

# Anticorps anti-phospholipides : quand les doser et comment les interpréter ?

Alban Deroux

Médecine interne, CHUGA



# Objectif(s)

- Comprendre ce qu'est un anticorps antiphospholipide
- Quand demander le dosage au laboratoire ?
- Comment l'interpréter ?
- Quel(s) traitement(s)

# Un peu d'histoire...

**Phlébite(s)**



Allongement des tests de  
coagulation



Présence d'un  
anticoagulant  
circulant de  
type lupique,  
ou lupus  
anticoagulant

Fausses-couches itératives  
+ Thromboses



Allongement des tests de  
coagulation



Présence d'un  
anticoagulant  
circulant de  
type lupique,  
ou lupus  
anticoagulant

- Sérologie syphilis dissociée attribué au SAPL
  - VDRL positif : le réactif contient de la cardiolipine !
  - TPHA (plus spécifique) : négatif
- Présence **d'anticorps anticardiolipines** (ELISA) associés aux thromboses chez les patientes lupiques
- Puis autres manifestations rattachées aux aPL (infarctus cérébral, thromboses artérielles, HTAP, thrombopénie, livédos...)

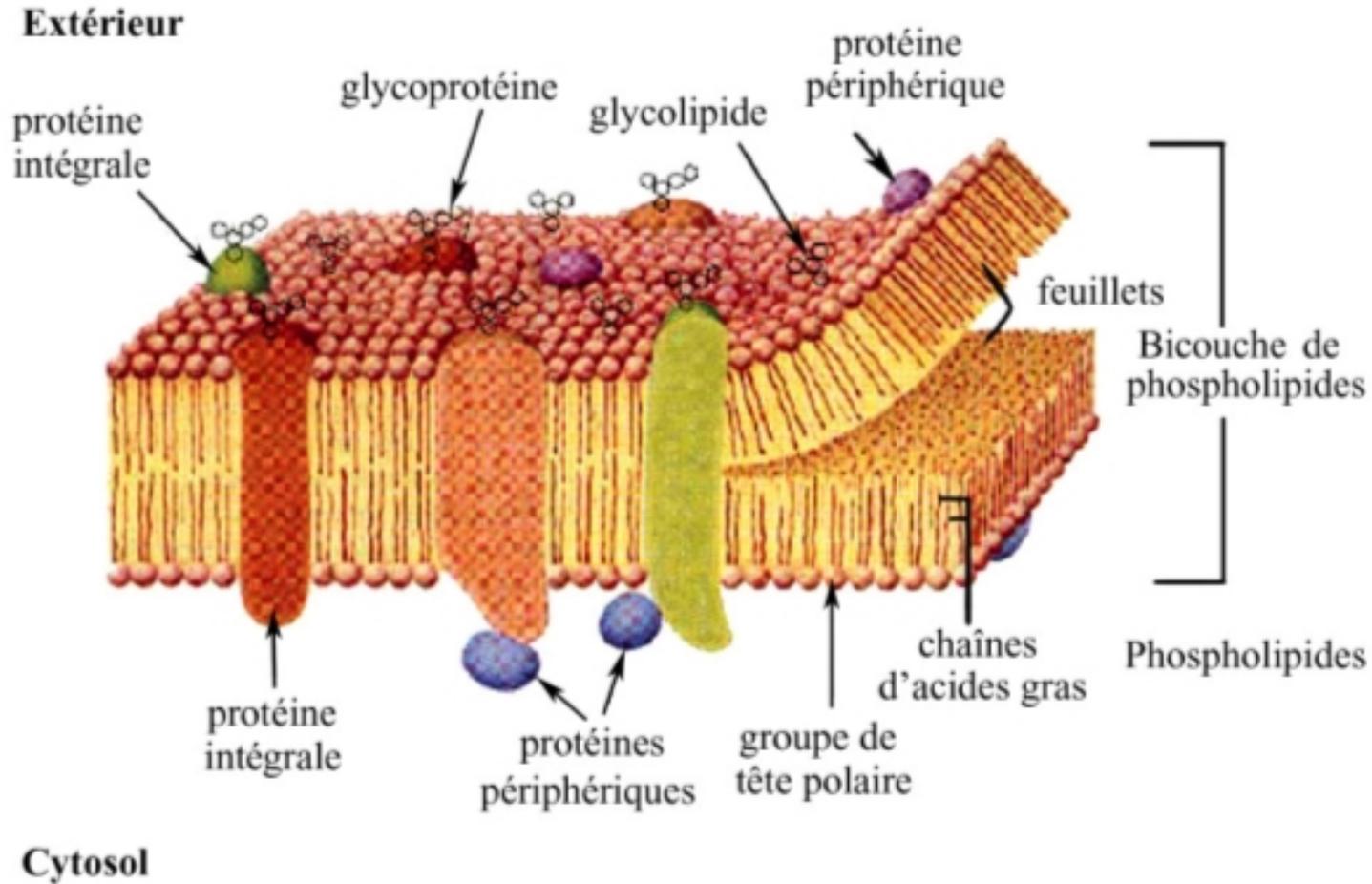
# Critères diagnostics

Association d'au moins :

- **une manifestation clinique** (thrombose veineuse, thrombose artérielle ou pertes foetales répétées  $\geq 2$ )
- **une anomalie biologique**
  - LA ou aCL confirmés à deux reprises à au moins 8 semaines d'intervalle

# Mais au final, un APL c'est quoi ?

Physiopathologie et nouvelle conception immunologique des APL



PL :

- **Cardiolipines**
  - Mitochondrie
  - Membrane interne plasma
- **Phosphatidylsérine**
  - Feuillet interne de la membrane plasmique
- **Phosphatidyléthanolamine**
  - Feuillet interne de la membrane plasmique

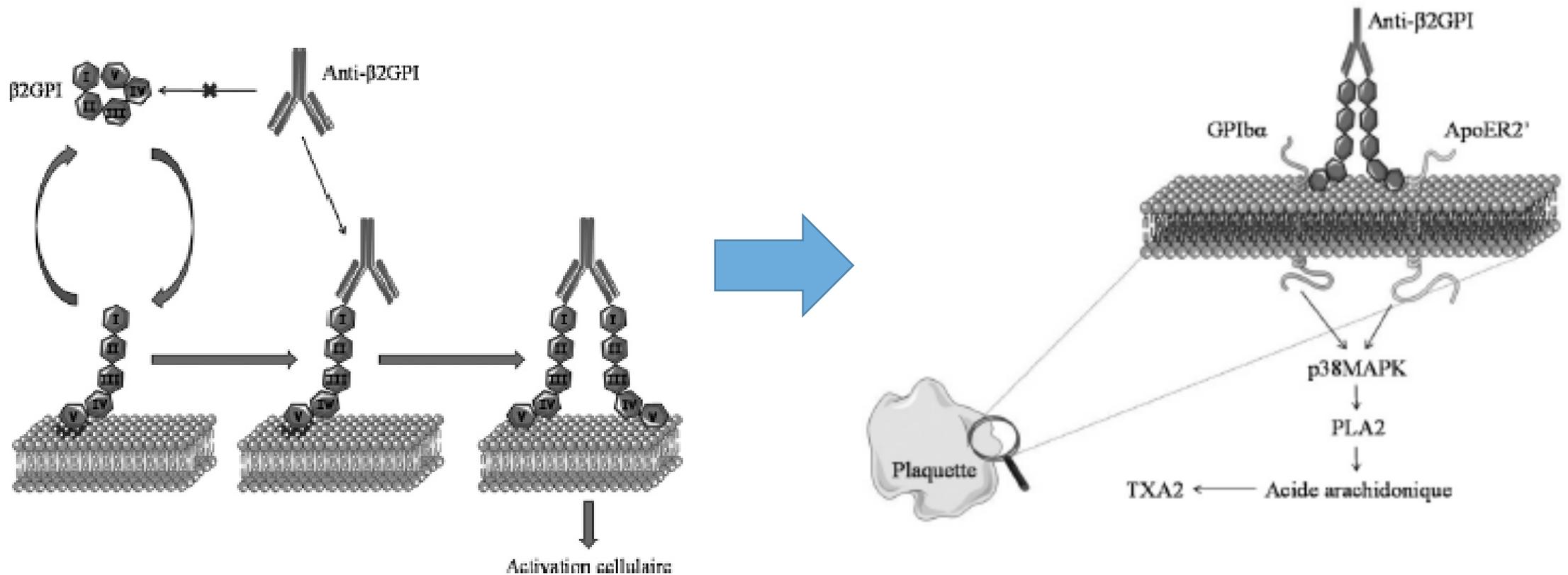
# Définition

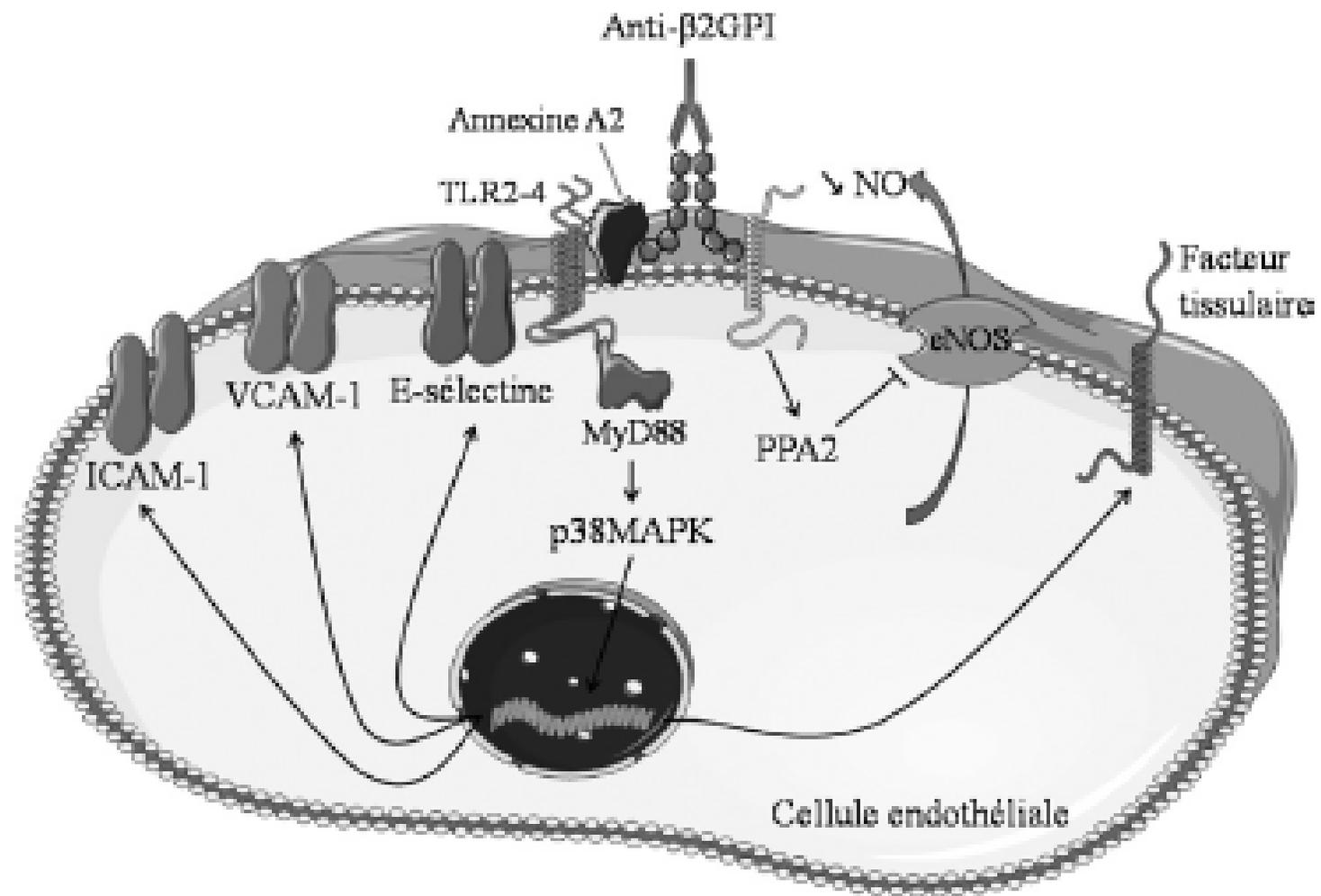
- « aPL » : famille hétérogène d'anticorps reconnaissant des phospholipides anioniques ou neutres et/ou des protéines associées, endothéliales ou plasmatiques
  - PL : cardiolipines, phosphatidylsérine, phosphatidyléthanolamine
  - Protéines liants les PL : B2-GP1, annexine V, prothrombine...

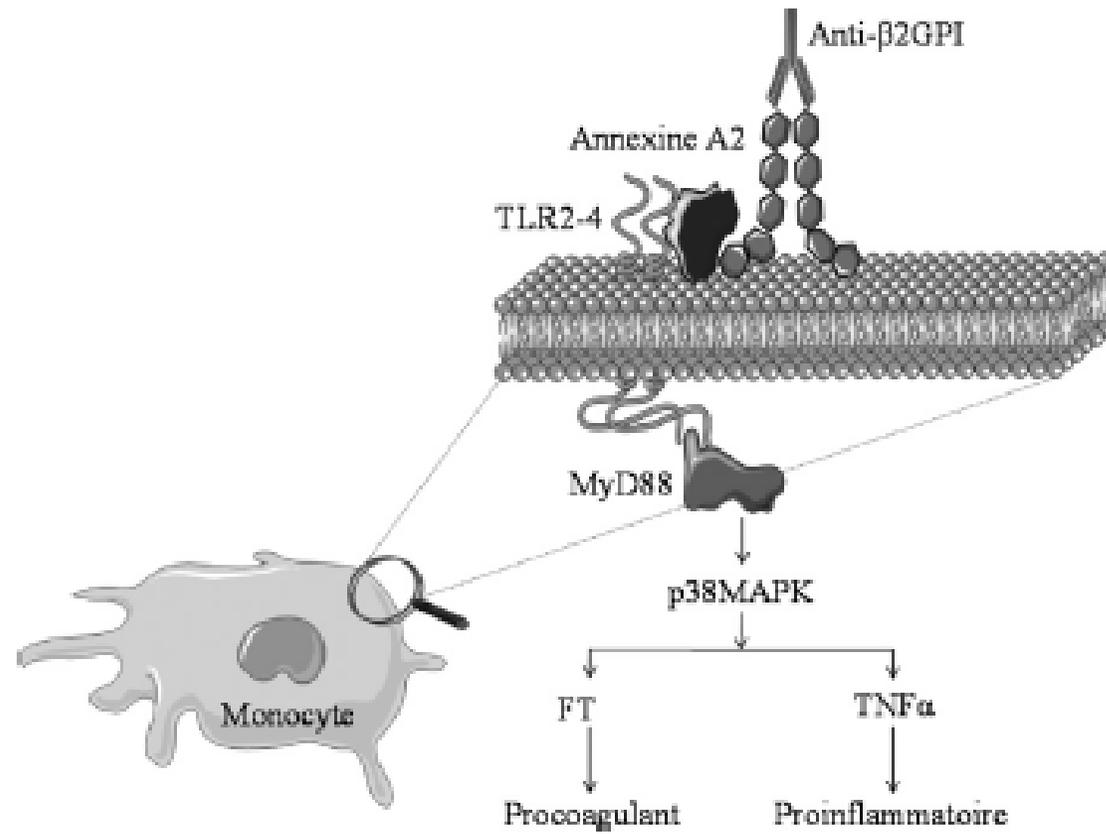
**La cible *in vivo* serait les PL et protéines liants les PL rendus accessibles à la suite de l'activation et/ou de la mort cellulaires.**

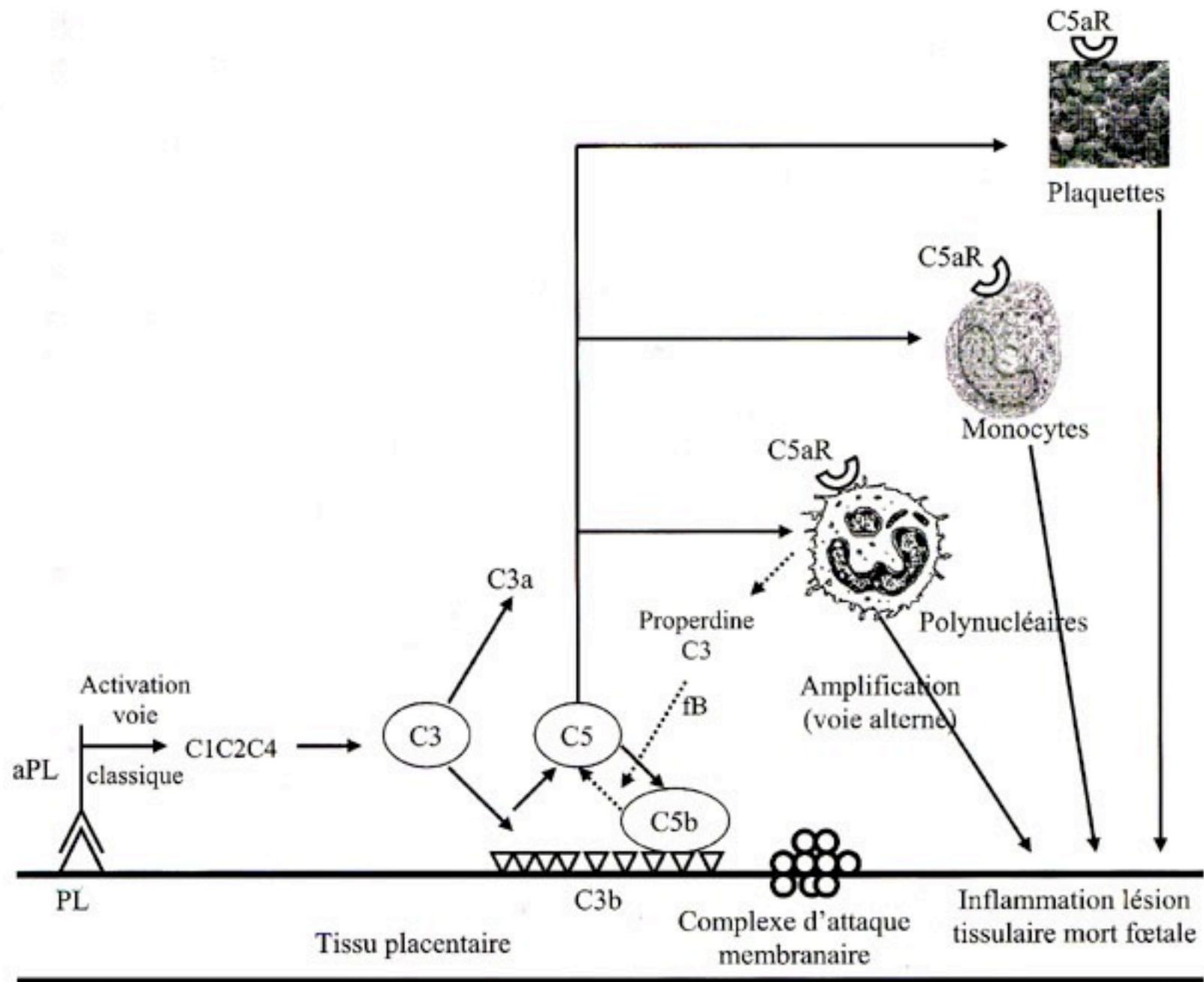
**Certaines aPL peuvent même pénétrer dans les cellules vivantes pour interagir avec les structures intracellulaires.**

# Conséquence(s)





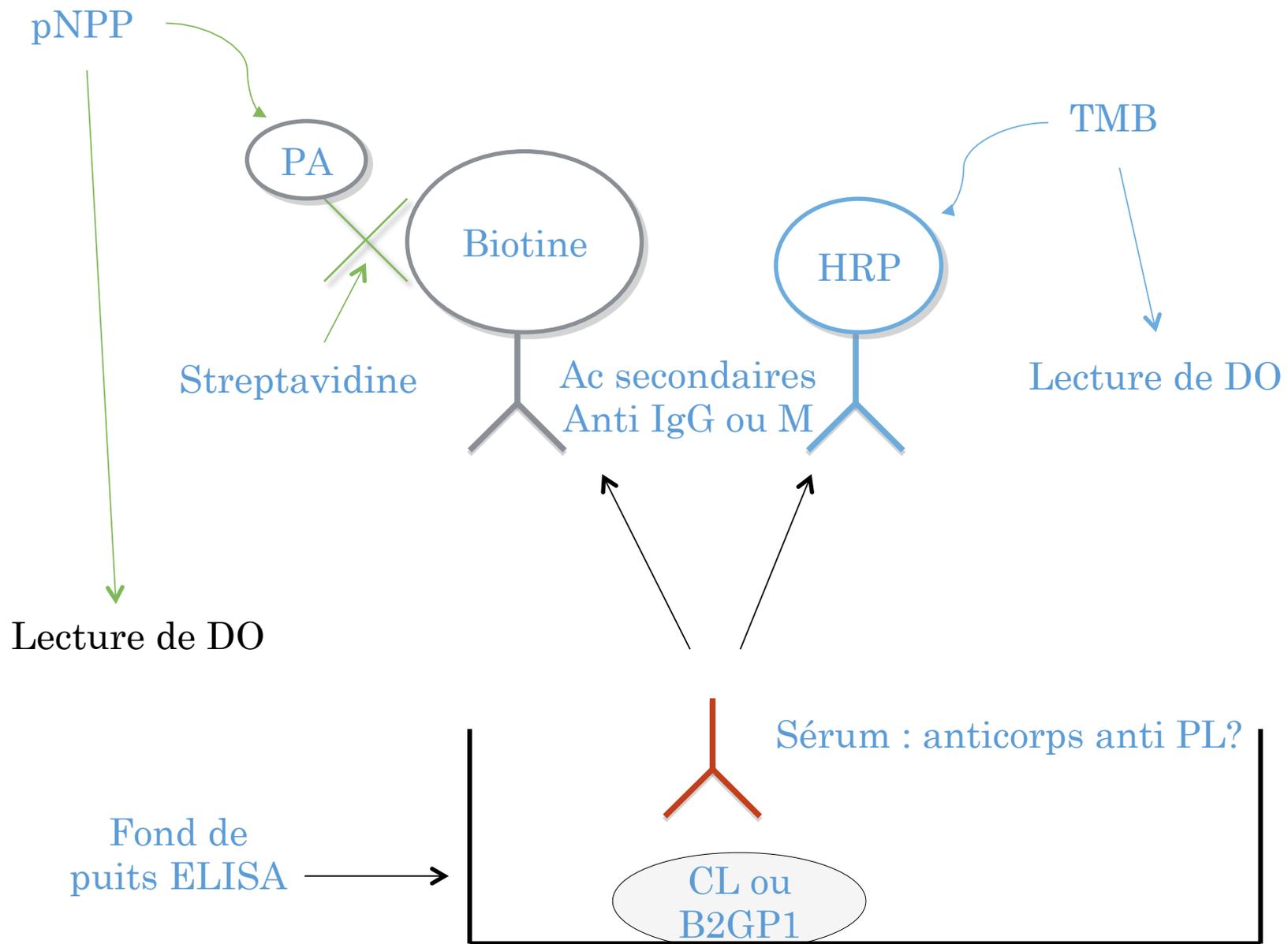




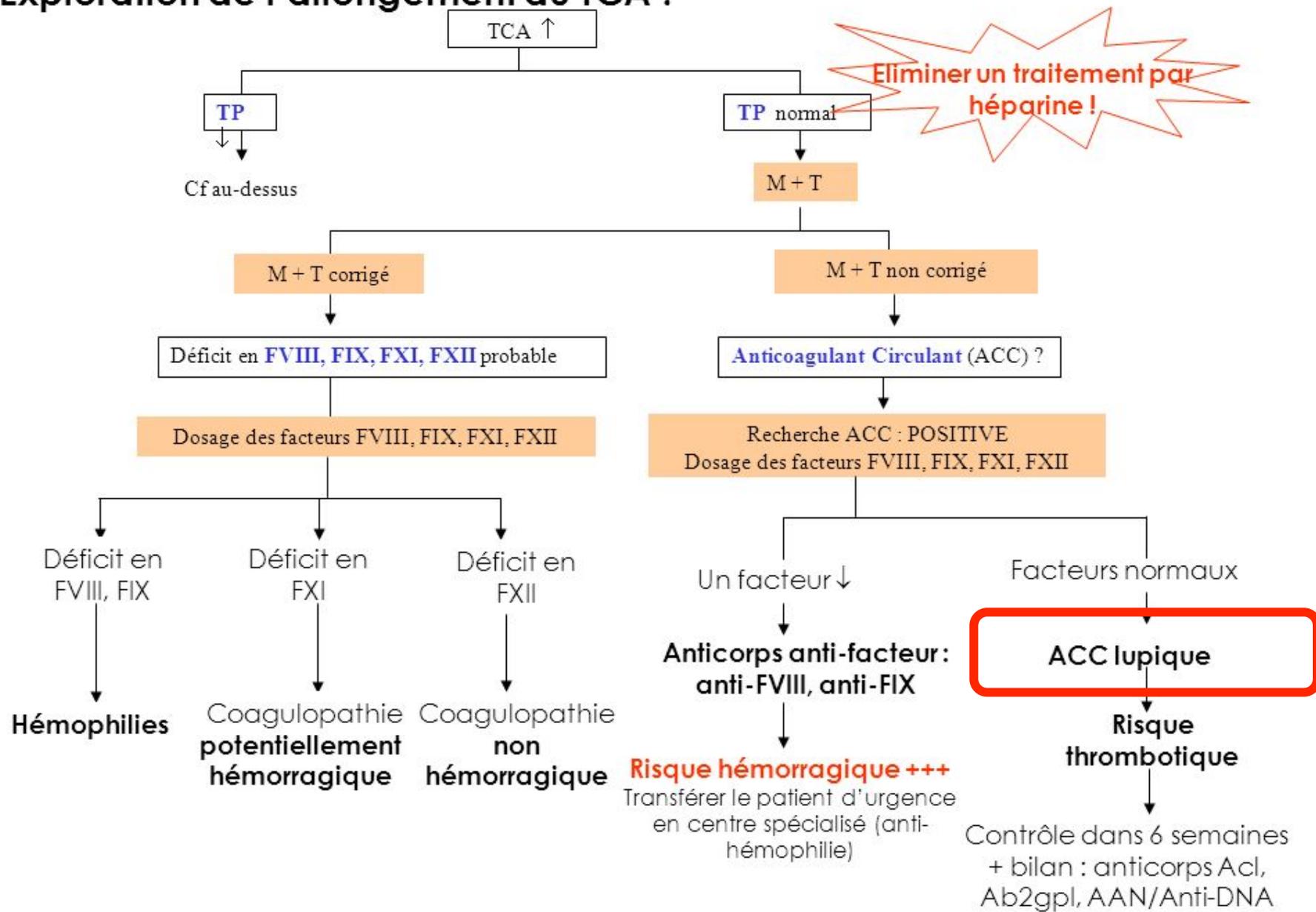
# En médecine

Anticorps anticardiolipine	ELISA sur plaques recouvertes de cardiolipine et b <sub>2</sub> -GPI bovine. La fixation des anticardiolipines du syndrome des antiphospholipides est dépendante de la présence de b <sub>2</sub> -GPI, alors qu'elle est inhibée si les anticardiolipines sont liées à une infection
Anticorps anti-b <sub>2</sub> -glycoprotéine I	ELISA sur plaques recouvertes de b <sub>2</sub> -GPI d'origine humaine
Anticoagulant lupique	<p>Rechercher une prolongation de la coagulation par au moins deux tests différents dépendant des phospholipides</p> <p>Au moins un de ces tests doit être basé sur des faibles concentrations de phospholipides, (temps de prothrombine dilué, temps de thromboplastine partiel dilué, temps de silice colloïdal, temps de kaolin, temps de Russel dilué)</p> <p>Ces deux tests doivent explorer des voies distinctes de la coagulation. La présence d'un anticoagulant lupique est exclue uniquement si ces deux tests sont dans les normes</p> <p>Si un des tests est prolongé, tester la non-correction du temps de coagulation lors du mélange avec le plasma d'un autre patient</p> <p>Confirmer la présence d'un anticoagulant lupique en corrigeant le temps de coagulation par un ajout de phospholipides en excès</p>

**Tableau 1. Méthodes de détection des anticorps antiphospholipides.**



# Exploration de l'allongement du TCA :



# Conséquences cliniques

Ou « quand demander la recherche d'APL ? »

# Thromboses

- **Thromboses veineuses**

- Territoire inhabituel
- Caractère récidivant
- Absence d'autres facteurs de risque

- **Thromboses artérielles**

- « Tous les territoires artériels peuvent être concerné »
- Territoire carotidien +++

- **Autres : atteintes valvulaires (endocardite de Libman-Sachs), coronariennes, thrombus intracardiaque, HTAP...**

# Syndrome obstétrical

- Conséquence de l'ischémie placentaire +++ par infarctus localisé
- Clinique :
  - Pertes embryonnaires (FCS, mort fœtales in utéro)
  - Eclampsie
  - HELLP ...
- Signes indirects :
  - Anatomopathologie de placenta : vasculopathies thrombotiques avec infarctus
  - NOTCH (doppler utérin) pathologique

# Critères de Sapporo du SAPL

## **Thrombose vasculaire**

- $\geq 1$  épisode(s) clinique(s) de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux, dans un tissu ou un organe. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif (imagerie adaptée ou histologie). Pour la confirmation histologique, la thrombose doit être présente sans évidence d'inflammation de la paroi vasculaire

## **Problème obstétrical**

- a.  $\geq 1$  épisode(s) de mort fœtale inexplicée à  $\geq 10$  SG (avec fœtus normal à US ou examen direct)
- b.  $\geq 1$  épisode(s) de naissance prématurée de nouveau-né normal avant 34 SG en raison de: 1) éclampsie ou prééclampsie sévère, ou 2) insuffisance placentaire reconnue
- c.  $\geq 3$  épisodes d'avortus spontanés consécutifs inexplicés avant 10 SG (après exclusion de problèmes hormonaux ou anatomiques maternels, de causes chromosomiques maternelles ou paternelles)

**Lupus anticoagulant**, présent dans le plasma, lors de deux mesures ou plus, à minimum 12 semaines de distance, dont la détection s'est faite en conformité avec les recommandations de l'«International Society on Thrombosis and Haemostasis»

**Anticorps anticardiolipines**, d'isotype IgG et/ou IgM, présents dans le plasma ou le sérum, à des titres moyens ou élevés (c'est-à-dire  $> 40$  GPL ou MPL, ou  $> 99^{\text{e}}$  percentile), lors de deux mesures ou plus, à minimum 12 semaines de distance, déterminés par méthode de type ELISA

**Anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine I**, d'isotype IgG et/ou IgM, présents dans le plasma ou le sérum (à un titre  $> 99^{\text{e}}$  percentile), lors de deux mesures ou plus, à minimum 12 semaines de distance, déterminés par méthode de type ELISA, en accord avec les procédures en vigueur

SAPL

1 critère clinique (*au moins*)

+

1 critère biologique (*au moins*)

# Situations devant faire demander les APL

- **Thromboses veineuses inexplicées**
  - Récidivantes (> 2 épisodes)
  - Sièges inhabituels (1<sup>er</sup> épisode)
- **Thromboses artérielles du sujet jeune (< 45ans)**
  - Ou > 2 thromboses artérielles entre 45 et 65 ans
- **Fausses-couches répétées (3)**, mort fœtale in utero (1), RCIU, prééclampsie...
- Découverte d'un allongement spontané du TCA (bilan préopératoire par exemple)
- Thrombopénie inexplicée
- Divers :
  - Livédo racemosa
  - Diagnostic de lupus
  - Découverte d'une sérologie syphilitique dissociée
  - Endocardite avant 45 ans à bilan étiologique négatif

# Diagnostiques syndromiques

Patiente de 43 ans



Syndrome de  
Sneddon



Endocardite non infectieuse



Présence d'un ou plusieurs APL



**Endocardite de Libman-Sacks**

# Prescription raisonnée ...

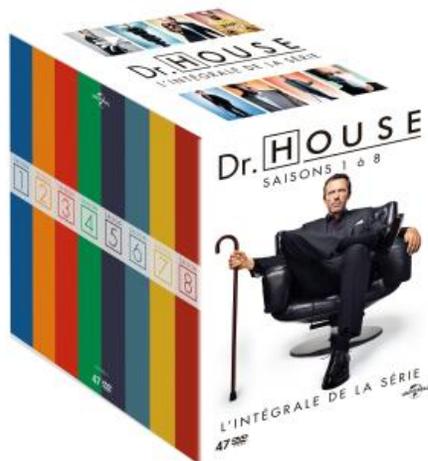
Anticoagulant lupique (LA) : B25+B20 soit 12,15 €

Anticorps anti- $\beta$ 2-GPI : B70 soit 18,9 €

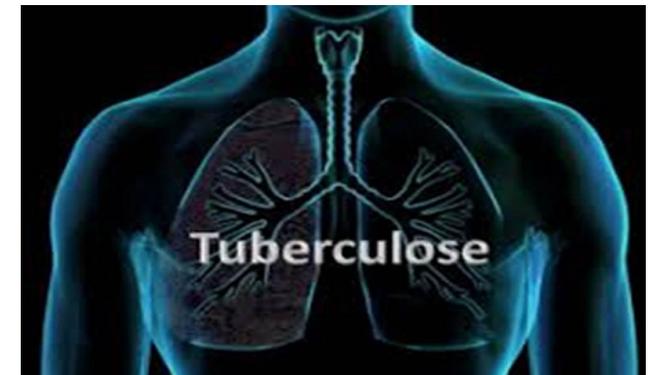
Anticorps anticardiolipine (ACL) : B70 soit 18,9 €

**Au total : bilan « basique » de recherche des aPL : 49,95 euros !**

**Soit :**



50 j de traitement



1 mois de traitement au  
Bangladesh

# Un contre-exemple ...

- Patiente de 19 ans consultant sa gynécologue pour instauration d'une contraception, habitant dans l'Ardèche
- Pas d'ATCD personnel, mais ATCD maternelle de phlébite étiquetée « idiopathique »
- Bilan paraclinique : APL, ACC, mutation facteur II et V, homocystéine...
- **ACC positif** (laboratoire extérieur au CHU)
- Consultation médecine interne
- Pas de signes cliniques, recontrôle avec prélèvement dans de bonnes conditions négatif ...

# Autres APL ...

- IgM et IgG anti prothrombine
- IgM et IgG anti phosphatidyléthanolamine
- IgM et IgG anti annexine V
- *Intérêt des IgA ?*



# Pourquoi contrôler à 12 semaines ?

- **Prévalence dans la population des aPL : 5% !!**
- Prévalence du SAPL : prévalence entre 1/5000 et 1/10000
- Prévalence ACC = anti CL
- *Chez le sujet âgé : présence d'aCL à titre faible chez plus de 50% des patients ...*

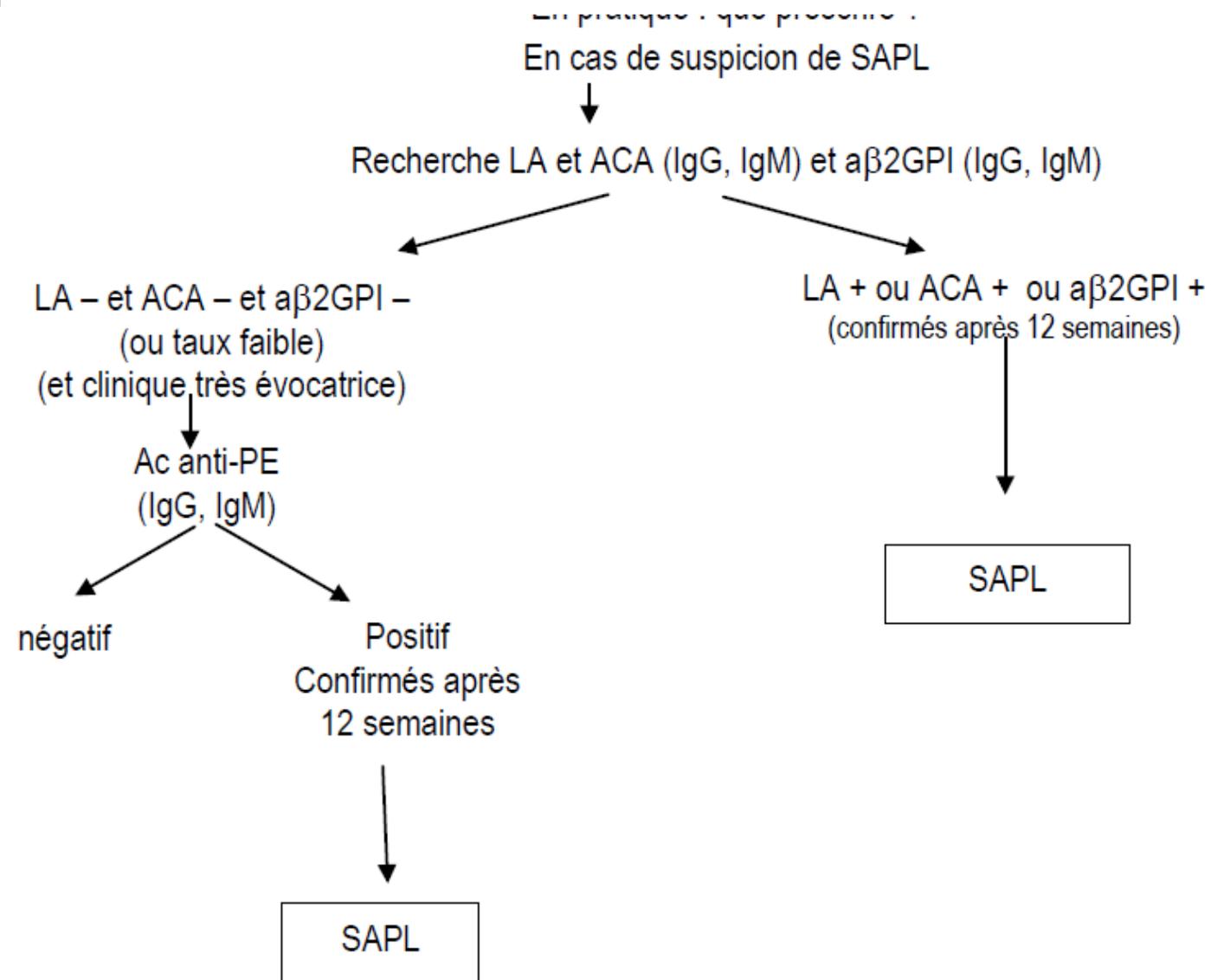
**Dans seulement 0,5 à 1% des cas, l'aPL sera persistant et pathogène  
témoignant d'un SAPL**

## Tableau 1 : Situations cliniques auxquelles des aPL peuvent être associés

(Piette JC. Lupus 1996 ;5 :354)

- SAPL primaire
- SAPL associé au LES
- Présence isolée d'aPL
  - Sujets asymptomatiques, notamment entourage familial de SAPL
  - Maladies auto-immunes :
    - LES sans SAPL
    - Polyarthrite rhizomélique, Horton/pseudopolyarthrite rhizomélique, sclérodémie, Gougerot-Sjögren, polychondrite, thrombopénie auto-immune, thyroïdite, sclérose en plaques
  - Traitement inducteur :
    - procaïnamide, phénothiazines, hydantoïnes, quinidine, hydralazine, bêtabloquants, interféron alpha...
  - Infections : viroses aiguës, VIH, hépatite C, syphilis, Lyme, tuberculose, paludisme...
  - Cancers solides, hémopathies malignes, immunoglobulines monoclonales
  - Divers : sarcoïdose, maladie de Crohn, spondylarthropathies, diabète insulino-dépendant, insuffisance rénale terminale, insuffisance hépatocellulaire aiguë, éthylisme chronique, maladie périodique, stérilité, CIVD
  - Artériosclérose précoce et accélérée

# En pratique



# Quelques pièges du dosage...

- Techniques de dosage pas toujours standardisée
  - Technique ELISA habituellement
  - Différents coffrets disponibles dans le commerce
- **Recherche d'anticoagulant circulant : tests fonctionnels**
  - Augmentation du TCA
  - Test au venin de vipère dilué (DRVVT)
  - Test de correction par le plasma témoin (index de Rosner)
  - ...

# Devant un allongement du TCA

- Vérifier TP et TQ
- Éliminer un déficit de la voie endogène
- Rechercher un déficit en facteur
  - II
  - IV
  - IX
  - X

Traitement(s)

1.1. Un contrôle strict des facteurs de risque cardio-vasculaires devrait être obtenu chez tous les patients avec un profil d'aPL à haut risque	Non-coté
1.2. Les experts recommandent que tous les patients ayant des aPL aient une thromboprophylaxie par HBPM préventive en cas de chirurgie, immobilisation prolongée et de post-partum	1C
2.1. Les patients lupiques devraient avoir des recherches régulières d'aPL	Non-coté
2.2. Les auteurs recommandent que les patients ayant un lupus et, soit un ACC, soit des aCL persistants à un taux moyen ou élevé, aient une thromboprophylaxie par hydroxychloroquine (1) et aspirine à dose antiagrégante (2)	1B (1)* 2B (2)

<p>4.1. Les experts recommandent que les patients ayant une thrombose veineuse ou artérielle et des aPL ne remplissant pas les critères de classification pour le SAPL (donc ayant des titres faibles ou des aPL non persistants), soient pris en charge de la même façon que s'ils n'avaient pas d'aPL</p>	<p>1C</p>
<p>4.2. Les auteurs recommandent que les patients ayant un SAPL défini et un 1ier épisode de thrombose veineuse reçoivent des AVK avec un objectif d'INR entre 2 et 3</p>	<p>1 B</p>
<p>4.3. Les patients ayant un SAPL défini et une thrombose artérielle devraient être traités par AVK avec un objectif d'INR supérieur à 3 ou par aspirine à dose antiagrégante et AVK avec un objectif d'INR entre 2 et 3*</p>	<p>Non-coté du fait d'un manque de consensus</p>
<p>4.4. Une estimation du risque hémorragique devrait être faite avant de prescrire des AVK avec un objectif d'INR supérieur à 3 ou une combinaison d'aspirine et d'AVK (non coté)</p>	<p>Non-coté</p>
<p>4.5. Les patients non lupiques, ayant un premier épisode d'AVC (embols d'origine cardiaque exclus) avec un profil d'aPL à faible risque et ayant un facteur déclenchant réversible, peuvent être traités par aspirine à dose antiagrégante.</p>	<p>Non-coté</p>
<p>5.1. Les experts recommandent que les patients ayant un SAPL défini avec thrombose soient traités de façon indéfinie par anticoagulants</p>	<p>1C</p>
<p>5.2. En cas de premier épisode de thrombose veineuse avec un profil d'aPL à faible risque, et, avec un facteur déclenchant identifié et transitoire, l'anticoagulation pourrait être limitée à 3 à 6 mois</p>	<p>Non-coté</p>

# SAPL obstétrical

ATCD obstétricaux	ATCD de thrombose	Traitement pendant la grossesse	Postpartum
Non	Non	Aspirine seule	HBPM à dose préventive (4 à 6 semaines)
Oui	Non	Aspirine + HBPM à dose préventive <sup>a</sup>	HBPM à dose préventive (4 à 6 semaines)
Oui ou non	Oui	Aspirine + HBPM (curative) <sup>b</sup>	Poursuite HBPM avec relais AVK par warfarine <sup>c</sup>

# Intérêt de l'hydroxychloroquine!

## Take-home message

- Hydroxychloroquine addition to conventionnal APS treatment could ameliorate the obstetrical outcome in refractory obstetrical APS patients.

Merci de votre attention !



Des questions ?