



Syndrome des anticorps anti-phospholipides : critères diagnostiques et conduite à tenir pratique au laboratoire

Antiphospholipid syndrome: diagnostic criteria and practical laboratory management

Mouna Samouche, Mohamed Bilal Mounni, Houda Elasri,
Imane Tlamçani, Moncef Hassani Amrani
Laboratoire d'hématologie, CHU Hassan II de Fès

RESUME: Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par un état d'hypercoagulabilité secondaire à la présence d'auto-anticorps antiphospholipides (aPL) persistants. Ses principales manifestations sont la thrombose (artérielle, veineuse ou microvasculaire) associées ou non à la morbidité gravidique.

Le SAPL peut être primaire isolé ou secondaire, associé à d'autres maladies auto-immunes, le plus souvent le lupus érythémateux systémique (LES).

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de ces aPL soit par prolongation de tests de coagulation phospholipides dépendants (pour l'anticoagulant lupique : LA) soit par des tests immuno-enzymatique en phase solide (ELISA) pour les anticorps anticardiolipine (aCL) et anti-bêta-2-glycoprotéine I (aβ2GPI).

L'objectif de cette mise au point est de détailler les critères diagnostiques cliniques et biologiques du SAPL et les différents tests effectués au laboratoire pour la détection des aPL.

MOTS-CLÉS: Anticorps antiphospholipides, Lupus anticoagulant, Anticorps anticardiolipine, Anti-β2-glycoprotéine I, Thrombose.

ABSTRACT: Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by an hypercoagulable state caused by the presence of persistent antiphospholipid autoantibodies (aPL). Its main manifestations are thrombosis (arterial, venous or microvascular) associated or not with pregnancy morbidity.

APS may be isolated (primary APS) or associated with other autoimmune diseases, mainly systemic lupus erythematosus (SLE) (secondary APS).

Biological tests allows the detection of these aPLs either by prolongation of phospholipid-dependent coagulation tests, for the lupus anticoagulant (LA) or by enzyme-linked immunosorbent assays for anti-cardiolipin (aCL) and anti-β2 glycoprotein I antibodies (aβ2GPI).

The objective of this update is to detail the clinical and biological APS criteria and the different laboratory tests allowing the detection of aPLs.

KEYWORDS: Antiphospholipid antibody, Lupus anticoagulant, Anticardiolipin antibody, Anti-β2-glycoprotéine I, Thrombosis.

Received 06 May, 2022; Revised 18 May, 2022; Accepted 20 May, 2022 © The author(s) 2022.

Published with open access at www.questjournals.org

I. INTRODUCTION

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie thrombo-inflammatoire auto-immune systémique, dans lequel le système immunitaire de l'organisme attaque les protéines liées aux phospholipides, provoquant ainsi des thromboses veineuses ou artérielles récurrentes, qui peuvent affecter tous les lits

vasculaires de l'organisme. Les veines profondes des membres inférieurs, la circulation artérielle du cerveau et du trophoblaste sont les sites les plus fréquemment affectés [1,2,3].

Le SAPL peut être primaire ou secondaire, combiné à d'autres maladies auto-immunes, le plus souvent le lupus érythémateux systémique (LES). Sa prévalence est estimée à 1 sur 2000 dans la population générale. On estime qu'il est à l'origine de 6 % de morbidité prénatale, de 13,5 % des accidents vasculaires cérébraux, de 11 % des infarctus du myocarde et de 9,5 % des thromboses veineuses profondes [4,5].

Le SAPL catastrophique (CAPS) est une variante rare et potentiellement mortelle (30-50%) du SAPL. Il se caractérise par le développement aigu de multiples thromboses entraînant la défaillance de trois organes ou plus en moins d'une semaine [6].

Dans cette revue, nous récapitulons les concepts actuels de diagnostic du SAPL et de conduite à tenir au laboratoire en se basant sur des recommandations internationales et des preuves pratiques.

II. PHYSIOPATHOLOGIE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES (FIGURE 1)

Les aPL sont des auto-anticorps dirigés contre les glycoprotéines affines pour les phospholipides, les « cofacteurs » : les deux premiers cofacteurs identifiés ont été la $\beta 2$ -glycoprotéine I et la prothrombine : facteur II [7] ; Les trois principaux auto-anticorps antiphospholipides (aPL) sont : anti-lupus anticoagulant (LA), anticardiolipine (aCL) et anti-bêta-2 glycoprotéine I (a $\beta 2$ GPI). La liaison des aPL à ces glycoprotéines entraîne donc une activation et signalisation cellulaire délétère. Le type de cellule activée produira la symptomatologie. Celle-ci est déclenchée par un facteur aigu surajouté. Il s'agit de l'hypothèse à deux coups, le premier coup consiste en le développement des aPL lors de l'exposition à un déclencheur externe, tel qu'un agent infectieux, par un mécanisme de mimétisme moléculaire. Après la formation de l'aPL, un " second coup " est donc nécessaire [7].

Les aPL activent les cellules endothéliales en interférant avec les voies anticoagulantes et fibrinolytiques, les monocytes et les neutrophiles, en interférant avec le rôle de la $\beta 2$ GPI en tant que régulateur de la cascade du complément entraînant la génération du C5a et donc l'expression du facteur tissulaire, 'initiateur clé de la voie de coagulation extrinsèque [8,9].

Les aPL induisent aussi l'activation des plaquettes avec libération de thromboxane A2 et de facteur plaquettaire et augmentation de l'adhésivité plaquettaire [10-12].

L'activation des plaquettes, des monocytes et des cellules endothéliales vasculaires est responsable de manifestations thrombotiques. Tandis que l'activation des cellules trophoblastiques est responsable de pathologies obstétricales [13].

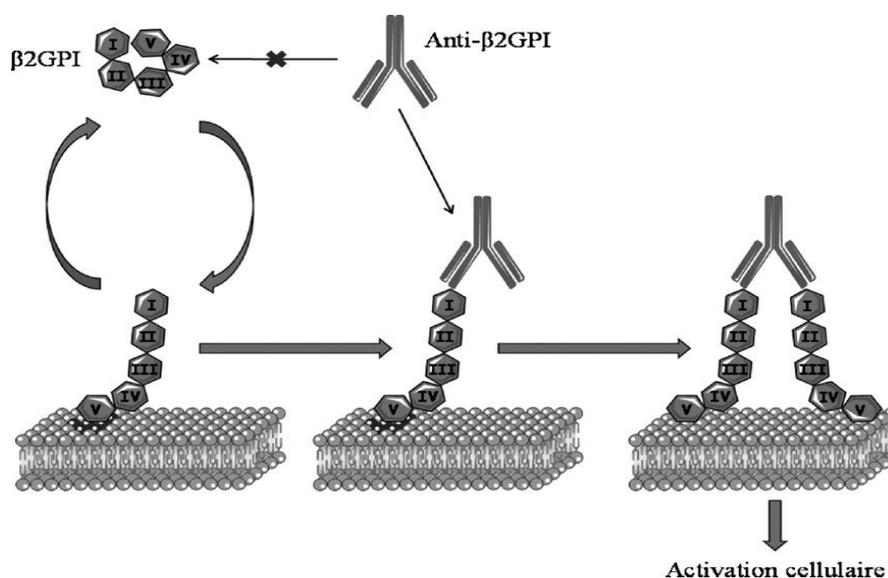


Figure 1 : Modèle général d'activation cellulaire par les anti- $\beta 2$ GPI [21].

Changement de forme de la $\beta 2$ GPI lors de sa liaison aux phospholipides (PL) membranaires. Le complexe $\beta 2$ GPI-PL est une cible antigénique pour les anticorps aPL. La liaison des aPL induit une dimérisation de la $\beta 2$ GPI et une activation cellulaire.

Critères Sapporo de diagnostic (tableau I)

Les premiers critères ont été publiés en 1999, puis mis à jour. Ils sont de deux types :

Pour le SAPL thrombotique, les critères cliniques adoptés sont : la thrombose veineuse profonde, ou artérielle à paroi saine (accident ischémique transitoire (AIT), accident vasculaire cérébral (AVC), infarctus du myocarde (IDM)) ou microvasculaire (prouvée par biopsie) [8,14,15].

Pour le SAPL obstétrical : la survenue d'une mort fœtale intra-utérine après 10 SA (morphologie du fœtus normale), d'un accouchement prématuré avant 34 semaines, dû à une pré-éclampsie ou à une insuffisance placentaire, ou de trois fausses couches consécutives inexplicables [15,16].

Autres manifestations en dehors des critères de Sapporo

Ils sont actuellement très discutés [17]. Il s'agit de : la néphropathie qui associe des lésions de microangiopathie thrombotique (MAT) à des lésions vaso-occlusives ; Les complications cardiaques, en particulier les végétations ou l'épaississement valvulaire ; Les manifestations dermatologiques (livedo reticularis) ; Les manifestations neurologiques avec dysfonction cognitive sans AVC associé ou non à une atteinte de la matière blanche sous-corticale [15, 18, 19, 20].

Syndrome catastrophique des antiphospholipides

Il se caractérise par l'installation d'une défaillance multiviscérale (au moins trois organes) en moins d'une semaine, secondaire à la survenue de thromboses microcirculatoires multiples souvent suite à un facteur déclenchant type infection, chirurgie, arrêt des anticoagulants [16].

III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU SAPL (TABLEAU I)

Le diagnostic du SAPL repose sur la détection d'anticorps antiphospholipides (aPL) (IgG, IgM) continûment positifs ; il s'agit d'anticoagulant lupique (LA), d'anti-cardiolipine (aCL) ou d'anti-bêta-2-glycoprotéine 1 (a β 2GPI). Les critères exigent un nouveau test positif 12 semaines après le test positif initial dans le but d'exclure les anticorps cliniquement insignifiants ou transitoires sans valeur clinique [22]. (Figure 2)

Il est important que les trois tests aPL (LA, aCL et a β 2GPI) soient réalisés permettant de définir différents profils de positivité qui sont directement corrélés au risque thrombotique [23,24]. (Tableau III)



Figure 2 : principes généraux du diagnostic du SAPL

Anticoagulant lupique LA (Tableau II)

C'est le prédicteur le plus solide : Il est plus spécifique mais moins sensible que les anticorps anti-cardiolipine pour prédire la thrombose. Un test de lupus anticoagulant positif est observé chez 20 % des patients présentant des anticorps anticardiolipine, et des anticorps anticardiolipine sont observés chez 80 % des patients présentant un test de lupus anticoagulant positif [25].

Ce test comporte trois étapes successives [13] : (Figure 3)

- 1- Le dépistage, qui révèle l'allongement du temps de coagulation dépendant des PL.
 - 2- La mise en évidence d'une activité inhibitrice : absence de correction de l'allongement (ou correction partielle) après mélange du plasma du patient avec un pool de plasma normal ; Ce qui prouve qu'il n'est pas dû à une déficience des facteurs de coagulation, mais plutôt à la présence d'un inhibiteur de la coagulation.
 - 3- La confirmation de la dépendance aux PL : l'allongement est corrigé par l'ajout d'un excès de PL.
- Pour le dépistage, on utilise au moins deux tests phospholipides dépendants explorant des étapes différentes de la coagulation plasmatique :

-Le test au venin de vipère de Russell dilué (dRVVT), décrit en 1986, est le plus souvent utilisé. Ce test utilise du venin qui active directement le FX, en contournant le FVIII et le FIX. Par conséquent, il présente moins de faux positifs causés par les déficiences en facteurs et il est privilégié pendant la grossesse [5, 13].

-le temps de céphaline activée (TCA) : sa sensibilité varie en fonction de la composition du réactif en phospholipides. Par conséquent un TCA normal n'élimine pas la présence de LA dans l'échantillon. Le TCA dilué (TCAd) utilise de faibles concentrations de réactifs phospholipidiques [5].

-le temps de Quick (TQ) est rarement perturbé car il est réalisé avec un excès de thromboplastine. Le temps de thromboplastine diluée (TTD) utilise une forte dilution de la thromboplastine. Il est donc plus sensible

mais non spécifique vu qu'il peut être perturbé par la présence d'héparine ou d'anticorps anti-facteur VIII et dans les hyperfibrinogénémies [5].

Anticorps anticardioline (aCL) et anticorps anti-bêta-2-glycoprotéine I (aβ2GPI) (Tableau II)

Les anticorps anti-cardiolipine et anti-bêta-2-glycoprotéine I sont évalués par un test immuno-enzymatique en phase solide (ELISA). Les tests courants incluent des tests pour les isotypes IgG et IgM. Les anticorps IgG sont mieux corrélés aux manifestations cliniques que les IgM ou les IgA. Actuellement on note l'émergence des IgG spécifiques dirigées contre le domaine I de la β2GPI.

Les résultats des IgG et IgM sont généralement exprimés en unités de GPL et de MPL reconnues au niveau international et obtenues à l'aide de calibrateurs d'IgG et d'IgM standardisés. Un résultat positif selon les critères de classification actuels est défini comme un titre moyen ou élevé de plus de 40 unités GPL ou MPL ou supérieur au 99e percentile de la distribution d'un groupe témoin d'au moins 50 individus [14,24]. Il faut noter qu'il existe une forte variabilité inter-laboratoires, inter-trousses commerciales, et intra-individuelle [13].

Anticorps antiphosphatidyl éthanolamine :

Ils sont moins documentés que ceux dirigés contre les phospholipides anioniques. Des études récentes ont toutefois montré que ces anticorps sont retrouvés dans un contexte clinique évocateur en absence d'autres aPL [26].

Tableau I : récapitulatif des critères cliniques et biologiques du SAPL [8,13, 17]

Critères cliniques
<ul style="list-style-type: none"> • Thrombose vasculaire : ≥1 épisode clinique de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux.
<ul style="list-style-type: none"> • Morbidité gravidique : <ol style="list-style-type: none"> a. ≥1 MFIU d'un fœtus morphologiquement normal à ≥10 semaines de gestation. b. ≥1 accouchement prématuré d'un fœtus morphologiquement normal à <34 semaines de gestation en raison de : prééclampsie ou éclampsie sévère définie selon la définition standard ou caractéristiques reconnues d'insuffisance placentaire c. ≥3 fausses couches consécutives inexplicées à <10 semaines de gestation. Facteurs maternels et paternels (anomalies anatomiques, hormonales ou chromosomiques) exclus.
Critères de laboratoire
<ul style="list-style-type: none"> • Lupus anticoagulant persistant dans le plasma • Anticorps anticardioline d'isotype IgG ou IgM dans le plasma à titre moyen ou élevé >40 U/mL ELISA • Anti-bêta-2-glycoprotéine I d'isotype IgG ou IgM dans le plasma à titre moyen ou élevé ELISA

De nouveaux critères (amendements de Sydney 2005) permettent de distinguer différents sous-groupes de SAPL. (Figure 2)

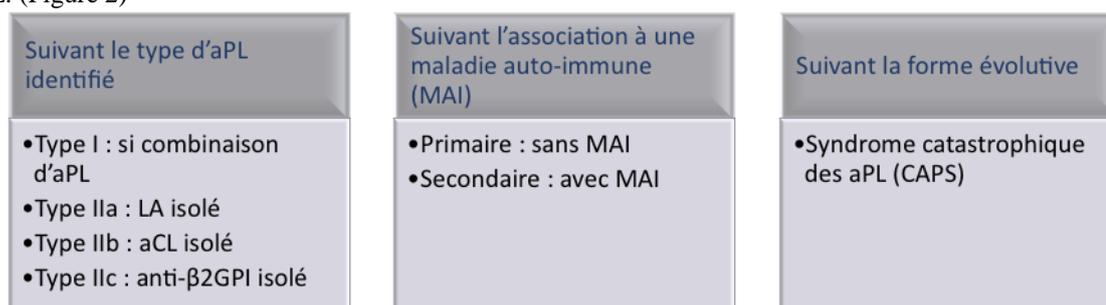


Figure 2 : nouveaux critères de classification du SAPL (critères de Sydney) [14]

Tableau II : méthodes de détection des anticorps anti-phospholipides [14,27]

Anticorps anticardioline	ELISA sur plaques recouvertes de cardiolipine et β2GPI bovine. La fixation des anticardiolipines du SAPL est dépendante de la présence de β2GPI, alors qu'elle est inhibée si les anticardiolipines sont liées à une infection.
Anticorps anti-β2 glycoprotéine I	ELISA sur plaques de recouvertes de β2GPI d'origine humaine.
Anticoagulant lupique	1- Prolongation de la coagulation attestée par au moins l'un des tests in vitro suivants, dépendants des phospholipides : - Voie extrinsèque : temps de prothrombine dilué (dTP)

	<ul style="list-style-type: none"> - Voie intrinsèque : temps de céphaline activé (TCA) - Voie finale commune : temps de Russel dilué (DRVVT), en particulier. 2- Absence de correction de la prolongation des tests par mélange de l'échantillon avec le plasma d'un sujet normal. 3- Correction par adjonction de phospholipides en excès.
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

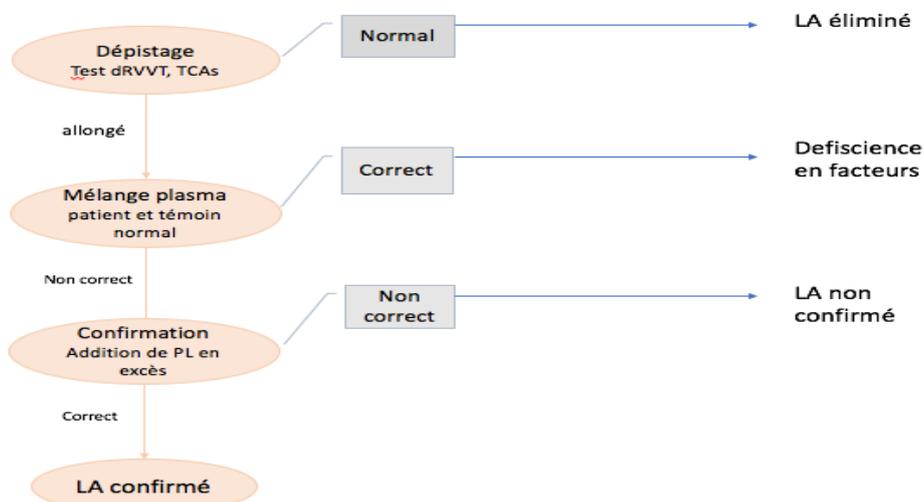


Figure 3 : représentation schématique du test anticoagulant lupique [13]

Tableau III : groupes de patients en fonction du risque thrombotique [23]

Patients à fort risque thrombotique et résistance au traitement antithrombotique	<ul style="list-style-type: none"> - Les triples positifs pour les aPL (LA, aCL et aβ2GPI surtout IgG) -IgG dirigées contre le domaine 1 de la β2Gp1
Patients à faible risque thrombotique	<ul style="list-style-type: none"> - patients positifs pour les aCL isolés - patients positifs pour un LA isolé - patients positifs pour des aPL d'isotype IgM

En pratique (Figure 4)

Devant une symptomatologie clinique évocatrice, les anticorps LA, aCL et aβ2-GPI doivent être recherchés en première intention. Chez 10% de patients l'isotype IgM est présent isolément [28].

En deuxième intention, chez les patients négatifs pour les trois anticorps précédents, on recherche la présence d'anticorps antiphosphatidyl éthanolamine. Ils peuvent être les seuls présents chez des patients avec une symptomatologie de SAPL [28].

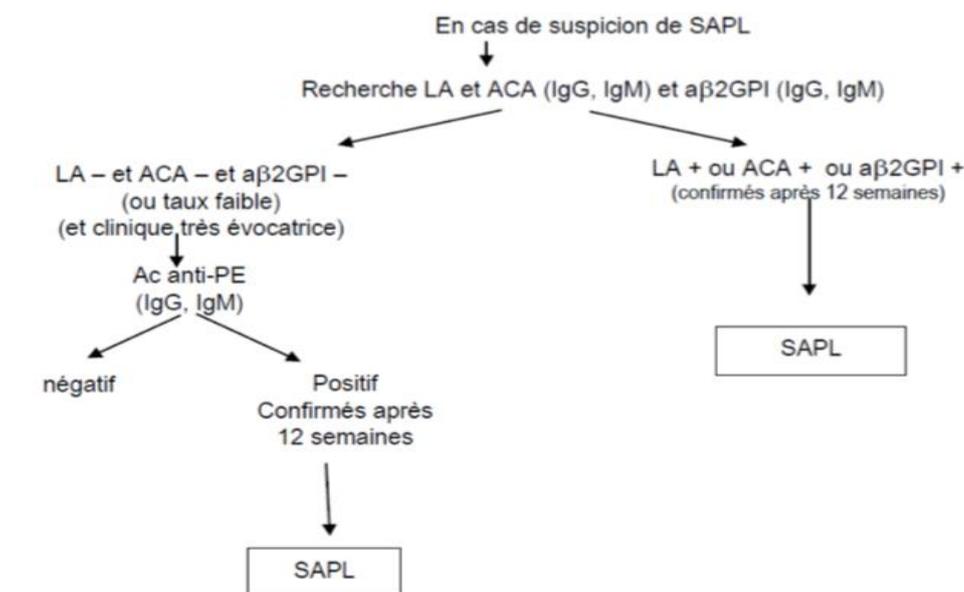


Figure 4 : stratégie pratique de l'exploration du SAPL [28].

IV. CONCLUSION

Le SAPL est une thrombophilie auto-immune chronique acquise qui, malgré une prise en charge optimale, peut évoluer vers des événements thromboemboliques récurrents, affectant le pronostic à long terme et la qualité de vie.

Les critères cités n'ont pas été conçus comme des exigences pour le diagnostic du SAPL. Ils ont plutôt été conçus pour fournir une définition uniforme et standard du SAPL.

En pratique, certains patients peuvent être diagnostiqués pour un SAPL sans répondre aux critères stricts de l'étude. D'autres patients atteints du SAPL peuvent présenter des résultats positifs à des tests de laboratoire "non critères" et justifier un traitement.

REFERENCES

- [1]. Schreiber K, Sciascia S, deGroot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz- Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:17103.
- [2]. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1011–1018.
- [3]. K.M.J Devreese, T. Ortel, V. Pengo, B. De Laat, Subcommittee on Lupus Anticoagulant/ Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 16 (4) (2018) 809–813.
- [4]. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1545-1552.
- [5]. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011;118: 4714–4718.
- [6]. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the international CAPS registry. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 1120–1124.
- [7]. Bevers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RF. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost.* 1991;66(6):629–632.
- [8]. Lucia R. Wolgast, MD. Antiphospholipid Syndrome. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition) Clinical and Laboratory Aspects* 2019;655-667.
- [9]. G. Girardi, J. Berman, P. Redecha, et al., Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome, *J. Clin. Invest.* 112 (2003) 1644–1654.
- [10]. Lopez-Pedraza C, Barbarroja N, Jimenez-Gomez Y, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of atherothrombosis associated with anti-phospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: new therapeutic approaches. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2096–2108.
- [11]. Zhang W, Gao F, Lu D, et al. Anti-β2 glycoprotein I antibodies in complex with β2 glycoprotein I induce platelet activation via two receptors: apolipoprotein E receptor 2' and glycoprotein I bα. *Front Med.* 2016;10(1):76–84.
- [12]. Bontadi A, Ruffatti A, Falcinelli E, et al. Platelet and endothelial activation in catastrophic and quiescent antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2013;109(05):901–908.
- [13]. Giles, I., Cohen, H., & Ioannou, Y. Pathogenesis of Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes* 2019; 324–337.
- [14]. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
- [15]. Yu Zuo1, Hui Shi1,2, Chun Li3, Jason S. Knight. Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective. *Chinese Medical Journal (2020)*;133(8)
- [16]. Agmon-Levin N, Tincani A, Shoenfeld Y. Antiphospholipid Syndrome. *The Autoimmune Diseases* (2014):481–493.

- [17]. Mia Rodziewicz, David P. D'Cruz. An update on the management of antiphospholipid syndrome . Ther Adv Musculoskel Dis 2020;(12): 1–10.
- [18]. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: Prevalence, clinical associations, and long-term outcome. Arthritis Rheum. 2004;50(8):2569–2579.
- [19]. Michelle Petri, M.D. M.P.H. Antiphospholipid Syndrome. Transl Res. 2020 November ; 225: 70–81.
- [20]. Miguel Leal Rato, Matilde Bandeira, Vasco C. Romão^{3,4} & Diana Aguiar de Sousa. Neurologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome -an Update. Current Neurology and Neuroscience Reports. (2021) 21:41.
- [21]. Masliah-Planchon J, Darnige L. Anticorps antiphospholipides et hémostase. La Revue de Médecine Interne 2012 ;33(4), 181–188.
- [22]. K.M.J.Devreese, P.G.deGroot, B.deLaat, et al.GuidancefromtheScientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. J. Thromb. Haemost. 18 (2020) 2828–2839.
- [23]. D.R.J. Arachchilage, S.J. Machin, I.J. Mackie, H. Cohen, Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. J. Thromb. Haemost. 113 (01) (2015) 13–19.
- [24]. C. Kearon, S. Parpia, F.A. Spencer, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. Blood. 131 (19) (2018) 2151–2160.
- [25]. Bustamante JG, Goyal A, Singhal M. Antiphospholipid Syndrome. 2021 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28613698.
- [26]. Sanmarco M. Is testing for antiphosphatidylethanolamine antibodies clinically useful? Curr Rheumatol Rep 2011;13:81–5.
- [27]. De Laat B, Derksen RH, Reber G, Musial J, Swadzba J, Bozic B, et al. An international multicentre-laboratory evaluation of a new assay to detect specifically lupus anticoagulants dependent on the presence of anti-beta 2-glycoprotein autoantibodies. J Thromb Haemost 2011 ;9:149–53.
- [28]. Sibilia, J. Syndrome des antiphospholipides : pourquoi faut-il y penser et comment faire le diagnostic ? Revue Du Rhumatisme 2003;70(3), 228–234.