



Syndrome des anticorps antiphospholipides : beaucoup de nouveautés

Rev Med Suisse 2010; 6: 298-301

P. de Moerloose
Y. Tirefort-
Dimitrova
F. Noger
R. Spycher-Elbes
F. Boehlen

Antiphospholipid syndrome: new data

Recently some key papers and consensus have shed some new light on antiphospholipid syndrome (APS). Concerning the tests the search for lupus anticoagulant is now better defined. A modified anti β 2-glycoprotein I assay has been shown to be more specific for clinical complications. It seems necessary to still perform anticardiolipin antibodies in case of pregnancy morbidity but not in case of thrombosis which raises the question of two separate clinical entities with different pathologic mechanisms. Concerning the pathophysiology, new data emphasize the role of complement and underscore the role of genetic predisposition. The data of some large cohort followed prospectively such as the European cohort (1000 APS patients) as well the data of some registries (APS in children and patients with a catastrophic APS) bring some new important information on the clinical aspects of the syndrome. Finally this review will propose some algorithms to treat patients with APS.

Récemment, certains articles et consensus ont permis de mieux définir le syndrome antiphospholipide (SAPL). Un consensus a précisé chez qui et comment une recherche de lupus anticoagulant doit être faite. La recherche d'anticorps anti β 2-glycoprotéine I dirigés contre le domaine I a permis de montrer une meilleure association avec les complications thrombotiques. La recherche d'anticorps anticardiolipines semble importante pour les complications obstétricales mais pas pour les complications thrombotiques, ce qui pose la question de deux entités cliniques séparées. D'importants articles sur la pathogenèse des anticorps antiphospholipides ont été publiés. Le suivi de la cohorte européenne de SAPL (1000 patients), les registres des SAPL chez l'enfant et celui des SAPL catastrophiques amènent de nouvelles informations sur les aspects cliniques du syndrome. Nous proposons des algorithmes pour la prise en charge thérapeutique des patients avec SAPL.

INTRODUCTION

Le syndrome antiphospholipide (SAPL), même s'il semble bien défini (association de thromboses et/ou complications obstétricales avec la présence d'anticorps antiphospholipides),¹ fait en réalité l'objet de nombreuses controverses. Suivant les tests employés et les complications cliniques envisagées, de très nombreux patients seront qualifiés de SAPL. Ceci a évidemment d'importantes conséquences thérapeutiques puisqu'un vrai SAPL devrait en principe recevoir un traitement antithrombotique au long cours. Des données récentes ont permis de mieux préciser certains aspects de ce syndrome et ceci sera l'objet de cette synthèse.

TESTS: NOUVELLES DONNÉES

On peut caricaturer en disant qu'il y a actuellement deux grands courants de pensées pour les spécialistes des anticorps antiphospholipides (aPL) : ceux qui veulent des tests sensibles, capables de détecter par différents tests le plus grand nombre de personnes et ceux qui veulent des tests spécifiques, craignant en particulier de traiter des gens qui n'en auraient pas besoin.

Lupus anticoagulant

Le terme *lupus anticoagulant* (LA) (appelé également anticoagulant circulant de type lupique) est un peu malheureux car, contrairement à ce qui avait été pensé lors de sa description initiale, cette anomalie de laboratoire : a) n'est pas trouvée qu'en cas de lupus et b) que si *in vitro* une prolongation des temps de coagulation est observée, *in vivo* les patients sont à risque de thrombose. Néanmoins, ce terme persiste et un consensus récemment publié permet de mieux préciser pour qui et comment ce test doit être effectué.² Nous référons le lecteur à l'article original et nous nous limiterons à en résumer quelques points. D'abord, et ceci est vraiment nouveau dans le domaine des tests aPL, trois catégories de personnes sont définies : celles chez qui la pertinence d'effectuer ce test est



faible, moyenne ou élevée. Par exemple, la pertinence d'effectuer ce test est *faible* chez les patients âgés qui font des thromboses, *moyenne* chez les patients asymptomatiques chez qui on trouverait un aPTT allongé ou chez des patients de moins de 50 ans qui font des thromboses provoquées et *élevée* en cas des thromboses inexplicables survenant chez des sujets jeunes, en cas de pertes fœtales tardives ou en cas de thromboses et/ou complications obstétricales chez des personnes avec maladies auto-immunes. Ensuite, les conditions mêmes du test ont été revues et les points principaux sont mentionnés dans le **tableau 1**. L'importance des conditions préanalytiques a été soulignée (ne pas faire ce test chez des patients anticoagulés, faire une double centrifugation en particulier pour éliminer les plaquettes, source de phospholipides exogènes), la simplification des tests de dépistage (seulement deux types de tests sont nécessaires), comment réaliser des tests dits de mélange et les tests de confirmation. Cette mise au point, même si elle fait encore l'objet de débats, a été reçue favorablement par la majorité des gens effectuant ce test au quotidien.

Anticorps anti β 2-glycoprotéine I ou anti β 2GPI

La glycoprotéine I est la principale cible antigénique des anticorps dits antiphospholipides. Depuis 2006, la recherche des anticorps anti β 2GPI fait partie des tests effectués en cas de suspicion de SAPL. Néanmoins, comme pour les autres tests, un certain nombre de problèmes n'ont pas été résolus, ce qui explique la variation des résultats observés avec des trousseaux commerciaux différents. Le domaine I de la glycoprotéine I (elle comporte cinq domaines) semble être la cible principale des aPL. Dans une large population de patients avec anticorps anti- β 2GPI, il a été récemment montré que les anticorps anti β 2GPI contre le domaine I sont plus associés aux complications cliniques que les anticorps anti β 2GPI globaux.³ Ceci est particulièrement vrai pour les IgG, la recherche d'anti β 2GPI IgM n'étant peut-être pas nécessaire.⁴

Anticorps anticardioliipines

Un article a soulevé récemment la question de la pertinence de la recherche d'anticorps anticardioliipines (aCL).⁴ En effet, les aCL ne sont que très faiblement associés aux

complications thrombotiques, et leur recherche n'apporte rien de plus que les anti β 2GPI. Il faut comprendre que de nombreux kits aCL détectent des aCL β 2GPI dépendants (pour ceci la recherche d'anti β 2GPI est suffisante) mais aussi d'autres anticorps qui ne sont pas pathogènes. On est donc en présence de tests sensibles mais non spécifiques, tests qui ajoutent de la confusion dans un domaine déjà compliqué.⁵ D'où la proposition d'arrêter de rechercher les aCL. Cependant, en cas de complications obstétricales, la présence d'aCL isolés semble être un marqueur,⁶ ce qui fait que certains auteurs se demandent s'il ne faut pas envisager de manière différente les SAPL avec complications obstétricales des SAPL avec complications thrombotiques. Il faut noter également que la présence simultanée d'un lupus anticoagulant, d'anticorps anti β 2GPI et d'aCL à titres moyens à élevés identifie des patients à risque très élevé de complications thromboemboliques.

MANIFESTATIONS CLINIQUES: NOUVELLES DONNÉES

Le projet européen du suivi des SAPL européens a débuté il y a de nombreuses années et récemment un article a rapporté les complications des 1000 patients inclus après un suivi de cinq ans.⁷ La mortalité globale était de 5% mais il faut noter que beaucoup de ces patients recevaient un traitement au long cours. Les complications les plus fréquemment observées dans le suivi ont été l'apparition d'une thrombopénie et d'un livedo, deux critères que certains aimeraient inclure dans la définition des SAPL (des critères qui pourraient être considérés comme *mineurs* et faire partie d'un score). La discussion est ouverte également au sujet de la nécessité de faire une échographie cardiaque chez tous les patient(e)s avec SAPL vu les nombreuses atteintes valvulaires dont ils/elles souffrent.⁸

Deux registres ont fait l'objet récemment de communications.

Le registre pédiatrique a inclus 133 enfants avec SAPL.⁹ On note que comme chez l'adulte la moitié ne sont pas associés à des maladies (SAPL primaire), l'autre étant essentiellement associée à des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé. On note également que comme chez l'adulte les complications veineuses sont plus fréquentes que les complications artérielles, ces dernières touchant essentiellement le système nerveux central (attaques ischémiques transitoires, ictus et amauroses).

Un registre rassemble les SAPL qui sont d'emblée très graves (on parle de SAPL catastrophiques). Ceci est dû à une atteinte des petits vaisseaux touchant tous les organes. Le registre a inclus déjà 280 cas et une analyse descriptive a été récemment rapportée.¹⁰

En dernier lieu, trois critères principaux sont retenus sous le vocable *pregnancy morbidity*, traduit de manière discutable en français par complications obstétricales. Deux des critères sont liés aux pertes fœtales survenant après la dixième semaine, le troisième critère étant la survenue de trois avortements spontanés avant la dixième semaine survenant de manière inexplicable. Ce dernier critère est actuellement remis en cause, ce qui explique l'approche un peu différente en cas de nouvelle grossesse (**figure 1**).

Tableau 1. Recherche d'un lupus anticoagulant (Adapté de réf.²).

- Prise de sang chez un patient non anticoagulé, sang ensuite centrifugé deux fois, si recherche de lupus anticoagulant retardée congeler le plasma rapidement et le décongeler à 37 degrés pendant cinq minutes
- Deux tests de dépistage, le dilute Russel Viper Venom Test (dRVVT) et un aPTT sensible (pauvre en phospholipides, silice comme activateur)
- Si un des deux tests de dépistage est positif, faire une épreuve de mélange dans une proportion d'un volume de plasma du patient et un volume d'un plasma de contrôle, ceci pendant 30 minutes; si pas de correction, faire un test de confirmation qui doit consister à augmenter la concentration de phospholipides dans un des tests de dépistage

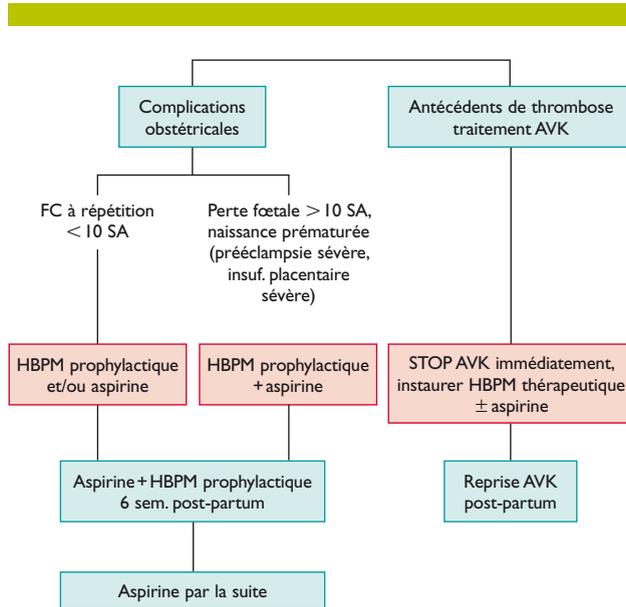


Figure 1. En cas de grossesse, propositions thérapeutiques pour les patientes avec syndrome des anticorps antiphospholipides

SA: semaines d'aménorrhée; FC: fausse couche; HBPM: héparines de bas poids moléculaire; AVK: antivitamines K.

MÉCANISMES PATHOGÉNIQUES: NOUVELLES DONNÉES

Bien que d'un très grand intérêt les mécanismes physiopathologiques expliquant les complications cliniques ne sont pas le but premier de cet article. On peut simplement mentionner que trois types de cellules (cellules endothéliales, monocytes et plaquettes) semblent être les principales cibles des aPL. Différents récepteurs à la surface de ces cellules sont impliqués, dont les récepteurs Toll, et en particulier le TLR2.¹¹ Ces aPL vont ensuite par différentes voies de signalisation induire l'expression de molécules d'adhésion et de facteurs tissulaires, ce qui entraînera un état inflammatoire et procoagulant. Ceci peut expliquer une partie des complications thrombotiques mais il semble que d'autres mécanismes, et en particulier l'action des aPL sur l'activation du complément, joueraient un rôle majeur pour expliquer les complications obstétricales.¹² Le SAPL survient sur un terrain génétique particulier, dont certains marqueurs sont différents du lupus érythémateux disséminé.¹³

TRAITEMENT

Il n'y a pas eu de données majeures ces deux dernières années sur le traitement. Néanmoins, à la lumière de la littérature,^{14,15} nous proposons dans les figures 1 et 2 deux algorithmes simplifiés de prise en charge et traitement. Il faut noter qu'il s'agit essentiellement d'opinions d'auteurs, le manque d'études randomisées se faisant cruellement ressentir dans l'approche des SAPL. Il est donc évident que ces algorithmes sont sujets à discussion et susceptibles d'être modifiés à la lumière de nouvelles données.

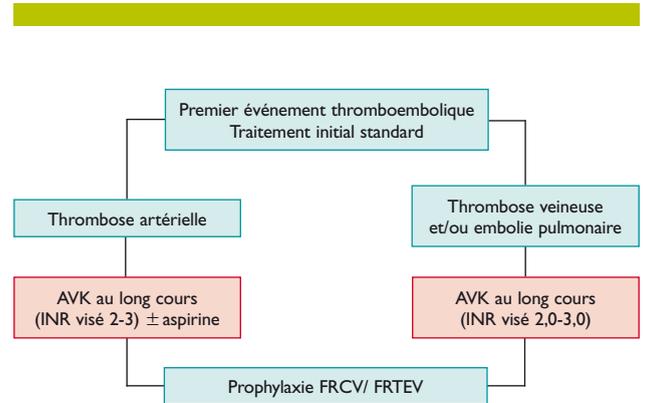


Figure 2. En cas de thrombose, propositions thérapeutiques pour les patient(e)s avec syndrome des anticorps antiphospholipides

FRCV: facteurs de risque cardiovasculaire; FRTEV: facteurs de risque thromboembolique veineux; AVK: antivitamines K.

CONCLUSION

Nous avons montré dans cet article quelques nouveautés susceptibles de modifier notre approche du syndrome antiphospholipide. Des progrès très importants ont en particulier été réalisés dans la compréhension de ce syndrome dont il faut pour l'instant admettre son hétérogénéité vu la diversité des anticorps et antigènes mis en cause, et donc des différents mécanismes physiopathologiques possibles. Il est possible que la compréhension de ces mécanismes permette de mieux cibler le traitement. ■

Implications pratiques

- La recherche d'un lupus anticoagulant doit suivre les nouvelles recommandations internationales
- En cas de thrombose, il faut surtout rechercher un lupus anticoagulant et les anticorps antiβ2GPI
- Un livedo, une thrombopénie et une atteinte valvulaire cardiaque doivent être recherchés en cas de suspicion de syndrome des anticorps antiphospholipides
- On observe également des syndromes des anticorps antiphospholipides chez l'enfant avec des caractéristiques très similaires à celles de l'adulte

Adresse

Pr Philippe de Moerloose
 Drs Yordanka Tirefort-Dimitrova et Françoise Boehlen
 Franziska Noger, Rachel Spycher-Elbes
 Unité d'hémostase
 HUG, 1211 Genève 14
 philippe.demoerloose@hcuge.ch



Bibliographie

- 1** ****** Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306
- 2** ***** Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737-40.
- 3** de Laat B, Pengo V, Pabinger I, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: An international multicenter study. *J Thromb Haemost* 2009, in press.
- 4** ***** Galli M, Reber G, de Moerloose P, de Groot PG. Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2009;6:399-401.
- 5** Reber G, Boehlen P, de Moerloose P. Technical aspects in laboratory testing for antiphospholipid antibodies: Is standardization an impossible dream? *Semin Thromb Haemost* 2008;34:340-6.
- 6** Boffa MC, Boinot C, De Carolis S, et al. Laboratory criteria of the obstetrical antiphospholipid syndrome. Data from a multicentric prospective european women cohort. *Thromb Haemost* 2009;102:25-8.
- 7** ***** Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Euro-phospholipid project group (European forum on antiphospholipid antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1428-32.
- 8** George D, Erkan D. Antiphospholipid syndrome. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:115-25.
- 9** Avcin T, Cimaz R, Rozman B, Ped-APS registry collaborative group. The Ped-APS Registry: The antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus* 2009;18:894-9.
- 10** Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) Registry project group (European forum on antiphospholipid antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of a series of 280 patients from the «CAPS Registry». *J Autoimmun* 2009;32:240-5.
- 11** Satta N, Dunoyer-Geindre S, Fish RJ, et al. The role of TLR2 in the inflammatory activation of mouse fibroblasts by human antiphospholipid antibodies. *Blood* 2007;109:1507-14.
- 12** Abrahams VM. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications. *Thromb Res* 2009;124:521-5.
- 13** Yin H, Borghi MO, Delgado-Vega AM, et al. Association of STAT4 and BLK, but not BANK1 or IRF5, with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2009;60:2468-71.
- 14** Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther* 2008;10:230-9.
- 15** ***** Tuthill JI, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2009;33:92-8.
- * à lire**
- ** à lire absolument**