

Item 117 : Les anticorps antiphospholipides dans le Syndrome des AntiPhosphoLipides (SAPL) et autres pathologies

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	3
INTRODUCTION	3
I Historique et épidémiologie du SAPL	3
II Rappels sur la structure et les fonctions des phospholipides membranaires	3
III Physiopathologie	4
III.1 Anticorps antiphospholipides (aPL) et hémostas e	4
III.2 Les conséquences des aPL sur les grossesses	4
IV Pathologies associées aux aPL	5
V Signes cliniques et critères diagnostiques du SAPL	6
VI Tableaux cliniques particuliers	7
VII Exploration biologique d'un patient suspect d'un SAPL	7
VIII Diagnostic différentiel	8
VIII.1 SAPL primaire et SAPL secondaire	8
VIII.2 SAPL et une thrombophilie non auto-immune	8
VIII.3 SAPL et pathologies obstétricales	8
VIII.4 SAPL et lupus induit	8
IX Traitement	9
X Bibliographie	9
XI Annexes	Erreur ! Signet non défini.
Bibliographie	Erreur ! Signet non défini.

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des anti-phospholipides.

INTRODUCTION

C'est un syndrome défini par des thromboses artérielles ou veineuses ou des complications obstétricales et des anticorps anti-phospholipides. Il peut être isolé, le SAPL est alors défini comme étant primaire ou bien il est associé à un Lupus Érythémateux Systémique (LES) ou à une autre maladie auto-immune, dans ce cas il est secondaire.

I HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIE DU SAPL

Soulier et Boffa (1980) découvrent l'association avortements multiples, thrombose et lupus anticoagulant (LA). Harris et Hughes (1985) décrivent le SAPL (ou syndrome des anticardiolipines, ou syndrome de Hughes).

La prévalence du LES est variable selon les régions, il est proche de 25 pour 100 000 personnes. Un LES sur cinq a un SAPL secondaire. Le SAPL primaire pourrait avoir une prévalence comparable à celle du LES, mais le manque de standardisation des techniques de laboratoire ne permet pas d'établir une valeur consensuelle, les écarts de prévalence pouvant aller de 1 à 4.

II RAPPELS SUR LA STRUCTURE ET LES FONCTIONS DES PHOSPHOLIPIDES MEMBRANAIRES

2.1 - Les glycérophospholipides acides comprennent l'acide phosphatidique, le diphosphatidyl glycérol (appelé communément la cardioline), le phosphatidyl-inositol et la phosphatidyl-sérine. Les glycérophospholipides neutres ou zwiterioniques : la phosphatidylcholine (lécithine) et la phosphatidyl éthanolamine.

2.2 - Les phospholipides dans les membranes : Elles sont asymétriques, la phosphatidylsérine est localisée sur le feuillet interne. L'asymétrie est maintenue par une pompe. La cardiolipine est seulement présente sur les membranes des mitochondries. Deux anticorps spécifiques des mitochondries sont retrouvés chez les sujets ayant des anticorps antiphospholipides, le type 1 est observé dans la syphilis et le type 5 dans le SAPL.

Sur les plaquettes activées, la phosphatidylsérine apparaît quasi instantanément sur le feuillet externe (facteur 3 plaquettaire) et correspond à l'apparition de l'activité procoagulante de la plaquette.

Le taux de phosphatidylsérine sur le feuillet externe de la membrane augmente avec le vieillissement cellulaire et c'est un des marqueurs précoces de l'apoptose. Les anticorps antiphospholipides pourraient intervenir dans l'élimination des cellules vieillissantes ou en apoptose. Chez les sujets normaux des auto-anticorps naturels rempliraient cette fonction.

III PHYSIOPATHOLOGIE

III.1 ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL) ET HEMOSTASE

Le « Lupus Anticoagulant » (LA) ou anticoagulant lupique est un aPL qui allonge le temps de coagulation et s'associe parfois aux thromboses. Les aPL peuvent être dépistés par ELISA, habituellement on utilise la cardiolipine comme antigène. Dans ce cas les anticorps détectés sont des anti-cardiolipine (aCL). Certains aPL pour pouvoir se fixer sur la cardiolipine ont besoin d'un cofacteur, la β 2-glycoprotéine I (β 2GPI). La cible de ces aPL est en réalité la β 2GPI, et les anticorps anti- β 2GPI (a β 2GPI) sont dépistés par ELISA. Les a β 2GPI ont une très forte valeur prédictive pour le SAPL.

La β 2GPI est un inhibiteur de la coagulation présent dans le plasma et le sérum. Son affinité pour les phospholipides acides la met en compétition avec les facteurs de coagulation. L'association des aPL aux anticorps anti-ADNn s'observe dans le cadre du LES. Des réactions croisées existent entre certains aPL et des anti-ADNn, car il existe un épitope commun aux phospholipides et l'ADN, la liaison phosphodiester.

III.2 LES CONSEQUENCES DES APL SUR LES GROSSESSES

Des thromboses placentaires ou fœtales sont responsables de nombreuses complications obstétricales. Cela va de l'hypotrophie ou la prématurité, à la mort fœtale in utero. De plus les aPL pourraient directement intervenir sur l'implantation de l'œuf et provoquer une stérilité ou des avortements. Seulement 14 % des grossesses chez des femmes ayant un SAPL arrivent à terme.

D'après la définition de l'OMS, la 10^e semaine de grossesse assure la transition entre l'embryon et le fœtus. Avant cette date il s'agira d'avortement ou de fausses couches précoces et après cette date, de mort fœtale.

Le SAPL a été trouvé en association avec HLA DR4, DR7, DR53, DQB1*0301 et DQB1*06.

IV PATHOLOGIES ASSOCIEES AUX APL

Les aPL s'associent à un grand nombre de pathologies (tableau I). Les infections induisent des aPL, et c'est le cas de la syphilis et du VIH. Les aPL associées aux infections entraînent rarement des thromboses.

Des réactions syphilitiques « faussement positives » existent chez des patients non syphilitiques ayant des aPL. Chez eux, le VDRL (qui détecte des aPL) est positif mais le TPHA (qui détecte les anticorps spécifiques du tréponème) est négatif. Le terme « fausse positivité » est inapproprié car les tests détectent de vrais aPL, il est plus exact de dire que la sérologie de la syphilis est dissociée.

Tableau 1 : Étiologies des thromboses chez l'adulte

Les déficits congénitaux	Les pathologies acquises
<p>Facteurs de la coagulation :</p> <p>Déficits en ATIII, protéine S ou C plasminogène</p> <p>Les mutations :</p> <p>Leiden sur le facteur V, G20210A sur la prothrombine, La dysfibrinogénémie</p> <p>Troubles métaboliques :</p> <p>Les dyslipidémies Ia, IIb et III L'homocystinémie</p> <p>Protéines de régulation du complément :</p> <p>L'hémoglobulinurie paroxystique nocturne</p>	<p>L'athérosclérose</p> <p>La grossesse</p> <p>Le traitement par les œstrogènes Intervention chirurgicale et immobilisation</p> <p>Le purpura thrombotique et thrombopénique</p> <p>Le syndrome néphrotique</p> <p>Inducteurs d'aPL :</p> <p>Les maladies auto-immunes</p> <p>Les cancers, les S lympho- et myéloprolifératifs</p> <p>Les contraceptifs oraux</p> <p>Les infections</p>

V SIGNES CLINIQUES ET CRITERES DIAGNOSTIQUES DU SAPL

Le diagnostic du SAPL repose sur la présence d'au moins un des signes cliniques suivants associé à au moins une anomalie biologique révélatrice d'aPL :

1. thrombose veineuse, artérielle ou microvasculaire ;
2. une mort fœtale inexplicquée ou une naissance prématurée (moins de 34 semaines) provoquée par prééclampsie ou syndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet) ou des avortements à répétition (au moins 3) ;

3. des aPL : LA, aCL, a β 2GPI d'isotype IgG ou IgM, sérologie de la syphilis dissociée, AMA5. Un seul de ces anticorps est en principe suffisant au diagnostic, mais doit être présent chez le patient pendant au moins 12 semaines.

Le SAPL peut toucher tous les organes :

1. Signes cutanés : livedo reticularis, purpura nécrotique, nécroses distales.
2. Cardio-vasculaires : Infarctus du myocarde, valvulopathies, embolie pulmonaire.
3. Neurologiques : atteintes centrales ou périphériques. Certaines de ces manifestations sont indépendantes d'une occlusion vasculaire.
4. Hématologique : thrombopénie immunologique, anémie hémolytique auto-immune.
5. Endocrinien : Insuffisance surrénale par thrombose veineuse.
6. Osseux : Ostéonécrose aseptique.

VI TABLEAUX CLINIQUES PARTICULIERS

- SAPL catastrophique : Infarctus de plusieurs organes.
- Microangiopathie aiguë.
- Syndrome de Sneddon : Thrombose cérébrale, hypertension artérielle et livedo reticularis.
- Endocardite de Libman-Sachs : valvulopathie avec végétations. L'absence de leucocytose, d'élévation de la protéine C et les hémocultures négatives permettent d'écartier une endocardite infectieuse.

Ces tableaux cliniques ne sont pas spécifiques du SAPL.

VII EXPLORATION BIOLOGIQUE D'UN PATIENT SUSPECT D'UN SAPL

Les tests explorant les aPL peuvent donner des résultats dissociés, la stratégie de l'exploration doit inclure un minimum de plusieurs tests.

1. Le bilan d'hémostase minimum inclus la recherche de LA. L'absence de LA n'exclut pas le diagnostic de SAPL.
2. Des autoanticorps aCL et a β 2GPI devront être recherchés.
3. Une NFS complétera le bilan à la recherche d'une cytopénie.

VIII DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

VIII.1 SAPL PRIMAIRE ET SAPL SECONDAIRE

Le diagnostic de SAPL primaire sera posé en l'absence de LES ou d'une autre maladie auto-immune. Le SAPL primaire peut évoluer vers un SAPL secondaire.

VIII.2 SAPL ET UNE THROMBOPHILIE NON AUTO-IMMUNE

Le diagnostic de SAPL ne peut être porté s'il existe une thrombophilie congénitale ou une pathologie acquise responsable des thromboses. Le risque est cumulatif, les patients qui thrombosent ont souvent plusieurs anomalies (tableau I).

VIII.3 SAPL ET PATHOLOGIES OBSTETRIQUES

La mort fœtale inexplicée, est fortement évocatrice du SAPL (risque relatif de 27 chez les femmes ayant des aPL). Les avortements le sont beaucoup moins (risque relatif 2,6).

Chez les femmes en bonne santé 15 % des grossesses avortent spontanément et comportent des anomalies génétiques graves. C'est la raison pour laquelle il faut au moins 3 avortements successifs avant d'envisager un SAPL. Les stérilités dues au SAPL sont rares et ce diagnostic ne sera évoqué qu'après avoir éliminé toutes les autres causes.

VIII.4 SAPL ET LUPUS INDUIT

Les médicaments le plus souvent incriminés dans l'induction de lupus avec présence d'aPL sont la chlorpromazine, la quinidine, et l'hydralazine. Les aPL induits par les médicaments ne sont pas thrombogènes en principe.

IX TRAITEMENT

La découverte fortuite d'aPL à la suite d'un bilan systématique, ne justifie pas d'entreprendre un traitement (la probabilité de découvrir un LES ou un SAPL est inférieur à 1/200). En revanche si le patient a déjà un LES connu, il a une chance sur deux d'avoir un SAPL. Si le diagnostic de SAPL est établi le traitement dépendra des complications. En cas d'antécédent de thrombose, sans traitement il y a récurrence dans au moins deux tiers des cas et souvent dans le même type de vaisseaux.

4. Prévention primaire des thromboses : Traitement par l'aspirine 100 mg/j.
5. Traitement prophylactique : Traiter les autres facteurs de risque de thrombose LES, athérosclérose, HTA, obésité, diabète.
6. Traitement au cours d'une thrombose :
7. Si la thrombose est massive ou grave thrombolyse ou thrombolectomie
8. Traitement curatif et prévention secondaire : Héparine ou HBPM adaptée à l'activité anti-Xa, relais par un anti-vitamine K. (Il faut obtenir un INR entre 2 et 3 ou 3 et 3,5 pour les formes graves).
9. Complications obstétricales : Aspirine 100 mg/j ou association aspirine + héparine.
10. Les œstrogènes constituent un facteur de risque et la pilule œstroprogestative ne peut être prescrite. Il faudra conseiller d'autres moyens contraceptifs.

X BIBLIOGRAPHIE

[Site de l'APS foundation of North America](#)

[Thèse Genève SAPL et statines](#)

[Un cas clinique de SAPL à IgA](#)