aPL+/ANA-	19 (20%)	42 (45%)			

- **Association des profils aPL/ANA aux complications obstétricales**

L'association entre les complications obstétricales et les patients aPL+/ANA+ est statistiquement non significative avec une valeur p > 0.005.

Tableau 35: tableau de contingence des profils APL/ANA aux complications obstétricales.

		Complications obstétricales		p	OR	IC
		Oui	Non			
Profils	aPL+/ANA+	6 (9%)	22 (32%)	0.96	0,97	(0,3-3,11)
	aPL+/ANA-	9 (13%)	32 (46%)			

II. Discussion

1. Caractéristiques démographiques

Dans notre étude, les patients de notre cohorte ont un sexe ratio de 2,88 (F/H) (75% de femmes) traduisant une **nette prédominance féminine** qui est classique dans la littérature des autres études, où notre ratio est presque identique à celui de l'étude tunisienne[156] (F/H=2,85) et inférieure à celui des études menées au Maroc[157], Qatar[158], Europe[159], Amérique latine[160] et l'Asie[161] avec des ratios variant de 5 à 12,14.

L'âge moyen des patients est de 39,05 ans (± 14,6), ce qui se rapproche des résultats des différentes études réalisées en Tunisie (42 ans)[156], Maroc (36 ans)[157], Asie (41ans ± 12)[161], Amérique latine (37,4 ans ± 11,7)[160], ainsi qu'en Europe (42 ans ± 14)[159].

La différence entre l'âge moyen des femmes et des hommes dans notre cohorte : **39,87 ans (±16,48)** vs. **36,63 ans (± 14,6)** traduit une légère hétérogénéité entre les deux sexes.

La tranche d'âge médiane est la classe **[30 ; 40[**qui contenait l'âge moyen et l'âge médian de notre population.

Nous constatons une hétérogénéité dans la répartition des sexes selon les tranches d'âge où nous trouvons une prédominance masculine pour la tranche d'âge **[10 ; 20 [**avec un pourcentage **3.2%** vs **1.08%** ; notamment dans la classe d'âge des femmes en phase de procréation **[20 ; 50 [**où nous remarquons une prédominance féminines **51.6%** vs **14.8 %** pour les hommes.

Cette forte prédominance féminine générale et celle qui réside dans la tranche d'âge de procréation peut être expliquée par :

- L'influence des **hormones** féminines sur les mécanismes de contrôle de l'auto-immunité. Le rôle des estrogènes et de la prolactine, a été confirmé par des travaux conduits dans différents modèles animaux.
- Le rôle de la grossesse par la persistance des cellules fœtales dans la circulation maternelle (microchimérisme).

Tableau 36: Tableau comparatif des caractéristiques démographiques des différentes études.

	Nombre de femmes	Nombre d'hommes	Sexe ratio (F/H)	Age moyen	Médiane
Notre étude n=93	69(75%)	24(25%)	2,88	39,05(±14,6)	39
Maroc n=54	49(90,75%)	5 (9,25%)	9,8	36	\
Tunisie n=185	137(74,05%)	48(25,95%)	2,85	42	\
Qatar n=131	116(88,5%)	15 (11,5%)	7,74	\	\
Europe n=1000	820(82%)	180(18%)	5	42(±14)	40
Amérique latine n=100	92(92%)	8 (8%)	12,14	37,4(±11,7)	32,7
Asie n=252	216(85,7%)	36(14,3%)	6	41 (±12)	43

2. Caractéristiques cliniques

- **Signes cliniques**

Les manifestations thromboemboliques sont présentes chez 25% des patients de notre cohorte, cette prévalence est inférieure aux résultats des autres études réalisées par l'Asie [161], l'Europe [159], l'Amérique latine [160], le Maroc [157], la Tunisie [156] et le Qatar [158] avec des prévalences qui varient entre 38,1% et 100%.

Les complications obstétricales sont retrouvées chez 16 % de nos patients qui se rapprochent des résultats de l'étude menait en Tunisie [156] avec une prévalence de 14,6% des patients de leur cohorte, tandis que pour les prévalences constatées dans les autres études effectuées par l'Asie [161], le Maroc [157], le Qatar [158], l'Europe [159] et l'Amérique latine [160] qui varient de 33% à 68,7% sont supérieur à la prévalence de notre cohorte.

Le PTI est diagnostiqué chez 17% des patients de notre population, cette prévalence est supérieure à celle retrouvée dans les études réalisées au Maroc [157] et l'Europe [159] avec des prévalences de 4% et 3,9% respectivement.

Les manifestations cutanées sont présentes chez 31% des patients de notre cohorte, ce résultat se rapproche de ceux retrouvés dans les études Marocaine [157] et Européenne [159] avec des prévalences de 28% et 29 ,6% respectivement, tandis que pour le résultat de l'étude de l'Amérique latine (75%) est supérieur à la prévalence de notre population [160], contrairement au résultat de l'étude réalisée par l'Asie (5%) qui est inférieur au nôtre [161].

Les manifestations rhumatologiques sont présentes avec une prévalence de 34% dans notre cohorte inférieure au résultat de l'étude marocaine qui présente une prévalence de 41% [157].

Les atteintes rénales sont diagnostiquées chez 16% des patients de notre cohorte, cette prévalence est presque égale celle constaté dans l'étude de l'Amérique latine avec pourcentage de 15% [160], supérieure à celle retrouvée dans l'étude Européenne avec un pourcentage de 2,7% [159] et inférieure à celle de l'étude du Maroc avec un pourcentage de 26% [157].

Les manifestations neurologiques sont retrouvées chez 15% des patients de notre population, cette prévalence est presque égale celle constaté dans l'étude de Europe avec pourcentage de 16% [159], supérieure à celle de l'étude du Maroc avec un pourcentage de 6% [157] et inférieure à celle de l'étude menée par l'Amérique latine avec un pourcentage de 42% [160].

Le syndrome de Raynaud est retrouvé chez 9,6% de nos patients, cette prévalence est supérieure par rapport aux résultats des études marocaines [157] et européenne [159] avec des pourcentages de 2% et 3,3% respectivement.

Les manifestations digestives ne sont présentes que chez 3% de notre population, cette prévalence basse est aussi retrouvée dans les autres études comme les études marocaine[157], européenne[159] et de l'Amérique latine[160] avec des prévalences variant de 1,5% à 7%.

Tableau 37: Tableau comparatif des prévalences des signes cliniques du SAPL des différentes études.

	Notre série n=93	Maroc n=54	Tunisie n=185	Qatar n=131	Europe n=1000 / grossesses n=1580	Amérique latine n=91 / grossesses n=266	Asie n=74
Manifestations thromboemboliques	23 (25%)	54 (100%)	70 (38,1%)	67 (51,1%)	956 (95,6%)	70 (77%)	66 (89%)
Complications obstétricales	15 (16%)	28 (52%)	27 (14,6%)	90 (68,7%)	827 (52,3%)	147 (55%)	24 (33%)
PTI	16 (17%)	2 (4%)	/	/	39 (3,9%)	/	/
Manifestations cutanées	29 (31%)	15 (28%)	/	/	296 (29,6%)	68 (75%)	4 (5%)
Manifestations rhumatologiques	32 (34%)	22 (41%)	/	/	/	/	/
Atteintes rénales	15 (16%)	14 (26%)	/	/	27 (2,7%)	14 (15%)	/

Manifestations neurologiques	14 (15%)	3 (6%)	/	/	160 (16%)	38 (42%)	/
Syndrome de Raynaud	9 (9,6%)	1 (2%)	/	/	33 (3,3%)	/	/
Manifestations digestives	3 (3%)	4 (7%)	/	/	15 (1,5%)	5 (5%)	/

Cette différence dans les résultats pourrait-être expliquée par le fait que les patients des autres études étaient des SAPL confirmés ce qui n'était pas le cas pour notre population –patients aPL (+) – aussi la différence réside dans la population ciblée des autres études où ils se concentrent généralement sur les manifestations thromboemboliques et/ou complications obstétricales (signes les plus fréquents).

- **La répartition des signes cliniques chez les deux sexes**

Nous avons trouvé auparavant que la fréquence des hommes qui présentent des manifestations thromboemboliques est plus élevée que celle retrouvée chez les femmes avec des pourcentages respectifs de **36% vs 9%.** Ce qui nous a poussé à rechercher une association significative entre ces deux paramètres en utilisant le test statistique chi deux.

Le résultat était comme suit : le sexe masculin est associé aux manifestations thromboemboliques avec un **OR=5,273** et **p=0.001**, résultats concordants avec l'étude de ***Pengo et al*** [162], signifiant que les hommes ont 5 fois plus de risque d'avoir des manifestions thromboemboliques que les femmes lors de la présence des aPL.

Contrairement aux résultats précédents, les manifestations cutanées et rhumatologiques sont plus répandues chez les femmes avec des pourcentages respectifs de **21% et 24% vs 9% et 6%** pour les hommes.

En suivant le même raisonnement pour la recherche des associations, nous avons trouvé que le sexe féminin est associé aux manifestations cutanées et rhumatologiques avec des OR de 4,233 et 8,462 et des valeurs p de 0,022 et 0,002 respectivement ; prouvant que le risque de développer :

- Des manifestations cutanées est 4 fois plus élevé chez les femmes que les hommes.
- Des manifestations rhumatologiques est 8 fois plus élevé chez les femmes que les hommes.

L'étude de ***Piette et al.*** a suggéré que le développement des ANA était associé aux sexe féminin où ils ont expliqué cette dernière par l'activité des hormones féminines [163].

De ce fait, nous avons recherché l'association entre la présence des ANA et le développement des manifestations cutanées et rhumatologiques chez les femmes de notre cohorte.

Nos résultats sont positifs pour cette association avec un **OR =4,741** et une valeur **p= 0,003** pour les manifestations cutanées et un **OR =3,329** et une valeur **p=0,017** pour les manifestations rhumatologiques ; ce qui suggère que les ANA associés aux aPL peuvent être à l'origine de l'apparition de ces manifestations chez les femmes.

- **La prévalence des aPL pour chaque signe clinique**

La prévalence des aPL chez les patients pour chacun des signes cliniques évocateurs suivant : les manifestations thromboemboliques, complications obstétricales, PTI, l'ensemble des manifestations cutanée –rhumatologique et atteintes rénales stratifiées et manifestations neurologiques n'a pas dépassé les 27% montrant que les critères cliniques seuls ne sont pas suffisant pour orienter vers un SAPL ; ce qui intensifie l'importance de l'association des critères biologiques et cliniques.

3. Caractéristiques biologiques

- **La prévalence des perturbations biologiques orientant vers un SAPL**

Les thrombopénies sont présentes chez 19% des patients de notre cohorte, cette prévalence est inférieure aux résultats des études réalisées par l'Europe [159] et l'Amérique latine [160] avec des prévalences respectives de 29,6% et 31% et légèrement supérieure à celle retrouvée dans l'étude marocaine [157] avec un pourcentage de 15%.

L'anémie est présente chez 16% des patients de notre population, ce résultat est inférieur à la prévalence retrouvée dans l'étude de l'Amérique latine [160] avec un pourcentage de 22%, presque égal à celui de l'étude réalisée par le Maroc [157] avec un pourcentage de 16,5% et supérieur à celui de l'étude européenne [159] avec une prévalence de 9,7%.

Les perturbations hépatiques sont présentes uniquement chez 1% des patients de notre cohorte, ce résultat très bas est aussi constaté dans les autres études menées par le Maroc [157], l'Europe [159] et l'Amérique latine[160] avec des prévalences qui variaient de 0,7% à 4%.

Tableau 38: Tableau comparatif des prévalences des signes biologiques du SAPL des différentes études.

	Notre série	Maroc n=54	Europe n=1000	Amérique latine n=91
Thrombopénie	18 (19%)	8 (15%)	296 (29,6%)	28 (31%)
Anémie	15 (16%)	7 (16,5%)	97 (9,7%)	20 (22%)
Perturbations hépatiques	1 (1%)	2 (4%)	7 (0,7%)	4 (%)

- La **prévalence des isotypes des différents aPL**

Dans notre étude, les aCL (IgG et/ou IgM) sont retrouvés chez 71% des patients de notre cohorte, cette prévalence est proche des résultats de l'étude marocaine [157] et de l'Asie [161] avec des prévalences de 74% et 67% respectivement, supérieure aux résultats des tunisienne [156] et qatarienne [158] avec des prévalences de 47% et 41,2% respectivement et inférieure à la prévalence (88%) de l'étude de l'Amérique latine [160].

Les aCL IgG sont positifs chez 18% de nos patients, cette prévalence est inférieure aux résultats des autres études marocaines [157], tunisienne [156], qatarienne [158], européenne [164], de l'Amérique latine [160] et de l'Asie [161] avec des prévalences variant de 24% à 90%.

Les aCL IgM sont positifs chez 60% de nos patients, cette prévalence est proche de celle retrouvée dans l'étude de l'Amérique latine [160] avec un pourcentage de 66% et supérieure à celles constatées dans les autres études effectuaient au le Maroc [157], la Tunisie [156], le Qatar [158], l'Europe [164] et l'Asie [161] avec des prévalences variant entre 11,5% et 47%.

Les anti-β2GPI sont positifs chez 51% des patients de notre cohorte, cette prévalence est inférieure d'environ 10% des résultats des études marocaine [157], tunisienne [156] et asiatique [161] et supérieure à l'étude qatarienne [158] qui présentait une prévalence de 40,7%.

Les anti-β2GPI IgG sont positifs chez 33% des patients de notre cohorte, cette prévalence est presque la même avec celle de l'étude qatarienne [158] (32 ,1%) et inférieure aux autres études réalisaient au Maroc [157], la Tunisie [156], l'Europe [164], l'Amérique latine [160] et l'Asie [161] avec des prévalence variant de 41% à 56%.

Les anti-β2GPI IgM sont positifs chez 25% des patients de notre cohorte, cette prévalence est proche de celles retrouvées dans les études marocaines [157] et asiatiques [161] avec un pourcentage de 28% pour les deux, inférieure aux études menées par la Tunisie [156] et l'Europe [164] avec des pourcentages variant entre 30% et 35% et supérieure à l'étude qatarienne [158] qui a une prévalence de 14,5 %.

Tableau 39: Tableau des prévalences des isotypes des différents aPL dans les différentes études.

	Notre série	Maroc n=54	Tunisie n=185	Qatar n=131	Europe aCL n=115	Amérique latine n=91	Asie n=252
aCL IgG et/ou IgM	66 (71%)	40 (74%)	86 (47%)	54 (41,2%)	/	80 (88%)	169 (67%)
aCL IgG	17 (18%)	33 (61%)	45 (24%)	48 (36,6%)	103 (90%)	70 (77%)	142 (56%)
aCL IgM	56 (60%)	19 (35%)	42 (23%)	15 (11,5%)	54 (47%)	60 (66%)	63 (25%)
anti-β2GPI IgG et/ou IgM	47 (51%)	33 (61%)	114 (62,3%)	53 (40,7%)	/	/	148 (59%)
anti-β2GPI IgG	31 (33%)	28 (52%)	76 (41%)	42 (32,1%)	64 (56%)	/	94 (38%)
anti-β2GPI IgM	23 (25%)	15 (28%)	56 (30%)	19 (14,5%)	40 (35%)	/	70 (28%)

La différence entre les résultats de ces différentes études pourrait être dû aux sous types des thromboses (TVP, TA, AVC …) qui ne sont pas détaillés dans la majorité des études et où chaque type serait à l'origine du développement d'un ou plusieurs isotypes d'anticorps anti phospholipides [143].

- **La fréquence des différents isotypes des aPL et leurs associations en fonction des signes cliniques**

Notre étude suggère que l'isotype d'aPL le plus fréquent est IgM aCL pour tous les signes cliniques évocateurs du SAPL avec des prévalences de : 55 % pour les manifestations thromboemboliques, 50 % pour les complications obstétricales, 32 % pour les PTI, 3,59 % pour les manifestations cutanées, 41,18 % pour les manifestations rhumatologiques, 40,91 % pour les atteintes rénales, 47,37 % pour les manifestations neurologiques, 63,64 % pour le syndrome de Raynaud, 40 % pour les manifestations digestives.

Selon l'étude ***Kelchtermans et al*** [143], cet isotype est le moins incriminé dans le développement de la clinique typique du SAPL uniquement 20 % des études de la méta-analyse étaient favorables pour la pertinence de ce dernier.

4. Selon l'analyse des résultats

- **Associations clinico-biologiques**

Dans notre recherche de corrélation entre les différents type et isotype d'aPL aucune corrélation statiquement significative n'a été retrouvé, en revanche les associations les plus proches sont:

- Les anti-β2GPI IgM avec manifestations thromboemboliques pour une valeur p=0.061
- Les aCL IgM avec les complications obstétricales pour une valeur p=0.084

Nos résultats sont identiques à la majorité des études. En effet, les résultats de la méta-analyse de ***Kelchtermans et al*** [143] ont noté que 60 % des étude n'ont pas trouvé d'association significative entre les IgG et les manifestations cliniques ; pareil pour les IgM, 80 % des études n'ont pas trouvé d'association significative. Ce constat n'exclut pas le rôle pathogène des différents isotypes d'aPL dans la clinique typique du SAPL.

5. aPL et anticorps anti nucléaires

L'analyse des données démographique montre un sexe ratio F/H (9 : 1) chez le groupe de patients aPL+/ANA+ plus élevé par rapport au deuxième groupe aPL+/ANA- (1.8 :1), cette même constatation est retrouvée dans une étude européenne [165] (7 :1 vs 3.5 :1) ainsi que dans une étude multicentrique [166] ,[167] (7 :1 vs 4.2 :1), ces résultats suggèrent une prédisposition moins importante du sexe féminin au SAPL primaire que pour le SAPL secondaire au LES.

- **Anticorps antinucléaires et manifestations cliniques**

La fréquence des manifestations obstétricales est similaire entre les deux groupe (23% vs 14%), une similarité retrouvée dans une étude américaine [168] (49 vs 52%) tandis qu'une étude brésilienne [169] a montré une prévalence plus élevée chez les patients aPL+/ANA- (36.8 vs 20%).

Pour les manifestations thrombotiques, une large différence a été observé entre nos deux groupes (13% vs 34%) alors que des études américaine et brésilienne ont montré une similarité des fréquences de ces dernières (64 vs 70% pour l'étude américaine et 53% vs 55% pour l'étude brésilienne) [168] [169], une étude européenne a aussi confirmé cette similarité sans communiquer les chiffres [170].

Concernant les manifestations cutanées et rhumatologiques, nous avons constaté un écart considérable en faveur du groupe aPL+/ANA+ (63% vs 18% pour les manifestations cutanées et 67% vs 21% pour les manifestations rhumatologiques), une étude européenne [170] a démontré une différence considérable allant dans ce sens (36% vs 16% pour les manifestations cutanées et 56% vs 3% pour les manifestations rhumatologiques, toujours en faveur du groupe aPL+/ANA+) alors qu'une étude brésilienne [169] a présenté une prévalence similaire entre les deux groupes (5% vs 5.3%).

Quant aux autres manifestations cliniques (syndrome de Raynaud, manifestations neurologiques, manifestations rénales) la différence entre nos deux groupes est peu significative (syndrome de Raynaud 10% vs 10%, manifestations neurologiques 18% vs 13%) , corroborant les similarités montrées dans d'autres études (10% vs 15.8% dans une étude brésilienne [169] pour le syndrome de Raynaud, 9% vs 16% dans une étude américaine [168] et 22% vs 28% pour une étude brésilienne [169] pour les manifestations neurologiques) excepté pour les manifestations rénales où notre étude a présenté une différence entre les deux groupes (23% vs 14%) comparé à celle retrouvée dans une étude américaine [168] (4% vs 3%).

Tableau 40: Tableau comparatif des manifestations cliniques du SAPL chez les groupes de patients aPL+/ANA+ vs aPL+/ANA-.

	aPL+/ANA+				aPL+/ANA-			
	Etude T.O	Etude européenne	Etude américaine	Etude brésilienne	Etude T.O	Etude européenne	Etude américaine	Etude brésilienne
Manif. obstétricales	**23%**	/	49%	20%	**14%**	/	52%	36.8%
Manif. thrombotiques	**13%**	/	64%	53%	**34%**	/	70%	55%
Manif. cutanées	**63%**	36%	19%	/	**18%**	16%	17%	/
Manif. rhumatologiques	**67%**	56%	/	5%	**21%**	3%	/	5.3%
Manif. rénales	**23%**	/	4%	/	**14%**	/	3%	/
Syndrome de Raynaud	**10%**	/	/	10%	**10%**	/	/	15.8%
Manif. neurologiques	**13%**	/	9%	22%	**18%**	/	16%	28%
Manif. digestives	**7%**	/	/	/	**2%**	/	/	/

- **Anticorps antinucléaires et perturbations biologiques**

Concernant les manifestations biologiques, notre étude a montré des fréquences similaires entre les deux groupes concernant les thrombopénies (20% vs 19%) contrairement à ce qui a été rapporté dans des études européenne [170], brésilienne [169] et américaine [168] où la fréquence des ces dernières était plus élevée chez le groupe aPL+/ANA+ (43% vs 21%, 20% vs 7.9% et 28% vs 16% respectivement.

Pour ce qui est de l'anémie, notre étude a enregistré une différence notable en faveurs du groupe aPL+/ANA- (10% vs 19%), un résultat qui va à l'encontre de celui retrouvé dans une étude américaine [168] où cette différence était en faveur du groupe aPL+/ANA+ (12% vs 2%).

Tableau 41: Tableau comparatif des perturbations biologiques du SAPL chez les groupes de patients aPL+/ANA+ vs aPL+/ANA-.

	aPL+/ANA+				aPL+/ANA-			
	Etude TO	Etude européenne	Etude brésilienne	Etude américaine	Etude TO	Etude européenne	Etude brésilienne	Etude américaine
thrombopénies	20%	43%	20%	28%	19%	21%	7.9%	16%
anémie	10%	/	/	12%	19%	/	/	2%

En ce qui concerne les **Ac retrouvés lors de l'identification des anticorps antinucléaires**, notre analyse montre une forte présence d'anti-DNA (46%) contre 15.4% de prévalence dans une étude multicentrique en Amérique latine [160] et contre 28.9% dans une étude multicentrique sur une population européenne [165] mais aussi contre 31% de prévalence dans une étude marocaine [157].

Pour ce qui est des autres Ac nous retrouvons notamment les anti-SSA à 46%, une prévalence plus importante que celle retrouvée dans une étude d'Amérique latine [160] (9.9%) et européenne [165] (13.6%) , les anti-SSB sont présents chez 19% de nos patients, une prévalence beaucoup plus élevée par rapport à une étude sur une population sud-américaine [160] (7.7%) et européenne [165] (5.7%), enfin, les anti-Sm et anti-RNP sont présents chez 27% et 24% respectivement de nos patients, contre 5.4% et 5.8% chez une population européenne [165] et l'absence de ces derniers dans une population sud-américaine [160].

Cette prédominance des anticorps anti-DNA s'aligne avec les données de la littérature concernant l'association du SAPL plus fréquemment au LES qu'aux autres connectivites [163].

Tableau 42: Tableau comparatif anticorps antinucléaires.

	Étude CHU TIZI-OUZOU	Étude Amérique latine	Étude européenne	Étude Marocaine
anti-DNA(%)	46%	15,40%	28,90%	31%
anti-SSA(%)	46%	9,90%	13,60%	/
anti-SSB(%)	19%	7,70%	5,70%	/
anti-Sm(%)	27%	/	5,40%	/
anti-RNP(%)	24%	/	5,80%	/

- **Anticorps antinucléaires et aPL**

Notre étude a montré une forte prédominance des anticorps anti-cardiolipine de nature IgM (74%) et une faible proportion des aCL IgG (17%) chez le groupe aPL+/ANA+, une étude brésilienne [169] menée dans ce sens a démontré aussi la prédominance des aCL IgM (85%) ainsi qu'une forte présence d'aCL IgG (80%) chez des patients.

Tandis que chez le groupe aPL+/ANA-, des proportions similaires ont été retrouvés concernant les aCL IgM (54%) dans cette même étude brésilienne [169] (52.6%), en revanche, la prévalence de l'isotype IgG était de 17% dans notre étude contre 52.6%.

Concernant l'association des ANA aux anti-B2GPI, aucune donnée n'a été recensée dans la littérature à ce jour même.

Tableau 43: Tableau comparatif des prévalences des aCL chez les patients aPL+/ANA+ vs aPL+/ANA-.

	aPL+/ANA+		**aPL+/ANA-**	
	Etude TIZI OUZOU	Etude brésilienne	Etude TIZI OUZOU	Etude brésilienne
Positivité aCL IgM (%)	70%	85%	54%	52,60%
Positivité aCL IgG (%)	17%	80%	17%	52,60%

CONCLUSION

Conclusion

Le syndrome des anti phospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune non spécifique d'organes qui se caractérise par son hétérogénéité clinique et biologique.

Dans notre étude rétrospective et descriptive, nous avons observé essentiellement des thromboses (veineuses et/ou artérielles) avec un pourcentage de **(25%),** des complications obstétricales **(16%),** des manifestations rhumatologiques **(34%),** des manifestations cutanées **(31%)** ainsi que des manifestations digestives **(3%).**

Pour ce qui des anticorps anti phospholipides, nous avons retrouvé des anti-cardiolipine **(71%)** d'isotype IgM **(60%)** IgG **(18%)** et des anti- B2GP1 **(51%)** d'isotype IgG **(33%)** et IgM **(25%)**

Ces aPL étaient observés soit isolément ou associés entre eux (l'association la plus retrouvée étant : IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL (13%)) ou à d'autres auto anticorps tels que les anticorps anti-nucléaires en particulier les anti-DNA (46%) et les anti-SSA (46%).

La prévalence des manifestations rhumatologiques et cutanées est nettement plus élevée chez la sous-population (aPL+/ANA+) par rapport à la sous-population (aPL+/ANA-) avec des pourcentages respectifs de **(67%)** et **(63%)** tandis que les associations significatives les plus retrouvées sont d'ordre clinico-démographique avec l'association entre le sexe masculin et les manifestations thromboemboliques (**OR=5.273** et **P=0.001**) et l'association entre le sexe féminin et les manifestations cutanées (**OR =4.233 et P=0.022**) et rhumatologiques (**OR=8.462 et P=0.002**).

Ces résultats sont pour la plupart en accord avec ceux des études réalisées sur différentes populations dans le monde. En revanche, notre faible effectif (dû à la situations sanitaire) ne nous a pas permis de mettre en évidence certaines associations clinico-biologiques rapportées par ces mêmes études.

Au final, pour des résultats plus concluants, il serait souhaitable de réaliser une étude multicentrique incluant des patients en plus grand nombre avec une collaboration étroite entre les différents services cliniques et laboratoires du CHU pour une meilleure prise en charge et suivi des patients ayant un SAPL en regroupant notamment les différents paramètres (LA avec les autres aPL), en recherchant l'isotype IgA des aPL ainsi que les aPL non conventionnels.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] S. Miyakis et al., « International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) », J. Thromb. Haemost. JTH, vol. 4, no 2, p. 295‑306, févr. 2006, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.

[2] R. H. Kampmeier, « A Serodiagnostic Reaction in Syphilis: The Work of Wassermann, Neisser, and Bruck », Sex. Transm. Dis., vol. 5, no 4, p. 163‑164, déc. 1978.

[3] M. C. Pangborn, « A New Serologically Active Phospholipid from Beef Heart », 1941, doi: 10.3181/00379727-48-13365P.

[4] M. Je et M. Cf, « Biologically false positive serologic tests for syphilis; type, incidence, and cause », J. Am. Med. Assoc., vol. 150, no 5, avr. 1952, doi: 10.1001/jama.1952.03680050033010.

[5] C. CONLEY, « A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus », J Clin Invest, vol. 31, p. 621‑622, 1952.

[6] J. Sibilia, « Aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques », M ISE AU POINT, p. 11, 2002.

[7] S. Loizou, J. D. McCrea, A. C. Rudge, R. Reynolds, C. C. Boyle, et E. N. Harris, « Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. », Clin. Exp. Immunol., vol. 62, no 3, p. 738, déc. 1985.

[8] G. R. Hughes, « The anticardiolipin syndrome », Clin. Exp. Rheumatol., vol. 3, no 4, p. 285‑286, déc. 1985.

[9] EN. HARRIS, « Clinical and serological features of the “antiphospholipid syndrome” », Brit J Rheumatol, vol. 26, p. 19, 1987.

[10] E. N. Harris et al., « ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES: DETECTION BY RADIOIMMUNOASSAY AND ASSOCIATION WITH THROMBOSIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS », The Lancet, vol. 322, no 8361, p. 1211‑1214, nov. 1983, doi: 10.1016/S0140-6736(83)91267-9.

[11] E. Matsuura, Y. Igarashi, M. Fujimoto, K. Ichikawa, et T. Koike, « Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease », Lancet Lond. Engl., vol. 336, no 8708, p. 177‑178, juill. 1990, doi: 10.1016/0140-6736(90)91697-9.

[12] R. A. Asherson, « The catastrophic antiphospholipid syndrome », J. Rheumatol., vol. 19, no 4, p. 508‑512, avr. 1992.

[13] W. A. Wilson et al., « International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop », Arthritis Rheum., vol. 42, no 7, p. 1309‑1311, juill. 1999, doi: 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F.

[14] J. Szymezak, A. Ankri, A.-M. Fischer, et L. Darnige, « [Hydroxychloroquine: a new therapeutic approach to the thrombotic manifestations of antiphospholipid syndrome] », Rev. Med. Interne, vol. 31, no 12, p. 854‑857, déc. 2010, doi: 10.1016/j.revmed.2010.08.018.

[15] 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.

[16] T. Igawa et Y. Sato, « TAFRO Syndrome », Hematol. Oncol. Clin. North Am., vol. 32, no 1, p. 107‑118, févr. 2018, doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.009.

[17] G. L. Roy, « Profils cliniques et biologiques associés à la persistance des anticorps antiphospholipides au-delà de douze semaines », p. 59, mars 2015.

[18] K. E. N. Clark et I. Giles, « Antiphospholipid syndrome », Medicine (Baltimore), vol. 46, no 2, Art. no 2, févr. 2018.

[19] H. Ksouri, M. Bejaoui, et F. Mellouli, « Le Syndrome des anti-phospholipides », 2008, Consulté le: mai 19, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.pist.tn/record/140199?ln=fr

[20] J. Masliah-Planchon et L. Darnige, « Anticorps antiphospholipides et hémostase », Rev. Médecine Interne, vol. 33, no 4, p. 181‑188, avr. 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2011.10.008.

[21] O.-F. L et S. Ah, « Genetics of Antiphospholipid Syndrome. », Curr. Rheumatol. Rep., vol. 21, no 12, p. 65‑65, déc. 2019, doi: 10.1007/s11926-019-0869-y.

[22] O. Meyer, « Syndrome des antiphospholipides », EMC - Appar. Locomoteur, vol. 5, no 4, p. 1‑19, janv. 2010, doi: 10.1016/S0246-0521(10)52466-5.

[23] B. Visseaux, J. Masliah-Planchon, A.-M. Fischer, et L. Darnige, « Diagnostic du syndrome des antiphospholipides : actualités », Ann. Biol. Clin. (Paris), vol. 69, no 4, p. 411‑418, août 2011, doi: 10.1684/abc.2011.0592.

[24] B. M, S. Y, C. S, H. Y, F. M, et K.-K. E, « Prevention of experimental antiphospholipid syndrome and endothelial cell activation by synthetic peptides », Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., vol. 96, no 9, avr. 1999, doi: 10.1073/pnas.96.9.5164.

[25] F. Depasse, A. Ebel, et M. M. Samama, « Acquisitions récentes dans le syndrome des antiphospholipides », Immuno-Anal. Biol. Spéc., vol. 17, no 4, p. 207‑217, sept. 2002, doi: 10.1016/S0923-2532(02)01196-1.

[26] J.-L. Pasquali, 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.

[27] B. Giannakopoulos, F. Passam, S. Rahgozar, et S. A. Krilis, « Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome », Blood, vol. 109, no 2, p. 422‑430, janv. 2007, doi: 10.1182/blood-2006-04-001206.

[28] S. Negrini, F. Pappalardo, G. Murdaca, F. Indiveri, et F. Puppo, « The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment », Clin. Exp. Med., vol. 17, no 3, p. 257‑267, août 2017, doi: 10.1007/s10238-016-0430-5.

[29] R. T. Urbanus, R. H. M. W. Derksen, et P. G. de Groot, « Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospolipid syndrome », Blood Rev., vol. 22, no 2, p. 93‑105, mars 2008, doi: 10.1016/j.blre.2007.09.001.

[30] S. Chaturvedi et K. R. McCrae, « Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome », Blood Rev., vol. 31, no 6, p. 406‑417, nov. 2017, doi: 10.1016/j.blre.2017.07.006.

[31] A. Sacharidou, P. W. Shaul, et C. Mineo, « New Insights in the Pathophysiology of Antiphospholipid Syndrome », Semin. Thromb. Hemost., vol. 44, no 5, p. 475‑482, juill. 2018, doi: 10.1055/s-0036-1597286.

[32] E. Matsuura et al., « Pathophysiology of beta2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome », Lupus, vol. 19, no 4, p. 379‑384, avr. 2010, doi: 10.1177/0961203310361352.

[33] G. Cesarman-Maus et al., « Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin 2, in antiphospholipid syndrome », Blood, vol. 107, no 11, p. 4375‑4382, juin 2006, doi: 10.1182/blood-2005-07-2636.

[34] P. L. Meroni, M. O. Borghi, E. Raschi, et F. Tedesco, « Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies », Nat. Rev. Rheumatol., vol. 7, no 6, p. 330‑339, juin 2011, doi: 10.1038/nrrheum.2011.52.

[35] M. Vega-Ostertag, K. Casper, R. Swerlick, D. Ferrara, E. N. Harris, et S. S. Pierangeli, « Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies », Arthritis Rheum., vol. 52, no 5, p. 1545‑1554, mai 2005, doi: 10.1002/art.21009.

[36] Z. Romay-Penabad et al., « Annexin A2 is involved in antiphospholipid antibody-mediated pathogenic effects in vitro and in vivo », Blood, vol. 114, no 14, p. 3074‑3083, oct. 2009, doi: 10.1182/blood-2008-11-188698.

[37] N. Satta et al., « Toll-like receptor 2 mediates the activation of human monocytes and endothelial cells by antiphospholipid antibodies », Blood, vol. 117, no 20, p. 5523‑5531, mai 2011, doi: 10.1182/blood-2010-11-316158.

[38] E. Raschi et al., « Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies », Blood, vol. 101, no 9, p. 3495‑3500, mai 2003, doi: 10.1182/blood-2002-08-2349.

[39] S. Ramesh et al., « Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via β2GPI and apoER2 », J. Clin. Invest., vol. 121, no 1, p. 120‑131, janv. 2011, doi: 10.1172/JCI39828.

[40] M. J. Cuadrado et al., « Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: a pivotal role for monocyte tissue factor expression », Arthritis Rheum., vol. 40, no 5, p. 834‑841, mai 1997, doi: 10.1002/art.1780400509.

[41] M. Sorice et al., « Anti-beta2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts », Arthritis Rheum., vol. 56, no 8, p. 2687‑2697, août 2007, doi: 10.1002/art.22802.

[42] M. T. T. Pennings et al., « Platelet adhesion to dimeric beta-glycoprotein I under conditions of flow is mediated by at least two receptors: glycoprotein Ibalpha and apolipoprotein E receptor 2' », J. Thromb. Haemost. JTH, vol. 5, no 2, p. 369‑377, févr. 2007, doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02310.x.

[43] B. C. H. Lutters, R. H. W. M. Derksen, W. L. Tekelenburg, P. J. Lenting, J. Arnout, et P. G. de Groot, « Dimers of beta 2-glycoprotein I increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2' », J. Biol. Chem., vol. 278, no 36, p. 33831‑33838, sept. 2003, doi: 10.1074/jbc.M212655200.

[44] T. Shi et al., « Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V », Arthritis Rheum., vol. 54, no 8, p. 2558‑2567, août 2006, doi: 10.1002/art.21968.

[45] M. T. T. Pennings et al., « Interaction of beta2-glycoprotein I with members of the low density lipoprotein receptor family », J. Thromb. Haemost. JTH, vol. 4, no 8, p. 1680‑1690, août 2006, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02036.x.

[46] F. Fischetti et al., « Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor », Blood, vol. 106, no 7, p. 2340‑2346, oct. 2005, doi: 10.1182/blood-2005-03-1319.

[47] S. Chaturvedi, R. A. Brodsky, et K. R. McCrae, « Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome », Front. Immunol., vol. 10, p. 449, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00449.

[48] K. Ritis et al., « A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways », J. Immunol. Baltim. Md 1950, vol. 177, no 7, p. 4794‑4802, oct. 2006, doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4794.

[49] R. Hattori, K. K. Hamilton, R. P. McEver, et P. J. Sims, « Complement proteins C5b-9 induce secretion of high molecular weight multimers of endothelial von Willebrand factor and translocation of granule membrane protein GMP-140 to the cell surface », J. Biol. Chem., vol. 264, no 15, p. 9053‑9060, mai 1989.

[50] K. E. Foreman et al., « C5a-induced expression of P-selectin in endothelial cells », J. Clin. Invest., vol. 94, no 3, p. 1147‑1155, sept. 1994, doi: 10.1172/JCI117430.

[51] K. K. Hamilton, R. Hattori, C. T. Esmon, et P. J. Sims, « Complement proteins C5b-9 induce vesiculation of the endothelial plasma membrane and expose catalytic surface for assembly of the prothrombinase enzyme complex », J. Biol. Chem., vol. 265, no 7, p. 3809‑3814, mars 1990.

[52] V. Pengo et al., « Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study », Blood, vol. 118, no 17, p. 4714‑4718, oct. 2011, doi: 10.1182/blood-2011-03-340232.

[53] R. H. W. M. Derksen et P. G. de Groot, « The obstetric antiphospholipid syndrome », J. Reprod. Immunol., vol. 77, no 1, p. 41‑50, janv. 2008, doi: 10.1016/j.jri.2006.12.003.

[54] T. Akimoto, T. Akama, M. Saitoh, I. Kono, et T. Sumida, « Antiprothrombin autoantibodies in severe preeclampsia and abortion », Am. J. Med., vol. 110, no 3, p. 188‑191, févr. 2001, doi: 10.1016/S0002-9343(00)00694-X.

[55] J. H. Rand et al., « Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome--a possible thrombogenic mechanism », N. Engl. J. Med., vol. 337, no 3, p. 154‑160, juill. 1997, doi: 10.1056/NEJM199707173370303.

[56] C. J. Lockwood et J. H. Rand, « The immunobiology and obstetrical consequences of antiphospholipid antibodies », Obstet. Gynecol. Surv., vol. 49, no 6, p. 432‑441, juin 1994, doi: 10.1097/00006254-199406000-00026.

[57] L. W. Chamley, J. L. Allen, et P. M. Johnson, « Synthesis of beta2 glycoprotein 1 by the human placenta », Placenta, vol. 18, no 5‑6, p. 403‑410, août 1997, doi: 10.1016/s0143-4004(97)80040-9.

[58] A. M. Alvarez, M. J. Mulla, L. W. Chamley, A. P. Cadavid, et V. M. Abrahams, « Aspirin-triggered lipoxin prevents antiphospholipid antibody effects on human trophoblast migration and endothelial cell interactions », Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ, vol. 67, no 2, p. 488‑497, févr. 2015, doi: 10.1002/art.38934.

[59] T. Y. Carroll et al., « Modulation of trophoblast angiogenic factor secretion by antiphospholipid antibodies is not reversed by heparin », Am. J. Reprod. Immunol. N. Y. N 1989, vol. 66, no 4, p. 286‑296, oct. 2011, doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01007.x.

[60] M. J. Mulla et al., « Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway », Am. J. Reprod. Immunol. N. Y. N 1989, vol. 62, no 2, p. 96‑111, août 2009, doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00717.x.

[61] M. J. Mulla et al., « Antiphospholipid antibodies limit trophoblast migration by reducing IL-6 production and STAT3 activity », Am. J. Reprod. Immunol. N. Y. N 1989, vol. 63, no 5, p. 339‑348, mai 2010, doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00805.x.

[62] V. Ulrich et al., « ApoE Receptor 2 Mediation of Trophoblast Dysfunction and Pregnancy Complications Induced by Antiphospholipid Antibodies in Mice », Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ, vol. 68, no 3, p. 730‑739, mars 2016, doi: 10.1002/art.39453.

[63] Z. Amoura, « Le syndrome des antiphospholipides, syndrome de Hugues. Encyclopédie Orphanet Grand Public », juill. 2008.

[64] J. S. Levine, D. W. Branch, et J. Rauch, « The antiphospholipid syndrome », N. Engl. J. Med., vol. 346, no 10, p. 752‑763, mars 2002, doi: 10.1056/NEJMra002974.

[65] E. Hachulla, L. Darnige, et J. Arvieux, « Syndrome des antiphospholipides », 2007, doi: 10.1016/S1155-1984(07)46644-4.

[66] S. Krnic-Barrie, C. R. O'Connor, S. W. Looney, S. S. Pierangeli, et E. N. Harris, « A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis », Arch. Intern. Med., vol. 157, no 18, p. 2101‑2108, oct. 1997.

[67] P. Prandoni, P. Simioni, et A. Girolami, « Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation », Thromb. Haemost., vol. 75, no 5, p. 859, mai 1996.

[68] S. Levine et R. Brey, « Neurological Aspects of Antiphospholipid Antibody Syndrome », Lupus, vol. 5, no 5, p. 347‑353, oct. 1996, doi: 10.1177/096120339600500503.

[69] O. Vaarala et al., « Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men », Circulation, vol. 91, no 1, p. 23‑27, janv. 1995, doi: 10.1161/01.cir.91.1.23.

[70] E. Zuckerman et al., « Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in non-systemic lupus erythmatosus patients: a controlled prospective study », Am. J. Med., vol. 101, no 4, p. 381‑386, oct. 1996, doi: 10.1016/S0002-9343(96)00226-4.

[71] J. Alijotas-Reig et al., « The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases », Autoimmun. Rev., vol. 14, no 5, p. 387‑395, mai 2015, doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.010.

[72] S. D'Ippolito, P. L. Meroni, T. Koike, M. Veglia, G. Scambia, et N. Di Simone, « Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder », Autoimmun. Rev., vol. 13, no 9, p. 901‑908, sept. 2014, doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.004.

[73] A. Tufano, A. Coppola, G. M. Maruotti, P. Martinelli, A. M. Cerbone, et G. Di Minno, « HELLP syndrome and its relation with the antiphospholipid syndrome », Blood Transfus., vol. 12, no 1, p. 114‑118, janv. 2014, doi: 10.2450/2013.0154-13.

[74] R. L. Bick, « Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy », Hematol. Clin., vol. 22, no 1, p. 107‑120, févr. 2008, doi: 10.1016/j.hoc.2007.10.008.

[75] R. Cervera et al., « Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients », Ann. Rheum. Dis., vol. 74, no 6, p. 1011‑1018, juin 2015, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.

[76] C. Francès, T. Papo, B. Wechsler, J. L. Laporte, V. Biousse, et J. C. Piette, « Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients », Medicine (Baltimore), vol. 78, no 4, p. 209‑219, juill. 1999, doi: 10.1097/00005792-199907000-00001.

[77] C. E. M. Rodrigues, J. F. Carvalho, et Y. Shoenfeld, « Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome », Eur. J. Clin. Invest., vol. 40, no 4, p. 350‑359, avr. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02263.x.

[78] A. Katzav, J. Chapman, et Y. Shoenfeld, « CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome », Lupus, vol. 12, no 12, p. 903‑907, 2003, doi: 10.1191/0961203303lu500oa.

[79] G. R. V. Hughes, « Migraine, memory loss, and "multiple sclerosis ". Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome », Postgrad. Med. J., vol. 79, no 928, p. 81‑83, févr. 2003, doi: 10.1136/pmj.79.928.81.

[80] R. Cervera et al., « Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions », Lupus, vol. 20, no 2, p. 165‑173, févr. 2011, doi: 10.1177/0961203310395051.

[81] H. Zinger, Y. Sherer, et Y. Shoenfeld, « Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases-mechanisms and clinical findings », Clin. Rev. Allergy Immunol., vol. 37, no 1, p. 20‑28, août 2009, doi: 10.1007/s12016-008-8094-x.

[82] T. Kolitz, S. Shiber, I. Sharabi, A. Winder, et G. Zandman-Goddard, « Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form », Front. Immunol., vol. 10, p. 941, mai 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00941.

[83] L. Stojanovich, « Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome », Autoimmun. Rev., vol. 5, no 5, p. 344‑348, mai 2006, doi: 10.1016/j.autrev.2006.02.002.

[84] G. Espinosa, R. Cervera, M. García-Carrasco, J. Font, et R. A. Asherson, « Pulmonary Involvement in the Antiphospholipid Syndrome », in Handbook of Systemic Autoimmune Diseases, vol. 2, Elsevier, 2004, p. 137‑145. doi: 10.1016/S1571-5078(04)02007-0.

[85] C. Francès et J. C. Piette, « Cutaneous manifestations of Hughes syndrome occurring in the context of lupus erythematosus », Lupus, vol. 6, no 2, p. 139‑144, 1997, doi: 10.1177/096120339700600209.

[86] S. Caporuscio et al., « Cutaneous manifestations in antiphospholipid syndrome », Int. J. Immunopathol. Pharmacol., vol. 28, no 2, p. 270‑273, juin 2015, doi: 10.1177/0394632015582344.

[87] S. Paira, S. Roverano, A. Zunino, M. E. Oliva, et M. L. Bertolaccini, « Extensive cutaneous necrosis associated with anticardiolipin antibodies », J. Rheumatol., vol. 26, no 5, p. 1197‑1200, mai 1999.

[88] S. Sangle, D. P. D'Cruz, M. A. Khamashta, et G. R. V. Hughes, « Antiphospholipid antibodies, systemic lupus erythematosus, and non-traumatic metatarsal fractures », Ann. Rheum. Dis., vol. 63, no 10, p. 1241‑1243, oct. 2004, doi: 10.1136/ard.2003.016105.

[89] P. K. Froberg, E. M. Braunstein, et K. A. Buckwalter, « Osteonecrosis, transient osteoporosis, and transient bone marrow edema: current concepts », Radiol. Clin. North Am., vol. 34, no 2, p. 273‑291, x, mars 1996.

[90] D. L. Huong et al., « Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center », Medicine (Baltimore), vol. 78, no 3, p. 148‑166, mai 1999, doi: 10.1097/00005792-199905000-00002.

[91] D. Nochy et al., « The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome », J. Am. Soc. Nephrol. JASN, vol. 10, no 3, p. 507‑518, mars 1999, doi: 10.1681/ASN.V103507.

[92] M. Dekeyser et al., « Le syndrome des antiphospholipides en néphrologie. Atteinte rénale et aspects pratiques de la prise en charge », Néphrologie Thérapeutique, vol. 10, no 1, p. 1‑9, févr. 2014, doi: 10.1016/j.nephro.2013.07.368.

[93] R. Diz-Küçükkaya et al., « Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study », Blood, vol. 98, no 6, p. 1760‑1764, sept. 2001, doi: 10.1182/blood.V98.6.1760.

[94] Z. Sthoeger, D. Sthoeger, L. Green, et D. Geltner, « The role of anticardiolipin autoantibodies in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus », J. Rheumatol., vol. 20, no 12, p. 2058‑2061, déc. 1993.

[95] I. Uthman, B. Godeau, A. Taher, et M. Khamashta, « The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome », Blood Rev., vol. 22, no 4, p. 187‑194, juill. 2008, doi: 10.1016/j.blre.2008.03.005.

[96] J. Masuyama et al., « [A systemic lupus erythematosus patient with multiple aseptic bone necroses, thrombosis of superior mesenteric artery and anti-phospholipid antibody] », Ryumachi Rheum., vol. 32, no 5, p. 502‑507; discussion 505-506, oct. 1992.

[97] C. R. Wang, H. C. Hsieh, G. L. Lee, C. Y. Chuang, et C. Y. Chen, « Pancreatitis related to antiphospholipid antibody syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus », J. Rheumatol., vol. 19, no 7, p. 1123‑1125, juill. 1992.

[98] U. Junge, J. Wienke, et A. Schüler, « Acute Budd-Chiari syndrome, portal and splenic vein thrombosis in a patient with ulcerative colitis associated with antiphospholipid antibodies and protein C deficiency », Z. Gastroenterol., vol. 39, no 10, p. 845‑852, oct. 2001, doi: 10.1055/s-2001-17864.

[99] J. Sánchez-Guerrero, E. Reyes, et D. Alarcón-Segovia, « Primary antiphospholipid syndrome as a cause of intestinal infarction », J. Rheumatol., vol. 19, no 4, p. 623‑625, avr. 1992.

[100] G. Espinosa et al., « Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients », Medicine (Baltimore), vol. 80, no 6, p. 345‑354, nov. 2001, doi: 10.1097/00005792-200111000-00001.

[101] A. Chedid et al., « Phospholipid antibodies in alcoholic liver disease », Hepatol. Baltim. Md, vol. 20, no 6, p. 1465‑1471, déc. 1994, doi: 10.1002/hep.1840200614.

[102] C. Takahaski et al., « Portal hypertension associated with anticardiolipin antibodies in a case of systemic lupus erythematosus », Lupus, vol. 4, no 3, p. 232‑235, juin 1995, doi: 10.1177/096120339500400314.

[103] C. Liaskos et al., « Prevalence and clinical significance of anticardiolipin antibodies in patients with type 1 autoimmune hepatitis », J. Autoimmun., vol. 24, no 3, p. 251‑260, mai 2005, doi: 10.1016/j.jaut.2005.01.016.

[104] N. Costedoat-Chalumeau et al., « Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) : revue 2016 », Presse Médicale, vol. 45, no 12, Part 1, p. 1084‑1092, déc. 2016, doi: 10.1016/j.lpm.2016.07.023.

[105] N. Costedoat-Chalumeau et al., « Le syndrome catastrophique des antiphospholipides », Rev. Médecine Interne, vol. 33, no 4, p. 194‑199, avr. 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2012.01.005.

[106] R. A. Asherson, « Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome », Immunobiology, vol. 210, no 10, p. 727‑733, 2005, doi: 10.1016/j.imbio.2005.10.002.

[107] J. Sibilia, « Le syndrome des antiphospholipides (SAPL): Aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques », Rev. Fr. Lab., vol. 2002, no 341, Supplement, p. 4‑9, mars 2002, doi: 10.1016/S0338-9898(02)80419-X.

[108] J.-L. PREUD'HOMME, A. SOMOGYI, O. BLETRY, D. ARNOUX, J. ARVIEUX, et M. SANMARCO, « BIOFORMA n°22 Syndrome des anti-phospholipides | Labac », Octobre 2001.

[109] M. Sanmarco, « Exploration biologique du syndrome des antiphospholipides », M ISE AU POINT, p. 6, 2002.

[110] R. Ellouze et S. Guermazi, « Le syndrome des anti-phospholipides », Rev. Francoph. Lab., vol. 2011, no 436, p. 83‑88, nov. 2011, doi: 10.1016/S1773-035X(11)71161-3.

[111] E. N. Harris et S. S. Pierangeli, « A more specific ELISA assay for the detection of antiphospholipid antibodies », Clin. Immunol. Newsl., vol. 15, no 2, p. 26‑28, janv. 1995, doi: 10.1016/0197-1859(95)80012-3.

[112] J. Lozier, N. Takahashi, et F. W. Putnam, « Complete amino acid sequence of human plasma beta 2-glycoprotein I », Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., vol. 81, no 12, p. 3640‑3644, juin 1984, doi: 10.1073/pnas.81.12.3640.

[113] M. Rioche et R. Masseyeff, « Synthesis of plasma beta 2 glycoprotein I by human hepatoma cells in tissue culture », Biomed. Publiee Pour AAICIG, vol. 21, no 10, p. 420‑423, oct. 1974.

[114] M. Sanmarco, « Les autoanticorps anti-phospholipides sont devenus bien hétérogènes », Immuno-Anal. Biol. Spéc., vol. 26, no 2, p. 47‑54, avr. 2011, doi: 10.1016/j.immbio.2011.01.003.

[115] B. Bouma et al., « Adhesion mechanism of human beta(2)-glycoprotein I to phospholipids based on its crystal structure », EMBO J., vol. 18, no 19, p. 5166‑5174, oct. 1999, doi: 10.1093/emboj/18.19.5166.

[116] R. Schwarzenbacher et al., « Crystal structure of human beta2-glycoprotein I: implications for phospholipid binding and the antiphospholipid syndrome », EMBO J., vol. 18, no 22, p. 6228‑6239, nov. 1999, doi: 10.1093/emboj/18.22.6228.

[117] C. Agar et al., « Beta2-glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome », Blood, vol. 116, no 8, p. 1336‑1343, août 2010, doi: 10.1182/blood-2009-12-260976.

[118] M. K. Pangburn et N. Rawal, « Structure and function of complement C5 convertase enzymes », Biochem. Soc. Trans., vol. 30, no Pt 6, p. 1006‑1010, nov. 2002, doi: 10.1042/bst0301006.

[119] A. M. Brier, R. Snyderman, S. E. Mergenhagen, et A. L. Notkins, « Inflammation and herpes simplex virus: release of a chemotaxis-generating factor from infected cells », Science, vol. 170, no 3962, p. 1104‑1106, déc. 1970, doi: 10.1126/science.170.3962.1104.

[120] H. B. de Laat, R. H. W. M. Derksen, R. T. Urbanus, M. Roest, et P. G. de Groot, « beta2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome », Blood, vol. 104, no 12, p. 3598‑3602, déc. 2004, doi: 10.1182/blood-2004-03-1107.

[121] S. P. Bajaj, S. I. Rapaport, D. S. Fierer, K. D. Herbst, et D. B. Schwartz, « A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome », Blood, vol. 61, no 4, p. 684‑692, avr. 1983.

[122] « La Lettre du Rhumatologue / N° 283 juin 2002 ».

[123] N. Bardin et al., « Does the anti-prothrombin antibodies measurement provide additional information in patients with thrombosis? », Immunobiology, vol. 212, no 7, p. 557‑565, 2007, doi: 10.1016/j.imbio.2007.02.001.

[124] M. Galli, G. Beretta, M. Daldossi, E. M. Bevers, et T. Barbui, « Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies », Thromb. Haemost., vol. 77, no 3, p. 486‑491, mars 1997.

[125] L. V. Rao, A. D. Hoang, et S. I. Rapaport, « Mechanism and effects of the binding of lupus anticoagulant IgG and prothrombin to surface phospholipid », Blood, vol. 88, no 11, p. 4173‑4182, déc. 1996.

[126] Y. Shoenfeld, G. Twig, U. Katz, et Y. Sherer, « Autoantibody explosion in antiphospholipid syndrome », J. Autoimmun., vol. 30, no 1, p. 74‑83, févr. 2008, doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.011.

[127] C. M. Yelnik, S. Dubucquoi, V. Houfflin-Debarge, et M. Lambert, « Anticorps antiphosphatidyléthanolamine, un marqueur du syndrome des antiphospholipides ? », Presse Médicale, vol. 44, no 3, p. 284‑291, mars 2015, doi: 10.1016/j.lpm.2014.06.033.

[128] T. Sugi et J. A. Mclntyre, « Phosphatidylethanolamine induces specific conformational changes in the kininogens recognizable by antiphosphatidylethanolamine antibodies », Thromb. Haemost., vol. 76, no 3, p. 354‑360, sept. 1996.

[129] T. Sugi et J. A. McIntyre, « Certain autoantibodies to phosphatidylethanolamine (aPE) recognize factor XI and prekallikrein independently or in addition to the kininogens », J. Autoimmun., vol. 17, no 3, p. 207‑214, nov. 2001, doi: 10.1006/jaut.2001.0543.

[130] J. C. Gris et al., « Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss. The Nîmes Obstetricians and Haematologists Study--NOHA », Thromb. Haemost., vol. 84, no 2, p. 228‑236, août 2000.

[131] T. Sugi, H. Matsubayashi, A. Inomo, L. Dan, et T. Makino, « Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss », J. Obstet. Gynaecol. Res., vol. 30, no 4, p. 326‑332, août 2004, doi: 10.1111/j.1447-0756.2004.00206.x.

[132] M. Sanmarco et al., « Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses », Thromb. Haemost., vol. 85, no 5, p. 800‑805, mai 2001.

[133] J. H. Rand et X.-X. Wu, « Antibody-mediated interference with annexins in the antiphospholipid syndrome », Thromb. Res., vol. 114, no 5‑6, p. 383‑389, 2004, doi: 10.1016/j.thromres.2004.07.021.

[134] J. Arvieux, L. Darnige, et F. Sarrot-Reynauld, « Les nouvelles cibles des anticorps ≪ antiphospholipides ≫ », Rev. Médecine Interne, vol. 18, no 4, p. 292‑302, avr. 1997, doi: 10.1016/S0248-8663(97)84014-3.

[135] G. Guettrot-Imbert et al., « [Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: How to manage pregnancy?] », Rev. Med. Interne, vol. 36, no 3, p. 173‑181, mars 2015, doi: 10.1016/j.revmed.2014.12.005.

[136] L. Wang, F.-S. Wang, et M. E. Gershwin, « Human autoimmune diseases: a comprehensive update », J. Intern. Med., vol. 278, no 4, p. 369‑395, oct. 2015, doi: 10.1111/joim.12395.

[137] J. L. Rodriguez-Garcia, M. L. Bertolaccini, M. J. Cuadrado, G. Sanna, O. Ateka-Barrutia, et M. A. Khamashta, « Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called ‘seronegative APS’) », Ann. Rheum. Dis., vol. 71, no 2, p. 242‑244, févr. 2012, doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200614.

[138] V. Joste, M.-A. Dragon-Durey, et L. Darnige, « Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique », Rev. Médecine Interne, vol. 39, no 1, p. 34‑41, janv. 2018, doi: 10.1016/j.revmed.2017.02.006.

[139] J. Zhou, X. Hou, H. Zhang, T. Wang, et L. Cui, « The Clinical Performance of a New Chemiluminescent Immunoassay in Measuring Anti-β2 Glycoprotein 1 and Anti-Cardiolipin Antibodies », Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res., vol. 24, p. 6816‑6822, sept. 2018, doi: 10.12659/MSM.910369.

[140] V. Grossi et al., « Two Novel Technologies for the Detection of Anti-cardiolipin and Anti β2-Glycoprotein Antibodies in the Real Life: Chemiluminescent in Comparison to the Addressable Laser Bead Immunoassays », Immunol. Invest., vol. 49, no 1‑2, p. 58‑68, févr. 2020, doi: 10.1080/08820139.2019.1647233.

[141] L. Pelkmans et al., « Variability in exposure of epitope G40-R43 of domain i in commercial anti-beta2-glycoprotein I IgG ELISAs », PloS One, vol. 8, no 8, p. e71402, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0071402.

[142] J. Arvieux, L. Darnige, C. Caron, G. Reber, J. C. Bensa, et M. G. Colomb, « Development of an ELISA for autoantibodies to prothrombin showing their prevalence in patients with lupus anticoagulants », Thromb. Haemost., vol. 74, no 4, p. 1120‑1125, oct. 1995.

[143] 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.

[144] M. L. Bertolaccini et al., « 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends », Autoimmun. Rev., vol. 13, no 9, p. 917‑930, sept. 2014, doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.001.

[145] V. Pengo et al., « Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis », J. Thromb. Haemost. JTH, vol. 7, no 10, p. 1737‑1740, oct. 2009, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x.

[146] J. T. Brandt, D. A. Triplett, B. Alving, et I. Scharrer, « Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH », Thromb. Haemost., vol. 74, no 4, p. 1185‑1190, oct. 1995.

[147] R. Levy, J. Gómez-Puerta, et R. Cevera, « History, Classification, and Subsets of the Antiphospholipid Syndrome », in Handbook of Systemic Autoimmune Diseases, vol. 12, 2016, p. 1‑16. doi: 10.1016/B978-0-444-63655-3.00001-6.

[148] G. Ruiz-Irastorza et al., « Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies », Lupus, vol. 20, no 2, p. 206‑218, févr. 2011, doi: 10.1177/0961203310395803.

[149] D. Saadoun, J.-C. Piette, D. Wahl, et N. Costedoat-Chalumeau, « Traitement du syndrome des anticorps antiphospholipides », Rev. Médecine Interne, vol. 33, no 4, p. 217‑222, avr. 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2012.01.007.

[150] L. Arnaud, A. Mathian, D. Le Thi Huong, N. Costedoat-Chalumeau, et Z. Amoura, « [Pregnancy and antiphospholipid syndrome] », Rev. Med. Interne, vol. 32 Suppl 1, p. S26-30, juin 2011, doi: 10.1016/j.revmed.2011.02.012.

[151] N. Costedoat-Chalumeau et al., « Grossesse et syndrome des antiphospholipides », Rev. Médecine Interne, vol. 33, no 4, p. 209‑216, avr. 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2012.01.003.

[152] G. Guettrot-Imbert et al., « Lupus systémique et syndrome des antiphospholipides : comment prendre en charge la grossesse ? », Rev. Médecine Interne, vol. 36, no 3, p. 173‑181, mars 2015, doi: 10.1016/j.revmed.2014.12.005.

[153] G. Ruiz-Irastorza, M. Crowther, W. Branch, et M. A. Khamashta, « Antiphospholipid syndrome », Lancet Lond. Engl., vol. 376, no 9751, p. 1498‑1509, oct. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X.

[154] P. De Moerloose, Y. Tirefort-Dimitrova, F. Noger, R. Spycher-Elbes, et F. Boehlen, « Syndrome des anticorps antiphospholipides: beaucoup de nouveautés », Rev. Médicale Suisse, vol. 6, no 235, p. 298, 2010.

[155] G. Espinosa, H. Berman, et R. Cervera, « Management of refractory cases of catastrophic antiphospholipid syndrome », Autoimmun. Rev., vol. 10, no 11, p. 664‑668, sept. 2011, doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.031.

[156] S. Bellakhal, A. B. Hmid, H. Jouini, M. Sellami-Kallel, L. Laadhar, et S. Makni, « Positivité des anticorps antiphospholipides, dans quelles situations cliniques ? Étude rétrospective de 185 cas », p. 1.

[157] H. TAOUTI, « Syndrome des antiphospholipides », MARRAKECH, févr. 14, 2018.

[158] N. Abdulla et al., « P1 Antiphospholipid syndrome in qatar: epidemiological, clinical, and immunological characteristics », Lupus Sci. Med., vol. 7, no Suppl 1, mars 2020, doi: 10.1136/lupus-2020-eurolupus.50.

[159] R. Cervera, « Antiphospholipid syndrome », Thromb. Res., vol. 151 Suppl 1, p. S43‑S47, mars 2017, doi: 10.1016/S0049-3848(17)30066-X.

[160] M. García-Carrasco et al., « Antiphospholipid syndrome in Latin American patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients », Lupus, vol. 16, no 5, p. 366‑373, 2007, doi: 10.1177/0961203307077108.

[161] H. Shi et al., « Clinical characteristics and laboratory findings of 252 Chinese patients with anti-phospholipid syndrome: comparison with Euro-Phospholipid cohort », Clin. Rheumatol., vol. 36, no 3, p. 599‑608, mars 2017, doi: 10.1007/s10067-017-3549-1.

[162] V. Pengo, A. Biasiolo, C. Pegoraro, U. Cucchini, F. Noventa, et S. Iliceto, « Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome », Thromb. Haemost., vol. 93, no 6, p. 1147‑1152, juin 2005, doi: 10.1160/TH04-12-0839.

[163] J.-C. Piette, Z. Amoura, et C. Francès, « Lupus érythémateux systémique Syndrome des anti-phospholipides », Rev. Prat., p. 9, 2003.

[164] M. Taraborelli et al., « Longterm Outcome of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: A Retrospective Multicenter Study », J. Rheumatol., vol. 44, no 8, p. 1165‑1172, août 2017, doi: 10.3899/jrheum.161364.

[165] R. Cervera, M.-C. Boffa, M. A. Khamashta, et G. R. V. Hughes, « The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe », Lupus, vol. 18, no 10, p. 889‑893, sept. 2009, doi: 10.1177/0961203309106832.

[166] J. L. Vianna et al., « Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients », Am. J. Med., vol. 96, no 1, p. 3‑9, janv. 1994, doi: 10.1016/0002-9343(94)90108-2.

[167] C. Mackworth-Young, « Primary antiphospholipid syndrome: a distinct entity? », Autoimmun. Rev., vol. 5, no 1, p. 70‑75, janv. 2006, doi: 10.1016/j.autrev.2005.08.001.

[168] O. Unlu et al., « The Impact of Systemic Lupus Erythematosus on the Clinical Phenotype of Antiphospholipid Antibody-Positive Patients: Results From the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Clinical Database and Repository », Arthritis Care Res., vol. 71, no 1, p. 134‑141, janv. 2019, doi: 10.1002/acr.23584.

[169] J. F. de Carvalho, M. T. C. Caleiro, M. Vendramini, et E. Bonfá, « Clinical and laboratory evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome according to the frequency of antinuclear antibodies (ANA Hep-2) », Rev. Bras. Reumatol., vol. 50, no 3, p. 262‑272, juin 2010.

[170] R. Cervera et al., « Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients », Arthritis Rheum., vol. 46, no 4, p. 1019‑1027, avr. 2002, doi: 10.1002/art.10187.

[171] Lakomy, D., Audia, S., Buliard, A., & Olsson, N. O. (2010). Dosage multiplex des auto-anticorps antiphospholipides sur l'automate FIDIS™. Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée, 25(1), 43–50. doi:10.1016/j.immbio.2009.10.003

ANNEXES

Annexe 1: Fiche de renseignements cliniques.

Centre Hospitalo-Universitaire Nedir Mohamed de Tizi Ouzou

Laboratoire De Biochimie

Unité d'Immunologie

Fiche de renseignements pour exploration des maladies Auto-immunes

N° Fiche Navette :

Nom :..... Prénom :..... Age : .....

Service : ..... Date du prélèvement : .....

Cachet du médecin traitant :

Date de début des troubles : .....

Signes Cliniques :.....

.....

Données biologiques : .....

.....

Bilan immunologique antérieur : .....

Diagnostic : Suspecté ☐ Etabli ☐ Préciser :.....

Paramètres demandés

1- Exploration des connectivites :

- Recherche des anticorps anti nucléaires : ☐ **Si recherche positive :**

- Dosage de l'anticorps anti ds DNA ☐
- Recherche d'anticorps anti antigènes nucléaires solubles *(SSA, SSB, Sm, Sm/RNP, Scl-70, JO-1)* ☐

- Recherche des anticorps anti CCP 3 ☐

2- Exploration du syndrome des anti phospholipides:

- Anticorps anti B2GP1 (IgG/IgM): ☐ Anticorps anti Cardiolipines (IgG/IgM) ☐

3- Exploration des Vascularites à ANCA:

- Anticorps anti MPO ☐ Anticorps anti PR3 ☐

4- Exploration des hépatopathies auto-immunes: ☐
(Anticorps anti F-Actine, LKM-1, LC-1, Mitochondrie, gp210, Sp100)

5- Exploration de la maladie coeliaque:

- Anticorps anti transglutaminase (IgA) ☐ Anticorps anti gliadine ☐

6- Exploration des myopathies auto-immunes: ☐
(Jo-1, PL-7, PL-12, SRP, Mi-2, MDA-5, TIF1-gamma).

Annexe 2: Formulaire d'auto-immunité.

Centre Hospitalo-Universitaire Nedir Mohamed Tizi Ouzou
Laboratoire De Biochimie
Unité Immuno-Analyse

Bilan d'Auto Immunité

Nom: ***Date de prélèvement:***

Prénom: ***Médecin traitant:***

Service:

Recherche des anticorps anti-phospholipides:

- Ac anti B2GP1:

Ac anti B2GP1 (IgG): *QUANTA Lia/TM β2 GPI IgG ELISA*	***SGU***	*<12.5 SGU: Négatif* *[12.5-20] SGU: Indéterminé* *>20 SGU: Positif*
Ac anti B2GP1 (IgM): *QUANTA Lia/TM β2 GPI IgM ELISA*	***SMU***	*<12.5 SMU: Négatif* *[12.5-20] SMU: Indéterminé* *>20 SMU: Positif*

- Ac anti Cardiolipines:

Ac anti cardiolipines (IgG): *QUANTA Lia/TM ACL IgG ELISA*	***GPL***	*<12.5 GPL: Négatif* *[12.5-20] GPL: Indéterminé* *>20 GPL: Positif*
Ac anti cardiolipines (IgM): *QUANTA Lia/TM ACL IgM ELISA*	***MPL***	*<12.5 MPL: Négatif* *[12.5-20] MPL: Indéterminé* *>20 MPL: Positif*

Commentaire:

Signature

Annexe 3: Protocole opératoire de la technique ELISA QUANTA Lite® aCL/B2GP1

La réalisation de cette technique se résume dans les étapes suivantes :

1-Ramener les réactifs à température ambiante (20-26°c) avant de commencer la technique

2-Déposer 100 µl de chaque calibrateur, contrôles et de chaque sérum dilué au 1/100 dans les puits appropriés.

3-Couvrir les puits et incuber 30 minutes à température ambiante sur une surface plane.

4-Laver 3 fois les puits avec 200 à 300 µl de tampon de lavage pour chaque puit à chaque lavage, retourner la plaque et la tapoter sur un support absorbant pour retirer tout fluide résiduel après le dernier lavage.

5-Déposer 100 µl de conjugué (Ac anti IgG humaine couplé à la peroxydase) dans chaque puit.

6-Incuber 30 minutes à température ambiante.

7-Réaliser un deuxième lavage.

8-Ajouter 100 µl de la solution substrat chromogène dans chaque puit.

9-Incuber 30 minutes à température ambiante dans le noir.

10-Ajouter 100 µl de la solution d'arrêt.

11-Lire l'absorbance (DO) de chaque puit à 450nm dans l'heure suivant l'arrêt de la réaction.

Résumé

Le syndrome des anti phospholipides est une pathologie auto-immune systémique qui associe des manifestations cliniques principalement des thromboses veineuses et/ou artérielles et des complications obstétricales variées et répétitives à la présence persistante d'anticorps anti phospholipides.

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive du 1 janvier 2019 au 31 décembre 2020, au niveau de l'unité d'immunologie du laboratoire central du CHU Nadir Mohammed – Tizi Ouzou dont l'objectif principal est d'établir les profils clinico-biologiques des patients présentant des anticorps anti phospholipides ainsi que la distribution de ces derniers selon les paramètres démographiques et cliniques.

Sur les 93 patients retenus, leur moyenne d'âge est de 39,05 ans (± 14,6) avec un sexe ratio F/H de 2,87. La clinique est dominée essentiellement par des manifestations rhumatologiques (34%) et manifestations cutanées (31%) associée au sexe féminin avec au profil (aPL+/ANA+) avec des valeurs de p 0.017 et 0.003 respectivement, et par les complications obstétricales (16%) ainsi que les thromboses veineuses et/ou artérielles (25%) qui sont associées au sexe masculin (p=0.001). Nos patients présentent un profil immunologique hétérogène où les aCL présentent une prévalence de 71% et les anti-β2GPI de 51%. La distribution des isotypes est : aCL IgM (60%), aCL IgG (18%), β2GPI IgM (25%) et les β2GPI IgG (33%). Tandis que leurs associations sont reparties comme suit : IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL (13%), IgM aCL ∩ IgG aCL (8%), IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI (8%), IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL (5%), IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL (4%) et IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL (3%). L'isotype aCL IgM est aPL prédominant dans tous les signes cliniques.

Mots clés : SAPL, anticorps anti phospholipides, thromboses, complications obstétricales, aCL, β2GPI, associations clinico-biologiques, association clinico-démographiques

Abstract

Anti-phospholipid syndrome is a systemic autoimmune pathology which combines clinical manifestations mainly of venous and / or arterial thrombosis and various and repetitive obstetric complications with the persistent presence of anti-phospholipid antibodies.

We carried out a descriptive retrospective study from January 1, 2019 to December 31, 2020, at the level of the immunology unit of the central laboratory of the Nedir Mohammed - Tizi Ouzou CHU, the main objective is to establish the clinical-biological profiles of patients with anti-phospholipid antibodies as well as their distribution according to demographic and clinical parameters.

Of the 93 patients selected, their average age is 39.05 years (± 14.6) with a sex ratio F / M of 2.87. The clinic is dominated mainly by rhumatological manifestations (34%) and cutaneous manifestations (31%) associated with the female sex with the profile (aPL + / ANA +) with values of p 0.017 and 0.003 respectively, and by obstetric complications (16%) as well as venous and / or arterial thrombosis (25%) which are associated with males (p = 0.001). Our patients present a heterogeneous immunological profile where aCL has a prevalence of 71% and anti-β2GPI of 51%. The distribution of isotypes is: aCL IgM (60%), aCL IgG (18%), β2GPI IgM (25%) and β2GPI IgG (33%). While their associations are distributed as follows: IgM anti-β2GPI ∩ IgM aCL (13%), IgM aCL ∩ IgG aCL (8%), IgM anti-β2GPI ∩ IgG anti-β2GPI (8%), IgM anti-β2GPI ∩ IgG aCL (5%), IgG anti-β2GPI ∩ IgG aCL (4%) and IgG anti-β2GPI ∩ IgM aCL (3%). The aCL IgM isotype is the predominant aPL in all clinical signs.

Key words : SAPL, anti-phospholipid antibodies, thrombosis, obstetric complications, aCL, β2GPI, clinical-biological associations, clinical-demographic associations.